Cursuri Romeo T. Cristina®

Rezistența la antimicrobiene și utilizarea prudentă a antimicrobienelor în medicina veterinară

C.1. / S.II.

RAM

Rezistența la antimicrobiene (RAM) reprezintă capacitatea microorganismelor de-a deveni rezistente la efectul farmaconilor antimicrobieni (incluzând aici: antibioticele, antiviralele, antifungicele și antiprotozoaricele) la care aceste microrganisme au fost sensibile anterior.

Situația RAM

5 elemente care au stimulat RAM:

1. Cererea crescută pentru produse alimentare.
2. Modificarile sistemelor de producție animală.
3. Schimbarea tendințelor în comerțul cu animale.
4. Creșterea circulației animalelor și a produselor specifice.
5. "Specifitatea" creșterii a animalelor = Lipsa de coerență la nivel mondial.

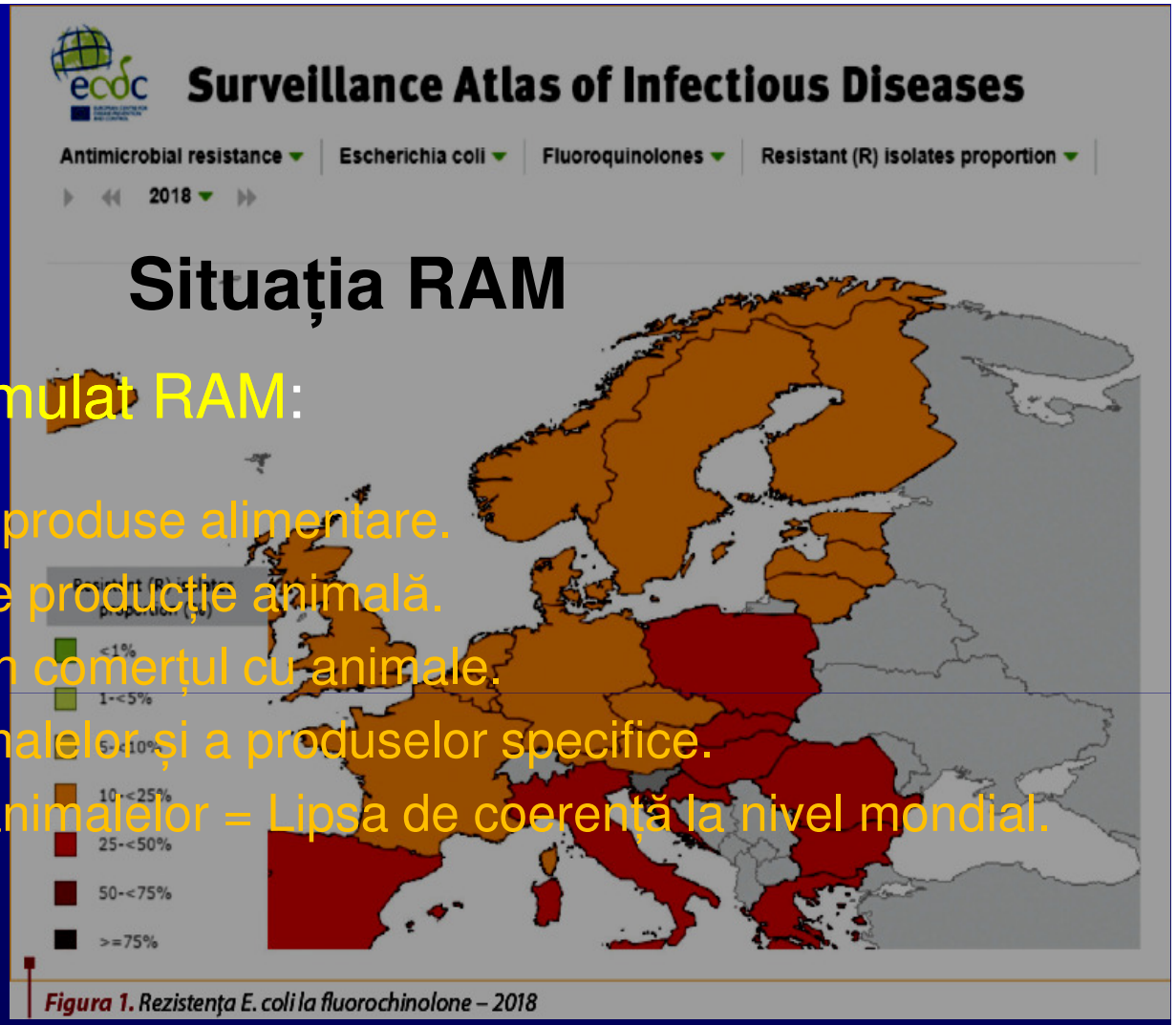


Figura 1. Rezistența E. coli la fluorochinolone – 2018

Fapt

Din nefericire circulatia medicamentel or a.u.v. se face haotic!

Aproape oricine poate cumpăra si administra medicamente fără consult şi fără reţetă!

Problema e importantă mai ales în cazul:

-antibioticelor,

-sulfamidelor,

-antifungicelor,

-substanţelor antiparazitare,

cu remanenţă considerată mare în corpul animalelor

Factorii de decizie în UE

European Parliament

European Commission

Council of the European Union

Consultanții științifici

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

efsa
European Food Safety Authority

ecdc

Scientific committes

Committees

CHMP
CVMP
ESVAC

Networks

EARS-Net
ESAC-Net
SCENIHR

Organizațiile internaționale

World Health Organization

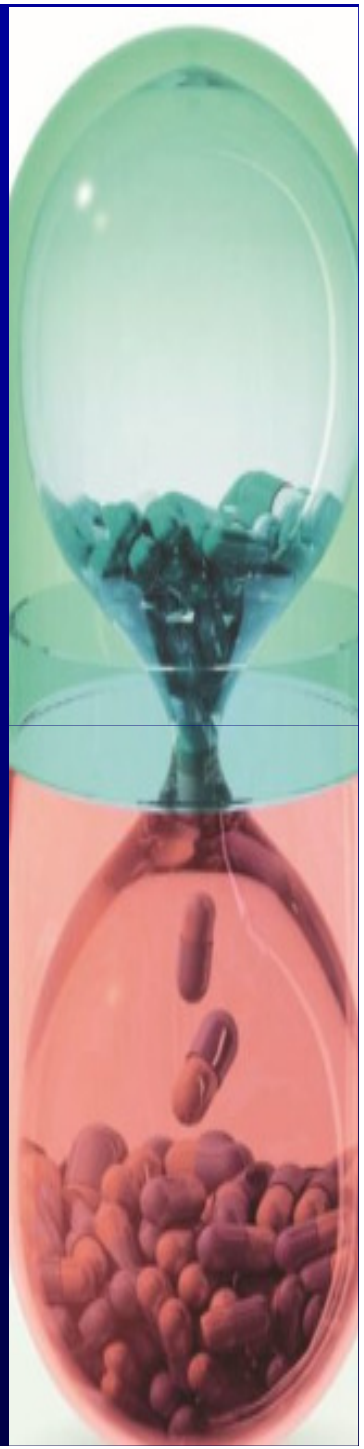
Food and Agriculture Organization of the United Nations

oie
World Organisation for Animal Health

codex Alimentarius

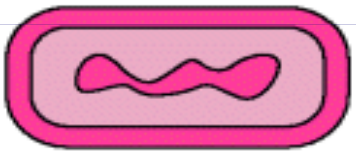
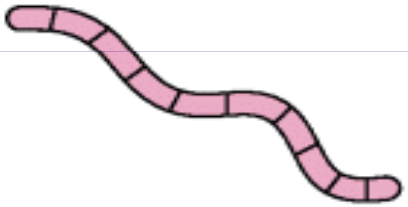
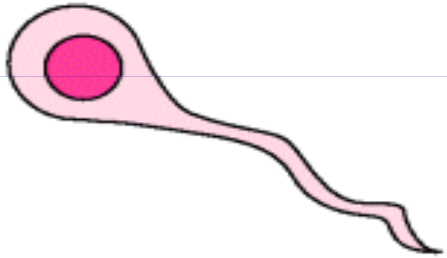
Din raportul tehnic comun **ECDC/EMEA**
The bacterial challenge: time to react

- În **UE** se estimează că, în fiecare an, infectiile rezistente la medicamente conduc la **decesul a cel putin 25.000** de pacienti si generează costuri de 1,5 miliarde EURO, și aproximativ **700.000 de decese în lume**, și ar putea cauza mai multe decese decât cancerul până în 2050.
- Prin urmare, rezistenta la antimicrobiene (RAM) e o **prioritate pentru Comisia Europeană**.



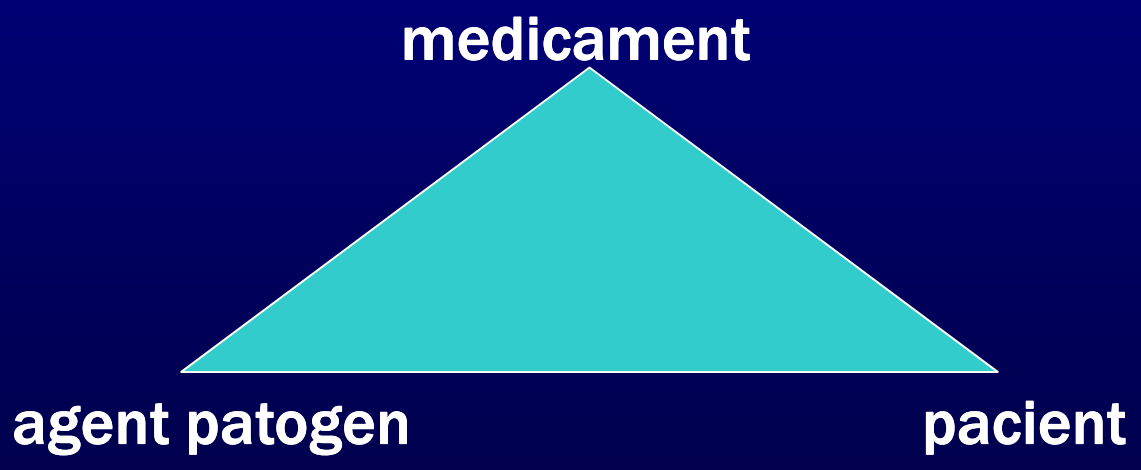
- În Noiembrie **2011** aceasta a lansat un **plan de actiune** pe cinci ani menit să abordeze riscurile tot mai mari prezentate de RAM.
- Planul de actiune se bazează pe o abordare holistică în conformitate cu initiativa **„One health”**.
- Planul de actiune acoperă sapte domenii si stabileste douăsprezece măsuri specifice care trebuie luate în domeniul sănătății umane si/sau veterinare.

Clasificarea grupului antiinfecțios

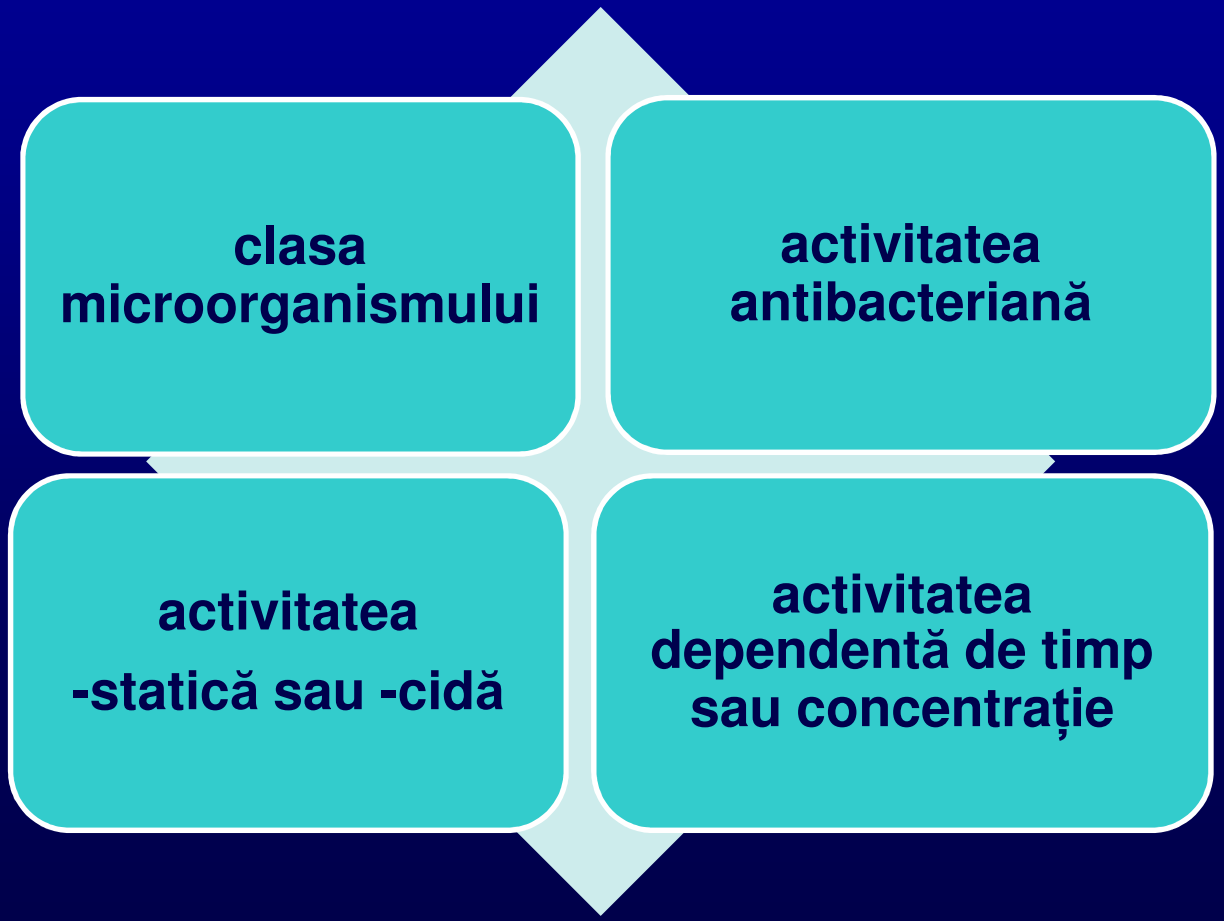
1	2	3	4
			
Virus Obligate intracellular pathogen e.g. Influenza (20–800 nm)	**Bacterium** Prokaryote – no nucleus Multiple life styles e.g. Staphylococcus (0.2–20 µm)	**Fungus** Eukaryote – has nucleus e.g. Candida (2 µm–cm)	**Protozoal parasite** Usually two or more hosts e.g. Malaria (10–200 µm)

Ţelul unei terapii antimicrobiene eficiente trebuie să fie în primul rând acela de a atinge niveluri eficace ale concentraţiilor de medicament la locul infecţiei, în acelaşi timp evitând concentraţiile toxice din plasmă şi organe.

Orice decizie terapeutică trebuie luată ţinând cont de "triunghiul terapeutic“



Medicamentele antimicrobiene pot fi clasificate în funcție de patru caracteristici de bază și anume:



După clasa microorganismului

Medicamentele cu activitate antivirală și cele antifungice sunt în general active numai împotriva virusurilor și respectiv a ciupercilor

Cu toate acestea, de exemplu unii agenți antifungici imidazolici au activitate împotriva bacteriilor, la fel ca și antibioticele antifungice (Griseofulvina, Nistatinul, Pimaricina sau Amfotericina)

Agenții antibacterieni sunt considerați cu spectru îngust, dacă aceștia inhibă numai bacterii sau cu spectru larg în cazul în care inhibă și *Micoplasme*, *Rickettsii* sau *Chlamydii*.

Spectrul de activitate al agenților antibacterieni cu utilizare comună

	Clasa de microorganisme					
Substanța	Bacterii	Fungi	Micoplasme	Rickettsii	Chlamydia	Protozoare
Aminoglicozide	+	-	+	-	-	-
Beta-lactami	+	-	-	-	-	-
Cloramfenicoli	+	-	+	+	+	-
Floroquinolone	+	-	+	+	+	-
Lincosamide	+	-	+	-	-	+/-
Macrolide	+	-	+	-	+	+/-
Oxazolidinonă	+	-	+	-	-	-
Pleuromutiline	+	-	+	-	+	-
Tetracicline	+	-	+	+	+	+/-
Streptogramine	+	-	+	-	+	+/-
Sulfonamide	+	-	+	-	+	+
Trimetoprim	+	-	-	-	-	+

După activitatea antibacteriană

- Unele medicamente antibacteriene sunt considerate ca având spectru îngust deoarece ele inhibă doar bacteriile Gram-pozitive sau doar cele Gram-negative, în timp ce medicamentele cu spectru larg inhiba atât bacterii Gram-pozitive cât și Gram-negative
- Cu toate acestea, unii agenți pot avea activitate primară împotriva bacteriilor Gram-pozitive, dar totodată vor inhiba unele bacterii Gram-negative.

De exemplu, spectrul antimicrobienelor din clasele carbapeneme, cloramfenicoli sau floroquinolone din generația a treia au un spectru de activitate larg, acționând asupra bacteriilor Gram-pozitive și / sau Gram negative, aerobe și anaerobe.

După activitatea statică / -cidă

- **Concentrația minimă inhibitorie (MIC)** reprezintă concentrația cea mai mică a unui agent antimicrobian necesară pentru a împiedica creșterea agentului patogen.
- În contrast, **concentrația minimă bactericidă (MBC)** este cea mai mică concentrație a unui agent antimicrobian necesară pentru a produce distrugerea agentului patogen.
- Un antimicrobian este de obicei considerat ca având efect bactericid în cazul în care MBC este de cel puțin patru ori mai mare decât MIC.

- În anumite condiții clinice această diferență este importantă, astfel unele antimicrobiene sunt **bactericide** (ex. beta-lactamice, aminoglicozide), iar altele sunt **bacteriostatice** (ex. cloramfenicol, tetracicline, macrolide, lincosamide), dar această diferență depinde adesea de concentrația medicamentului de la locul infecției dar și de microorganismul implicat.
- De exemplu, benzil-penicilina are efect bactericid la concentrații terapeutice uzuale și bacteriostatic la concentrații scăzute
- Antifungicele, fie ele topice sau sistemice au acțiune **fungicidă** sau **fungistatică**

După activitatea dependentă de timp sau concetrație

- Agenții antimicrobieni sunt adesea clasificați ca având activitate fie **dependentă de timp**, fie **dependentă de concentrație**, în funcție de proprietățile farmacodinamice.
- Proprietățile farmacodinamice ale unui medicament depind de **relația dintre concentrația medicamentului și activitatea antimicrobiană.**
- Caracteristicile farmacocinetice ale medicamentelor cum ar fi **concentrațiile serice în timp și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp** (ASC), atunci când sunt integrate cu valorile MIC, pot prezice probabilitatea de distrugere bacteriană și succesul clinic.
- Aceste relații farmacocinetice și farmacodinamice sunt de asemenea importante în prevenirea selectării și răspândirii tulpinilor rezistente

- Cel mai important factor care determină eficacitatea beta-lactamicelor, a unor macrolide, tetracicline, combinații de sulfamide cu trimetoprim și a cloramfenicolului este durata de timp în care concentrațiile serice depășesc MIC-ul unui anumit agent patogen. Creșterea concentrației medicamentului de mai multe ori peste MIC nu crește semnificativ rata de distrugere microbiană

- Alți agenți antimicrobieni, cum ar fi aminoglicozidele, fluorochinolonele și metronidazolul exercita caracteristici bactericide dependente de concentrație. Rata lor de distrugere crește pe măsură ce concentrația medicamentului crește peste MIC a agentului patogen și nu este necesar sau benefică menținerea nivelurilor de medicament peste MIC, intre doze

- Unele medicamente prezintă activități dependente atât de timp, cât și de concentrație. Cel mai bun indicator al eficacității pentru aceste medicamente este zona de 24 de ore de sub concentrația serică raportată la curba de timp (AUC) / raportul MIC. Glicopeptidele, rifampicina, și, într-o oarecare măsură, fluorochinolonele se încadrează în această categorie

Antibioticele

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

- metaboliţi **biologic activi** produşi de germenii microscopici, ca mijloc de luptă cu concurenţii lor (în general bacterii, dar nu doar ele).

- Termenul de **antimicrobian:** orice compus natural, sintetic sau semisintetic care poate determina oprirea creşterii microbiene şi fungice.

- Primul pas corect în instituirea terapiei este alegerea **celui mai potrivit antibiotic** pentru vindecarea animalului.

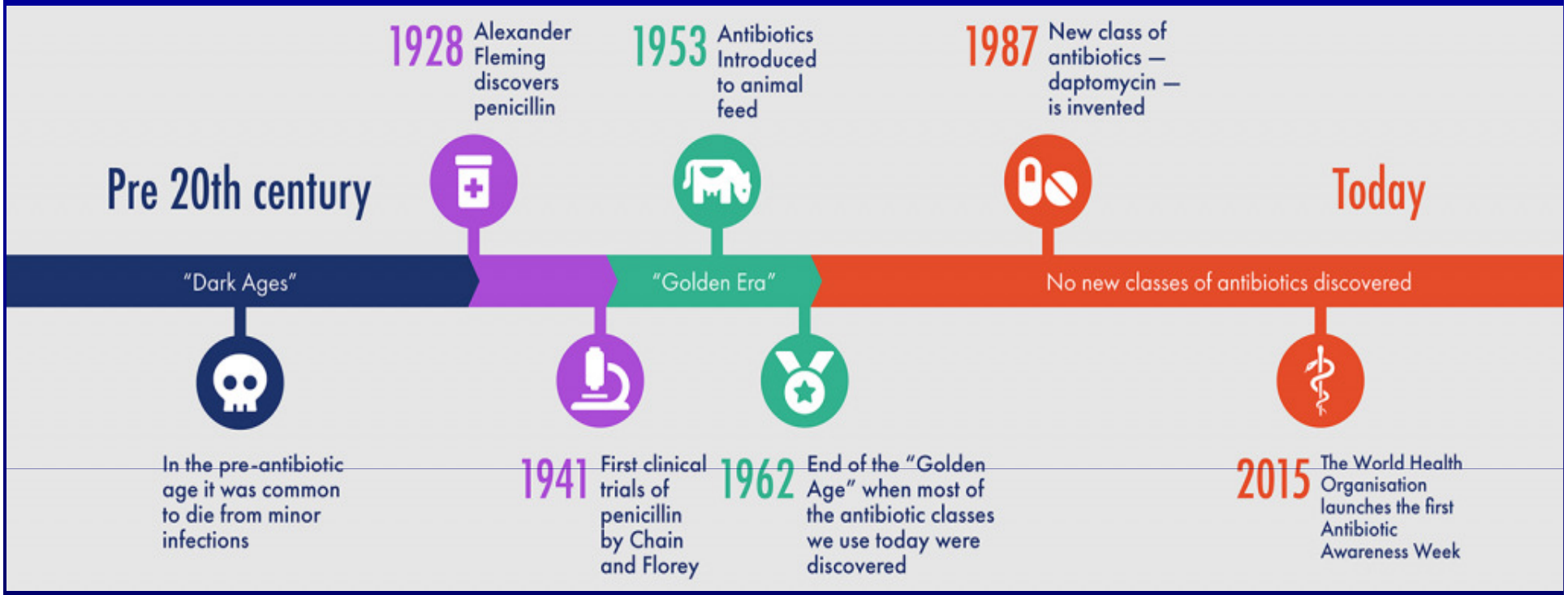
Scurt istoric

- ***Antagonismul bacterian*** **remarcat de Pasteur, care a observat că o cultură de *Bacilus antracis* este oprită în dezvoltare în prezenţa bacilului piocianic.**
- **Victor Babeş, în 1885, a studiat antagonismul bacterian şi a propus termenul de *antibioză* în terapie.**
- **Termenul „antibiotic" a fost introdus de catre Vuiellamin.**

- Primul antibiotic descoperit: penicilina (Fleming 1921)
- în terapeutică, după 1941, Chaine şi Florey au izolat forma pură (penicilina G cristalizată)
- 1944 a apărut streptomicina, descoperita de Waksmann.
- Cloramfenicolul 1947,
- Clortetraciclina 1948,
- penicilinele semisintetice 1958,
- Cefalosporinele 1960,
- Fluorochinolonele 1980

După spectrul de acţiune, antibiotice:

- antimicrobiene,
- antifungice,
- antiprotozoarice,
- antivirale şi
- antitumorale.



Prof. Dr. Romeo T. Cristina

Before 1930

Peniclin discovered (1928)

1930-1939

Sulfonamides discovered (1932)
Gramicidin discovered (1939)

1940-1949

Penicillin introduced (1942)
Streptomycin discovered (1943)
Bacitracin discovered (1943)
Cephalosporins discovered (1945)
Chloramphenicol discovered (1947)
Chlortetracycline discovered (1947)
Neomycin discovered (1949)

1950-1959

Oxytetracycline discovered (1950)
Erythromycin dicovered (1952)
vancomycin discovered (1956)
Kanamycin discovered (1957)

1960-1969

Methicillin introduced (1960)
Ampicillin introduced (1961)
Spectinomycin reported (1961)
Gentmicin discovered (1963)
Cephalosporins introduced (1964)
Vancomycin introduced (1964)
Doxycycline introduced (1966)
Clindamycin reported (1967)

1970-1979

Rifampicin introduced (1971)
Tobramycin discovered (1971)
Cephamycins discovered (1972)
Minocycline introduced (1972)
Cotrimoxazole introduced (1974)
Amikacin introduced (1976)

1980-1989

Amoxicillin-clavulanate introduced (1984)
Imipinem/cilastin introduced (1987)
Ciprofloxacin introduced (1987)

1990-1999

Azithromycin introduced (1993)
Quinupristin/dalfopristin introduced (1999)

2000 onwards

Linezolid introduced (2000)
Cefditoren introduced (2002)
Daptomycin introduced (2003)
Telithromycin introduced (2004)
Tigecycline introduced (2005)

Clasificarea
antibioticelor pe grupe de acţiune

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

β-Lactaminele

– penicilinele de extracţie, semisintetice şi cefalosporinele

Aminoglicozidele

- cap de serie streptomicina

Macrolidele

- cap de serie eritromicina

Polipeptidele ciclice

- cap de serie polimixina B

Tetraciclinele

- cap de serie tetraciclina

Cloramfenicolii

- cap de serie cloramfenicolul

Sinergistinele

Antibiotice diverse

- antibiotice care nu se pot încadra dpdv structural şi chimic.

β -Lactaminele

- *spectru îngust:* coci G+, bacili G+ şi coci G-.
- *nu sunt active* faţă de bacteriile G-.
- acţiune: asupra actinomiceţilor şi spirocheţilor.
- penicilinele de semisinteză (ampicilina, amoxicilina) acţionează şi asupra bacteriilor G^-

Aminoglicozidele

- *spectru compensator faţă de β-lactamine.*
- active şi asupra bacteriilor G- şi faţă de cele G+,
- din acest motiv se asociază cu β -lactaminele.
- mai active asupra acido-alcoolo rezistenţilor (bacilul Koch).

Macrolidele

- active asupra: cocilor şi bacililor G+,
- puţin active asupra: coci G- şi bacterii G-.
- în plus: actinomicete, micoplasme, protozoare, spirochete.

Sinergistinele

- asupra cocilor G+ şi G-, bacililor G+
- *nu sunt active* asupra bacililor G-.
- acţionează şi asupra actinomicetelor, micoplasmelor şi asupra unor protozoare.

Polipeptidele ciclice

- **unele: polimixina B, colistinul = activitate bună asupra bacteriilor Gram- şi asupra actinomicetelor**
- **altele: bacitracina, tirotricina, asupra bacteriilor Gram+.**

Tetraciclinele

- ***spectru larg:* active asupra cocilor G+ şi G-, ricketsiilor, spirochetelor, micoplasmelor, actinomicetelor şi unor protozoare.**
- **acţionează: asupra virusurilor mari.**

Modul de acţiune al antibioticelor

- ► *gemistatic,*
- ► *gemicid,*
- ► *germilitic* (*bacteriolitic*)

Acţiunea depinde de concentraţia antibioticelor

Clasificarea principalelor substante cu activitate antibiotică cu utilizare in MV

Bactericide	Bacteriostatice
Penicilinele	Tetraciclinele
Cefalosporinele	Eritromicinele
Aminoglicozidele	Sulfonamidele
Rifampicinele	Novobiocina
Chinolonele	Cloranfenicolii

- **Prezentarea genurilor bacteriene şi apartenenta lor** (după Brander, 1991)

Genul	Coloratie	Specia	Boala produsă
Actinobacillus	*Gram Pozitivi*	*Lignieresi*	Actinobaciloză
Actinomyces		*Bovis*	Actinomicoză
Bacillus		*Anthracis*	Antrax
Clostridium		*Tetani*	Tetanos
Corynebacterium		*Pyogenes*	Abcese, mastite
Erysipelotrix		*Rhusiopathiae*	Erizipel (suine)
Listeria		*Monocytogenes*	Listerioză (ovine)
Micobacterium		*Tuberculosis*	Tuberculoză
Peptostreptococcus		*Indolicus*	Abcese, mastite
Staphylococcus		*Aureus*	Abcese, mastite
Steptococus		*Uberis*	Mastite
Bacterioides	*Gram Negativi*	*Fragilis*	Abcese anaerobe
Bordetella		*Bronchiseptica*	Tusea de canisă
Brucella		*Abortus*	Bruceloză
Campilobacter		*Jejuni*	Diaree (canide)
Escheria		*Coli*	Diaree
Fusibacterium		*Necrophorus*	Diaree (canide)
Haemophilus		*Suis*	Artrite, meningite
Klebsiella		*Aerogenes*	Mastite
Moraxella		*Bovis*	Oftalmie hemoragică
Pasteurella		*Haemolytica*	Febra de transport
Proteus		*Mirabilis*	Diaree
Pseudomonas		*Aerugenosa*	Otite
Rickettsia		*Bovina*	Febra de căpuşe
Salmonella		*Typhimurium*	Salmoneloză
Treponema		*Hyodisenteriae*	Dizenterie (suine)

Cinetica unor antibiotice uzuale în medicina veterinară
(după Brander, 1991)

Antibiotic	Acid/ Bază	% Cuplare plasmatică	Timp înjumătăţire	% Excretare nemodificată	Cale de administrare
Peniciline					
Ampicilina	A+B	25	1 – 1,5	90	p.o., i.m., i.v.
Amoxicilina	A+B	18	1,5	90	p.o., i.m., i.v.
Benzilpenicilina	ACID	50	0,5 – 1	60 – 90	i.m., i.v.
Carbenicilina	ACID	47	1 – 2	90	i.m., i.v.
Cloxacilina	ACID	95	0,5 – 1	30 – 40	p.o., i.m., i.v.
Cefalosporine					
Cefalotina	ACID	56	0,5 – 1	60 – 90	i.m., i.v.
Cefaloridina	ACID	5	1 – 2	70	i.m., i.v.
Rifamicinele	ACID	85	2 – 3	15	p.o.
Macrolide					
Eritromicina	BAZĂ	20	1,5	15	p.o., i.m.
Lincosamidele	BAZĂ	90	5	15	p.o., i.m.
Tetracicline					
Tetraciclina	BAZĂ	50	10	60	p.o., i.m.
Oxiteraciclina	BAZĂ	30	10	70	p.o., i.m.
Aminoglicozide					
Gentamicina	BAZĂ	25	2,5	90	i.m., i.v.
Streptomicina	BAZĂ	30	2,4	80	p.o., i.m., i.v.

Clasificarea

după tipul activității antibacteriene

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

Tipul activității antibacteriene	Substanta
I. Inhibiția sintezei peretelui celular	Peniciline, Cefalosporine, Vancomicina, Bacitracina
II. Afectarea permeabilității mb. bacteriene	Polimixine, Colistin, Nistatina, Amfotericina B
III. Inhibiția sintezei proteice	Cloramfenicol, Tetraciclină, Aminoglicozide, Lincomicine, Eritromicine
IV. Inhibiția sintezei acizilor nucleici	Chinolone, Sulfonamide, Rifampicine, Trimetropim

Prevederile din fiecare ţară impun alegerea judicioasă a asocierilor de antibiotice, în lumina noilor prevederi legate de reziduri conceptul de *polifarmacie* în cazul antibioticelor fiind o chestiune dificilă.

Combinaţia antibiotică eficientă trebuie să respecte regulile:

Batericid + Bactericid = *Sinergie*

(ex. gentamicină + carbenicilină, penicilină + streptomicină)

Bacteriostatic + Bacteriostatic = *Adiţie de efecte*

(ex. eritromicină + tetracicline)

Bacteriostatic + Bactericid = *Antagonism.*

Nu se aplică!

β-Lactaminele
- considerate *bactericide*,
- activitatea: în faza de înmulţire logaritmică.
- bacteriostatic: în concentraţii mici, sau
- bacteriolitic: în concentraţii mari.

Aminoglicozidele,
- antibiotice *bactericide*,
- motiv pt. care se asociază cu β-lactaminele.

Tetraciclinele şi cloramfenicolul,
- antibiotice *bacteriostatice*,
- *nu este permisă asocierea lor cu antibioticele bactericide!*

La *unele antibiotice* (spiramicina şi pristinamicina)
- s-a descris *fenomenul de bacteriopauză.*

• Mecanism de acțiune

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

- la nivelul = peretelui bacterian,
- la nivelul = membranei celulare,
- asupra = sintezei proteice,
- interferează = metabolismul ac. nucleici

Asupra sintezei peretelui bacterian:

- beta-lactamice, bacitracină, glicopeptide

Asupra membranei celulare:

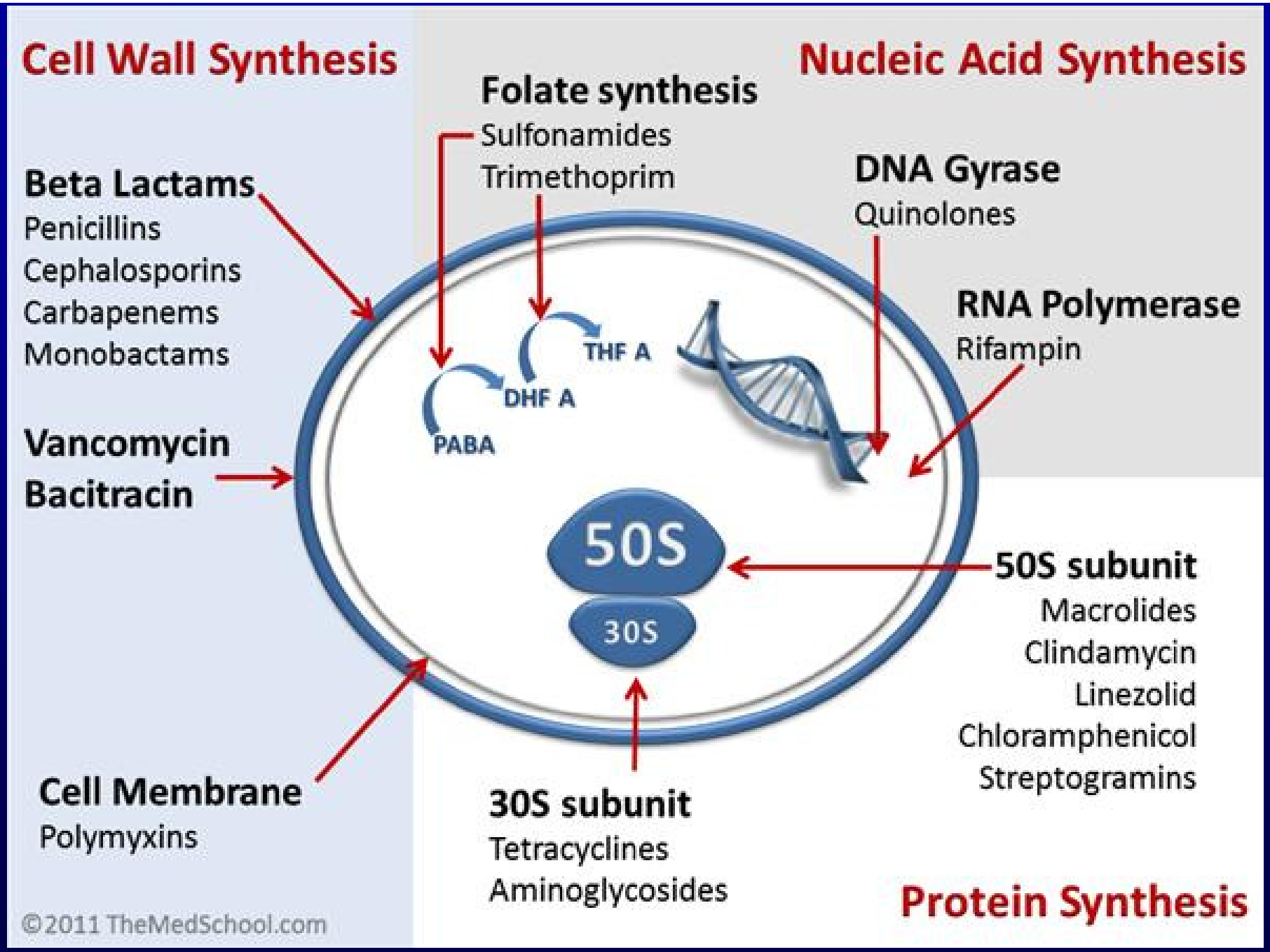
- polimixinele

Asupra sintezei proteice:

- aminoglicozide, cloramfenicol, lincosamide, gliciclicline, macrolide, oxazolidinone, streptograme, pleuromutiline, tetracicline

Interferează metabolismul ac. nucleici:

- fluorochinolone, nitroimidazoli, nitrofurani, rifampicină, griseofulvina

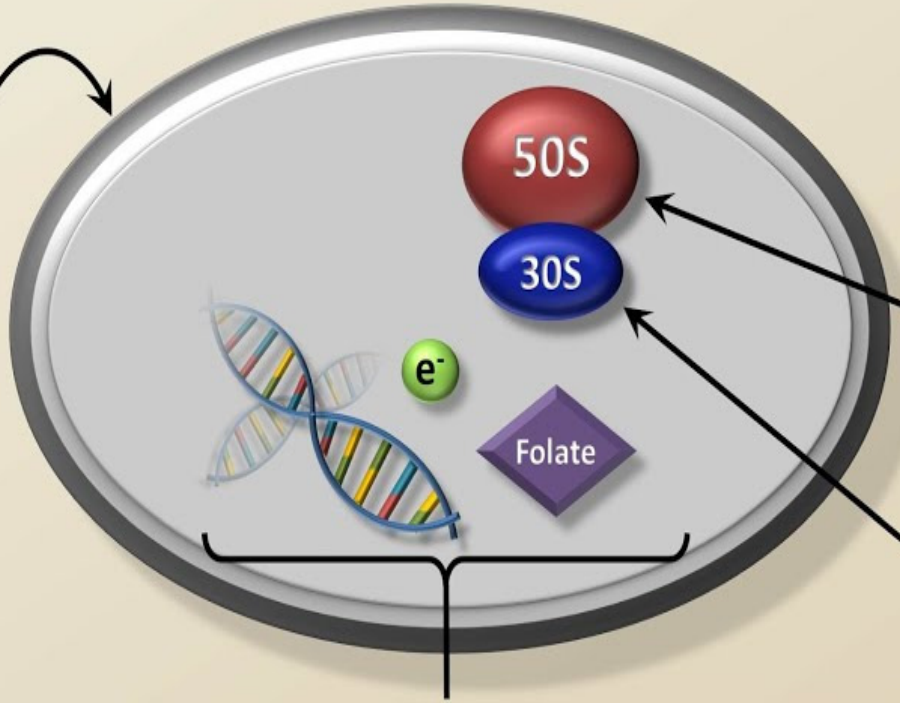


https://www.orthobullets.com/basic-science/9059/antibiotic-classification-and-mechanism

Mechanisms of Antibiotics

Inhibit Cell Wall Synthesis or Function

- Beta Lactams
  - Penicillins
  - Cephalosporins
  - Carbapenems
  - Monobactams
- Vancomycin
- Daptomycin
- Polypeptides



Inhibit Protein Synthesis

- Inhibit 50S subunit
  - Macrolides
  - Clindamycin
  - Linezolid
  - Streptogramins
  - Chloramphenicol
- Inhibit 30S Subunit
  - Aminoglycosides
  - Tetracyclines
  - Tigecycline

Inhibit Nucleic Acid Synthesis or Function

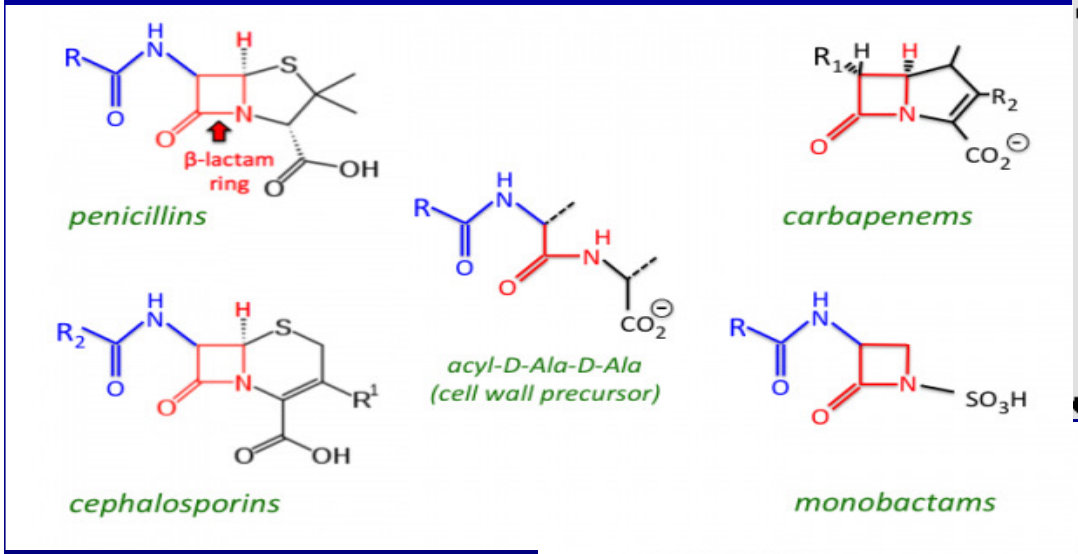
Inhibit DNA Gyrase +/- Topoisomerase IV: Quinolones

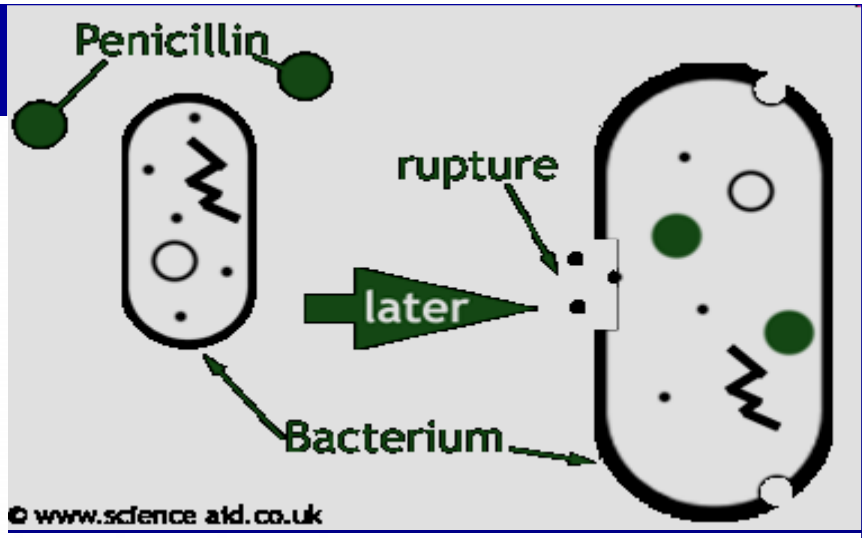
Inhibits Folate Synthesis: Trimethoprim / Sulfamethoxazole

Create Free Radicals: Metronidazole, Nitrofurantoin

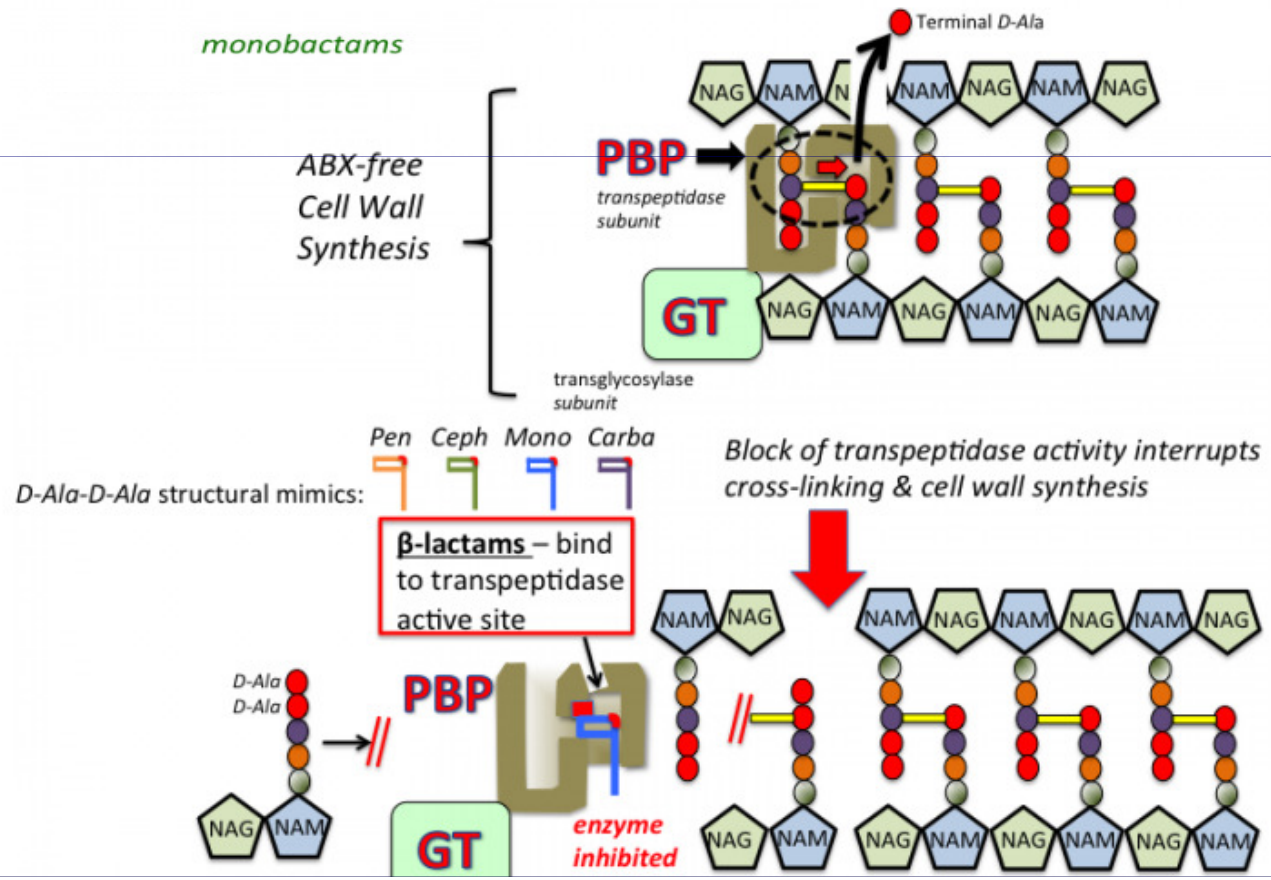
https://www.youtube.com/watch?v=NGwP471sehI

Prof. Dr. Romeo T. Cristina



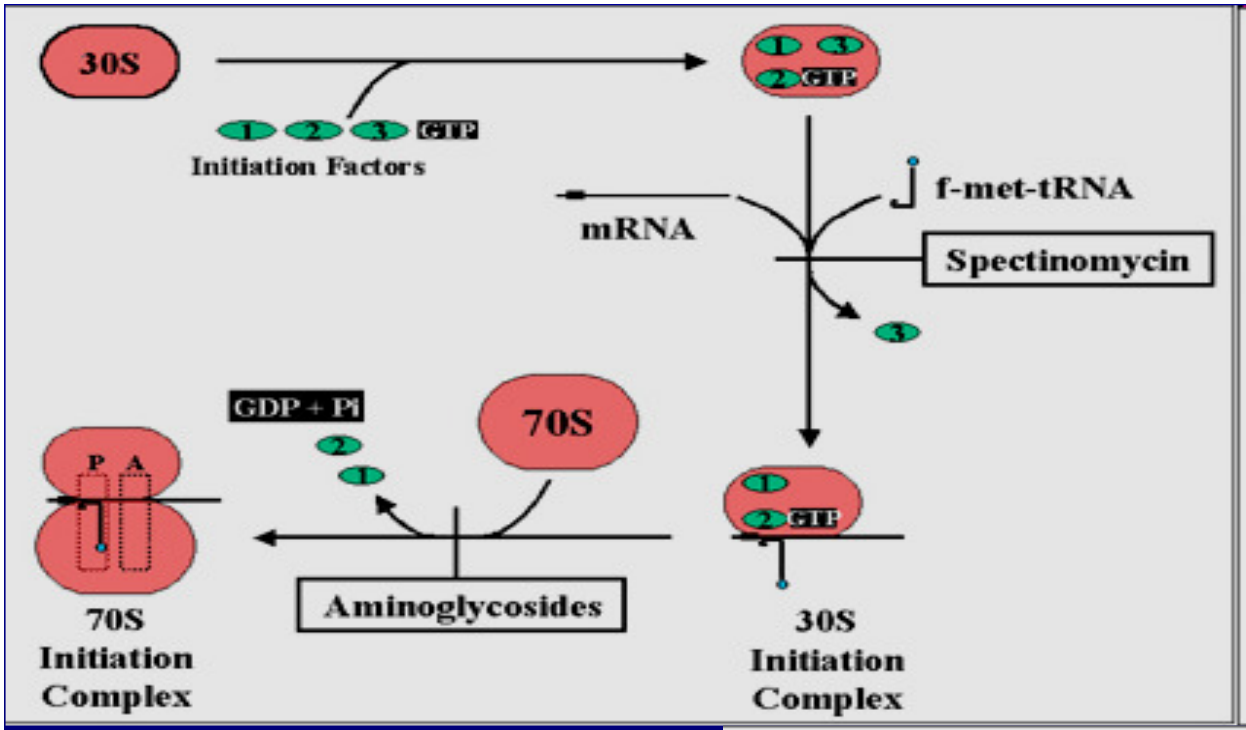


Asupra sintezei peretelui bacterian
Beta-lactamice



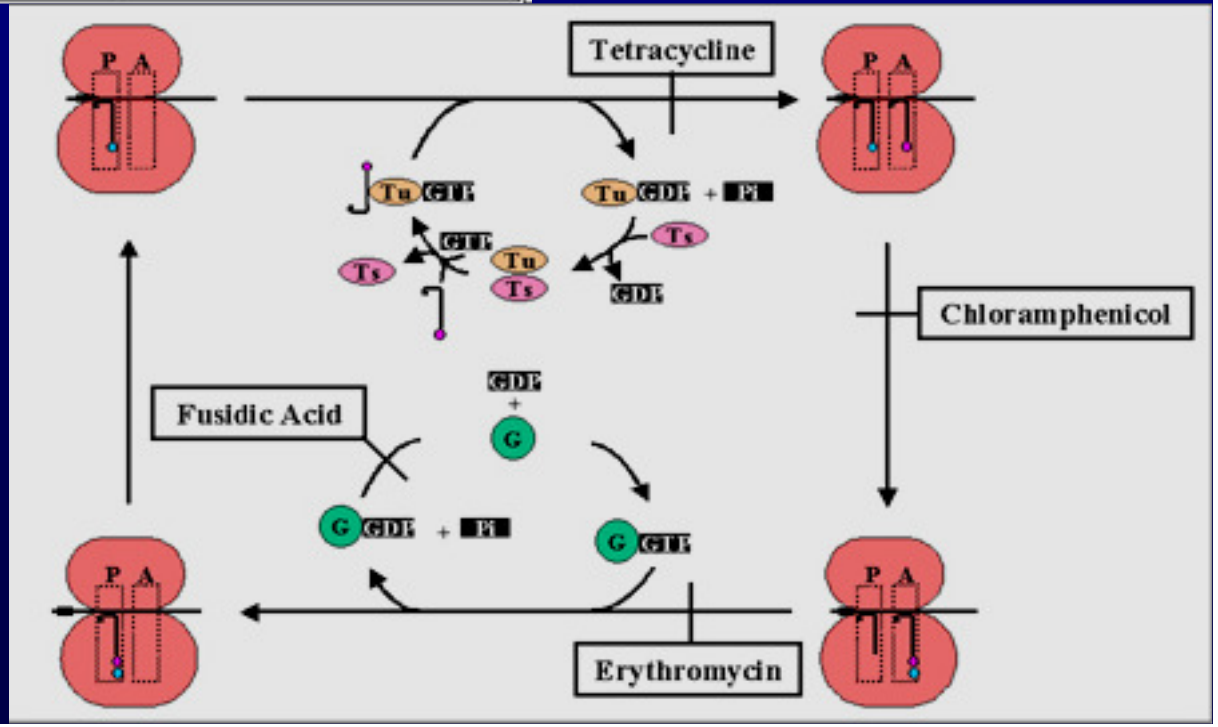
Prof. Dr. Romeo T. Cristina

Asupra sintezei proteice

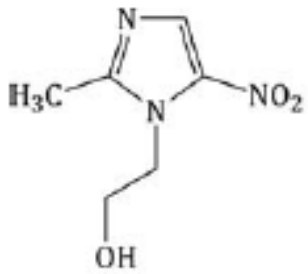


http://pathmicro.med.sc.edu/mayer/anti-2.jpg

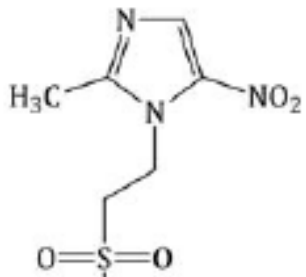
http://pathmicro.med.sc.edu/mayer/anti-3.jpg



Interferarea metabolismului acizilor nucleici
Nitroimidazoli



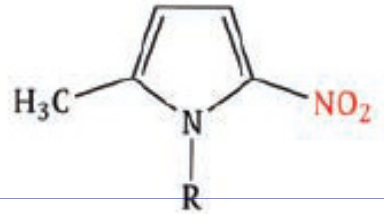
Metronidazole



Tinidazole

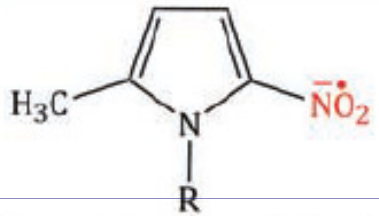
Superoxide radical anion $O_2^{-\bullet}$

O_2 pathway (e)



Nitroimidazole

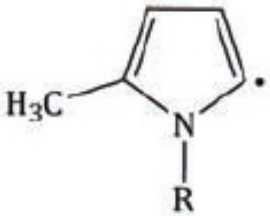
1e Enzymic reduction



Nitroimidazole radical anion
key intermediate

Reaction with cellular species, *e.g.* DNA pathway (a) → Bacterial / protozoal cell death

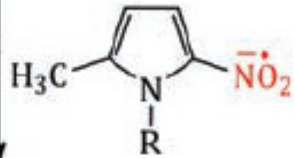
Decomposition pathway (d)



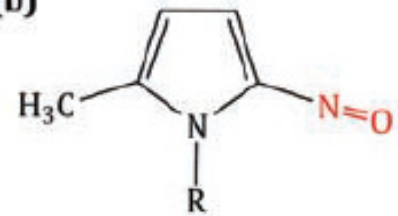
Imidazole radical

$NO_2^{\ominus}$
Nitrite anion

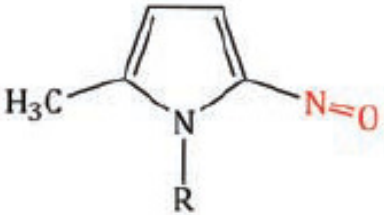
Disproportionation pathway (c)



1e pathway (b)

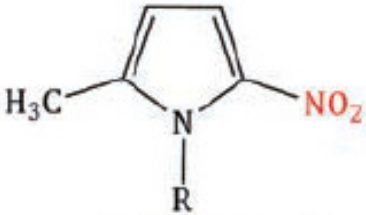


Nitrosoimidazole



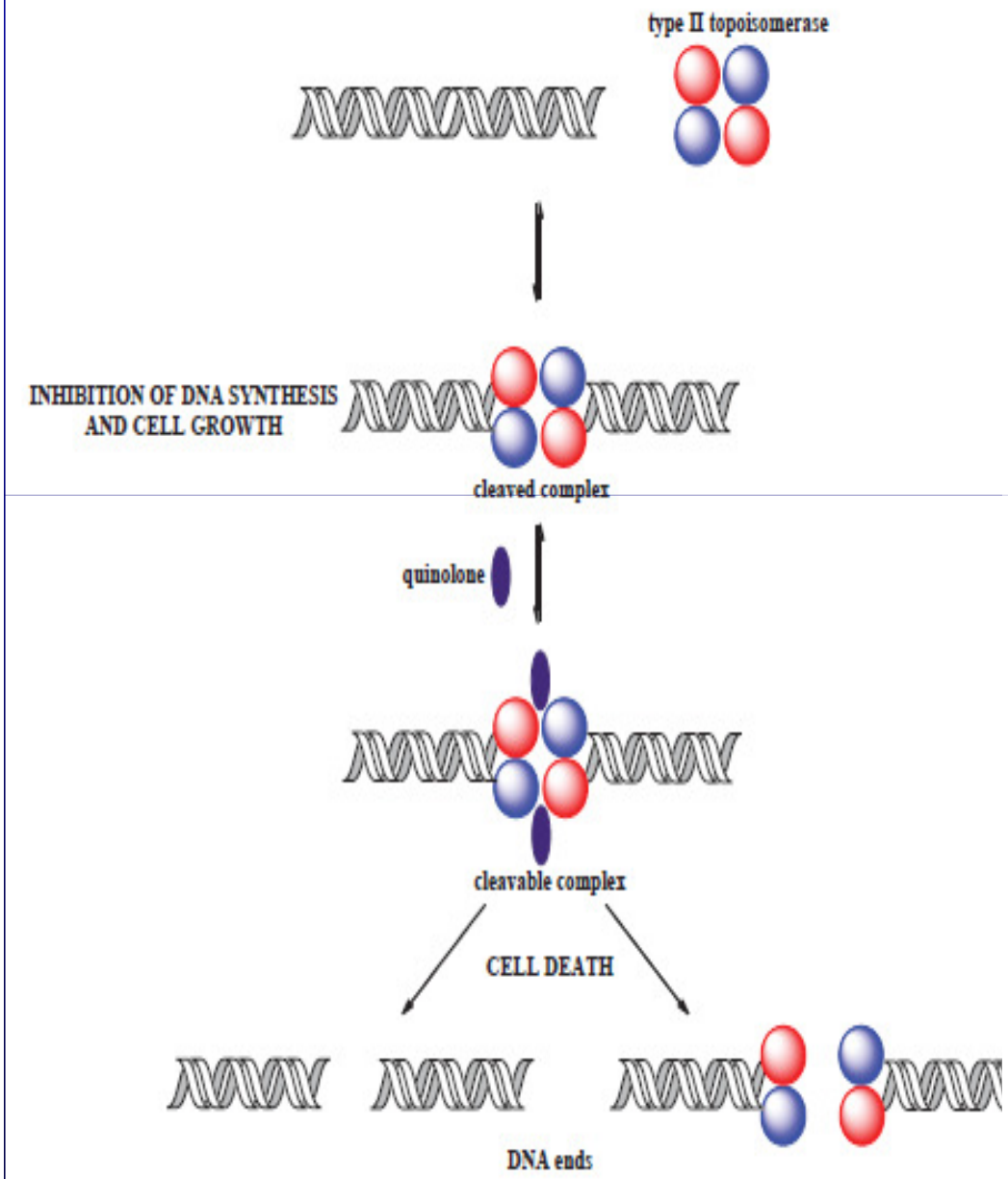
Nitrosoimidazole

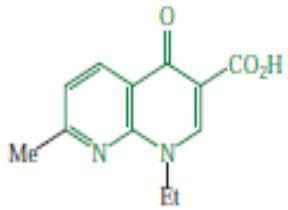
+



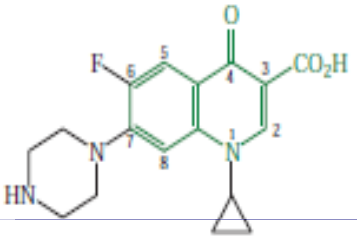
Nitroimidazole

Interferarea metabolismului acizilor nucleici
Chinolone

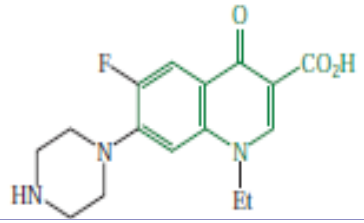




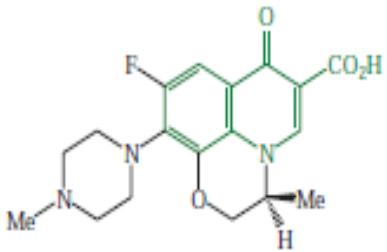
Nalidixic acid



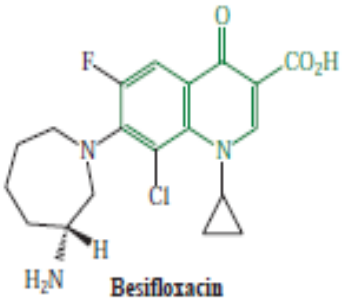
Ciprofloxacin



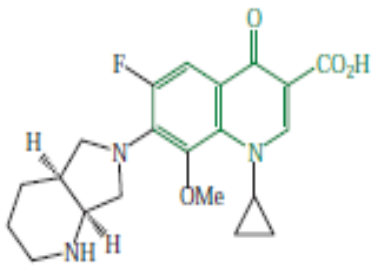
Norfloxacin



Levofloxacin



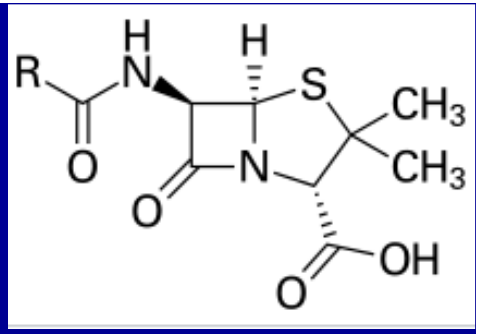
Besifloxacin



Moxifloxacin

- **Cinetica și spectru de activitate**

β - lactaminele
Penicilina



Penicillium
- ***nodatum,***
- ***crustosum,***
- ***crysogenum***

Cinetică

► **nu se administrează p.o., numai în injecţii i.m., s.c. sau i.v.**

Cel mai frecvent pe cale: *i.m. profundă*.

***Timp de acţiune* scurt: 4-6 h. la penicilina G cristalizată: 4-6/zi.**

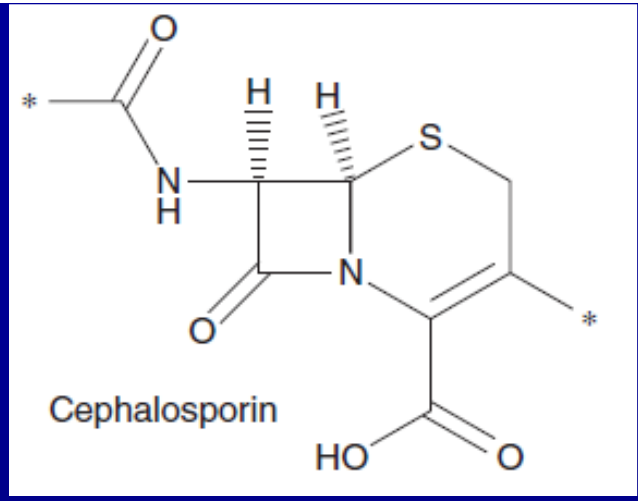
Există *peniciline retard* (*depozit*):
► **esterii penicilinei G,**
► **procain-penicilina şi**
► **benzatin-penicilina = se *absorb lent la locul de administrare*.**

- *Difuziune* foarte bună în ţesuturi şi organe.
- Pătrunde bine în *pulmon,* difuzează în ţesuturi şi organe,
- *Concentrează urinar* prin care se elimină total
- *Difuzează în: placentă*, ajungând 50% în *lichidul fetal*
- Difuzează *greu* în L.C.R.
- *Eliminarea*: renal şi mamar, regăsindu-se în lapte = duce la interdicţia utilizării.
- Se mai elimină prin: salivă, bilă, se pare că şi prin ouă.

- **Ampicilină, Amoxicilină**

β - lactaminele

Cefalosporinele



Structură penicilamică: conţin inel β-lactamic.

Clase: de *extracţie, semisintetice* şi *sintetice*.

Cele naturale (Cefalosporina C) se extrag din *Cefalosporium acremonium*.

Cinetică

Se absorb oral (generaţia I) şi parenteral.

Difuziune: bună în ţesuturi şi organe.

Penetrează bine: în parenchimatoase, pleură, pericard, sinovii.

Penetrează greu: în ochi şi L.C.R.

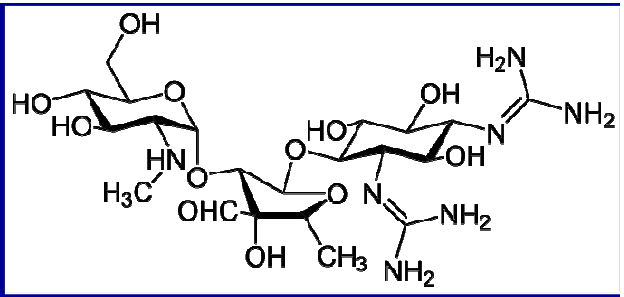
Ultima generaţie: penetrează bariera H.E.

Acţionează: 8-12 h., administrare de 2-3 ori/zi

Mod de acţiune: bactericid

Trei grupe de cefalosporine a.u.v.: ☞ generaţia I; ☞ generaţia II; ☞ generaţia III.	Generaţia I	Generaţia a II-a	Generația a III-a
	Reprezentanți: Cefadroxil, Cefazolin, Cefalexin, Cefaclor (p.o.), Cefalotin, Cefapirin, Cefacetril, Cefrodin.	Reprezentanti: Cefamandol, Cefanocid, Ceforanid, Cefotetan, Cefoxidin, Ceftiofur, Cefuroxin.	Reprezentanti: Cefoperozona, Cefotaxin, Ceftozidin, Ceftozoxin, Ceftrixon, Moxalactam.ctru:
	Acţiune bună: bacterii G+, coci G+ şi Acţiune medie: coci G-. asupra lui Stafilococcus, mai intensă. Activitate: restrânsă asupra bacteriilor Gram –	Acţiune: bacteriile G+ Active: G - : E. coli, Proteus, Klebsiella, Pasteurella, Salmonella F. active asupra: speciilor indol pozitive: Proteus, Haemophillus Rezistente: Citrobacter, Enterobacter şi P. aeruginosa	cel mai larg, reprezentanţii familiei activi asupra P. aeruginosa Acţiune mai slabă asupra G+, Acţionează puternic asupra G- Active asupra: Pseudomonas, B. fragilis şi B. bronhiseptica.

Aminoglicozidele



- Cap de serie: Streptomicina

Se izolează din: Streptomices, mai ales Str. griseus

Nu se administrează: *i.v.* doar excepţional, în perfuzii foarte lent.

Intrarahidian se administrează doze mici şi în sol. diluate.

Se administrează în aerosoli, în afecţiunile respiratorii.

activă asupra: cocilor G+ şi G- şi bacilii G-,

- slab asupra G+, asupra acido-alcoolo-rezistenţilor (*B. Koch, M. tuberculosis, M. leprae*).

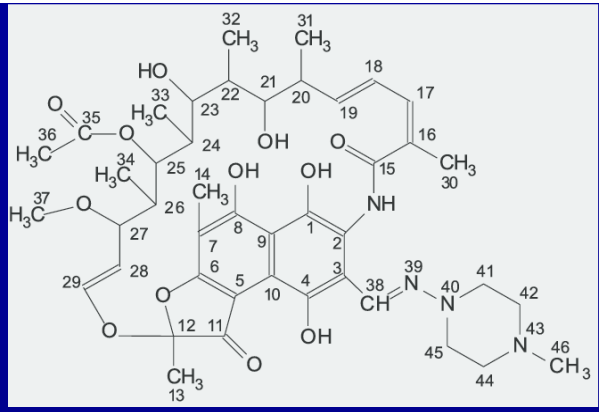
- Fluocinolonul N

Conţine: fluocinolon şi neomicină sulfat.

Ca: unguent, spray în afecţiuni cutanate.

- Neomicina, Kanamicina, Gentamicină

Rifampicinele (A, B, C, D)



Extras: din *Streptomyces mediteranei*,
Acţiune: bactericidă sau bacteriostatică
Spectru: larg, rezistent la sucurile digestive.
Acţionează: asupra G+.
Administrare: p.o., dar şi i.m. şi i.v.
Difuzează: bine în ţesuturi.
Se elimină: prin bilă, fecale, urină.
Nu e toxică asupra perechii a VIII-a de N. cranieni.
Intervine în: infecţiile enterale generale.

Antagonistă: cu penicilina şi tetraciclinele.

Grupa macrolidelor

Drug	Structure
Erythromycin	14 member ring
Tilmicosin	16 member ring
Azithromycin	15 member ring
Gamithromycin	15 member ring
Tylosin	16 member ring
Tildipirosin	16 member ring
Tulathromycin	15 member ring

Moleculă mare, cuprinde inele lactonice mari, legate între ele prin oze dimetilate.

Antibiotice cu: spectru îngust de acţiune.

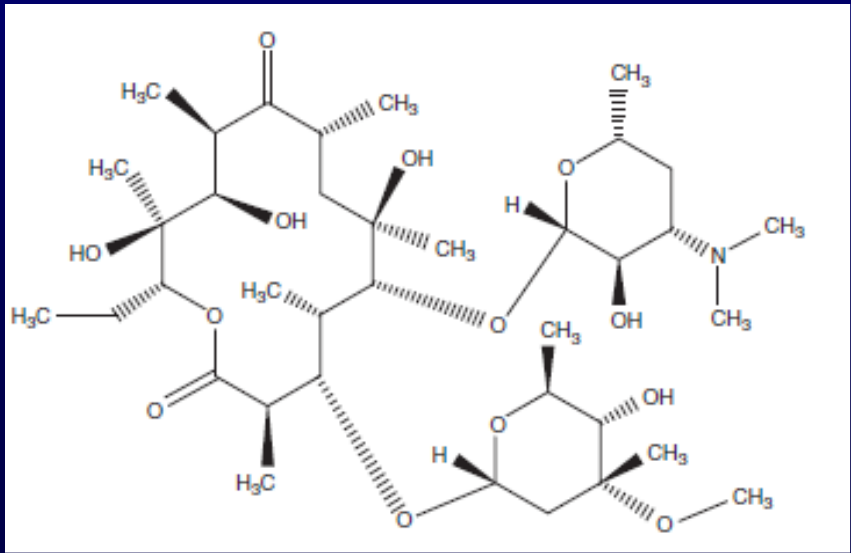
- **Eritromicina**

din Streptomyces eritrema.

Activ asupra: G+, cocilor G+ şi G-.

Acţiune: bacteriolitică sau bactericidă, funcţie de doză

Indicaţii: în afecţiuni respiratorii, infecţii genito-urinare, enterite.



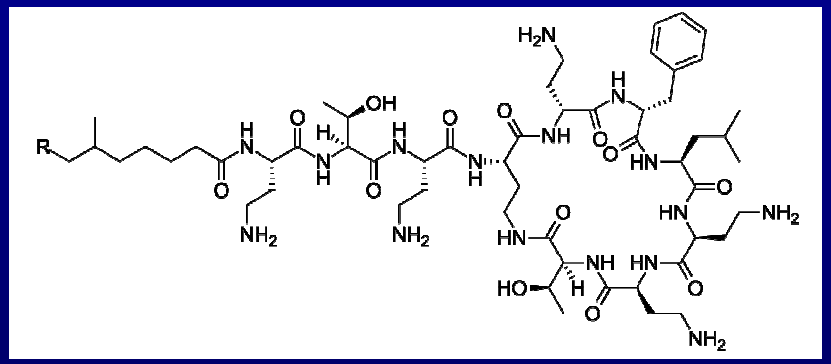
- **Spiramicina (Rovamicina)**

Din: *Streptomyces abmofaciens*.
Puţin solubilă în apă, cu acizii formează săruri.
Rezistentă la: sucuri digestive este bacteriostatică.
Activă asupra: anaerobi, ricketsii şi spirocheţi.
Nu: *traversează* barierele *H.E. şi H.O*.
Concentrează: în bilă,
Metabolizare şi Eliminare prin: bilă, fecale, urină.

- **Lincomicina, Clindamicină, Tilozină**

Polipeptidele ciclice

Antibiotice de origine bacteriană,
Formate din: acizi aminaţi şi un acid gras.
Sunt foarte toxice şi se folosesc local.
Capul de serie îl constituie



Polimixina

Se extrag din culturi de: *Bacillus polimixa*.

Există 5 polimixine cunoscute: *A, B, C, D şi E.*

Polimixina B = acţiune bacteriostatică sau bactericidă, indiferent de stadiul de dezvoltare al bacteriilor.

Activă asupra: G-, E. coli, enterobacteriacee, Pseudomonas, Shigella, etc

Grupa tetraciclinelor

Antibiotice cu spectru larg, chiar foarte larg.

Au în structura lor: 4 inele condensate liniar.

Extrase din culturi de: *Streptomyces spp*.

Sub formă de: cristale mici, gălbui, insolubile în apă, solubile sub formă de săruri.

Spectrul antibacterian larg: coci G+ şi G-, bacterii G+ şi G-, actinomicete, ricketsii, spirili, virusuri mari şi protozoare.

Modul de acțiune: bacteriostatic.

Administrare p.o. = stomatite fungice, eritem, vezicule pe mucoasa buccinatorie.

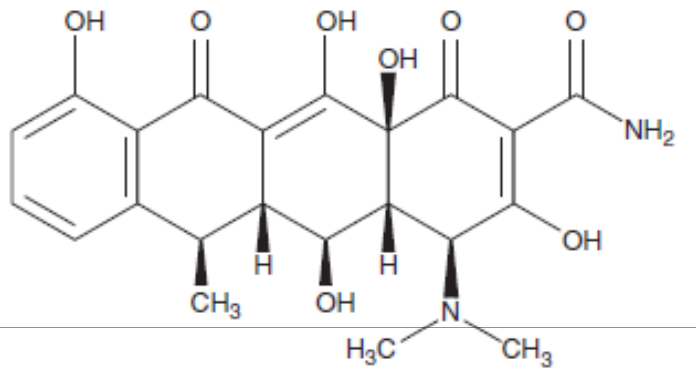
Tulburări hepatice: în special la clortetraciclină.

Se acumulează în: oase, dinţi, afectând sist. osos = fragilitate.

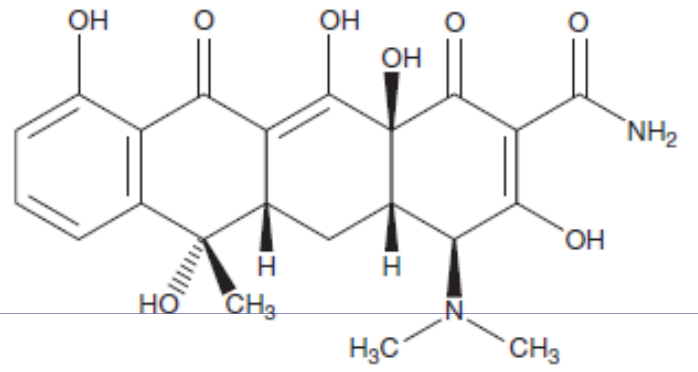
Doxiciclina – cea mai activă din grupa tetraciclinelor

Grupa tetraciclinelor

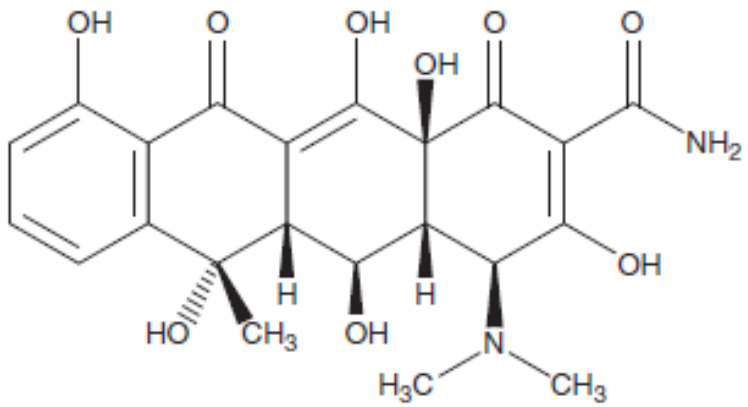
- **Doxiciclina – cea mai activă din grupa tetraciclinelor**



Doxycycline

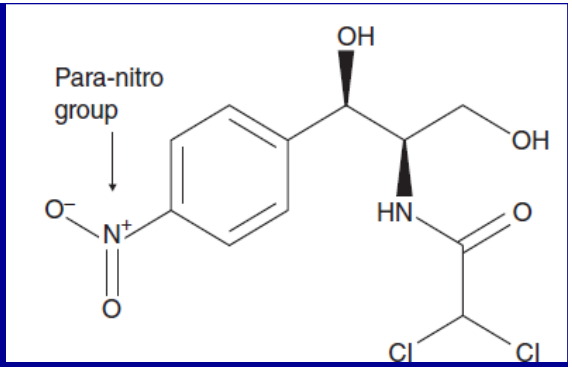


Tetracycline



Oxytetracycline

Cloramfenicolul



Spectru: larg, din: culturi de *Streptomyces venezuelensis*.

Cloramfenicolul = moleculă mică ► 2 *forme*: *levogir* & *racemic*.

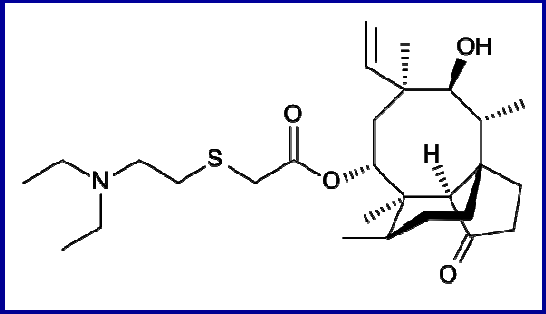
***Acţiune: bacteriostatic,* (nu se asociază cu β-lactaminele).**

Traversează: bariera *hematoencefalică*.

Difuzează: bine *bariera placentară.*

Se *elimină:* metabolizat pe cale renală, şi prin bilă şi fecale.

Tiamulinul



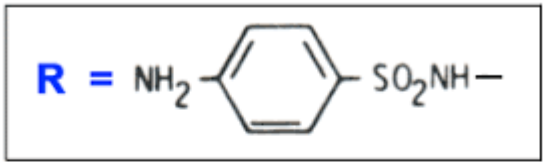
derivat semisintetic al antibioticului *Pleuromutilin* - produs de *Pleurotus nautilus.*

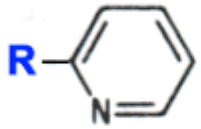
Activ: micoplasme, treponeme, leptospire, germeni G+ şi G-.

Indicaţia principală:

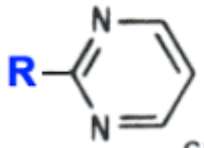
dizenteria suină cu B *hyodisenteriae*

În: complexul pneumoniei enzootice a porcului, artritele micoplasmice, infecţiile suine enterale şi pulmonare.

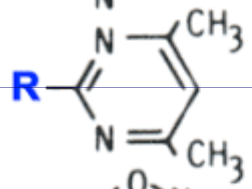




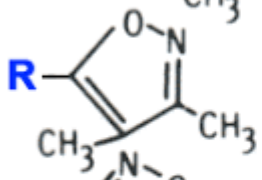
sulfapyridine



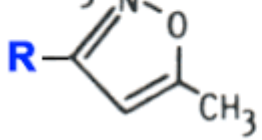
sulfadiazine



sulfadimizine



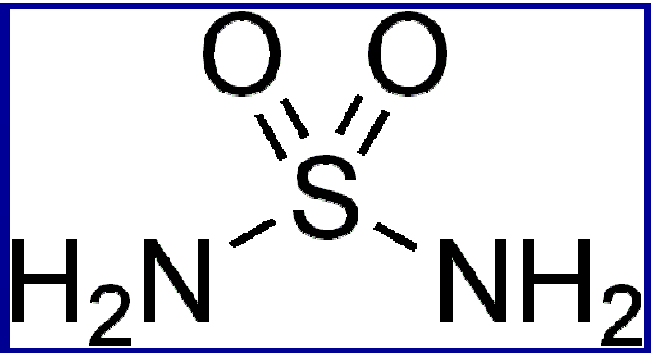
sulfafurazole



sulfaméthoxazole

• Sulfamidele

Substanţe care au în structura lor **gruparea sulfonamidică: SO_2-NH_2**, structură asemănătoare cu cea a acidului paraamino bezoic (APAB), precursor esenţial al vitaminelor B.

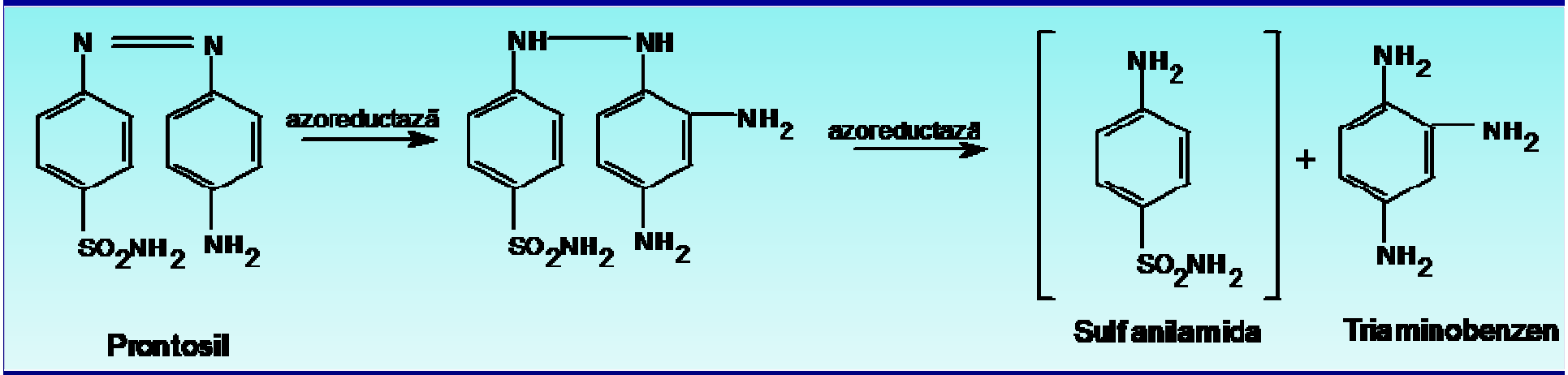


Clasificarea

antimicrobiene, diuretice, hipoglicemiante **şi** ***antitiroidiene***

în prezent se cunosc, trei tipuri de derivaţi care pleacă de la *para-aminobenzen sulfonamidă*:

- **substituiţi la funcţia N1**
- **substituiţi la funcţia N4 şi**
- **dublu substituiţi la funcţiile N1 şi N4.**



- cei mai importanţi sunt cei din primul tip.
- există şi alţi compuşi consideraţi sulfamide:
  - ***homosulfamida*** ce are interpusă între funcţia aminică şi nucleul benzenic funcţia metilen;
  - **sulfonele**, ce acţionează asupra *bacilului Hansen* (germenul leprei la om)

Solubilitatea

- influenţează eficacitatea = conc. în ţesuturi e guvernată de rata absorbţiei la locul administrării şi de conc. lor în compartimentele organismului.

Rata absorbţiei este proporţională cu hidrofilia lor

Proprietăţi chimice

- derivaţi de *para-aminobenzen sulfonamidă* sunt pulberi cristaline albe, fără miros, gust amărui, insolubile în apă, acizi minerali

Solubilizarea se face la pH-uri extreme

Absorbţie şi difuziune

Sulfamidele vechi:

doar p.o. (rata absorbţiei e proporţională cu solubilitatea), sau pe cale topică

Absorbţia:

variabilă cu specia, tributară gradului de plenitudine intestinal:

- câinii şi pisicile absorb rapid, aproape complet,

- la vaci, rata absorbţiei mult mai lungă (se recomandă administrarea în lapte călduţ pt. a închide gutiera esofagiană şi a favoriza pasajul direct în cheag.

Sărurile monosodice: strict i.v.

Excepţie: sulfadimidina sodică şi sulfadimetoxinul sodic, care se pot administra profund i.m.).

Difuziunea sulfamidei:

- în ţesuturi şi organe este foarte bună (cele care se absorb uşor au acţiune generală).

Difuzează în:

ţesuturi şi organe, inclusiv prin bariere, în circulaţia fetală ating până 50% din concentraţia terapeutică maternă.

Coeficient de difuziune în pulmoni foarte important, ca şi cel de difuziune în organe, în care infecţia se localizează cu precădere.

Pătrund în:

elementele figurate, seroase, lichid sinovial, transudate, exsudate, cu efecte benefice în terapie (condiţia: să nu existe puroi).

Difuzează bine în: LCR traversând bariera HE.

Concentraţii mari în: rinichi şi în ficat

În aceste organe se realizează concentrarea sulfamidelor depăşind concentraţiile sanguine ale substanţei.

Sulfamidele administrate

Pe cale orală:

se absorb bine.

Pe cale parenterală:

absorbţia este în funcţie de calea folosită, cea i.v. fiind rapidă şi realizând concentraţii maxime imediate.

Pe calea seroaselor:

absorbţie bună, concentraţii sanguine înalte.

Pe cale rectală:

dă absorbţii neuniforme şi este puţin folositoare în medicina veterinară

Pe cale i.m.:

doar unele soluţii uleioase.

În sânge, sulfamidele cuplează cu proteinele plasmatice.

Din acest punct de vedere se împart în:

sulfamide clasice:

- *procent redus* de cuplare şi durată de acţiune în organism mai scurtă

sulfamide retard:

- *cuplează masiv* cu proteinele plasmatice şi acţionează timp îndelungat în organism, eliberându-se sub formă liberă prin sânge.

Concentraţiile în sânge trebuie să asigure un nivel minim inhibant asupra bacteriilor sau germenilor pe toată durata tratamentului.

***C.M.I:* 3 mg sulfamidă/100 ml sânge.**

Metabolizare

Se realizează în ficat, prin *biotransformare*, sau *conjugare*.

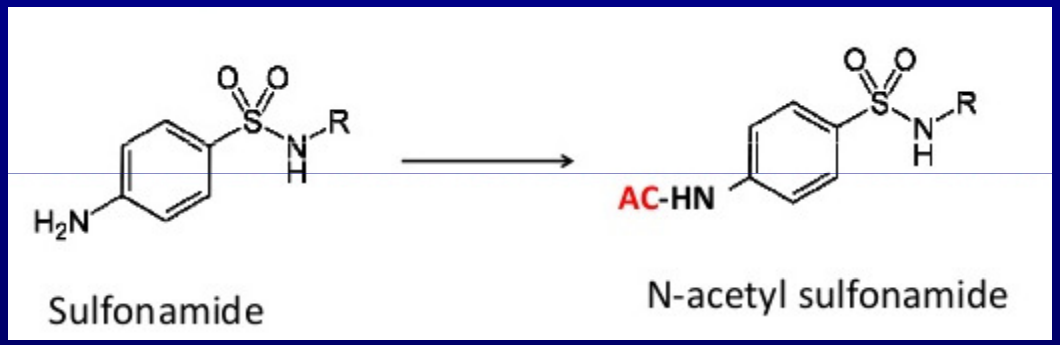
Un mecanism important este *acetilarea* sulfamidelor la funcţia aminică (întâlnită la sulfamidele clasice).

Acetilarea la funcţia aminică a sulfamidelor are *dezavantajul* că în urină metaboliţii precipită; în urina acidă putând forma chiar *microcristale* (care pot bloca tubii renali).

Acetilarea

este o cale importantă mai ales pt. sulfamidele vechi

Un avantaj al sulfamidelor pirimidinice (sulfadiazină, sulfamerazină, sulfadimidină) este că derivatul acetil este mult mai solubil, ca la alte sulfamide.



O cale importantă de metabolizare la sulfamidele retard este *glucuronoconjugarea* care permite formarea unor metaboliţi, cu eliminare uşoară.

Eliminare

Prin rinichi:

Sulfamida necuplată este excretată de glomerul, moleculele ionizate fiind excretate activ în tubii proximali.

Reabsorbţia:

se petrece în tubii uriniferi prin procese de difuziune pasivă a componentelor liposolubile neionizate.

Reabsorbţia sulfamidei are loc în tubuli prin difuziunea pasivă a compuşilor neionizaţi liposolubili.

Proporţia de medicament neionizată va fi dependentă de pK_a şi de pH - ul fluidului tubular.

Din punct de vedere al vitezei de eliminare renală, sulfamidele se împart în 6 categorii:

1. sulfamide cu eliminare ultrarapidă (Sulfatiouree/ Badional) - timp terapeutic util de 2-3 ore;

2. sulfamide cu eliminare rapidă (Sulfatiazolul)
- timp terapeutic util de 4-6 ore;

3. sulfamide cu eliminare medie (Sulfafenazolul, Orisul, Sulfametoxazolul, Gantanol, Sulfisomidina sau Elkosin)
- timp de menţinere în organism de 12 ore;

4. Sulfamide cu eliminare lentă

(Sulfamerazina, Sulfodimerazina, Sulfametinul, Bayrena, Sulfanetoxipirimidazina sau Retamid)

- care se elimină din organism după 24 de ore;

5. Sulfamide cu eliminare foarte lentă

(Sulfametoxipirazina, Longun sau Sulfalen)

- cu durată de acţiune în organism de 48 de ore;

6. Sulfamide cu eliminare ultralentă

(Sulfadimetoxipirimidina, Sulfadoxin sau Sulformetoxin)

- au timp util terapeutic de 72 de ore (în administrările orale la păsări atinge 5 zile).

- **În afară de eliminarea renală** după administrarea orală există şi cantităţi mai mici sau mai mari de sulfamide în ***fecale***, în funcţie de gradul de absorbţie, iar uneori în ***lapte***.

Uneori concentraţiile crescute din lapte pot produce probleme în industria brânzeturilor *oprind fermentaţia*. Se mai pot elimina prin *ouă*, eliminarea făcându-se atât în albuş cât şi în gălbenuş.

- **Riscul teoretic al sulfamidoterapiei este cristaluria ca urmare a precipitării sulfamidelor slab solubile în tubuli, pelvice şi uretere. Aceasta va cauza reducerea producţiei de urină, durere şi prezenţa albuminei în urină.**

Spectru

Cuprinde: coci Gram negativi şi Gram pozitivi (mai ales streptococi, stafilococi, pneumococi, bacterii Gram negative) şi Gram pozitive (B. anthracis, Pasteurela), Clostridium, B. mallei, în actinobaciloză, în actinomicoză şi asupra Corynebacterium spp.

Dau rezultate bune în: coccidioze aviare,

Nu sunt active în: rickettsioză, asupra virusurilor mici şi în cazul bacililor acido –alcoolo - rezistenţi.

Mod de acţiune

Bacteriostatic

Determină inhibiţia înmulţirii bacteriene, lezând uşor celulele bacteriene.

Aceasta va permite ulterior fagocitoza celulelor bacteriene.

- în prezenţa sulfamidelor fagocitoza este activată, celulele sunt mai vulnerabile.

Procesul de fagocitoză este atât de intens, încât nici nu se mai formează imunitate.

- Asocierea sulfamidelor cu potenţializatori de sulfamide dă efect bactericid.

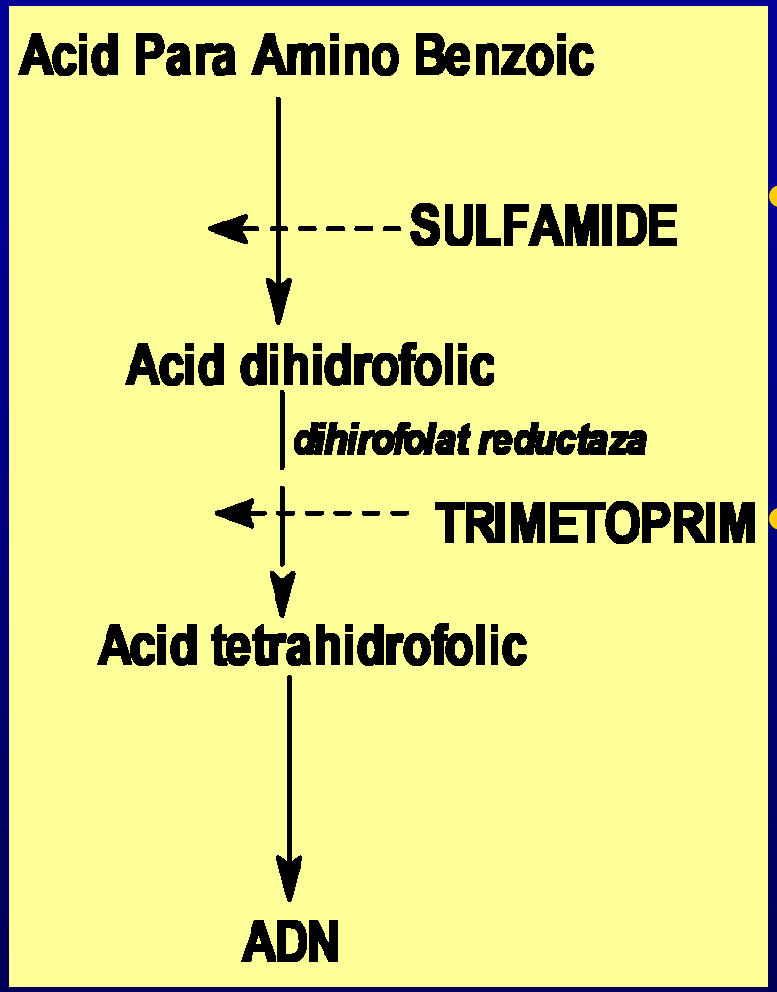
Acţiunea bacteriostatică este maximă în faza de multiplicare intensă a bacteriilor şi în special asupra germenilor de după multiplicarea de invazie.

Cea optimă este cea după faza logaritmică de înmulţire a bacteriilor prin sărăcirea de acid para-aminobenzoic şi folosirea prin substituţie a sulfamidelor.

Mecanism de acţiune

interferarea metabolică, a sintezei de ac. folic, dar există şi bacterii care nu necesită acţiunea APAB în formarea acizilor nucleici ci îşi pot lua compuşi metabolici gata sintetizaţi de către mediu (acidul folic).

molecula de sulfamidă este asemănătoare cu cea de acid para-aminobenzoic, atât ca dimensiuni, structură spaţială, distanţe interatomice şi distribuţia sarcinilor electrice.



Situri de acţiune a sulfamidelor şi trimetoprimului

- **Rezultat** = creşterea efectului şi transformarea din bacteriostatic în bactericid, exprimat prin creşterea indexului terapeutic de câteva ori.
- **de reţinut** că, combinaţia este antagonizată de către prezenţa timidinei (cu rol în deturnarea procesului de formare al ADN).

Mărimea moleculei de APAB

de 6,7 Å, comparativ cu 6,9 Å lungime şi 2,3 Å lăţime faţă de 2,4 Å la sulfamide.

Distribuţia spaţială:

asemănătoare când există substituiri la funcţia amidică, distribuţia atomică a sarcinilor electrice şi distanţele interatomice având rol important în distribuţia tridimensională.

Gruparea carboxil -COOH

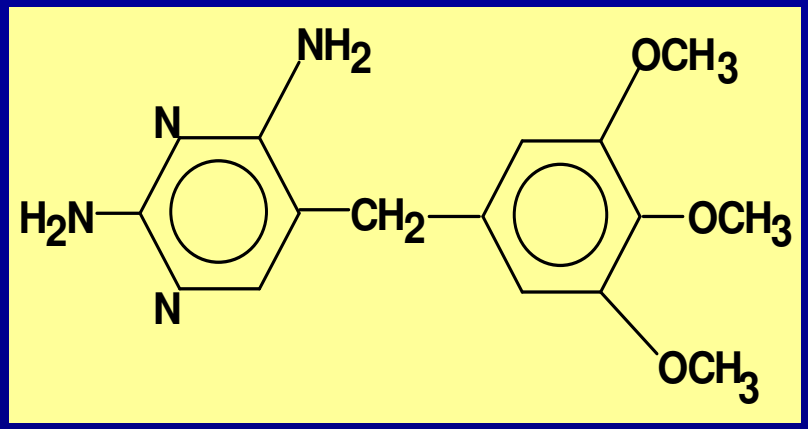
are un caracter electronegativ mai puternic decât cea sulfanil.

•Sulfamidele care au la azotul amidic un radical au asemănare spaţială mai mare cu APAB şi acest substituent influenţează mult acţiunea bacteriostatică

Sulfamide sistemice	Sulfamidele topice	Sulfamidele enterice
• Sulfanilamida (sulfamida mamă) • Sulfadimidina (sulfametazina) • Sulfadiazina • Sulfadimetoxina (sulfadoxina) • Sulfatiazolul	• Sulfacetamida • Sulfatioureea (Badionalul) • Neoxazolul • Sulfanilamida (sulfamida mamă)	• Sulfaguanidina, • Ftalilsulfatiazolul, • Ftalilsulfacetamida • Succinilsulfatiazolul,

Asociaţiile de sulfamide
(disulfamide şi trisulfamide)

- **Suzodil pulbere** - disulfamidă formată din Sulfametazină şi Sulfacetamidă în proporţie 1:1. Se administrează oral.
- **Suzotril pulbere** - trisulfamidă formată din Sulfatiazol, Sulfacetamidă şi Sulfadimidină sodică, în proporţie 1:1. Se administrează oral.
- **Suzotril injectabil** -o soluţie 30% care conţine Sulfacetamidă sodică 10p, Sulfametazină 10p, Sulfatiazol 10p, NaOH şi apă distiltă ad 100. Se administrează în injecţii **i.v.**



Trimetoprimul

principalul compus folosit chimioterapic şi potenţializator.

- **acţiune bacteriostatică, spectru apropiat de al sulfamidelor**
- **în bolile majore ale câinelui, pisicii şi animalelor de fermă**
- **bolile tractului: respirator, urinar, gastro-intestinal, genital.**

• Antifungicele

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

Infecţiile fungice se pot clasifica în infecţii:

a. sistemice,
b. superficiale.

Mod general de acţiune:

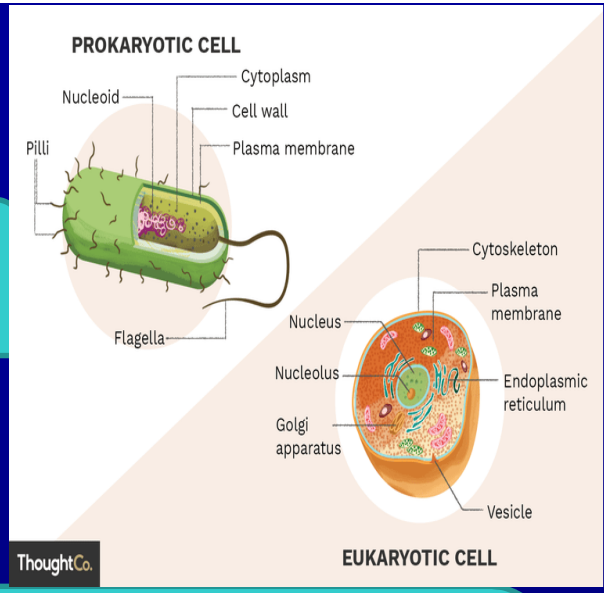
Topicele si sistemicele = asupra ciupercilor microscopice,
Acţiune: fungicidă sau fungistatică
Mecanism: blocarea enzimelor implicate în met. glucidic.

Antimicoticele se clasifica în:

cu acţiune topică ,
cu acţiune sistemică
cu activitate mixtă.

- **Agent antifungic**

este definit ca o substanță care **elimină selectiv fungii patogeni pentru gazdă**, cu toxicitate minimă pentru aceasta



- **Dezvoltarea de agenți antifungici noi**

progresul a fost lent (comparativ cu cercetarea antibacteriană)

- Cauze:

- **incidența scăzută în trecut a infecțiilor fungice** - creșterea incidenței infecțiilor fungice a condus la cercetări masive asupra agenților antifungici, după cum reiese din creșterea numărului de publicații începând cu anii 1960

- **fungii sunt organisme eucariote**, cu o relație evolutivă strânsă cu gazda umană sau animală, ceea ce complică obținerea unor antifungice eficiente și fără toxicitate

- **Dezvoltarea agenților antifungici devansată de cea a agenților antibacterieni**

consecință a structurii celulare a organismelor

- Bacteriile sunt **celule procariote -** oferă numeroase ținte structurale și metabolice care diferă de cele ale gazdei umane
- celula fungică este **eucariotă** - astfel majoritatea agenților cu toxicitate pentru fungi sunt de asemenea toxice pentru gazdă

Clasificarea agenților antifungici

- *Principalele criterii de clasificare ale antifungicelor* folosite în medicina veterinară sunt: **structura chimică**, **mecanismul de acțiune**, spectrul antimicotic și calea de administrare sau locul de acțiune.
- După ***structura chimică***

Clasa chimică	Medicament
	Griseofulvina
Poliene	Amfotericina B, Natamicina ,Nistatina
Azoli: Imidazoli	Clotrimazol, Econazol, Enilconazol, Ketoconazol, Miconazol, Parconazol
Azoli:Triazoli	Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol
Alilamine	Terbinafina
Tiocarbamați	Tolnaftat
Benzimidazoli	Tiabendazol

După *modul de acțiune*

Modul de acțiune / calea de administrare	
• **Antifungicele topice** **-Clasă și reprezentanți-**	• **Antifungicele sistemice** **-Clasă și reprezentanți-**
Antifungicele chimioterapice (fenol, hexaclorfenol, clorură de benzalconiu, fuxină, rezorcină)	Antibioticele antifungice (Griseofulvina [O], Nistatinul [O], Amfotericina B [IV, O])
Imidazolicele (Clotrimazol, Enilconazol, Econazol, Miconazol, Ketoconazol, Tiabendazol)	Imidazolicele (Ketoconazolul [O], Parconazol [O])
Acizii organici (acid undecilenic, caprilic, salicilic, acid benzoic)	Triazolii (Itraconazolul [O, IV], Fluconazolul [O, IV], Micetina, Voriconazol [O, IV], Posaconazol [O])
Tolnaftații (acidul benzuldazic)	Echinocandine (Caspofungin [IV], Anidulafungin [IV], Micafungin [IV])
Iodoforii	Antimetaboliți

După *mecanismul de acțiune*

Reprezentanți	Mecanism de acțiune
Azolele (Exemplu reprezentanți: clotrimazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol)	Acționează asupra căii de sinteză a ergosterolului prin blocarea activității 14-alfa-dimetilazei, ceea ce determină modificarea structurii și a permeabilității membranei fungice
Inhibitori ai biosintezei ergosterolului de tipul alilaminelor (Exemplu reprezentanți: naftifin, terbinafină, butenafină)	Inhibă biosinteza ergosterolului prin blocarea squalen epoxidazei
Polienele (Exemplu reprezentanți: amfotericina B, nistatin)	Acționează prin legare la nivelul membranei celulare, cu modificarea structurii și a permeabilității membranei fungice, prin legarea selectivă de ergosterol

După *spectrul antimicotic*

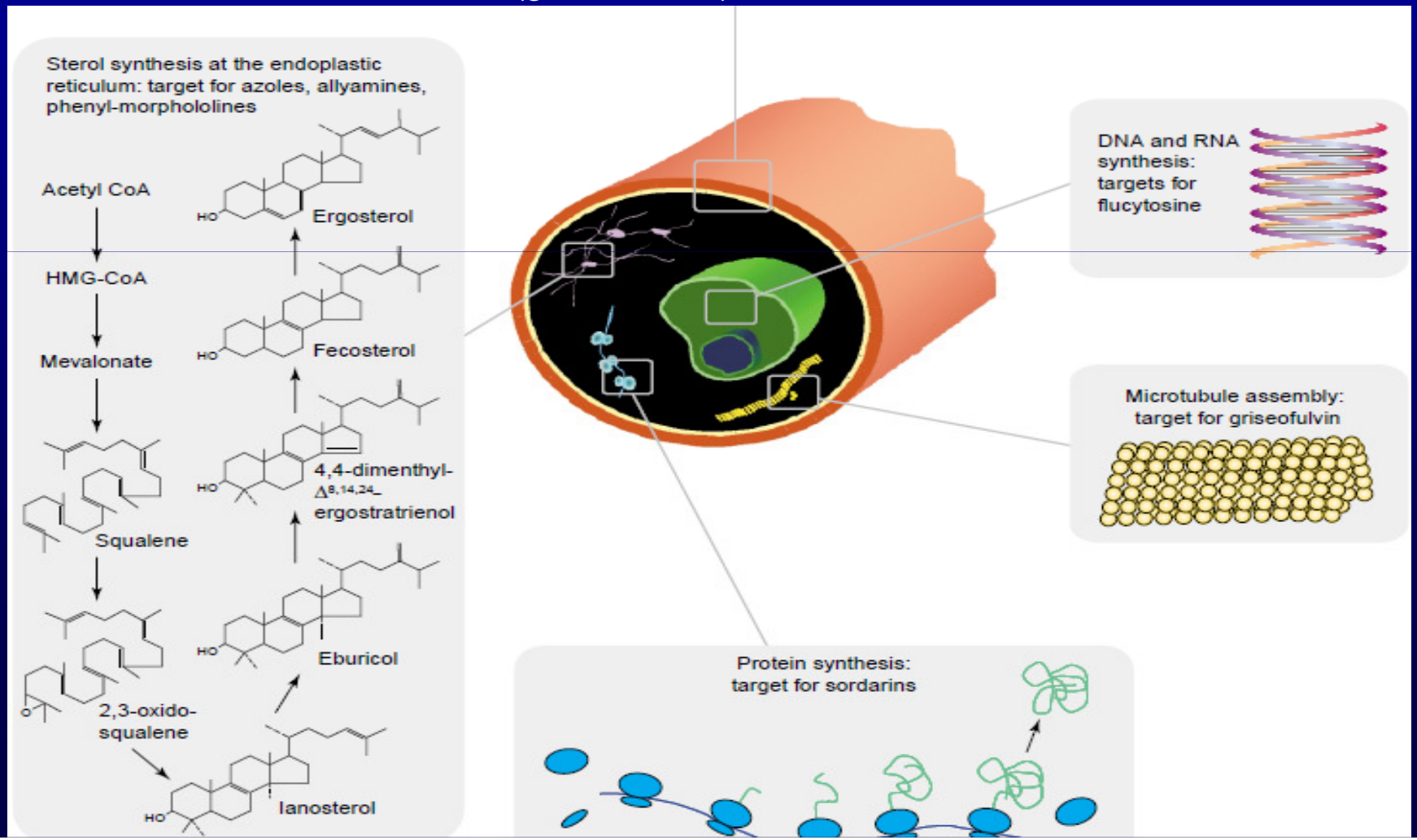
- 1. Cele cu spectru larg: amfotericina B, natamicina, ketoconazol, miconazol, econazol, fluconazol, itraconazol, terbinafina, naftitina, amarolfina, cicloprix.
- 2. Cele cu spectru îngust: griseofulvina, clotrimazol, flucitozina, haloprogin, tolnaftat.

• Locurile de acțiune de la nivelul celulei fungice

Ergosterolul este un sterol întâlnit în membrana celulară fungică (Antifungicele din clasa azolilor și alilaminelor)

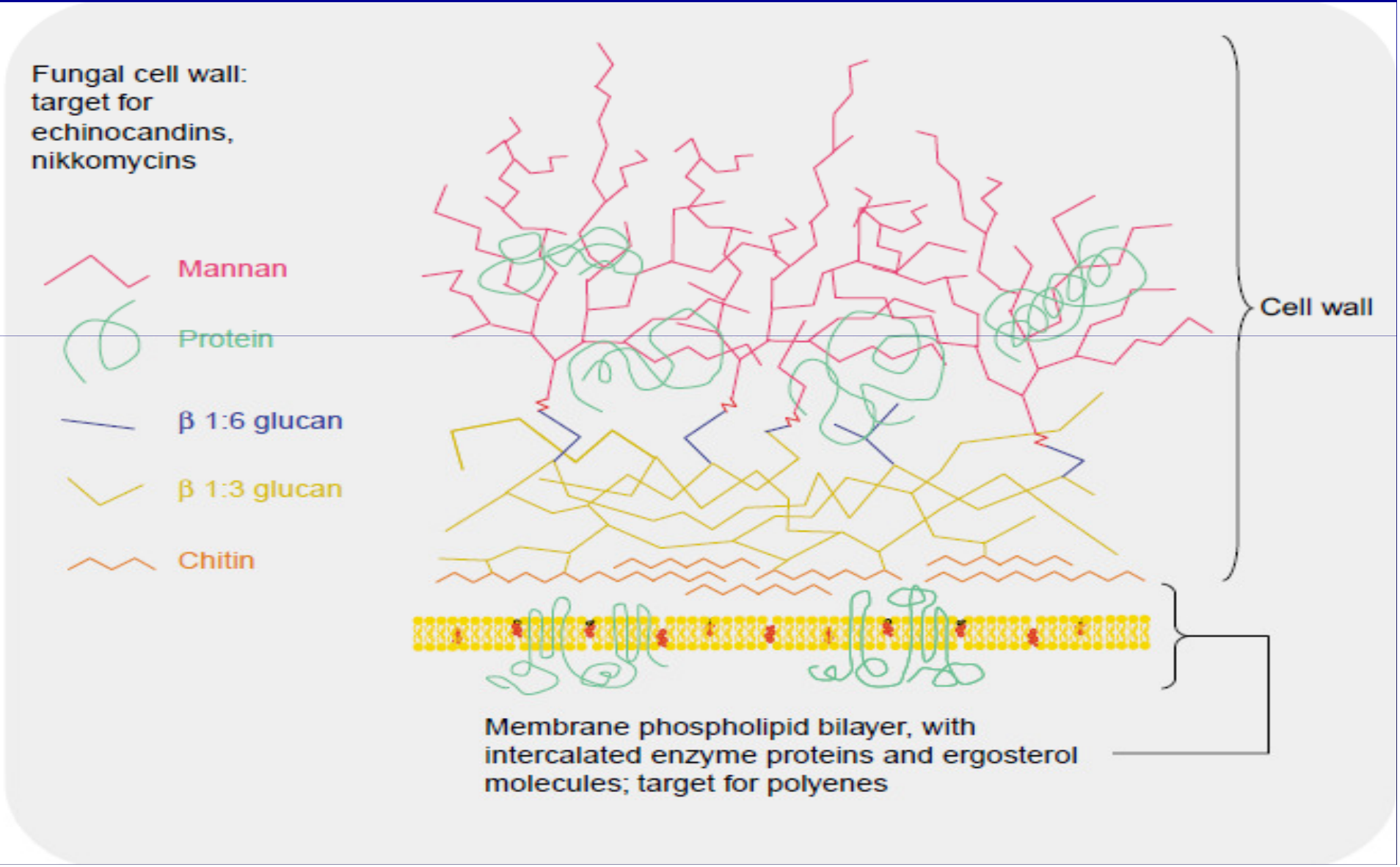
Inhibarea sintezei de **ADN** (flucitozină)

Inhibarea sintezei **microtubulilor** (griseofulvina)



Legarea ergosterolului (Antifungicele din clasa polienelor)

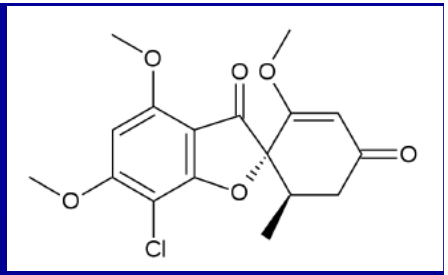
Echinocandinele acționează asupra complexului proteic responsabil de **sinteza a β -1,3 glucan**, prin blocarea enzimei glucan sintetază



GRUPE DE SUBSTANȚE ANTIFUNGICE
Sistemice

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

• Antibiotice antifungice: Griseofulvina



-Izolată (*Penicillium griseofulvum*) pentru prima dată în 1939 și comercializată din anul 1956

-compus puternic lipofil, bine absorbit pe cale orală (hrană bogată în lipide) și atinge concentrația terapeutică în piele și la nivelul foliculilor piloși

-Două forme farmaceutice: griseofulvină micronizată care conţine particule cu un diametru de 4 µm şi griseofulvină ultramicronizată ale cărui particule nu depăşesc diametrul de 1 µm.

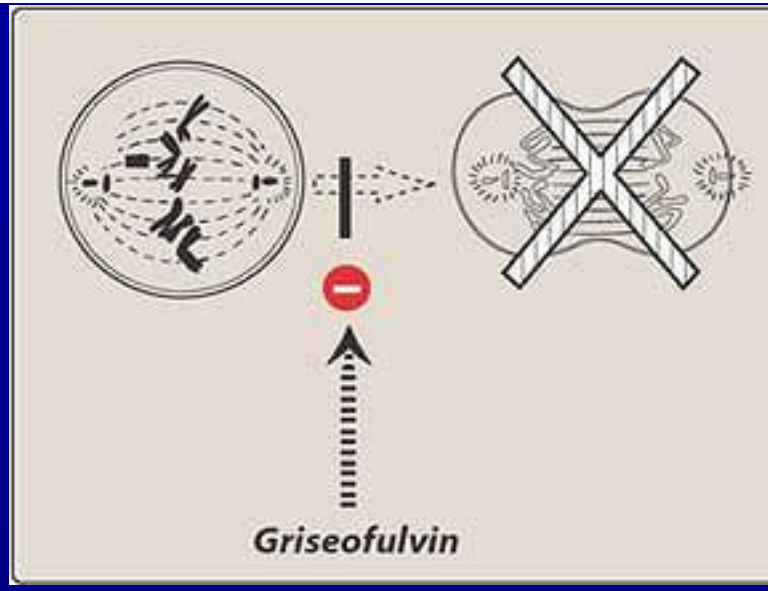
-Reducerea dimensiunilor particulelor crește disponibilitatea pentru absobție

-Timpul de înjumătățire plasmatic la câine este de 47 de minute (Harris și Riegelman 1969); Cu toate acestea, timpul de înjumătățire la locul de acțiune, în stratul cornos, este prelungit deoarece este legat strâns de keratinocite și rămâne în piele până când aceste celule sunt reînnoite

-Griseofulvina este metabolizată de ficat, pe cale *oxidativă*, prin demetilare şi *conjugare* cu acid glucuronic, rezultând metaboliți inactivi farmacodinamic, demetilgriseofulvină și glucuronidă.

-Mai puţin de 1% din medicament este excretat nemodificat prin urină

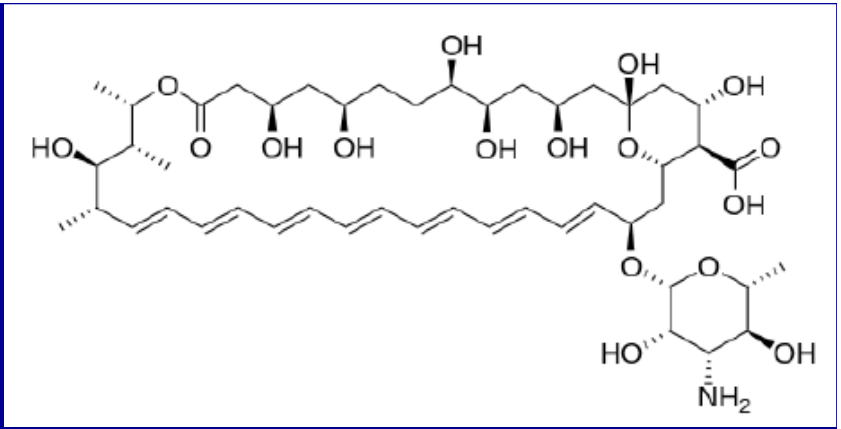
- După ce pătrunde în interiorul celulei, griseofulvina interferează sinteza microtubulilor ceea ce duce la inhibarea fusului mitotic (blocarea acestuia în metafază)
- Activitatea griseofulvinei este limitată la dermatofiți: *Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.*, și *Epidermophyton* și nu este eficace împotriva levurilor precum *Candida spp.* sau *Malassezia spp.*
- Griseofulvina acționează fungicid - după administrare pătrunde în zonele de cheratinizare a pielii, impregnează celulele precursoare de cheratină din stratul cornos al pielii, dar este eliminat din stratul cornos în termen de 48 până la 72 de ore
- Produsul de uz veterinar pentru animalele de companie este griseofulvina micronizată, tablete x 250 mg sau de 500 mg *Fulvicin*, la câine şi pisică în tratamentul dermatofiţiilor pielii, părului şi unghiilor



Medicament	Doză (mg/kg)	Interval (ore)
Griseofulvină micronizată	25	12
Griseofulvină ultramicronizată	15	12

- **Antifungice polienice**

Amfotericina B



-este un **antibiotic macrolidic din clasa polienelor** - produs de *Streptomyces nodosus*.

-Slab solubil în apă, caracter amfoter - poate forma săruri atât în mediul acid, cât și în cel bazic

-Aceste săruri sunt mult mai solubile în apă, dar activitatea antifungică este mai modestă, comparativ cu molecula mama

-Absorbția în tractul gastrointestinal este nesemnificativă, prin urmare aceasta trebuie administrată intravenos, local sau intratecal.

-Amfotericina B se leagă de proteinele serice (~95%), în principal β-lipoproteine

-Distribuția amfotericinei B se realizează în mai toate țesuturile, cu excepția: pancreasului, musculaturii striate, oaselor, umorii apoase și fluidelor: pleural, pericardic, sinovial și peritoneal

-Cele mai mari concentrații se găsesc în ficat, splină, rinichi și plămâni

-activitate **fungicidă sau fungistatică** în funcție de agentul patogen și de concentrație

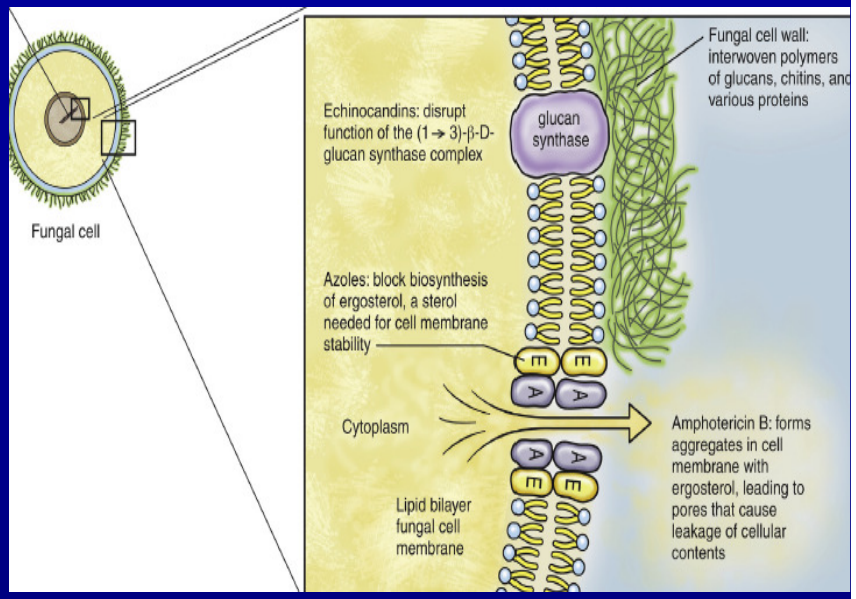
- prin legarea ergosterolului din membrana celulelor fungice și formarea unui complex capabil să modifice membrana celulară, cu formare de pori membranari care conduc la pierderi de ioni monovalenți și mai apoi la moartea celulelor

-alt mecanism implică o cascadă de reacții de oxidare precum și interacțiuni cu lipoproteine, ceea ce împiedică permeabilitatea membranară prin eliberarea de radicali liberi

-Fungii sensibili la Amfotericină B sunt *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida spp.*, *Mucor spp.*, *Sporothrix spp.* și diverse specii de *Aspergillus*.

-indicată în tratamentul candidozei și a altor micoze, mai ales generalizate

-Amfotericină B, sub formă de pulbere injectabilă, concentrație de 50 mg/fl. (aditivată cu deoxicolat de sodiu) cu denumirea comercială de Fungizone



Formulare	Protocol
Amfotericină B deoxicolat (calea IV)	Câini: 0,5 mg / kg în 250 până la 1000 ml D5W (volumul total de lichid administrat trebuie să se bazeze pe greutatea corporală și pe volemie). Se administrează IV timp de 4-6 ore. Pisici: 0,25 mg / kg în 30 ml de D5W și se administrează IV peste 30 minute până la 1 oră.
Amfotericină B deoxicolat	0,5 mg / kg (pisici) sau 0,8 mg / kg (câini) într-o pungă de 400 ml (pisici)

• *Antifungicele azolice:* Imidazolicele și Triazolii

-un spectru larg de activitate și sunt disponibile formulări topice, orale și intravenoase

-două categorii principale de medicamente antifungice azolice:

Medicamentele antifungice triazolice (itraconazolul și fluconazolul)

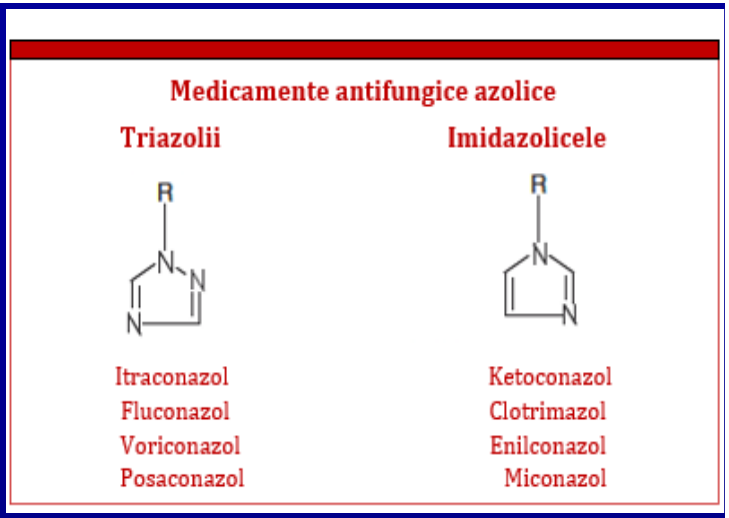
-biodisponibilitate orală crescută, sunt metabolizate mai lent și au un impact mai mic asupra sintezei sterolului la mamifere, decât imidazolii

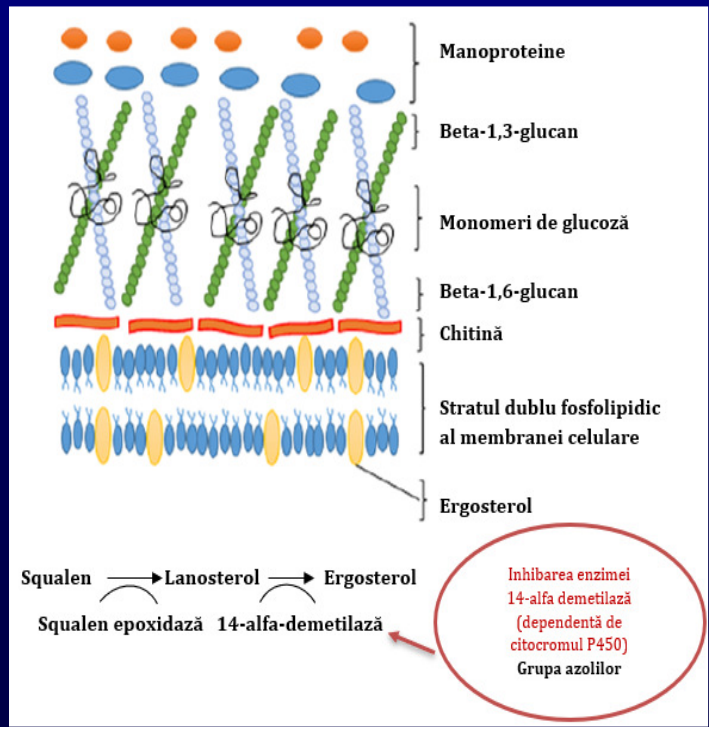
Din grupa imidazolilor, enilconazolul, clotrimazolul și miconazolul

- biodisponibilitate orală slabă și sunt utilizate topic pentru tratamentul micozelor superficiale

-efectul antifungic asupra membranei celulare a fungilor prin inhibarea sintezei ergosterolul, care este o componentă cheie a peretelui fungic.

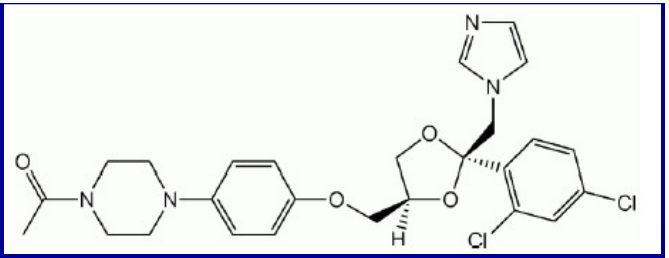
- acționează prin blocarea căii de sinteză a ergosterolului, inhibând activitatea enzimei 14-alfa-dimetilază, care catalizează conversia lanosterolului la ergosterol și se ajunge la o depleție de ergosterol și o acumulare de steroli de tip C14-metil în membrana citoplasmatică fungică





- ***Imidazolicele***

Ketoconazolul



-este un derivat imidazolic cu efecte fungicide şi fungistatice asupra dermatofiţilor, levurilor și unor fungi filamentoși care a devenit disponibil în 1979.

-compus extrem de lipofil, această proprietate duce la concentrații mari de ketoconazol în țesuturile grase și exudate purulente

-este relativ insolubil, cu excepția unui mediu acid, astfel nu este absorbit pe cale orală decât dacă există secreție acidă, cum ar fi după hranire

-se leagă puternic de proteinele plasmatice (> 98%), prin urmare nu atinge concentrații terapeutice în lichidul cefalorahidian, seminal sau ocular, dar se găsește în cantități apreciabile în lapte.

-este metabolizat în ficat prin dezalchilare oxidativă și hidroxilare aromatică în câțiva metaboliți inactivi, care sunt eliminați prin bilă și excretați odată cu materiile fecale. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 2-2,7 ore la câini

-acesta prezintă activitate antifungică crescută asupra speciilor de *Candida*, *Malassezia pachydermatis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, precum și majoritatea dermatofiților din genul *Microsporum Spp, Trichophyton spp. și Epidermophyton floccosum*

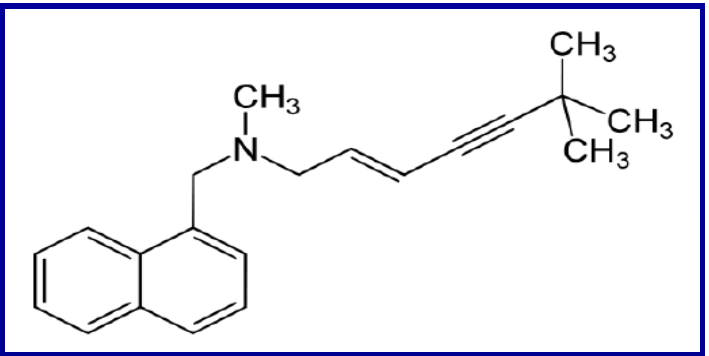
-produse comerciale disponibile: ketoconazol comprimate de 200 mg, denumire comercială Nizoral® sau șampon cu 2% ketoconazol

• Triazolii

Medicament	Doză (mg/kg)	Specie
Itraconazol	5	Câine, Pisică
Fluconazol	5-10 50 mg/pisică	Câine Pisică
Voriconazol	4-5	Câine
Posaconazol	5-10 5	Câine Pisică

Fluconazolul	Itraconazolul	Voriconazolul	Posaconazolul (Posatex)
-**Fungistatic** asupra ***Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Malassezia spp. și Blastomyces*** (spectrul cel mai îngust) -este **absorbit bine** indiferent de circumstanțe -**eliminat în principal pe cale renală** fiind excretat prin urină într-o formă active -disponibil sub formă de tablete, suspensie orală și sub formă de soluție injectabilă intravenoasă	- Activitate asupra: ***Candida, Aspergillus (avantaj), Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces, dermatofiți: Microsporum, Trichophyton. Malassezia, Sporothrix, Pythium*** -**absorbția bună** - este dependentă de pH-ul gastric și prezența alimentelor -Itraconazol capsule orale x 100 mg și soluție orală de 10 mg/ml	-nou reprezentant al triazolilor -Activitate asupra ***Candida spp., Aspergillus spp., Paecilomices spp., Scedosporium spp., Fusarium spp., Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans*** -**biodisponibilitate orală excelentă** -disponibil sub formă de tablete, suspensie orală și soluție pentru administrare intravenoasă într-o bază cu cu sulfobutileter-β-ciclodextrină pentru solubilizare	-nou reprezentant al triazolilor -**spectru larg de activitate** împotriva celor mai comuni fungi patogeni, precum ***Candida spp., Aspergillus spp., Paecilomices spp., Scedosporium spp., Fusarium spp., Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans*** -tablete, suspensie orală și soluție pentru administrare intravenoasă (cu sulfobutileter-β-ciclodextrină) - bună absorbție orală

• *Alilamine Terbinafina*



-Biodisponibilitatea orală la majoritatea speciilor de animale variază de la 31% la pisici, la peste 46% la câine, până la peste 85% la șoareci

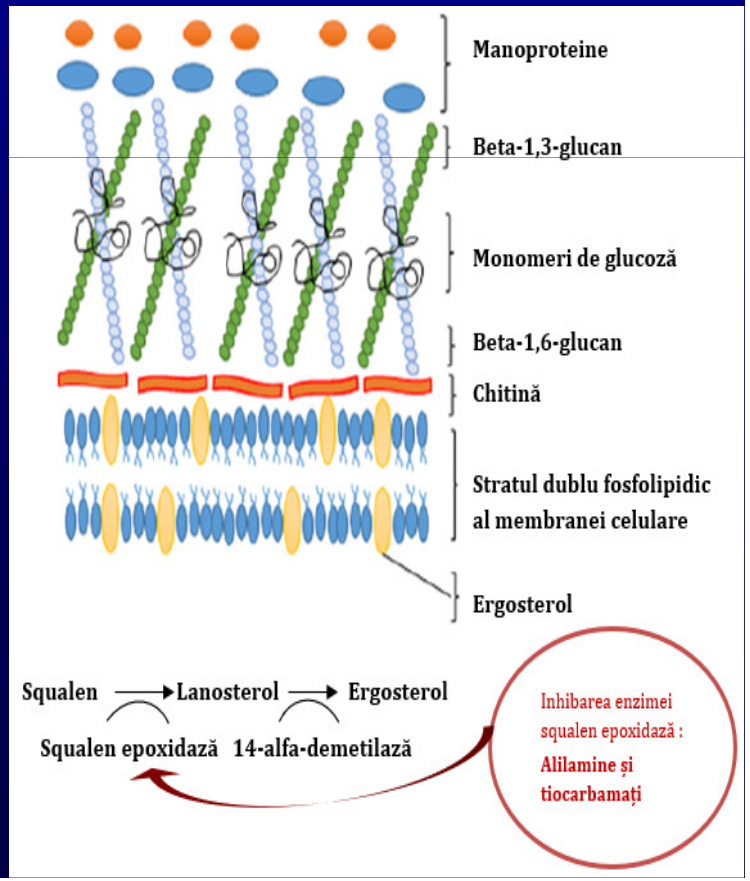
-Natura lipofilică a terbinafinei determină concentrații mari în țesuturi, cum ar fi stratul cornos al pielii și derm. Este excretată în sebum atingând concentrații mari în foliculii piloși, piele și unghii.

-Terbinafină prezintă un spectru larg de acțiune, acționează fungicid asupra *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.* și a unor specii de *Aspergillus*.

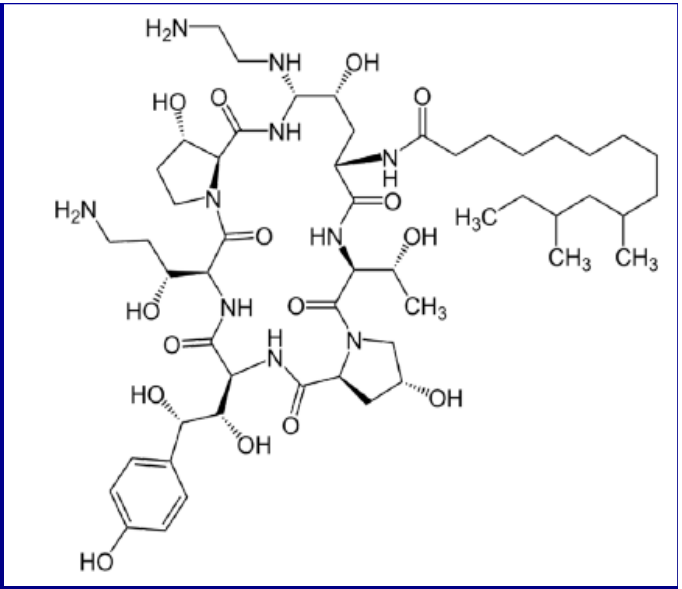
-De asemenea, este fungicid sau fungistatic împotriva *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida* spp. și *Malassezia spp.*

-Terbinafina acționează prin inhibarea 2,3-squalen-epoxidazei din membrana celulei fungice intervenind astfel în prima parte a sintezei de ergosterol, care este componenta esențială a membranei celulare fungice, având ca rezultat distrugerea celulei din cauza deficitului de ergosterol

-Produse Lamisil comprimate cu 250 mg terbinafină și Lamisil cremă cu 1 % terbinafină



• *Echinocandinele*



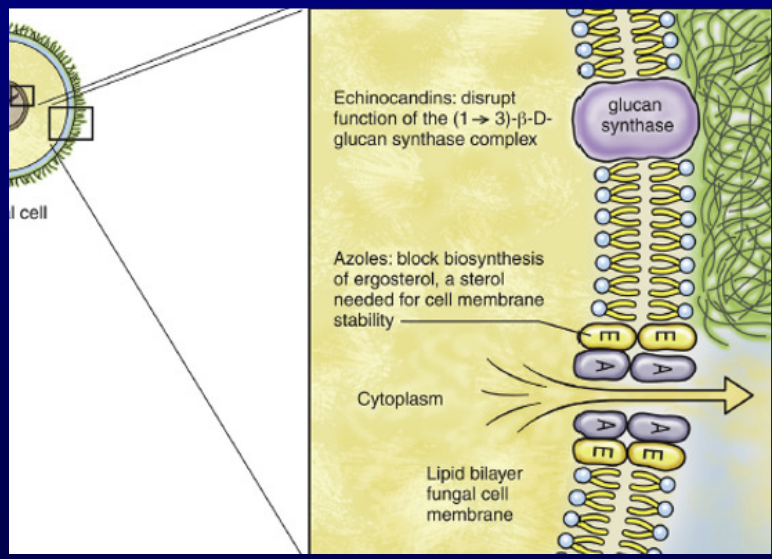
-Echinocandinele au fost descrise pentru prima dată în anii ’70 și sunt compuși care vizează peretele celulei fungice prin inhibarea selectivă a sintezei de beta-1,3-glucan

-Clasă restrânsă din punct de vedere al spectrului de activitate, este eficientă împotriva majorității speciilor de *Candida* și *Aspergillus spp*

-Din această clasă fac parte caspofungina, micafungina și anidulafungina

-Caspofungina se leagă în proporţie mare de albumină (97%). Eliminarea caspofunginei din plasmă este lentă, cu un clearance de 10- 12 ml/min.

-Datorită structurii sale, aceasta nu este absorbită oral, fiind disponibilă doar sub formă injectabilă



• *Antimetaboliții*

Medicament	Doză (mg/kg)	Interval (ore)	Specie
Flucitozina	25-50	6-8	Pisică

-Flucitozina este un agent antifungic sintetic, derivat fluorurat pirimidinic

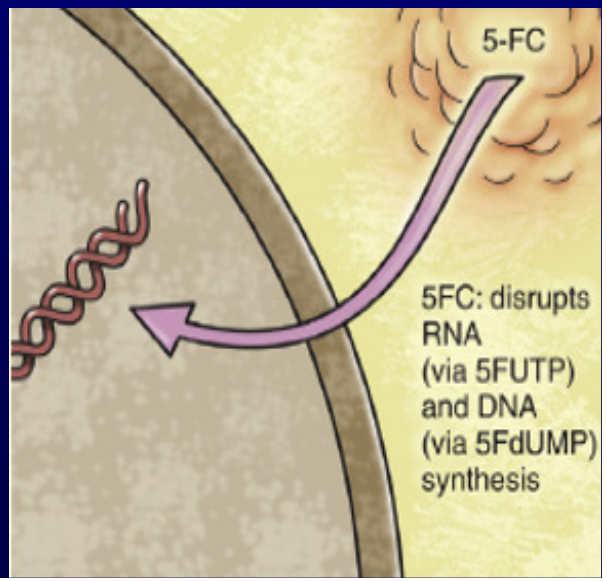
-se administrează pe cale orală

-absobție rapidă și completă din tractul gastrointestinal

-disponibilitatea flucitozinei poate fi influențată de prezența bolului alimentar, rata de absorbție a acesteia se reduce corespunzător cu cantitatea de alimente ingerată.

-pentru efectul antifungic, flucitozina trebuie să pătrundă în celula fungică cu ajutorul citozin-permeazei și să fie apoi transformată în forma activă, 5-fluorouracil (5-FU), de către o enzima citozin-dezaminază., apoi 5-FU este convertit fie în 5-fluorouridintrifosfat, care poate fi încorporat în ARN fungic ceea ce perturbă sinteza proteinelor, fie este transformat în fluorodeoximonofosfat, inhibitor puternic al timidilat-sintetazei care inhibă sinteza ADN-ului fungic

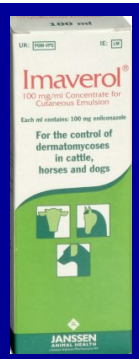
- are un spectru de activitate antifunică îngust, fiind activă împotriva *Cryptoccocus neoformans*, *Candida albicans* și *Cladosporium spp*.



GRUPE DE SUBSTANȚE ANTIFUNGICE

Topice

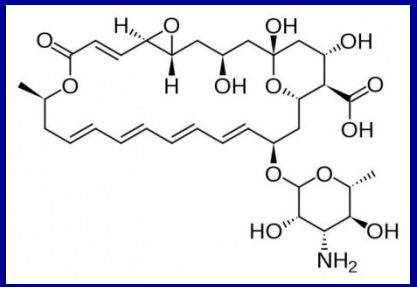
Prof. Dr. Romeo T. Cristina



• *Imidazolicele*

Enilconazolul (Imaverol)	Clotrimazolul (Canesten)	Miconazolul (Surolan)
-Activitatea antimicotică se manifestă față de ***M. canis, M. gypseum, Trichophyton mentagrophytes, T. verrucosum, Malassezia pachydermatis*** -Este utilizat ca **antimicotic topic, doză de 4 mg/kg,** în dermatofitozele ce afectează bovinele, cabalinele și câinii. -Produsul comercial se numește **Imaverol** fiind o soluție de 10% enilconazol pentru uz topic	-Clotrimazolul este limitat la utilizarea topică, deoarece după administrarea orală metabolismul produce concentrații nedetectabile ale medicamentului în plasma -Clotrimazolului prezintă un **spectru larg** cu activitate fungistatică/fungicidă dermatofiților: ***Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Epidermophyton floccosum, Microsporum canis, dar și asupra Candida spp., Aspergillus spp., Coccidioides immitis și Cryptococcus neoformans*** -disponbile preparate sub formă de cremă, ce conțin clotrimazol 1% (**Canesten**)	-**Miconazolul nitrat** se recomandă în tratamentul dermatofitozelor produse de *Epidermophyton floccosum, Microsporum canis, Trichophyton mentagrophytes, T. rubrum*, precum și a altor micoze produse de fungi filamentoși (*Sporothrix schenckii, Aspergillus fumigatus, Mucor spp., Cladosporium carrionii), levuri (Candida albicans, Malassezia spp.), fungi dimorfici (Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidiodes immitis, Paracoccidioides brasiliensis,)* - miconazolul este utilizat în special topic, fiind indicat în tratamentul **dermatofitozelor,** dar și în **otitele micotice sau mixte la carnivore** -Produse: **Miconazon nitrat 1%**

• *Antifungicele polienice*



Natamicina	Nistatinul
-**antibiotic polienic ciclic** produs de tulpini de *Streptomyces natalensis* care acționează asupra membranei celulei fungice, în mod similar cu amfotericina B -Natamicina este eficientă împotriva ***C. albicans, A. niger, Trichophyton spp., Epidermophyton floccosum, Microsporum spp., Acremonium spp.., Fusarium spp. și Pseudallescheria boydii*** -produs comercial utilizat este Mycophyt pulbere cu 100 mg natamicin/g, în fl.x 2 și 10 g produs de Intervet	-este un **antibiotic polienic** produs de ***Streptomyces noursei***, descoperit la începutul anilor '50 limitat la activitatea topică, deoarece sistemic produce toxicitate -administrat pe cale orală nistatinul nu se absoabe decât în cantități neglijabile iar pe cale parenterală este toxic. -poate fi administrat oral pentru terapia topică, în caz de candidoză orală sau intestinală -prezintă un **spectru de activitate larg**, fiind activ asupra ***Candida spp. cu localizare la nivelul mucoaselor, A. fumigatus, C. neoformans, T. beigelii*** -nistatin sub formă de suspensie orală cu 100 000 unități/ml în fl.x 5, 60, 473 și 480 ml, nistatin pulbere, comprimate sau unguente

- **Vă mulțumesc pentru atenție!**