

Despre evoluția și implicațiile fenomenului rezistenței la medicamentele antiinfecțioase și antiparazitare de uz veterinar și evoluția acestui fenomen în România

About the development and implications of the drug resistance phenomenon of veterinary antinfecțioase and parasitic drugs and the evolution of this phenomenon in Romania

Cristina T. Romeo, Doma O. Alexandru, Dumitrescu Eugenia, Muselin F, Chirilă B. Andreia
Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

Cuvinte cheie: rezistența, antiinfecțioase, antiparazitare, impact

Keywords: resistance, anti-infective, antiparasitic, impact

Rezumat

Prezentul material face parte din proiectul:

Abordarea bioeconomică a agenților antimicrobieni – utilizare și rezistență, cod: PN-III-P1-1.2-PCCDI-2017.

Prezentul raport se bazează pe studii științifice din ultimul deceniu, cărți, opiniile experților și pe baza experienței personale. Desigur, ca parte a unui proces de actualizare continuă, acest punct de vedere trebuie să fie adaptat periodic la cele mai recente cunoștințe științifice acumulate referitor la acest topic. Sunt prezentate date importante despre: condițiile care determină apariția rezistenței la antibiotice; tipurile de rezistență; mecanismele rezistenței, fazele instalării rezistențelor, analiza tendințelor în evoluția rezistențelor, impactul economic, social și evoluția fenomenului, despre importanța perioadei de așteptare la medicamente, respectiv despre măsurile recomandate în cazul rezistențelor

Abstract

This material is part of the project:

A bio-economical approach of the antimicrobial agents - use and resistance, code: PN-III P1-1.2-FPRD-2017.

This report is based on scientific studies from the last decade, books, experts' opinions and based on personal experience. Of course, as part of a process of continuous updating, this view must be regularly adjusted to the latest scientific knowledge gained on this topic. Are provided Important information about the: conditions that cause the antibiotic resistance; types of resistance and mechanisms, resistance installation phases, are analyzed the trends in resistance, economic, social and development of the phenomenon, the importance of the waiting period to drugs or measures recommended for resistance combating.

Introducere

Rezistența la antimicrobiene (RAM) și la antiparazitare (RAP) reprezintă capacitatea bacteriilor și paraziților, de-a deveni rezistente la efectul substanțelor antimicrobiene (incluzând aici: antibioticele, medicamentele antivirale, antifungicele și antiprotozoaricele) sau antiparazitare (endo / ecto-paraziticidele), la care aceste microorganisme au fost anterior sensibile (8, 9, 78).

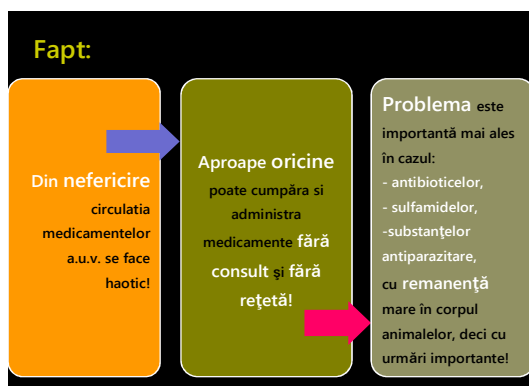
RAM și RAP este o consecință a evoluției, a selecției naturale și mutației genetice, această mutație fiind ulterior transmisă

conferind rezistență. Utilizarea pe cale largă a medicamentelor, în special a antiinfecțioaselor exercită o presiune semnificativă asupra microorganismelor și determină apariția și selecția de microorganisme rezistente în populațiile umane și animale (4, 26, 28).

Rezistența a devenit o problemă globală, principalele elemente obiective care au stimulat RAM fiind:

- modificările sistemelor de producție animală urmarea cererii crescute pentru alimente,
- schimbarea tendințelor în comerțul cu animale,

- creșterea circulației animalelor și produselor animale
- lipsa de inițiativă și coerență la nivel mondial (4, 7, 19, 28).



Cel mai adesea, acest proces de selecție este exacerbat de factorii umani (figura 1):

- utilizarea inadecvată a medicamentelor în medicina umană și veterinară,
- condițiile de igienă deficitară,
- practicile medicale curente greșite
- erorile în cadrul lanțului alimentar

În timp, această evoluție face ca medicamentele să devină puțin eficiente, și în ultimă instanță, inutile (51).

Genomul bacterian este de aproximativ **1000 ori mai mic** decât genomul animal și uman. Aceasta nu se datorează faptului că bacteriile sunt mai mici decât celulele umane, ci datorită concurenței și conceptului denumit „**raționalizarea genomului**” (31, 60).

Condițiile care determină apariția rezistenței la antibiotice

Instalarea rezistenței la antibiotice este stadială cunoscând trei etape principale:

a). O mutație genetica poate provoca rezistență la medicamente.

Bacteriile se multiplică logaritmic. Câteva dintre aceste bacterii vor evolua și vor deveni mutante. Unele dintre mutații pot determina rezistența bacteriilor la medicamente. În prezența medicamentelor, doar bacteriile rezistente vor putea supraviețui sau chiar să se multiplice (7, 25, 45).

b). Modul în care transferul genelor facilitează răspândirea rezistenței.

Bacteriile se multiplică de ordinul miliardelor. Bacteriile care posedă ADN-ul rezistenței la medicamente poate transfera o copie a acestor gene altor bacterii (31).

Bacteriile non-rezistente vor primi ADN-ul nou și astfel devin și acestea rezistente la medicamente. În prezența medicamentelor, numai bacteriile rezistente vor supraviețui acestea se vor multiplica și vor prospera (51, 57, 60, 68, 80, 86, 88).

c). Diferența dintre bacteriile non-rezistente și cele rezistente la medicamente.

Bacteriile non-rezistente se multiplică, iar odată cu tratamentul medicamentos acestea mor, în timp ce bacteriile rezistente la medicamente continuă să se multiplice și să se răspândească și după instituirea tratamentului.

Genomul, inclusiv cel bacterian are nevoie de energie și resurse pentru a se menține și reproduce. În consecință, un genom mai mare, va avea nevoie de mai multă energie pentru a păstra în funcțiune și pentru duplicarea lui în timpul reproducerii (4, 12).

În același timp, există un nivel foarte ridicat al concurenței între bacterii pentru resurse. Se cunoaște că bacteriile cresc mult mai repede și într-un număr mult mai mare, decât majoritatea altor organisme. Într-un singur pumn de noroi sunt mai multe bacterii decât întreaga populație din lume (9, 10, 47)

Populația mare de bacterii este urmată de concurența intensă și funcționează pe principiul „*cel mai adaptat va supraviețui*”, populațiile de bacterii mai slabe și mai ineficiente sunt rapid epuizate de populațiile de bacterii eficiente (9, 10, 47).

La bacterii ADN-ul în exces în această competiție este considerat „balast” fiind rapid eliminate, în cazul în care o secvență a ADN-ului nu este esențială supraviețuirii sau nu conferă un avantaj selectiv, va fi rapid mutat și scos din genomul de evoluție al populației bacteriene.

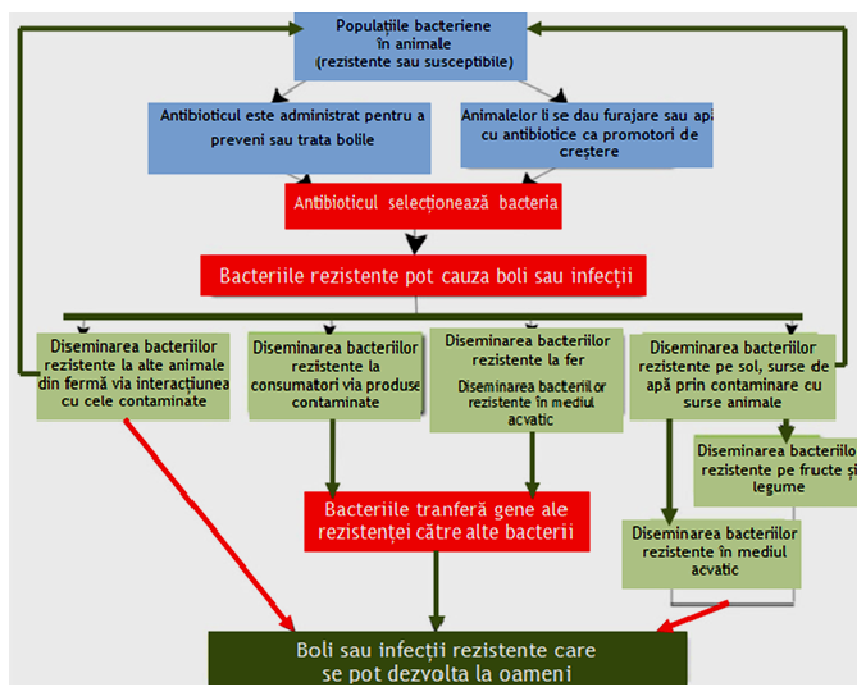


Figura 1. Principalele interacțiuni în mecanismul instalării rezistenței la anti-bacteriene (7, 60, 87) prelucrat Cristina 2018 (27).

Pentru ca o genă și/sau o parte din genomul bacteriilor să rămână funcțională pe o perioadă îndelungată, acesta trebuie să ajute la îmbunătățirea supraviețuirii și / sau competitivității bacteriilor. Dacă o genă încetează să mai fie de ajutor acesta va deveni în cele din urmă nefuncțională și vor fi eliminate din genom (48).

Acest lucru înseamnă că dezvoltarea și întreținerea rezistenței la antibiotice este, de obicei, dependentă de populația bacteriană aceasta fiind expusă frecvent dozelor non - letale de antibiotice, desigur fără a uita că unele bacterii sunt rezistente natural la unele antibiotice (48).

Acest proces va elimina acele bacterii care au pierdut rezistența, și crește procentul celor care au câștigat-o. În realitate, aceasta înseamnă că rezistența la antibiotice este posibil să apară în medii în care bacteriile sunt frecvent expuse la antibiotice (4, 12).

La nivel individual, aceasta înseamnă că o persoană poate dezvolta o infecție rezistentă la tratamentul cu antibiotice, urmare a tratamentului de durată sau profilactic, spre deosebire de tratamentele pe termen scurt cazul infecțiilor acute. Acest lucru poate însemna și că bacteriile își pot pierde

rezistența la antibioticele care nu au fost utilizate frecvent (17, 49).

Principalele interacțiuni specifice

Bacteriile devin rezistente la un antibiotic sau grup de antibiotice urmarea mai multor *interacțiuni specifice* (figura 2):

a. Inactivarea medicamentului sau deturnarea de la calea metabolică

Este urmarea degradării enzimatică a antibioticului de către enzimele bacteriene cum sunt betalactamazele (penicilinazele și cefalosporinazele). Inactivări pot surveni și la aminoglicozide, care pot fi acetilate sau fosforilate (de acetilaze și fosforilaze) (25).

b. Alterarea țintei sau structurii enzimatică

Receptorul unde acționează de obicei antibioticul, poate să-și modifice afinitatea pt. bacterie și, astfel, răspunsul receptorului amplifică activitatea bacteriană și implicit să anuleze pe cea a medicamentului (25).

c. Acumularea scăzută a antibioticului în celulele bacteriene rezistente

Se petrece, de exemplu, în cazul celulelor canceroase, când acumularea tetraciclinei descrește (25).

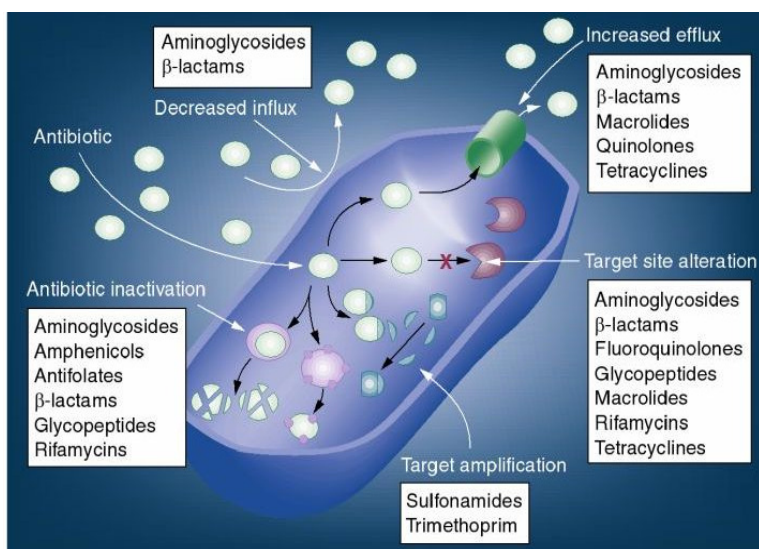


Figura 2. Interacțiunile specifice ale rezistenței pe antibiotice (97).

Tipurile de rezistență

A. Antibio rezistența naturală (Adaptarea epigenetică)

Este o modificare fără mutație genetică, cea care duce la clarificarea spectrului antibacterian. De exemplu, penicilina este inactivă asupra bacteriilor Gram negative, acestea având o rezistență naturală la penicilină (51).

Bacteriile care se confruntă în mod constant cu niveluri sub-inhibitorii ale unui antibiotic. Acestea sunt concentrații care sunt prea mici pentru a ucide populația bacteriană, dar poate dezvolta o rezistență temporară la antibiotice. Acest tip de rezistență se numește **adaptare epigenetică**, și nu produce modificări genetice care pot fi permanente moștenite de generațiile ulterioare de bacterii (4, 46, 74).

Aceasta poate fi echivalată cu un atlet care își „dezvolta musculatura” prin pregătire fizică. Tot așa și bacteriile expuse la niveluri sub-inhibitorii ale unui antibiotic pot mobiliza mijloace de apărare, cum ar fi pompele de expulzare a antibioticelor, enzime pentru a le descompune, sau se pot reduce pur și simplu prin permeabilitatea peretelui celular de a reduce expunerea lor la moleculele de antibiotice (46, 82).

După cum se poate observa în figura 3, antibioticele de obiceiucid bacteriile prin blocarea sau interferarea activității enzimelor necesare metabolismului lor propriu (poz.1).

Bacteriile au „inventat” mecanismul *ply sly* „adaptarea vicleană” pentru a se sustrage de la atacul antibacterian (96). Astfel bacteriile vor „scuipa” afara enzimele proprii pentru a diminua efectul antibioticului (poz. 2).

Apoi acestea vor închide peretele celular pentru a preveni pătrunderea altor antibiotice (poz. 3) și vor pompa antibioticul în exterior înainte ca acesta să poată ucide (poz. 4), bacteriile mai pot modifica enzima vizată pentru a dezactiva medicamentul (poz. 5).

În acest mod bacteriile pot trece cu ușurință la cele mai utile instrumente proprii de supraviețuire și pentru alte invazii antibacteriene (96).

B. Antibio rezistența câștigată

Apare la toate antibioticele, mai rapid sau mai lent. Acesta reprezintă și motivul pentru care unele antibiotice descoperite, sintetizate, extrase și cercetate terapeutic nu sunt introduse în terapeutică (23).

a. Adaptarea genetică (prin mutații genetice și selecție)

Numeroase surse, cel mai adesea, de origine exogenă determină apariția rezistenței.



Figura 3. Mecanisme de apărare ale bacteriilor în cazul atacului antibiotic (96).

Radiațiile UV

Pot provoca numeroase daune și modificări permanente ale AND-ului. Mutațiile genetice sunt de fapt mici modificări ale codului genetic care apar la întâmplare în timpul replicării AND-ului, sau ca rezultat al expunerii la radiațiile ionizante ca factori mutageni (ex. radiațiile) sau substanțele chimice (7).

Multe mutații genetice se petrec în porțiuni ale genomului care nu sunt esențiale pentru organism și care nu se modifică în mod semnificativ în funcționarea organismului. Atunci când o mutație apare într-un sistem important, aceasta este, de obicei foarte perturbator și slăbește organismul. Mutații care să îmbunătățească condiția fizică a unui organism sunt rare (85).

Unele antibiotice sunt mai predispușe decât altele să devină mai puțin eficiente ca urmare a mutațiilor genetice în bacteriile țintă (2, 3, 7, 9, 16, 17, 34, 36, 44, 50, 60, 71, 99, 103).

Unele antibiotice au ca țintă enzima bacteriană denumită ADN-girază. Antibioticul se leagă de această enzimă, care împiedică replicarea AND-ului bacterian. O mutație unică la o anumită poziție în această enzimă poate stopa efectul antibioticului și va permite bacteriilor să devină rezistente la antibiotic. Din această cauză numeroase antibiotice nu sunt recomandate pentru utilizarea pe termen lung, parțial și din cauza creșterii probabilității ca unele bacterii să devină rezistente (16, 25, 26, 31, 41, 47, 48).

b. Achiziționarea genetică

Bacteriile pot dobândi bucăți mari de ADN de la alte bacterii, virusuri și mediul. Este aproape imposibil pentru unele bacterii de a evolua la întâmplare și de a întâlni o gena sau o enzima, care oferă o rezistență împotriva

unui anumit antibiotic (cel puțin într-un interval de timp de săptămâni, luni și ani) (31, 47, 48).

Dar ce se întâmplă dacă bacteriile dobândesc bucăți mari de ADN străin care conțin mai multe gene? Bacteriile au mai multe moduri de a achiziționa, aceste bucăți mari de ADN care conțin de multe ori mai multe gene complete:

Plasmidele

Sunt piese mobile a ADN-ului (adesea circulare) astfel bacteriile pot tranzacționa cu ușurință și si le pot dobândi din mediul, multe bacterii au plasmide multiple.

Plasmide pot conține gene care inactivează cu un antibiotic (25, 47, 51).

Transpozonii

Sunt secțiuni de ADN care pot sări dintr-un loc în altul în codul genetic, sau chiar la codul genetic unui alt organism.

Transpozonii sunt secvențe de ADN care și transportă propriile enzime de recombinare și care permit transpoziția de la o locație la alta; transpozonii pot transporta și genele rezistenței la antibiotice (25, 47, 51).

Bacteriofagii

Bacteriile pot infecta iar aceste virusuri pot să copia și insera în codul genetic, mai precis în genomul bacteriilor infectante (25, 47, 51).

Conjugarea

Apare în cazul în care există două bacterii care sunt direct adiacente una față de alta, crează o conexiune directă împărțind AND-ul (25, 47, 51).

Naked DNA (ADN-ul liber)

Bacteriile înglobează ADN-ul liber găsit în mediul înconjurător. Acest ADN poate fi de la bacterii moarte, sau o parte a unei structuri de biofilm (unele bacterii folosesc ADN-ul ca o structură pentru a se ancora într-o suprafață).

Bacteriile pot utiliza tehnici pentru a obține ADN-ul și care le ajute să devină rezistente la un anumit tip și / sau clasă de antibiotice (25).

În figura 4 sunt redată etapele achiziționării mutațiilor.

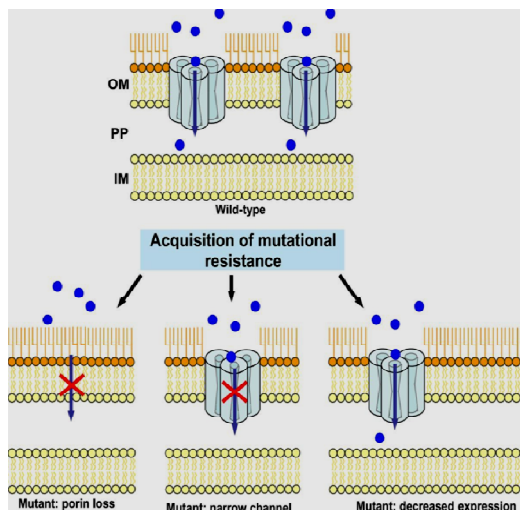


Figura 4. Etapele achiziționării mutațiilor (104).

Mecanismele rezistenței la antibiotice

Prin mijloacele rezistenței se înțelege totalitatea mecanismelor prin care bacteriile pot reduce sau inactiva total activitatea antimicrobiene.

Rezistența bacteriană la antibiotice este o problemă complicată, mai ales în ultimele decenii, când ritmul de semnalare a acesteia a crescut exponențial (3, 7, 9, 17, 25, 27, 32, 35, 47, 57, 79, 82, 88, 90).

Rezistența microbiană și eșecul tratamentului deși sunt strâns legate, nu sunt același lucru:

Primul se referă la răspunsul dat de microorganismele susceptibile la diferite concentrații de antibiotic.

Al doilea, ineficiența terapeutică se referă la situațiile în care chiar și atunci când concentrațiile de antimicrobiene sunt corecte ele pot depinde de factori extra-bacterieni (selecția inadecvată a antibioticului) sau de gazdă (neutropenia, existența factorilor externi, etc) (3, 10, 11, 17, 33, 47, 51, 54, 62, 63, 65, 71, 75, 101).

După cum se știe deja, rezistența bacteriană poate fi:

- naturală: atunci când este o proprietate specifică a unor bacterii și
- achiziționată: atunci când o mutație cromozomială sau bacteria capătă o plasmidă a rezistenței, adică, un fragment de ADN care transportă gene extra-cromozomiale ce pot modifica rezistența la antibiotice.

Informația genetică prezentă în plasmide reprezintă un factor important în patogenitatea și invazivitatea bacteriilor, în viteza de apariție a unor tulpini patogene invazive rezistente la medicamentele antimicrobiene și în debutul simptomelor (3, 4, 7, 9, 10, 17, 31, 47, 60, 82).

În figura 5 sunt redată principalele mecanisme de transmisie a genelor rezistenței.

Fazele instalării rezistențelor

a). Transformarea

Apare atunci când fragmente de ADN libere, urmarea lizei unui organism, sunt preluate de către un alt organism. Gena rezistenței la antibiotice poate fi integrată în cromozom sau plasmida celulei destinatarului.

b). Transducția

Este faza în care genele rezistenței la antibiotice sunt transferate de la o bacterie la alta prin intermediul bacteriofagilor și pot fi integrate în cromozomul celulei recipientă fenomen cunoscut sub denumirea de *lizogenie*

c). Conjugarea

Este consecința contactului direct care are loc între două bacterii: plasmidele vor forma un pod de împerechere și ADN-ul este schimbat, situație care poate duce la dobândirea de gene rezistente la antibiotice de către celula destinatar. (7, 9, 31, 47, 51, 60, 74).

Mecanismele rezistenței se pot împărți în trei mari categorii:

a). Scăderea permeabilității

Aceasta este cea mai comună formă de rezistență naturală. În aceste cazuri, antibioticul nu poate penetra suprafața bacteriei și deci nu poate ajunge la nucleul celulei. Permeabilitatea peretelui celular este determinată de natura acestora. Astfel în cazul

bacteriilor Gram pozitive, de obicei acest perete nu este o barieră care să împiedice pătrunderea antibioticelor, cu toate acestea, în cazul Gram negativilor, acesta reprezintă o barieră greu de depășit și care variază în funcție de specia bacteriană. De exemplu, peretele celulei este mari permeabil în cazul speciilor de *Neisseria* și *Haemophilus*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* și a tulpinilor de *Proteus* indol-positiv.

În cazul lui *Escherichia coli* și a altor enterobacterii, proteina sa specifică (porina) va preveni patrunderea antibioticelor hidrofiele cu o greutate moleculară de până la 650 daltoni.

Exemple de rezistență ale bacililor Gram negativi datorită scăderii permeabilității sunt în cazul penicilinei G, eritromicinei, clindamicinei și rezistența la vancomicină și rezistența streptococilor, a lui *Pseudomonas aeruginosa* și a altor bacterii anaerobe la aminoglicozide (1, 5, 13, 44, 48, 50, 54, 65, 71, 74, 75, 84, 90)

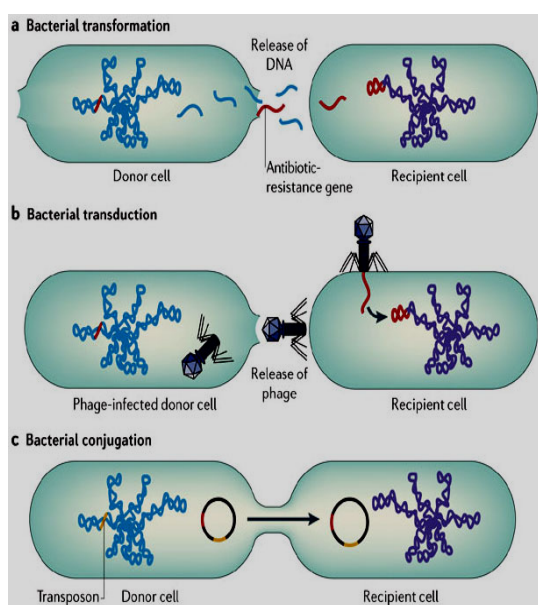


Figura 5. Mecanisme și faze ale transferului genelor rezistenței la antibiotice între bacterii (105).

b) Modificarea / inactivarea antibioticelor

Modificarea sau inactivarea antibioticului, este mecanismul cel mai comun al rezistenței dobândite și este determinată în mare măsură de producția enzimelor betalactamaze.

Betalactamazele reprezintă un grup de enzime produse de bacteriile Gram pozitive, Gram negative aere și anaerobe capabile să

hidrolizeze inelului beta-lactamic și astfel să inactiveze antibioticul corespunzător. Acest mecanism specific a fost dovedit de mult a fi un factor important în rezistența germenilor ca *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Bacteroides fragilis* și unele enterobacterii (1, 5, 44, 50, 65, 71, 84, 90).

Informațiile genetice pentru sinteza acestor enzime pot fi conținute într-un cromozom sau pe o plasmidă și producția acestora poate fi o caracteristică de producție constantă a bacteriilor, deși pot fi induse și în prezența unui substrat corespunzător.

Betalactamazele, pe baza profilului de substrat și a răspunsului la inhibitorii enzimatici sunt clasificate în cinci grupe mari. În practică, cele mai importante sunt grupurile I și III:

Grupa I lactamază e produsă în cantități semnificative, în prezența antibioticelor, codificate de către genele cromozomului și distribuite între tulpinile *Enterobacteriaceae*.

Aceste lactamaze sunt responsabile pentru rezistența tulpinilor Gram negative nozocomiale la cefalosporine.

Grupa III de enzime lactamazice sunt active asupra penicinelor și cefalosporinelor și sunt aproape întotdeauna codificate plasmidic, acest grup include *TEM betalactamaza* prezentă în: enterobacterii, *H. influenzae* și *N. gonorrhoeae*.

Printre bacteriile producătoare de beta-lactamază anaerobe este de remarcat *Bacteroides fragilis* care produce o cefalosporinază, inactivată de către acidul clavulanic. Sulbactamul și acidul clavulanic sunt capabile de a inhiba betalactamazele, în esență, cele mediate de plasmide atunci când sunt combinate cu anumite antibiotice, amoxicilina, ampicilina, ticarcilina și altele.

Recent au fost identificate tulpini bacteriene betalactamazice care pot hidroliza noile betalactamine. În acest grup sunt incluse enzimele izolate din tulpinile plasmidice mediate de *K. pneumoniae* care au capacitatea de a hidroliza cefotaxina și alte cefalosporine din a treia generație, precum și aztreonamul și enzimele mediate de cromozomi prezente în tulpinile de *Pseudomonas maltophilia* precum și în *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, și *Bacteroides fragilis* capabile să hidrolizeze

imipenemul și meropenemul (4, 7, 25, 47, 55, 60, 72, 78, 95).

c). Modificările locului de acțiune pentru antibiotice

Aceste mecanisme de rezistență se referă la modificările produse în structura sau etapele metabolismului pentru care medicamentele își exercită acțiunea. Aceasta se va realiza fie prin creșterea concentrației unei substanțe competitive, fie prin modificarea a diferite structuri alternative bacteriene.

d). Toleranța

Nu este considerată un mecanism clasic de rezistență în practică putându-se comporta ca atare. Ea este atribuită selecției de mutații deficitare în sisteme autolitice. Probabil că dozele mari concepute pentru a atinge niveluri mult peste CMI ale microorganismelor ar reduce selecția acestor subpopulații atunci când e necesară prelungirea duratei tratamentului.

Analiza tendințelor în evoluția rezistențelor la antibiotice

Utilizarea iresponsabilă a antibioticelor la animalele de fermă, în timp, duce sigur la dezvoltarea rezistenței bacteriene la animale sau la persoane care consumă carne și subproduse. Astfel, tot în timp, rezistența va fi apoi transferată. Apariția antibioretistenței se datorează clar utilizării abuzive și neraționale a antibioticelor. Antibioretistența a mai apărut și prin folosirea antibioticelor ca biostimulatori, în conservarea alimentelor sau administrarea antibioticelor nerațional, fără antibiogramă, în cazul unor tulpini cu rezistență naturală sau câștigată (1, 37, 42, 43, 50, 54, 71, 83, 84, 87).

Antibioretistența odată instalată, are numeroase fațete și mecanisme, ea poate să fie **definitivă** (permanentă) sau poate fi **reversibilă**, după câteva generații, specia microbială devenind sensibilă. Instalarea rezistenței poate fi lentă sau bruscă (la streptomycină). Rezistența poate să fie **limitată** la antibioticul respectiv (**neîncrucișată**) sau se poate **extinde** și la alte antibiotice (**antibioretistență încrucișată**).

Apariția rezistenței la fluoroquinolone, după infecții banale cu *Campylobacter* și *E.*

coli a oamenilor este urmarea utilizării acestora în furajele animalelor cu transmisia bacteriilor rezistente la om prin intermediul cărnii și produselor (44, 54, 65, 71, 74).

Creșterea frecvenței rezistenței la quinolone în rândul tulpinilor umane și animale a fost demonstrat deja pentru *Salmonella enteritidis* și *Campylobacter spp.* A fost de asemenea raportată rezistența multiplă a *Salmonella typhimurium* la ampicilină, cloramfenicol, streptomycină, sulfonamide și tetraciclină (ACSSuT) (90).

Cele mai multe rapoarte se referă la tendința de creștere a utilizării substanțelor antimicrobiene folosite în doze subterapeutice la animalele de rentă și păsări (46).

Atât dovezile moleculare cât și cele epidemiologice indică faptul că prevalența rezistenței la antibiotice printre oameni a fost declanșată prin introducerea enrofloxacinii în furajarea păsărilor, fapt care a determinat FDA în 2011 să interzică utilizarea acestui medicament la păsări (25, 68, 82).

Cele mai frecvent în ultimii 10 ani au fost rapoartele referitoare la stafilococul auriu metilicilinorezistent (MRSA), bacterie potențial periculoasă, care este deja rezistentă la numeroase antibiotice și care a fost deja semnalat în numeroase locuri de pe glob. Tot aici este de amintit și multirezistența la speciile bacteriene *Klebsiella* și *E. coli* care au fost izolate deja pe toate continentele. Rezistența la infecțiile cu *Streptococcus* și *Staphylococcus* deși s-au redus în mod semnificativ, rămân încă motiv de îngrijorare (40, 50, 68, 74).

Rezistența este din ce în ce mai frecvent semnalată și în rândul **fungilor și levurilor**, mai ales la pacienții cu un sistem imunitar slăbit, fiind de asemenea observată cu unele dintre antibioticele folosite pentru a trata virusul imunodeficienței umane (HIV), și pentru gripă. De asemenea există semnalări ale rezistenței antimicrobiene în cazul antibioticelor utilizate antimalaria la om. (11, 18, 23, 30, 38, 52, 53, 55, 56, 61, 66, 67, 73, 81,).

Prescrierea medicamentelor nu sunt singura sursă de antibiotice pentru mediul înconjurător. Încă din anii 70, antibioticele puteau fi găsite în carnea bovinelor, porcilor și păsărilor, aceleași antibiotice fiind identificate

mai apoi în sistemele de apă municipale și freatice sau în sol, cu urmările sale dramatice (2, 10, 20, 21, 37, 40, 41, 54, 57, 77, 89).

Deci antibioticele au ajuns în hrana noastră dar și în apa potabilă și în timp rezistența bacteriană ia amploare. **Din fericire în Uniunea Europeană, folosirea de rutină în hrana animalelor a antibioticelor la animale acum este interzisă.** În Statele Unite ale Americii, utilizarea non-terapeutică a antibioticelor în producția animală constituie cel puțin 60% din producția totală de substanțe antimicrobiene! O amenințare majoră este utilizarea antibioticelor ca aditivi în hrana animalelor. Având în vedere la animalele de fermă pentru a promova creșterea animalelor și pentru a preveni infecțiile (infecții, mai degrabă decât cura). Utilizarea unui antibiotic în acest fel contribuie la apariția unor rezistente la antibiotice patogeni și reduce eficacitatea antibioticelor pentru combaterea infecțiilor umane (1, 7, 22, 36, 42, 46, 82, 83, 84, 90).

Impactul utilizării imprudente a antiinfecțioaselor

Un domeniu de interes este efectul pe termen lung al reziduurilor de antibiotice în mediul înconjurător. Deși utilizarea de către oameni a antimicrobienelelor poate fi o sursă primară de contaminare cu antibiotice a mediului acvatic și terestru, mult mai semnificative sunt tratamentele cu antibiotice în efectivele de animale, păsări și în acvacultură contribuind din plin la această problemă în creștere (44, 46, 58, 59, 68, 69).

Un procent variabil de antibiotice administrate omului și animalelor pot rămâne active în materia biologică excretată (în general, fecale sau urină) participând la contaminarea acvatică și terestră, cu antibiotice (59, 68, 72, 84, 90).

Antibioticele și metaboliții lor ajung mediu prin aplicarea gunoierului de grajd sau a fertilizării pe terenurile agricole, sau în mod direct la animale erbivore care pășunează. Acest lucru poate fi urmat adesea de scurgeri, deversări și pătrunderea în straturile mai profunde ale solului cu destinație agricolă. O

parte din antibioticele care ajung în mediu vor rămâne active biologic (58, 59).

Concentrații scăzute, subterapeutice, de antibiotic și care se acumulează în timp îndelungat poate avea efecte profunde asupra ecosistemelor. Concentrațiile de antibiotic acumulate în mediul extern vor exercita presiune selectivă asupra bacteriilor din mediu și poate favoriza, transferul genelor rezistente, contribuind la crearea „rezistomului” un amestec de trasaturi genetice ale rezistenței (46).

Antibioticele veterinare în sol

Concentrarea antibioticelor din diferitele straturi din sol se numește „*terraccumulare*”.

Terraccumularea se întâmplă când un antibiotic ajunge în sol la o rată care va depăși rata sa de degradare (46, 58).

Antibioticele administrate animalelor nu sunt complet absorbite de către acestea! În funcție de antibiotic, între 30 și 90% din antibiotic poate fi excretat prin urină sau fecal în stare bioactivă, chiar intacte sau sub formă de metaboliți antibiotici, care-și pot păstra mai departe activitatea antimicrobiană. Așa cum se știe deja, rata excreției variază foarte mult fiind în funcție de farmacocinetica antimicrobienelelor administrate, calea de administrare, dar și de speciile de animale tratate (figura 6).

După **administrarea orală** microbiota intestinală distală, care cuprinde agenți patogeni zoonotici și flora comensală este expusă la fracția de medicament neabsorbit în segmentul proximal digestiv = crește presiunea selectivă locală = crește densitatea bacteriilor și g. rezistenței!

Bacteriile rezistente + genele rezistenței sunt eliberate în mediu prin intermediul excreției fecale. Aceste organisme și genele pot ajunge la om, prin mai multe căi și în cele din urmă vor avea acces la microbiota TGI uman. Calea metabolică principală = lanțul alimentar (1, 51, 68, 69, 72, 84).

După **administrarea sistemică**, majoritatea medicamentelor a.u.v. sunt eliminate, în TGI, fie prin secreție biliară fie prin clearance-ul intestinal = apar concentrații ale farmaconului capabile să selecteze organisme rezistente = efecte negative. În

plus, impactul asupra microbiotei TGI animale al antibioticelor nu se limitează doar la fracția aerobă (1-2% din totalul microbiotei; de obicei *Escherichia coli* și *E. faeciens*, considerate bacterii sentinela). Poate, de asemenea genera un impact negativ asupra populației anaerobe, mult mai mare! (44, 65, 74, 85, 90).

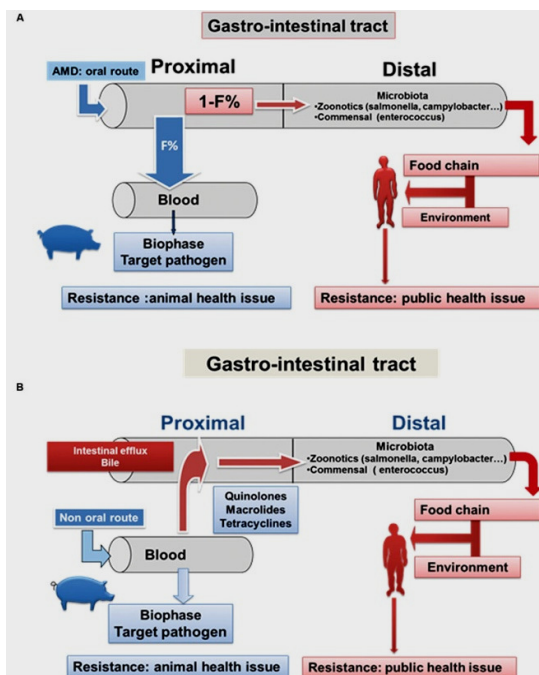


Figura 6. Impactul administrării antibioticelor (106).

Antibioticele administrate animalelor poate ajunge în sol și prin deșeurile medicale și medicamentele eliminate necorespunzător sau prin praful provenit din unitățile de creștere industriale. Un număr tot mai mare de studii furnizează dovezi la nivel mondial ale prezenței multora dintre antibioticele veterinare în sol în concentrații care ajung chiar și la 9.990 μg/kgc, cel mai frecvent fiind identificate: oxitetraciclina, sulfametazina, sulfaclopiridazina, și clortetraciclina (58).

Compușii excretați pot fi absorbiți, levigați, degradați (prin procese biotice sau abiotice) și, în unele cazuri, poate reveni la compusul parental. Degradarea în sol a antibioticelor este în principal datorată acțiunii microbilor din sol. Deși antimicrobienele rămân în general în straturile superioare ale solului, afinitatea sorbtivă precum și alte proprietăți ale solului pot determina pătrunderea antibioticelor în straturile de apă freatică (32, 58, 59).

Odată ajuns în mediu, orice continuare a eficacității unui antibiotic va depinde de caracteristicile sale fizico-chimice (structură moleculară, dimensiune, formă, solubilitate etc.), condițiile climatice, tipurile de sol sau a altor factori de mediu. Potența antibioticului este în cea mai mare parte diminuată prin diluție, sorbție și fixare, dar activitatea antimicrobiană poate persista pentru perioade lungi de timp (46, 69).

Antibioticele veterinare în apă

Contaminarea solului poate fi urmată de scurgerea de suprafață / adâncime a apelor, de asemenea, antibioticele folosite pentru acvacultură pot contamina în mod direct mediul acvatic, în special atunci când sunt folosite țărcurile din lacuri și marine (59).

Antibioticele care au fost identificate în sol și apele de suprafață au inclus cel mai adesea:

- macrolide,
- sulfonamide,
- tetraciclina,
- cloramfenicol,
- clortetraciclina,
- sulfametazina,
- lincomicine,
- trimetoprim,
- sulfadimetoxin și
- sulfametazina.

Sulfametoxazolul este unul dintre compușii chimici cel mai frecvent detectați ca și contaminanți ai apelor uzate. O mare parte a contaminării acvatice cu antibiotice este datorată efluenților de spital și apelor uzate municipale (59, 69).

Rezistența la antibiotice în culturile modificate genetic

Genele rezistenței la antibiotice sunt utilizate ca indicatori în culturile agricole modificate genetic. Genele sunt inserate în plante încă din stadiile incipiente de dezvoltare a acestora, în scopul de a detecta genele specifice de interes, de exemplu, cele rezistente la erbicide sau cele la toxinele insecticide.

Genele rezistenței la antibiotice nu mai au un rol de jucat în continuare, dar ele nici nu

sunt eliminate din produsul final modificat. Această practică a primit numeroase critici, din cauza potențialului mare ca genele rezistenței la antibiotice să fie dobândite de către microbii din mediu. În unele cazuri, aceste gene „marker” conferă rezistență la antibiotice de primă linie, cum ar fi beta-lactaminele și aminoglicozidele (45, 65).

Efectele asupra ecosistemelor

Antibioticele veterinare au fost concepute pentru a ucide sau a împiedica dezvoltarea agenților patogeni bacterieni la om și animale, dar acestea cu siguranță pot fi periculoase pentru numeroase microorganisme prezente mediu. Concentrațiile terapeutice mari de antibiotice au tendința de a fi rapid letale pentru tulpinile bacteriene sensibile, oferind o posibilitate limitată de selecție a unor subpopulații cu trăsături de rezistență.

În contrast, nivelele scăzute de concentrare a antibioticelor față de cele găsite de obicei în sol și în apă, pot mult mai probabil să permită selecționarea microorganismelor rezistente, alimentând astfel colecția de gene rezistente din mediu sau „rezistomul”. Impactul și efectele globale ecologice în mediul înconjurător ale reziduurilor de antibiotice sunt în mare parte încă necunoscute cercetarea acestor aspecte fiind desfășurată. Cu toate acestea se știe cu certitudine că antibioticele afectează semnificativ creșterea și dezvoltarea plantelor, prin inhibarea germinării, a creșterii rădăcinilor și inhibarea creșterii plantei.

Reziduurile de antibiotice și-au dovedit toxicitatea asupra organismelor acvatice, cum ar fi crustaceele de apă dulce (ex. *Daphnia magna* și *Artemia*) (65, 68, 69, 72).

Programele naționale și internaționale anti-rezistență

Rezistența nu mai este considerată amenințare nouă la adresa sănătății așa cum era în 1950, când a fost observată pentru prima oară. Azi există agenții naționale și internaționale serioase preocupate de luarea măsurilor necesare pentru a atenua fenomenul rezistenței la antibiotice și pentru a menține starea de sănătate a populațiilor umane și animale (Tabelul 1). Agențiile naționale sau internaționale sunt însărcinate în special cu monitorizarea consumului de antimicrobiene și de evaluare a ratelor rezistenței la animalele de rentă, în produsele alimentare și / sau la om (4, 6, 7, 19, 36, 37, 40-43, 57, 70, 76, 80, 86-89, 93, 94, 107).

Dintre țările europene, un exemplu de bune practici este Danemarca, care a devenit un lider internațional în lupta împotriva acestui flagel. În această țară toate vânzările de antibiotice pentru uzul uman și cel veterinar precum și toate semnalările rezistenței la om, animale de rentă și produsele de origine animală sunt monitorizate tot timpul anului de către Programul Danez de Cercetare și Monitorizare Integrat Rezistența Antimicrobiană (DANMAP)(1).

Tabelul 1.

Agenții naționale și internaționale de monitorizare a rezistenței la antibiotice
Sinteză Cristina (27, 28, 99).

Denumirea agenției	Țara
National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS)	USA
Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS)	OMS
Global Health Security Agenda (GHSA)	USA
Fleming Fund	UK
Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group (AMEG)	EU
European Federation For Pharmaceutical Sciences	EU
Global Innovation Fund	UK/CN
Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance (CIPARS)	Canada
Observatoire National de Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA)	Franța
The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP)	Danemarca
Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System	Japonia
Global Salm-Surv: Salmonella surveillance program, serotyping and AMR testing throughout world	OMS

Rezistența antimicrobiană este o problemă globală, aceasta putându-se răspândi rapid oriunde în lume, câteva elemente obiective fiind esențiale:

- modificările la nivel mondial a sistemelor de producție animală determinate de cererea crescută pentru produse alimentare,
- schimbarea tendințelor în comerțul cu animale,
- creșterea circulației animalelor și a produselor de origine animală
- lipsa de inițiativă și coerență la nivel mondial pentru a controla AMR.

Ca răspuns la această problemă, agențiile de profil naționale și internaționale monitorizează utilizarea antimicrobiene și ratele AMR la animale, produse alimentare și

la om. Aceste agenții sunt interesate de adoptarea unor reglementări care vizează această problemă în creștere și propun câteva măsuri de ordin tehnic.

În industria farmaceutică, strategiile trecute și actuale de combatere a rezistenței nu s-au dovedit eficiente acestea fiind în căutarea unor noi strategii, mai puțin costisitoare pentru a dezvolta noile antibiotice.

În Tabelul 2 sunt prezentați actorii cheie și contribuția lor specifică în combaterea rezistențelor la medicamentele a.u.v. Evoluția rezistenței la farmaconi preocupă în mod constant lumea științifică medicală mai ales în ultimele două decenii, despre evoluția acestui fenomen existând deja cercetări serioase, în tot acest timp fenomenul de rezistență evoluând constant.

Tabelul 2

Prezentarea actorilor - cheie și principalele lor atribuțiuni în combaterea rezistențelor la antibioticele a.u.v. Sinteză Cristina 2012 (27, 28, 99).

Actor - cheie	Contribuția specifică
Organizațiile de profil (naționale și regionale)	<ul style="list-style-type: none"> • educarea cu privire la antibiotice și utilizarea lor • stimularea gradului de conștientizare a problemei rezistenței la antibiotice • reglementarea circulației antibioticelor • restricționarea utilizării promotorilor de creștere la animale • reglementarea și controlul utilizării antibioticelor la animale • identificarea și cuantificarea fenomenelor de rezistență regionale • cunoașterea standardelor de risc stabilite pentru rezistența • monitorizarea simultană a utilizării antibioticelor umane și de uz veterinar • publicitate în domeniu
Medicii veterinari	<ul style="list-style-type: none"> • promovarea utilizării prudente a antibioticelor la animale • îmbunătățirea condițiilor de igienă în cabinete, spitale sau în intervenții • utilizarea agenților cu spectru îngust ori de câte ori e posibil • nu toate infecțiile au nevoie de antibiotice • folosirea vaccinurilor ca mijloc de prevenire al infecțiilor • limitați dozele de antibiotic în cazul intervențiilor chirurgicale • folosirea antibioticelor doar în infecții bacteriene și nu pt. cele non-infective • elaborarea unor orientări locale pentru utilizarea de antibioticelor
Producătorii de produse alimentare de origine animală	<ul style="list-style-type: none"> • îmbunătățirea igienei în unitățile de creștere • reducerea sau eliminarea utilizării antibioticelor ca promotori de creștere • îmbunătățirea tehnologiilor de creștere a animalelor
Cercetătorii	<ul style="list-style-type: none"> • studiul și lansarea de noi reprezentanți sau clase de agenți antibiotici • studiul și lansarea unor noi vaccinuri antiinfecțioase • studiul și lansarea unor dispozitive medicale (ex. cateterele impregnate) • efectuarea analizelor risc-beneficiu pt. utilizarea promotorilor de creștere • evaluarea impactului de mediu consecutiv utilizării de antibiotice • evaluarea prelucrării și distribuției produselor alimentare

Rezistența este un mecanism natural-adaptativ atât pentru organismele bacteriene cât și pentru paraziții implicați. În acest sens utilizarea excesivă / inadecvată a antibioticelor / antiparazitelor de uz veterinar (a.u.v.) accelerează procesul de selecționare al bacteriilor și a formelor parazitare rezistente, care se vor înmulți și răspândi (3, 7, 14, 16, 17, 24, 31, 39, 44, 47, 54, 71, 75, 83).

Dintre principalele trei cauze ce favorizează aceste fenomene la animale amintim:

- sub-dozarea / dozarea inadecvată a substanțelor active,
- tratamentul bolilor virale cu antibiotice,
- administrarea la orice tratament a antibioticelor / antiparazitelor cu spectru larg, în timp ce medicamentele cu spectru îngust ar fi suficiente. Rezultatul acestor acțiuni este selecția și propagarea rezistenței / multi-rezistenței, fenomen determinat de complexitatea factorilor legați de utilizarea medicamentelor a.u.v. (figura 7) (107).

În ultimele trei decenii, au fost descoperite multe „noi boli” bacteriene (ex. ulcerele gastrice cu tulpinile O157: H7 de E. coli, boala Lyme, sindromul de șoc toxic, streptococii distructivi cutanați). Se cunosc deja numeroase fenomene de rezistență în cazul acestor patogeni și se pare că în curând va fi nevoie de antibiotice total noi pentru a fi eficiente împotriva acestor bacterii (4, 13, 15, 29, 32, 79, 98).

Se pare că descoperirea și utilizarea antibioticelor precum și procedurile de imunizare împotriva, constituie două evoluții în domeniul microbiologiei, care au crescut aproximativ cu douăzeci de ani durata medie de viață a oamenilor din țările dezvoltate. Dacă dorim să păstrăm acest avantaj medical în societatea noastră, trebuie să fim proactivi. Trebuie să cunoaștem cum și de ce antimicrobienele acționează și de ce nu, să înțelegem că trebuie să ne menținem cu un pas înaintea agenților patogeni microbieni (7, 57, 64, 88, 89, 94)

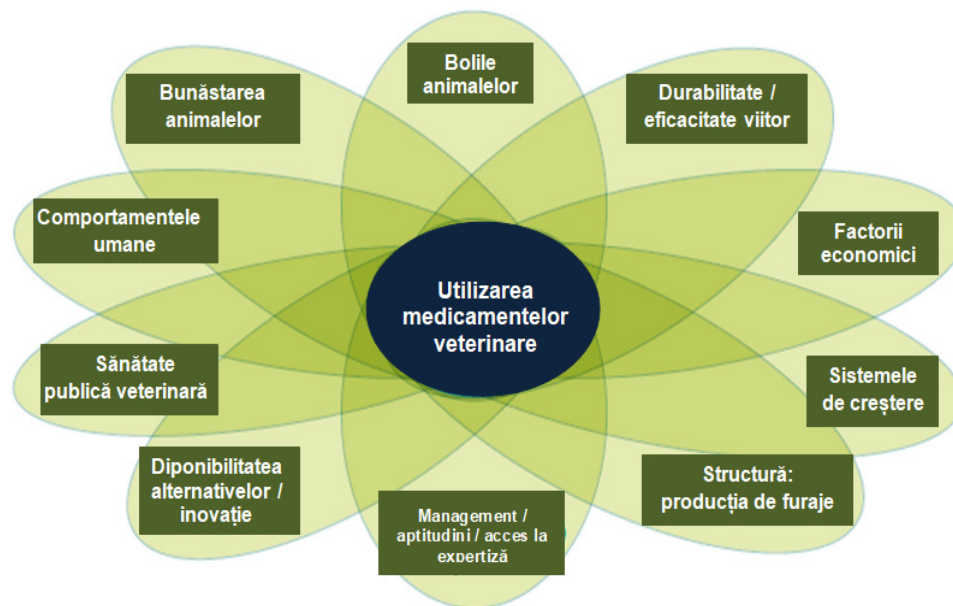


Figura 7. Complexitatea utilizării medicației a.u.v. (107), prelucrat Cristina

Antibioticele sunt metaboliți biologic activi produși de către germenii microscopici, ca mijloc de luptă cu concurenții lor biologici.

În **medicina umană**, antimicrobienele sunt utilizate la tratamentul bolilor infecțioase (ex. pneumonii, tuberculoză etc.), al infecțiilor intrasplactice (ex. tulpinile MRSA, de *S. aureus*

rezistente la meticilină etc.), antimicrobienele sunt de asemenea necesare pentru reducerea / eliminarea complicațiilor asociate intervențiilor medicale (ex. fracturi, transplanturi, chimioterapie etc).

! Datorită fenomenului rezistenței în creștere dramatică, se va pierde imensul avantaj câștigat în ultimul secol asupra:

1. bolilor infecțioase	2. cancerului	3. procedurilor chirurgicale,
<ul style="list-style-type: none"> pneumonia, tuberculoza, HIV malaria. 	Aici antibioticele sunt cruciale pentru a ajuta chimioterapia și implicit pentru lupta împotriva infecțiilor asociate	<ul style="list-style-type: none"> transplantul de organe operația de cezariana, protezările abdomenul acut operațiile pe tendoane

În **medicina veterinară**, antimicrobienele sunt utilizate atât în scopuri terapeutice cât non-terapeutic (ex. ca dezinfectanți, conservanți și/sau aditivi pentru produsele alimentare sau hrana animalelor etc.). Deci: sănătatea animalelor este rezultanta unei palete largi de factori dintre care mai importanți sunt: factorii legați de animal, sistemul de creștere și nu în ultimul rând managementul responsabil al acestora (figura 8).

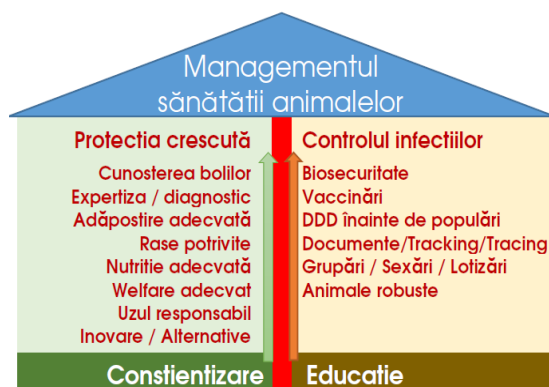


Figura 8. Principalele măsuri de management în evitarea fenomenelor de rezistență la medicamente (107), prelucrat Cristina)

Impactul economic și social

Rezistența la medicamente a fost semnalată peste tot în lume, compromițând tratamentul bolilor infecțioase și parazitare și subminând multe dintre progresele înregistrate în domeniul sănătății omului și animalelor.

La oameni

Persistența rezistenței duce la prelungirea duratei tratamentelor, costuri medicale mărite, o rată a morbidității și mortalității crescută.

Citând surse ECDC și EMA (2009), consecințele fenomenului de rezistență asupra omului sunt semnificative:

- tulpini declarate multirezistente în EU: aprox. 400.000 tulpini / an;
- cazuri de moarte în EU atributabile rezistenței: 25.000 decese / an;
- zile de spitalizare în plus: 2.500.000 zile spitalizare/an;
- costuri de extra-spitalizare în EU: 900 milioane euro/an;
- pierderi de productivitate în EU 600 milioane euro/an.
- anual, aproximativ 4 milioane de pacienți din UE dobândesc o infecție asociată asistenței medicale.

Utilizarea de antibiotice este larg răspândită în lume. Într-un studiu efectuat de către WHO în 2015, pe 9772 de subiecți, din 12 țări reiese că:

- 65% dintre respondenți au luat antibiotice luate în ultimele șase luni,
- mai mult de o treime (35%) care au luat antibiotice în ultima lună.
- utilizarea de antibiotice este mai mare în țările cu venituri mai mici (42%), comparativ cu 29% în țările cu venituri mai mari.
- Tinerii consumă mai multe antibiotice ca bătrânii: 37% categoria 16-24 ani 16, comparativ cu 24% cu vârsta de 65 de ani sau mai în vârstă.
- În ceea ce privește nivelul de cunoaștere legat de utilizarea antibioticelor (când și cum ar trebui folosite) răspunsurile au relevat că:
 - 25% dintre subiecți cred că e acceptabil să ia antibiotice, care au fost date unui prieten sau unui membru al familiei, atâta timp cât acestea sunt folosite pentru a trata aceeași boală;
 - 43% cred că este acceptabil să cumpere aceleași antibiotice, sau să le solicite medicului, în cazul în care sunt bolnavi și antibioticele au ajutat atunci când au mai avut aceleași simptome.
 - 32% dintre respondenți cred că administrarea de antibiotice ar trebui să

se oprească atunci când se simt mai bine, chiar dacă nu au luat toată prescripția.

- 64% cred că boli virale ca răceala sau gripa pot fi tratate cu antibiotice.
- 76% consideră, în mod greșit, că rezistența la antibiotice apare atunci când corpul lor devine rezistent la antibiotice în timp ce bacteriile de fapt devin rezistente, nu la oameni, ci la antibiotice.
- 44% dintre respondenți cred că rezistența la antibiotice este doar o problemă pentru persoanele care iau antibiotice în mod regulat.

Desigur, toate aceste erori de înțelegere conduc la utilizarea incorectă a antibioticelor și prin urmare, contribuie la instalarea rezistenței (36, 40, 57, 80, 92, 103).

După: Jim O'Neill în: *The review on antimicrobial resistance 2016 / Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations* mai mult de 70% din bacteriile care determină infecții intra-hospitalicești sunt rezistente la cel puțin un antibiotic ! (102).

- În lume se estimează că, în fiecare an, infecțiile rezistente la medicamente conduc la decesul a cel puțin 700.000 de pacienți și generează costuri de 1,5 miliarde Euro / an numai în EU, prin urmare, fenomenul rezistenței (mai ales la antimicrobiene) a devenit una din prioritățile C.E.
- aproximativ 200.000 de oameni / an mor datorită tulpinilor de antibiotic multi-rezistente!
- în India, infecțiile neonatale antibiotic-rezistente este cauza decesului a aprox. 60.000 de nou-născuți / an!
- din 40.000.000 oameni / an care se tratează cu antibiotice pentru boli respiratorii doar 13.000.000 au confirmată necesitatea prin examene de laborator!
- Impactul economic este considerabil și greu de calculat. Doar în SUA, mai mult de 2 milioane de infecții / an sunt urmarea rezistenței bacteriene la antibioticele de primă linie, tratamentele, costând sistemul de sănătate american 20 de miliarde de USD în plus / an! (102).

La animale

RAM și RAP reprezintă o problemă majoră fiind considerată un fenomen cu risc zoonotic. Din păcate utilizarea intempestivă în furaje sau ca promotori de creștere (și nu numai) a contribuit la apariția și răspândirea rezistențelor.

În studiul: Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. se arată că: pe o perioadă de trei ani 2013-2015, consumul mediu total estimat de antimicrobiene exprimate în mg. s.a /kg. biomasă a fost de:

- 124 mg/kgc la om = media 118 mg / kgc. (50-182 mg / kgc) și
- 152 mg/kgc la animalele de rentă = media 67 mg/kg; (3-419 mg / kgc).
- singura țară din lume care reușește să mențină aceste valori sub 50 mg/kgc (57).

Valorile consumului de antibiotice au fost mai mici sau mult mai mici la animalele de rentă față de om, în 18 din 28 de țări, în 2 țări a fost similar, iar în 8 consumul a fost mult mai mare pentru animalele de rentă față de om, iar această legătura a fost deja demonstrată statistic ($p < 0,05$) pentru:

- fluorochinolone / *E. coli* la om și animale sectoare,
- cefalosporinele din generația 3 & 4 la *E. coli* la oameni,
- tetraciline și polimixine la *E. coli* la animale.
- carbapeneme și polimixine / *K. pneumoniae* la om
- macrolidele la animale au fost asociate cu rezistența la *Campylobacter spp.* la animale și oameni.
- cefalosporinele generația 3 & 4 = rezistență încrucișată la fluorochinolone / *E. coli* la om,
- fluorochinolonele / *Salmonella spp.* și *Campylobacter spp.* la om a fost legat de consumul de fluorochinolone la animale.

În figura 9 este reprezentată diseminarea bacteriilor antibioticorezistente de la animale la om (91).

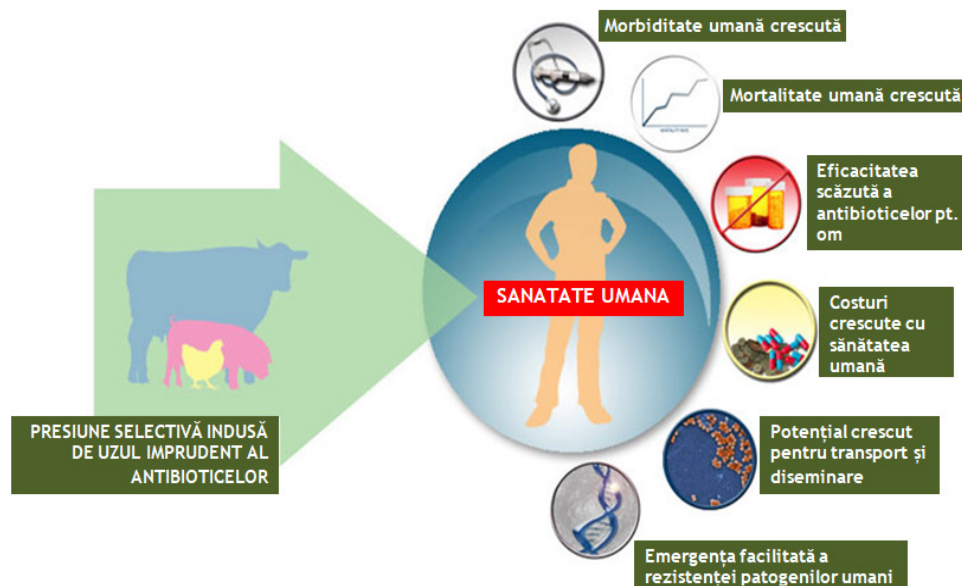


Figura 9. Diseminarea bacteriilor antibiotic-resistente de la animale la om (91).

Alături de antibioticele utilizate în medicina umană, utilizarea antibioticelor pentru tratamentul, profilaxia și creșterea animalelor a exercitat o presiune selectivă greu de estimat, favorizând apariția și propagarea rapidă a tulpinilor rezistente (7, 17, 31, 84, 89).

Un fapt esențial este că, animalele pot servi drept mediatori, rezervoare și diseminatori de tulpini bacteriene rezistente și / sau ale genelor rezistenței (10, 46, 37,89).

Prin urmare, utilizarea imprudentă a antimicrobienelelor și antiparazitarelor la animale duce la creșterea morbidității umane, creșterea mortalității umane, eficacitatea redusă a antibioticelor folosite în medicina umană, creșterea costurilor de asistența medicală și a crescut potențialul pentru transportul și diseminarea agenților patogeni în cadrul populațiilor umane cu apariția facilitată de patogenii rezistenței umane (5, 10, 44, 62).

Evoluția fenomenului

Se poate spune că, astăzi, rezistența la farmaconi reprezintă una dintre principalele mari amenințări pe plan mondial la adresa sănătății fiind un punct cardinal în preocupările *One Health* și că, fenomenul poate afecta orice individ, indiferent de vârstă, sex, în orice țară, etc. Un fapt esențial este că răspândirea

și transmiterea genelor rezistenței este încrucișată ea fiind deja demonstrată ca fiind posibilă între: oameni, animale, animale și oameni, precum și între animale și mediu.

În acest sens este esențial să se rețină că: *în respectul One Health, un tratament antimicrobian veterinar durabil trebuie să fie legat de problemele de sănătate publică și nu de cele de sănătate animală* (figura 10).

În Europa

În ultima decadă, rezistența la produsele antiinfecțioase și antiparazitare, a ocupat poziții dominante în preocupările legate de sănătatea publică din agenda Europeană.

Descoperirea antibioticelor a fost un salt în medicina modernă, cu ajutorul acestora practicienii sunt în măsură să oprească creșterea microorganismelor. Cu toate acestea, bacteriile s-au dovedit a fi mult mai „inovatoare” și mai adaptabile decât ne-am fi imaginat și astfel s-a dezvoltat rezistența la antibiotice, un fenomen în continuă creștere. Deasemenea relele practici și gestionarea incorectă au exacerbât situația existentă azi (86, 87).

La nivel continental supravegherea fenomenului rezistenței este coordonată de către European Centre for Disease Prevention and Control (36).

Acest organism răspunde de pregătirea documentației relevante în legătură cu apariția, răspândirea și importanța rezistențelor, ca problemă de sănătate publică majoră, care în ultima perioadă nu este numai o problemă de ordin științific, dar și de strategie politică europeană (36).

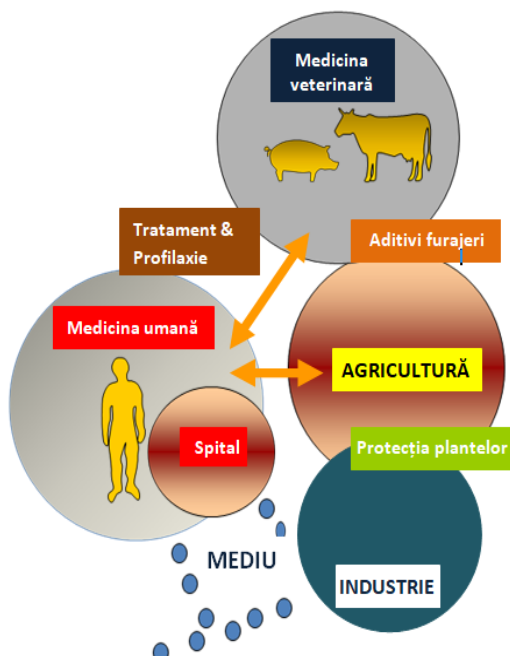


Figura 10. Corelațiile și interdependența în apariția rezistențelor (94) preluat Cristina)

Alături de ECDC cu activități legate de fenomenul rezistenței se mai ocupă:

- AMEG (Grupul *ad hoc* de experți pentru recomandari pt. antimicrobiene)
- EUFEPS (Federația Europeană pentru Științe Farmaceutice) (70).
- EMA (Agenția Europeană a Medicamentului), CVMP (Comitetul pentru produse medicinale veterinare) (39, 40),
- CHMP (Comitetul pentru produse medicinale umane),
- EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară) (42, 43) cu monitorizări realizate de către
- EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) prin sistemul EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), sistem la care au aderat 28 de țări, inclusiv țara noastră, (prima

monitorizare de acest fel fiind efectuată în 2009) (ECDC, 2010), urmată de o alta, în 2012 (36, 41, 80, 107).

Datele raportate de către țările participante la EARS oferă o bază solidă de cunoștințe cu privire la apariția unei rezistențe în Europa și să documenteze opțiunile nefericite în tratamentul antimicrobian al agenților patogeni majori. Din datele prezentate până acum, rezultă că frecvența fenomenului antibioretistenței în România a fost un aspect oglindit de numeroasele tulpini bacteriene testate, unde antibioretistența a avut o frecvență de 25-50%, ceea ce semnifică o rată foarte ridicată a acestui fenomen (36, 80).

Rezistența la antiinfecțioase la animale

Metodologiile de indentificare a rezistenței bacteriene

La bacteriile patogene, pentru animale și oameni genele care codifică rezistența la antibiotice au fost detectate prin tehnici de biologie moleculară, respectiv prin *Polimerase Chain Reaction* (PCR), în mai multe variante și prin *Real-time* PCR. Genele care codifică antibioretistența, în funcție de grupele de antibiotice, cu frecvența cea mai mare sunt genele:

- *mec A*, codifică rezistența la β lactamine, fiind prezentă la stafilococi coagulază pozitivi și negativi, dar și la alte bacterii;
- *amp C*, prezentă la *Enterobacteriaceae*; codifică rezistența față de ampiciline
- *pbp 5* prezentă la *E. foecium*, codifică rezistența față de peniciline;
- *tet*, codifică rezistența față de tetraciline;
- *gyr A*, *gyr B*, *par A*, *par E*, *grl A* și *grl B*, codifică rezistența față de fluorquinolone;
- *cat*, *cml A*, *cml A1* și *flo R* codifică rezistența față de cloramfenicoli;
- *enu*, *mef*, *msr*, *vgo*, *mph A*, *mph B*, *vot B*, *vot C*, *sot A*, *sot G*, *ere A* și *ere B*

codifică rezistența față de macrolide și lincosamide;

- *asa C, aph, ant și la* codifică rezistența de aminoglicozide;
- *fol P, sul 1, sul 2 și sul 3* codifică rezistența față de sulfonamide.

Bacteriile patogene, Gram negative și Gram pozitive, care posedă aceste gene își exprimă antibioretistența prin diferite mecanisme de tip enzimatic: hidroliză, fosforilare, acetilare, esterificare, reducere, adiție de glutatation etc. (1, 2, 48).

În ultimii ani, fenomenul de antibioretistență, la unul sau mai multe antibiotice (rezistența multiplă) s-a extins, în permanență, la mai multe specii bacteriene, care produc boli condiționate, în creșterea intensivă, de unde tulpinile bacteriene patogene pot ajunge la oameni (48).

Unele specii bacteriene (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Salmonella spp.*) sunt responsabile de producerea unor infecții nosocomiale întâlnite frecvent la oameni. Astfel, tulpinile de *E.coli* încadrate în patotipul ExPEC (*Extraintestinal Pathogenic E. coli*) produc, la oameni, septicemii, infecții urinare, infecții abdominale, pneumonie nosocomială, meningită neonatală etc. *E. coli* uropatogen (*UPEC - Uropathogenic E. coli*) include tulpinile ExPEC, cele mai bine studiate, care reprezintă cauza cea mai frecventă a infecțiilor urinare intra-spitalicești. Aceste tulpini au factori de virulență identici cu ai tulpinilor încadrate în patotipul APEC, care le permit implantarea și colonizarea mucoasei tractului urinar iar, în final, producerea infecțiilor acestui aparat (75, 85).

O situație asemănătoare, privind rezistența multiplă la antibiotice, este în cazul speciilor de stafilococi patogeni, pentru animale și oameni, coagulază pozitivi și coagulază negativi. La aceste bacterii spectrul de antibioretistență poate furniza informații prețioase, de ordin epidemiologic, privind circulația unor tulpini de la animale la oameni în diferite regiuni geografice. Astfel, este urmărit, în mod constant, circuitul epidemiologic animal-om-animal atât în cazul speciilor de stafilococi patogeni pentru animale

de fermă cât și în cazul animalelor de companie (câine, pisică) (10).

O atenție deosebită trebuie acordată stafilococilor meticilin-rezistenți, deoarece rezistența la meticilină este corelată cu rezistența multiplă față de alte antibiotice, iar prin amploarea sa, rezistența la meticilină este considerată un fenomen cu risc zoonotic de mare importanță. Având în vedere aspectele prezentate, în ultimii ani este monitorizată circulația tulpinilor meticilin-rezistente, de stafilococi. Astfel, în USA, CLSI (Institutul pentru standarde de laborator clinic) a elaborat și difuzat o procedură Real-Time IDI-MRSA pentru controlul circuitului epidemiologic al acestor tulpini, fiind urmărită prezența genei *mec*, la tulpinile de stafilococi izolate de la animale și oameni (37, 46, 50, 74, 90).

În prezent sunt utilizate sau sunt în dezvoltare mai multe strategii pentru a găsi noi compuși antibacterieni. Nu numai că există o problemă în găsirea de noi antibiotice pentru a lupta împotriva bolilor vechi (din cauza tulpinilor rezistente de bacterii apărute), dar mai există o problemă, în a găsi noi antibiotice pentru a lupta împotriva bolilor noi. Se pare că descoperirea și utilizarea antibioticelor precum și procedurile de imunizare împotriva lor, constituie două evoluții în domeniul microbiologiei, care au crescut aproximativ cu douăzeci de ani durata medie de viață a oamenilor din țările dezvoltate.

Bacterii

Antibioretistența a fost semnalată pentru prima dată, la câțiva ani după ce, începând cu anul 1950, au început să fie utilizate unele antibioticele în profilaxia și în terapia unor boli infecțioase la animalele de fermă. Acest fenomen s-a amplificat progresiv, ca urmare a utilizării tetraciclinelor, și nu numai, ca promotor de creștere la păsări și suine (1, 8).

Practicile de producție la animale au evoluat de-a lungul anilor pentru a satisface nevoile de proteine alimentare ale populației umane în creștere. Unele ferme au devenit foarte mari și au adoptat practicile moderne de producție pentru a împinge ratele de creștere a animalelor de rentă la nivelul lor maxim. Prevenirea bolilor, creșterea, genetica și

nutriția animalelor au îmbunătățit considerabil eficiența acestor facilități de producție. Într-o măsură semnificativă, disponibilitatea antibioticelor a accelerat și ea industrializarea producției animale. Deci, industria creșterii animalelor a beneficiat de uzul antibioticelor și astfel proteina de origine animală accesibilă populației a crescut în mod spectaculos (36).

În Europa studiile și monitorizările rezistenței s-au efectuat mai ales pentru speciile bacteriene: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococi*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa* (44, 50, 54, 65, 74, 83, 84, 90).

În sănătatea umană, în Europa, cele mai îngrijorătoare evoluții ale rezistenței la antibiotice provin din scăderea foarte rapidă a sensibilității în cazul tulpinilor invazive de *Escherichia coli*, practic la toți agenții antimicrobieni incluși în supravegherea EARS-Net, cu excepția carbapenemelor precum și de prevalența mare a rezistenței în cazul *Klebsiella pneumoniae* la cefalosporine de generația a treia, fluorochinolone și aminoglicozide. În jumătate din țările raportoare, proporția de tulpini multirezistente de *K. pneumoniae* (cu rezistență combinată la cefalosporinele de generația a treia, fluorochinolone și aminoglicozide a ajuns la peste 10% din cazuri (36).

Antibiorezistența reprezintă o problemă majoră a medicinei veterinare, cu aplicații largi și în medicina umană, fiind considerată un fenomen cu risc zoonotic (17, 44, 68, 69).

Extinderea antibiorezistenței la mai multe specii bacteriene patogene pentru animale și oameni a determinat studii ample ale acestui fenomen. Astfel, s-a demonstrat că antibiorezistența este determinată genetic, având ca suport, genele de rezistență, prezente în cromozomul bacterian. Prin intermediul elementelor genetice mobile (plasmidele R, intergoni și transposoni), genele care guvernează rezistența pot fi transferate între tulpinile acelorași specii bacteriene (transmitere intraspecifică), precum și între tulpini care aparțin altor specii bacteriene (transmitere interspecifică) (1, 2, 31, 36).

În prezent, cercetările efectuate au demonstrat că enterococii, la păsări și mamifere, reprezintă cea mai mare rezervă de factori genetici transferabili ai antibiorezistenței. Plasmidele R (de rezistență) reprezintă principalii factori ai antibiorezistenței extra-cromozomiale, fiind conjugative și neconjugative. Cele conjugative au 3 grupe de gene majore, respectiv: *gene care controlează transferul*, *gene care codifică autoreplicarea* și *genele de rezistență față de unul sau mai multe antibiotice* (5, 48, 49, 71, 85, 90).

Observațiile epidemiologice și moleculare au arătat că, antibiorezistența în populațiile de animale poate amplifica problemele de RAM în rândul populațiilor umane (1, 2, 5, 10, 36, 44, 62, 73, 74).

De exemplu, enterococii rezistenți la vancomicină (VRE), la animale și oameni au devenit predominanți acolo unde s-a folosit ca promotor de creștere avoparcinul (un glicopeptid), care structural este similar cu vancomicina, un antibiotic important în medicina umană și care este folosit adesea ca antibiotic de ultimă etapă.

Interzicerea utilizării avoparcinului la animale a fost urmată de un declin rapid al incidenței VRE în populațiile umane și animale. Cu toate acestea, VRE în Europa nu a dispărut (46, 48, 83, 84, 86, 87).

Genele care codifică rezistența la antibioticele a.u.v., utilizate doar pentru animale, au fost găsite cu prevalență crescută în flora comensală la oameni, în patogenii zoonotici, cum ar fi de exemplu *Salmonella spp.*, dar și în patogeni strict umani, cum ar fi *Shigella spp.* Acest lucru indică răspândirea clonală a tulpinilor rezistente și transferul comun al genelor rezistenței în rândul bacteriilor răspunzătoare de infectarea oamenilor și animalelor (10, 71).

Un alt exemplu clasic este introducerea enrofloxacinii în medicina veterinară care a fost urmată rapid de apariția rezistenței la fluorochinolone, considerat un produs antiinfecțios revoluționar, printre izolatele de *Campylobacter spp.* prelevate de la puii de carne și *Campylobacter spp.* de la om, la scurt timp după aceea (54).

Rezistența la fluorochinolone la populațiile umane și animale a scăzut imediat în țările care nu au mai utilizat fluorochinolonele în hrana animalelor. Creșterea RAM la cefalosporinele de generația a treia, în cazul unor tulpini de *Salmonella spp.* și *E. coli* a fost observată după utilizarea crescută a acestor antibiotice în avicultură. Mai mult, retragerea lor și re-introducerea a fost urmată apoi de un declin și respectiv o renaștere a rezistenței la izolatele de *Salmonella aviare* și umane (71, 72, 86-90).

Fungi

Unele dintre cele mai întâlnite levuri în patologia zoonotică, sunt cele din genul *Malassezia*, recunoscute ca fiind parte componentă a florei microbiene a pielii omului și a animalelor. Speciile genului *Malassezia* habitează pe pielea omului și a multor vertebrate cu sânge cald, fiind agenții etiologici ai tulburărilor cronice și superficiale ale pielii. Speciile de *Malassezia* sunt agenții etiologici ai pitiriazisului și a foliculitei cu *Malassezia* la om, respectiv ai otitelor externe și a numeroaselor dermatite la animale (18, 30, 73).

Marea majoritate a speciilor de *Malassezia* sunt levuri lipofile, dar dintre acestea, doar *Malassezia pachydermatis* este nelipofilă fiind levura comună care contribuie la patogeneza otitelor externe. *M. pachydermatis* poate juca un rol important în dermatitele cronice și otitele externe la carnivore, în special la câine, dar se transmite ușor și la oameni, cel mai frecvent prin contactul direct cu câinii lor, reprezentând un agent patogen cu risc zoonotic, mai puțin studiat în România (30, 38, 52, 53, 61).

Malassezia pachydermatis se dezvoltă greu pe agar cu sânge, formând colonii rare, mici care se pot observa după o incubație de 3-4 zile la 37 °C, asemănătoare boabelor de nisip (52, 53, 56, 81).

Ca o modificare specifică putem remarca faptul că, în probele pozitive care conțin *M. pachydermatis*, după o incubație de 24 ore, nu se poate observa nici o colonie bacteriană sau micotică, dar este prezentă o decolorare asemănătoare alfa-hemolizei. Speciile de *Malassezia* pot fi identificate pe baza

caracterelor morfologice, biochimice și moleculare, iar tratamentul infecțiilor cu *Malassezia* se face atât topic cât și sistemic. În numeroase studii efectuate privind sensibilitatea levurilor la diverse substanțe antimicotice, s-au relatat numeroase fenomene de rezistență (11, 23, 66, 67, 73).

Din aceasta cauză cercetările se dezvoltă în a găsi remedii terapeutice alopatiche și alternative dintre cele mai variate (13, 15, 55).

Rezistența la antiparazitare

Rezistența la antiparazitare (RAP) este capacitatea indivizilor parazitari de-a supraviețui la doze standard recomandate ale unui produs antiparazitar care în mod normal ar fi eficiente pentru a ucide majoritatea paraziților vizați (adică ≤90%). **Evoluția rezistențelor este în general lentă progresia fenomenului fiind mai accentuată în ultimul deceniu (figurile 11, 12).**

Antiparazitarele spre deosebire de antibiotice:

- puține sunt eficiente 100%
- sunt active diferit împotriva diferitelor stadii evolutive
- nu sunt eficiente asupra stadiilor în migrație
- cele mai multe sunt scumpe
- dau reacții adverse grave
- nu pot fi administrate pe cale orală

Mecanismele de rezistență la antihelmintice sunt încă în mare măsură necunoscute, dar cel mai adesea sunt legate de:

- clasele de molecule,
- modul de acțiune și
- mecanismele de detoxifiere.

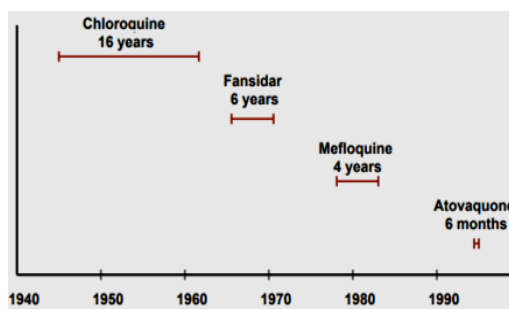


Figura 11. Evoluția și rata instalării rezistenței la familia quinolonelor antimalaria (108).

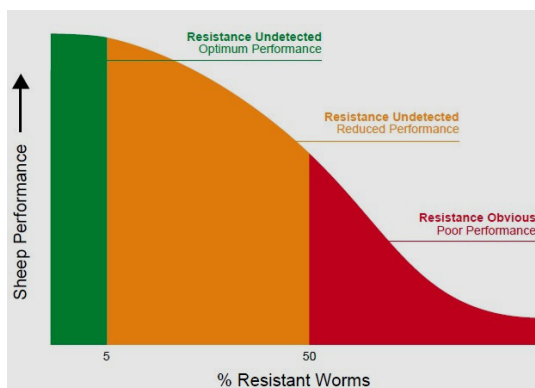


Figura 12. Evoluția temporală rezistențelor la antihelmintice (109)

Infestațiile helmintice de animale evoluează de obicei subclinic și sunt urmate de pierderi economice mari.

Dacă sunt lăsate netratate, acestea pot avea urmări grave, chiar moartea animalelor infectate. Prin urmare, utilizarea responsabilă unor antihelmintice eficiente este esențială pentru a conserva sănătatea, bunăstarea și producția animală. La această oră populațiile de helminți gastro-intestinali rezistenți la antihelmintice constituie o provocare pentru fermieri, proprietarii de cai sau pentru medicii veterinari din întreaga lume indivizii rezistenți fiind deja prezenți în cadrul populațiilor de helminți care parazitează animalele.

Deși mai târziu decât în cazul antiinfecțioaselor, specialiștii au recunoscut riscul tot mai pregnant al rezistenței la antihelmintice și propun măsuri viabile pentru utilizarea responsabilă a antihelminticelor veterinare. În acest sens, infestațiile cu nematozi intestinali sunt comune la majoritatea animalelor acestea putând provoca, de asemenea, boli zoonotice la om.

De obicei, între infestarea cu helminți și sistemul imunitar al gazdei există un echilibru, ca urmare, simptomele clinice cum ar fi: slăbirea, scăderea productivității și a ratei de conversie a hranei sau mortalitatea, nu sunt întotdeauna prezente. De aceea, doar indivizii care nu au dezvoltat încă imunitate sau cele puternic infestate prezintă simptome de boală.

Rezistența la antihelmintice a fost identificată de mai mulți ani, în special la nematodele gastro-intestinale ale rumegătoarelor și la cai (14, 24, 78, 100).

Ca urmare, în anumite regiuni, unele dintre produsele antihelmintice utilizate pentru a trata aceste condiții pot fi inefficiente datorită creșterii toleranței helminților.

Asigurarea bunelor practici de management este fundamentală pentru a asigura sănătatea animală, care este o condiție prealabilă pentru bunăstarea animalelor și menținerea productivității bune.

Dintre acestea managementul adecvat al pășunii în funcție de condițiile meteorologice în timpul sezonului de pășunat, adăposturi adecvate / climă, nutriția adecvată pentru fiecare specie și tip de producție, precum și selecția animalelor robuste sunt esențiale în asigurarea unei stări de sănătate bună.

Măsurile de biosecuritate și procedurile de management (ex. condițiile de pășunat) pot reduce semnificativ riscul de noi infestații. Deasemenea carantina și tratarea animalelor provenite din import sunt măsuri importante. Dezvoltarea unui plan de vaccinare a animalelor și o strategie de deparazitare în fermă bazată pe tratamente specifice selective (TSS) este o metodă de actualitate în prevenția rezistenței la antihelmintice.

Tratamentul specific selectiv (TSS) se referă la tratamentul doar a unei părți din turmă, în funcție de performanța lor productivă sau dependent de rezultatul testelor de diagnostic, lăsând animalele neafectate / mai puțin afectate netratate. TSS a fost propus ca o strategie de control nou și durabil pentru a preveni dezvoltarea rezistenței la antihelmintice, deoarece aceasta va menține populații de nematozi în refugii (adică stadiile pre-parazite în mediul neexpus la antihelmintice). Menținerea unei populații de paraziți în refugii este o strategie cu scopul de a încetini viteza de selecție a rezistenței la antihelmintice.

Paraziții din refugii sunt aceia care nu sunt expuși la antihelmintice, inclusiv a celor prezenți în stadiile externe, care trăiesc liberi în mediu, la indivizii netratați, precum și în oricare din etapele ciclului de viață din gazdă, care sunt refractare la tratamentul antihelmintic. Practicile agricole și de gestionare a pășunilor bune vor menține de asemenea refugiile (denumite și „rezervoare

susceptibile“), deoarece pot fi instrumente importante în încetinirea procesului de selecție a rezistenței la antihelmintice (figura 13).

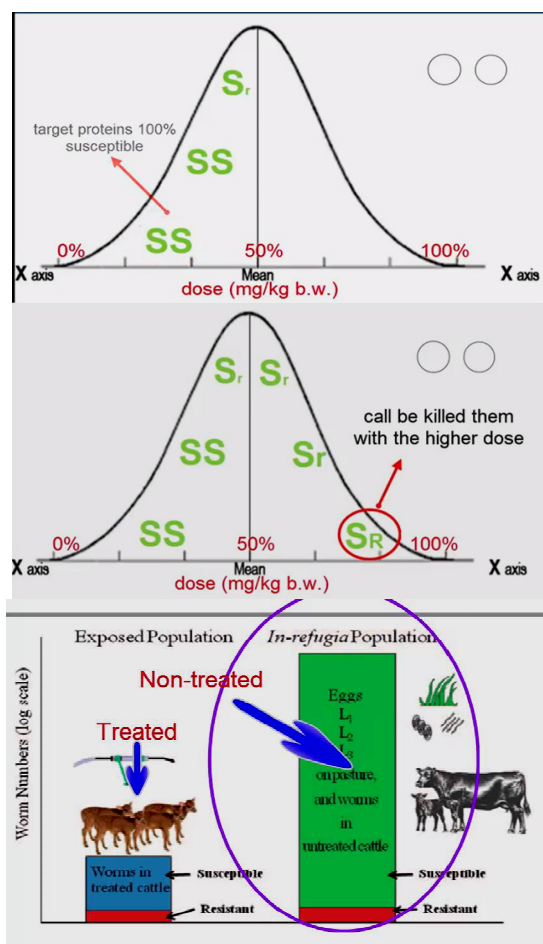


Figura 13. Distribuția indivizilor rezistenți și tehnica *in-refugia* la populațiile de rumegătoare (109).

Asigurarea utilizării responsabile a antihelminticelor este legată de:

- examinarea clinică a animalelor,
- utilizarea mijloacelor de diagnostic: analiza probelor de fecale, serologie (lapte sau sânge),
- asigurarea unui tratament eficient cu doze corecte
- evaluarea corectă a greutatei corporale
- administrarea orală corectă și calibrarea dispozitivului de dozare.
- respectarea perioadei de retragere.
- evitarea utilizării frecvente și repetate a antihelminticelor din aceeași clasă pentru o perioadă lungă.

Un mijloc important este păstrarea helminților sensibili în fermă (în populație), prin efectuarea unor refugii și a TSS.

În unele țări (Anglia, Spania, Germania) există editate deja linii directe pentru utilizarea responsabilă a antihelminticelor. Aceste orientări ar trebui să fie urmate atunci când sunt disponibile și în România și ar trebui să fie încurajat schimbul de informații inter-țări.

În acest sens, monitorizarea rezistenței antihelmintice se face prin:

- investigarea și raportarea cazurilor suspecte de rezistență sau a lipsei de eficacitate la un anumit antihelmintic (notificarea sistemului de farmacovigilență).
- asigurarea unui tratament eficient prin utilizarea de antihelmintice care aparțin unei alte clase farmacologice.
- utilizarea oricăror metode *in vivo* sau *in vitro* pentru a evalua periodic eficacitatea antihelminticelor.

Protejarea antihelminticelor existente pe piață depinde de punerea în aplicare a bunelor practici care să asigure măsuri coresunzătoare de biosecuritate și de mediu agricol pentru a limita presiunea infecției, o nutriție adecvată și selectarea celor mai robuste animale.

Abordarea rezistenței la antibiotice este o prioritate pentru Organizația Mondială a Sănătății (OMS).

Ca parte a punerii în aplicare a obiectivului 1 din Planul de acțiune la nivel mondial, cu privire la rezistența antimicrobiană, OMS coordonează o campanie globală de sensibilizare și de încurajare a celor mai bune practici în rândul profesioniștilor și factorilor de decizie din sănătate și agricultură (86-89).

Despre importanța perioadei de așteptare la medicamente

Perioadă de interzicere s-a stabilit după cercetări ample cu scopul de a asigura siguranța consumatorilor umani. **Medicii veterinari și crescătorii de animale care nu respectă perioadele de așteptare sau fac abuz de substanțe medicamentoase își încălcă**

responsabilitățile lor ca parteneri în lanțul alimentar, prin depășirea **Limitelor maxime admise ale reziduurilor (LMR)** de medicamente din produsele de origine animală (20, 37, 57).

Cei implicați în producerea de alimente de origine animală trebuie să evite prezența reziduurilor de medicamente în carnea animalelor de rentă și care ar putea fi regăsite în produsele și subprodusele acestora.

După cum se știe, animalele de rentă, cele destinate pieței alimentare au viață scurtă și sunt sacrificate în timp record. De exemplu un pui broiler trăiește, în medie, 32 de zile; un porc este bun de sacrificat la patru luni, iar fermierii care nu se țin cont de regulile acestea foarte dure, specifice industriei de profil, pierd în competiția ofertanților de carne ieftină.

Dar producția în masă are și efecte secundare nedorite: creșterea animalelor în spații atât de strâmte nu este posibilă fără antibiotice, astfel că pentru a împiedica transmiterea bolilor la animalele sănătoase, fermierii sunt nevoiți să adauge medicamente în hrana animalelor.

Conform datelor de specialitate în Europa, un pui este tratat cu antibiotice de 2,3 ori pe parcursul scurtei sale existențe, iar un porc de 5,3 ori! (36, 86, 87).

În ferme, administrarea constantă de antibiotice duce la achiziția și la amplificarea rezistenței bacteriilor la antibioticele folosite fără măsură. Transferate la om, în principal prin consum de carne preparată necorespunzător, bacteriile rezistente vor împiedică eventualele tratamente cu antibiotice ale acestora (36, 86, 87).

Conform unui studiu efectuat în Germania peste jumătate din carnea de pui din supermarket-uri este contaminată cu bacterii rezistente la antibiotice. Mulți oameni nu pot nici măcar conștientiza că operațiunile din industria zootehnică sunt printre cei mai mari consumatori de antibiotice (44).

Producția industrială de carne nu are nimic idilic, animalele trăiesc în spații înguste, iar halele în care sunt înghesuite sute, mii sau sute de mii de animale nu sunt ceva nou în Europa și în lume. În acest tip de mediu, transmiterea bolilor infecțioase și virale este o

problemă majoră și pentru a se preveni apariția focarelor de boală, animalele vor fi tratate profilactic cu antibiotic și mai mult, adesea aceste antibiotice sunt folosite în medicina umană (1, 2, 5, 34, 35, 43, 80).

Faptul conduce în timp relativ scurt la apariția și la evoluția rezistenței bacteriilor la antibiotice. În plus, efluenții proveniți de la aceste ferme pot conține niveluri importante de antibiotice, active / nemetabolizate. Aceste reziduri de antibiotice combinate cu populațiile mari și diverse de bacterii care trăiesc în mediu încurajează transferul de gene între diversele specii de bacterii, inclusiv răspândirea bacteriilor rezistente la antibiotice la fauna sălbatică și de asemenea, explică parțial de ce niveluri detectabile de reziduri de antibiotice se găsesc râuri, lacuri și alte surse de apă. Deci, reziduurile ridică două probleme majore: toxicitatea pentru om și probleme tehnice pentru industria de prelucrare a produselor alimentare (58, 59).

În acest sens fermierii și medicii veterinari care prescriu și folosesc medicamente de uz veterinar la animalele de rentă trebuie să respecte reglementări europene extrem de importante. Aceste reglementări stabilesc termeni foarte stricți pentru producătorii și utilizatorii de medicamente la animalele de rentă. Cele mai importante sunt **Directiva EU 2001/82** și **Reglementarea 37/2010 (20)**.

Directiva UE 2001/82 permite utilizarea unor medicamente în afara autorizării acestora. Acest lucru se poate aplica doar în cazul în care nu există nici un medicament autorizat disponibile pentru a trata o boală sau o situație particulară, cunoscut sub denumirea de utilizarea în „cascadă” (4).

De reținut că numai substanțele care figurează în **Tabelul 1** din Reglementarea (regulamentul) european 37/2010 pot fi utilizate în cascadă la animalele de rentă, iar substanțele care sunt conținute în **Tabelul 2** din Regulamentul 37/2010 nu trebuie să fie utilizate niciodată la acestea (20).

Pentru înțelegerea domeniului s-au dat numeroase definiții, dintre care cele mai importante pentru practicienii veterinari sunt:

Reziduuri de medicamente veterinare (cu excepția elementelor constitutive biologic active) sunt substanțele farmacologic active (indiferent că sunt principii active, excipienți sau produși de degradare) și metaboliții lor, care sunt identificate în produsele alimentare obținute de la animale la care s-a administrat medicamentul în cauză.

Limita maximă a reziduuri (Maximal Residual Limit = MRL), concentrația maximă de reziduuri rezultată din administrarea unui medicament veterinar care este permis legal în UE sau recunoscut ca fiind acceptabil într-un produs alimentar.

Timpul de așteptare (interzicere) este timpul scurs între ultima doză administrată animalelor și momentul în care nivelul reziduurilor din țesuturi (mușchi, ficat, rinichi, piele / grăsimi) sau produsele animaliere (lapte, ouă, miere) este mai mică sau egală cu valoarea MRL. Limitele MRL se stabilesc de către **Comitetul pentru produsele medicamentoase de uz veterinar (Committee for Veterinary Medicinal Products = CVMP)**, aparținând de **Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA)** (20).

Producătorii au obligația de a solicita Agenției stabilirea MRL pentru medicamentul lor, având obligația de furniza Comitetului toate informațiile necesare evaluării acestor limite. Documentul care reglementează stabilirea de MRL a intrat în vigoare încă din **1 ianuarie 1992**, iar MRL trebuie stabilit la nivel european pentru toate substanțele farmacologice active înainte ca procedurile de omologare a medicamentului să fie inițiat în statul membru. Foarte pe scurt, medicii veterinari trebuie să știe că producătorii de medicamente de uz veterinar au obligația de a stabili MRL pentru fiecare substanță de uz veterinar propusă autorizării de comercializare și aceștia trebuie să întocmescă două dosare; **dosarul de siguranța al produsului** și **cel de reziduuri al produsului**:

Dosarul de siguranță

Acesta conține studiile farmacodinamice, farmacocinetice, metabolice și de toxicitate

efectuate cu substanța medicamentoasă în laborator. Acesta include **Doză Zilnică Admisă (Acceptable Daily Intake = ADI)** pentru om a reziduurilor substanței în curs de testare.

ADI este o măsură a cantității de substanță specific prezentă într-un produs alimentar, care poate fi ingerată zi de zi pe parcursul vieții fără un risc apreciabil pentru sănătate. Valoarea lui ADI poate fi stabilită pe baza unor studii experimentale și pe determinarea (20).

Niciunui Efect Vizibil (No Observable Effect Level = NOEL) - doza la care nu se identifică nici un efect vizibil la speciile din cel mai sensibil test.

Acest lucru poate fi reprezentat fie de:

- NOEL toxic (majoritatea substanțelor)
- NOEL farmacologic pt. unele substanțe (antiinflamatorii, neuropetice etc.)
- NOEL microbiologic (flora gastro intestinală la om pentru antiinfecțioase)
- prin aplicarea unui factor de siguranță între 100 și 1.000, în scopul de a extrapola de la animal la om.

Exemplu:

$$\frac{\text{NOEL (mg/kg/ zi) animal}}{\text{factor 100 la 1 000g}} = \text{ADI (mg/kg/zi) om}$$

Presupunând greutatea medie de 70 kg pentru un om, valoarea ADI în acest caz va fi **ADI = x 70**

Dosarul de reziduuri

Acest dosar conține toate datele referitoare la farmacocinetica, metabolismul și reziduurile substanței. El permite determinarea MRL pentru produsele alimentare derivate din animalul tratat prin distribuirea valorii lui ADI total între aceste produse alimentare în funcție de distribuția reziduurilor dintre țesuturile animalului tratat. În mod normal, MRL se stabilește pentru patru țesuturi:

- mușchi,
- ficat,
- rinichi,
- grăsimi (sau în cazul porcilor și păsărilor, **piele și grăsimi** în proporții naturale) precum și:

- lapte,
- ouă și
- miere, după caz.

Statele membre ale UE sunt responsabile de stabilirea perioadelor de așteptare pentru medicamente pe baza acestor valori MRL

Perioada de așteptare se calculează luând în considerare curbele de epuizare a reziduurilor în țesuturile țintă ale speciilor de animale în cauză. Este cunoscut faptul că, antibioticele utilizate pentru a trata și preveni infecțiile la animale aparțin aceluiași grupuri chimice (în general substanțe de origine sintetică dar și naturală), ca cele utilizate în medicina umană, deci animalele pot adesea să fie purtătoare de bacterii rezistente la antibioticele utilizate pentru tratarea infecțiilor la om(20).

Ca o consecință, rezistența oamenilor la antimicrobiene se poate datora substanțelor active antimicrobiene folosite pentru tratarea animalelor de rentă. Din acest considerent sunt unanim acceptate două mijloace principale de administrare, control și prevenire a rezistenței antimicrobiene:

- **utilizarea prudentă a antibioticelor**
- **instituirea și urmărirea precauțiilor legate de igienă**

Fapt

Deși există preocupări, publicul larg din România are încă puține cunoștințe despre rezistența la medicamente. Din acest considerent credem că principala menire a specialiștilor domeniului trebuie să fie în:

- **îmbunătățirea gradului de înțelegere,**
- **sensibilizarea opiniei publice și**
- **instaurarea unor comportamente comune legate de administrarea medicamentelor antiinfecțioase și antiparazitare.**

Aceste activități pot ajuta un impact favorabil în această chestiune și vor deschide calea spre eliminarea lacunelor și în cunoașterea corectă a acestui fenomen.

În Romania

Încă se fac eforturi pentru colectarea datelor primare ale rezistenței la animale

pentru racordarea la sistemele oficiale de monitorizare a fenomenului, prezente de peste un deceniu în Europa (prezența oficială a țării noastre a fost semnalată într-un studiu EU în 2009!)(19, 41, 107).

Antibioticele utilizate încă frecvent în terapia veterinară aparțin grupelor: peniciline, tetraciline, macrolide, aminoglicozide, fencoli, sulfonamide, nitrofurani și mai nou chinolone. Unii autori susțin că ultimele trei clase amintite nu sunt antibiotice în adevăratul sens al cuvântului pentru că sunt obținute prin sinteză (9, 25, 47, 60, 78).

Din păcate încă mulți practicieni privesc tratamentul cu antibiotice ca pe o soluție unică, astfel acțiunea antibioticelor este mult limitată, iar administrarea incorectă. Este adevărat că, cel puțin în ultimul deceniu, acțiunile privitoare la fenomenul antibio- și parazitario - rezistenței au crescut semnificativ (fiind oglindit prin activitățile ANSVSA, ASAS, AMVR, CMR, prin tezele de doctorat elaborate pe această temă, prin granturile de cercetare, prin preluarea / elaborarea / distribuirea de ghiduri pe această temă, prin cursurile de tip LLL, prin informarea în mass-media etc.) pentru a face tot mai familiară și de a sublinia importanța conduitei europene, mai ales în legătură cu:

- **aspectele legate de prescripțiile medicamentoase,**
- **a uzului judicios al medicamentelor auz**
- **problema reziduurilor medicamentoase**
- **rezistența antibacteriană/antiparazitare**

Dintre puținele date oficiale publicate reiese că, cele mai vândute produse medicinale veterinare antimicrobiene în Romania în anul 2015 (figura 14) au fost cele din grupele:

- **tetraciline,**
- **peniciline,**
- **macrolide,**
- **polimixine.**

Din analiza comparativă a vânzărilor de cefalosporine de generația a 3-a și a 4-a, polimixine și fluoroquiolone pentru anii 2014-2015 s-a constatat o ușoară creștere a utilizării acestora (figura 15), cele mai vândute condiționări fiind formulările orale (figura 16).

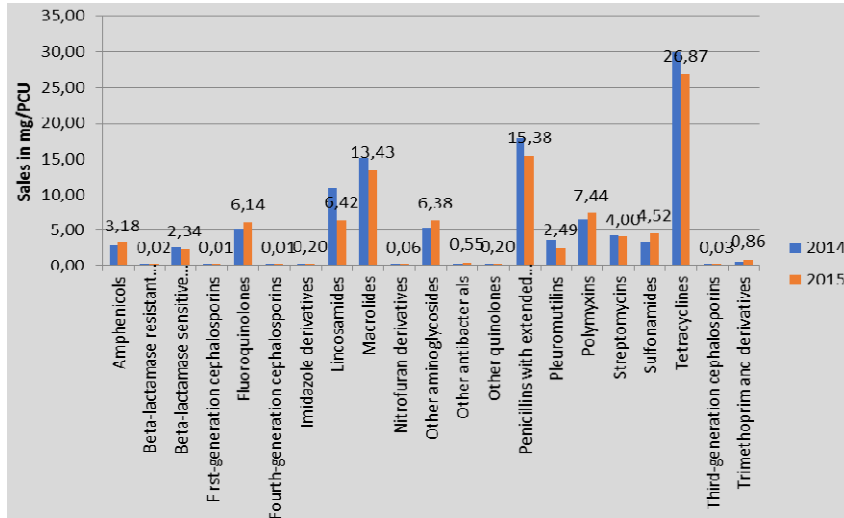


Figura 14. Situația vânzării de antiinfecțioase în România (36)

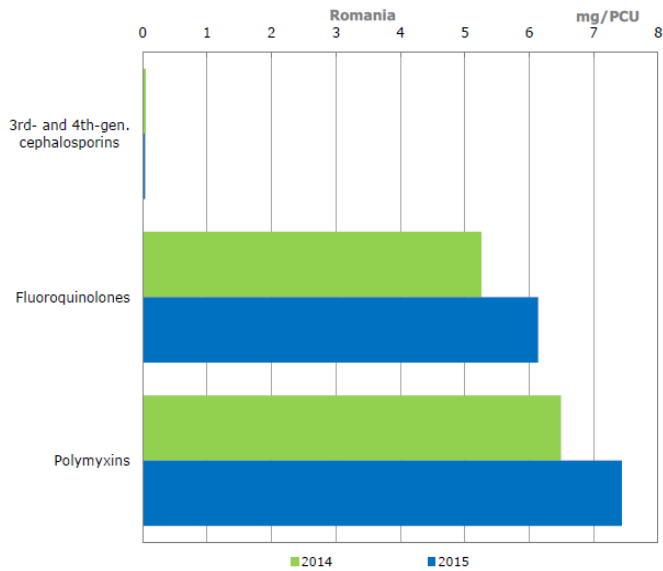


Figura 15. Vânzările (mg/PCU) de cefalosporine generația 3 și 4 și de fluoroquinolone, în anul 2014-2015 (36).

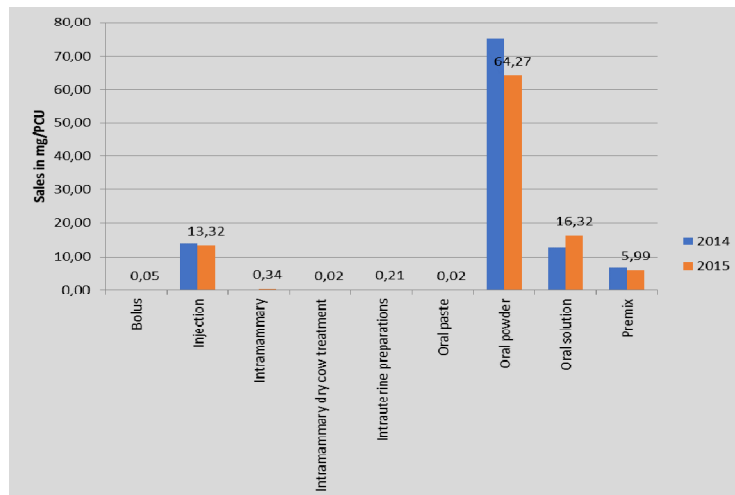


Figura 16. Grafica vânzării în funcție de forma farmaceutică pentru anul 2015 - comparativ cu 2014 (36)

Cel mai frecvent, microorganismele identificate cu fenomene de rezistență (raportate în documentul EFSA 2015 – Romania) au fost tulpini de:

- *Salmonella spp.*
- *Campylobacter*
- *E. Coli*

Măsuri recomandate în cazul rezistențelor

I. Măsuri generale

- Criterii ce trebuie să fie luate în considerare

a). Administrarea medicamentelor

Trebuie să fie complementară cu bunele practici, multe stări de boală putând fi evitate sau reduse la minimum prin:

- utilizarea practicilor de management care reduc semnificativ expunerea la bacterii și paraziții generatori de boli;
- optimizarea mediului pentru animal (o bună igienă, nutriția și programe de vaccinare coerente (figura 17)).

b). Atitudinea profesională

Se va concentra pe păstrarea eficienței agenților medicamentoși și va include:

- acumularea de informații privind: strategiile de prevenire, de gestionare și diminuare a bolilor;
- evaluarea capacității *substanțelor active* de-a selecționa, la animale, microorganismele rezistente și importanța acestei rezistențe pentru sănătatea publică și cea animală;
- respectarea recomandărilor privind utilizarea responsabilă a *medicamentelor*, în creșterea animalelor, conform cu autorizația de introducere pe piață;
 - *depozitarea* corespunzătoare
 - metodele adecvate de eliminare a *medicamentelor expirate*;
 - Păstrarea *evidențelor*.

Înainte de începerea tratamentului se va analiza:

- prezența dovedită a unei infecții bacteriene sau existența unei suspiciuni clinice bine fundamentate în legătură cu prezența unei infecții.

- prezența unei infecții virale, parazitare sau fungice, care nu va răspunde la terapia cu antibiotice, ar trebui să fie exclusă sau evaluată ca fiind improbabilă.

- Se consideră a fi puțin probabil ca răspunsul imunitar de apărare al gazdei să poată depăși infecția fără utilizarea antibioticelor.

- aceste criterii nu se aplică în cazul tratamentului profilactic cu antibiotic, în legătură cu anumite proceduri chirurgicale.

c). Când prima linie de tratament eșuează, sau când boala revine:

- a doua linie de tratament se va baza pe rezultatele testelor de diagnostic.
 - în absența unor astfel de rezultate, se va utiliza un agent antimicrobian adecvat care aparține unei clase (subclase) diferite.
 - doar în situații de urgență, un medic veterinar poate trata animale fără a recurge la un diagnostic precis și fără antibiogramă, pentru a preveni dezvoltarea bolii clinice și din motive de bunăstare a animalelor.
 - combinațiile de agenți antimicrobieni pot fi folosite pentru a spori eficacitatea terapeutică sau a lărgi spectrul de activitate ca urmare a efectului sinergetic al produselor.
- prescripție pentru un produs antimicrobian trebuie să indice clar:

- posologia, perioada de așteptare (unde e cazul),
- cantitatea totală de medicament care urmează să fie furnizat, în funcție de posologia și numărul animalelor tratate (figura 17).

d). Utilizarea în afara instrucțiunilor (*extra-label*) sau în afara condițiilor autorizate (*off label*) a unui produs antiinfecțios poate fi permisă în circumstanțe adecvate, în acord cu legislația în vigoare, inclusiv perioadele de așteptare care urmează să fie aplicate, după caz.

- Medicul veterinar va determina condițiile de utilizare responsabilă într-un astfel de caz, inclusiv posologia,

calea de administrare și perioada de așteptare. Utilizarea trebuie limitată la situațiile în care nu e disponibil un alt produs corespunzător înregistrat.

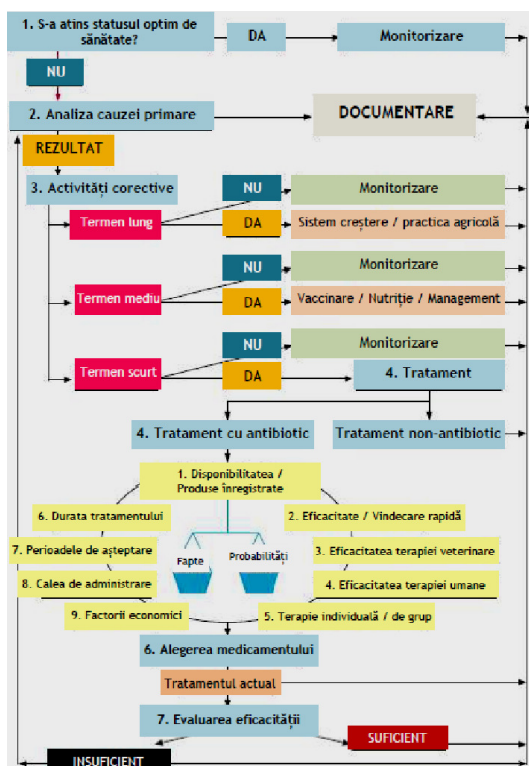


Figura 17. Fazele de decizie de urmat în uzul responsabil al antibioticelor (41).

II. Măsuri specifice

- Criterii ce trebuie să fie luate în considerare

A. Antiinfecțioase

a). Pentru a evita apariția și răspândirea rezistenței la antibiotic

Se impune aplicarea celor mai bune practice publice în rândul profesioniștilor din sănătate și agricultură dar și al factorilor de decizie.

Responsabilitățile principale ale medicului veterinar sunt de a:

- efectua o examinare clinică adecvată,
- administra / prescrie medicamentele doar când este necesar,

- alege medicamentele, pe baza experienței clinice și acolo unde e posibil, a informației legate de diagnosticul cert, furnizate de un laborator (ex. izolarea /

identificarea agentului patogen, antibiograma etc.);

- asigura un protocol de tratament complet, incluzând aici: măsurile de precauție și timpii de așteptare.

b). Pentru a reduce impactul și pentru a limita răspândirea rezistenței

Măsurile pot fi luate la nivelurile:

Publicul larg:

- prevenția socială a infecțiilor (măsuri de igienă primară, igiena hranei, evitarea contactului cu sursele de infecție, efectuarea vaccinărilor periodice etc.) și deci eliminarea nevoii de antibiotic,

- utilizând doar antibioticele prescrise de către un profesionist atestat,

- luând întotdeauna toată rețeta prescrisă,

- niciodată folosind antibiotice expirate,
- niciodată oferind antibiotice altor persoane.

Medicii care prescriu medicamente, de asemenea, vin în întâmpinarea așteptărilor, crescând astfel nivelul de înțelegere legat de antibiotice:

- când sunt / nu sunt benefice,
- pentru a înțelege de ce antibioticele și antiparazitarele trebuie prescrise
- de ce ar trebui să scadă frecvența administrărilor.

c). Utilizarea non-terapeutică

a antibioticelor la animale, în scop profilactic sau metafilactic se va face doar în cazurile:

- chirurgical
- ca terapie anti-stress
- înainte de transportul animalelor
- în terapia de repaus mamar
- potențialele focare

B. Antiparazitare

În domeniul prevenirii rezistențelor la antihelmintice rămâne o prioritate necesitatea continuării cercetărilor cu privire cele mai bune

practici, inovare pentru noi metodologii de acțiune cum ar fi vaccinarea antihelmintică.

Mecanismele de rezistență la antihelmintice sunt încă în mare măsură necunoscute, dar cel mai adesea sunt legate de: clasele de molecule, modul de acțiune și de detoxifiere.

Deși diferite, au fost dezvoltate metode noi *in vivo* și *in vitro* pentru a evalua eficacitatea antihelminticelor rămânând încă o sarcină dificilă de a confirma cu certitudine o suspiciune de rezistență la antihelmintice.

De asemenea este de reținut că: *răspunsul imun al animalului la infestațiile helmintice nu urmează același model ca răspunsul imun în cazul infecțiilor bacteriene.*

Deși au existat abordări de vaccinare împotriva viermilor intestinali, se poate afirma că la această oră nu au fost înregistrate rezultate marcante, datorită complexității nevertebratelor, din acest considerent, fiind necesare cercetări în continuare pentru înțelegerea mecanismelor de dezvoltare a rezistenței la antihelmintice pe noi opțiuni.

Utilizarea antihelminticului corespunzător poate restabili sănătatea animalului, în timp ce managementul adecvat poate preveni răspândirea infecției.

Utilizarea testelor de diagnostic ar trebui încurajate spre identificarea parazitului și selectarea celui mai potrivit tratament prescris de medicul veterinar.

Ca și în cazul rezistenței la antibiotice sau insecticide, rezistența la antihelmintice are nevoie de eforturile de angajament și coordonate ale tuturor părților implicate pentru cercetări suplimentare cu privire la o mai bună înțelegere a mecanismelor de rezistență, precum și pe cele mai bune practici, inovare pentru noi moduri de acțiune și cu privire la alternative noi, cum ar fi vaccinarea.

Concluzie

Controlul și prevenirea RAM și RAP a devenit o prioritate și pentru sănătate publică din România.

În acest sens, medicii și profesioniștii din domeniul medical au responsabilitatea de a se asigura că medicamentele sunt utilizate în

mod adecvat și prudent pentru a menține eficacitatea maximă pentru om și animale, pentru ca cei care vin după noi să nu sufere de efectele negative ale eșecului tratamentelor cu antibiotice și antiparazitare pentru că noi, am risipit eficacitatea acestor mijloace!

Recomandările din **Tablelul 3** sunt concepute pentru a combate dezvoltarea rezistenței la antibiotice la bacterii și alte microorganisme.

Tabelul 3

Recomandări pentru practicienii veterinari (Sinteză Cristina)

Recomandări pentru practicienii veterinari	
Utilizarea antibioticelor	
1	Ori de câte ori este posibil utilizați doar un singur antibiotic.
2	Nu folosiți antibiotice din aceeași familie.
3	Medicii nu trebuie să prescrie antibiotice fără analiza cazurilor și un diagnostic bine pusă.
4	În cazurile de infecții severe folosiți bactericide.
5	Lucrați în colaborare strânsă și activă cu un laborator de microbiologie pt. că antibiograma vă ajută să evitați alegerea unor antibiotice ineficiente.
6	Nu folosiți antibiotice, fără să le cunoașteți toxicitatea.
7	Nu folosiți antibiotice extrem de toxice, în stări de refacere. Adesea antibioticele sunt folosite pentru scăderea febrei (indiferent de natura ei).
8	Dacă <i>in vitro</i> , germenul prelevat dintr-un focar de boală e sensibil la un medicament atunci acesta poate fi folosit cu siguranță în acel focar.
9	Ultimul antibiotic care apare pe piață nu este neapărat cel mai bun.
10	Nu supraevaluați eficiența unui antibiotic, nu amanați unele proceduri chirurgicale, ex., drenarea abceselor
11	Nu continuați terapia în cazul apariției alergiei.
12	În cazul în care prima alegere a unui antibiotic nu este urmată de efect, trebuie să se folosească un alt antibiotic sau combinație de antibiotice după antibiogramă.
Combinațiile - considerente terapeutice	
1	Asocierile au ca obiectiv lărgirea spectrului de acțiune, înlăturarea riscului rezistențelor, scăderea dozelor, deci un nivel redus de reziduuri
2	Numărul de componente să nu depășească două, maxim trei medicamente
3	Este bine ca între componentele asociate să existe sinergism (minimum X 5 ori)
4	Efectul sinergismului să se oglindască pe cât mai multe tulpini bacteriene afectate
5	Raportul de asociere să fie ales în așa fel încât nivelele tisulare minime necesare sinergismului să se realizeze în organele țintă
6	Cinetica componentelor în organism, mai ales în organe țintă să varieze paralel și simultan
7	Rezultatul sinergizării trebuie să fie cid mecanismul de acțiune al unei componente să nu influențeze negativ efectul celuilalt component
8	Substanțele care alcătuiesc combinația să aibă puncte diferite de atac
9	Mărirea sinergismului variază în funcție de agentul patogen și, în nici un caz, să nu existe efecte în direcții opuse
10	Asocierea să nu cumuleze sau să crească toxicitatea și efectele secundare,
11	Componentele asociate să fie stabile din punct de vedere al condiționării.
12	Tratamentele în care se utilizează combinații de antibiotice se vor aplica strict doar atunci când e necesar pt. a reduce la minimum dezvoltarea rezistenței pt. un singur antibiotic.
Ameliorarea creșterii nivelurilor subterapeutice de antibiotice	
1	Stimularea sintezei intestinale de vitamine de către bacterii
2	Reducerea numărului total de bacterii din tractul intestinal
3	Scăderea concurenței pentru nutrienți dintre microorganisme și animalele gazdă
4	Inhibarea bacteriilor dăunătoare care pot fi ușor patogene sau toxin-producătoare
5	Inhibarea ureazei bacteriene
6	Îmbunătățirea eficienței energetice a intestinului
7	Inhibarea activității bacteriene a colitaurinhidrolazelor
8	Îmbunătățirea absorbției nutrienților prin modificări morfologice în epiteliului intestinului subțire
9	Modificarea activității enzimelor intestinale
10	Reducerea stimulării repetate a sistemului imunitar
11	Modificarea metabolismului microbial ruminal
Combaterea rezistenței la antibiotice	
1	Studiați noile medicamente lansate pe piață în scopul de a menține un bazin de medicamente eficiente în regiunea pe care o deserviți.
2	Folosiți antibiotice noi pentru a combate apariția bacteriilor rezistente
3	Nu utilizați antibioticele ca promotori de creștere la animalele de fermă. Aceasta trebuie să devină o preocupare majoră, utilizarea unor astfel de antibiotice contribuie cu siguranță la apariția bacteriilor rezistente la antibiotice, care pun în pericol sănătatea animală și umană și scade eficacitatea aceluiași antibiotice folosite pt. combaterea infecțiilor umane.

4	Utilizați antibioticul cel mai potrivit și atunci când e posibil determinați sensibilitatea lui.
5	Oprii prescripția și tratamentele inutile cu antibiotice. Utilizarea intempestivă a antibioticelor inutile a fost identificată drept cauză principală de dezvoltare a rezistenței.
6	Tratamentul inutil cu antibiotice este făcut atunci când sunt prescrise antibiotice pentru infecții virale (antibioticele nu au nici un efect asupra virusurilor), acest fapt dând posibilitatea bacteriilor din flora normală să dobândească rezistență, care ulterior poate fi pasată către agenții patogeni prezenți în gazde
7	Terminați toate tratamentele începute cu antibiotic. Tratamentele cu antibiotice nefinalizate pot lăsa bacterii vii sau le pot expune concentrații sub-inhibitorii de antibiotice, pentru perioade lungi de timp. Acest lucru a dus la mai multe cazuri de tulpini rezistente (până la 5% din tulpinile bacteriene observate până acum au devenit complet rezistente la toate tratamentele cunoscute și, prin urmare sunt incurabile).

În continuare în **tabelele 4-8** și **figura 18** sunt prezentate, sub formă tabelară, elemente practice strict legate de topicul prezentei expunerii.

Tabelul 4
Spectrul microbian general și antibioticele asociate lui (25)

Antibioticul	Gen bacterian						Gram negativi									
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>S. aureus (beta-lactamază)</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	<i>Corynebacterium pyogenes</i>	<i>Clostridium spp.</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>E.coli (beta-lactamază)</i>	<i>Salmonella spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	<i>Pasteurella spp.</i>	<i>Bacteroides spp.</i>	<i>Treponema hyodisenteriae</i>	<i>Mycoplasma spp.</i>
Benzilpenicilina	4	-	4	4	4	4	-	-	-	-	-	-	3	2	-	-
Fenoximetilpenicilină	4	-	4	4	4	4	-	-	-	-	-	-	3	2	-	-
Cloxacilina	3	3	3	3	3	3	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
Oxacilina	3	3	3	3	3	3	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
Amoxicilina/penicilina	4	-	4	4	4	4	3	-	3	-	-	2	3	2	3	-
Amoxicilina	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	-	3	4	4	3	-
Ticarcilina	2	-	3	3	4	3	3	-	3	2	2	3	4	3	2	-
Carbenicilina	2	-	3	3	4	3	3	-	3	2	2	-	4	3	2	-
Piperacilina	3	-	2	N	N	4	2	-	N	2	3	N	N	2	N	-
Temocilina	-	-	-	-	-	-	4	4	4	4	-	4	4	-	-	-

N = nu se cunosc date certe

Tabelul 5
Principalele medicamente antiinfecțioase utilizate în medicină
Sursa: L. Cordiés Jackson și col. (2006)(11).

I. Peniciline	
I. Benzilpenicilinele	Penicilinprocaina
	Benzatinpenicilina
	Benetamin penicilina clemizolică
II. Peniciline cu absorbție orală	Azidocilina
	Fenoximetilpenicilina
	Fenoxietilpenicilina
	Fenoxipropilpenicilina
III. Peniciline metilicilin rezistente	Tip A Peniciline isoxazolice
	Cloxacilina
	Dicloxacilina
	Flucloxacilina
	Oxacilina

	Tip B	Meticilina
	Tip C	Nafcilina
		Ampicilina
		Hetacilina
		Melampicilina
		Esterii de Ampicilină
		Bacampicilina
		Levampicilina
IV. Peniciline cu spectru larg		Pivampicilina
		Talampicilina
		Ampicilina (în asocieri)
		Amoxicilina
		Cicloxilina
		Epilina
		Mecilina
		Pivmecilina
		Ureidopenicilina
		Apalcilina
		Azlocilina
		Mezlocilina
V. Peniciline active asupra lui <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Piperacilina
		Carboxipenicilina
		Carbenicilina
		Caxfecilian
		Carindacilina
		Ticarcilina
		Sulbenicilina
VI. Peniciline Betalactamazo rezistente		Foramidocilina
		Temocilina
II. Cefalosporine (*)		
		Cefazaflur (G.1)
		Cefazolina (G.1)
		Ceforadina (G.1)
Grup I. (Generația I-a)		Ceftezol (G.1)
		Cefasetril (G.1)
		Cefaloridina (G.1)
		Cefalotina (G.1)
		Cefaprin (G.1)
		Cefaclor (G.1)
		Cefadroxil (G.1)
Grup II. (Generația I-a)		Cefatrizina (G.1)
		Cefroxadina (G.1)
		Cefalexina (G.1)
		Cefaloglicina (G.1)
		Cefaridina (G.1)
		Cefamandol (G.2)
		Cefbuperazona (G.2)
		Cefmetazol (G.2)
Grup III (Generația a II-a și a III-a)		Cefodizim (G.2)
		Cefonicid (G.2)
		Cefotiam (G.2)
		Cefoxitin (G.2)
		Cefuroxim (G.2)
		Cefotetan (G.3)
		Cefepim (G.3)
Grup IV (Generația a III-a și a IV-a)		Cefetamet (G.3)
		Cefmenoxim (G.3)

	Cefodizim	(G.3)
	Cefotaxim	(G.3)
	Cefpirom	(G.4)
	Cefpodoxim	(G.3)
	Ceftazidim	(G.3)
	Ceftizoxim	(G.3)
	Ceftriaxona	(G.3)
	Latamoxef	(G.3)
Grup V (Generația a III-a)	Cefixim	(G.3)
	Ceftibuten	(G.3)
Grup VI (Generația a III-a)	Cefoperazona	(G.3)
	Cefpimizol	(G.3)
	Cefpiramida	(G.3)
	Cefsulodîn	(G.3)
III. Betalactamice moderne		
Carbapeneme	Imipenem	
	Imipenem + Cilastatin	
	Meropenem	
	Thienamicim	
Monobactame	Aztreonam	
	Carumonam	
	Tigemonan	
Inhibitori de betalactamaze	Amoxicilină + Ac. clavulanic	
	Ampicilin + Subbactam	
	Ticarcilina + Ac. clavulanic	
	Piperacilina + Tazobactam	
	Acidul halopenicilinic	
IV. Macrolide		
	Azitromicina	
	Claritromicina	
	Eritromicina	
	Josamicina	
	Kitasamicina	
	Midecamicina	
	Miocamicina	
	Micinamicina	
	Oleandomicina	
	Rosaramicina	
	Roxitromicina	
	Spiramicina	
V. Tetraciline		
	Clortetraciclina	
	Clomociclina	
	Demeclociclina	
	Doxiciclina	
	Limeciclina	
	Metaciclina	
	Minocidina	
	Oxitetraciclina	
	Rolitetraciclina	
	Tetraciclina	
VI. Cloramfenicoli		
	Cloranfenicol	
	Tianfenicol	
VII. Aminoglicozide		
	Streptomicina	
	Neomicina	

	Kanamicina
	Gentamicina
	Tobramicina
	Amikacina
	Dibekacina
	Habekacina
	Isapemacina
	Kasugamicina
	Netilmicina
	Paramomicina
	Spectinomycină
	Trospectomicina
	Dihidroestreptomicina
VIII. Sulfonamide	
De uz general (vechi)	Sulfatiazol
	Sulfadiazina
	Sulfadimidina
	Triplésulfa
Solubile cu utilizare urinară	Sulfafurazol
	Sulfametizol
	Sulfasonidina
Cu solubilitate scăzută	Ftalilsulfatiazol
	Succinilsulfatiazol
	Sulfaguanidina
	Sulfaloxatul de calciu
Activitate retard și medie	Sulfametoxazol
	Sulfametoxipiridozina
	Sulfadimetoxina
	Sulfadoxina
	Sulfametopiracina
Cu activitate topică	Sulfasolazina
	Sulfadiazina
	Mafenid
IX. Diaminopirimidine	
Diaminopirimidine de asociere	Co-Trimazine
	Co-Trimoxazol
	Pirimetamina
	Trimetoprim
X. Lincosamide	
	Lincomicina
	Clindamicina
XI. Polipeptidice	
Ciclopeptidice	Bacitracina
	Gramicidina
Polimixine	Colistina sulfat
	Colistina sulfometat
	Polimixina B
Depsipeptidice	Pristinamicina
Glicopeptidice	Daptomicina
	Telcoplamina
	Vancomicina
XII. Metronidazoli	
Nitroimidazoli și Nitrotiazoli	Metronidazol
	Omidazol
	Tinidazol
	Niridazol
XIII. Chinolone	

Chinolone clasice	Acrosoxacina
	Cinoxacina
	Acid nalidixic
	Acid oxolinic
	Acid pipemidic
Chinolone fluorinate	Amifloxacin
	Ciprofloxacina
	Difloxacina
	Enoxicina
	Fleroxacina
	Flumequine
	Lomefloxacina
	Norfloxacina
	Ofloxacina
	Pefloxacina
Temafloxacina	
XIV. Rifamicine	
	Rifabutnia
	Rifampicina
	Rifampicina sodică
	Rifapentin
	Rifaximen
XV. Agenți anti Mycobacteria	
	Acidul paraminosalicilic
	Capreomicina
	Clofazimina
	Dapsona
	Etambutol
	Etionamida
	Isoniazida
	Pirazinamida
	Tiacetazona
	Tiambutosina
Viomicina	
XVI. Agenți antimicotici	
Azolice	Fluconazol
	Itraconazol
	Ketoconazol
	Miconazol
Polienice	Anfotericin B
Flucitozine	Flucitosina
	5-Fluorocitosina
Griseofulvine	Griseofulvina
Alți agenți antimicotici	Terbinafina
XVII. Agenți antivirali	
Adamantanii	Amantadina
	Rimantadina
	Izoprinosina
Interferonii	Interferon
Nucleozidele	Aciclovir
	Ganciclovir
	Idoxuridine
	Ribavirina
	Triflucidina
	Vidaradina
Zidovudina	
XVIII. Agenți cu antibiotici în studiu	

Bezimidazoli	Hidoxibentil-benzimidazol
	Enviroxine
Agenți de chelatare	B-Diketone
	Acid fosfonic
	Foscarnet
	Acid fosfonacetic
Agenți Inmunomodulatori	Imutiol
	Timopentín
Interferoni inductori	Ampligen
	Pirimidinone
Nucleozide	Arabinosida
	Citarabin
	Vidarabin monofosfat
	2' 3' Dideoxinucleosida
	Dideoxicitidina
	2' 3' Dideoxiinosina
	2' Deoxiribosida
E-5 (2-Bromovinyl) 2'-Deoxiciridina	
Nucleozide glucid substituite	Fluoriodoaracitosin 2' - Fluoro - B5 - Metilaran
Thiosemicarbazone	Metisazona
Agenți diverși	Rifabutin
	Antiminitungstat
	Catanospermina
	Analogul-CD-4
	Aliogopeptida și peptida T
	Sulfat polizaharic

Nota

(*) Grupa I: Compuși cu administrare parenterală cu activitate moderată antimicrobiană și rezistență la stafilococii metilino-rezistenți, hidrolizat de o varietate de beta-lactamaze.

Grupa II: Compuși orală cu activitate moderată antibacteriană și rezistență la *Staphylococcus* și rezistent moderată la unele *Enterobacteriaceae* la beta-lactamază.

Grupa III: Compuși cu administrare parenterală cu activitate antimicrobiană moderată și rezistență la o gamă largă de beta-lactamaze.

Grupa IV: Compuși cu administrare parenterală cu activitate antimicrobiană potentă și cu rezistență la o gama larga de beta-lactamaze.

Grupa V: Compuși cu administrare orală și activitate antibacteriană puternică și rezistență la o gamă largă de beta-lactamaze.

Grupa VI: Compuși cu administrare parenterală și activitate moderată asupra enterobacterii, dar foarte activă împotriva *Pseudomonas aeruginosa*, cu rezistență la o gamă largă de beta-lactamaze.

NOTA: Lista O.I.E a agentilor antimicrobieni importanti in medicina veterinara (64)

Tabelul 6.
Seleționarea celui mai potrivit antibiotic în funcție de agentul infecțios și alternativele sale
Sursa: L. Cordiés Jackson și col. (2006) (111).

Germenul infecțios	Medicamentul de primă opțiune	Alternativa Terapeutică	Deasemenea Efeciente
Coci Gram pozitivi			
<i>Staphylococcus aureus</i> a) Metilcilino-sensibili	PSRP (Penicilină semisintetică rezistentă la penicilază) ex. Temocilina	Cefalosporine Generația 1, Vancomicina, Eritromicina, Clindamicina,	Timentil, Unacină, Imipenem, Clamoxil, Ciprofloxacina, Pefloxacina
b) Metilcilino-resistenți	Vancomicina	Tercoplanina	Acidul fusidic, Rifampicină, Sulfaprim
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomicina		PSRP
<i>Streptococcus spp.</i>	Penicilina G, Penicilina V	Betalactamice, Eritromicină	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina G	Numeroase antibiotice, Chinolone, Fluorochinolone	Rifampicina + vancomicina
<i>Enterococcus spp.</i>	Penicilina G, Ampicilina + Gentamicina	Vancomicina + Gentamicina	Ampicilina
Bacili Gram pozitivi			
<i>Bacillus anthracis</i>	Ciprofloxacina, Doxiciclina	Penicilina G, Eritromicina	-
<i>Clostridium tetani</i>	Metronidazol	Doxiciclina	Imipenem
<i>Clostridium perfringens</i>	Clindamicina + penicilina G	Doxiciclina	Eritromicina, Cloramfenicol, Cefoxitina, Imipenem
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol	Vancomicina	Bacitracina
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Eritromicina	Penicilina G	Clindamicina, Rifampicina
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina	Sulfaprim	Eritromicina, Penicilina G, Aminoglicozide
Coci Gram negative			
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina G	Ceftriaxona	Cefuroxima, Cefotaxima, Doxiciclina, Sulfonamide Cloramfenicol (profilactic)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ceftriaxona, Cefixima	Ofloxacina, Ciprofloxacina, Spectinomina	Kanamicina
Bacili Gram negativi			
<i>Bacteroides</i>	Metronidazol	Cefoxitina	Clindamicina, Imipenem, Timentinul, Piperacilina B, Tazobactan, Unacina
<i>Enterobacter</i>	Imipenem, Peniciline, Aminoglicozide	Timentin, Ciprofloxacina	Cefalosporine Generația 4
<i>Escherichia coli</i>	Peniciline, Cefalosporine Generația 3, Florochinolone, Sulfaprim, Aminoglicozide, Imipenem	-	-

<i>Klebsiella pneumoneae</i>	Cefalosporina G3, Ciprofloxacina	Aminoglicozide, Timentina, Unacina	Peniciline, Imipenem, Aztreonam
<i>Proteus mirabilis</i>	Ampicilină	Sulfaprim	Cefaclor, Cefalosporine G1, G2, G3
<i>Proteus mirabilis indolic</i>	Imipenem, Aztreonam	-	-
Proteus indolic + (<i>P. providencia, vulgari, morganis</i>)	Cefalosporine G3, Floroquinolone	Aminoglicozide	Imipenem, Aztreonam
<i>Salmonella typhi</i>	Acitromicina, Ceftriazona, Cefoperazona	Cloramfenicol, Amoxicilina, Sulfaprim	-
<i>Serratia marcescens</i>	Amikacina, Cefalosporine G3 Imipenem, Floroquinolone	Aztreonam	-
<i>Shigella</i>	Floroquinolone	Sulfaprim, Ampicilina	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Cefalosporine G3, Aminoglicozide,	Ciprofloxacina	-
<i>Acinetobacter</i>	Imipenem, Fluoroquinolone + Amikacina Ceftaxidima	S-au raportat deja rezistențe (5%) la imipenem și creșterea rezistenței la amikacină și fluoroquinolone	-
<i>Brucellas</i>	Doxiciclina + gentamicina Doxiciclina + rifampicina	Doxiciclina, Sulfaprim, Cloramfenicol	-
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Metronidazol	Clindamicina	-
Meningitis	Cefotaxime	Sulfaprim	Cloramfenicol
Infecții grave și epiglotite	Ceftriaxone	Imipenem, Ciprofloxacina, Ampicilină	-
Infecții ușoare	Clamoxil, Cefalosporine G2 și G3 Sulfaprim, Azitromicina, Claritromicina, Unacina	-	-
<i>Legionella pneumophila</i>	Eritromicina + Rifampicina	Azitromicina, Claritromicina	Sulfaprim, Pefloxacină, Ciprofloxacina
Germezi diverși			
<i>Mycoplasmas pneumoniae</i>	Eritromicina, Azitromicina	Claritromicina	Doxiciclina
<i>Leptospira</i>	Penicilina G, Doxiciclina	-	-
<i>Treponema pallidum</i>	Penicilina G	Tetraciclina, Eritromicina, Cloramfenicol	-
<i>Chlamydias pneumoneae</i>	Doxiciclina	Eritromicina	Azitromicin, Claritromicina
<i>Chlamydias trachomatis</i>	Acitromicina, Doxiciclina	Ofloxacină, Eritromicina	Ciprofloxacina
<i>Citrobacter freundii</i>	Imipenem	Fluoroquinolone	Aminoglicozide
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Peniciline Cefalosporine G3 Imipenem, Tobramicina	Ciprofloxacina, Cefalosporine G4, Timentin, Aztreonan	-
<i>Pseudomonas cepacea</i>	Sulfaprim, Imipenem, Ciprofloxacina	Minociclina, Cloramfenicol	-
<i>Vibrio cholerae</i>	Doxiciclina, Floroquinolone	Sulfaprim	-
<i>Campilobacter jejuni</i>	Floroquinolone	Eritromicina	Clindamicina, Doxiciclina

Tabelul 7.

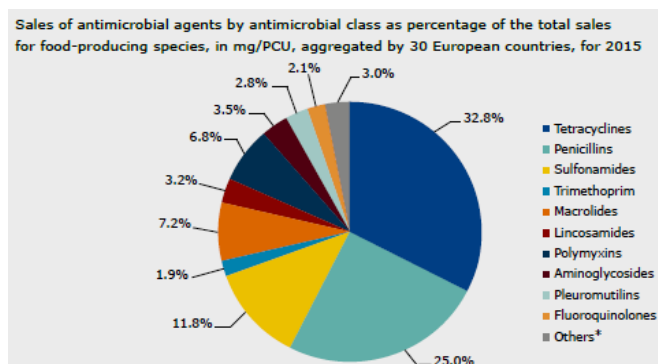
Principalele complicații și / sau efecte secundare determinate de antibiotice
(Sinteză după: 9, 25, 26,)

Antibioticul	Tipul de toxicitate
I. Peniciline în general	alergie maculopapulară, eritem polimorf, greață, vărsături, diaree, erupții cutanate veziculoase, dermatită de contact, vasculită,
Peniciline antiestafilococice	nefrotoxicitate, febră, alergii, nefrită interstițială, hematuria, eozinofilie
Peniciline antipseudomonas	diateza plachetară
II. Cefalosporine	hipersensibilitate, nefrotoxicitate
III. Monobactame	flebită sau disconfort la locul de infecție, alergii, erupții cutanate ușoare, greață, vărsături, diaree, transaminaze și fosfataza alcalină crescută
III. Carbapeneme	convulsii, nosea, vomă, diaree, erupții cutanate alergice
IV. Macrolide	flebită, hepatită colestatică (la eritromicină estolat), febră medicamentosă, exantem
V. Tetracicline	hipersensibilitate, fotosensibilitate, hepatotoxicitate, diabet insipid renal (după democlociclina), Nosea, vomă, edem papilar
VI. Cloramfenicol	depresia măduvei osoase
VII. Aminoglicozide	ototoxicitate, nefrotoxicitate, bloc neuro-muscular, alergii
VIII. Sulfamide	hipersensibilitate, necroză toxică, lupus eritematos sistemic exacerbate
IX. Lincosamide	enterocolită pseudo-membranoasă (<i>Clostridium</i>), anafilaxie, leucopenia
X. Polipeptidice	parestezie, bloc neuromuscular, convulsii, hipersensibilitate la polipeptide, nefrotoxicitate, hepatotoxicitate, ototoxicitate, la glicopeptide, hipotensiune
XI. Metronidazol	hepatotoxicitate, anorexia, vomă, polineurită, suprainfecție candidozică
XII. Quinolone	nosea, vomă, convulsii, alergii, enzime hepatice ridicate, leucopenie, neutropenie, anemie, toxicitate SNC

Tabelul 8.

Medicamente înregistrate cu utilizare ca promotori de creștere pentru animale în: Australia, Danemarca, Uniunea Europeană (EU), Canada și SUA
Sursa: A.K. Sarmah et al. / Chemosphere 65 (2006) (112).

Grupul	Țara utilizatoare	Structura	Specii la care se folosește
Arsenicale	Australia	Acid 3-Nitro-Arsonic	Suine, Păsări
	SUA	Acid arsanilic, Roxarsona, Carbazona	Păsări Păsări
Aminoglicozide	Canada	Neomicina	Bovine
Elfamicină	SUA	Efrotomicina	Suine
Glicolpide	Canada	Babermicina	Curcani
	SUA	Babermicin	Suine, Păsări
Ionofori/ Polieteri	Australia	Lasalocid, Monensin, Narasin, Salinomycin	Bovine Bovine Purcei, Bovine
		Lasalocidul sodic, Monensin, Narasina, Salinomycin sodic	Bovine Bovine Suine Suine, Bovine
	European Union	Monensin Salinomycin	Bovine Purcei
	SUA	Monensin, Lasalocid	Bovine
Lincosamide	Canada	Lincomycin hidrocloric	ca breeder
Macrolide	Australia	Kitasamicina Oleandomicina Tilozina	Purcei Bovine Purcei
		Canada	Eritromicina Tilosin a
	SUA	Eritromicina Oleandomicina Tilosina Tiamulin Lincomicina	Bovine Păsări, Curcani Bovine, Suine, Pui Suine Suine
Oligozaharide	Eu	Avilamicina	Purcei, Pui, Curcani
Peniciline	Canada	Penicilina G potasică Penicilina G procainică	Pui, Curcani Pui, Curcani, Oi
	SUA	Penicilina Acidul arsanilic	Păsări Păsări
Polipeptide	Australia	Bacitracina	Păsări
Quinoxaline	Canada	Bacitracina	Pui, Suine, curcani
	Australia	Olaquinox	Purcei
	Canada	Carbadox	Suine
Streptogramine	SUA	Carbadox	Suine
	Australia	Virginiamicina	Purcei, Păsări
Sulfonamide	Canada	Sulfametazina	Swine, Cattle
	SUA	Sulfametazina Sulfatiazolul	Bovine, Suine Suine
Tetracicline	Canada	Clortetraciclina Oxitetraciclina	Pui Curcani, Suine, Bovine, Oi
	SUA	Tetraciclina Clortetraciclina Oxitetraciclina	Suine Bovine, Suine, Păsări Bovine, Suine



Vânzările de antibiotice / clase / UE (36).

Bibliografie

- 1) **Aarestrup FM, Seyfarth AM, Emborg HD, Pedersen K, Hendriksen RS, Bager F.** 2001. Effect of Abolishment of the Use of Antimicrobial Agents for Growth Promotion on Occurrence of Antimicrobial Resistance in Fecal Enterococci from Food Animals in Denmark. *Antimicrob Ag Chemother.* 45(7):2054-2059.
- 2) **Aarestrup FM, Wegener HC, Collignon P** (2008). Resistance in bacteria of the food chain epidemiology and control strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 6(5):733-750.
- 3) **Aarestrup MF** (2006). Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin, Ed. ASM Press, Washington, DC, SUA.
- 4) **American Veterinary Medical Association (AVMA)** (2005). Judicious Therapeutic Use of Antimicrobials. Disponibil la: <https://www.avma.org/KB/Policies/Pages/Judicious-Therapeutic-Use-of-Antimicrobials.aspx>
- 5) **Angulo FJ, Nunnery JA, Bair HD** (2004). Antimicrobial resistance in zoonotic enteric pathogens. *Rev Sci tech Off Int Epiz.* 23(2):485-496.
- 6) **ANSVSA - Institutul pentru Controlul Produselor Biologice și Medicamentelor de uz Veterinar** Raport privind consumul de produse medicinale veterinare antimicrobiene in Romania pentru anul 2015 Disponibil la: <http://www.ansvsa.ro/download/antimicrobeni/Raportul-Institutului-pentru-Controlul-Produselor-Biologice-si-Medicamentelor-de-Uz-Veterinar.pdf>
- 7) **Antimicrobial Resistance Learning Site.** The Human Health Impact of Antimicrobial Resistance In Animal Populations <http://amrls.cvm.msu.edu/veterinary-public-health-module/ii.-the-human-health-impact-of-antimicrobial-resistance-in-animal-populations>
- 8) **Bîlbîe V, Pozsgî N** (1985). Bacteriologie medicală, Vol. II, Ed. Medicală, București;
- 9) **Boerlin P and White DG** (2006). Antimicrobial Resistance and its Epidemiology. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th edn S Giguère, JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, Eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA.
- 10) **Bogaard AE, Stobberingh EE** (2000). Epidemiology of resistance to antibiotics: Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Ag.* 14:237-335.
- 11) **Bond R, Howell SA, Haywood PJ, Lloyd DH** (1997). Isolation of *Malassezia sympodialis* and *Malassezia globosa* from healthy pet cats. *Vet. Rec.* 141:200-201.
- 12) **Bowman HHM.** 1947. Antibiosis. *Ohio J Sci.* 47(5):177-191.
- 13) **Carson CF, Hammer KA, Riley TV** (2006). *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties, *Clin Microbiol Rev.* 19(1):50-62.
- 14) **Cernea M, Cristina RT, Stefanut LC, Carvalho LM, Taulescu MA, Cozma V** (2015). Screening for anthelmintic resistance in equid strongyles (Nematoda) in Romania. *Fol Parasitol (Praha)*, 62:023. doi:10.14411/fp.2015.023
- 15) **Chiurciu C., Chiurciu V, Oporanu M, Pătrașcu IV, Mihai I, Tablică M, Cristina RT** (2017). PC2 Ovotransferrin:

- Characterization and Alternative Immunotherapeutic Activity. Ev-Based Complement Alternat Med, Vol. 2017, Article ID 8671271, 11 pages.
- 16) **Chopra I, Roberts M.** (2001). Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.*, 65(2):232-260
- 17) **Cohen ML** (1992). Epidemiology of drug resistance: Implications for a post-antimicrobial era. *Science*, 257:1050-1055.
- 18) **Colombo S, Nardoni S, Cornegliani L, Mancianti F** (2007). Prevalence of *Malassezia spp.* yeasts in feline nail folds: a cytological and mycological study. *Vet Dermatol*, 8(4):278-283.
- 19) **Commission Guidelines** for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine / Orientări pentru utilizarea prudentă a substanțelor antimicrobiene în medicina veterinară (2015/C 299/04)
- 20) **Commission Regulation** (EU) No 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin.
- 21) **Comunicare a Comisiei către Consiliu și Parlamentul European** (2017) - Un plan de acțiune european „O singură sănătate” (One Health) împotriva rezistenței la antimicrobiene (RAM) SWD(2017) 240 final. <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2017/RO/COM-2017-339-F1-RO-MAIN-PART-1.PDF>
- 22) **Comunicare a Comisiei către Consiliu și Parlamentul European** (2011) - Plan de acțiune împotriva amemintărilor tot mai mari reprezentate de rezistența la antimicrobiene Bruxelles, 15.11.2011. COM(2011) 748 final. <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2011/RO/1-2011-748-RO-F1-1.Pdf>
- 23) **Crespo MJ, Abarca ML, Cabañes FJ** (2000) Atypical Lipid Dependent *Malassezia* species Isolated from Dogs with Otitis Externa. *J Clin Microbiol*, 38(6):2383-2385.
- 24) **Cristina RT; Dumitrescu E, Pentea MC, Stancu AC, Muselin F** (2015). Albendazole sensitive vs. resistant nematodes the mitochondrial ultra-structural changes. *Istanbul Univ Vet Fak Dergisi*, 41(1):43-49. doi:10.16988/iuvfd.2015.34662
- 25) **Cristina RT** (2006). Introducere în farmacologia și terapia veterinară, Ed. Solness, Timișoara.
- 26) **Cristina RT, Chiurciu V** (2010). Elemente de farmacovigilență și toxicovigilență în medicina veterinară, Ed. Brumar Timisoara
- 27) **Cristina RT** (2016). Orientari privind utilizarea prudentă si ratională a antibioticelor la animale – Cursurile SNEC 2016. http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1634-2016_SNEC_CRISTINA_T_Romeo.pdf
- 28) **Cristina RT** (2018). Evoluția / implicațiile fenomenului rezistenței la medicamentele antiinfecțioase și antiparazitare de uz veterinar. Prezentare ASAS, 06.06.2018. <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1934-2018-ASAS.pdf>
- 29) **Csuma A, Cristina RT, Dumitrescu E, Muselin F, Alexa EC, Butnariu M, Gergen I.** (2015). Application of QuEChERS - High Performance Liquid Chromatography with Postcolumn Fluorescence Derivatization (HPLC-FLD) method to analyze Eprinomectin B1a residues from a pour-on conditioning in bovine edible tissues. *Open Chem*, 13(1):769-779. doi: 10.1515/chem-2015-0097.
- 30) **Dall' Acqua CS, Fedullo JD, Corrêa SH** (2006). Isolation of *Malassezia spp.* from cerumen of wild felids, *Medical Mycology*, 44(4):383-387.
- 31) **Davies J** (1994). Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, 264(5157):375-381.
- 32) **Dixon B.** 2006. Sulfa's true Significance. *Microbe*, 1(11): 500-501.
- 33) **Dégi J, Cristina RT, Stancu A** (2010). Otitis externa caused by bacteria of the genus pseudomonas in dogs. *Lucrări Științifice Medicină Veterinară Timisoara*, Vol. XLIII (1): 143-147.
- 34) **Doma AO, Chirila AB, Dumitrescu E, Muselin F, Cristina RT** (2014). Influence of tiamulin therapy on weight gain in

- Brachyspira dysentery in piglets. *Anim Sci Biotechnol*, 47(1):372-376.
- 35) **Doma AO, Chirila AB, Dumitrescu E, Muselin F, Cristina RT** (2015). The importance of antibiotic resistance evolution in Western Romania's swine units. *J Biotechnol*, 208 Suppl., 2015, S102. doi:10.1016/j.jbiotec.2015.06.320
- 36) **ECDC** (2010). European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm.
- 37) **EFSA - European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control 2012 - The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010.** *EFSA Journal*, 10(3):2598 [233 pp], doi:10.2903/j.efsa.2012.2598.
- 38) **Eidi S, Khosravi AR, Jamshidi S, Soltani, M** (2011). Molecular characterization of *Malassezia* species Isolated from dog with and without otitis and seborrheic dermatitis, *World Journal of Zoology*, 6 (2):134-141.
- 39) **EMA** (2000). VICH guideline 7 on the efficacy of anthelmintics: general requirements Disponibil la: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004529.pdf
- 40) **EMA/CVMP/SAGAM/62464/2009 - Joint scientific report of ECDC, EFSA and EMA on meticillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in livestock, companion animals and foods EFSA-Q-2009-00612 301, 1-10 /.** Disponibil la: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/10/WC500004306.pdf
- 41) **EPRUMA 2018 - Best-practice framework for the use of antibiotics in food-producing animals** Disponibil la: <file:///E:/Downloads/Responsible%20Use%20of%20Anthelmintics%20EPRUMA%20FIN%20AL%20.pdf>
- 42) **European Food Safety Authority (EFSA)** (2015). Romania - Trends and sources of zoonoses and zoonotic agents in foodstuffs, animals and feedingstuffs
- 43) **European Food Safety Authority (EFSA)** (2018). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016 The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016. *EFSA J*;16(2):5182
- 44) **Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S, Wieler LH** (2012). Extended-spectrum β -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals and their putative impact on public health: a global perspective. *Clin Microbiol Infect*, 18:646–655.
- 45) **Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS** (1998). Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 10th ed. Mosby Inc., USA.
- 46) **Ghosh S, LaPara TM** (2007). The effects of subtherapeutic antibiotic use in farm animals on the proliferation and persistence of antibiotic resistance among soil bacteria. *ISME J*, 1:191-203.
- 47) **Giguère S.** (2006). Antimicrobial Drug Action and Interaction: An Introduction. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th edn , S Giguère, JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, Eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA.
- 48) **Gootz TD** (2006). The forgotten Gram-negative bacilli: What genetic determinants are telling us about the spread of antibiotic resistance. *Biochem Pharmacol*, 71:1073-1084.
- 49) **Gootz TD.** (1990). Discovery and Development of New Antimicrobial Agents. *Clin Microbiol Rev* 3(1)13-31.
- 50) **Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E** (2006). Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet*, 368:874–885.
- 51) **Guardabassi L, Courvalin P** (2006). Modes of Antimicrobial Action and Mechanisms of Bacterial Resistance.

- Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin. FM Aarestrup, ed. ASM Press, Washington DC, USA.
- 52) **Guillot J, Bond R** (1999). *Malassezia pachydermatis*: a review. *Med. Mycol*, 37:295–306.
- 53) **Guillot J, Chermette R, Gueho E** (1994). Prevalence du genre *Malassezia* chez les mammiferes. *J Mycol Med*, 4:72–79.
- 54) **Gupta A, Nelson JM, Barrett TJ, Tauze RV, Rossiter Sp, Friedman CR, Joyce KW, Smith KE, Jones TF, Hawkins MA, Shiferaw B, Beebe JL, Vugia DJ, Rabatsky T, Benson JA, Root TP, Angulo FJ** (2004). Antimicrobial resistance among *Campylobacter* strains in United States - 1997-2001. *Emerg Infect Dis*, 10(6):1102-1109.
- 55) **Hammer KA, Carson CF, Riley TV** (2000). *In vitro* activities of ketoconazole, econazole, miconazole and *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil against *Malassezia* species, *Antimicrob Ag Chem*, 464-469.
- 56) **Hossain HV, Landgraf R, Weiss M, Hayatpour CJ, Chakraborty T, Mayser P** (2007) Genetic and biochemical characterization of *Malassezia pachydermatis* with particular attention RAPD marker diversity within and divergence among to pigment-producing subgroups. *Med Mycol*, 45(1): 41-9.
- 57) **Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA)** (2017) Report European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA) Approved: 28 June 2017 *EFSA J*;15(7):4872, doi: 10.2903/j.efsa.2017.4872
- 58) **Karacı A, Balcioğlu IA** (2009). Investigation of the tetracycline, sulfonamide, and fluoroquinolone antimicrobial compounds in animal manure and agricultural soils in Turkey. *Sci Tot Environ*, 407:4652-4664;
- 59) **Kemper N** (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecol Ind*, 8:1-13.
- 60) **Keyes K, Lee MD, Maurer JJ** (2003). Antibiotics: Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Transfer. Microbial Food Safety in Animal Agriculture Current Topics. ME Torrence and RE Isaacson, eds. Iowa State Press, Ames, Iowa, USA.
- 61) **Leeming JP, Notman FH** (1987). Improved methods for isolation and enumeration of *Malassezia furfur* from human skin. *J Clin Microbiol*, 25:2017–2019.
- 62) **Lefebvre SL, Waltner-Toews D, Peregrine AS, Reid-Smith R, Hodge L, Arroyo LG, Weese JS** (2006). Prevalence of zoonotic agents in dogs visiting hospitalized people in Ontario: implications for infection control, *J Hosp Infect*, 62(4):458-466.
- 63) **Levy SB.** 2002. The Antibiotic Paradox, 2nd edn. Perseus Publishing, USA
- 64) **Lista O.I.E** a agentilor antimicrobieni importanti în medicina veterinară http://cmvro.ro/files/download/noutati/Lista_OIE_a_agentilor_antimicrobieni.pdf
- 65) **Literak I, Dolejska M, Janoszowska D, Hrusakova J, Meissner W, Rzycka H, Bzoma S, Cizek A,** (2010). Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* bacteria, including strains with genes encoding the extended-spectrum beta-lactamase and QnrS, in waterbirds on the Baltic sea coast of Poland. *App Environ Microbiol*, 76(24):8126–8134.
- 66) **Lorin D, Cristina RT, Teusdea V, Mitrănescu E, Muselin F, Butnariu M, David G, Dumitrescu E** (2017). Efficiency of four currently used decontamination conditionings in Romania against *Aspergillus* and *Candida* strains. *J Mycol Med*, 27(3):357-363.
- 67) **Lorin D, Teusdea V, Mitrănescu E, Muselin F, Dumitrescu E, Stancu A, Militaru D, Cristina RT** (2017). The Hazardous Activity of Yeasts Embedded in Biofilm and Planktonic Estimated Through the Effectiveness of four Commonly Used Biocidal Conditionings. *Mat Plast* 54(2):239-243.
- 68) **Martinez JL** (2009). Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environ Poll*, 157:2893-2902.
- 69) **Martínez-Carballo E, González-Barreiro C, Scharf S, Gans O** (2007).

- Environmental monitoring study of selected veterinary antibiotics in animal manure and soils in Austria. *Environ Poll*, 148(2):570-579.
- 70) **Mochel JP, Tyden E, Hellmann K, Vendrig JC, Şenel S, Dencker L, Cristina RT, LindenH, Schmerold I** (2018). Network on veterinary medicines initiated by the European Federation For Pharmaceutical Sciences. *J Vet Pharmacol Therap*, 41(3):378-383
- 71) **Molbak K, Gerner-Smidt P, Wagener HC** (2002). Increasing quinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype *Enteritidis*. *Emerg Infect Dis*, 8(5):514-515.
- 72) **Moraru R, Pourcher A-M, Jadas-Hecart A, Kempf I, Ziebal C, Kervarrec M, Comunal PY, Mareş M, Dabert P** (2012). Changes in concentration of fluoroquinolones and of ciprofloxacin-resistant enterobacteriaceae in chicken feces and manure stored in a heap. *J Environ Quality*, 41(3):754-63.
- 73) **Morris DO** (2005). *Malassezia pachydermatis* carriage in dog owners. *Emerg Infect Dis*, 11(1):83-88.
- 74) **Pappas G** (2012). You can teach old pathogens new tricks: the zoonotic potential of *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, and enterococci, or from Noah's Ark to Pandora's Box. *Clin Microbiol Infect*, 18(7):617-618.
- 75) **Rodriguez-Siek KE, Giddings Catherine W, Doetkott C, Johnson TJ, Fakhr MK, Nolan LK** (2005). Comparison of *Escherichia coli* isolates implicated in human urinary tract infection and avian colibacillosis. *Microbiology*, 151(6):2097-2110.
- 76) **Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. Trends from 2010 to 2015** (2017). Seventh ESVAC report 30 October 2017 (document EMA/184855/2017) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/10/WC500236750.pdf
- 77) Scientific opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum β -lactamases and / or AmpC β -lactamases in food and food-producing animals (2011). *EFSA J* 2011; 9(8):2322-95 pp. Disponibil la: www.efsa.europa.eu/efsajournal
- 78) **Selzer PM** (2009). Antiparasitic and Antibacterial Drug Discovery - From Molecular Targets to Drug Candidates. Wiley-Blackwell-VCH, DE. (ISBN:978-3-527-32327-2) Disponibil la: [http://file.zums.ac.ir/ebook/072-Antiparasitic%20and%20Antibacterial%20Drug%20Discovery%20rom%20Molecular%20Targets%20to%20Drug%20Candidate%20\(D.pdf](http://file.zums.ac.ir/ebook/072-Antiparasitic%20and%20Antibacterial%20Drug%20Discovery%20rom%20Molecular%20Targets%20to%20Drug%20Candidate%20(D.pdf)
- 79) **Spohr A, Schjøth B, Wiinberg B, Houser G, Willesen J, Rem Jessena L, Guardabassi L, Schjær M, Eriksen T, Frøkjær Jensen V.** (2009). Antibiotic Use Guidelines for Companion Animal Practice (Antibiotikvejledning til familiedyr). Danish Small Animal Veterinary Association (SvHKS) (ISBN 978-87-870703-0-0)
- 80) **The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)** (2012). Antimicrobial resistance surveillance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) Disponibil la: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>
- 81) **Theelen BM, Silvestri E, Gueho A, Van Belkumand T** (2001) Identification and typing of *Malassezia* yeasts using amplified fragment-length polymorphism (AFLP), random amplified polymorphic DNA (RAPD) and denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE). *FEMS Yeast Res*,1(2): 79-86.
- 82) **Weese JS** (2006). Prudent Use of Antimicrobials. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th ed, S Giguère, JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, Eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA.
- 83) **Wegener HC** (2003). Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. *Curr Op Microbiol*, 6:439-445.
- 84) **Wegener HC, Aarestrup FM, Jensen LB, Hammerum AM, Bager F** (1999). Use of antimicrobial growth promoters in food

- animals and *Enterococcus faecium* resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis*, 5(3):329-335.
- 85) **Welch RA, Burland V, Plunkett I** (2002). Extensive mosaic structure revealed by the complete genome sequence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci*, 99(26):1720-1724.
- 86) **World Health Organisation (WHO)** (2015). Data Global Antimicrobial Resistance Surveillance System: Manual for Early Implementation. (ISBN 978-92-4-154940-0). Disponibil la: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/surveillance-system-manual/en/>
- 87) **World Health Organisation (WHO)** (2015). Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance ISBN 978-92-4-156494-6 Disponibil la: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/163468/9789241564946_eng.pdf?sequence=1
- 88) **World Health Organization (WHO)** (2001). Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.10
- 89) **World Health Organization Study Group (WHO)** (2002). Future trends in veterinary public health. *World Health Organ Tech Rep Ser.*, 907:1-85. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CD_S_CSR_DRS_2001.10.pdf
- 90) **Yang H, Chen S, White DG, Zhao S, McDermott P, Walker R, Meng J** (2004). Characterization of Multiple-Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* Isolates from diseased chickens and swine in China. *J Clin Microbiol*, 42(8):3483-3489.
- Site-uri web:**
- 91) <http://amrls.cvm.msu.edu/images/vph/HU-MAN-HEALTH-IMPACT>
- 92) <http://ecdc.europa.eu/ro/eaad/antibiotics-get-informed/factsheets/Pages/experts.aspx#sthash.uXbW02F7.dpuf>
- 93) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf
- 94) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004307.pdf
- 95) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/vet_mrl_search.jsp&mid=WC0b01ac058008d7ad
- 96) http://images.forbes.com/media/magazines/forbes/2006/0619/Forbes_0619_p70_f1
- 97) http://www.medscape.com/viewarticle/756378_2
- 98) <http://www.ruma.org.uk/antiparasitics/>
- 99) <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/899-Curs-4-5.S.II.pdf>
- 100) http://www.vetresponsable.es/vet-responsable/documentos/uso-prudente-deantihelminticos_295_1_ap.html
- 101) <http://www.who.int/drugresistance/documents/baselinesurveynov2015/en/>
- 102) https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
- 103) <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>
- 104) <http://cmr.asm.org/content/25/4/661/F3.large.jpg>
- 105) http://www.nature.com/nrmicro/journal/v4/n1/fig_tab/nrmicro1325_F2.html
- 106) <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01196/full>
- 107) www.EPRUMA.com
- 108) <http://www.scops.org.uk/workspace/page-images/resistance-develops-over-time-1519255471.jpg>
- 109) <http://www.bio.umass.edu/micro/klingsbeil/590s/Lectures/12590Lect23.pdf>
- 110) <https://i.ytimg.com/vi/zgIPVrG7qJs/maxresdefault.jpg>
- 111) http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act198.pdf
- 112) https://www.researchgate.net/publication/7102739_A_Global_Perspective_on_the_Use_Sales_Exposure_Pathways_Occurrence_Fate_and_Effects_of_Veterinary_Antibiotics_VAs_in_the_Environment