

STRUČNI RAD • PROFESSIONAL PAPER

Antimikrobna rezistencija u veterinarskoj medicini: uloga prakse i strategije kontrole

Indira Mujezinović^{1*}, Muhamed Smajlović², Enida Članjak-Kudra², Vitomir Čupić³, Ahmed Smajlović¹

¹ Katedra za temeljne nauke veterinarske medicine, Veterinarski fakultet, Univerzitet u Sarajevu, Sarajevo/Bosna i Hercegovina

² Katedra za sigurnost hrane i zaštitu okoliša, Veterinarski fakultet, Univerzitet u Sarajevu, Sarajevo/Bosna i Hercegovina

³ Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu i član Akademije veterinarske medicine, redovni profesor u penziji

***Autor odgovoran za korespondenciju:**
prof. dr. Indira Mujezinović

Adresa: UNSA-Veterinarski fakultet, Zmaja od Bosne 90, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Telefon: +387 33 658093

ORCID: 0000-0003-3082-8821

E-mail:

indira.mujezinovic@vfs.unsa.ba

Kako citirati ovaj članak:

Mujezinović I, Smajlović M, Članjak-Kudra E, Čupić V, Smajlović A. 2026. Antimikrobna rezistencija u veterinarskoj medicini: uloga prakse i strategije kontrole. Veterinaria, 75(2), 159-77.

SAŽETAK

Antimikrobna rezistencija (AMR) predstavlja sposobnost mikroorganizama (bakterija, virusa, gljivica i parazita) da prežive ili se razmnožavaju u prisustvu antimikrobnog lijeka koji bi ih inače inhibirao ili uništio. AMR je danas ozbiljan globalni javnozdravstveni i ekonomski problem u humanoj i veterinarskoj medicini. Nastaje usljed nepravilne, dugotrajne i intenzivne primjene antimikrobnih lijekova, uključujući profilaktičku primjenu, kao i primjenu subterapijskih doza, što omogućava selekciju bakterija otpornih na ove lijekove.

Patogeni od kliničkog značaja u veterinarskoj medicini uključuju Gram-negativne (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. i *Pseudomonas aeruginosa*) i Gram-pozitivne bakterije (*Staphylococcus* spp. i *Enterococcus* spp.), koje izazivaju infekcije kod životinja i predstavljaju zoonotski rizik.

Rezistencija može biti prirodna ili stečena. Stečena rezistencija razvija se pod selekcijskim pritiskom antibakterijskih lijekova i širi se horizontalnim ili vertikalnim prenosom gena. Ključni mehanizmi uključuju enzimsku inaktivaciju, modifikaciju ciljnog mjesta, promjene propusnosti membrane, efluksne pumpe i zaobilazanje metaboličkih puteva. Horizontalni prenos je glavni mehanizam širenja multirezistentnosti (MDR, XDR, PDR), često uz unakrsnu rezistenciju.

Prevenција i kontrola AMR temelji se na racionalnoj upotrebi antibakterijskih lijekova, mikrobiološkoj dijagnostici i antibiogramu, ograničenju kritično važnih lijekova, edukaciji i primjeni "Jedno zdravlje (One Health)" pristupa te nadzoru potrošnje kroz DDDvet i ESVAC sisteme. Dodatno, poštivanje MDK i karence u hrani životinjskog porijekla predstavlja važan segment zaštite javnog zdravlja i kontrole izloženosti ostacima lijekova.

Alternativne metode, uključujući vakcinaciju, probiotike, bakteriofage i molekularne dijagnostičke metode, doprinose smanjenju upotrebe antibakterijskih lijekova i širenja AMR.

Efikasna implementacija ovih strategija omogućava očuvanje terapijske efikasnosti i smanjenje prenosa rezistentnih bakterija sa životinja na ljude.

Ključne riječi: Antimikrobna rezistencija, veterinarska medicina, multirezistentne bakterije, racionalna upotreba antimikrobnih lijekova, strategije kontrole.

Antibakterijski lijekovi su prirodne, polusintetske ili sintetske supstance koje djeluju baktericidno ili bakteriostatski, odnosno uništavaju bakterije ili zaustavljaju njihov rast i razmnožavanje. Njihova primjena seže još prije perioda razvoja moderne medicine kada su se empirijski koristili različiti prirodni izvori s antibakterijskim svojstvima.

U ovom radu termin “antibakterijski lijekovi” obuhvata antibiotike, polusintetska i sintetska sredstva s antibakterijskim djelovanjem i koristi se kao jedinstveni termin za sve navedene grupe.

Još u doba starog Egipta utvrđeno je da nitaste plijesni koje su rasle na hljebu mogu služiti za liječenje rana i opekotina. Također su ljekari u drevnoj Kini i antičkoj Grčkoj koristili preparate na bazi plijesni u liječenju različitih bolesti (Durand i sar., 2019). U 19. vijeku zabilježena su prva sistematska opažanja antagonizma između mikroorganizama, uključujući inhibiciju rasta bakterija u prisustvu određenih plijesni i drugih mikroorganizama. Ovo su opisali pojedini naučnici (Burdon-Sanderson, Lister, Pasteur i Joubert), koji su postavili temelje koncepta antibioze. Međutim, iako je antibakterijsko djelovanje plijesni bilo prepoznato, aktivne supstance tada nisu bile izolovane. Prvi selektivno djelujući antibakterijski lijek arsfenamin otkrio je Paul Ehrlich 1909. godine, koji je imao selektivno toksično djelovanje protiv *Treponema pallidum* (Aminov, 2017; Durand i sar., 2019).

Gerhard Domagk je 1930. godine utvrdio antibakterijske efekte sulfanilamida, kojeg je dvije decenije ranije sintetizirao Paul Gelmo. Ovo je bio prvi efikasan antibakterijski lijek koji je stavljen na tržište 1935. godine pod nazivom Prontozil (Durand i sar., 2019).

Penicilin je otkrio Alexander Fleming 1928. godine kada je primijetio da plijesan *Penicillium notatum* proizvodi supstancu koja ubija bakterije. To je bilo revolucionarno otkriće za modernu medicinu, budući da su antibakterijski lijekovi tada smatrani “čudotvornim” terapijskim sredstvima. Njihov rad su kasnije unaprijedili Howard Florey i Ernst Chain 1940. godine, kada je i počela njegova masovna primjena. Fleming je također izolovao lizozim, antibakterijski enzim. Rene Dubos je tridesetih godina prošlog vijeka iz uzoraka zemljišta ekstrahovao enzim koji je razgrađivao kapsularni polisaharid *Streptococcus pneumoniae*. Nešto kasnije izolovao je i gramicidin iz *Bacillus brevis*, koji je inhibirao rast Gram-pozitivnih bakterija, ali je utvrđeno da je bio toksičan za sistemsku

primjenu (Caneschi i sar., 2023; Durand i sar., 2019). Ova rana otkrića činila su važnu osnovu za razvoj modernih antibakterijskih lijekova i njihov dalji razvoj u kliničkoj praksi.

Selman Waksman detaljno je proučavao antibakterijsko djelovanje bakterija koje je izolovao iz tla, a naročito rod *Streptomyces*. Tokom 1940-ih godina uspio je razviti metode i strategije uzgoja poznate kao Waksmanov pristup, koje su služile za identifikaciju mikrobioloških antagonizama. Kroz ovaj pristup otkriveni su aktinomycin, streptomycin, neomicin te antifungalni lijekovi poput fumigacina i klavacina. Streptomycin je bio revolucionarni lijek za liječenje tuberkuloze (Durand i sar., 2019). Waksmanov pristup pokrenuo je “zlatno doba”, tokom kojeg je otkriven veliki broj antibakterijskih lijekova, što je značajno smanjilo smrtnost od bakterijskih infekcija. Ovaj period bio je posebno značajan do 1960-ih godina prošlog vijeka, nakon čega su otkriveni novi, pretežno sintetski antibakterijski lijekovi (Hutchings i sar., 2019; Lawani-Luwaji, 2024).

Antibakterijski lijekovi su jedno od najznačajnijih revolucionarnih otkrića u medicini, ali je njihova prekomjerna i neracionalna upotreba dovela do porasta broja bakterija otpornih na liječenje. Bakterije su jednoćelijski i adaptivni mikroorganizmi sposobni da se prilagode kada uslovi njihove okoline više nisu povoljni, kao što je to na primjer prisutnost antibakterijskih lijekova (Caneschi i sar., 2023; Varela i sar., 2021). Bakterije nastavljaju rasti i razmnožavati se u prisustvu lijekova na koje su prethodno bile osjetljive (Yoo, 2025). Stoga se antimikrobna rezistencija (AMR) mora smatrati prirodnim fenomenom kojem doprinosi svaki antimikrobni lijek (Caneschi i sar., 2023).

Bakterije su prve razvile otpornost, dok je kasnije rezistencija utvrđena i na lijekove protiv virusa, gljivica i parazita. Pojava i širenje rezistentnih mikroorganizama doveli su do smanjenja terapijske efikasnosti velikog broja antibakterijskih lijekova, dužeg trajanja bolesti, povećanja mortaliteta te značajnih ekonomskih gubitaka povezanih sa zdravljem životinja i proizvodnjom hrane životinjskog porijekla (Dadgostar, 2018; Naylor i sar., 2024; O'Neill, 2016; WHO, 2014, 2016, 2018).

U ranim istraživanjima razvoja rezistencije, uključujući radove Florey i Chain, prepoznat je značaj bakterijskih enzima poput penicilinaza (beta-laktamaza) pri čemu je njihovo prisustvo prvo opisano kod *Staphylococcus aureus*. Nakon toga, rezistencija se sve češće javlja na

različite grupe antibakterijskih lijekova, ukazujući na to da otpornost može nastati prirodno, ali i kao posljedica njihove primjene (Durand i sar., 2019; Lobanovska i Pilla, 2017).

Vlada Ujedinjenog Kraljevstva zatražila je izradu pregleda AMR, pri čemu je procijenjeno da bi AMR mogla uzrokovati smrt oko 10 miliona ljudi godišnje do 2050. godine (Murray i sar., 2022). Iako postoje određene kritike ovih prognoza, Svjetska zdravstvena organizacija (WHO), Svjetska organizacija za zdravlje životinja (WOAH) te Organizacija za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih nacija (FAO) smatraju da antibiotska rezistencija čini jednu od vodećih prijetnji javnom zdravlju u 21. vijeku. Efikasno smanjenje i suzbijanje širenja AMR zahtijeva koordinisan, multisektorski i globalno usklađen pristup (Ahmad i sar., 2023; Ahmad i Khan, 2019; FAO, 2021; WHO, 2015; Zinsstag i sar., 2017).

Ukoliko se ne stavi pod kontrolu, širenje AMR moglo bi dovesti do toga da mnoge patogene bakterije budu znatno smrtonosnije u budućnosti nego što su danas. Dosadašnja istraživanja identifikovala su šest vodećih bakterijskih patogena povezanih sa smrtnošću usljed AMR u 2019. godini, a to su: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa* (Murray i sar., 2022). Ovi mikroorganizmi ne samo da su dio normalne mikrobne populacije životinja, već rezistentni sojevi predstavljaju rizik za prenos na ljude, direktnim kontaktom ili putem hrane animalnog porijekla. Stoga, veterinarska medicina ima značajnu ulogu ne samo u nastanku, već i u kontroli AMR (Bengtsson i Greko, 2014; Holmes i sar., 2016; Landers i sar., 2012; McEwen i Collignon, 2018).

Antibakterijski lijekovi se u veterinarskoj medicini primjenjuju u svrhu liječenja, metafilakse te u određenim okolnostima, u cilju profilakse, kako u intenzivnoj stočarskoj proizvodnji, tako i kod kućnih ljubimaca (Prescott, 2008; McEwen i Collignon, 2018). Njihova neadekvatna primjena, uključujući pokretanje terapije akutnih stanja prije dobijanja rezultata mikrobiološke dijagnostike, nepravilno doziranje, neodgovarajuće trajanje terapije, kao i primjena lijekova izvan odobrenih indikacija (off-label primjena), označava ključne faktore koji doprinose selekciji i održavanju rezistentnih bakterijskih sojeva (Caneschi i sar., 2023; Guardabassi i Prescott, 2015; Landers i sar., 2012).

Rezistencija ugrožava efikasnost standardnih terapijskih postupaka, otežava liječenje, a u pojedinim slučajevima čini ga nemogućim, što može dovesti do tzv. postantibiotske ere (Arnold i Straus, 2005; Mohammadzadeh i sar., 2005). Smith i Coast (2013) opisuju scenarij bez antibakterijskih lijekova u kojem bi u postoperativnoj profilaksi totalne artroplastike mortalitet porastao na 40-50%, dok bi među inficiranim pacijentima mortalitet iznosio oko 30% uz značajno smanjenje kvaliteta i očekivanog trajanja života.

Danas se industrija antimikrobnih lijekova, općenito, suočava s ekonomskim izazovima zbog čega su mnoge farmaceutske kompanije napustile ili smanjile istraživanja i razvoj novih preparata usljed ograničene profitabilnosti. Naime, kratko trajanje terapije i niski povrat ulaganja čine antibakterijske lijekove manje atraktivnim u poređenju s lijekovima za dugotrajnu terapiju hroničnih bolesti koji donose veće prihode (Ardal, 2020; McDonnell i sar., 2024).

Međutim, savremena istraživanja sve više uključuju primjenu vještačke inteligencije (AI) u cilju brže identifikacije novih antibakterijskih supstanci, posebno protiv bakterija za koje već decenijama ne postoje adekvatna terapijska rješenja, poput onih uzrokovanih tzv. "superbakterijama". Najnovija literatura ističe da metode temeljene na AI omogućavaju virtuelno pretraživanje velikih biblioteka molekula, generativne mreže za dizajn novih antibakterijskih lijekova, kao i predviđanje njihove biološke aktivnosti. Ovim se značajno skraćuje vrijeme i smanjuju troškovi razvoja novih antibakterijskih lijekova (Bagdad i Miteva, 2024; Boudza i sar., 2026; de la Fuente-Nunez i Collins, 2025; Melo i sar., 2021; Mulati i sar., 2025).

Infekcije uzrokovane rezistentnim bakterijama čine dodatni finansijski teret zdravstvenim sistemima i društvu u cjelini, usljed komplikacija tokom liječenja i produženog boravka pacijenata u bolnicama. Ovo je povezano s dodatnim troškovima i resursima potrebnim za zbrinjavanje bolesnika (Lee i sar., 2021; Nelson i sar., 2022).

Povećane stope mortaliteta i morbiditeta dodatno smanjuju produktivnost, narušavaju povjerenje u zdravstveni sistem te mogu potaknuti pribjegavanje alternativnim metodama liječenja, što indirektno može doprinijeti daljem širenju infekcija (Smith i Coast, 2013; Stewardson i sar., 2023).

Posljednjih godina sve veća pažnja usmjerena je na koncept racionalne upotrebe antibakterijskih lijekova

(antimikrobno upravljanje; engl. antimicrobial stewardship) u veterinarskoj praksi. Ovaj koncept podrazumijeva njihovu odgovornu i racionalnu primjenu zasnovanu na naučnim dokazima, rezultatima mikrobiološke dijagnostike i antibiograma, kao i na poštovanju važećih stručnih i regulatornih smjernica (Guadarabassi i Prescott, 2015; EMA, 2021).

Pored profesionalne odgovornosti veterinara, značajnu ulogu imaju i regulatorne mjere koje se provode na nacionalnom i međunarodnom nivou. One uključuju ograničavanje ili zabranu primjene pojedinih kritično važnih antibakterijskih lijekova u veterinarskoj medicini s ciljem očuvanja njihove efikasnosti i smanjenja rizika za javno zdravlje (Dimuccio i sar., 2026; WHO, 2018).

U tom kontekstu, Evropska agencija za lijekove (EMA) razvila je AMEG klasifikaciju (Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group), kojom se antibakterijski lijekovi razvrstavaju u četiri kategorije (A–D) prema riziku od razvoja AMR i njihovom značaju za humanu medicinu. Ova klasifikacija ne predstavlja samo rangiranje antibakterijskih lijekova, već pruža preporuke o nivou njihove prihvatljivosti u veterinarskoj medicini, u skladu s rizikom po javno zdravlje i dostupnošću terapijskih alternativa (EMA, 2023).

Sve navedene mjere čine integralni dio koncepta “Jedno zdravlje” (One Health), prema kojem racionalna upotreba antibakterijskih lijekova u veterinarskoj medicini ima direktan utjecaj na očuvanje javnozdravstvenog sektora, uzimajući u obzir mogućnost prenosa rezistentnih bakterija i gena rezistencije između životinja, ljudi i okoline (Larsson i sar., 2023; Velasquez-Meza i sar., 2022; Woolhouse, 2024).

Cilj ovog rada je prikazati osnovne mehanizme razvoja AMR, analizirati ulogu veterinarske prakse u njenom nastanku i širenju te istaknuti savremene strategije prevencije i kontrole antibakterijske rezistencije u veterinarskoj medicini, s posebnim naglaskom na značaj One Health pristupa.

Antibakterijski lijekovi u veterinarskoj medicini

Antibakterijski lijekovi čine osnovni terapijski pristup u liječenju bakterijskih infekcija kod životinja. Njihova primjena ima za cilj očuvanje zdravlja, sprječavanje ekonomskih gubitaka i smanjenje rizika od širenja infekcija. Međutim, njihova neadekvatna upotreba direktno doprinosi razvoju i širenju antibakterijske rezistencije (Prescott, 2008; McEwen i Collignon, 2018).

Antibakterijski lijekovi primjenjuju se kod životinja prvenstveno u terapijske svrhe, pri čemu se liječenje može provoditi pojedinačno ili, u slučaju oboljenja većeg broja životinja, grupno (tzv. masovna terapija). Pored toga, koriste se u okviru metafilakse, odnosno za liječenje grupa životinja koje su izložene povećanom riziku od infekcije, što je ranije bilo naročito zastupljeno u intenzivnoj stočarskoj proizvodnji. Treći vid primjene je profilaktički, odnosno njihova primjena u cilju sprječavanja bolesti u odsustvu dokazane infekcije. Ovakav pristup danas je strogo ograničen zbog povećanog rizika od razvoja i širenja AMR (Guardabassi i Prescott, 2015; McEwen i Collignon, 2018; Šeol i sar., 2010).

Nakon Drugog svjetskog rata započeo je intenzivan razvoj industrijske poljoprivredne proizvodnje i uzgoja životinja kao odgovor na rastuće potrebe za dovoljnom količinom hrane životinjskog porijekla. Primjena antibiotika kao promotora rasta u intenzivnom peradarstvu datira iz 1940-ih godina, kada su tetraciklini dodavani u hranu, čime je poboljšán i ubrzan rast pilića (Hoeverstadt i sar., 1986; Dibner i Richards, 2005; Niewold, 2007). S obzirom na to da je praksa dodavanja tetraciklina u hranu za perad rezultirala pozitivnim efektima, poput bolje konverzije hrane i bržeg rasta životinja, ubrzo su se počeli primjenjivati i drugi antimikrobni lijekovi.

Sjedinjene Američke Države su još 1951. godine odobrile upotrebu antibiotika u hrani za životinje bez veterinarskog recepta (Jones i Ricke, 2003), dok su evropske zemlje tokom 1950-ih i 1960-ih godina, istu praksu ozvaničile i regulisale nacionalnim propisima. U početku su se antimikrobni lijekovi poput tetraciklina, tilozina i bacitracina, mogli primjenjivati u niskim koncentracijama kao dodaci hrani za životinje, dok su veće doze bile ograničene isključivo za terapijsku primjenu.

Antibiotici koji su se prvenstveno koristili kao promotori rasta u pojedinim slučajevima bili su isti oni koji su namijenjeni u terapijske svrhe. Antibiotici primijenjeni u svrhu promocije rasta ili profilakse određenih oboljenja aplicirani su u nižim ili tzv. subterapijskim dozama u odnosu na terapijske doze, zbog čega se u stručnoj literaturi za ove grupe antibiotika ponekad koristi zajednički naziv „subterapijski antibiotici“. Ubrzo je uočeno da primjena subterapijskih doza pojedinih antibakterijskih lijekova dovodi do povećanja prirasta životinja, poboljšanja konverzije hrane te smanjenja učestalosti infektivnih oboljenja povezanih

s intenzivnim proizvodnim sistemima, ali istovremeno stvara i selekcijski pritisak koji pogoduje razvoju i širenju rezistentnih sojeva bakterija i doprinosi razvoju rezistencije (Landers i sar., 2012; Marshall i Levy, 2011).

Zabrinutost zbog upotrebe promotora rasta prvi put je jasno definisana u Swannovom izvještaju (SWANN, 1969) u kojem su predstavljeni dokazi o štetnim posljedicama njihove primjene i pojavi rezistencije. U navedenom izvještaju preporučeno je da se antimikrobni lijekovi koji se koriste u svrhu liječenja, ne koriste kao promotori rasta, kao i da se lijekovi značajni za humanu medicinu ne koriste kao aditivi u hrani za životinje. Ove preporuke prihvatio je veliki broj zemalja, što je rezultiralo uvođenjem nove legislative. Na taj način pojedini antimikrobni lijekovi bili su zabranjeni, a drugi definisani ili kao promotori rasta (bez veterinarskog recepta), ili isključivo za terapijsku primjenu (uz veterinarski recept). Ovakav pristup bio je, u većoj ili manjoj mjeri, primjenjivan u brojnim evropskim zemljama i dijelom u Sjevernoj Americi.

Sredinom 1990-ih godina pojedini proizvođači u peradarskoj proizvodnji učinili su značajne napore u poboljšanju higijene, dezinfekcije i biosigurnosti s ciljem smanjenja rizika od pojave bakterijskih infekcija, što je predstavljalo početak smanjenja upotrebe antimikrobnih lijekova kao promotora rasta (Wierup, 2001; Engster i sar., 2002; World Health Organization, 2002).

U veterinarskoj praksi danas se koriste različite grupe antibakterijskih lijekova. Beta-laktami (aminopenicilini, sami ili u kombinaciji s inhibitorima beta-laktamaza, cefalosporini 3. i 4. generacije) široko se primjenjuju u terapiji respiratornih, gastrointestinalnih i reproduktivnih infekcija (Caneschi i sar., 2023; McEwen i Collignon, 2018). Tetraciklini se, zbog širokog spektra djelovanja, često koriste u intenzivnoj stočarskoj proizvodnji (Guardabassi i Prescott, 2015). Aminoglikozidi se najčešće primjenjuju u kombinaciji s drugim antibioticima, prvenstveno u liječenju težih oblika infekcija, uz oprez zbog njihove potencijalne nefrotoksičnosti (Bengtsson i Greko, 2014). Makrolidi i linkozamidi imaju značajnu ulogu u liječenju respiratornih i gastrointestinalnih infekcija, posebno kod peradi i goveda (Landers i sar., 2012). Fluorokvinoloni su se ranije češće koristili, ali je njihova upotreba danas strogo ograničena, s obzirom na to da pripadaju grupi kritično važnih antibakterijskih lijekova za humanu medicinu, naročito kod životinja za proizvodnju hrane

(Lhermie, 2020; EMA, 2023; WHO, 2019).

S obzirom na sve više dokaza o povezanosti dugotrajne primjene subterapijskih doza antibakterijskih lijekova i razvoja antibakterijske rezistencije, Evropska unija postepeno je uvodila regulatorne mjere s ciljem ograničavanja ove prakse. Prva evropska zemlja koja je zabranila upotrebu promotora rasta bila je Švedska, još 1986. godine. Danska je 1995. godine zabranila upotrebu avoparcina kao promotora rasta, nakon čega je slijedila Njemačka, da bi već 1997. godine i ostale zemlje Evropske unije usvojile istu odluku. Vijeće Ministara EU je 1998. godine zabranilo upotrebu svih antibiotika značajnih za humanu medicinu kao dodataka u hrani za životinje. Evropska unija je u julu 1999. godine zabranila upotrebu pojedinih antibiotika kao promotora rasta u hrani za perad, uključujući spiramicin, tilozin, virdžinijamicin i cink bacitracin, dok su u septembru iste godine zabranjena i dva derivata kvinoksalina - karbadoks i olakvindoks.

Zvanična zabrana upotrebe ovih lijekova kao promotora rasta u ishrani životinja na nivou cijele EU stupila je na snagu 1. januara 2006. godine. Ova zabrana provedena je u skladu s Uredbom (EZ) br. 1831/2003, čime je postavljen važan temelj za odgovorniju upotrebu antibakterijskih lijekova u veterinarskoj medicini (Castanon, 2007; Millet i Maertens, 2011). Ove mjere imaju i direktan utjecaj na javno zdravlje, jer smanjenje nepotrebne primjene antibakterijskih lijekova u stočarstvu smanjuje rizik širenja rezistentnih bakterija na ljude i okolinu, što je ključni princip One Health pristupa (McEwen i Collignon, 2018; WHO/FAO/WOAH/UNEP, 2022).

Antimikrobni lijekovi koji se koriste u terapijske i profilaktičke svrhe u većini zemalja regulisani su specifičnom veterinarskom i farmaceutskom legislativom, a njihova upotreba ograničena je obavezom izdavanja na veterinarski recept. Nekontrolisana i prekomjerna upotreba antimikrobnih lijekova češće se javlja u zemljama u kojima je farmerima omogućena nabavka lijekova bez veterinarskog recepta.

Pored regionalnih regulatornih mjera, na globalnom nivou razvijene su smjernice koje definišu standarde odgovorne i racionalne upotrebe antimikrobnih sredstava u veterinarskoj medicini. U tom kontekstu Terrestrial Animal Health Code (Kodeks o zdravlju kopnenih životinja), koji je 2022. godine objavila Svjetska organizacija za zdravlje životinja (WOAH), čini ključni međunarodni okvir za upravljanje

upotrebom antimikrobnih lijekova. Ovim dokumentom definišu se odgovornosti nadležnih tijela i svih učesnika u lancu veterinarske zdravstvene zaštite, od odobravanja do primjene lijekova na životinjama, s ciljem očuvanja njihove efikasnosti i smanjenja rizika po javno zdravlje (WOAH, 2022).

Veterinarska praksa i rizik od razvoja rezistencije

Nepravilna primjena antibakterijskih lijekova, uključujući empirijsku terapiju bez prethodno urađenog antibiograma, neodgovarajuće trajanje terapije te primjenu izvan odobrenih indikacija (off-label primjena), čini ključni faktor koji doprinosi selekciji i širenju rezistentnih bakterija (Landers i sar., 2012; Guardabassi i Prescott, 2015). Dodatno, učestala upotreba antibakterijskih lijekova, naročito u situacijama kada nije jasno potvrđena bakterijska etiologija, značajno povećava selekcijski pritisak na mikrobnu zajednicu životinja, čime se pogoduje razvoju i preživljavanju rezistentnih sojeva. U intenzivnim proizvodnim sistemima ovaj problem je posebno izražen zbog grupne terapije, što može dovesti do brzog širenja rezistentnih mikroorganizama unutar populacije (Guardabassi i Prescott, 2015; McEwen i Collignon, 2018; WHO, 2019).

Zbog toga je koncept antimikrobnog upravljanja od suštinskog značaja jer podrazumijeva racionalnu, odgovornu i dokazima zasnovanu primjenu antibakterijskih lijekova s ciljem očuvanja njihove efikasnosti i zaštite javnozdravstvenog sektora (Doron i Davidson, 2011; Gehring i sar., 2023; McEwen i Collignon, 2018). Ovaj koncept uključuje primjenu terapije zasnovane na rezultatima mikrobiološke dijagnostike, izbor antibakterijskih lijekova užeg spektra djelovanja, kada je to moguće, optimizaciju doze i trajanja terapije, kao i kontinuirano praćenje rezistencije. Također, značajan segment ovog koncepta odnosi se na prevenciju infekcija kroz unapređenje biosigurnosnih mjera, vakcinaciju i poboljšanje uslova držanja životinja, čime se smanjuje potreba za primjenom antibakterijskih lijekova (Doron i Davidson, 2011; Shrestha i sar., 2023).

Kritično važni antibakterijski lijekovi i ograničenja njihove upotrebe

Kako je spomenuto u uvodu, WHO i EMA definišu određene antibakterijske lijekove kao kritično važne za humanu medicinu. Njihova primjena u veterinarskoj medicini preporučuje se samo kada ne postoje alternativni terapijski izbori, uz antibiogram i pod

strogom kontrolom. AMEG klasifikacija razvrstava antibakterijske lijekove u četiri kategorije (A–D) (EMA, 2023; WHO, 2019).

- Kategorija A (Avoid): obuhvata lijekove poput vankomicina i karbapenema koji se ne smiju koristiti u veterinarskoj praksi, jer su od kritičnog značaja za humanu medicinu i imaju neprihvatljiv rizik po javno zdravlje.
- Kategorija B (Restrict): lijekovi ove kategorije imaju strogo ograničenu primjenu u veterinarskoj medicini. Upotrebljavaju se samo kada ne postoje druge alternative, uz obaveznu mikrobiološku dijagnostiku i antibiogram. U ovu kategoriju spadaju fluorokvinoloni, cefalosporini treće i četvrte generacije te kolistin (polimiksin E). Svi navedeni antibakterijski lijekovi smatraju se kritično važnim za humanu medicinu, zbog čega njihova primjena zahtijeva strogu kontrolu i racionalno propisivanje kako bi se smanjio rizik razvoja i širenja antibakterijske rezistencije.
- Kategorija C (Caution): uključuje antibiotike poput makrolida i aminoglikozida, koji se mogu koristiti u veterinarskoj medicini uz oprez, posebno kada lijekovi iz kategorije D nisu efikasni ili prikladni za konkretnu indikaciju.
- Kategorija D (Prudence): obuhvata peniciline, tetracikline i sulfonamide koji se smatraju lijekovima prve linije u veterinarskoj praksi, uz obavezno pridržavanje principa racionalne upotrebe, adekvatnog doziranja i trajanja terapije (EMA, 2023; WHO, 2019).

AMEG klasifikacija je osnovni mehanizam za odgovorno propisivanje antibakterijskih lijekova u veterinarskoj praksi i sastavni je dio strategije prevencije i kontrole AMR (EMA, 2023; Gehring i sar., 2023; McEwen i Collignon, 2018).

Mehanizmi nastanka antibakterijske rezistencije i načini prenosa

Iako je fokus ovog rada na antibakterijskim lijekovima i bakterijskoj rezistenciji, termin antimikrobna rezistencija (AMR) koristi se u širem kontekstu i odnosi se na bakterije, gljivice i viruse, koji su sposobni preživjeti i razmnožavati se u prisustvu antimikrobnih lijekova. U ovom poglavlju ukratko su prikazane osnovne vrste i mehanizmi antibakterijske rezistencije, kao i ključni procesi koji doprinose njenom širenju (Belay i sar., 2024; Prestinaci i sar., 2015).

Razumijevanje vrsta i mehanizama antibakterijske rezistencije omogućava razvoj efikasnijih strategija liječenja infekcija uzrokovanih rezistentnim patogenima. Uvid u načine izbjegavanja djelovanja antibakterijskih lijekova od strane bakterija omogućava razvoj novih terapijskih pristupa usmjerenih na prevazilaženje mehanizama rezistencije, čime se poboljšavaju ishodi liječenja. Osim toga, doprinosi unapređenju nadzora i praćenja rezistentnih bakterija, što omogućava pravovremeno prepoznavanje novih prijetnji i primjenu odgovarajućih mjera kontrole infekcija. Nadalje, poznavanje mehanizama rezistencije čini osnovu za primjenu koncepta antimikrobnog upravljanja čime se podstiče racionalna i odgovorna upotreba antibakterijskih lijekova u cilju smanjenja razvoja rezistencije (Belay i sar., 2024).

Antimikrobna rezistencija posebno je izražena kod bakterija, gdje predstavlja jedan od najvećih savremenih javnozdravstvenih i ekonomskih izazova na globalnom nivou. Svjetska zdravstvena organizacija od 2012. godine intenzivira aktivnosti usmjerene na praćenje i suzbijanje AMR. Na skupštini održanoj u maju 2015. godine usvojen je Globalni akcioni plan kao i Globalni sistem nadzora (GLASS), s ciljem unapređenja racionalne upotrebe antibakterijskih lijekova (WHO, 2015; Prestinaci i sar., 2015).

Globalni akcioni plan o antibakterijskoj rezistenciji navodi pet osnovnih ciljeva:

1. Poboljšati svijest i razumijevanje AMR putem komunikacije, obrazovanja i osposobljavanja.
2. Pojačati bazu znanja i dokaza putem nadzora i istraživanja.
3. Smanjiti učestalost infekcija efikasnim sanitarnim, higijenskim i mjerama prevencije i kontrole infekcija.
4. Optimizirati upotrebu antibakterijskih lijekova u humanoj i veterinarskoj medicini.
5. Razviti ekonomske argumente za održiva ulaganja koja uzimaju u obzir potrebe svih zemalja i povećati ulaganja u nove lijekove, dijagnostičke metode, vakcine i druge intervencije (WHO, 2015).

Međutim, pouzdani nadzorni podaci i dalje nedostaju u mnogim dijelovima svijeta, posebno u zemljama s ograničenim resursima, što otežava sveobuhvatnu procjenu globalnog opterećenja AMR. Dostupni podaci ukazuju na kontinuirani globalni porast stope

rezistencije, uz izražene regionalne razlike između pojedinih zemalja i kontinenata (van Boeckel i sar., 2015).

Vrste otpornosti na antibakterijske lijekove

Prisutnost bakteriostatskih/baktericidnih lijekova može omogućiti rast rezistentnih mikroorganizama u koncentracijama koje normalno inhibiraju njihovu proliferaciju. Ova otpornost često nastaje mutacijama ili prenosom genetskih elemenata koji su otporni na antibakterijske lijekove (stečena otpornost). Međutim, otpornost može biti i intrinzična, ovisno o inherentnim karakteristikama ćelije i genima divljeg tipa (Belay i sar., 2024; Cox i Wright, 2013).

Otpornost na lijekove može se klasificirati u tri kategorije: intrinzična/prirodna, stečena i adaptivna, koje su određene načinom razvoja otpornosti (Belay i sar., 2024; Bo i sar., 2024).

Prirodna ili intrinzična rezistencija je nasljedna osobina bakterija koja ih čini neosjetljivim na određene antibakterijske lijekove zbog odsustva ili nedostupnosti ciljnih mjesta djelovanja. Ova vrsta rezistencije može biti intrinzična (uvijek prisutna u bakteriji) ili inducirana, pri čemu se geni, koji se prirodno nalaze u bakterijama, eksprimiraju tek do nivoa otpornosti nakon izlaganja antibakterijskom lijeku. Intrinzična otpornost je karakteristika stalno prisutna unutar bakterijske vrste, neovisna o prethodnom izlaganju antibakterijskim lijekovima i nije povezana s horizontalnim prenosom gena (HGT) (Belay i sar., 2024; Cox i Wright, 2013; Uddin i sar., 2021). Intrinzična antimikrobna rezistencija predstavlja inherentnu osobinu mikroorganizma koja ga čini prirodno otpornim na određene antibakterijske lijekove, zbog čega je njihova primjena u terapiji neefikasna (Belay i sar., 2024). Na primjer, anaerobne bakterije prirodno su rezistentne na aminoglikozide, dok su mnoge Gram-negativne bakterije (npr. *Pseudomonas* spp.), rezistentne na makrolide i određene beta-laktame (Reygaert, 2018).

Stečena rezistencija se smatra većim problemom u veterinarskoj praksi. Odnosi se na rezistenciju koja nastaje kada bakterija, prethodno osjetljiva na antibakterijski lijek, postane rezistentna (Belay i sar., 2024; Uddin i sar., 2021). Nastaje kada antibakterijski lijekovi stvaraju selekcijski pritisak, što omogućava preživljavanje i širenje bakterija koje posjeduju odgovarajuće gene rezistencije. Takva rezistencija zabilježena je kod gotovo svih patogenih bakterija uključujući i komensalne mikroorganizme, što

naglašava potrebu za odgovornom upotrebom ovih lijekova (Prescott, 2008; Reygaert, 2018).

Adaptivna rezistencija definiše se kao sposobnost mikroorganizama da reverzibilno prilagode svoj fenotip i postanu otporni na jedan ili više antibakterijskih lijekova kao odgovor na specifične signale iz okoline. To je odgovor bakterija na različite uslove okoline, kao što su stres, stanje rasta, pH, koncentracije jona, uslovi hranjivih supstanci ili izloženost subinhibitornim koncentracijama antibakterijskih lijekova. Adaptivna rezistencija je privremene i reverzibilne prirode, što se razlikuje od drugih vrsta otpornosti na lijekove (Belay i sar., 2024; D'Aquila i sar., 2023). Omogućuje bakterijama da brzo reaguju na antibakterijsko djelovanje, ali nakon što inducirajući signal više nije prisutan, bakterije se obično vraćaju svojoj izvornoj osjetljivosti na lijek (Lazar i sar., 2023).

Osnovni mehanizmi rezistencije na antibakterijske lijekove

Bez obzira na način kojim mikroorganizam postaje rezistentan, postoje ključni mehanizmi koji dovode do njenog razvoja (Bedenić i sar., 2015; Belay i sar., 2024; Bengtsson i Greko, 2015; Blair i sar., 2014; Čupić i sar., 2019; Guardabassi i Prescott, 2015; Kapoor i sar., 2017; McDermott i sar., 2003; McEwen i Collignon, 2018; Šeol i sar., 2010).

Enzimska inaktivacija podrazumijeva da bakterije proizvode enzime koji razgrađuju ili hemijski modifikuju lijek. Primjeri uključuju beta-laktamaze kod bakterija poput *E. coli* i *Staphylococcus* spp., koje hidroliziraju beta-laktamske antibiotike (penicilini i cefalosporini). Osim toga, hloramfenikol-acetiltransferaza acetilira hloramfenikol, dok različiti enzimi mogu acetilirati, fosforilirati ili adenilirati aminoglikozidne antibiotike.

Posebnu kliničku važnost imaju karbapenemaze, podgrupa beta-laktamaza, koje inaktiviraju karbapeneme - antibiotike tzv. rezervne terapije u humanoj medicini, koji se koriste za liječenje teških i multirezistentnih infekcija. Njihova pojava i širenje, naročito kod Gram-negativnih bakterija, predstavlja značajan javnozdravstveni problem.

Modifikacija ciljnog mjesta vezivanja lijeka podrazumijeva prirodne varijacije ili stečene promjene na ciljnom mjestu koje sprječavaju vezivanje lijeka. Ove promjene često proizlaze iz spontanijih mutacija bakterijskog genoma ili sticanja gena rezistencije. Bakterije mogu promijeniti strukturu svog ćelijskog

zida, membrane ili drugih ćelijskih komponenti na koje antibakterijski lijekovi djeluju, čineći ih manje osjetljivima na te lijekove. Usljed promjena u strukturi ćelijskog zida, smanjuje se broj mjesta vezivanja za lijekove koji ga specifično ciljaju, kao što je slučaj modifikacije penicilin-vezujućih proteina (PBP) kod *S. aureus*, što rezultira rezistencijom na meticilin. Određene bakterije mogu proći kroz mutacije DNK koje mijenjaju strukturu njihovih ribozoma, koji su ćelijske komponente odgovorne za sintezu proteina. Ove promjene mogu ometati sposobnost antibakterijskih lijekova, poput makrolida i tetraciklina, da se vežu za ribosome i efikasno inhibiraju rast i razmnožavanje bakterija.

Smanjena propustljivost vanjske membrane bakterija podrazumijeva smanjen unos lijeka u ćeliju, a posebno je izražena kod Gram-negativnih bakterija. Porinski kanali u vanjskoj membrani omogućavaju prolaz hidrofilnih molekula, a smanjenje broja porina ili mutacije koje mijenjaju selektivnost kanala dovode do smanjenog unosa beta-laktama i fluorokvinolona, čime se razvija rezistencija.

Eflukzni sistemi podrazumijevaju da bakterije posjeduju membranske transportne pumpe koje izbacuju toksične supstance, uključujući antibakterijske lijekove, iz ćelije. Glavne porodice ovih pumpi su ABC, MATE, SMR, MFS i RND. RND pumpe, prisutne gotovo isključivo kod Gram-negativnih bakterija, imaju najveći klinički značaj jer izbacuju supstance iz čitave ćelijske ovojnice. Eflukzni sistemi mogu biti specifični za pojedine antibakterijske lijekove (makrolidi, tetraciklini i fluorokvinolini) i često doprinose razvoju multirezistentnih sojeva bakterija.

Zaobilaženje metaboličkih puteva podrazumijeva da bakterije razvijaju alternativne biohemijske puteve ili preuzimaju metaboličke produkte iz okoline, čime se smanjuje efekat antibakterijskog lijeka. Na primjer, neki sojevi razvili su rezistenciju na sulfonamide i trimetoprim tako što postaju sposobni da preuzimaju folnu kiselinu iz okoline ili je sintetiziraju u suficitu, čime se prevazilazi kompetitivni antagonizam.

Ovi mehanizmi često djeluju istovremeno i mogu dovesti do razvoja multirezistentnosti (Bengtsson i Greco, 2015; McEwen i Collignon, 2018).

Prenos rezistencije na antibakterijske lijekove

Prenos rezistencije može biti vertikalni i horizontalni.

Vertikalni prenos podrazumijeva prenošenje rezistentnih gena s roditeljskih bakterija na potomke tokom diobe bakterijske ćelije. Ovaj mehanizam karakterističan je za nasljeđivanje već postojećih (intrinzičnih ili stečenih) osobina rezistencije, koja se stabilno prenosi u bakterijskoj populaciji. Primjer je *E. coli* koja nosi gen za beta-laktamazu te ga prenosi na sve kćerke ćelije nakon diobe. Vertikalni prenos ne omogućava razmjenu genetskog materijala između različitih bakterijskih vrsta (Čupić i sar., 2019; McEwen i Collignon, 2018).

Horizontalni prenos omogućava širenje rezistentnih gena između različitih bakterijskih ćelija, pa čak i različitih vrsta. Ovaj mehanizam je ključni faktor širenja stečene rezistencije u bakterijskim populacijama (Čupić i sar., 2019; Norman i sar., 2015).

Osnovni mehanizmi horizontalnog prenosa su konjugacija, transdukcija i transformacija.

Konjugacija je prenos bakterijskih gena s jedne bakterije na drugu pomoću seksualnog pilusa (direktnim kontaktom između ćelija). Ovo je najčešći oblik horizontalnog prenosa. Na ovaj način *S. aureus* može zamijeniti genetski materijal s *Enterococcus faecalis* ili *E. coli* (Čupić i sar., 2019; Norman i sar., 2015).

Transdukcija je prenos bakterijskih gena putem bakteriofaga (virusa koji inficira bakterije) pri čemu fag može prenijeti rezistentni gen s jedne bakterije na drugu. Ovaj mehanizam značajan je kod prenosa gena između istih ili srodnih vrsta bakterija kao što je slučaj kod *S. aureus* (Čupić i sar., 2019; Michaelis i Grohmann, 2023).

Transformacija je preuzimanje slobodnih DNK fragmenata iz okoline, koji potiču iz mrtvih bakterija, i njihovu integraciju u genom primatelja. Ovo se dešava kod *S. pneumoniae* koji može preuzeti gene za rezistenciju na peniciline (Čupić i sar., 2019; Michaelis i Grohmann, 2023).

Horizontalni prenos omogućavaju i mobilni genetski elementi, poput transpozona i integrona, koji prenose i omogućavaju ekspresiju gena za rezistenciju između bakterija. Transpozoni se mogu premještati unutar genoma ili između plazmida i hromozoma, dok integroni djeluju kao genetske platforme za prikupljanje i ekspresiju gena rezistencije tzv. genske kasete (Čupić i sar., 2019; Michaelis i Grohmann, 2023). Na primjer

kanMX₃ i kanMX₄ kasete omogućavaju otpornost bakterija na kanamicin (Goldstein i McCusker, 1999).

Zahvaljujući ovim mehanizmima horizontalni prenos omogućava brzo širenje rezistencije između bakterija različitih vrsta i populacija. Ovo je naročito važno u okruženjima s intenzivnom upotrebom antibakterijskih lijekova (Michaelis i Grohmann, 2023; Norman i sar., 2015).

Porijeklo rezistencije na antibakterijske lijekove

Rezistencija na lijekove može biti hromozomska ili posredovana mobilnim genetskim elementima (ekstrahromozomska).

Hromozomska rezistencija nastaje zbog spontanij mutacija u bakterijskom hromozomu ili promjena u ekspresiji gena, koje mogu dovesti do promjena u strukturi ciljnog mjesta djelovanja, smanjenoj propustljivosti membrane ili povećanje aktivnosti efleksnih pumpi, čime se onemogućava ili smanjuje djelovanje antibakterijskog lijeka (Bedenić, 2009; Bonomo, 2019).

Ekstrahromozomska rezistencija uključuje mobilne genetske elemente (plazmide i integrone), koji omogućavaju horizontalni prenos ili akumulaciju gena rezistencije doprinoseći širenju multirezistentnih bakterija (Bedenić, 2009; Guardabassi i Prescott, 2015; Landers i sar., 2012).

Osim genetskih mehanizama, bakterije mogu razviti i fenotipsku rezistenciju, koja je obično privremena i inducibilna, a predstavlja sposobnost bakterija da prežive izloženost antibioticima (*in vitro*) bez trajnih genetskih promjena. Nastanak ove rezistencije često je povezan s uslovima okoline ili stanjem mirovanja bakterijskih ćelija. Za razliku od genotipske rezistencije, fenotipska rezistencija se ne nasljeđuje. Primjeri uključuju formiranje biofilma, u kojem bakterije pokazuju smanjenu osjetljivost na antibakterijske lijekove. Formiranje biofilma doprinosi smanjenoj penetraciji lijeka i povećanoj toleranciji bakterijskih zajednica. Također uključuje sporulaciju (kod određenih bakterija), koja ih čini otpornim na nepovoljne uslove. Fenotipski mehanizmi otežavaju liječenje infekcija i mogu posredno doprinijeti selekciji trajnih genetskih oblika rezistencije (Liu i sar., 2024; McEwen i Collignon, 2018; Paterson, 2019).

Navedeni mehanizmi, posebno stečena rezistencija, mogu dovesti do razvoja unakrsne rezistencije, multirezistencije te ekstenzivne i potpune rezistencije

(Belay i sar., 2024).

Multirezistencija i unakrsna rezistencija

Poseban problem u savremenoj veterinarskoj i humanoj medicini je pojava multirezistentnih bakterija (MDR, engl. multidrug resistant organisms), koje se u svakodnevnom govoru nazivaju i “superbakterije” (Belay i sar., 2024; Magiorakos i sar., 2012).

Multirezistencija se kod bakterija može razviti putem dva glavna mehanizma. Prvi način je da bakterije stiču više gena, od kojih svaki pruža otpornost na određeni lijek, često lociran na mobilnim genetskim elementima, poput plazmida (R plazmidi). Drugi način javlja se usljed promjena u ekspresiji ili funkciji postojećih gena, uključujući povećanu aktivnost efluks pumpi, enzimsku inaktivaciju, kao i promjene u strukturi ciljnih mjesta vezivanja (Belay i sar., 2024).

Prema međunarodno prihvaćenoj definiciji, multirezistencija (engl. multi-drug resistance) podrazumijeva stečenu otpornost bakterije na najmanje jedan u tri ili više klasa antibakterijskih lijekova (Belay i sar., 2024; Magiorakos i sar., 2012).

Termin proširena rezistencija (XDR, engl. extensively drug-resistant) odnosi se na neosjetljivost na najmanje jedan lijek u svim, osim jedne ili dvije klase antibakterijskih lijekova, dok potpuna rezistencija (PDR, engl. pandrug-resistant) podrazumijeva rezistenciju na sve dostupne klase antibakterijskih lijekova (Belay i sar., 2024; Magiorakos i sar., 2012).

Osim toga značajan problem ima i tzv. unakrsna rezistencija (engl. cross resistance) koja označava otpornost bakterija na različite antibakterijske lijekove slične hemijske strukture ili mehanizma djelovanja, iako prethodno nisu bile izložene tim lijekovima (Belay i sar., 2024; Blair i sar., 2015; Čupić i sar., 2019; Reygaert, 2018).

Unakrsna rezistencija može biti jednostrana i obostrana. Jednostrana (nepotpuna) javlja se kada rezistencija na jedan antibakterijski lijek uzrokuje smanjenu osjetljivost na drugi koji mu je sličan. Primjer je inducibilna rezistencija na klindamicin kod *S. aureus* rezistentnog na makrolide (MLDB inducibilni genotip). Nasuprot tome, obostrana (potpuna) rezistencija podrazumijeva istovremenu rezistenciju na više antibakterijskih lijekova iste ili srodne grupe. Primjer je produkcija beta-laktamaza kod *E. coli* ili konstitutivni MLSB fenotip kod *S. aureus*, koji uzrokuje rezistenciju na makrolide, linkozamide i streptogramine (Blair i sar.,

2015; Guardabassi i Prescott, 2015).

Multirezistencija u veterinarskoj praksi predstavlja značajno ograničenje u izboru terapije, otežava empirijsko liječenje te povećava rizik terapijskog neuspjeha, posebno u intenzivnoj stočarskoj proizvodnji gdje se infekcije mogu brzo širiti (Guardabassi i Prescott, 2015; McEwen i Collignon, 2018).

AMR od kliničkog značaja u veterinarskoj medicini

AMR uključuje i humanu i veterinarsku medicinu. Određene bakterije posebno su relevantne zbog svoje sposobnosti da izbjegnu djelovanje antibakterijskih lijekova i šire multirezistentne sojeve. Američko društvo za zarazne bolesti identificiralo je grupu takvih mikroorganizama poznatih pod nazivom ESKAPE patogeni, a u koju spadaju: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter* spp. (Abram i sar., 2018; Kelly i sar., 2024; Pendleton i sar., 2013).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) ESKAPE patogeni nalaze se na popisu kritičnih ili visokoprioritetnih patogena i navedeni su kao hitne ili ozbiljne prijetnje javnom zdravlju od strane Centara za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) (Kelly i sar., 2024).

Iako se ovi patogeni najčešće povezuju s humanom medicinom, njihov zoonotski potencijal i prisutnost u veterinarskoj medicini čine ih značajnim za nadzor i kontrolu (Guardabassi i Prescott, 2015; Pendleton i sar., 2013).

Prenos rezistentnih bakterija sa životinja na ljude odvija se različitim putevima, ali može biti i obrnuto, kao u slučaju meticilin-rezistentnog *Staphylococcus aureus* (MRSA). Kod životinja se mogu razlikovati tri vrste AMR: AMR kod specifičnih životinjskih patogena, AMR kod zoonotskih patogena i AMR kod komensalnih bakterija pri čemu je posljednja kategorija posebno značajna zbog velike biomase i ekološkog utjecaja (Caneschi i sar., 2023).

Putem stajnjaka i gnojiva, ostaci antibakterijskih lijekova, ARB (bakterije otporne na antibakterijske lijekove) i ARG (geni otporni na antibakterijske lijekove) mogu dospjeti u okolinu što omogućava njihovo širenje na divlje životinje i ljude (Caneschi i sar., 2023).

U kontekstu životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, značajan utjecaj na pojavu i širenje AMR ima

način primjene antibakterijskih lijekova i njihova farmakokinetika (Caneschi i sar., 2023). Najčešće korištene klase uključuju tetracikline, beta-laktame, kinolone i sulfonamide, pri čemu je oralna primjena najzastupljeniji put aplikacije (Simoons-Smit, 2000). Tetraciklini imaju nisku oralnu bioraspoloživost kod svinja (5–15%) (Nielsen i Gyrd-Hansen, 1996) i peradi ($\leq 5\%$) (Pollet i sar., 1983), kao i ampicilin (10%) kod svinja (Bibbal i sar., 2007). Neresorbirani lijekovi brzo mijenjaju crijevnu mikropopulaciju i ostaju mikrobiološki aktivni u fecesu, čime utječu i na mikroorganizme prisutne u okolini (Caneschi i sar., 2023; Hansen i sar., 2002).

Rezistencija na tetracikline često je povezana s koselekcijom gena rezistencije na druge, klinički značajne antibakterijske lijekove, uključujući i one važne za humanu medicinu (Herrick i sar., 2014). Primjeri uključuju prisustvo gena rezistencije na karbapeneme, iako se ovi antibiotici u veterinarskoj praksi ne koriste kod životinja za proizvodnju hrane. Ipak, geni rezistencije pronađeni su kod takvih životinja, posebno kod svinja i pilića, što ukazuje na značaj horizontalnog prenosa gena (Caneschi i sar., 2023).

Primjena životinjskog gnojiva u poljoprivredi, koje može sadržavati rezistentne bakterije i ostatke antibakterijskih lijekova, predstavlja potencijalni izvor širenja ARB u okolinu, što može dovesti do njihovog daljeg prenosa, uključujući i na populacije divljih životinja. Bliski kontakt između kućnih ljubimaca i ljudi (npr. maženje, lizanje ili fizičke ozljede), kao i kućno okruženje, olakšava prenos bakterija i gena otpornih na antibakterijske lijekove (Caneschi i sar., 2023).

Kod pasa i mačaka također su identificirani multirezistentni geni i geni rezistencije na više klasa antibakterijskih lijekova. Analizom genoma bakterija iz pseće sline utvrđeni su geni rezistencije na aminoglikozide, karbapeneme, cefalosporine, makrolide, linkozamide, tetracikline i druge klase antibakterijskih lijekova. Ovi geni otpornosti imaju potencijal opstanka i širenja unutar organizma ljudi i životinja (Caneschi i sar., 2023).

Kontinuirano praćenje rezistentnih sojeva, odgovorna primjena antimikrobnih lijekova i provođenje biosigurnosnih mjera ključni su za smanjenje rizika od širenja AMR (Šeol Martinec, 2019).

Patogeni od kliničkog značaja uključuju Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije koje uzrokuju infekcije kod životinja, a predstavljaju i izvor zoonotskih

infekcija. Zoonotski prenos može se ostvariti putem hrane životinjskog porijekla, direktnog kontakta sa životinjama, kontaminirane okoline ili u zdravstvenim ustanovama (Liu i sar. 2024, McEwen i Collignon, 2018).

Gram-negativni patogeni

U ovu grupu ubrajaju se *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. i *Pseudomonas aeruginosa*.

Salmonella enterica je važan uzročnik alimentarnih infekcija kod ljudi i životinja. Patogeni sojevi pokazuju značajnu otpornost na tetracikline, sulfonamide, streptomycin, kanamicin, hloramfenikol i neke beta-laktame. Također se bilježi porast otpornosti na novije antibakterijske lijekove ili njihove kombinacije, uključujući amoksicilin i klavulansku kiselinu ili nalidiksinsku kiselinu i ceftriakson (van Boeckel i sar., 2015; Palma i sar., 2020).

Kod *Campylobacter* spp. najvažniji uzročnik je *Campylobacter jejuni*, ali izolati pokazuju izraženu otpornost na fluorokvinolone i makrolide, uz varijabilnu rezistenciju na neke druge klase lijekova, uključujući linkozamide, hloramfenikol, aminoglikozide, tetracikline, beta-laktame, kotrimoksazol i tilozin (Bojanić i sar., 2017; Palma i sar., 2020; Shen i sar., 2018).

Pseudomonas aeruginosa prirodno je rezistentna na veliki broj antimikrobnih lijekova. Čest je uzročnik oportunističkih i bolničkih infekcija kod pasa uključujući otitis i infekcije rana. Dugotrajna terapija i subterapijske doze dodatno doprinose razvoju rezistencije. Također je zabilježen i prenos multirezistentnih sojeva između životinja, ljudi i kontaminirane hrane (Šeol Martinec, 2019).

Gram-pozitivni patogeni

U ovu grupu ubrajaju se *Enterococcus* spp. i *Staphylococcus* spp.

Enterococcus spp., koji uključuje najznačajnije vrste *E. faecalis* i *E. faecium*, čini globalno važan oportunistički patogen. Prirodno nastanjuje crijevnu mikropopulaciju ljudi i životinja, ali može perzistirati u gastrointestinalnom traktu domaćina duže vrijeme, bez pojave kliničkih simptoma, uz sposobnost preživljavanja u bolničkom okruženju (Luo i sar., 2024).

Ovi sojevi pokazuju visok nivo prirodne i stečene rezistencije na brojne antibakterijske lijekove, posebno na aminoglikozide i beta-laktame, dok je rezistencija na

vankomicin naročito značajna (Palma i sar., 2020).

Staphylococcus aureus i *S. pseudintermedius* prirodno naseljavaju kožu i sluznicu ljudi i životinja (Palma i sar., 2020), ali pojedini sojevi mogu uzrokovati različite infektivne bolesti kod obje vrste domaćina (Ward i sar., 2015).

MRSA (meticilin-rezistentni *S. aureus*) pokazuje rezistenciju na sve beta-laktamske antibiotike zbog prisustva mecA gena, koji kodira modificirani penicilin-vezujući protein (PBP2a). Razlikuju se bolnički (HA-MRSA), zajednički (CA-MRSA) i stočarski (LA-MRSA, najčešće CC398) sojevi. LA-MRSA posebno je značajan u svinjogojstvu i može se prenositi između životinja i ljudi, naročito kod profesionalno izloženih osoba (Šeol Martinec, 2019).

MRSP (meticilin-rezistentni *S. pseudintermedius*) važan je patogen pasa i mačaka, čest uzročnik dermatoloških i postoperativnih infekcija. Multirezistentni sojevi (npr. ST71 u Evropi) pokazuju rezistenciju na više klasa antibakterijskih lijekova, uključujući beta-laktame, fluorokvinolone i makrolide. Iako je zoonotski potencijal manji u poređenju s MRSA, zabilježen je prenos na ljude (Loeffler i Lloyd, 2010; Matanović i sar., 2012).

Strategije prevencije i kontrole antimikrobne rezistencije u veterinarskoj medicini

Efikasna kontrola AMR zasniva se na kombinaciji regulatornih mjera, racionalne upotrebe antimikrobnih lijekova, kontinuirane edukacije te integriranog pristupa zdravlju ljudi, životinja i okoline primjenom principa “Jedno zdravlje” (*One Health*). Ovaj pristup naglašava povezanost humane i veterinarske medicine i okoline, s ciljem zajedničkog djelovanja na prevenciji AMR. Na taj način omogućava se praćenje i nadzor širenja rezistentnih bakterija, ograničavanje nastanka rezistencije, smanjenje prenosa između životinja, ljudi i okoline, očuvanje efikasnosti postojećih antimikrobnih lijekova te unapređenje saradnje između veterinarskog, medicinskog i javnozdravstvenog sektora, uz razvoj zajedničkih strategija prevencije (Krnjajić i sar., 2024; McEwen i Collignon, 2018; WHO, 2015; WOA, 2016).

Racionalna i odgovorna primjena antimikrobnih lijekova čini osnovu kontrole AMR. Programi antimikrobnog upravljanja usmjereni su na očuvanje dugoročne efikasnosti lijekova i usporavanje razvoja rezistencije (Vlahović-Plačevski, 2019). Glavni ciljevi

ovih programa su smanjenje morbiditeta izazvanog infekcijama multirezistentnim bakterijama, produženje terapijske efikasnosti antibakterijskih lijekova te smanjenje troškova liječenja (WHO, 2015).

Ključni elementi antimikrobnog upravljanja obuhvataju provođenje mikrobiološke dijagnostike i antibiograma prije započinjanja terapije, izbor odgovarajućeg antimikrobnog lijeka kao i optimizaciju doze i dužine terapije. Također uključuju kontrolu profilaktičke primjene kritično važnih antibakterijskih lijekova te praćenje terapijskog odgovora i evaluaciju ishoda liječenja (Guardabassi i Prescott, 2015; EMA, 2023).

U veterinarskoj praksi ove mjere imaju za cilj ograničiti upotrebu kritično važnih antibakterijskih lijekova, kontrolu potrošnje lijekova u stočarstvu i veterinarskim ambulantama te implementaciju dobre veterinarske prakse, kao i razvoj nacionalnih programa nadzora i kontrole AMR (WHO, 2015; EMA, 2023).

Kontinuirano usavršavanje ljekara, veterinara, farmaceuta, kao i edukacija vlasnika životinja, od ključnog je značaja za racionalnu upotrebu antimikrobnih lijekova. Ovi programi podrazumijevaju pravilan izbor i primjenu lijekova, razumijevanje mehanizma nastanka rezistencije, prepoznavanje rizika prenosa rezistentnih bakterija sa životinja na ljude te primjenu biosigurnosnih i higijenskih mjera na farmama i u veterinarskim ustanovama (Bengtsson i Greko, 2014; Guardabassi i Prescott, 2015).

Monitoring obuhvata praćenje rezistencije bakterija izolovanih iz životinja, hrane i okoline, povezivanje laboratorija, istraživačkih institucija i regulatornih tijela u jedinstven sistem nadzora te analizu prikupljenih podataka u cilju razvoja strategija prevencije i kontrole AMR (WHO, 2015; WOA, 2016).

Važnu ulogu u kontroli AMR imaju i preventivne mjere, uključujući vakcinaciju, unapređenje biosigurnosti i higijene te optimizaciju uslova držanja životinja. Vakcine i monoklonska antitijela mogu doprinijeti prevenciji bolesti uzrokovanih rezistentnim patogenima, čime se smanjuje potreba za primjenom antibakterijskih lijekova i selekcijski pritisak na razvoj rezistencije. Pored toga, sve veći značaj imaju i alternativni pristupi, poput primjene prebiotika i probiotika za modulaciju crijevne mikropopulacije, fitogenih dodataka i imunomodulatora, koji doprinose očuvanju zdravlja životinja i smanjenju selekcijskog pritiska (Fischetti, 2018; Guidara i sar., 2024; McEwen i Collignon, 2018).

U tom kontekstu primjena bakteriofaga i specifičnih enzima usmjerenih protiv patogena, zajedno s razvojem brzih molekularnih dijagnostičkih metoda za detekciju rezistencije i primjenu ciljane terapije, predstavlja perspektivan pravac u savremenim strategijama kontrole AMR (van Belkum i sar., 2020; Czaplewski i sar., 2016).

Dodatni aspekti AMR u veterinarskoj medicini

AMR kod bakterija izolovanih iz životinja bilježi stalan porast na globalnom nivou (McEwen i Collignon, 2018). Intenzivna stočarska proizvodnja i masovna primjena antibakterijskih lijekova u uzgoju životinja doprinose selekciji multirezistentnih bakterija (Landers i sar., 2012).

Praćenje propisivanja i potrošnje antibakterijskih lijekova ključni je element strategije kontrole AMR. Sistematsko prikupljanje i analiza podataka omogućavaju poređenje između različitih ustanova, regija i država, kao i procjenu efikasnosti intervencija usmjerenih na racionalnu upotrebu antibakterijskih lijekova. Promjene u potrošnji često se koriste kao indikator uspješnosti implementiranih smjernica (WHO, 2015; EMA, 2023).

Jedna od najčešće korištenih metoda za praćenje potrošnje antimikrobnih lijekova je metoda definisanih dnevnih doza za životinje (DDDvet), koja omogućava ujednačeno poređenje potrošnje između različitih populacija i proizvodnih sistema (EMA, 2016; EMA, 2023).

Podaci o potrošnji antibakterijskih lijekova prikupljaju se kroz nacionalne i međunarodne programe nadzora, poput Evropskog sistema ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption). Ovaj sistem omogućava analizu promjena u potrošnji antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini i stočarskoj proizvodnji, uključujući farme i veterinarske ustanove (EMA, 2023).

Prikupljeni podaci o potrošnji lijekova mogu se koristiti za poređenje između farmi i zemalja (engl. benchmarking) čime se identifikuju oblasti s povećanim rizikom i potreba za ciljanim intervencijama. Postoji jasna povezanost između ukupne potrošnje antibakterijskih lijekova i nivoa rezistencije među populacijama životinja, što dodatno naglašava značaj racionalizacije njihove primjene (van Boeckel i sar., 2015; EMA, 2023; McEwen i Collignon, 2018).

Trajni sistemi nadzora i registri propisivanja lijekova u

veterinarskoj medicini omogućavaju precizno praćenje upotrebe antimikrobnih lijekova po vrstama životinja i mjestima primjene, što predstavlja ključni mehanizam u razvoju strategija usmjerenih na smanjenje AMR (EMA, 2023; Ruzante i sar., 2022; Udawahani i sar., 2025).

Sigurnost hrane životinjskog porijekla u kontekstu upotrebe antibakterijskih lijekova dodatno se osigurava kroz uspostavljanje i poštivanje maksimalno dozvoljenih količina ostataka (MDK; engl. Maximum Residue Limits - MRL), koje predstavljaju najvišu dozvoljenu koncentraciju ostataka farmakološki aktivnih supstanci u hrani bez rizika po zdravlje ljudi. Na međunarodnom nivou MDK vrijednosti definišu se u skladu sa smjernicama Codex Alimentarius komisije, dok ih u EU definiše Evropska agencija za lijekove (European Medicines Agency - EMA) na osnovu naučne procjene rizika (FAO/WHO, Codex Alimentarius Commission, 2024; EMA, 2023). U Bosni i Hercegovini primjenjuju se nacionalni propisi usklađeni s ovim standardima, čime se osigurava kontrola rezidua i harmonizacija s međunarodnim standardima (Sl. glasnik BiH, br. 61/11).

U tom kontekstu, važan aspekt racionalne upotrebe antibakterijskih lijekova u veterinarskoj medicini predstavlja i poštivanje karence. Karenca predstavlja vremenski period koji mora proteći od posljednje primjene lijeka do klanja životinje ili upotrebe proizvoda životinjskog porijekla (mlijeko, jaja, med) za ishranu ljudi. Njeno poštivanje osigurava da koncentracije ostataka antibakterijskih lijekova u hrani ne prelaze MDK, čime se smanjuje rizik po zdravlje ljudi, uključujući toksične i alergijske reakcije te potencijalni doprinos razvoju AMR kroz hroničnu izloženost subterapijskim koncentracijama ostataka. Istovremeno, poštivanje karence predstavlja važan dio sistema kontrole sigurnosti hrane i doprinosi odgovornoj i održivoj primjeni antibakterijskih lijekova u veterinarskoj praksi (Čupić i sar., 2019; Getahun i sar., 2023; Rana i sar., 2019).

ZAKLJUČCI

Antimikrobna rezistencija (AMR) je ozbiljan globalni javnozdravstveni problem u veterinarskoj medicini, sa stalnim porastom rezistentnih bakterijskih sojeva kod životinja.

Nepravilna upotreba antibakterijskih lijekova, uključujući profilaktičku primjenu, subterapijske doze i empirijsku terapiju bez prethodnog antibiograma, čini

glavni faktor razvoja AMR.

Prirodna i stečena rezistencija, kao i pojava multirezistentnih i unakrsno rezistentnih sojeva dodatno otežavaju liječenje infekcija i ugrožavaju javno zdravlje.

Zoonotski potencijal rezistentnih bakterija naglašava potrebu za integriranim pristupom “Jedno zdravlje”, povezujući zdravlje ljudi, životinja i okoline.

Strategije prevencije obuhvataju racionalnu upotrebu antimikrobnih lijekova, primjenu principa antimikrobnog upravljanja, mikrobiološku dijagnostiku, kontrolu profilaktičke primjene te kontinuiranu edukaciju stručnjaka i vlasnika životinja.

Alternativne metode kontrole infekcija, uključujući vakcinaciju, primjenu prebiotika i probiotika,

bakteriofaga kao i savremenih dijagnostičkih metoda, doprinose smanjenju upotrebe antimikrobnih lijekova i ograničavanju selekcije rezistentnih sojeva.

Monitoring potrošnje antimikrobnih lijekova putem sistema poput ESVAC i primjena DDDvet metode ključni su za praćenje i smanjenje rizika od AMR.

Poštivanje maksimalno dozvoljenih rezidua i karence u hrani životinjskog porijekla predstavlja važan segment zaštite javnog zdravlja i kontrole izloženosti populacije ostacima antibakterijskih lijekova.

SUKOB INTERESA

Autori potvrđuju da nema sukoba interesa.

LITERATURA

Abram M, Škrobonja I, Ambrožić D, Repac-Antić D, Bubonja Šonje M, 2018. ESKAPE - bakterije koje su uzburale svijet. *Medicina Fluminensis*, 54 (3), 242-53. doi: 10.21860/medflum2018_203547

Ahmad N, Joji RM, Shahid M, 2023. Evolution and implementation of One Health to control the dissemination of antibiotic-resistant bacteria and resistance genes: A review. *Front Cell Infect Microbiol*, 16, (12). doi: 10.3389/fcimb.2022.1065796.

Ahmad M, Khan AU, 2019. Global economic impact of antibiotic resistance: A review. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 19, 313-6. doi.org/10.1016/j.jgar.2019.05.024. ,

Aminov R, 2017. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochem Pharmacol*. 1 (133), 4-19. doi: 10.1016/j.bcp.2016.10.001.

Årdal C, Balasegaram M, Laxminarayan R, McAdams D, Outterson K, Rex J, et al. 2020. Antibiotic development — economic, regulatory and societal challenges. *Nat Rev Microbiol*, 18(5), 267–74. doi:10.1038/s4157901902933

Arnold SR, Straus SE, 2005. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(4), CD003539. doi: 10.1002/14651858.

Bagdad Y, Miteva MA, 2024. Recent Applications of Artificial Intelligence in Discovery of New Antibacterial Agents. *Adv Appl Bioinform Chem*, 3 (17), 139-57. doi: 10.2147/AABC.S484321.

Bedenić B. Antibakterijski lijekovi. U: Uzunović-Kamberović S. 2009. *Medicinska mikrobiologija*. Štamparija Fojnica d.o.o. 237-40. Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/393529>

Bedenić B, Zujčić-Atalić V, Bogdan M, Beader N, Godić-Torkar K, Ižaković S. Prvi opis karbapenemaze u Osječko-

baranjskoj županiji u unesenom izolatu *Enterobacter cloacae* in vitro osjetljivom na karbapeneme. *Liječ Vjesn*, 137,17-21

Belay WY, Getachew M, Tegegne BA, Teffera ZH, Dagne A, Zeleke TK, et al. 2024. Mechanism of antibacterial resistance, strategies and next-generation antimicrobials to contain antimicrobial resistance: a review. *Front Pharmacol*, 15,1444781. doi: 10.3389/fphar.2024.1444781.

van Belkum A, Burnham CD, Rossen JWA, Mallard F, Rochas O, Dunne WM Jr, 2020. Innovative and rapid antimicrobial susceptibility testing systems. *Nat Rev Microbiol*, 18(5),299-311. doi: 10.1038/s41579-020-0327-x.

Bengtsson B, Greko C, 2014. Antibiotic resistance—consequences for animal health, welfare, and food production. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 119(2), 96–102. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.901445>

Bibbal D, Dupouy V, Ferre JP, Toutain PL, Fayet O, Prere MF, Bousquet-Melou A, 2007. Impact of three ampicillin dosage regimens on selection of ampicillin resistance in *Enterobacteriaceae* and excretion of bla TEM genes in swine feces. *Applied and environmental microbiology*, 73(15), 4785-90. doi.org/10.1128/AEM.00252-07

Blair JM, Richmond GE, Piddock LJ, 2014. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. *Future Microbiol*, 9(10),1165-77. doi: 10.2217/fmb.14.66.

Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ, 2015. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*, 13(1), 42–51. doi:10.1038/nrmicro3380

Bo L, Sun H, Li YD, Zhu J, Worpel JND, Lin H et al, 2024. Combating antimicrobial resistance: the silent war. *Front Pharmacol*, 15,1347750. doi: 10.3389/fphar.2024.1347750

van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, et al. 2015. Global

trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112(18), 5649–54. doi:10.1073/pnas.1503141112

Bojanić K, Midwinter AC, Marshall JC, Rogers LE, Biggs PJ, Acke E, 2016. Isolation of *Campylobacter* spp. from Client-Owned Dogs and Cats, and Retail Raw Meat Pet Food in the Manawatu, New Zealand. *Zoonoses Public Health*, 64(6), 438–49. doi: 10.1111/zph.12323.

Boudza R, Bounou S, Segura-Garsia J, Moukadiri I, Maicas S, 2026. Artificial Intelligence as a Catalyst for Antimicrobial Discovery: From Predictive Models to De Novo Design. *Microorganisms*, 14 (2), 394; <https://doi.org/10.3390/microorganisms14020394>

Caneschi A, Bardhi A, Barbarossa A, Zaghini A, 2023. The Use of Antibiotics and Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine, a Complex Phenomenon: A Narrative Review, *Antibiotics* 12, 487. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030487>

Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, et al. 2016. Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis*, 6(2):239–51. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1.

Castanon JIR, 2007. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poult Sci*, 86(11), 2466–71. doi:10.3382/ps.2007-00249.

Cox G, Wright GD, 2013. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int J Med Microbiol*, 303(6-7):287–92. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.02.009.

Ćupić V, Muminović M., Kobal S., Velev R.: *Farmakologija za studente veterinarske medicine*. III izdanje. Beograd, Sarajevo, Ljubljana, Skopje. Heleta, Beograd, 2019.

Dadgostar P, 2019. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infect Drug Resist*, 12, 3903–10. <https://doi.org/10.2147/IDR.S234610>

D'Aquila P, De Rango F, Paparazzo E, Passarino G, Bellizzi D, 2023. Epigenetic-Based Regulation of Transcriptome in *Escherichia coli* Adaptive Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*, 11(3):e0458322. doi: 10.1128/spectrum.04583-22.

Dibner, J. J. and Richards, J. D. (2005). Antibiotic growth promoters in agriculture: History and mode of action. *Poult. Sci.* 84:634–643.

Dimuccio MM, Conforti V, Celentano FE, Circella E, Salvaggiulo A, Bozzo G, Corrente M, 2026. Regulation of Antibiotic Use in Livestock: European and International Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance and Ensure Animal Welfare. *Antibiotics (Basel)*, 15 (67). doi: 10.3390/antibiotics15010067.

Doron S, Davidson LE, 2011. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc*, 86(11):1113–23. doi: 10.4065/mcp.2011.0358.

Durand GA, Raoult D, Dubourg G, 2019. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents*, 53(4), 371–82. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010.

Engster, H. M., Marvil, D. and Stewart-Brown, B., 2002. The effect of withdrawing growth promoting antibiotics from broiler chickens: A long-term commercial industry study. *J.*

Appl.

Poult. Res. 11:431–436

European Medicines Agency (EMA), 2016. Defined Daily Doses for Animals (DDDvet) and Defined Course Doses for Animals (DCDvet). European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu>

European Medicines Agency (EMA), 2021. CVMP strategy on antimicrobials 2021–2025. EMA/CVMP/179874/2020 Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

European Medicines Agency (EMA), 2023. Categorisation of antibiotics in the European Union. EMA/CVMP/CHMP/682198/2017. Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

European Medicines Agency (EMA), 2023. Maximum residues limits for veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. (Internet). Amsterdam, 2023. <https://www.ema.europa.eu>. Pristupljeno: 04.05.2026.

European Medicines Agency (EMA), 2023. Antimicrobial resistance in veterinary medicine. www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory-overview/antimicrobial-resistance-veterinary-medicine

Fischetti VA, 2018. Development of Phage Lysins as Novel Therapeutics: A Historical Perspective. *Viruses*. 10(6):310. <https://doi.org/10.3390/v10060310>

FAO/WHO. Codex Alimentarius, International Food Standards, 2024. Maximum Residue Limits (MRLs) and Risk Management Recommendations (RMRs) for Residues Of Veterinary Drugs In Foods. CXM 2-2024

Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FAO), 2021. The FAO action plan on antimicrobial resistance 2021–25. www.fao.org/documents/card/en/c/cb5545en

de la Fuente-Nunez C, Collins JJ, 2025. Essay: Using Machine Learning for Antibiotic Discovery. *Phys Rev Lett*, 135(3):030001. doi: 10.1103/y3fg-s9vg. PMID: 40757996.

Gehring R, Mochel JP, Schmerold I, 2023. Understanding the background and clinical significance of the WHO, WOA, and EMA classifications of antimicrobials to mitigate antimicrobial resistance. *Front. Vet. Sci.* 10:1153048. doi: 10.3389/fvets.2023.1153048

Getahun M, Abebe RB, Sendekie AK, Woldeyohanis AE, Kasahun AE, 2023. Evaluation of Antibiotics Residues in Milk and Meat Using Different Analytical Methods. *Int J Anal Chem*, 30;2023:4380261. doi: 10.1155/2023/4380261.

Goldstein AL, McCusker JH, 1999. Three new dominant drug resistance cassettes for gene disruption in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast*, 15(14):1541–53. doi: 10.1002/(SICI)1097-0061(199910)15:14<1541: AID-YEA476>3.0.CO;2-K.

Guardabassi L, Prescott J. 2015. Antimicrobial stewardship in small animal veterinary practice: From theory to practice. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 45(2), 361–76. <https://doi.org/10.1016/j.cvs.2014.11.005>

Hansen LH, Aarestrup F, Sørensen SJ, 2002. Quantification of bioavailable chlortetracycline in pig feces using a bacterial

- whole-cell biosensor. *Veterinary Microbiology*, 87(1), 51-7. doi.org/10.1016/S0378-1135(02)00029-9
- Herrick JB, Haynes R, Heringa S, Brooks JM, Sobota LT, 2014. Coselection for resistance to multiple late-generation human therapeutic antibiotics encoded on tetracycline resistance plasmids captured from uncultivated stream and soil bacteria. *Journal of applied microbiology*, 117(2), 380-9. doi.org/10.1111/jam.12538
- Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ, 2016. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*, 387(10014):176-87. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00473-0.
- Hoeversstadt, T., Carlstedt-Duke, B., Lingaas, E., Norin, E., Saxerholt, H., Steinbakk, M. and Midtvedt, T. (1986). Influence of oral intake of seven different antibiotics on faecal shortchain fatty acid excretion in healthy subjects. *Scan. J. Gastroenterol.* 21, 997–1003.
- Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B, 2019. Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72-80, doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008
- Jones, F. T. and Ricke S. C. 2003. Observations on the history of the development of antimicrobials and their use in poultry feeds. *Poult. Sci.* 82:613–617.
- Kelly JB, Nolan AC, Zeden MS, 2024. How can we escape the ESKAPEs: Antimicrobial resistance mechanisms and what lies ahead? *PLoS Pathog*, 20(6):e1012270. doi: 10.1371/journal.ppat.1012270.
- Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017 Jul-Sep;33(3):300-305. doi: 10.4103/joacp.JOACP_349_15.
- Krnjačić D, Radalj A, Prošić I, 2024. Monitoring antimikrobne rezistencije i upotrebe antibiotika kod domaćih životinja. 35. Savetovanje veterinarina Srbije; 6–8. septembar 2024; Zlatibor, 127-143.
- La Guidara C, Adamo R, Sala C, Micoli F, 2024. Vaccines and Monoclonal Antibodies as Alternative Strategies to Antibiotics to Fight Antimicrobial Resistance. *Int J Mol Sci*, 25(10):5487. doi: 10.3390/ijms25105487.
- Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL, 2012. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Rep.* 127(1), 4–22. doi.org/10.1177/003335491212700103
- Larsson DGJ, Gaze WH, Laxminarayan R, et al. 2023. AMR, One Health and the environment. *Nat Microbiol* 8, 754–5. <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01351-9>
- Lazar V, Oprea E, Ditu LM, 2023. Resistance, Tolerance, Virulence and Bacterial Pathogen Fitness-Current State and Envisioned Solutions for the Near Future. *Pathogens*, 12(5):746. doi: 10.3390/pathogens12050746.
- Lawani-Luwaji E, 2024. The antibiotic era: A golden age and its challenges. *Br J Multidisciplinary Adv Stud*, 5 (2) 57-68. doi:10.37745/bjmas.2022.0474
- Lee XJ, Stewardson AJ, Worth LJ, Graves N, Wozniak TM, 2022. Attributable Length of Stay, Mortality Risk, and Costs of Bacterial Health Care-Associated Infections in Australia: A Retrospective Case-cohort Study. *Clin Infect Dis*, 72(10), 506-14. doi: 10.1093/cid/ciaa1228.
- Lhermie G, La Ragione RM, Weese JS, Olsen JE, Christensen JP, Guardabassi L, 2020. Indications for the use of highest priority critically important antimicrobials in the veterinary sector. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75 (7), 1671–80. doi.org/10.1093/jac/dkaa104
- Liu HY, Prentice EL, Webber MA, 2024. Mechanisms of antimicrobial resistance in biofilms. *Antimicrob Agents Resist*, 2, 27. doi:10.1038/s44259-024-00046-3.
- Lobanovska M, Pilla G, 2017. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J Biol Med*, 90(1), 135-45. PMID: 28356901; PMCID: PMC5369031.
- Loeffler A, Lloyd DH, 2010. Companion animals: a reservoir for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community? *Epidemiol Infect*, 138(5):595-605. doi: 10.1017/S0950268809991476.
- Luo Q, Lu P, Chen Y, Shen P, Zheng B, et al. 2024. ESKAPE in China: epidemiology and characteristics of antibiotic resistance. *Emerg Microbes Infect.* 13(1):2317915. doi:10.1080/22221751.2024.2317915
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*, 18(3), 268–81. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
- Marshall BM, Levy SB, 2011. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clin Microbiol Rev*, 24(4), 718-33. doi: 10.1128/CMR.00002-11.
- Matanović K, Mekić S, Šeol B, 2012. Pojava i širenje meticilinrezistentnih sojeva bakterije *Staphylococcus pseudintermedius*. *Medical Sciences*, 37, 12335.
- McDermott PF, Walker RD, White DG, 2003 Antimicrobials: modes of action and mechanisms of resistance. *Int J Toxicol*, 22(2), 135-43. doi: 10.1080/1091581030505089.
- McDonnell A, Dissanayake R, Klemperer K, Toxvaerd F, Sharland M, 2024. The economics of antibiotic resistance. Working Paper 682. Available from: <https://www.cgdev.org/publication/economics-antibiotic-resistance>
- McEwen SA, Collignon PJ, 2018. Antimicrobial resistance: A One Health perspective. *Microbiology Spectrum*, 6(2), ARBA-0009-2017. doi.org/10.1128/microbiolspec.
- Melo MCR, Maasch JRMA, de la Fuente-Nunez C, 2021. Accelerating antibiotic discovery through artificial intelligence. *Commun Biol*, 4(1):1050. doi: 10.1038/s42003-021-02586-0.
- Michaelis C, Grohmann E, 2023. Horizontal gene transfer of antibiotic resistance genes in biofilms. *Antibiotics*, 12(2):328. doi: 10.3390/antibiotics12020328.
- Millet S., Maertens L, 2011. The European ban on antibiotic growth promoters in animal feed: from challenges to opportunities. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 187(2), 143-4. <https://doi.org/10.1016/j>

tvjl.2010.05.001

Mohammadzadeh R, Shahbazi S, Khodaei N, Sabzi S, 2025. Emerging Therapeutic Strategies to Combat Antimicrobial Resistance in the Post-Antibiotic Era. *J Basic Microbiol*. 65(11):e70070. doi: 10.1002/jobm.70070.

Mulat M, Banicod RJS, Tabassum N, Javaid A, Kim TH, Kim YM, Khan F, 2025. Application of artificial intelligence in microbial drug discovery: Unlocking new frontiers in biotechnology. *J Microbiol Methods*, 237:107232. doi: 10.1016/j.mimet.2025.107232.

Murray C, Ikuta K, Sharara F, et al. 2022. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 2022; 399, 629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

Naylor NR, Hasso-Agospowicz M, Kim C, Ma Y, Frost I, Abbas K, et al. 2025. The global economic burden of antibiotic-resistant infections and the potential impact of bacterial vaccines: a modelling study. *BMJ Glob Health*, 10:e016249. doi: 10.1136/bmjgh-2024-016249.

O'Neill J, 2016. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report And Recommendations. The Review On Antimicrobial Resistance. Available from: <https://amr-review.org/>

Nelson RE, Hyun D, Jezek A, Samore MH, 2022. Mortality, Length of Stay, and Healthcare Costs Associated With Multidrug-Resistant Bacterial Infections Among Elderly Hospitalized Patients in the United States. *Clin Infect Dis*, 74(6), 1070-80. doi: 10.1093/cid/ciab696.

Nielsen P, Gyrd-Hansen N, 1996. Bioavailability of oxytetracycline, tetracycline and chlortetracycline after oral administration to fed and fasted pigs. *J Vet Pharmacol Ther*, 19 (4), 305-11. doi.org/10.1111/j.1365-2885.1996.tb00054.

Niewold, T. A. 2007. The nonantibiotic antiinflammatory effect of antimicrobial growth promoters, the real mode of action? A hypothesis. *Poult. Sci*. 86:605–609

Norman A, Hansen LH, Sørensen SJ, 2015. Conjugative plasmids: vessels of the communal gene pool. *Philos Trans R Soc B*.

Palma E, Tilocca B, Roncada P, 2020. Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine: An Overview. *Int J Mol Sci*, 21(6):1914. doi: 10.3390/ijms21061914.

Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF, 2013. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 11(3), 297–308. doi.org/10.1586/eri.13.12

Pollet RA, Glatz CE, Dyer DC, Barnes HJ, 1983. Pharmacokinetics of chlortetracycline potentiation with citric acid in the chicken. *American Journal of Veterinary Research*, 44(9), 1718-21.

Pravilnik o maksimalno dozvoljenim količinama farmakološki aktivnih supstanci u proizvodima životinjskog porijekla, Službeni glasnik BiH, broj 61/11.

Prescott JF, 2008. Antimicrobial use in food and companion animals. *Anim Health Res Rev*. 9(2):127–33. doi: 10.1017/S1466252308001473

Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A, 2015. Antimicrobial

resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*, 109(7):309-18. doi:10.1179/2047773215Y.000000003

Rana Ms, Lee SY, Kang HJ, Hur SJ, 2019. Reducing Veterinary Drug Residues in Animal Products: A Review. *Food Sci Anim Resour*, 39(5):687-703. doi.org/10.5851/kosfa.2019.e65

Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition. *Official Journal of the European Union*. L268:29–43.

Reygaert WC, 2018. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*, 4(3), 482–501. doi:10.3934/microbiol.2018.3.482

Ruzante JM, Harris B, Plummer P, et al. 2022. Surveillance of antimicrobial resistance in veterinary medicine: Current efforts, challenges, and opportunities. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 1068406. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1068406>

Shen Z, Wang Y, Zhang Q, Shen J, 2018. Antimicrobial Resistance in *Campylobacter* spp. *Microbiol Spectr*, 6(2). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0013-2017

Shrestha J, Zahra F, Cannady, Jr P. Antimicrobial Stewardship. [Updated 2023 Jun 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572068/>

Simoons-Smit AM, Savelkoul PH, Stoof J, Starink TM, Vandenbroucke-Grauls CM, (2000). Transmission of *Staphylococcus aureus* between humans and domestic animals in a household. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 19(2):150-2. doi: 10.1007/s100960050450.

Smith R, Coast J, 2013. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ (Clinical research ed)*, 346. f1493. doi: 10.1136/bmj.f1493.

Stewardson AJ, Marimuthu K, Gandra S, Olesen SW, et al. 2023. The burden of antimicrobial resistance in hospital settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 23(7), 345–56. doi:10.1016/S14733099(23)001234

Swann, M.M. 1969. Report of the Joint Committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine (ed. University of Wales Aberystwyth Library). M Stationary Office, London, UK.

Šeol Martinec B. Mehanizmi nastanka mikrobne rezistencije i multirezistentne bakterije animalnog podrijetla. Zbornik radova Veterinarski dani, Primošten, 2019.

Udhwani T, Grave K, Hopp P, et al. 2025. Quality assessment of antibiotic use data in the Norwegian veterinary prescription register. *BMC Veterinary Research*, 21:510.

Uddin TM, Chakraborty AJ, Khuroo A, Zidan BRM, Mitra S, Emran TB, et al. 2021. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health*, 14(12):1750-66. doi: 10.1016/j.jiph.2021.10.020.

Varela MF, Stephen J, Lekshmi M, Ojha M, Wenzel N, et al. 2021. Bacterial Resistance to Antimicrobial

Agents. *Antibiotics*, 10, 593. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050593>

Velazquez-Meza ME, Galarde-López M, Carrillo-Quiróz B, Alpuche-Aranda MC, 2022. Antimicrobial resistance: One Health approach. *Veterinary World*, 15(3), 743-9. doi: [www.doi.org/10.14202/vetworld.2022.743-749](https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.743-749)

Vlahović-Palčevski V, 2018. Rukovođenje ili nadzor nad antimikrobnim lijekovima (Antimicrobial stewardship). *Medicina Fluminensis*, 54(3), 254-261.

Ward MJ, Gibbons CL, McAdam PR, van Bunnik BA, Girvan EK, Edwards GF, et al. 2014. Time-Scaled Evolutionary Analysis of the Transmission and Antibiotic Resistance Dynamics of *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 398. *Appl Environ Microbiol*, 80(23), 7275-82. doi: [10.1128/AEM.01777-14](https://doi.org/10.1128/AEM.01777-14).

Wierup, M. 2001. The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters, with special reference to animal health, disease prevention, productivity and usage of antimicrobials. *Microb. Drug Resist.* 7:183–190.

Woolhouse MEJ, 2024. One Health approaches to tackling antimicrobial resistance. *Sci One Health*, 3:100082. doi: [10.1016/j.soh.2024.100082](https://doi.org/10.1016/j.soh.2024.100082).

World Health Organisation (WHO), 2002. Impacts of antimicrobial growth promoter termination in Denmark. Foulum, Denmark. <http://www.who.int/salmsurv/en/Expertsreportgrowthpromoterdenmark.pdf>

World Health Organisation (WHO), 2014. Antimicrobial

resistance: global report on surveillance. Geneva. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748>

World Health Organisation (WHO), 2015. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>.

World Health Organisation (WHO), 2018. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine: 6th revision. Geneva: Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/312266>

World Health Organisation, Food and Agriculture Organisation of the United Nations, World Organisation for Animal Health & United Nations Environment Programme 2022. Strategic framework for collaboration on antimicrobial resistance: together for One health. World Health Organisation. <https://iris.who.int/handle/10665/352625>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

World Organisation for Animal Health (WOAH), 2016. The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials. <https://www.woah.org/en/what-we-do/global-initiatives/antimicrobial-resistance/>

World Organisation for Animal Health (WOAH), 2022. Terrestrial Animal Health Code. Paris, WOAH.

Yoo JH, 2025. Antimicrobial Resistance - The 'Real' Pandemic We Are Unaware Of, Yet Nearby. *J Korean Med Sci*, 9, 40(19), 1-15. doi: [10.3346/jkms.2025.40.e161](https://doi.org/10.3346/jkms.2025.40.e161).

Zinsstag J, Crump L, Winkler MS, 2017. From 'two medicines' to 'One Health' and beyond. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz*, 36, 2, 671-80. doi: [10.20506/rst.36.2.2684](https://doi.org/10.20506/rst.36.2.2684).

Antimicrobial resistance in veterinary medicine: Practice and control strategies

ABSTRACT

Antimicrobial resistance (AMR) is the ability of microorganisms (bacteria, viruses, fungi and parasites) to survive or reproduce in the presence of an antimicrobial drug that would otherwise inhibit or destroy them. Today, AMR represents a serious global public health and economic challenge in both human and veterinary medicine. It occurs as a result of improper, long-term and intensive use of antimicrobial drugs, including prophylactic administration, as well as the use of subtherapeutic doses, which enable the selection of bacteria resistant to these drugs.

Pathogens of clinical importance in veterinary medicine include Gram-negative (*Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* and *Pseudomonas aeruginosa*) and Gram-positive bacteria (*Staphylococcus spp.* and *Enterococcus spp.*), which cause infections in animals and pose a zoonotic risk.

Resistance can be natural or acquired. Acquired resistance develops under the selective pressure of antibacterial drugs and spreads through horizontal or vertical gene transfer. Key mechanisms include enzyme inactivation, target site modification, changes in membrane permeability, efflux pumps, and bypass of metabolic pathways. Horizontal transmission is the main mechanism driving the spread of multidrug resistance (MDR, XDR, PDR), often accompanied by cross-resistance.

The prevention and control of AMR is based on the rational use of antibacterial drugs, microbiological diagnostics and antibiogram, limitation of critically important drugs, education and application of the “One Health” approach, as well as control of intake through the DDDvet and ESVAC systems. In addition, compliance with the MRL and withdrawal periods in food of animal origin represents an important segment of public health protection and control of exposure to drug residues.

Alternative methods, including vaccination, probiotics, bacteriophages and molecular diagnostic methods, contribute to reducing the use of antibacterial drugs and the spread of AMR.

The effective implementation of these strategies enables preservation of therapeutic efficacy and reduction of the transfer of resistant bacteria from animals to humans.

Keywords: Antimicrobial resistance, veterinary medicine, multidrug-resistant bacteria, rational use of antimicrobial drugs, control strategies.