МОНІТОРИНГ ОБІГУ ПРОТИМІКРОБНИХ ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ ПРИ ЛІКУВАННІ МАСТИТІВ У ДІЙНИХ КОРІВ

Ю. М. Косенко, д-р біол. наук,
Н. В. Остапів, завідувач сектору,
Л. Є. Зарума, канд. фарм. наук,
С. А. Пономарьова, старший науковий співробітник

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

Мета цього дослідження полягала у продовженні впровадження рекомендацій ОІЕ щодо моніторингу продажів протимікробних ветеринарних лікарських засобів. Об'єктом дослідження були протимікробні ветеринарні лікарські засоби для інтрацистернального введення, які використовуються для лікування і попередження маститів у корів. Проблема виявлення, лікування та попередження маститів є важливою для господарств, оскільки мастит є багатофакторним захворюванням, яке може спричинити великі економічні збитки. Одним із вагомих факторів виникнення маститу є інвазія патогенів, яка викликає субклінічні та клінічні інфекції вим'я. Протимікробні засоби для інтрацистернального введення є перспективними для лікування цього захворювання як у період лактації, так і у період сухостою.

Дослідження проводили впродовж чотирьох періодів (від 1 січня до 31 грудня) протягом 2016-2019 рр. Дані отримували шляхом письмового опитування власників реєстраційних посвідчень та дистриб'юторів і оцінювали за якісними та кількісними показниками. Характеристика обсягів річних продажів впродовж 2016-2019 рр. представлена за класами протимікробних речовин у «кг» та «%» активно діючих інгредієнтів, а також у визначених добових DDDvet/1000 тварин та курсових DCDvet/1000 тварин дозах. Серед усіх проданих протимікробних ветеринарних лікарських засобів засоби для інтрацистернального введення становили (0,06-0,44)%.

Визначені класи протимікробних речовин, які найчастіше продавались (пеніциліни, аміноглікозиди, тетрацикліни) та показані відмінності їх використання у складі засобів, призначених для лактуючих та сухостійних корів. Також визначені масові частки і розраховані добові DDDvet та курсові DCDvet дози на 1000 тварин, що дозволило виявити певні тенденції у продажах протимікробних ветеринарних лікарських засобів для інтрацистернального введення. Встановлені курсові дози для засобів, що призначені для лактуючих корів були у 5 разів вищі, ніж для засобів, що використовують у період сухостою.

Серед критично важливих ветеринарних лікарських засобів в обсягах продажів були цефалоспорины першого і третього поколінь та фторхінолони, проте їх продажі не були щорічними. Для цефалоспоринов усіх поколінь і фторхінолонів характерна тенденція до зменшення в обсягах продажів, що засвідчує обґрунтоване їх використання відповідно до Національного плану дій щодо боротьби із стійкістю до протимікробних препаратів, 2019. Це дослідження є продовженням впровадження національної системи моніторингу раціонального та обґрунтованого використання протимікробних лікарських засобів у ветеринарній медицині.

Ключові слова: ПРОТИМІКРОБНІ ВЕТЕРИНАРНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ІНТРАЦИСТЕРНАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ, ОБСЯГИ ПРОДАЖІВ, КЛАСИ ПРОТИМІКРОБНИХ РЕЧОВИН, ТЕТРАЦИКЛІНИ, ЦЕФАЛОСПОРИНИ, ПЕНІЦИЛІНИ.

TURNOVER MONITORING OF ANTIMICROBIAL VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS IN UKRAINE USED IN THE TREATMENT OF MASTITIS IN DIARY COWS

Yu. M. Kosenko, N. V. Ostapiv, L. E. Zaruma, S. A. Ponomarova

State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,
11, Donetska str., Lviv. 79019, Ukraine
yuri.kosenko@gmail.com

The goal of this study was to continue the implementation of the OIE recommendations for monitoring sales amounts of antimicrobial veterinary medicinal products. The subject of the study were intramammary antimicrobial veterinary medicinal products, which were used to treat and prevent mastitis in cows. The problem of diagnostic, treating, and preventing mastitis is crucial for farms, as mastitis is a multifactorial disease that can cause significant economic losses. One of the principal factors in the development of mastitis is the invasion of pathogens, which causes subclinical and clinical infections of the udder. Antimicrobials for intramammary use has been a significant advance in the treatment of this disease, in both the lactation and dry-off periods. The study was conducted over four periods (from January 1 to December 31) during 2016-2019. The data were obtained through a written survey of marketing authorization holders and distributors and evaluated by qualitative and quantitative indices. Characteristics of annual sales amounts during 2016-2019 are presented by classes of antimicrobial substances in «kg» and «%» of active ingredients, as well as in defined daily DDDvet and course DCDvet doses for 1000 animals. Intramammary antimicrobial veterinary medicinal products occupied (0.06-0.44) % part among all antimicrobials sold.

The classes of antimicrobial substances that are most often sold (penicillins, aminoglycosides, tetracyclines) were determined and were shown the differences in their use in the composition of products intended for lactating and dry cows. Mass fractions were also determined, and daily DDDvet and course DCDvet doses per 1000 animals were calculated, which allowed revealing particular trends in sales of antimicrobial veterinary medicinal products for intramammary administration. The defined course doses for the products intended for lactating cows were 5 times higher, than for the products used in the dry-off period.

First-generation and third-generation cephalosporins and fluoroquinolones were among the critically important veterinary medicinal products, but their sales were not annual. Cephalosporins of all generations and fluoroquinolones are characterized by a tendency to decrease in sales amounts, which testify to their prudent use following the National Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance, 2019.

This study is maintenance of the national monitoring system implementation for the rational and prudent use of antimicrobial products in veterinary medicine.

Keywords: INTRAMAMMARY ANTIMICROBIAL VETERINARY MEDICINAL PRODUCT, SALES AMOUNTS, ANTIMICROBIAL CLASSES, TETRACYCLINES, CEPHALOSPORINS, PENICILLINS.

Проблема попередження та лікування маститів у дійних корів має важливе народногосподарське значення, оскільки спричинює великі економічні збитки для господарств (Gutorov & Ryzuk, 2014; Ропомаренко, 2015). Економічні витрати, пов'язані з маститом дійних корів, включають зменшення виробництва молока, утилізацію молока впродовж певного часу через залишки у ньому антибіотиків, збільшення частоти відвідувань

господарств ветеринаром, вибракування хронічно інфікованих корів та непередбачені випадки їх смерті (Hogeveen et al., 2011; Ashraf et al., 2018; Firth et al., 2019). Мастит є складним та багатофакторним захворюванням, яке може бути спричинене порушенням гігієнічних заходів, чинниками довкілля, умовами утримання поголів'я корів (безприв'язне, стійлове), розмірами стада, технікою доїння, недостатнім харчуванням (Firth et al., 2019). Тим не менше, найбільш значущими із чинників, що призводять до захворюваності на мастит, є інвазія патогенів, яка викликає субклінічні та клінічні інфекції вим'я (Richert et al., 2013; De Vliegher et al., 2018).

З епідеміологічної точки зору збудників маститу можна класифікувати на інфекційні та екологічні (Cervinkova et al., 2013; Sharun et al., 2021). Відповідні патогени, такі як *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma spp.* та *Corynebacterium bovis* визнані типовими збудниками маститів (Radostis, et al., 2007). Заразними патогенами є ті, для яких вим'я заражених корів служить основним резервуаром (Gonzalez & Wilson, 2003). Однак, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus dysgalactiae*, та *Streptococcus uberis* є так званими загальними патогенами навколишнього середовища, які здебільшого викликають короточасні клінічні інфекції (Peeler et al, 2003; Barnouin et al., 2005). Екологічні мастити визначають як внутрішньомолочні інфекції, спричинені патогенами, основним джерелом яких є середовище, в якому живуть корови. Поширеність захворюваності на екологічний мастит зростає, і бінарна класифікація видів як заразних або екологічних є оманливою, особливо для *S. aureus*, *S. agalactiae*, *S. uberis* та інших стрептококових видів (Klaas & Zadoks, 2018). Відмінності у видовому складі мікроорганізмів, що спричиняють мастит, в основному залежать від гігієнічних умов на фермах, а також мікроклімату приміщень, загальних кліматичних умов та застосування протимікробних ветеринарних лікарських засобів (ПВЛЗ).

За даними кількох досліджень в Україні (Kushnir I. & Murska, 2017; Mazurkevich et al., 2017), США (Hertl et al., 2014), Канаді (Dufour et al., 2018), Чехії (Cervinkova et al., 2013) та Фінляндії (Taponen et al., 2017; Vakkamäki et al., 2017) виділяють шість найпоширеніших збудників інфікування вимені, які часто спостерігаються при маститі це: *S. aureus*, non-aureus staphylococci (NAS), *E. coli*, *C. bovis*, *S. uberis*, and *S. dysgalactiae*.

Оскільки мастит є багатофакторною інфекційною хворобою, існує чимало причин щоб лікувати (клінічні форми) та контролювати його (субклінічні форми) у молочній худобі і використовувати одно- та/або багатокомпонентні ПВЛЗ системної та локальної дії для лікування хворих тварин або профілактики рецидивів захворювання. Потрібно зауважити, що ПВЛЗ використовують виключно для лікування маститів або їх попередження у період сухостою, але у жодному разі їх не слід використовувати для профілактики цього захворювання у господарствах. Ефективним і прийнятним для попередження поширення інфекцій є вибракування хворих або потенційно низькопродуктивних тварин зі стада (Gussmann et al., 2019). Донедавна ПВЛЗ широко використовувались як єдиний терапевтичний засіб при лікуванні маститу, але з появою бактеріальної резистентності, яка виникла через неконтрольоване використання антибіотиків, застосовуються кілька інших варіантів лікування (вакцинація, імунотерапія, фітотерапія тощо).

В Україні для лікування маститів у корів використовуються ПВЛЗ, які зареєстровані та внесені до Державного реєстру ветеринарних препаратів згідно з чинним законодавством. На державному рівні до 2020 р. в Україні не було законодавчо визначеного порядку моніторингу обігу та використання ПВЛЗ, який впроваджений у багатьох державах-членах ЄС, США, Японії, Австралії, Новій Зеландії та ін. Необхідність моніторингу пов'язана із зростанням загрози набутої стійкості мікроорганізмів до протимікробних засобів та багатовекторною спільною діяльністю світових і європейських організацій, зокрема ВООЗ, Всесвітньої організації охорони здоров'я тварин (OIE), Європейського агентства лікарських засобів (EMA), Європейського центру попередження розвитку захворювань та контролю (ECDC) у подоланні цієї проблеми в рамках Глобального плану дій боротьби із набутою стійкістю до ПВЛЗ. Дослідження обігу ПВЛЗ для лікування маститів у дійних корів

проводились впродовж 2016-2019 рр., керуючись вимогами OIE, BOO3 і ECDC, які запропонували впровадження концепції Єдине здоров'я (One Health), а також ЕМА, яке спільно з Комітетом по ветеринарних лікарських препаратах (CVMP) представили на обговорення Нову стратегію застосування протимікробних засобів на 2020-2025 рр. у державах-членах ЄС (ЕМА/CVMP, 2021).

Метою роботи було впровадження системи моніторингу за обігом ПВЛЗ для лікування маститів у дійних корів на території України у періоди лактації та сухостою та його кількісна оцінка за показниками, враховуючи вимоги Національного плану дій відповідно до розпорядження Кабінету Міністрів України № 116-р від 06 березня 2019 року «Про затвердження Національного плану дій щодо боротьби із стійкістю до протимікробних препаратів» (2019) та рекомендації OIE, 2018 і ЕМА, 2019.

Матеріали і методи. Проведено збір та обробку даних обігу ПВЛЗ для лікування маститів на території України методом письмової звітності. Дані отримані добровільно від вітчизняних та іноземних власників реєстраційних посвідчень (ВРП) та дистриб'юторів ПВЛЗ за календарний рік (від 01.01 до 31.12.), попередній до поточного. Об'єктом дослідження слугували ПВЛЗ для інтрацистернального введення, оскільки за обсягами продажів без зазначення видів тварин не можна визначити для яких видів тварин і яку кількість ПВЛЗ системної дії використовували виключно для лікування маститів. Обробку отриманих даних обсягів продажів ПВЛЗ проводили за класами протимікробних речовин і представляли у метричних масових одиницях (кг) з розрахунком їх частки у загальному сегменті ПВЛЗ у відсотках, а також у встановлених добових (DDDvet) і курсових (DCDvet) дозах.

Обробка даних. Нами проаналізовані отримані від ВРП та дистриб'юторів дані: назва ПВЛЗ, розмір первинного упакування (однієї дози), кількість шприц-тубів у вторинному упакуванні, кількість проданих упакувань, міжнародні непатентовані назви діючих речовин та їх кількості в одиниці дози.

Для розрахунку DDDvet та DCDvet інтрацистернальних ПВЛЗ на 1000 тварин нами використана методика, запропонована J.M. Simon et al., 2017. Ми брали до уваги кількість проданих шприц-тубів ПВЛЗ для інтрацистернального введення за кожен рік впродовж періоду дослідження 2016-2019рр. А також загальну кількість поголів'я дійних корів за 2016-2019 рр. (Державна служба статистики України, 2019). Для розрахунку DDDvet та DCDvet нами використані рекомендації European Medicines Agency (ЕМА), 2016. Засоби для лактуючих корів мали два значення: DDDvet та DCDvet. Одна шприц-туба дорівнює 1 одиниці дози (ОД) на дійку - DDDvet або 3ОД на дійку - DCDvet. Засоби, що використовуються для лікування у період сухостою, призначають тільки у курсових дозах DCDvet, що дорівнює 4ОД на вим'я.

Таким чином, для ПВЛЗ, які використовувались у період лактації кількість DDDvet, на 1000 тварин, на рік розраховували за формулою:

$$\left(\frac{\text{загальна кількість проданих шприц – тубів}}{\text{визначене значення DDDvet для кожної шприц – туби}} \right) \div$$

кількість корів з потенційним ризиком клінічного маститу за рік $\times 1000$

Для ПВЛЗ, які використовувались у період лактації кількість DCDvet, на 1000 тварин, на рік розраховували за формулою:

$$\left(\frac{\text{загальна кількість проданих шприц – тубів}}{\text{визначене значення DCDvet для кожної шприц – туби}} \right)$$

$\div$ кількість корів з потенційним ризиком клінічного маститу за рік $\times 1000$

Для ПВЛЗ, які використовувались у період сухостою кількість DCDvet, на 1000 тварин, на рік розраховували за формулою:

$$\left(\frac{\text{загальна кількість проданих шприц – тубів}}{\text{визначене значення DCDvet для кожної шприц – туби}} \right)$$

$$\div \text{кількість корів, яких лікували у період сухостою (DCT)зарік} \times 1000$$

Загальна кількість корів, яких лікували у період сухостою (DCT) кожного року розрахована нами за формулою:

$$\frac{(\text{загальна кількість дійних корів} \times (1 - \text{коефіцієнт зміни за рік}) \times 365 / \text{середнє значення міжотельного періоду})}{}$$

Значення коефіцієнта зміни за рік прийняте як 19%, виходячи з припущення, що корови в кінці лактації та нетелі були виключені із загальної кількості корів. Міжотельний період складав 392 дні (Ivashkiv et al., 2012).

Результати й обговорення. На основі отриманої інформації встановлено, що в Україні ПВЛЗ для інтрацистернального введення впродовж періоду дослідження становили незначну частку (0,06-0,44)% серед усіх використовуваних у ветеринарній практиці протимікробних засобів. Усі засоби відрізнялись кількісним та якісним складом діючих речовин, були як однокомпонентними, так і багатокомпонентними ПВЛЗ.

На рис. 1 показано розподіл ПВЛЗ для інтрацистернального введення в обсягах продажів, які призначені для лактуючих корів, а також для використання у період сухостою.

Рис. 1. Розподіл засобів для інтрацистернального введення за періодом застосування

За результатами наведеними на рис.1. виявлено, що у номенклатурі проданих у 2017-2019 рр. домінували ПВЛЗ для інтрацистернального введення, які використовувались у період лактації, лише у 2016 р. їх кількість була однаковою.

За даними звітів ВРП та дистриб'юторів виділені основні класи протимікробних речовин, які використовувались у лікарських формах для інтрацистернального введення.

Результати розподілу за класами протимікробних речовин в одиницях маси, кг та відсотках наведені у таблицях 1 та 2 і враховують призначення протимікробних речовин у періоди лактації (табл. 1) та сухостою (табл. 2). Відсоток протимікробних речовин вираховували від сумарної кількості цих речовин в усіх проданих ПВЛЗ впродовж календарного року.

**Класифікація і кількість протимікробних речовин у проданих ПВЛЗ,
які використовуються у період лактації**

Діюча речовина	2016		2017		2018		2019	
	кг	%	кг	%	кг	%	кг	%
Амоксициліну тригідрат	6,82	0,005	16,53	0,013	41,61	0,035	16,25	0,010
Бацитрацин	0	0	0,04	0,00003	21,06	0,018	10,19	0,006
Гентаміцину сульфат	1,21	0,0009	3,17	0,0024	2,44	0,002	5,11	0,003
Дигідростептоміцину сульфат	0	0	16,67	0,0013	17,55	0,015	14,74	0,009
Енрофлоксацин	5,19	0,004	7,50	0,006	27,56	0,023	0	0
Канаміцину сульфат	0,20	0,00015	0	0	0	0	0	0
Лінкоміцину г/хл.	1,83	0,0014	0,99	0,00075	0	0	1,98	0,0012
Марбофлоксацин	0	0	0	0	0	0	0,31	0,0002
Неоміцину сульфат	0	0	18,28	0,014	213,97	0,181	106,99	0,066
Новобіоцин натрію	0	0	13,92	0,010	14,3	0,012	12,19	0,0074
Прокаїн бензилпеніцилін	0,60	0,00045	13,92	0,010	14,3	0,012	11,34	0,0069
Тетрацикліну г/хл.	0	0	0,27	0,0004	156,04	0,132	72,67	0,045
Триметоприм	2,59	0,002	3,75	0,0028	3,38	0,003	0,08	0,00004
Цефалексину моногідрат	0	0	25,55	0,19	5,42	0,005	3,18	0,0019
Цефквіному сульфат	2,73	0,0021	2,20	0,0016	0,52	0,0004	0,63	0,0004
ВСЬОГО	21,17	0,16	122,79	0,06	518,15	0,44	255,66	0,16

Дослідження складу проданих ПВЛЗ для інтрацестерального введення засвідчило, що у лікарських формах для лактуючих корів використовувались 15 активно діючих речовин, які виявляють протимікробні властивості. Серед цих речовин 4 належать до класу аміноглікозидів, по 2 речовини – до класів фторхінолонів, цефалоспоринових та пеніцилінів і по 1 речовині – до класів аміно-кумаринів, поліпептидів, тетрациклінів, лінкозамідів та триметоприм. У 2017 р. в обсягах продажів зафіксована відносно велика кількість цефалексину моногідрату (25,55 кг), проте у відсотковому вимірі його частка становила 0,19 % від усього обсягу проданих ПВЛЗ у всіх лікарських формах системної та локальної дії. За період 2018-2019 рр. у масових одиницях (кг) найбільша кількість припадала на неоміцину сульфат та тетрацикліну гідрохлорид.

З таблиці 1 видно, що частка усіх протимікробних речовин у засобах для інтрацестерального введення впродовж усіх років дослідження була незначною (0,06-0,44) %, порівняно до загальної кількості ПВЛЗ у пероральних, ін'єкційних лікарських формах, а також у мазях, гелях, спреях локальної дії. Проте у масовому вимірі спостерігалась тенденція до зростання кількостей протимікробних речовин в обсягах продажів ПВЛЗ для інтрацестерального введення, з максимумом у 2018 р. – 518,15 кг (0,44 %). Збільшення кількостей в обсягах продажів пояснюється залученням до опитування та звітності більшого відсотка власників реєстраційних посвідчень та дистриб'юторів у 2018-2019 рр., що становило понад 80 % від усіх компаній, представлених на ринку України.

Слід зауважити, що протимікробні речовини, які застосовуються для лікування маститів у корів у період лактації характеризуються нетривалим періодом виведення (до 7 діб), щоб зменшити економічне навантаження на господарства, коли не можна вживати молоко в їжу людям. Дотримання вимог щодо періоду виведення пояснює деяку відмінність у складі протимікробних речовин у ПВЛЗ для інтрацестерального введення, які застосовуються для тварин у період сухостою. Протимікробні речовини такі як дигідростептоміцину сульфат, неоміцину сульфат та прокаїн бензилпеніцилін входять до складу ПВЛЗ для сухостійних корів (табл. 2), проте обсяги їх продажів залежать не тільки від кількості проданих упакувань, але й від одиниць маси у одній дозі ПВЛЗ. Отже, кількість проданого неоміцину сульфату у засобах для лактуючих корів була більшою, а прокаїну бензилпеніциліну, навпаки – більшою у засобах для корів у період сухостою.

**Класифікація і кількість протимікробних речовин у проданих ПВЛЗ,
які використовуються у період сухостою**

Діюча речовина	2016		2017		2018		2019	
	кг	%	кг	%	кг	%	кг	%
Ампіциліну тригідрат	2,85	0,0022	6,67	0,005	6,23	0,005	12,96	0,008
Ампіцилін натрію	0	0	0	0	0,08	0,00007	0	0
Дигідростептоміцину сульфат	0	0	0,49	0,0004	2,98	0,0025	3,86	0,0024
Диклоксацилін натрію	0	0	0	0	0,08	0,00007	0	0
Клоксациліну бензатин	5,70	0,0044	13,10	0,0099	51,25	0,043	155,73	0,095
Нафцилін	0	0	0	0	2,98	0,0025	3,86	0,0024
Неоміцину сульфат	9,66	0,007	10,02	0,008	7,76	0,0065	9,16	0,006
Пенетамату г/йод.	9,66	0,007	10,02	0,008	7,76	0,0065	9,16	0,006
Прокаїн бензилпеніцилін	38,65	0,03	41,55	0,031	39,96	0,034	48,21	0,029
Рифаксимін	0	0	0,15	0,0001	0,05	0,00003	0	0
Цефалоніуму дигідрат	0	0	0	0	9,73	0,08	3,87	0,0024
Цефтіофуру г/хл.	6,30	0,0048	8,85	0,007	1,25	0,001	8,2	0,005
ВСЬОГО	72,82	0,06	90,85	0,07	130,11	0,18	255,01	0,16

Дані, наведені у таблиці 2, засвідчують, що у ПВЛЗ для інтрацистернального введення для сухостійних корів входять 12 діючих речовин, які представлені пеніцилінами (ампіциліну тригідрат, ампіцилін натрію, диклоксацилін натрію, клоксациліну бензатин, нафцилін, пенетамату гідрохлорид, прокаїн бензилпеніцилін), цефалоспоринами (цефалоніуму тригідрат, цефтіофуру гідрохлорид), аміноглікозидами (дигідростептоміцину сульфат, неоміцину сульфат) та рифампіцинами (рифаксимін). Загальна кількість протимікробних речовин у проданих ПВЛЗ для сухостійних корів є меншою, ніж для лактуючих (за винятком 2016 р., див. табл.1). Обсяги продажів неоміцину сульфату, пенетамату гідройодиду та прокаїну бензилпеніциліну є майже однаковими за період дослідження. Частка протимікробних речовин у ПВЛЗ для сухостійних корів у різні роки складає (0,06-0,18)%. Сумарно відсоток протимікробних речовин у ПВЛЗ не перевищує 0,5 %.

Аналіз даних таблиць 1 і 2 засвідчує, що такі протимікробні речовини як канаміцину сульфат, марбофлоксацин, ампіцилін натрію, диклоксацилін натрію, рифаксимін, цефалоніуму дигідрат не дуже часто використовуються на практиці, що очевидно обумовлено їх профілем ефективності та безпеки.

Найбільш широко номенклатура протимікробних речовин представлена антибіотиками класу бета-лактамів, зокрема похідними пеніцилінів та цефалоспоринів. На рис. 2 показано динаміку продажів зазначених груп антибіотиків у кг, які представляють сумарну кількість у ПВЛЗ як для лактуючих, так і для сухостійних корів. Відповідно до зазначених даних динаміка продажів прокаїну бензилпеніциліну, пенетамату гідройодиду має рівномірний характер впродовж 2016-2019 рр. Після відносно значних продажів цефалексину моногідрату у 2017 р. (25,55 кг) виявилась тенденція до різкого зменшення його продажів у 2018-2019 рр. (5,42 кг, 3,18 кг відповідно). Також у 2019 р. зменшились обсяги продажів цефалоніуму дигідрату (з 9,73 кг до 3,87 кг) та цефквіному сульфату (з 2,73 кг у 2016 р. до 0,63 кг у 2018 р.). Зазначені антибіотики є представниками цефалоспоринів першого покоління. Цефтіофуру гідрохлорид належить до третього покоління цефалоспоринів, який продавався майже однаково у 2017 р. (8,85 кг) і 2019 р. (8,2 кг), значно менше продавався у 2018 р. (1,25 кг). Цефалоніум дигідрат і цефтіофуру гідрохлорид входили до складу монокомпонентних ПВЛЗ, цефквіному сульфат поєднувався з преднізолоном, а цефалексину моногідрат – з гентаміцину сульфатом. Незважаючи на виявлені тенденції, обсяги їх продажів у відсотках до всіх проданих протимікробних речовин у ПВЛЗ є незначними, що засвідчує їх обґрунтоване і раціональне використання.

Рис. 2. Динаміка обсягів продажів антибіотиків класу бета-лактамів впродовж 2016-2019 рр.

Продажі клоксациліну бензатину виявляли тенденцію до зростання: 5,7 кг у 2016 р.; 13,1 кг – у 2017 р. Проте у 2019 р. його обсяг продажів практично зріс у три рази відносно 2018 р., як у складі комплексного, так і однокомпонентного ПВЛЗ. Значне збільшення продажів клоксациліну бензатину у 2019 р. може бути спричинене його властивостями як антибіотика, що ефективний проти грам позитивної мікрофлори: *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, пеніцилін-резистентних і пеніцилін-чутливих стафілококів та *Corynebacterium pyogenes* (*Actionomyces pyogenes*), які були ймовірними збудниками маститів у корів за цей період.

Для оцінки загальних тенденцій використання та порівняння продажів ПВЛЗ для інтраацистерального введення у межах країни нами використані визначені добові дози для тварин (DDDvet) або/та курсові дози для тварин DCDvet, встановлені Європейським Агентством лікарських засобів у 2016 р. Ці величини ми розраховували для підтвердження специфічності показників обсягів продажів ПВЛЗ для інтрацистерального введення. Розрахунки проводили для визначених класів протимікробних речовин, які застосовуються у періоди сухостою та лактації і знаходились як у складі однокомпонентних ПВЛЗ, так і у складі їх фіксових комбінацій.

У таблицях 3 і 4 наведені значення DDDvet та DCDvet на 1000 тварин для ПВЛЗ, що використовуються у період лактації (табл.3) та сухостою (табл.4), які отримані в результаті розрахунків за формулами, зазначеними у розділі *Матеріали та методи*.

Слід зауважити, що не усі ПВЛЗ для інтрацистерального введення, які продавались на ринку України були у фіксованих комбінаціях, що мали значення DDDvet та DCDvet, які встановлені ЕМА. Результати дослідження, представлені в таблиці 3, включали лише однокомпонентні або такі багатокомпонентні ПВЛЗ для інтрацистерального введення, для яких ЕМА ідентифікувала DDDvet та DCDvet (ЕМА, 2016). Для кожної шприц-туби ПВЛЗ, що використовуються для корів у період лактації визначене ЕМА DDDvet як 1, а DCDvet як 3. А для засобів, що використовуються в період сухостою визначене лише DCDvet як 4.

Визначені добові і курсові дози для порівняння обсягів продажів є показовими щодо комбінованих ПВЛЗ для інтрацистерального введення, які мають однакові значення цих величин для різних речовин з протимікробною активністю, що видно з таблиці 3. Зокрема, однакові значення DDDvet/1000 та DCDvet/1000 для дигідрострептоміцину сульфату, неоміцину сульфату, новобіоцину натрію та прокаїну бензилпеніциліну у 2017 р. засвідчують, що їх продаж здійснювався у вигляді тільки одного найменування комбінованого ПВЛЗ. Цей засіб у практично таких обсягах продавався і впродовж 2018-2019 рр. Збільшення величини доз неоміцину сульфату вказує на його наявність у складі іншого комбінованого ПВЛЗ у 2018-2019 рр.

Таблиця 3

**Кількість DDDvet/1000 та DCDvet/1000 протимікробних речовин у проданих ПВЛЗ,
які використовуються у період лактації**

Діюча речовина	2016		2017		2018		2019	
	DDDvet/ 1000	DCDvet/ /1000	DDDvet/ /1000	DCDvet/ 1000	DDDvet/ /1000	DCDvet/ 1000	DDDvet/ 1000	DCDvet/ 1000
Амоксициліну тригідрат	2,83	8,49	6,98	20,94	5,56	16,68	7,95	23,85
Бацитрацин	0	0	0	0	6,92	20,82	7,01	21,04
Гентаміцину сульфат	0	0	15,7	47,10	16,53	49,58	2,32	6,98
Дигідростептоміцину сульфат	0	0	29,38	88,14	31,61	94,83	29,82	89,46
Неоміцину сульфат	0	0	29,38	88,14	38,53	111,65	36,83	110,50
Новобіоцин натрію	0	0	29,38	88,14	31,61	94,83	29,82	89,46
Прокаїн бензилпеніцилін	0	0	29,38	88,14	31,61	94,83	29,82	89,46
Тетрацикліну г/хл.	0	0	0	0	6,92	20,82	7,01	21,04
Цефалексину моногідрат	0	0	15,41	46,23	15,97	47,90	3,80	11,40
Цефквіному сульфат	7,55	22,65	6,20	18,60	1,53	4,60	2,04	6,12

Упродовж досліджуваного періоду практично однаковими у DDDvet/1000 та DCDvet/1000 були продажі амоксициліну три гідрату, бацитрацину, тетрацикліну гідро хлориду і значно зменшились у 2019 р. обсяги продажів гентаміцину сульфату (6,98 DCDvet/1000), цефалексину моногідрату (11,4 DCDvet/1000). Продажі цефквіному сульфату – у 2018-2019 рр. значно зменшились у порівнянні до 2016-2017 рр., про що засвідчують дані таблиці 3.

Таблиця 4

**Кількість DCDvet/1000 протимікробних речовин у проданих ПВЛЗ,
які використовуються у період сухостою**

Діюча речовина	2016 р.	2017 р.	2018 р.	2019 р.
Ампіцилін натрію	0	0	0,07	0
Ампіциліну тригідрат	1,48	3,59	14,04	7,92
Дигідростептоміцину сульфат	0	0,77	9,84	7,08
Диклоксацилін натрію	0	0	0,33	0
Клоксациліну бензатин	1,48	3,59	14,16	31,73
Нафцилін	0	0,77	1,23	7,08
Неоміцину сульфат	15,02	15,87	12,86	16,80
Пенетамату г/йод.	15,02	15,87	12,86	16,80
Прокаїн бензилпеніцилін	15,02	16,64	14,09	23,88
Рифаксимін	0	0,24	0,07	0
Цефалоніуму дигідрат	0	0	1,29	0,14
Цефтіофуру г/хл.	1,95	2,8	0,41	3,01

Дані, наведені у таблиці 4 вказують на рівномірний продаж неоміцину сульфату, пенетамату гідройодиду, прокаїну бензилпеніциліну у складі однієї фіксованої комбінації. Динаміка продажів цефтіофуру гідрохлориду була практично рівномірною, за винятком спаду до 0,41 DCDvet/1000 у 2018 р. Цефалоніуму дигідрат зафіксований у продажах у 2018-19 рр. Проте його продажі скоротилися майже у 9 разів у 2019 р., що свідчить про помірковане використання цефалоспоринових для лікування маститів в Україні. Ампіцилін натрію, диклоксацилін натрію, рифаксимін не були постійними об'єктами продажів впродовж 2016-2019 рр. (табл. 4).

Якщо порівняти встановлені курсові дози (DCDvet/1000) для протимікробних речовин, які найбільш часто продавались впродовж періоду спостереження, можна зробити висновок, що засоби, які використовуються у період лактації домінують над ПВЛЗ для інтрацистернального введення, які використовуються у період сухостою, що видно з таблиць 3 та 4. Це стосується таких речовин як неоміцину сульфат, дигідрострептоміцину сульфат, прокаїну бензилпеніциліну. Розраховані нами курсові дози для засобів у період лактації (DCDvet/1000) більш ніж у 5 разів перевищують дози для ПВЛЗ, які призначені для використання у період сухостою.

В И С Н О В К И

1. За результатами моніторингу обсягів продажів протимікробних ветеринарних лікарських засобів для інтрацистернального введення проведено аналіз за класами протимікробних речовин та кількісну оцінку за масовими індикаторами (кг, %) і величинами встановлених добових (DDDvet/1000) і курсових доз (DCDvet/1000).

2. Дослідження показало встановлення впродовж чотирьох років певних тенденцій в обсягах продажів засобів у фіксованих комбінаціях, серед яких переважали протимікробні ветеринарні лікарські засоби у шприц-тубах, які застосовуються у період лактації. Встановлені курсові дози цих засобів були більш ніж у 5 разів вищими порівняно до засобів, які використовуються для сухостійних корів.

3. Серед критично важливих протимікробних ветеринарних лікарських засобів найбільше продавались цефалоспори першого і третього покоління. Фторхінолони не належали до засобів, які постійно продавались впродовж періоду дослідження. Для цефалоспоринових усіх поколінь і фторхінолонів характерна тенденція до зменшення їх обсягів продажів, що засвідчує про обґрунтоване їх використання для лікування маститів в Україні.

Перспективи досліджень. Співпраця з лікарями ветеринарної медицини для отримання даних у прописаних денних і курсових дозах для оцінки рівня їх реального споживання та порівняння їх із розрахованими значеннями встановлених добових і курсових доз. Опрацювання системи архівування даних та їх аналізу для обґрунтування раціонального використання протимікробних ветеринарних лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань тварин.

References

Ashraf, I., Malik, H., Mir, M., Nabi, S., Muhee, A., Jan, A., Sah, O., & Hamdani, H. (2018). Economic aspect of novel therapeutic regime for mastitis management with minimal use of antibiotics. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 6(1):710-712. <http://www.entomoljournal.com/archives/?year=2018&vol=6&issue=1&ArticleId=3021>.

Barnouin, J., Bord, S., Bazin, S., & Chassagne, M. (2005). Dairy Management Practices Associated with Incidence Rate of Clinical Mastitis in Low Somatic Cell Score Herds in France. *J. Dairy Sci.*, 88(10): 3700–3709. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)73056-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)73056-3).

Cervinkova, D., Vlkova, H., Borodacova, I., Makovcova, J., Babak, V., Lorencova, A., Vrtkova, I., Marosevic, D., & Jaglic Z. (2013). Prevalence of mastitis pathogens in milk from clinically healthy cows. *Vet Med.*, 58(11):567–575.

De Vlieghe S., Ohnstad I. & Piepers S. (2018). Management and prevention of mastitis: A multifactorial approach with a focus on milking, bedding and data-management. *JIA.*, 17(6): 1214-1233. [https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(17\)61893-8](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(17)61893-8).

Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy.
http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2019/sg/ksgt/arh_ksgt2019_u.html [in Ukrainian].

Dufour, S., Labrie, J. & Jacques M. (2018). The Mastitis Pathogens Culture Collection. *Microbiol Resour Announc.*, 8(15). doi: 10.1128/MRA.00133-19.

EMA (2016). Defined Daily Doses for animals (DDDvet) and Defined Course Doses for animals (DCDvet). European Medicines Agency [EMA]/Veterinary Medicines Division/[European Surveillance of the Veterinary Antimicrobial Consumption [ESVAC]. London: Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/defined-daily-doses-animals-dddvet-defined-course-doses-animals-dcdvet-european-surveillance_en.pdf

EMA/CVMP. (2021). CVMP strategy on antimicrobials 2021-2025. European Medicines Agency [EMA], Committee for Medicinal Products for Veterinary Use [CVMP].

<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/cvmp-strategy-antimicrobials-2021-2025>

EMA/ESVAC. (2019). Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2015 Trends from 2010 to 2017. European Medicines Agency [EMA]/European Surveillance of the Veterinary Antimicrobial Consumption [ESVAC]. Amsterdam: Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2017_en.pdf

González, R.N., Wilson, D.J. (2003) Mycoplasmal mastitis in dairy herds. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, 19(1):199-221.

Gutorov O. I. & Ryzhik I. O. (2014). Formuvannya systemy ta rozvytok silskohospodarskoi sluzhby molochnykh kooperatyviv. *Ekonomika ta organizaciya upravlinnya*, 1(17)-2(18):93-98. [in Ukrainian].

Firth C. L., Laubichler Ch., Schleicher C., Fuchs K., Käsbohrer A., Egger-Danner Ch., Köfer J., and Obritzhauser W. (2019). Relationship between the probability of veterinary-diagnosed bovine mastitis occurring and farm management risk factors on small dairy farms in Austria. - *J. Dairy Sci.* 102 (5):4452–4463. – DOI:<https://doi.org/10.3168/jds.2018-15657>.

Gussmann M., Steeneveld W., Kirkeby C., Hogeveen H., Farre M., Halasa T. (2019) Economic and epidemiological impact of different intervention strategies for subclinical and clinical mastitis. - *Preventive Veterinary Medicine*. Vol. 166:78-85. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.03.001>.

Hertl, J.A., Welcome, F.L., Schukken, Y.H., & Tauer, L.W. (2014). Pathogen-specific effects on milk yield in repeated clinical mastitis episodes in Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 97(3). <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7266>.

Hogeveen, H., Huijps K., & Lam T.J. (2011). Economic aspects of mastitis: new developments. *N Z Vet J.*, 59(1):16-23. <https://doi.org/10.1080/00480169.2011.547165>.

Ivashkiv, R., Stefanyk, V., Kudla, I., Dmytriv, O., Kostyshyn, Ye., Kava, S., Katsaraba, O. & Ivahiv, M. (2012). Analiz stanu vidtvorennya vysokoproduktyvnoi hudoby y PAF "Bilyj stik" ta DP "Jamnytsja". *Naykovyj buleten LNUVMBT imeni Stepana Gzhytskyi*, 14,2(52), Part 1. 129-134. [in Ukrainian].

Klaas, I.C., Zadoks, R.N. (2018). An update on environmental mastitis: Challenging perceptions. *Transbound Emerg Dis.*, 65 (Suppl. 1), pp.166-185. <https://doi.org/10.1111/tbed.12704>.

Kushnir I. & Murska S. (2017). Problemy i rozrobka novogo preparatu dlya likuvannya

Koriv hvoryh na mastyt. *Naukovo-tehnichnyy buleten Derzhavnoho naukovo-doslidnoho institutu veterinarnykh preparativ ta kormovuh dobavok i Institutu biologij tvaryn*, 18(1): 190-196. [in Ukrainian].

Mazurkevich, A.J., Hryshchuk, A.V., & Hryshchuk, I.A. (2017). Mastyt – actualna problema molochnoho stada. *Buleten Dnipropetrovskoho Derzhavnoho Ahrarnoho ta Ekonomichnoho Universytetu*, 3(45):82-84. [in Ukrainian].

OIE. (2018) World Organisation for Animal Health [OIE] Terrestrial Animal Health Code. Chapter 6.9 Monitoring of the quantities and usage patterns of antimicrobial agents used in food-

producing animals. (Twenty-seventh edition ed., Vol. I General provisions). Paris: https://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=titre_1.6.htm

Peeler, E.J., Green, M.J., Fitzpatrick, J.L. & Green, L.E. (2003). The association between quarter somatic-cell counts and clinical mastitis in three British dairy herds. *Prev. Vet. Med.*, 59: 169-180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12809761>.

Ponomarenko A.S. (2015). Molochna promyslovist v Ukraini: problemy ta perspektyvy rozvytku. *Young Scientist*, 12 (27):3.168-175. [in Ukrainian].

Radostits, O.M., Gay, C.C., Hinchcliff, K.W., & Constable, P.D. (2007). *Veterinary Medicine: A text book of the disease of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. 10. London: Elsevier Ltd; 2007.

Richert, R.M., Cicconi, K.M., Gamroth, M.J., Schukken, Y.H., Stiglbauer, K.E., & Ruegg, P.L. (2013). Risk factors for clinical mastitis, ketosis, and pneumonia in dairy cattle on organic and small conventional farms in the United States. *J. Dairy Sci.*, 96(7): 4269-4285. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5980>.

Rozporyadzhennya Kabinetu Ministriv Ukrainu N 116-r of 06.03.2019 “Pro zatverdzhennya Natsionalnogo planu dij zhodo borotby iz stijkistuy do protymicrobnyh preparative. – Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/116-2019-%D1%2019> [in Ukrainian].

Sharun K., Dhama K., Tiwari R., Gugjoo M.B., Yattoo M.I., Patel Sh. K., Pathak M., Karthik K., Khurana S.K., Singh R., Puvvala B., Amarpal, Singh A.R., Singh K.P., and Chaicumpa W. (2021). Advances in therapeutic and managemental approaches of bovine mastitis: a comprehensive review, *Veterinary Quarterly*, 41:1, 107-136. doi:10.1080/01652176.2021.1882713.

Simon, J.M., Tracy, A.C. & Finola, McC.(2017). The use of the national-level data to describe trends in intramammary antimicrobial usage on Irish dairy farms from 2003 to 2015. *J Dairy Sci.*, 100(8): 6400-6413. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12068>.

Taponen, S., Liski, E., Heikkiä, A.-M., & Pyörälä, S. (2017). Factor associated with intramammary infection in dairy cows caused by coagulase-negative Staphylococci, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Corynebacterium bovis* or *Escherichia coli*. *J. Dairy Sci.*, 100: 493-503. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11465>. (28341052).

Vakkamäki, J., Taponen, S., Heikkilä, A.M., & Pyörälä, S. (2017 May). Bacteriological etiology and treatment of mastitis in Finnish dairy herds. *Acta Vet Scand.*,59(1):33. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0301-4>.

Zakon Ukrainu «Pro Veterynarny Medycynu» iz zminamy zhidno iz Zakonamy. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2498-12#Text> [in Ukrainian].