

Uzul antibioticelor și despre chinolone în terapia veterinară

Use of antibiotics and about quinolones in veterinary therapy

Cristina T. Romeo, Doma O. Alexandru, Moșneang C. Laura

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

Cuvinte cheie: antibiotice, chinolone, importanță, uz veterinar

Key words: antibiotics, quinolones, importance, veterinary use

Rezumat

În România se fac eforturi pe scară largă în educarea medicilor veterinari practicieni pentru a face familiară și sublinia importanța și conduita europeană în legătură cu aspectele legate de prescripțiile veterinare, a problematicii reziduurilor, a rezistenței antibacteriene și a uzului judicios al medicamentelor de uz veterinar. În acest context, sinteza de față este o prezentare generală, o rememorare bibliografică necesară, utilă practicienilor veterinari în legătură cu antibioticele și chinolonele în special. Sunt prezentate sintetic: antagonismul bacterian, metodele de studierea eficacității antibioticelor, modul general de acțiune al antibioticelor, fenomenul rezistenței la antibiotice, fenomenele secundare și toxice produse de antibiotice ca în continuare să fie prezentate informații despre derivații acidului chinolon-carbonic (chinolonele), mecanism de acțiune, clasificarea și prezentarea principalilor reprezentanți, Indicații și contraindicații etc. Referatul este conceput în două părți unde se tratează antibioticele și mai apoi despre chinolone.

Abstract

In Romania are being done extensively efforts in the veterinarians education to emphasize the importance and the European regulations familiar behavior, relating to veterinary drugs prescribing, the issues of residues, of antibacterial resistance and of judicious use of the veterinary conditionigs. In this respect, the present synthesis presents an overview, a useful and necessary bibliographical remembrance to veterinary practitioner about antibiotics and quinolones in particular. Are summarized: bacterial antagonism, methods for studying the effectiveness of antibiotics, the mode of action of antibiotics, the phenomenon of resistance to antibiotics and toxic secondary phenomena caused by antibiotics, continued by information about quinolone-carbonic acid derivatives (quinolones) them action mechanism, classification and presentation of the main representatives, indications and contraindications, etc. Referate is conceived in two parts about antibiotics and about quinolones.

I. Despre antibiotice – generalități

Descoperirea antibioticelor a fost un salt în medicina modernă, cu ajutorul acestora practicienii sunt în măsură să oprească sau să ucidă 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 antibiotic, un fenomen în continuă creștere. Deasemenea relele practici și gestionarea incorectă au exacerbât situația (15, 32, 81).

Mai multe strategii sunt utilizate în prezent pentru a găsi noi compuși antibacterieni și strategii noi sunt în dezvoltare. 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.

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 (2, 9, 10, 18, 23).

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.

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

Termenul de *antibiotic* este folosit pentru o gama foarte largă de compuși atât naturali cât și semi-sintetici, care în general au un efect antibacterian, substanțe care distrug sau împiedică înmulțirea bacteriilor (11, 62).

Există antibiotice cu spectru larg iar altele care sunt specifice, acționând doar asupra unei singure tulpini bacteriene.

Antibioticele utilizate frecvent în terapia veterinară aparțin grupelor: peniciline, tetraciclone, macrolide, aminoglicozide, fenicoli, 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 (11, 17, 22, 62).

Din păcate încă mulți practicieni privesc tratamentul cu antibiotice ca pe o soluție unică, astfel acțiunea antibioticelor este mult limitată iar administrarea incorectă, poate face mai mult rău decât bine.

Fenomenul de *antagonism bacterian* a fost remarcat pentru prima oară de către Pasteur, care a observat că o cultură de *Bacillus anthracis* este oprită în dezvoltare în prezența bacilului pioceanic (11, 17, 22, 62).

Mecnikov a studiat antagonismul între unele culturi de *Penicillium* și bacterii în cadrul florei intestinale, între lactobacterii și cele de putrefacție.

Victor Babeș, în anul 1885, a studiat antagonismul bacterian în laborator și a fost primul cercetător care a propus fenomenul de antibioză în terapie.

Termenul de *antibiotic* a fost introdus pentru prima oară de către francezul Vuillemin iar primul antibiotic activ, benzilpenicilina, a fost descoperit de către

Fleming în 1926, ca inhibitor al creșterii bacteriene *in vitro*, dar penicilina G a fost utilizată în terapeutică, abia după ce, în 1940, Chain și Florey au reușit să izoleze sub formă pură penicilina cristalizată și să studieze calitățile.

Încercările pe subiecții umani au avut un succes răsunător și astfel, au inaugurat era antibioticelor. Cercetările care au urmat au avut ca finalitate apariția a numeroase antibiotice.

Astfel, în 1944 a apărut streptomina, descoperită de către Waksman, cloramfenicolul în 1947, clortetraciclina în 1948, penicilinele semisintetice în 1958, cefalosporinele în 1960, fluorochinolonele în 1980 etc. (11, 17, 22, 62).

Cercetările pentru a găsi noi surse de antibiotice sunt calate mai ales pe noi medicamente care să facă față cu succes fenomenelor de rezistență.

Sursele de agenți antibacterieni sunt: sinteză, metaboliți fungici (ex. *Penicillium spp.*, *Streptomyces spp.*), bacterii (*Bacillus spp.*) sau variante semisintetice ale unor produse naturale (ex. formarea amoxicilinei din benzilpenicilină).

Direcțiile de dezvoltare a cercetărilor în actualul deceniu legat de antibiotice sunt creșterea potenței împotriva unor organisme intens patogene (ex. *Pseudomonas spp.*) și studiul creșterii concentrațiilor de medicament în locuri de acțiune, greu de atins (articulații, SNC etc.) (23).

1.1. Clasificarea și caracterizarea generală a bacteriilor

Natura chimică a peretelui celular bacterian determină proprietățile sale tictoriale. În baza acestei bacteriile putând fi împărțite în cele două grupe, în funcție de culoarea adoptată de către microorganismele prin contactul cu anumiți coloranți.

Cea mai simplă distincție între ele este făcută după spectrul lor împotriva bacteriilor Gram negative (colorate în roșu) sau Gram pozitive (colorate în albastru violet) (45).

Prin metoda de colorare Gram, bacteriile Gram pozitive pot fi clasificate practice (cele care rețin colorant albastru violet și rămân așa după ce au fost spălate cu alcool, sunt clasificate ca și Gram pozitive, iar bacteriile, care dispar complet la spălarea cu alcool și apoi apar colorate în roșu de safranin, sunt identificate ca fiind Gram negative)(44).

Astăzi se cunosc câteva mii de precursori de antibiotice, dintre care peste 100 au o eficacitate terapeutică recunoscută¹.

O eroare este de-a egaliza termenul de Gram negativ cu enterobacteriaceele, acest grup fiind mult mai cuprinzător.

În **Tabelul 1** este redată clasificarea germenilor după tipul de colorație, iar în **Tabelul 2** sunt prezentate succint principalele genuri bacteriene prezente la animale și apartenența lor din punct de vedere al colorației

Tabelul 1**Clasificarea genurilor bacteriene**

Sursa: Murray și col., 2002 (45).
<http://micro.digitalproteus.com/pics/antibisites.jpg>

Coci aerobi Gram pozitivi	
Catalazo pozitivi	- <i>Micrococcus</i> - <i>Staphylococcus</i> - <i>Stomatococcus</i> - <i>Aerococcus</i> - <i>Alloiococcus</i> - <i>Enterococcus</i>
Catalazo negativi	- <i>Lactococcus</i> - <i>Leuconostoc</i> - <i>Pediococcus</i> - <i>Streptococcus</i>
Bacili aerobi Gram pozitivi	
Actinomicete cu perete celular	

¹Marea majoritate a testărilor de eficacitate sunt efectuate pe medii de cultură cu agar, însămnate cu organisme bacteriene standardizate. Cercetările permit o stabilire corectă și exactă a eficienței antibioticelor și este încă cea mai folosită și precisă tehnică biologică. Tehnicile moderne: spectrofotometria, spectrofluorometria și cel mai recent cromatografia lichidă (HPLC) sunt metode foarte exacte de apreciere dar încă, mai puțin sensibile în comparație cu metodele biologice, acestea rămânând încă tributare numeroaselor faze de purificare și preparare a probelor. Cea mai uzuală metodă de testare, aplicabilă este *metoda discului antibiotic* când rezultatul poate fi interpretat după 24-36 de ore de la recoltarea probelor. În condiții de teren această metodă poate fi adesea prea „lentă”, viața animalului fiind adesea în pericol. De aceea, dilema între a face tratamentul fără antibiogramă (este calea cea mai de urmat) și a aștepta rezultatul ei este alegerea terapeutului.

<i>Corynebacteriaceae</i>	- <i>Corynebacterium</i> - <i>Gordona</i>
<i>Nocardiaceae</i>	- <i>Nocardia</i> - <i>Rhodococcus</i> - <i>Tsukamurella</i>
<i>Mycobacteriaceae</i>	- <i>Mycobacterium</i>
Actinomicete fără perete celular	
	- <i>Actinomadura</i> - <i>Dermatophilus</i> - <i>Nocardiosis</i> - <i>Oerskovia</i> - <i>Rothia</i> - <i>Streptomyces</i> - <i>Tropheryma</i>
Actinomicete termofilice	
	- <i>Saccharomonospora</i> - <i>Saccharopolyspora</i> - <i>Thermoactinomyces</i>
Alți bacili Gram pozitivi	
	- <i>Arcanobacterium</i> - <i>Bacillus</i> - <i>Brevibacterium</i> - <i>Erysipelothrix</i> - <i>Gardnerella</i> - <i>Listeria</i> - <i>Turicella</i>
Coci, cocobacili, bacili Gram negativi aerobi	
Coci și Cocobacili	
	- <i>Branhamella</i> - <i>Moraxella</i> - <i>Neisseria</i>
Bacili	
	- <i>Citrobacter</i> - <i>Enterobacter</i> - <i>Escherichia</i> - <i>Klebsiella</i> - <i>Morganella</i> - <i>Proteus</i> - <i>Salmonella</i> - <i>Serratia</i> - <i>Shigella</i> - <i>Yersinia</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>	
<i>Vibrionaceae</i>	- <i>Vibrio</i>
<i>Aeromonadaceae</i>	- <i>Aeromonas</i>
<i>Plesiomonadaceae</i>	- <i>Plesiomonas</i>
<i>Campylobacteriaceae</i>	- <i>Arcobacter</i> - <i>Campylobacter</i>
<i>Helicobacteriaceae</i>	- <i>Helicobacter</i>
<i>Pseudomonadaceae</i>	- <i>Pseudomonas</i> - <i>Actinobacillus</i>
<i>Pasteurellaceae</i>	- <i>Haemophilus</i> - <i>Pasteurella</i> - <i>Acinetobacter</i> - <i>Bartonella</i> - <i>Bordetella</i> - <i>Brucella</i> - <i>Burkholderia</i> - <i>Capnocytophaga</i> - <i>Cardiobacterium</i> - <i>Eikenella</i> - <i>Francisella</i> - <i>Kingella</i> - <i>Legionella</i> - <i>Spirillum</i>
Genuri diverse	

	- <i>Stenotrophomonas</i> - <i>Streptobacillus</i>
Bacterii Gram pozitive și Gram negative anaerobe	
Coci Gram pozitivi	- <i>Peptostreptococcus</i>
Coci Gram negativi	- <i>Veillonella</i> - <i>Actinomyces</i> - <i>Bifidobacterium</i>
Bacili Gram pozitivi	- <i>Clostridium</i> - <i>Eubacterium</i> - <i>Lactobacillus</i> - <i>Mobiluncus</i> - <i>Propionibacterium</i> - <i>Bacteroides</i>
Bacili Gram negativi	- <i>Fusobacterium</i> - <i>Porphyromonas</i> - <i>Prevotella</i>
Bacterii cu importanță medicală majoră	
<i>Mycoplasmataceae</i>	- <i>Mycoplasma</i> - <i>Ureaplasma</i>
<i>Spirochaetaceae</i>	- <i>Borrelia</i> - <i>Treponema</i>
<i>Leptospiraceae</i>	- <i>Leptospira</i>
<i>Chlamydiaceae</i>	- <i>Chlamydia</i> - <i>Chlamydochlamydia</i>
Alte genuri cu importanță medicală	
	- <i>Coxiella</i> - <i>Ehrlichia</i> - <i>Orientia</i> - <i>Rickettsia</i>

Antibioticele sunt foarte diferite din punct de vedere al structurii chimice și al activității.

Cercetarea farmacologică a pus la dispoziție antibiotice de rezervă, care sunt gmenite să intre în terapeuțica curentă odată cu apariția rezistenței la structuri vechi (23).

Obținerea acestui grup (care în plus, posedă și calități antivirale) a fost o întreprindere dificilă, deoarece exista pericolul ca, datorită relației intime, celulele mamifer - virus colonizant, să fie afectate și celulele gazdei nu doar virusurile.

1.1.1. Structura generală a bacteriilor

Componentele citoplasmei

Bacteriile Gram pozitive și Gram negative au structuri interne similare, dar cele externe sunt foarte diferite.

Citoplasma celulei bacteriene conține *ADN-ul cromozomul, ARN-m, ribozomi, proteine* și desigur *metaboliți*.

Spre deosebire de eucariote, cromozomul bacterian este un inel unic, dublu catenar, care nu este conținut într-un nucleu ci într-o

zonă discretă cunoscută sub numele de *nucleoidă* (16, 45).

Pentru a menține conformația ADN-ului, *histonele* nu sunt necesare, iar ADN-ul nu formează *nucleosomi* (56).

Plasmidele, care sunt mai mici, circulare și extracromozomiale, pot fi, de asemenea, prezente. Acestea sunt cel mai frecvent întâlnite la bacteriile Gram negative, și, deși de obicei nu este esențială pentru supraviețuirea celulară, acestea conferă de multe ori un avantaj selectiv: rezistența la unul sau mai multe antibiotice. Lipsa membranei nucleare simplifică cerințele și mecanismele de control pentru sinteza proteinelor. În absența membranei nucleare, transcripția și traducerea vor fi cuplate.

Cu alte cuvinte, ribozomii se pot lega de ARNm, și proteinele pot fi realizate în timp ce ARNm este sintetizat și este încă atașat ADN-ului (16, 22, 45, 55).

Ribozomul bacterian

Este format din subunitățile 30S+50S, formând un ribozom 70S.

Acest lucru este diferit comparativ cu ribozomul eucariotelor 80S (40S+60S), proteinele și ARN-ul ribozomului bacterian fiind semnificativ diferite de cele ale ribozomilor eucariotelor și sunt ținte majore pentru medicamentele antibacteriene.

Membrana citoplasmatică are o structură lipidică bistratificată similară cu structura membranelor de la eucariote, dar nu are în compoziție steroli (ex. colesterolul), micoplasmele fiind o excepție de la această regulă (16, 22, 45, 55).

Membrana citoplasmatică este responsabilă pentru numeroase din funcțiile care pot fi atribuite organitelor eucariote.

Aceste funcții includ transportul de electroni și producerea de energie, care în mod normal sunt realizate în mitocondrii.

În plus, membrana conține proteine de transport care permit asimilarea de metaboliți și eliberarea de alte substanțe, pompe de ioni pentru a menține potențialul de membrană, precum și enzime.

O membrană citoplasmatică spiralată, lega și trage în afară cromozomii fiice în timpul diviziunii celulare (16, 22, 45, 55)

Tabelul 2

Prezentarea principalelor genuri bacteriene și apartenența lor

Sursa: Brander, 1991 (11).

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

Structura peretelui celular

Membranele citoplasmatică ale majorității procariotelor sunt înconjurate de straturi rigide de peptidoglican (mureină).

Excepția este constituită de către protoorganismele bacteriene aparținând genului *Archaeobacteria* (care conțin, fie pseudoglicani fie pseudomureine) și micoplasmalele (care nu au pereți celulari).

Deoarece peptidoglicanului conferă rigiditate, acesta determină și forma particulară a fiecărei celule bacteriene.

De asemenea, bacteriile Gram negative sunt înconjurate în plus de membrane exterioare (16, 22, 45, 55).

Diferențele importante în caracteristicile membranare ale bacteriilor sunt prezentate în Tabelele 3 și 4.

Tabelul 3

Componentele membranei bacteriene

Structura membranei bacteriene	
Structură	Constituenții
Membrana plasmatică Peretele celular	Fosfolipide, proteine, enzime, potențial membrană, transport
Gram pozitive	
Peptidoglicani	Lanțuri GlcNAc și MurNAc de glicani înălțate reticulat de peptide
Acidul teichoic	Poliribitol fosfat sau glicerol fosfat legat în rețea de peptidoglican
Acidul lipoteichoic	Lipide legate la acidul teichoic
Gram negative	
Peptidoglican	Membrană mult mai subțire comparativ cu bacteriile Gram pozitive
Spațiul periplasmic	Enzime implicate în transport, degradare și sinteză
Membrană externă	Fosfolipide cu acizi grași saturați
Proteine	Porine, lipoproteine, proteine de transport
Lipopolizaharide	Lipide A, inel central polizaharidic, antigene O
Alte structuri	
Capsule	Polizaharide (dizaharide, trizaharide) și polipeptide
Pili	Piline, adhezină
Flageli	Proteine motoare, flagelină
Proteine	Proteine M (ex. la streptococci)

Nota: GlcNAc = N-Acetilglucozamina;
MurNAc = acid N-acetilmuramic

Tabelul 4

Funcțiile generale ale membranei bacteriene
(Sinteză după: 16, 22, 45, 56)

Funcții ale membranei bacteriene	
Funcție	Component(e)
Rigiditatea structurală	Toate componentele
Delimitarea conținutului	Toate componentele
Bariera de permeabilitate	Membrana externă sau membrana plasmatică
Asimilare metabolică	Proteinele de membră și de transport periplasmic, porinele, permeazele
Producția de energie	Membrana plasmatică
Adeziune la celule gazdă	Pili, proteine, ac. teichoic
Recunoașterea imunitară a gazdei	Alte structuri externe
Evitarea recunoașterii de către gazdă	Capsule, proteina M
Sensibilitate la antibiotice	enzime sintetice peptidoglicanice
Resistență antibiotice	membrana externă
Motilitate	Flagella
Reproducere	Pili
Adeziune	Pili

În Figurile 1 și 2 sunt redată structura, componentele, precum și funcțiile generale ale peretelui celular, elemente esențiale care disting bacteriile Gram.

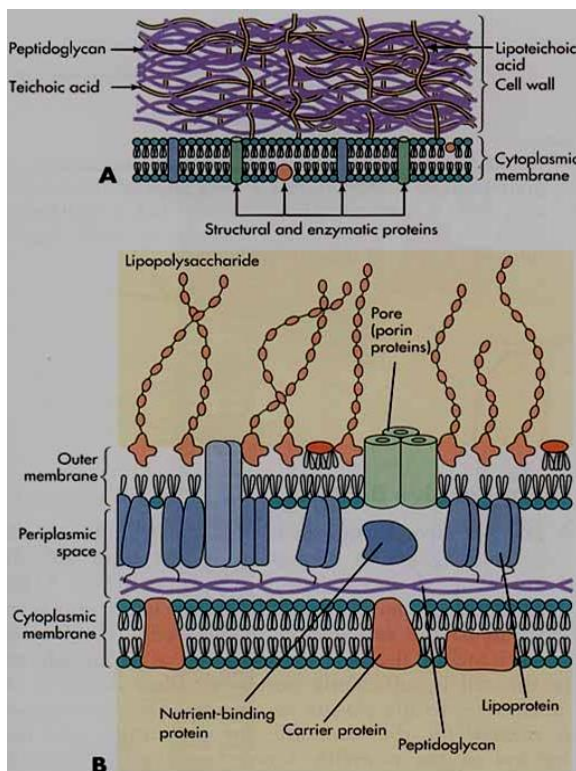


Figura 1. Compararea structurii peretelui celulelor bacteriene Gram pozitive și Gram negative

Sursa: Murray și col. (2002) (45).

<http://micro.digitalproteus.com/morphology2.php>

A, Bacteria Gram pozitivă, are o membrană grosă de peptidoglican care conține acizii teichoic și lipoteichoic.
B, o bacterie gram negativă, are un strat subțire și peptidoglicanului o membrană exterioară care conține lipopolisaccharide, fosfolipide, și proteine.

1.1.1.1. Structura bacteriilor Gram pozitive

O bacterie Gram pozitivă are un perete celular gros, multistratificat constând în principal din peptidoglicani (de la 150-500 Å) care înconjoară membrana citoplasmatică.

Peptidoglicanii constituie un exoschelet reticulat foarte similar în funcție cu exoscheletul insectelor, dar spre deosebire de acesta, peptidoglicanul celulei bacteriene este suficient de poros pentru a permite difuziunea metabolizilor spre membrana plasmatică.

Peptidoglicanii sunt structuri esențiale în replicarea și pentru supraviețuirea bacteriilor în condițiile ostile în care cresc în mod normal bacteriile (16, 22, 45, 55).

În timpul infecției, peptidoglicanul poate interfera fagocitoza, având rol mitogenic (stimulând mitoză limfocitelor) precum și o activitate pirogenă, inducând febra.

Peptidoglicanul poate fi degradat urmarea tratamentului cu lizozim.

Lizozimul, este o enzima prezentă în lacrimile și în mucusul uman, dar poate fi de asemenea produs și de către bacterii și alte organisme. Acesta are capacitatea de a degrada „coloana vertebrală”, compusă din glicani, a peptidoglicanilor, în absența peptidoglicanilor bacteriile succombând datorită diferențelor mari de presiune osmotică de pe fețele membranei citoplasmice și lizează.

Peretele celular la bacteriile Gram pozitive poate include și alte componente, cum ar fi: *acizii teichoic* și *lipoteichoic* precum și polizaharide complexe (denumite polizaharidele C), proteine, (ca de exemplu proteinele M prezente la streptococi și proteinele R prezente stafilococi) sunt asociate de asemenea cu peptidoglicanilor.

Acizii teichoici sunt polimeri de fosfați pe bază de polioli solubili în apă, care sunt legate covalent de peptidoglicani.

Acizii lipoteichoici conțin un acid gras și sunt ancorate în membrana citoplasmatică.

Aceste molecule se comportă ca antigeni de suprafață comuni, care fac diferența

dintre serotipurile bacteriene și au rolul de a facilita atașamentul față de alte bacterii, precum și de receptorii specifici prezenți pe suprafața celulelor de la mamifere (*fenomenul de aderență*).

Acizii teichoici sunt factori importanți în virulența bacteriană iar acizii lipoteichoici se răspândesc în mediu și în gazda deja slăbită și pot iniția activități similare endotoxicității (16, 22, 45, 55).

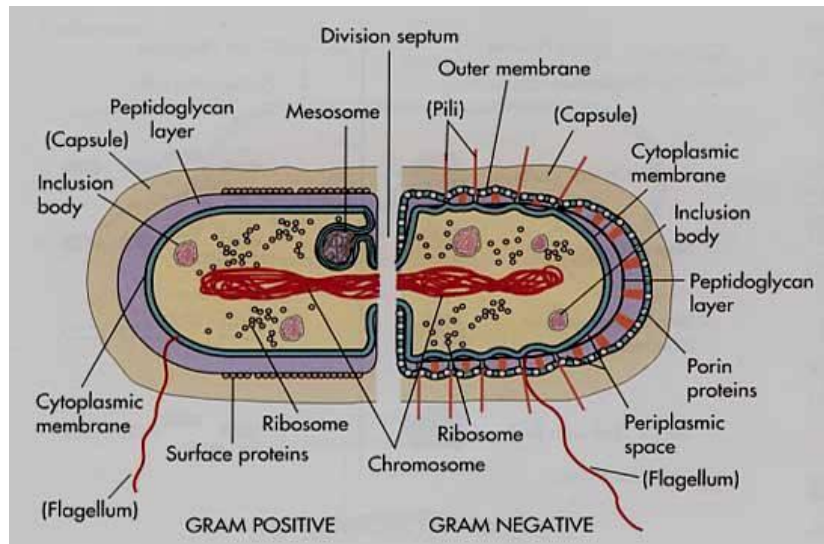


Figura 2. Prezentarea structurii generale a bacteriilor Gram pozitive și Gram negative.

Sursa: Murray și col. (2002) (44).

<http://micro.digitalproteus.com/morphology2.php>

Explicație: o bacterie Gram pozitivă are o membrană groasă de peptidoglicani (stânga) pe când o bacterie Gram negativă are o membrană subțire de peptidoglicani, dar prezintă o membrană exterioară (dreapta). Structurile aflate între paranteze nu se regăsesc în toate bacteriile.

1.1.1.2. Structura bacteriilor Gram negative

Atât structural cât și chimic structura pereților celulelor Gram negative este mult mai complexă decât a celulelor Gram pozitive. Un perete celular Gram negativ conține două straturi externe a membranei citoplasmice.

Intim membranei citoplasmice e un strat subțire de peptidoglican, care reprezintă doar 5%-10% din greutatea peretelui celular. În peretele celular al Gram negativilor nu există acizii teichoic sau lipoteichoic.

Peste stratul de peptidoglicani se găsește o membrană exterioară care este unică pentru bacteriile Gram negative.

Spațiul aflat între suprafața exterioară a membranei citoplasmice și suprafața internă a membranei exterioare este menționată ca fiind spațiul periplasmic.

Acest spațiu este un compartiment care conține o varietate de enzime hidrolitice, care sunt importante pentru celula pentru

scindarea macromoleculor mai mari în timpul metabolismului (16, 22, 45, 55).

Grupul de enzime de obicei include: *proteazele, lipazele, fosfatazele, nucleazele, și enzimele de degradare a carbohidraților*.

În cazul speciilor patogene de Gram negativi, mulți dintre factorii de virulență litici, cum ar fi: colagenazele, hialuronidazele, proteazele, și beta-lactamazele se găsesc în spațiul periplasmic. Acest spațiu conține de asemenea componente ale sistemelor de transport al glucidelor precum și alte proteine obligatorii pentru a facilita preluarea de metaboliți sau a altor compuși. Unele proteine de legare pot fi componente ale unui sistem de chemotaxis, care are capacitatea de a simți mediul extern al celulei (16, 22, 45, 55).

Spațiul periplasmic dintre membranele citoplasmice și exterior conține proteine sintetice, de transport și de degradare.

Membrana exterioară este unită cu membrana citoplasmică prin punctele de

adeziune și se atașează peptidoglicanului cu ajutorul lipoproteinelor. După cum s-a mai menționat, prezența membranelor exterioare este unică pentru procariotele Gram negative, membrana exterioară putând fi comparată cu un sac panză strâns rigid în jurul bacteriei.

Membrana exterioară menține structura bacteriană și constituie o barieră pentru moleculele mari (de exemplu lizozimul) și pentru moleculele hidrofobe. Aceasta oferă, de asemenea, protecție în condițiile adverse de mediu, cum ar fi de exemplu sistemul digestiv al gazdei (important pentru enterobacterii) (16, 22, 45, 55).

Membrana are o structură asimetrică bistratificată care diferă de orice alt tip de membrană biologică în structura exterioară a membranei.

Stratul interior conține fosfolipide care în mod normal sunt găsite în membranele bacteriene. Cu toate acestea, stratul exterior este compus în principal dintr-o moleculă bipolară (ceea ce înseamnă că are capete atât hidrofobe cât și hidrofile), denumită **lipopolizaharidă (LPS)**.

Cu excepția acestor molecule LPS, în procesul de sinteză, stratul exterior al membranei exterioare este singura locație în care pot fi găsite moleculele LPS. LPS, denumită și **endotoxina** este considerată un puternic stimulator al răspunsurilor imune. LPS activează celulele B și induce activarea macrofagelor și a altor celule pentru eliberarea: **interleukinei-1, interleukinei-6, factorului de necroză tumorală**, precum și altor factori. LPS poate provoca febra și poate cauza șocul.

Reacția Shwartzman (sau reacția de coagulare intravasculară diseminată) este urmarea eliberării unor cantități mari de endotoxine în sânge, LPS fiind răspândite de către bacterii în mediu și în gazdă.

De exemplu, *Neisseria meningitidis* dispersează cantități mari ale unui compus înrudit LPS, denumit **lipo-oligozaharida (LOS)**, răspunzătoare pentru febră și simptomele meningitei în această infecție. Varietatea

mare a proteinelor găsite în membranele exterioare ale Gram negativilor este limitată, dar mai multe proteine sunt prezente în concentrații mari, determinând un conținut total de proteine mai mare decât cel din membrana citoplasmatică.

Multe proteine pot traversa membrana lipidică bistratificată și astfel vor deveni proteine transmembranare.

Un grup din aceste proteine este cunoscut și sub denumirea de „**porine**”, deoarece acestea pot forma pori care să permită difuzia prin membrane a moleculelor hidrofile cu o masă mai mică de 700 daltoni.

În consecință, membrana exterioară și canalul porinic va permite trecerea metabolizilor și a antibioticelor mici hidrofile, în condițiile în care membrana exterioară este o barieră pentru antibioticele mari sau hidrofobe și pentru unele proteine (ex. 1-izozimul).

Membrana exterioară mai poate conține proteine structurale și moleculele receptorilor pentru bacteriofagi și a altor liganzi. Ea este conectată la membrana citoplasmatică prin puncte de adeziune și este legată de peptidoglicani de către lipoproteine.

Lipoproteinele sunt legate covalent la peptidoglicani și sunt ancorate în membrana exterioară. Locurile de adeziune oferă o cale membranoasă pentru livrarea componentelor nou sintetizate membranei exterioare.

Membrana exterioară este ținută strâns legată de către legăturile cationilor bivalenți (Mg^{+2} și Ca^{+2}) cu fosfații pe moleculele LPS și datorită interacțiunilor hidrofobe dintre LPS și proteine.

Aceste interacțiuni vor produce o membrană rigidă, puternică, care poate fi perturbată de către unele antibiotice (ex. polimixina) sau ca urmare a eliminării ionilor de Mg și Ca (urmarea chelatinizării cu acidul etilen-diamino-tetraacetic).

Adaosul în celule astfel tratate la lizozimului va determina apariția de **sferoplaste**, care la fel ca și protoplastele, sunt osmotic sensibile (16, 22, 45, 55).

1.2. Caracterizarea generală a antibioticelor

Bacteriostaticele

Acest grup cuprinde: tetraciclina, cloramfenicolii, macrolidele, lincosamidele, novobiocina și tiamulinele și produc oprirea creșterii bacteriene *in vitro*. *In vivo*, acest lucru înseamnă că, bacteriile se vor confrunta cu mecanismele de apărare specifică ale organismului gazdă, și deci, eficacitatea lor va fi dependentă de starea generală a animalului, vârstă, stare fiziologică etc. (11, 17, 22, 24, 43, 62).

Bactericidele

În acest grup amintim: betalactaminele, peniciline și cefalosporine, aminoglicozidele, polipeptidele, sinergistinele, neomicinele, framomicina, bacitracina, colistina, vancomicina etc. (11, 17, 22, 24, 43, 62).

In vitro acestea produc moartea celulelor bacteriene, și atunci când sunt utilizate în terapeutică nu au nevoie de ajutorul forțelor de apărare specifice ale organismului.

Din acest considerent ele sunt indicate mai ales în cazul animalelor epuizate, slăbite, la care sistemul imunitar este depresat (de ex. în cazul unor viroze severe) (11, 17, 22, 24, 43, 62).

În Tabelul 5 este redată o clasificare simplă a principalelor antibiotice după efectul lor antibacterian.

Tabelul 5

Clasificarea simplă a principalelor antiinfecțioase după efect

Bactericide	Bacteriostatice
Peniciline	Tetraciclina
Cefalosporine	Eritromicine
Aminoglicozide	Sulfonamide
Rifampicine	Novobiocina
Chinolone	Cloramfenicol
Monobactamice	
Polimixine	

Combi-națiunile de antibiotice

În terapeutică modernă cel mai adesea sunt utilizate combinații de antibiotice care vin să mărească spectrul antibacterian și să reducă eventualele doze periculoase ale

unor antibiotice, împiedicând în același timp și instalarea rezistențelor (10, 17, 22, 65).

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

O combinație antibiotică eficientă trebuie să respecte regulile:

1. Bactericid + Bactericid = **Sinergie** (ex. gentamicină + carbenicilină, penicilină + streptomycină)

2. Bacteriostatic + Bacteriostatic = **Adiție de efecte** (ex. eritromicină + tetraciclina)

3. Bacteriostatic + Bactericid = **Antagonism. Nu se aplică!**

Pericolul utilizării acestor grupuri de odată a fost demonstrat de nenumărate ori atât pe om cât și pe animale, cea mai frecventă eroare fiind utilizarea penicilinelor în asocieri cu tetraciclina. Luând în considerare *spectrul general* antibioticelor se pot clasifica în clasele (Tabelele 6 și 7):

β-Lactamine - *spectru îngust* de acțiune, cuprinzând coci G+, bacili G+ și coci G-. *Nu sunt active* față de bacteriile G-.

Acestea mai prezintă acțiune asupra actinomicetilor și spirochetilor. Unele peniciline de semisinteză (ampicilina, amoxicilina), care acționează și asupra bacteriilor G-.

Aminoglicozide - substanțe cu *spectru compensator față de β-lactamine*. Pe lângă cocii Gram+ și Gram⁻ sunt active și asupra bacteriilor Gram- și sunt active și față de cele G+, din acest motiv se asociază cu β-lactaminele. Ele sunt mai active și asupra acido-alcool rezistențelor (bacilul Koch).

Macrolide - sunt active asupra cocilor și bacililor Gram+ și puțin activă asupra cocilor Gram- și a bacteriilor Gram-. În spectrul lor macrolidele mai afectează și: actinomicetele, micoplazmele, unele protozoare și unele spirochete.

Sinergistine - sunt active asupra cocilor Gram+ și Gram-, baciliilor Gram+ și *nu sunt active* asupra bacililor Gram negative. Mai

acționează și asupra actinomicetelor, micoplasmelor și asupra unor protozoare.

Polipeptide ciclice - unele dintre ele (polimixina B, colistinul), sunt active asupra Gram- și asupra actinomicetelor, altele (bacitracina, tirotricina) sunt active asupra Gram pozitivelor.

Tetraciclina - au un *spectru larg* de activitate, fiind active asupra cocilor Gram pozitivi și Gram negativi, ricketсии, spirochete, micoplasme, actinomicete și asupra unor

protozoare. De asemenea, acționează și asupra virusurilor mari.

Cloramfenicoli - *spectru larg* de acțiune, asemănător cu cel al tetraciclinelor, dar acționează mai puțin asupra actinomicetelor.

Acțiunea asupra ricketșiilor este mai puternică, iar asupra micoplasmelor și protozoarelor mai slabă.

Acțiunea cloramfenicolilor se extinde și asupra virusurilor mari.

Tabelul 6

Antibioticele: spectrul microbial general și antibiotice asociate lui
(Sintează după: 11, 17, 22, 24, 62)

Antibioticul	Genul	Gram pozitivi							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

În Tabelul 7 este prezentată o clasificare exhaustivă a principalelor medicamente cu activitate antiinfecțioasă.

Tabelul 7

Principalele medicamente antiinfecțioase utilizate în medicină

(Sursa: L. Cordiés Jackson și col. (2006)(16).
http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act198.pdf)

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

	Flucloxacilina Oxacilina
Tip B	Meticilina
Tip C	Nafcilina
Ampicilina	Hetacilina Melampicilina
Esterii de Ampicilină	Bacampicilina Levampicilina Pivampicilina Talompicilina
Ampicilina (în asocieri)	Amoxicilina Cicloxicilina Epicilina Mecilina Pivmecilina Ureidopenicilina Apalcilina
IV. Peniciline cu spectru larg	V. Peniciline active asupra lui <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Azlocilina Mezlocilina Piperacilina Carboxipenicilina Carbenicilina

	Caxfecilian	
	Carindacilina	
	Ticarcilina	
	Sulbenicilina	
VI. Peniciline	Foramidocilina	
Betalactamazo rezistente	Temocilina	
II. Cefalosporine (*)		
	Cefazaflur	(G.1)
	Cefazolina	(G.1)
	Ceforadina	(G.1)
Grup I.	Ceftazol	(G.1)
(Generația I-a)	Cefasetril	(G.1)
	Cefaloridina	(G.1)
	Cefalotina	(G.1)
	Cefaprin	(G.1)
	Cefaclor	(G.1)
	Cefadroxil	(G.1)
Grup II.	Cefatrizina	(G.1)
(Generația I-a)	Cefroxadina	(G.1)
	Cefalexina	(G.1)
	Cefaloglicina	(G.1)
	Cefaridina	(G.1)
	Cefamandol	(G.2)
	Cefbuperazona	(G.2)
	Cefmetazol	(G.2)
Grup III	Cefodizim	(G.2)
(Generația a II-a și a III-a)	Cefonicid	(G.2)
	Cefotiam	(G.2)
	Cefoxitin	(G.2)
	Cefuroxim	(G.2)
	Cefotetan	(G.3)
	Cefepim	(G.3)
	Cefetamet	(G.3)
	Cefmenoxim	(G.3)
	Cefodizim	(G.3)
Grup IV	Cefotaxim	(G.3)
(Generația a III-a și a IV-a)	Cefpirom	(G.4)
	Cefpodoxim	(G.3)
	Ceftazidim	(G.3)
	Ceftizoxim	(G.3)
	Ceftriaxona	(G.3)
	Latamoxef	(G.3)
Grup V	Cefixim	(G.3)
(Generația a III-a)	Ceftibuten	(G.3)
	Cefoperazona	(G.3)
Grup VI	Cefpimizol	(G.3)
(Generația a III-a)	Cefpiramida	(G.3)
	Cefsulodin	(G.3)
III. Betalactamice moderne		
	Imipenem	
Carbapeneme	Imipenem + Cilastatin	
	Meropenem	
	Thienamicim	
Monobactame	Aztreonam	
	Carumonan	
	Tigemonan	
	Amoxicilină + Ac. clavulanic	
Inhibitori de	Ampicilin + Subbactam	
betalactamaze	Ticarcilina + Ac. clavulanic	
	Piperacilina + Tazobactam	
	Acidul halopenicilinic	
IV. Macrolide		
	Azitromicina	
	Claritromicina	
	Eritromicina	
	Josamicina	
	Kitasamicina	
	Midecamicina	
	Miocamicina	
	Micinamicina	
	Oleandomicina	
	Rosaramicina	

	Roxitromicina
	Spiramicina
V. Tetraciclina	
	Clortetraciclina
	Clomociclina
	Demeclociclina
	Doxiciclina
	Limeciclina
	Metaciclina
	Minociclina
	Oxitetraciclina
	Rolitetraciclina
	Tetraciclina
VI. Cloramfenicoli	
	Cloranfenicol
	Tianfenicol
VII. Aminoglicozide	
	Streptomicina
	Neomicina
	Kanamicina
	Gentamicina
	Tobramicina
	Amikacina
	Dibekacina
	Habekacina
	Isapemacina
	Kasugamicina
	Netilmicina
	Paramomicina
	Spectinomocina
	Trospectomicina
	Dihidroestreptomicina
VIII. Sulfonamide	
De uz general (vechi)	Sulfataiazol
	Sulfadiazina
	Sulfadimidina
	Triplesulfa
Solubile cu	Sulfafurazol
utilizare urinară	Sulfametizol
	Sulfasonidina
Cu solubilitate	Ftalilsulfataiazol
scăzută	Succinilsulfataiazol
	Sulfaguanidina
	Sulfaloxatul de calciu
	Sulfametoxazol
Activitate	Sulfametoxipiridozina
retard și medie	Sulfadimetoxina
	Sulfadoxina
	Sulfametopiracina
Cu activitate topică	Sulfasolazina
	Sulfadiazina
	Mafenid
IX. Diaminopirimidine	
	Co-Trimazine
Diaminopirimidine	Co-Trimoxazol
de asociere	Pirimetamina
	Trimetoprim
X. Lincosamide	
	Lincomicina
	Clindamicina
XI. Polipeptidice	
Ciclopeptidice	Bacitracina
	Gramicidina
Polimixine	Colistina sulfat
	Colistina sulfometat
	Polimixina B
Depsipeptidice	Pristinamicina
	Daptomicina
Glicopeptidice	Telcoplamina
	Vancomicina

XII. Metronidazoli	
Nitroimidazoli și Nitrotiazoli	Metronidazol Omidazol Tinidazol Niridazol
XIII. Chinolone	
Chinolone clasice	Acrosoxacina Cinoxacina Ácid nalidixic Ácid oxolinic Ácid pipemidic Amifloxacin Ciprofloxacina Difloxacina Enoxicina
Chinolone fluorinate	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 Aciclovir Ganciclovir Idoxuridine
Nucleosidele	Ribavirina Trifludina Vidaradina Zidovudina
XVIII. Agenți cu antibiotici în studiu	
Bezimidazoli	Hidoxibentil-benzimidazol Enviroxine B-Diketone
Agenți de chelatare	Acid fosfonic Foscarnet Acid fosfonacetic
Agenți Inmunomodulatori	Imutiol

Interferoni inductori	Timopentin Ampligen Pirimidinone Arabinosida Citarabin Vidarabin monofosfat 2' 3' Dideoxinucleosida
Nucleozide	Dideoxicitidina 2' 3' Dideoxiinosina 2' Deoxiribosida E-5 (2-Bromovinyl) 2'- Deoxiciridina
Nucleozide glucid substituie	Fluoriodoaracitosin 2' - Fluoro - B5 - Metilaran
Thiosemicarbazona	Metisazona Rifabutin Antiminitungstat
Agente diverse	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 largă 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 enterobacteriei, dar foarte activă împotriva Pseudomonas aeruginosa, cu rezistență la o gamă largă de beta-lactamaze.

1.2.1. Antimicrobiene utilizate la animale de companie

Studiile au arătat că la animalele de companie (câine și pisică) cel mai frecvent sunt utilizate beta-lactaminele (penicilina, amoxicilina, ampicilina, cefalexina) reprezentând 67% din cazuri (27, 44, 48, 69)

Aceste antibiotice fiind identice și utilizate frecvent și în uzul uman sunt cunoscute proprietarilor de animale astfel că pot exista situații când ambii om - animal pot fi tratați cu același antibiotic în același timp (49, 50).

În Tabelul 8 sunt prezentate antibioticele cel mai frecvent prescrise și utilizate la câine și pisică

Tabelul 8

Antibiotice
prescrise și utilizate frecvent la câine și pisică

Sursa: Murphy (2010) (44),

cit. Antimicrobial Resistance Learning Site

http://amrls.cvm.msu.edu/species-specific/pet/antimicrobial-use-and-resistance-in-companion-animal-medicine/4.-classes-and-types-of-antimicrobials-used-in-small-animal-practice

	Câine	Pisică
Cefalexină	33%	Ac.amoxicilin-clavulanic 40%
Ac.amoxicilin-clavulanic	16%	Cefovecină 17%
Metronidazol	16%	Floroquinolonă 12%
Floroquinolone	7%	Clindamicin 7%
Alte antibiotice	5%	sau mai puțin
Pe tipuri de afecțiuni		
	Câine	Pisică
Cutanate		
Amoxicilină	4%	25%
Acid amoxicilin-clavulanic	14%	67%
Cefovecină	6%	22%
Cefalexină	67%	0
Floroquinolone	4%	6%
Alte antibiotice		3% sau sub
Renale		
Amoxicilină	6%	7%
Acid amoxicilin-clavulanic	38%	55%
Cefovecină	6%	10%
Cefalexină	13%	0
Floroquinolone	19%	27%
Alte antibiotice		3% sau sub
Gastro-intestinale		
Acid amoxicilin-clavulanic	0	12%
Metronidazol	71%	50%
Tilozină	13%	0
Alte antibiotice		10% sau sub
Respiratorii		
Acid amoxicilin-clavulanic	18%	37%
Cefovecină	4%	11%
Chloramphenicol	14%	0
Doxiciclin	11%	11%
Floroquinolone	15%	20%
Alte antibiotice		10% sau sub

1.2.2. Moduri fundamentale de acțiune ale antibioticelor

Poate fi:

- *gemistatic*,
- *gemicid*,
- *germilitic* (adică *bacteriolitic*).

După mecanismul de acțiune asupra structurii bacteriene, agenții antibacterieni sunt împărțiți în mai multe grupuri, redate sintetic în Tabelul 9 (11, 13, 14, 16, 17, 22, 24, 28, 43, 62).

Tabelul 9

Clasificarea antibioticelor după mecanismul de acțiune principal al antibioticelor

Mod de acțiune principal	Antibiotic
Inhibitor al sintezei peretelui celular	Penicilina
	Cefalosporina
	Vancomicina
	Fosfomicina
	Tercoplanina
	Bacitracina
	Cloramfenicol
	Tetraciclină
	Aminoglicozidele
	Lincomicina
Inhibitor al sintezei proteice	Eritromicina
	Chinolonele
	Sulfonamidele
	Rifampicina
	Trimetoprim
	Trimetoprimul
	Etambutolul
	Izoniazida
	Polimixina
	Colistina
Care afectează permeabilitatea membranei celulare	Nistatina
	Anfotericina B

1.2.2.1. Antibioticele care inhibă sinteza peretelui celular

Acestea acționează afectând sistemele enzimatică care intervin în sinteza peretelui bacterian, de obicei în stadiile de finalizare a peretelui bacterian. Peretele *mucopeptidică*, este format din două formațiuni principale:

- una paralelă, cu marginea celulei bacteriene formată din lanțuri polizaharidice prin alternarea moleculelor de N-acetil glucozamină și de acid acil muranic, care-i conferă peretelui dimensiunea de 100-500 Å;

- a doua structură formează punți perpendiculare pe acestea și sunt legate de acestea, cu structură peptidică, având țesătură densă care asigură rezistența peretelui la șocul osmotic (permițând astfel rezistența celulei la presiuni osmotice de până la 12 atmosfere).

Un asemenea perete celular este absent în cazul celulelor de la mamifere și de aceea agenții care acționează asupra lui vor fi inofensivi asupra acestora (11, 17, 22, 62).

Când concentrațiile de antibiotic sunt crescute, membrana celulară bacteriană este denudată progresiv de structura externă și peretele celular va fi tot mai slab.

În acest moment datorită presiunii osmotice poate surveni moartea celulei.

Sunt situații când, deși expusă la antibiotic, membrana celulară rămâne intactă

și continuă să crească. Totuși, prin peretele celular slăbit pot apărea expansiuni acoperite de membrană, cunoscute sub denumirea de *protoplaste* (expansiune ce reține elementele celulei-perete denumită *sferoplastă*).

De asemenea, mai pot apărea celule gigant și rupele ale peretelui bacterian urmate de bacterioliză (11, 13, 17, 22, 62).

Interferarea β -lactaminelor în sinteza peretelui celular va duce la imposibilitatea integrării acidului muramic sau acetil muramic în peretele bacterian (mucopptide întâlnite mai ales la organismele Gram pozitive) vor bloca transpeptidaza, (care sintetizează punțile peptidice) și astfel peretele va deveni slab, vulnerabil și sensibil la presiunea osmotică.

Majoritatea antibioticelor care acționează asupra peretelui bacterian, interferează cu stadiile finale ale sintezei peretelui, în procesele de atașare a aminoacizilor în structura lanțului peptidic.

Deci așa cum s-a văzut, comparativ cu țesuturile și lichidul interstițial al mamiferelor, bacteriile sunt hiperosmotice, deci prin urmare, pentru a-și menține integritatea în faza de invazie a gazdelor, vor avea nevoie de un perete celular foarte rigid. Inhibarea sintezei peretelui celular bacterian de către antibiotice este de obicei asociată efectului bactericid. Structura peretelui celular este asigurată de peptidoglican (mureină) polimer cunoscut, esențial pentru viabilitatea bacteriei, care nu există și în gazdele eucariote și a cărui sinteză se realizează în trei etape principale, fiecare dintre care este inhibat de către un grup de antibiotice diferite. În prima fază se va forma UDP-N-acetil-pentapeptid-muramil în citoplasma bacteriei (11, 13, 14, 17, 22, 24, 28, 43, 62).

În a doua etapă are loc polimerizarea UDP-N-acetil-pentapeptid-muramilului și a N-acetil-glucosaminei care vor fi transportate prin membrana citoplasmatică și se vor lega la punctul de creștere al peretelui bacterian (această fază este de obicei inhibată de către antibiotice, cum ar fi vancomicina și bacitracina).

În final, lanțurile peptidoglicanului, aflate în afara celulei vor duce la formarea unei structuri reticulare polimerice tridimensionale (această fază, cunoscută și ca reacția transpeptidazei este inhibată de către peniciline și cefalosporine).

Antibioticele betalactamice naturale

Chimic, aceste antibiotice conțin un inel format din patru beta lactami și sunt produse de către două genuri de *Penicillium* și *Cephalosporium*, acest grup fiind reprezentat în ordinea descoperirii de către: peniciline, cefalosporine monobactame, carbapenemi.

Din punct de vedere stereochemic, antibioticele betalactamice sunt legate de D-alanil-D-alanină, care este substratul pentru ultima etapă în sinteza peptidoglicanului, cea de formare a rețelei între lanțurile peptidice vecine (11, 14, 16, 17, 22, 24, 28, 43, 62).

Penicilinele pot lega și inhiba enzimele carboxipeptidaza și transpeptidaza, necesare pentru această etapă din biosinteza peptidoglicanilor.

Antibioticele betalactamice se comportă bactericid și în scopul de a-și exercita toxicitatea lor, necesită ca celulele să fie în faza de creștere.

Betalactamicele sunt foarte diferite în: spectrul lor de activitate, efectul asupra tulpinilor Gram-negative, toxicitate, stabilitate în corpul gazdei, rata clearance-ului în sânge, dacă acestea pot fi administrate pe cale orală, capacitate de a păsa bariera sânge-creier și susceptibilitatea la betalactamaze bacteriene.

Penicilinele naturale, cum sunt penicilina G sau V (benzilpenicilina), sunt extrase din *Penicillium chrysogenum*.

Ele sunt eficiente împotriva streptococilor, stafilococilor și gonococilor, cu excepția cazurilor în care s-a dezvoltat deja rezistența. Acestea sunt considerate spectru îngust, deoarece nu sunt eficiente împotriva Gram negativilor.

Penicilina G (benzilpenicilina) se administrează pe cale parenterală, deoarece este instabil în mediul acid al stomacului și

cu toate acestea, se obțin concentrații mai mari decât pentru penicilinele administrate pe cale orală, această fapt crescând potențialul său antibacterian.

Poate fi utilizată în tratamentul endocarditelor bacteriene, gonoree (la om) meningite și pneumonii.

Antibioticele betalactamice semisintetice

Penicilinele semisintetice apărut în 1959, familia *Penicillium* produce cea mai mare parte a moleculei (6-aminopenicillanic acid) și aceasta poate fi modificată chimic prin adăugarea de catene laterale.

Mulți dintre acești compuși au fost dezvoltati în ideea de a obține beneficii în plus, față de penicilina G: spectru de activitate crescut (eficacitatea împotriva Gram negativilor), rezistență la penicilinază, eficacitate și după administrările pe cale orală, etc. Dintre acestea amoxicilina și ampicilina au extins spectrul împotriva bacteriilor Gram negative și sunt eficiente pe cale orală iar meticilina este penicilinazo-rezistentă (11, 13, 17, 22, 24, 28, 43, 62).

Amoxicilina

Este de obicei o alegere frecventă în cadrul clasei deoarece se absoarbe mai bine după administrarea orală decât alte antibiotice beta-lactamice. Este susceptibilă la degradarea de către beta-lactamaza bacteriană așa poate fi administrat împreună cu acidul clavulanic pentru a reduce acest neajuns. Este utilizată împotriva unei game foarte largi de bacterii Gram-pozitive, inclusiv *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* penicilinsensibil, *Staphylococcus aureus* non beta-lactamazic și *Enterococcus faecalis*. Mai include organismele Gram-negative non-beta-lactamazice cum sunt: *Haemophilus* și *Neisseria*.

Acidul clavulanic

Este o substanță adesea adăugată unor preparate semisintetice din penicilină.

Cel mai bun exemplu este asocierea amoxicilină + clavulanat = Clavamox (pentru uz veterinar) sau Augmentin (uz uman).

Clavulanatul nu este un antibiotic propriu zis. Acesta inhibă beta-lactamaza și-a prelungit astfel viața asocierilor penicilinazo-sensibile care neasociate ar fi inactivate de către bacterii (11, 13, 14, 17, 22, 28, 43, 62).

Deși considerate non-toxice, penicilinele pot provoca ocazional moartea, atunci când sunt administrate la indivizii alergici la acestea. De exemplu, în Statele Unite se raportează între 300 și 500 de decese pe an, urmarea alergiilor la penicilină.

La persoanele și animalele alergice, molecula beta lactamică se leagă puternic de o proteină serică și astfel inițiază un răspuns IgE-mediat inflamator.

Cefalosporinele

Sunt antibiotice betalactamice cu un mod de acțiune asemănător penicinelor.

Ele sunt produse de diferite specii de *Cephalosporium*. Acestea au toxicitate redusă și un spectru ceva mai larg decât al penicinelor naturale și de aceea sunt adesea folosite ca înlocuitori de penicilină împotriva bacteriilor Gram negative precum și în profilaxia chirurgicală. Ele sunt supuse degradării de către unele beta-lactamaze bacteriene, dar tind să fie rezistente la beta-lactamazele produse de *Staphylococcus aureus* (11, 13, 17, 22, 24, 28, 43, 62, 63).

Monobactamele și carbapenemele

Două alte clase mai noi de antibiotice beta-lactamice sunt carbapenemele și monobactamii. Acestea din urmă sunt utile pentru tratamentul subiecților alergici. Un individ care devine alergic la penicilina, de obicei va deveni alergic și la cefalosporine și carbapeneme. Astfel de subiecți vor putea fi tratați cu monobactami, care sunt structural diferiți și nu induc alergii (11, 22, 63).

Aztreonamul

Este un monobactam sintetic beta lactamic monociclic, care a fost izolat inițial din bacteria *Chromobacterium violaceum*.

Acesta nu este util împotriva bacteriilor Gram-pozitive, dar are o activitate foarte puternică împotriva unei game largi de

bacterii Gram negative, inclusiv *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* și *Haemophilus*.

Bacitracina

Este un antibiotic polipeptidic produs de *Bacillus subtilis* grupul *Licheniformis*, var. *Tracy*. Acesta se opune creșterii celulelor peretelui bacterian prin inhibarea eliberării subunităților muropeptidice de peptidoglicani din molecula de transport lipidică care duce subunitatea muropeptidică în afara membranei celular. Este de asemenea inhibată și sinteza acidului teichoic (care impune același operator de transport).

Bacitracina are o toxicitate ridicată, care împiedică utilizarea acesteia sistemic și de aceea este prezent în multe preparate topice, și deoarece nu este absorbită de intestin, acesta este administrat înainte de intervențiile chirurgicale având rolul de a steriliza tractul digestiv.

Este eficient folosit topic, în primul rând împotriva bacteriilor Gram pozitive, utilizat în unguente pentru tratamentul local al pielii, în infecții oculare, precum și pentru prevenirea infectării plăgilor.

Neosporinul este compus din asocierea: bacitracină, neomicina și polimixina B.

Bacitracina interferează fosfolipidele, responsabile de transportul cimentului celular din centrul celulei bacteriene, către marginea noii celule. Când celula bacteriană este în creștere este necesară atașarea de material de „construcție” proaspăt, dacă în cazul organismelor Gram pozitive, creșterea poate fi încetinită sau stopată, în funcție de concentrația antibioticului, în cazul Gram negativilor, creșterea va avea loc nestingherit.

Cicloserina

Inhibă primele etape ale sintezei mureinei la locul unde D-alanil-D-alanina este adăugată lanțului de creștere peptidic lateral.

Ca structură spațială acest antibiotic se seamănă cu Dextro-alanina și datorită acestei similitudini va inhiba competitiv reacția racemică, cea care convertește Levo-

alanina la Dextro-alanină precum și reacția sintetazei care unește două molecule de Dextro-alanină. Afinitatea cicloserinei pentru aceste enzime este de aproximativ o sută de ori mai mare decât cea a Dextro-alaninei de origine bacteriană.

Cicloserina intra în celule bacteriene prin intermediul unui sistem de transport activ pentru glicină și poate ajunge la concentrații intracelulare relativ mare. Acest efect de concentrare, împreună cu afinitatea sa mare pentru enzimele susceptibile, permite cicloserinei să funcționeze ca un agent antimicrobian foarte eficient.

Cu toate acestea, este destul de toxic și de aceea deocamdată are o utilizare limitată, cel mai frecvent că antibiotic secundar în tuberculoză, prin inhibarea sintezei peretelui celular al bacilului tuberculozei în etapele timpurii ale sintezei peptidoglicanului.

Vancomicina

Glicopeptidele, cum ar fi vancomicina, în timpul asamblării peptidoglicanilor, inhiba atât reacția de transglicozilare cât și pe cea de transpeptidație. Ea se leaga de subunitatea muropeptidică pe măsură ce este transferat la exterior din citoplasma celulelor și astfel inhibă reacțiile ulterioare de polimerizare.

Vancomicina nu este eficace împotriva bacteriilor Gram-negative, deoarece nu poate penetra membrana lor exterioară mai complexă. Acesta a fost în mod tradițional rezervat ca medicament de „ultimă instanță”, fiind utilizat numai după tratamente eșuate cu alte antibiotice și a devenit important pentru utilizarea clinică, mai ales pentru tratamentul infecțiilor cu *Staphylococcus aureus*, rezistente la alte antibiotice (MRSA), iar apariția organismelor rezistente și la vancomicina înseamnă aplicarea în ultimă instanță a terapiei cu carbapeneme.

1.2.2.2. Antibioticele care interferează sinteza proteinelor

Dintre antibioticele care *interferează metabolismul acizilor nucleici* și *blochează*

enzimele proceselor de replicare fac parte: *griseofulvina*, *actinomicina*, *acidul nalidixic*, *rifampicinele* etc (14, 17, 22, 24, 28, 43, 62).

Efectele asupra ADN sunt evidente mai ales în cazul acidului nalidixic care blochează faza replicării ADN.

Efectele asupra ARN sunt specifice rifampicinelor care inhibă enzimele bacteriene responsabile de replicarea ARN și este realizată de către cuplarea câte unei molecule de antibiotic la una de enzimă.

Dintre antibioticele care acționează în acest mod fac parte numeroase antibiotice: cloramfenicolul, tetracilinele, streptomicina, neomicina, kanamicina, eritromicina, tilozina, oleandomicina, lincomicina, etc.

Ca regulă generală toate acestea acționează *prin interferarea dezvoltării lanțurilor proteice*, absolut necesare creșterii celulare bacteriene.

În faza de creștere orice tulburare a aranjamentului spațial, de cuplare a aminoacizilor, de deturnare a codului genetic, va duce invariabil la blocaje și disrupții care, în timp, vor atrage afectarea severă a celulei bacteriene și moartea ei.

În mod specific, acest grup de antibiotice acționează pe *ribozomi* (cloramfenicol, unele macrolide, spiramicină, carbamicină) altele, acționează la nivelul *ARN-ului mesager* și la formarea *polizomului* (streptomicina, kanamicina).

În plus aminoglicozidele pot afecta permeabilitatea celulară și capacitatea ei respiratorie.

Tetracilinele întrerup ciclul de transport și atașare a aminoacizilor la ribozomi.

Cloramfenicolii întrerup transferul lanțurilor peptidice, în creștere, la aminoacizii proaspăt atașați.

Macrolidele și lincosamidele afectează în faza de translocare² bacteriană.

Procesul acesta este cel mai probabil responsabil și de a determina apariția mutantelor rezistente la antibioticele mai sus amintite.

Atacul este aproape întotdeauna realizat la faza de transcripție genetică folosind ribozomii 70S.

Ribozomii citoplasmatici 70S sunt absenți în eucariote secvența omoloagă pentru acestea fiind 80S.

Multe antibiotice terapeutice utile își datorează acțiunea ca urmare a inhibării unor etape din procesul complex al sintezei proteice bacteriene.

Atacul lor are loc întotdeauna la unul din „evenimentele” care au loc la nivelul ribozomului și niciodată în stadiul de activare al aminoacizilor sau de atașare la un anumit ARN-t.

Majoritatea reprezentanților din acest grup au afinitate sau chiar specificitate pentru secvența 70S ribozomală, acest ajutând medicamentele din acest grup să atingă toxicitatea selectivă.

Cele mai importante antibiotice cu acest mod de acțiune sunt reprezentate de: tetraciline, cloramfenicoli, macrolide și de aminoglicozide.

Aminoglicozidele

Sunt produse de *Streptomyces spp.* și sunt reprezentate de: streptomicină, kanamicină, gentamicină și tobramicină.

Aceste antibiotice își exercită activitatea prin legarea la ribozomii bacterieni și blocarea inițierii sintezei de proteine bacteriene.

Aminoglicozide au fost folosite împotriva unei mari varietăți de infecții bacteriene cauzate de bacteriile Gram pozitive și Gram negative.

Totuși, un efect secundar nefericit al aminoglicozidelor a restricționat într-o oarecare măsură utilizarea acestora (utilizarea prelungită afectează funcția renală și nervii auditivi).

Aminoglicozidele afectează în mod specific inițierea procesului de construcție polisomic și astfel deteriorează întreg procesul de sinteză.

În concentrații mari alterează sinteza proteică determinând citirea greșită a codului

² Este faza în care un aminoacid este atașat la un situs, considerat donor, de pe un ribozom.

genetic, din acest considerent, în lanțul peptidic fiind încorporat un cu totul alt aminoacid decât cel care era necesar³.

Efectele asupra creșterii celulare sunt relativ lente și pâna la deteriorarea funcției celulare este necesară acumularea de cantități mari de proteină improprie dezvoltării celulei bacteriene. În plus aminoglicozidele afectează și permeabilitatea celulară și abilitățile ei respiratorii.

Streptomicina

A fost descoperită în 1943, de către **Selman Abraham Waksman**, cel care a mai descoperit și actinomycina, streptomicina și neomicina și este derivată din *Streptomyces griseus* fiind primul antibiotic aminoglicozidic descoperit, și primul antibiotic utilizat în tratamentul tuberculozei.

Streptomicina oprește creșterea bacteriilor prin inhibarea sintezei de proteine. Concret, se leaga de 16S a ARN-r a ribozomului bacterian, interferând obligatoriu formil-metionil-tARN-ul la subunitatea 30S ribozomală.

Acest lucru va opri inițierea sintezei de proteine. În plus, streptomicina mai blochează disocierea normală a ribozomilor în subunități (lăsându-le în principal în forma lor 70S) și prevenirea formării polizomilor.

Deci efectul general al streptomicinei pare a fi unul de denaturare a ribozomului, astfel încât acesta nu mai poate îndeplini funcțiile sale normale.

Acest fapt explică activitatea sa antibacteriană, dar nu explică efectele bactericide, ceea ce distinge streptomicina și alte aminoglicozide de cei mai mulți inhibitori ai sintezei proteice.

Kanamycină și tobramicina

Au capacitatea de a se lega de subunitatea ribozomală 30S și astfel blochează mai departe aderarea la subunitatea 50S în timpul sintezei proteinelor bacteriene.

Ele pot avea un efect bactericid, deoarece acumularea citoplasmică a subunităților disociate 30S este letal pentru celulele bacteriene.

Kanamicina este activă în concentrații scăzute față de multe bacterii Gram-pozitive, inclusiv stafilococii penicilino rezistenți.

Gentamicina

Este sintetizat de *Micromonospora*, un gen de bacterii Gram-pozitive larg distribuite în apă și sol.

Ca toate aminoglicozidele și gentamicina atunci când este administrată pe cale orală, nu este sistemic activ, deoarece nu este absorbită de intestinul subțire.

Este util în tratamentul infecțiilor cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*. Este un antibiotic aminoglicozidic util, folosit mai ales pentru a trata infecțiile Gram-negative. Cu toate acestea, nu este folosit împotriva *Neisseria spp.* sau în infecțiile produse de *Legionella pneumophila*.

Tetraciclina

Tetraciclina sunt o mare familie de antibiotice, care au fost descoperite ca produse naturale ale *Streptomyces* începând din anul 1940. Azi unele pot fi produse semisintetice sau sintetice.

Sunt compuse din opt antibiotice, care sunt toate produse naturale ale *Streptomyces*. Istoric tetraciclina a constituit punctul de dezvoltare pentru numeroase antibiotice modificate chimic și, în acest sens, s-a dovedit a fi una dintre cele mai importante descoperiri făcute în domeniul de antibiotice.

Acestea sunt antibiotice cu spectru larg clasic folosite pentru tratarea infecțiilor cauzate de numeroase bacterii Gram pozitive, Gram negative și unele protozoare.

Cei mai cunoscuți reprezentanți ai acestei grupe sunt: tetraciclina, doxiciclina și clortetraciclina.

Pseudomonas aeruginosa, în general mai puțin sensibilă la antibiotice este, în general sensibilă la tetraciclina, în concentrații care pot fi atinse, în vezica urinară.

³ Modificările induse sunt adesea foarte reduse (uneori doar și simpla modificare a unui singur aminoacid), dar sunt suficiente pentru întreruperea secvenței chimice.

Tetraciclinele acționează prin blocarea legării ARN-t aminoacilului la poziția A de pe ribozom.

Tetraciclinele pot inhiba sinteza proteinelor pe izolatele ribozomale 70S sau 80S (eucariote) și, în ambele cazuri, ele afectează doar subunitatea ribozomala mică.

Cu toate acestea, cele mai multe bacterii posedă un sistem propriu de transport activ pentru tetraciclină, care va permite acumularea intracelulară a antibioticelor, la concentrații de 50 ori mai mare ca cea a mediului.

Acest lucru va îmbunătăți semnificativ eficiența sa antibacteriană și specificul său de acțiune, deoarece o concentrație eficientă nu va fi acumulată în celulele animale. Astfel, niveluri plasmatice de tetraciclină, care sunt inofensive pentru țesuturile animale, vor putea opri ușor sinteza proteinelor în bacteriile invadante.

Tetraciclinele au o toxicitate și efecte adverse reușite, atunci când sunt administrate la animale.

Comparația dintre spectrul lor larg și toxicitatea redusă a condus la utilizarea lor intempestivă, abuzivă pe scară largă, ceea ce a condus la dezvoltarea rezistențelor și-a redus mult eficacitatea lor.

Cu toate acestea, tetraciclinele au încă utilizări importante.

Unii membri mai nou descoperiți au grupele tetraciclinelor (ex. chelocardina) acționează prin interferarea membranei bacteriene și nu prin inhibarea sintezei de proteine ca restul grupei.

Doxiciclina

Este o tetraciclină semisintetică dezvoltată în anii 1960. Ea este frecvent utilizată pentru a trata prostatita cronică, sinuzitele, sifilisul, chlamidioza, bolile inflamatorii pelvine, acneile etc.

Acesta mai este utilizată în tratamentul și profilaxia antraxului și malariei este eficient împotriva *Yersinia pestis* și este prescris pentru tratamentul bolii Lyme, erlichiozei și febrei peteșiale.

Cloramfenicolul

Cloramfenicolul a fost inițial descoperit și purificat din fermentarea unei specii a bacteriei *Streptomyces*, dar în prezent este produs în întregime prin sinteză.

El este un inhibitor de sinteză a proteinelor bacteriene cu un spectru larg de activitate care exercită efect bacteriostatic.

Este eficient împotriva Gram pozitivilor, Gram negativilor dar și asupra parazitilor intracelulari, cum sunt rickettsiile. Din păcate, utilizarea sa poate dezvolta anemia aplastică într-o proporție foarte mică (de 1/50.000) dintre cei tratați.

Cloramfenicolul inhibă peptidil-transferaza bacteriană, prevenind astfel creșterea lanțului polipeptidic în timpul sintezei proteice.

Cloramfenicolul este în întregime selectiv pentru ribozomii 70S și nu afectează ribozomii 80S.

Cele mai susceptibile de a fi inhibitate de cloramfenicol celulele ale eucariotelor sunt acelea care sunt în sintetizate de mitocondrii în faza de multiplicare rapidă.

Aceste celule includ celulele sanguine implicate în formarea măduvei osoase, inhibiție care putea fi prezentată ca anemie aplastică.

Cloramfenicolul a fost un antibiotic extrem de utilizat, dar fiind urmat de decese cauzate de anemia instalată, utilizarea acestuia a fost redusă.

Acum, acesta este rar utilizat în medicina umană, cu excepția pune viața în pericol (de exemplu, situațiile febră tifoidă).

Macrolidele

Macrolidele se caracterizează prin structuri care conțin inele lactonice mari legate prin glycoside de aminoglucide.

Membrii cei mai importanți ai grupului sunt eritromicina și oleandomicină.

Eritromicina

Este activă împotriva majorității bacteriilor Gram pozitive, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Legionella*, dar nu au activitate împotriva enterobacteriaceelor.

Macrolidele inhibă sinteza proteinelor bacteriene prin legarea la subunitatea 50S ribozomală.

Legarea va inhiba fie alungirea proteinei cu peptidiltransferaza, fie împiedică translocarea ribozomului (fie ambele).

Macrolidele sunt bacteriostatice pentru majoritatea bacteriilor, dar pot fi bactericide pentru câteva bacterii Gram-pozitive.

Azitromicina

Apartine unei subclase a macrolidelor și este una dintre cele mai bune antibiotice.

Acesta este derivat din eritromicină diferit chimic, unde un atom de azot metil-substituit este încorporat în al 15-lea inel lactonic.

Azitromicina este utilizată pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, cel mai adesea bacteriile care cauzează infecțiile urechii medii, amigdalita, infecțiile gâtului, laringitele, bronșitele, pneumonia și sinuzita.

De asemenea, este eficientă împotriva anumitor boli cu transmitere sexuală, cum ar fi uretrita și cervicita non-gonococică.

Lincosamidele (Lincomicina, clindamicina)

Sunt inhibitori ai sintezei proteice cu activitate similară macrolidelor.

Lincomicina este activă împotriva bacteriilor Gram pozitive și a unor bacterii Gram negative (*Neisseria*, *Haemophyllus*), iar clindamicina, un derivat al lincomicinei cu aceeași gamă de activitate antimicrobiană, dar mai eficientă.

Aceasta este frecvent folosită ca substitut de penicilină și este eficientă împotriva Gram negativilor anaerobi (ex. *Bacteroides*).

Clindamicina este un antibiotic utilizat de obicei pentru tratarea infecțiilor cu bacterii anaerobe, dar poate fi, de asemenea, utilizat pentru tratamentul unor boli produse de protozoare, cum ar fi de exemplu malarie, este un tratament comun pentru acnee, și poate fi utilă împotriva unor infecții metilino-rezistente (MRSA).

Reacția adversă determinată de clindamicină este în cazul lui *Clostridium*

difficile asociat cu diarea (cauza cea mai frecventă a colitei pseudomembranoase).

Deși acest efect secundar apare la aproape toate antibioticele, inclusiv la beta-lactamice, acesta este clasic legat de tratamentul cu clindamicină.

1.2.2.3. Antibioticele care acționează direct asupra acizilor nucleici

Antibioticele aparținătoare acestui grup exploatează diferențele dintre polimerazele ARN și strategiile de replicare ADN la bacterii (procariote) și mamifere (eucariote).

Unele antibiotice și chimioterapice afectează sinteza AND-ului sau ARN-ului, sau pot să se lege la ADN sau ARN, astfel încât mesajele acestora să nu mai poată fi citite. Acestea pot bloca creșterea celulelor (11, 13, 16, 17, 24, 28, 43, 62, 63).

Majoritatea acestor medicamente sunt neselective și pot afecta atât celulele animale cât și pe cele bacteriene, prin urmare, nu au nici o activitate terapeutică.

Totuși doi inhibitori de sinteza ai acizilor nucleici au activitate selectivă împotriva procariotelor având astfel activitate utilă, acestea sunt chinolonele și rifampicina.

Chinolonele

Acidul nalidixic

Este un chimioterapic sintetic, cu activitate în principal împotriva bacteriilor Gram negative.

Acidul nalidixic este bactericid, el se leaga de enzima AND-girazei (topoizomeraza), esențială pentru replicarea ADN-ului, cea care permite relaxarea și reformarea super spiralelor. Cuplarea medicamentelor inhibă activitatea ADN girazei.

Unele chinolone pot pătrunde în macrofage și în neutrofile mult mai bine decât majoritatea antibioticelor și astfel sunt utile în tratarea infecțiilor determinate de paraziții intracelulari. Cu toate acestea, principala utilizare a acidului nalidixic este în tratamentul infecțiilor tractului urinar.

Acidul nalidixic este eficient împotriva mai multor tipuri de bacterii Gram-negative, cum

ar fi *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *K. pneumoniae* și speciile de *Proteus*, cauze comune ale infecțiilor urinare.

De obicei acesta nu este eficient împotriva *Pseudomonas aeruginosa*, și bacteriile Gram-pozitive pot fi rezistente.

Unele chinolone au un spectru lărgit împotriva bacteriilor Gram-pozitive, fluorochinolonele (Ciprofloxacina) sunt considerate medicamente de primă alegere în tratamentul și profilaxia antraxului.

Ciprofloxacina

Este un agent antimicrobian cu spectru larg, care este activ împotriva bacteriilor Gram-atât pozitive și Gram-negative.

Aceasta funcționează prin inhibarea ADN-girazei, o topoizomerază de tip II, care este enzima necesară pentru a separa ADN-ul replicat și în consecință inhibă diviziunea celulară.

Rifamicinele

Sunt un grup relativ nou de antibiotice, produse de specii de *Streptomyces*.

Rifampicina

Este un antibiotic bactericid din grupul rifamicinelor fiind un compus semisintetic derivat din *Amycolatopsis rifamycinica* (*Amycolatopsis mediterranei*), care este activ împotriva bacteriilor Gram pozitive (inclusiv *Mycobacterium tuberculosis*) și a unor bacterii Gram negative.

Rifampicina acționează specific asupra ARN-polimerazei bacteriene și e inactiv față de AND-polimeraza sau ARN-polimeraza din celulele animale. Antibioticul se leagă de subunitatea beta a polimerazei și blochează intrarea primei nucleotide necesare pentru activarea polimerazei, și astfel va bloca sinteza ARNm. Rifampicina este de obicei folosită pentru a trata infecțiile cu *Mycobacterium*, inclusiv tuberculoza și lepra, și are rol și în tratamentul stafilococilor metilino-rezistent la metilina (MRSA), în asociere cu acid fusidic.

Acesta este utilizat în tratamentul profilactic împotriva *Neisseria meningitidis* (meningococ), cu *Listeria monocytogenes*,

Neisseria gonorrhoeae, *Haemophilus influenzae* și *Legionella pneumophila*.

Comparativ cu alte medicamente anti-tuberculoză, rifampicina are bactericid puternic împotriva *M. tuberculosis* și din acest considerent a înlocuit în mare parte izoniazida, fiind unul din medicamentele de prima linie folosite pentru a trata această boală, mai ales în cazurile de rezistență la izoniazidă.

Este eficient pe cale orală și pătrunde în lichidul cefalorahidian, deci este util și în tratamentul meningitei bacteriene.

1.2.2.4. Antibiotice care acționează ca inhibitori competitivi

Inhibarea unei căi metabolice esențiale existente în bacterie, dar care nu există în gazdă se poate realiza prin utilizarea analogilor chimici competitivi pentru reacțiile enzimatic bacteriene. Mulți dintre agenții chimioterapici sintetici se pot comporta ca inhibitori competitivi ai metaboliților esențiali sau factorilor de creștere necesari metabolismului bacteriilor. Prin urmare, aceste tipuri de agenți antimicrobieni mai sunt denumiți și anti-metaboliți sau analogi ai factorilor de creștere, ele fiind concepute pentru a inhiba specific o cale metabolică esențială a agentului patogen bacterian (11, 13, 16, 17, 22, 24, 28, 43, 62).

La nivel chimic, un inhibitor competitiv este similar structural cu un factor de creștere bacterian sau un metabolit, dar ele nu-și îndeplinesc funcția lor metabolică în celulă. Unele sunt bacteriostatice iar altele bactericide. Toxicitatea lor selectivă se bazează pe premisa că această cale bacteriană nu apare în gazdă.

Sulfonamidele

Au fost introduse ca agenți chimioterapeutici de către Domagk în 1935, care a arătat că prontosilul a avut efectul de a vindeca șoarecii cu infecții cauzate de streptococi beta-hemolitici. Modificările chimice ale sulfanilamidei a dat naștere la

compuși cu activitate antibacteriană mai mare și mai largă.

Compușii care au urmat prezentau o activitate antibacteriană în linii mari, similară, dar acțiunea lor farmacologică diferă mult.

Cele mai sensibile la sulfonamide sunt *Streptococcus pneumoniae*, *streptococi beta-hemolitici* și *E. coli* și în tratamentul meningitei meningococice (deoarece acestea trec bariera hemato-encefalică).

Sulfonamidele (ex. gantrisin și trimetoprim), sunt inhibitori ai enzimelor bacteriene necesare sintezei acidului tetrahidofolic (THF) în acid folic, vitamina esențială pentru reacțiilor de transfer 1-carbonice.

Sulfonamidele sunt structural similare cu acidul paraaminobenzoic (APAB), substratul pentru sinteza THF, și care prin această asemănare structural va inhiba competitiv acest pas.

Trimetoprimul fiind structural similar cu dihidrofolatul (DHF) și inhibă competitiv al doilea pas în sinteza mediată de THF reductazei DHF.

Deoarece animalele nu sintetizează acid folic și deci nu sunt afectate de aceste medicamente, care vor atinge cu toxicitatea lor, selectiv doar bacteriile.

În bacterii, sulfanilamidele acționează ca inhibitori competitivi al dihidropteroat sintetazei, (DHPS), enzima răspunde de conversia APAB la dihidropteroat, etapă esențială în sinteza acidului folic.

Acidul folic este esențial bacteriilor pentru sintetiza acizilor nucleici (ADN și ARN), iar în lipsa acestuia, celulele vor fi în imposibilitatea de a se diviza.

Prin urmare, sulfanilamida și alte sulfonamide vor avea mai degrabă efect bacteriostatic, decât unul bactericid.

În tratamentul tuberculozei au fost utilizați trei agenți sintetici chimioterapici: izoniazida (isonicotinilhidrazina sau INH), acidul paraaminosalicilic (PAS) și etambutolul.

Strategia în tratamentul tuberculozei era de a administra un singur antibiotic (istoric streptomycină), dar acum se administrează

rifampicina în asociere cu izoniazida și etambutolul.

Deoarece bacilul tuberculozei dezvoltă rapid rezistență la antibiotice, se administrează etambutolul și izoniazida pentru a preveni apariția tulpinilor rezistente.

Bacilul tuberculozei dezvoltă rapid rezistență și la etambutol și INH dacă aceste medicamente sunt utilizate individual.

Etambutolul inhibă *încorporarea* acizilor micolici în peretele celulei micobacteriilor, iar izoniazida inhibă *sinteza* acidului micolic necesar micobacteriilor și deoarece este analog de piridoxina (vitamina B₆), aceasta poate inhiba la fel de bine reacțiile piridoxin-catalizate.

Izoniazida este activată de către o peroxidază micobacteriană distrugând mai multe ținte celulare.

1.2.2.5. Antibioticele care afectează permeabilitatea membranei celulare

Dintre antibioticele care acționează la nivelul *permeabilității membranei celulare* fac parte medicamentele cu structură peptidică: polimixina, colistina, neomicina, novobiocina, streptomycină, amfotericina, kanamicina, tirocidina, clindamicina, gramicidina, lincomicina, etc. (11, 13, 17, 22, 24, 43, 62).

Acestea interferează combinațiile proteice necesare dezvoltării bacteriene.

În faza de creștere, în procesele de atașare la membrana celulară, acestea vor modifica fluxul ionic (în special ionii de magneziu) și vor instala liza celulară.

De exemplu doze subinhibitorii de colistină pot favoriza penicilina să pătrundă în celulele de *E. coli*.

Această constatare a dus la ideea că acest grup ar putea avea acțiune combinată asupra peretelui și membranei celulare.

Datorită acestui fapt întreg mecanismul metabolic de membrană este conturbat și se instalează efecte pe termen lung care sunt ireversibile și severe.

Inhibarea membranelor sau distrugerea acestora nu este întotdeauna realizabilă din cauza similitudinilor dintre membranele

bacteriene și cele ale eucariotelor. Cu toate acestea, membrana exterioară a bacteriilor Gram negative este un loc de atac realizabil și unii inhibitori ai acestor membrane sunt luați deja în studiu.

Antibioticele care exercita acțiunea lor prin membrana celulelor și afectează permeabilitatea acesteia.

Membrana citoplasmatică este esențială pentru reglarea mediului intracelular al bacteriilor. Această membrană are o structură diferită pentru bacterii și pentru fungi și pot fi deteriorate de anumite antibiotice cu activitate antimicrobiană selectivă cum sunt: polimixina, amfotericina B, și pristanamicina.

Polimixinele

Sunt produse de către *Bacillus polymyxa* și au o afinitate specială pentru receptorii polifosfați situați pe membrana celulelor bacteriene și au capacitatea de a produce toxine letale pentru bacterii dar non-toxice pentru om. Aceste antibiotice tind să dezorganizeze structura sau să inhibe funcția de membranele bacteriene.

Integritatea membranelor citoplasmice este vitală pentru bacterii și compușii care reușesc să dezorganizeze structura și funcțiile membranelor vor ucide rapid celulele. Datorită similitudinilor dintre fosfolipidele din membranele eubacteriene și cele eucariotice, această acțiune este rareori specifică pentru a permite utilizarea sistemică a acestor compuși.

Singurele antibiotice antibacteriene cu importanță clinică și care acționează prin acest mecanism specific sunt polimixinele.

Polimixina

Este eficientă mai ales împotriva bacteriilor Gram negative și este, de obicei, limitată la utilizarea curență.

Polimixinele se leagă de fosfolipidele membranare și astfel vor interfera funcția membranei bacteriene.

Polimixina este ocazional utilizată în infecțiile tractului urinar cauzate de tulpinile

de *Pseudomonas* gentamicin, tobramicin și carbenicilin rezistente.

Echilibrul între eficiență și leziunile pe care le poate avea asupra rinichilor și altor organe face ca polimixina, deși eficientă, să fie administrată sub strictă supraveghere.

Polimixina B este un antibiotic cationic cu structura generală a unui peptid ciclic, cu o coadă lungă hidrofobă. Aceasta perturbă structura membranei celulei bacteriene prin interacțiunea cu fosfolipidele sale.

Polimixinele au efect bactericid asupra bacililor Gram negativi, mai ales asupra lui *Pseudomonas* și a bacteriilor coliforme sunt neurotoxice și nefrotoxice și sunt foarte slab absorbite de tractul gastro-intestinal.

Polimixine au, de asemenea, activitate antifungică bună.

În concluzie, modul de acțiune al antibioticelor depinde foarte mult de concentrația lor, existând caracteristici specifice fiecărei grupe.

Ținând cont de momentul când acționează asupra bacteriilor (în faza de înmulțire logaritmică sau în faza de înmulțire lentă):

β-Lactaminele sunt considerate antibiotice *bactericide*, activitatea lor exercitându-se în faza de înmulțire logaritmică. Ele pot acționa și bacteriostatic în concentrații mici, sau bacteriolitic în concentrații mari.

Aminoglicozidele sunt antibiotice *bactericide*, motiv pentru care se asociază frecvent cu *β-Lactaminele*.

Tetracilinele și cloramfenicolul sunt antibiotice *bacteriostatice*, motiv pentru care **nu este permisă asocierea lor cu antibioticele bactericide!**

La antibioticele bacteriostatice vindecarea apare lent, deoarece desăvârșirea efectului bacteriostatic este realizată de mijloacele de apărare a organismului.

Deci, în infecții supraacute și acute se va interveni cu bactericide iar în fazele subacute și cronice se începe cu antibiotice *bactericide și apoi se continuă cu bacteriostatice.*

În Tabelele 10, 11 și 12 sunt redată absorbția și distribuirea; precum și principiile caracteristici cinetice ale unor principalele moduri de acțiune ale antibioticelor uzuale în medicina veterinară; antibioticelor.

Tabelul 10

Cinetica unor antibiotice uzuale în medicina veterinară

Sursa: Brander (1991) (11).

Antibioticul	Acid/ Bază	% Cuplare plasmatică	Timpul de înjumătățire	% Excretare nemodificată	Calea 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.
Tetraciclina					
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.

Tabelul 11

Absorbția și distribuirea unor antibiotice uzuale

Sursa: Brander (1991) (11).

Antibioticul	Absorbția și Distribuirea
Peniciline	
Ampicilina	Ușor difuzibil, absorbit parțial pe cale orală
Amoxicilina	Bine absorbit pe cale orală
Benzilpenicilina	Ușor difuzibil i.m., nu pe cale orală (distrus de sucul gastric)
Carbenicilina	Nu se absoarbe oral, bine distribuit după administrarea i.v. sau i.m.
Cloxacilina	Incomplet absorbit oral, bine absorbit după administrări i.v. sau i.m.
Cefalosporine	
Cefalotina	Se absoarbe greu oral, trebuie administrat i.v. sau i.m.
Cefaloridina	Se absoarbe greu oral, trebuie administrat i.v. sau i.m.
Cefalexina	Bine absorbit oral
Rifamicinele	Bine absorbite oral, activ i.celular, nivel sanguin înalt după circuitul EH.
Macrolide	
Eritromicina	Oral, absorbție variabilă, sarea lactobionat f. eficientă administrată i.v.
Lincosamide	
Lincomicina	Absorbție rapidă orală și i.m.
Tilozina	Bine absorbit oral
Tetraciclina	
Tetraciclina	Absorbție incompletă pe cale orală. Nivelurile prelungite se pot obține prin administrările pe cale i.m.
Oxiteraciclina	
Aminoglicozide	
Gentamicina	
Streptomicina	Nu sunt absorbite pe cale orală, absorbția cea mai bună obținându-se prin administrările pe calea i.m.
Neomicina	

Tabelul 12

Principalele moduri de acțiune pentru agenți antimicrobieni cu utilizare veterinară

Sursa: L. Cordiés Jackson și col. (2006) http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act198.pdf (16).

Clasa	Reprezentantul	Precursorul	Spectrul	Mod de acțiune
Beta-lactamine (peniciline și cefalosporine)	Penicilina G, Cefalotină	<i>Penicillium notatum</i> <i>Cephalosporium spp.</i>	Bacterii Gram pozitive	Inhibă etapele sintezei peretelui celular: sinteza peptidoglicanului și a ansamblării mureinei
Beta-lactamine (semisintetice)	Ampicilină, Amoxicilină	-	Bacterii Gram pozitive și Gram negative	Inhibă etapele sintezei peretelui celular: sint. peptidoglicanului și a ansamblării mureinei
Acidul clavulanic	Clamoxil = clavulanic + amoxicilină	ac. <i>Streptomyces clavuligerus</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative	Inhibitor al beta-lactamazelor bacteriene
Monobactame	Aztreonam	<i>Chromobacterium violaceum</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative	Inhibă etapele sintezei peretelui celular: sinteza peptidoglicanului și a ansamblării mureinei
Carboxipeneme	Imipenem	<i>Streptomyces cattleya</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative	Inhibă etapele sintezei peretelui celular: sinteza peptidoglicanului și a ansamblării mureinei
Aminoglicozide	Streptomicina	<i>Streptomyces griseus</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative	Inhiba faza de translație (în sinteza proteică)
	Gentamicina	<i>Micromonospora species</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative, mai ales <i>Pseudomonas</i>	Inhiba faza de translație (în sinteza proteică)
Glicopeptide	Vancomicina	<i>Amycolatopsis orientalis</i> (<i>Nocardia orientalis</i>)	Bacterii Gram pozitive mai ales <i>Staphylococcus aureus</i>	Inhibă etapele sintezei peretelui celular: sinteza peptidoglicanului și a ansamblării mureinei
Lincomicine	Clindamicina	<i>Streptomyces lincolnensis</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative mai ales <i>Bacteroides</i>	Inhiba faza de translație (în sinteza proteică)
Macrolide	Eritromicin,	<i>Streptomyces erythreus</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative non enterice, <i>Neisseria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i>	Inhiba faza de translație (în sinteza proteică)
	Azitromicina	<i>Streptomyces erythreus</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative non enterice, <i>Neisseria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i>	Inhiba faza de translație (în sinteza proteică)
Polipeptide	Polimixina	<i>Bacillus polymyxa</i>	Bacterii Gram negative	Afectează membranele citoplasmatică
	Bacitracina	<i>Bacillus subtilis</i>	Bacterii Gram-pozitive	Inhibă etapele biosintezei și ansamblării mureinei
Poliene	Amfotericina	<i>Streptomyces nodosus</i>	Fungi (<i>Histoplasma</i>)	Inactivează membranele care conțin steroli
	Nystatin	<i>Streptomyces noursei</i>	Fungi (<i>Candida</i>)	Inactivează membranele care conțin steroli
Rifamicine	Rifampicin	<i>Streptomyces mediterranei</i>	Gram-positiv și Gram-negativ bacterii, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Inhibă transcripția (ARN polimerazei bacteriene)
Tetraciclina	Tetraciclina	<i>Streptomyces species</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative, <i>Rickettsii</i>	Inhibă translația (sinteză proteică)
	Doxiciclina	Semi-sintetic	Bacterii Gram pozitive și Gram negative, <i>Rickettsii</i> <i>Ehrlichia</i> , <i>Borrelia</i>	Inhibă translația (sinteză proteică)
Cloramfenicoli	Cloramfenicol	<i>Streptomyces venezuelae</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative	Inhibă translația (sinteză proteică)
Chinolone	Acidul nalidixic	sintetic	Mai ales bacterii Gram negative	Inhibă replicarea ADN
Fluorochinolone	Ciprofloxacina	sintetic	Bacterii Gram negative și unele Gram pozitive (<i>Bacillus anthracis</i>)	Inhibă replicarea ADN
	Sulfanilamida, Gantrisin, Trimetoprim	sintetic	Bacterii Gram pozitive și Gram negative	Inhibă metabolismul acidului folic
Analogi competitivi	Isoniazida (isonicotinilhidrazina)	sintetic	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Inhibă sinteza acidului micolic; analog de piridoxină
	Acidul para-amino-salicilic (PAS)	sintetic	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Anti-folați

În figura 3 este redat modul de acțiune al principalelor antibiotice.

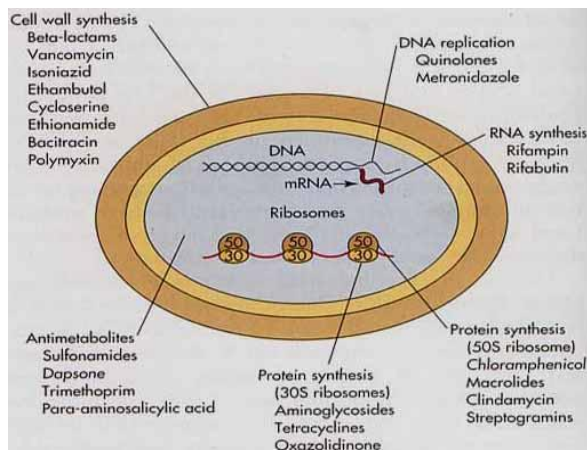


Figura 3. Modul de acțiune al principalelor antibiotice

Sursa: Murray și col. (2002) (45).

<http://micro.digitalproteus.com/pics/antibisites.jpg>

1.2.3. Interacțiunile antibioticelor

Interacțiunile antibioticelor sunt urmate de

- *sinergism*,
- *adiție*,
- *competiție*,
- *antagonism* precum și de
- *efect post-antibiotic* (11, 17, 24, 62).

Sinergism este atunci când acțiunea bactericidă și/sau bacteriostatică a două sau mai multe antibiotice asociate este mai mare decât efectul obținut de către fiecare dintre antibiotice utilizate în mod individual.

Combinățiile sinergice sunt active asupra diferite nivelurilor ale structurii bacteriene, de exemplu penicilinele asociate cu aminoglicozidele inhibă sinteza peretelui celular (primele) în timp ce aminoglicozidele vor inhiba sinteza proteinelor.

Adiția este în cazul în care efectul unei combinații de medicamente este egală cu cea produsă cu fiecare dintre medicamente utilizate în mod individual, un efect aditiv poate fi realizat prin combinarea a două beta-lactamine eficiente (ex. carbenicilina și cefalotina).

Competiția se întâlnește în cazul utilizării simultane a două antibiotice și unde una dintre ele este mai eficientă decât ele asociate, un exemplu clasic este combinația penicilină și cloramfenicol.

Antagonismul apare atunci când efectul unui medicament contracarează efectul altuia.

Cel mai comun exemplu de antagonism între antibiotice este asocierea nefericită între penicilina (bactericidă) și tetraciclina (bacteriostatică).

Efectul postantibiotic înseamnă că, germenii neeradicați, deși nu pot să prolifereze, pentru câteva ore după expunerea la concentrații superioare concentrației minime inhibitorii, dacă scăderea sub această limită își pot relua multiplicarea. Totuși în faza post-antibiotică bacteriile sunt mult mai sensibile atacului leucocitelor.

Efectul este variabil ca durată și este dependent de microorganismul în cauză.

Practic, toate antibioticele pot să dezvolte această particularitate împotriva germenilor Gram pozitivi, dar chinolonele și aminoglicozidele pot induce acest efect atât Gram pozitivilor cât și Gram negativilor.

1.2.4. Criterii de utilizare a antibioticelor

Obiectivul fundamental al terapiei antimicrobiene este de a distruge sau a împiedica dezvoltarea unui agent patogen infectant fără a afecta gazdă, așa că ar trebui să fie o interacțiune între gazda infectată, microorganismul infectant și antibioticul folosit (11, 16, 17, 22, 24, 62, 65).

Este necesar să se ia în considerare, de asemenea că bacteriile în timpul tratamentelor își pot schimba proprietățile patologice, pot găzdui și dezvolta mecanismele rezistenței (47, 56, 65, 70, 80).

Cele mai importante aspecte pe care practicianul trebuie să le ia în considerare atunci când face selectarea celui mai corespunzător antibiotic sunt:

- identificarea și stabilirea sensibilității germenilor pentru selectarea antibioticului potrivit
- recunoașterea factorilor dependenți de gazdă care sunt capabili de a modifica eficacitatea terapeutică a antibioticului.

- toate aspectele legate de calea de administrare, doze, costuri și eventualele complicații ale terapiei antimicrobiene.

Înainte de începerea tratamentelor se recomandă identificarea organismului infectant, dar din păcate, în cele mai multe cazuri, datorită duratei necesare culturilor și testelor *in vitro* de sensibilitate, acest lucru poate dura câteva zile.

Atunci, atunci când e posibil, ne pot ajuta teste simple, cum ar fi „*amprentarea Gram*”, care oferă orientare în selectarea antibioticului, dar din păcate deși această procedură este foarte ușor de efectuat și necostisitoare nu este utilizată în mod frecvent în de către practicieni.

Cercetările din ultimul deceniu au demonstrat nu odată avantajele asocierilor de medicamente (11, 16, 17, 23, 62).

De aceea se pare că o asociere dintre antibiotice (când este permisă) este mult mai eficientă decât administrarea singulară a unui reprezentant din aceste grupe (demonstrat cu prisosință prin utilizarea fluorochinolonelor) (28, 46).

Deși s-a încercat să se dovedească prin numeroase studii, totuși, mecanismul intim de acțiune pentru ameliorarea creșterii nivelurilor subterapeutice de antibiotice rămâne neclar (6, 29).

În alegerea celui mai potrivit antibiotic vor fi luate în considerare anumite caracteristici ale gazdei:

Vârsta animalelor

Este un factor cheie, deoarece limitele acesteia prezintă situații particulare și în cazul indivizilor în vârstă infecțiile bacteriene sunt grave, adesea asociate cu complicații.

În cazul acestui în acest grup, diagnosticul de infecție bacteriană poate fi pus mai dificil decât la indivizii adulți și / sau la tineri atunci când se instituie tratamentul trebuind să fie monitorizată toxicitatea antibioticului administrat, care poate fi amplificată la indivizii bătrâni. Un exemplu cunoscut e nefrotoxicitatea și ototoxicitatea

la aminoglicozide sau riscul crescut de supraîncărcarea volumului cardiac atunci când se utilizează antibiotice ce conțin sodiu din abundență (ex. ticarcilina, carbamicina) (11, 16, 17, 32, 62).

Modificările genetice și ale metabolismului

Acestea pot interfera efectele terapeutice ale unor antibiotice. De exemplu, eficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, poate determina apariția episoadelor de hemoliză înainte de situațiile de stres oxidativ întâlnite la indivizii tratați cu cloramfenicol și / sau sulfonamide (11, 16, 17, 32, 62).

Se cunoaște faptul că la indivizii diabetici, în stările asociate cu vasculopatia nu este recomandabilă folosirea antibioticelor pe cale intramusculară, mai ales dacă tratamentul are o durată peste 7 zile. În plus, la om s-a constatat că unele antibiotice, cum ar fi de exemplu cloramfenicolul poate potența efectul hipoglicemiantelor orale (16).

Sunt infecții unde penetrarea antibioticului în focarul septic este îndoielnică și unde germenii pot chiar prolifera, într-un ritm lent, dar devenind tot mai greu de distrus, cazul endocarditei bacteriene și al osteomielitei.

În infecțiile legate de obstrucția căilor urinare, respiratorii sau biliare, penetrarea antimicrobienei în aceste zone este foarte slabă și se întâmplă de obicei în prezența unor dispozitive externe (catetere, supape protetice etc.), precum și în cazul abselor situație în care bacteriile proliferează încet, antibioticele fiind distruse de către enzimele produse de microorganisme (16, 62).

Trecerea în LCR, nu este legată numai de antibioticul în sine, ci, de asemenea și de gradul de inflamație meningeală care reglează accesul.

Compușii solubili cum ar fi, izoniazida, rifampicina, cloramfenicolul, sulfonamidele sau metronidazolul, pătrund bine în LCR, în timp de aminoglicozidele, amfotericina B și polimixina, nu difuzează în LCR nici când nu există inflamație.

Cefalosporinele, vancomicina, tetraciclina au o penetrare bună doar în prezența

inflamației meningelui. Practic, toate antibioticele traversează placenta, așa că trebuie administrate cu precauție în timpul sarcinii și alăptării (14, 16, 17, 62).

În cazul în care mecanismele de apărare ale gazdei sunt în stare bună, răspunsul la tratament antimicrobian este aceeași, indiferent dacă s-au utilizat antibiotice cu activitate bactericida sau bacteriostatică, dar în cazul în care există tulburări ale acestor mecanisme, controlul sepsisului va depinde în mare măsură de tipul de activitate antimicrobiană. În boli cum ar fi cancerul

malign, diabetul zaharat, imunodeficiențele, etc sepsisul este o complicație gravă. În plus, pacienții sunt supuși tratamentelor profilactice cu antibiotice, care predispun la suprainfecții cu microorganisme rezistente și sepsis nosocomial foarte dificil de controlat.

În aceste condiții șansele ca pacienții să fie infectați cu bacterii Gram negative, fungii, unele protozoare (*Pneumocystis*) și unele virusuri este extrem de probabil (16).

În Tabelul 13 este prezentată capacitatea de diseminare prin bariere a antibioticelor.

Tabelul 13

Capacitatea de diseminare prin bariere a antibioticelor

Sursa: L. Cordiés Jackson și col. (2006) http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act198.pdf (16).

Diseminarea antimicrobienilor în LCR		Diseminarea antimicrobienilor în lapte		Pasajul placentei
Grupa I: Activitate excelentă (cu sau fără inflamație)	Grupa II: Activitate bună (doar cu inflamație)	Grupa A: Conc. în lapte >50% față de cea plasmatică (*ușor absorbit)	Grupa B: concentrație scăzută în laptele matern, (risc pentru pui)	Grupa risc teratogen
Aciclovir	Amikacina	Clindamicina *	Nitrofurantoina	Aminoglicozide
Cloramfenicol	Ampicilina	Amikacina	Acid nalidixic	Amfotericina B
Cotrimoxazol	Carbenicilina	Ampicilina *	Metronidazol	Cloramfenicol
Etambutol	Cefamandol	Carbenicilina		Nitrofurantoină
Etionamida	Cefalotina	Cloramfenicol *		Sulfonamidele
Isoniacida	Cefaperazona	Eritromicina *		Tetraciclinele
Metronidazol	Cefotaxima	Streptomicina		
Mezlocilina	Cefradina	Gentamicina		
Moxalactam	Ceftriaxona	Isoniacida *		
Piracinamida	Ceftacidima	Kanamicina		
Rifampicina	Cefuroxima	Meticilina		
Vidarabina	Kanamicina	Sulfonamide		
	Meticilina G	(inclusiv co- trimoxazol)		
	Tetraciclina	Tetraciclina		
	Vancomicina	Tobramicina		

Modificările funcției renale și hepatice

Au o influență decisivă asupra utilizării acestor medicamente. Antibioticele mai frecvent utilizate sunt eliminate în principal prin rinichi, existând și excepții (eritromicina și cloramfenicolul). Concentrații mari sunt identificate, în urină, bilă și ser, astfel încât, în cazul insuficiențelor renale și hepatice va fi necesară ajustarea dozelor necesare.

În rinichi, factorii pe care depinde excreția antibioticelor sunt:

- fluxul sanguin
- renal,
- filtrarea glomerulară și
- transportul transtubular

De exemplu aminoglicozidele sunt eliminate prin filtrare glomerulară iar penicilinele prin secreție activă tubulară.

Multe dintre antibioticele frecvent utilizate sunt metabolizate în ficat și se excretate prin bilă, așa cum este cazul sulfonamidelor, cloramfenicolului și tetraciclinei, așa că dozele administrate trebuie ajustate sau nu de vor administra atunci când sunt identificate hepatopatii acute sau cronice.

1.2.5. Selecționarea antibioticului

Selecția antibioticului, calea sa de administrare și doza care urmează să fie utilizată va depinde de severitatea infecției și statusul pacientului (11, 16, 17, 32, 62).

În cazul infecțiilor severe, atunci când sunt necesare niveluri terapeutice mari în sânge și în țesuturile profunde, cea de preferat este calea parenterală.

Calea parenterală mai este de preferat și atunci când absorbția intramusculară, sau orală este deficitară.

Tratamentul cu antibiotice trebuie efectuat cu o **doză de atac** și continuat cu o **doză de întreținere**, cu intervale corespunzătoare între antibioticul folosit și calea de administrare, astfel ca niciodată concentrația sanguină să nu scadă sub cea minimă inhibantă.

Tratamentul trebuie dus până la **vindecarea bacteriologică, timp de 24-48 de ore după vindecarea clinică.**

Antibioticele se recomandă a se asocia între ele, mai ales în infecțiile mixte. Asocierile trebuie să fie numai în cadrul grupelor care sunt permise de a se asocia.

De exemplu, β -lactaminele se asociază cu aminoglicozidele și chiar cu unele macrolide; dar de regulă, asocierile cu aminoglicozide sunt considerate sinergice.

Sunt **interzise** asocierile între β -lactamine și grupele tetraciclinelor și cloramfenicolului.

În **Tabelul 14** este prezentat modul de selecționare a antibioticului și alternativele.

Tabelul 14

Selecționarea celui mai potrivit antibiotic în funcție de agentul infecțios și alternativele

Sursa: L. Cordiés Jackson și col. (2006) http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act198.pdf (16).

Germenul infecțios	Medicamentul de primă obținere	Alternativa Terapeutică	Deasemenea eficiente
Coci Gram pozitivi			
<i>Staphylococcus aureus</i>	PSRP (Penicilină semisintetică rezistentă la penicilază) ex. Temocilina	Cefalosporine Generația 1, Vancomicina, Eritromicina, Clindamicina,	Timentil, Unacină, Imipenem, Clamoxil, Ciprofloxacina, Pefloxacină, Acidul fusidic, Rifampicină, Sulfaprim
a) Metilcilino-sensibili			
b) Metilcilino-resistenți	Vancomicina	Tercoplanina	
<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	Rifampicină + 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, Eritromicina, Cloramfenicol, Cefoxitina, Imipenem
<i>Clostridium perfringens</i>	Clindamicina + penicilina G	Doxiciclina	Bacitracina, Clindamicina, Rifampicină, Eritromicina, Penicilina G, Aminoglicozide
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol	Vancomicina	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Eritromicina	Penicilina G	
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina	Sulfaprim	
Coci Gram negative			
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina G	Ceftriaxona	Cefuroxima, Cefotaxima, Doxiciclina, Sulfonamide, Cloramfenicol

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ceftriaxona, Cefixima	Ofloxacina, Ciprofloxacina, Spectinomocina	(profilactic) Kanamicina
Bacili Gram negativi			
<i>Bacteroides</i>	Metronidazol	Cefoxitina	Clindamicina, Imipenem, Timentinul, Piperacilina B, Tazobactan, Unacina
<i>Enterobacter</i>	Imipenem, Peniciline, Aminoglicozide Peniciline, Cefalosporine Generația 3,	Timentin, Ciprofloxacina	Cefalosporine Generația 4
<i>Escherichia coli</i>	Florochinolone, Sulfaprim, Aminoglicozide, Imipenem	-	-
<i>Klebsiella pneumoneae</i>	Cefalosporina G3, Ciprofloxacina	Aminoglicozide, Timentina, Unacina	Peniciline, Imipenem, Aztreonam Cefaclor, Cefalosporine G1, G2, G3
<i>Proteus mirabilis</i>	Ampicilină	Sulfaprim	
<i>Proteus mirabilis indolic</i>	Imipenem, Aztreonam	-	-
<i>Proteus indolic + (P. providencia, vulgari, morganis)</i>	Cefalosporine G3, Florochinolone	Aminoglicozide	Imipenem, Aztreonam
<i>Salmonella typhi</i>	Acitromicina, Ceftriazona, Cefoperazona Amikacina,	Cloramfenicol, Amoxicilina, Sulfaprim	-
<i>Serratia marcescens</i>	Cefalosporine G3 Imipenem, Florochinolone	Aztreonam	-
<i>Shigella</i>	Florochinolone	Sulfaprim, Ampicilina	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Cefalosporine G3, Aminoglicozide,	Ciprofloxacina	-
<i>Acinetobacter</i>	Imipenem, Fluorochinolone + Amicacina Ceftaxidima	S-au raportat deja rezistențe (5%) la imipenem și creșterea rezistenței la amikacină și fluorochinolone	-
<i>Brucellas</i>	Doxiciclina + gentamicina Doxiciclina + rifampicina	Doxiciclina, Sulfaprim, Cloramfenicol	-
<i>Gardnerella vaginalis</i> Meningitis	Metronidazol Cefotaxime	Clindamicina 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, Pefloxacina, Ciprofloxacina
Germeni diverși			
<i>Mycoplasmas</i>	Eritromicina,	Claritromicina	Doxicilina

<i>pneumoniae</i>	Azitromicina		
<i>Leptospira</i>	Penicilina G, Doxiciclina	-	-
<i>Treponema pallidum</i>	Penicilina G	Tetraciclina, Eritromicina, Cloramfenicol	-
<i>Chlamydias pneumoniae</i>	Doxiciclina	Eritromicina	Aztromicin, Claritromicina
<i>Chlamydias trachomatis</i>	Acitromicina, Doxiciclina	Ofloxacina, Eritromicina	Ciprofloxacina
<i>Citrobacter freundii</i>	Imipenem	Fluorochinolone	Aminoglicozide
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Peniciline Cefalosporine G3 Imipenem, Tobramicina	Ciprofloxacina, Cefalosporine G4, Timentin, Aztreonam	-
<i>Pseudomonas cepacea</i>	Sulfaprim, Imipenem, Ciprofloxacina	Minociclina, Cloramfenicol	-
<i>Vibrion cholerae</i>	Doxiciclina, Floroquinolone	Sulfaprim	-
<i>Campilobacter jejuni</i>	Floroquinolone	Eritromicina	Clindamicina, Doxiciclina

Ca *biostimulatori* se recomandă folosirea antibioticelor care nu sunt destinate uzului terapeutic, care nu se absorb în tubul digestiv deloc sau în cantități foarte mici și care nu lasă reziduuri în organism (zinc bacitracina, flavomicina) (1, 22, 36, 56, 66).

Nu se folosesc antibiotice terapeutice ca biostimulatori sau pentru conservarea furajelor sau alimentelor.

Influența antibioticelor asupra procesului imunitar este în general redusă. În condiții normale, procesul de imunogeneză rămâne nealterat în cazul tratamentelor cu antibiotice. Totuși, există unele antibiotice (cloramfenicolul) care influențează negativ instituirea imunității (16).

La unele antibiotice (spiramicina și pristinamicina) s-a descris *fenomenul de bacteriopauză*⁴.

1.2.6. Fenomene secundare și toxice produse de antibiotice

Există o serie de fenomene secundare, *directe* sau *indirecte* produse de antibiotice în cursul antibioterapiei (11, 16, 17, 24, 62).

O serie de antibiotice din *grupa aminoglicozidelor* acționează toxic asupra perechii a VIII-a a nervilor cranieni. Altele, ca

streptomina afectează ramura vestibulară a acestuia cu tulburări de echilibru, iar altele, ca dihidrostreptomina, alterează *ramura cohleară*, producând surditate sau scăderea acuității auditive. Tot aminoglicozidele au efecte *nefrotoxice*, producând procese degenerative la eliminarea renală.

Nu sunt recomandabile asocierile în cadrul aceleiași grupe, atunci când se pot însuma efecte secundare (de exemplu streptomina și kanamicina au un spectru identic și acționează asemănător asupra perechii a VIII-a de nervi cranieni).

Penicilinele în doze foarte mari acționează toxic asupra S.N.C.

Tetraciclina, mai ales clortetraciclina, acționează toxic cu fenomene degenerative asupra hepatocitului. Tetraciclina se acumulează în oase și dinți ducând la o fragilizare a acestora.

Cloramfenicolul în doze mari sau în tratamente îndelungate determină fenomene degenerative ale organelor hematopoietice (măduva osoasă). O serie de antibiotice (penicilina și β -lactaminele) dau *fenomene de sensibilizare*. Aceste fenomene de sensibilizare pot merge de la acțiuni locale sub formă de: erupții maculopapulare, dermatite exematoase, până la fenomene generalizate, cu șoc anafilactic, mai ales la administrări parenterale (16, 22, 47, 65, 78).

⁴ Termenul a fost introdus de către Videau în 1970, care arată că unele antibiotice bacteriostatice se acumulează în celulele bacteriene și acționează chiar și când antibioticul a dispărut din biofază, fenomen care l-a denumit *bacteriopauză*.

Tabelul 15

Principalele complicații și/sau efecte secundare determinate de antibiotice (Sinteză după: 11, 16, 17, 24, 62)

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

Dintre *fenomenele indirecte* face parte fenomenul bacteriolitic al penicilinei, care duce la eliberarea endotoxinelor bacteriene prin liză celulară, în care se include și fenomenul *Jarisch-Harschmeyrer*.

Un alt fenomen indirect îl reprezintă *suprainfecțiile*. Trebuie ținut cont de triunghiul ecologic *bacterie-fung-virus*, care

conduce la accentuarea riscului de infecții fungice și virotice, în cazul folosirii antibioticelor antibacteriene.

De ex., după tratamente masive și de durată cu antibiotice pe cale orală apar suprainfecții cu fungi (mai ales cu *Candida albicans*) (16, 22, 47, 65).

În Tabelul 15 sunt redată principalele complicații și/sau efecte nedorite ale antibioticelor.

1.3. Instalarea și efectele rezistenței bacteriene la antibiotice

Rezistența poate fi definită ca fiind capacitatea unor: bacterii, virusuri, paraziți sau fungi.

Acestea sunt capabile să se dezvolte în prezența unor substanțe active (de obicei medicamentele antiinfecțioase), care în mod normal le-ar distruge sau inactive biologic.

În același mod, antibioticele identifică bacteriile și apoi leucid (efect bactericid) sau le inhibă procesele specifice de creștere (efect bacteriostatic) (11, 16, 17, 32, 62).

De regulă, antibioticele sunt molecule cu structură diferită, de obicei de mici dimensiuni, care poate perturba procesele biologice ale bacteriilor.

Un fapt cunoscut este că unele bacterii pot fi rezistente în mod natural la unele antibiotice, deci în funcție de tipul bacteriei, antibioticele vor fi mai mult sau mai puțin eficiente.

Rezistența la antibiotice poate fi considerată situația în care o bacterie devine mai puțin sensibilă la un anumit antibiotic sau chiar o clasă întregă de antibiotice.

Aceasta este urmarea faptului că bacteriile tratate de obicei impestiv cu același grup de antibiotice au dezvoltat sau, în unele situații, au dobândit capacitatea de a evita eficiența antibioticelor.

Deci bacteriile posedă în permanență capacitatea de a se adapta, de a evolua și de a dobândi rezistență la antibiotice. Literatura de specialitate relevă mai multe

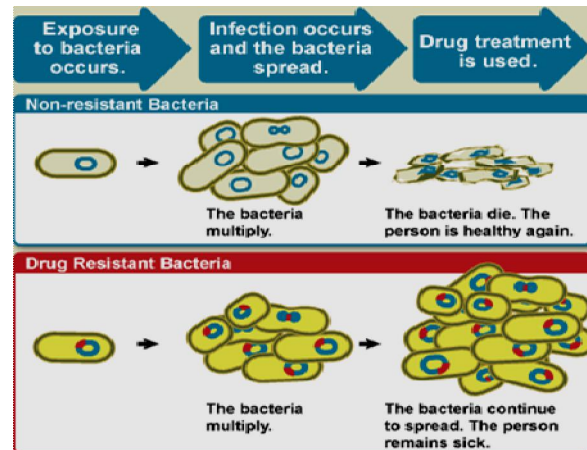
moduri prin care o bacterie poate să fie rezistența la un antibiotic.

De exemplu cei de la National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID, 2012), prezintă foarte sugestiv în figurile 4 și 5 etapele și factorii generali ai instalării rezistenței la medicamente (78).

1.3.1. Condițiile care determină apariția rezistenței la antibiotice

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*”.

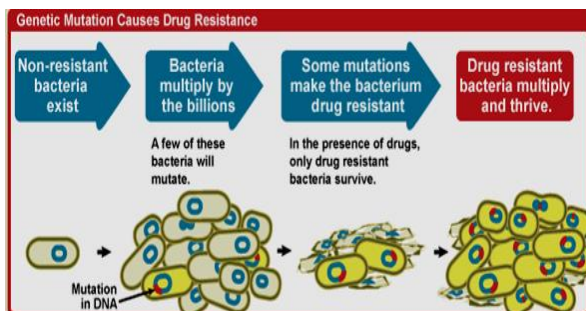


1(c). Diferența dintre bacteriile non-rezistente și cele rezistente la medicamente. Bacteriile non-rezistente se multiplică, iar odată cu tratamentul medicamentos acestea mor, în timp ce bacteriile rezistente la medicamente continuă să se multiplie și să se răspândească și după instituirea tratamentului.

Figura 4. Etapele instalării rezistenței la antibiotice

Sursa: NIAID (2012) (78).

[http://www.niaid.nih.gov/SiteCollectionImages/topics/antimicrobialresistance/1 whatIsDrugResistance.gif](http://www.niaid.nih.gov/SiteCollectionImages/topics/antimicrobialresistance/1%20what%20is%20DrugResistance.gif)



1(a). O mutație genetică poate provoca rezistența 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 multiplie.

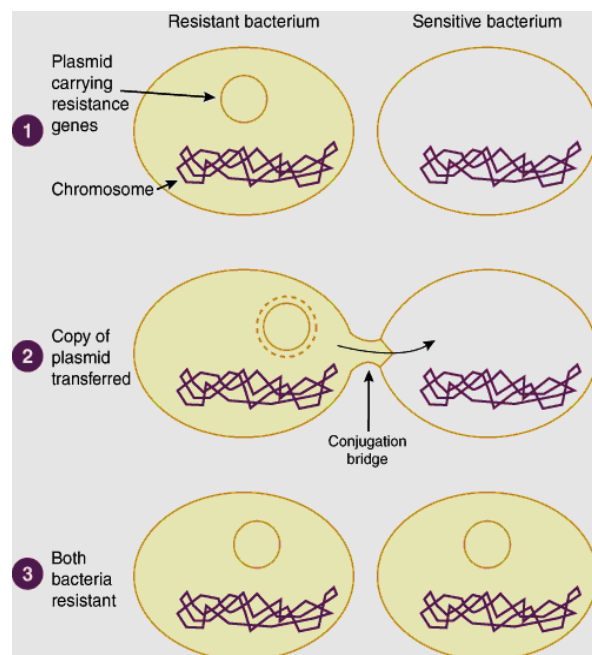
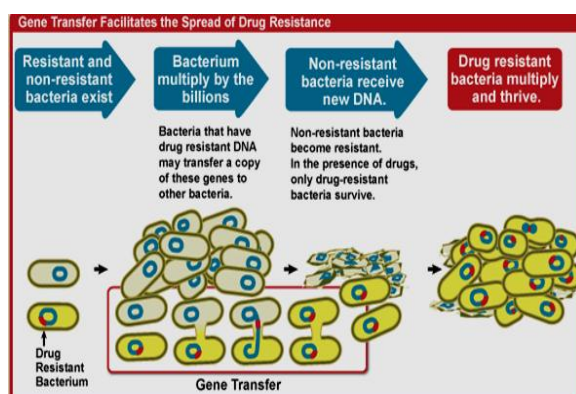


Figura 5. Mecanismul general al rezistenței

Sursa: NIAID (2012) (78).

[http://www.niaid.nih.gov/SiteCollectionImages/topics/antimicrobialresistance/1 whatIsDrugResistance.gif](http://www.niaid.nih.gov/SiteCollectionImages/topics/antimicrobialresistance/1%20what%20is%20DrugResistance.gif)



1(b). Modul în care transferul genelor facilitează răspândirea rezistenței la medicamente. Bacteriile se multiplică de ordinul miliardelor. Bacteriile care posedă ADN-ul rezistenței la medicamente poate transfera o copie a acestor gene altor bacterii. 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.

păstra în funcțiune și pentru duplicarea lui în timpul reproducerii (9, 10, 15, 24, 38, 45).

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.

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, 15, 24, 38, 45).

La bacteria 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.

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.

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. Acest proces va elimina acele bacterii care au pierdut rezistență, 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. 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.

Rezistența populațiilor bacteriene la antibiotice a fost înregistrată încă de la începuturile antibioterapiei, devenind un punct de controversă în medicină.

Bacteriile devin rezistente la un antibiotic sau grup de antibiotice urmarea mai multor **interacțiuni specifice** (9, 10, 15, 24, 38, 45).

1.3.1.1. 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 către acetilaze și fosforilaze).

1.3.1.2. Alterarea țintei sau structurii enzimatică

Receptorul unde acționează de obicei antibioticul, poate să-și modifice afinitatea pentru bacterie și, astfel, răspunsul receptorului să amplifice activitatea bacteriană și, implicit să anuleze pe cea a medicamentului.

1.3.1.3. Acumularea scăzută a antibioticului în celulele bacteriene rezistente

Se petrece de exemplu în cazul celulelor cancerose, când acumularea tetraciclinei descrește.

În **figura 6** este sunt redate interacțiunile specifice ale rezistenței pe antibiotice.

1.3.2. 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 G negative, acestea având o rezistență naturală la penicilină.

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.

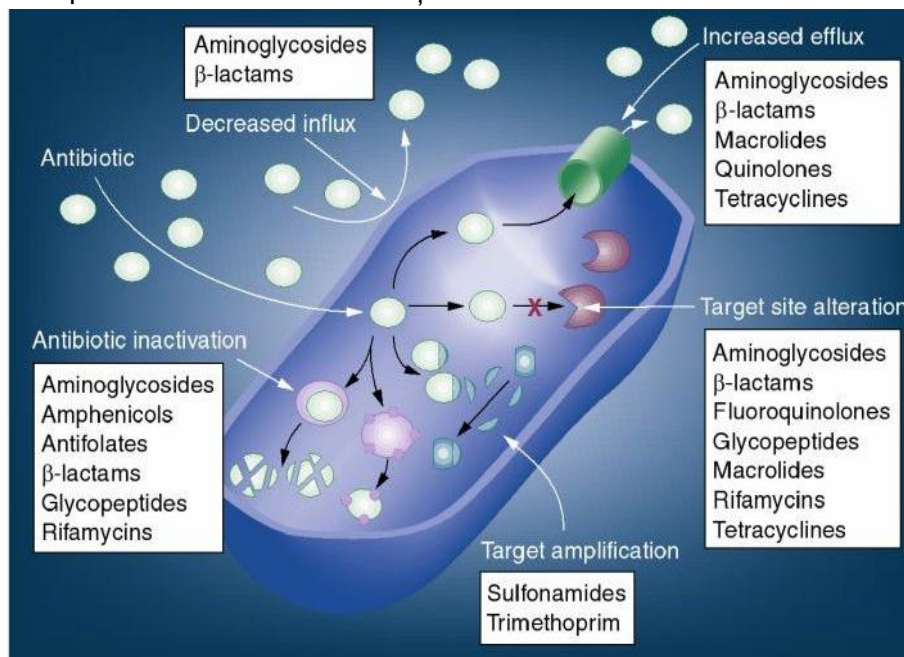


Figura 6. Interacțiunile specifice ale rezistenței pe antibiotice

Sursa: Schmieider și Edwards (2012) (56).

http://www.medscape.com/viewarticle/756378_2 (55).

Acest tip de rezistență se numește *adaptare epigenetica*, și nu produce modificări genetice care pot fi permanent moștenite de generațiile ulterioare de bacterii (24, 38, 45).

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.

După cum se poate urmări în figura 7, antibioticele de obiceiucid bacteriile prin

blocarea sau interferarea activității enzimelor necesare metabolismului lor propriu (poz.1).

Bacteriile au „inventat” mecanismul *ply sly* „adaptarea vicleana” pentru a se sustrage de la atacul antibacterian. 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.



Figura 7. Mecanisme de apărare ale bacteriilor în cazul atacului antibiotic

Sursa: http://images.forbes.com/media/magazines/forbes/2006/0619/Forbes_0619_p70_f1.gif (83).

1.3.3. Antibio rezistența câștigată

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

1.3.3.1. Adaptarea genetica (prin mutații genetice și selecție)

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

Radiațiile UV pot provoca daune și modificări permanente ale AND.

Mutațiile genetice sunt defapt mici modificări ale codului genetic care apar la întâmplare în timpul replicării ADN-ului, sau ca rezultat al expunerii la radiațiile ionizante ca factori mutageni (ex. radiațiile) sau substanțele chimice. 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 organismul. Atunci când o mutație apare într-un sistem important, aceasta este, de obicei foarte perturbator și slăbește organismul.

Mutațiile care îmbunătățesc condiția fizică a unui organism sunt rare.

Unele antibiotice sunt mai predispuse decât altele să devină mai puțin eficiente ca urmare a mutațiilor genetice în bacteriile țintă (3, 4, 9, 10, 15, 35, 64, 68, 71, 80, 81).

Unele antibiotice au ca țintă enzima bacteriana denumită ADN-giraza.

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 (10, 13, 16, 17, 22, 24, 32, 36, 38, 39, 42, 45, 52, 65, 70).

1.3.3.2. Achiziționarea genetica

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) (22, 24, 36, 45).

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 (7, 20).

Transpozonii

Sunt secțiuni de ADN care pot sări dintr-un loc în altul în codul genetic, sau chiar la codul genetic unui alt organism (19, 20).

Bacteriofagii

Bacteriile pot infecta iar aceste virusuri pot să copie și insera în codul genetic, mai precis în genomul bacteriilor infectante (20).

Conjugarea

Apare în cazul în care există două bacterii care sunt direct adiacente una față de alta, crează o conexiune directă împărțind AND-ul

Naked ADN-ul (liber)

Bacteriile înglobează ADN-ul liber găsit în mediul înconjurător (9, 20).

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.

În figura 8 sunt redate etapele achiziționării mutațiilor.

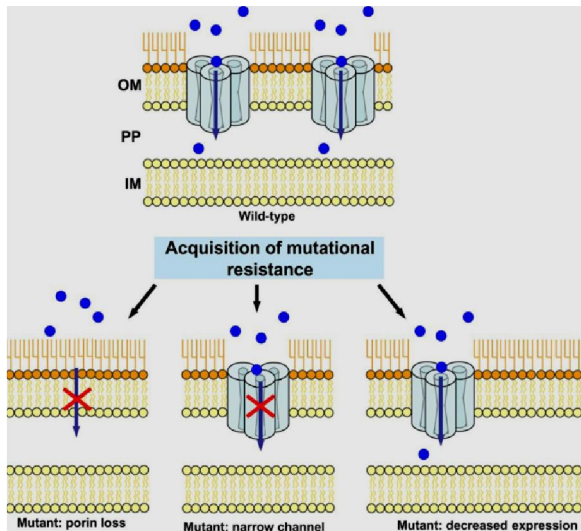


Figura 8. Etapele achiziționării mutațiilor

Sursa: <http://cmr.asm.org/content/25/4/661/F3.large.jpg> (82).

1.3.4. Mecanismele rezistenței la antibiotice

Prin mijloacele rezistenței se înțelege totalitatea mecanismelor prin care bacteriile pot reduce sau inactiva total activitatea antimicrobienele (15, 24, 32, 38, 42, 45).

Rezistența bacteriană la antibiotice este o problemă complicată, mai ales în ultimele decenii, când ritmul de semnalare a acesteia a crescut exponențial.

Rezistența microbiană și eșecul tratamentului deși sunt strâns legate, nu sunt același lucru. Prima 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).

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 viteză de apariție a unor tulpini patogene invazive rezistente la medicamentele antimicrobiene și în debutul simptomelor.

În figura 9 sunt redată principalele mecanisme de transmisie a genelor rezistenței.

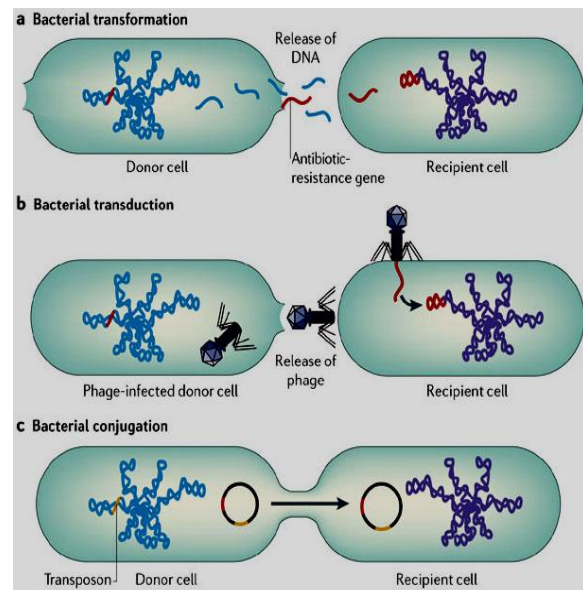


Figura 9. Mecanisme și faze ale transferului genelor rezistenței la antibiotice între bacterii

Sursa: Furuya și Lowy (2006) (20).

http://www.nature.com/nrmicro/journal/v4/n1/fig_tab/nrmicro1325_F2.html

1.3.4.1. 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 celei 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 celei recipiente fenomen cunoscut sub denumirea de *lizogenie*.

c). Conjugarea e 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.

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.

Mecanismele rezistenței se pot împărți în trei categorii mari:

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 *Haemophylus*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* și a tulpinilor de *Proteus indolpositive*. În cazul lui *Escherichia coli* și a altor enterobacterii, proteina sa specifica (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 (5, 7, 19).

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.

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, desi 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 (9, 16, 24, 32, 38).

Grupa I lactamazică 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.

Categoria de enzime III 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.

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.

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.

1.3.5. Analiza tendințelor în evoluția rezistențelor la antibiotice

Preambul

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 (26, 33, 35, 37, 58, 76, 77, 80).

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, 2, 7, 9, 15, 20, 32, 36, 44).

Antibioretistența odată instalată, are numeroase fațete și mecanisme, ea poate să fie definitivă (permanentă) sau poate fi reversibilă, după câteva generații, specia microbiană devenind sensibilă.

Instalarea rezistenței poate fi lentă sau bruscă (la streptomycină).

Rezistența poate să fie limitată la antibioticul respectiv (neîncrușată) sau se poate extinde și la alte antibiotice (antibioretistență încrușată).

Antibioretistența poate apare prin modificări ale genotipului.

Mutațiile spontane sau induse de antibiotic pot schimba genotipul bacteriei sau pot determina modificări în timpul înmulțirii sexuale, când se fac schimburi de material genetic. Fagii pot efectua transducții la bacterii, care asigură rezistența.

Modificările fenotipice se referă la:

- modificarea sau interferarea unor enzime din metabolismul bacterian.
- Inducția de formare a unor enzime hidrolizante (ex. penicilinazele),
- blocarea unor enzime bacteriene sau
- modificarea căilor metabolice ale celulei bacteriene.

Apariția rezistenței la fluorochinolone, după infecții banale cu *Campylobacter* și *E. coli* a oamenilor este urmarea utilizării fluorochinolonei furajele animalelor cu transmisia ulterioară a bacteriilor rezistente la om prin intermediul cărnii (32, 37, 42, 60).

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 tetracilină (ACSSuT)(26).

Cele mai multe rapoarte se referă la tendința de creștere a utilizării substanțelor antimicrobiene folosite în doze subterapeutice la animalele de rentă și păsări. 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 (7, 26, 42).

Cele mai frecvente în ultimii 10 ani au fost rapoartele referitoare la stafilococul auriu meticilinorezistent (MRSA), bacterie potențial periculoasă, care este deja rezistentă la numeroase antibiotice și care a fost deja semnalat în numeroase locuri de pe glob (4, 15, 21, 33, 35, 58, 64, 68, 71, 75, 76, 80).

Tot aici este de amintit și multirezistența la speciile bacteriene *Klebsiella* și *E. coli* care au fost izolate deja pe toate continentele (5, 7, 9, 19, 20, 60).

Rezistența la infecțiile cu *Streptococcus* și *Staphylococcus* deși s-au redus în mod semnificativ, rămân încă motiv de îngrijorare (4, 9, 10, 33, 35, 40, 64, 68).

Rezistența antimicrobiană este tot mai frecvent semnalată în rândul fungilor și levurilor, mai ales la pacienții cu un sistem imunitar slabit, 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.

Prescrierea medicamentelor nu sunt singura sursă de antibiotice pentru mediul înconjurător. Încă din anii 70, antibioticele puteau fi găsite în carnea bovinelor, porcinelor și păsărilor, aceleași antibiotice fiind identificate mai apoi în sistemele de apă municipale și freatică sau în sol, cu urmările sale dramatice (10, 30, 31, 34, 41, 53, 54, 57, 67, 71, 76).

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 este interzisă.

În Statele Unite ale Americii, utilizarea non-terapeutică a antibioticelor în producția animală constituie cel puțin 60 la sută 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 (2, 9, 10, 15, 59, 61, 65, 66, 70, 71, 75, 79, 80, 81).

1.4. Impactul asupra mediului al 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.

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.

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.

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 (6, 18, 19, 20, 25, 29, 32, 38, 45, 55, 66, 80).

1.4.1. Antibioticele veterinare în sol

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

Terracumularea se întâmplă când un antibiotic ajunge în sol la o rată care va depăși rata sa de degradare (6, 30, 53, 57).

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 antimicrobienele administrate, calea de administrare, dar și de speciile de animale tratate. Antibioticele administrate animalelor poate ajunge în sol și prin deșeurile medicale și medicamentele eliminate necorespunzător sau prin praful provenit din unitățile de creșterea 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 (57).

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.

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 (3, 6, 30, 31, 53, 57).

1.4.2. 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.

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 ai apelor uzate municipale (3, 31, 34, 41, 53, 54, 58, 67, 76).

1.4.3. 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 (12, 21, 32, 36, 39, 66).

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.

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 acvatiche,

cum ar fi crustaceele de apă dulce (ex. *Daphnia magna* și *Artemia*) (67, 41).

1.5. Programele naționale și internaționale antirezistență la antibiotice

Rezistența nu mai este considerată amenințare nouă la adresa sănătății cum era în 1950, când a fost observată pentru prima oară, azi existând 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.

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 (25, 58, 71, 79, 81) (Tabelul 16).

Dintre țările europene, un exemplu 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)(71).

Tabelul 16

Agenții naționale și internaționale de monitorizare a rezistenței la antibiotice
(Sinteză)

Denumirea agenției	Țara de origine
National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS)	USA
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

Organismul european care monitorizează utilizarea de antibioticelor în practica veterinară este denumit **VetStat** și acesta colectează date de la farmaciile veterinare, medicii veterinari și fabricile de furaje.

Sarmah (2006) în Tabelul 17, enumeră o listă a medicamentelor înregistrate și utilizate

încă ca promotori de creștere și / sau pentru a crește eficiența hranei pentru animale în Australia, Uniunea Europeană (UE), Canada și Statele Unite ale Americii (55).

1.5.1. Recomandările OMS pentru reducerea rezistenței la antibiotice

Organizația Mondială a Sănătății (OMS), a dezvoltat o strategie globală a OMS pentru prevenirea rezistenței antimicrobiene enunțând câteva priorități dintre care:

- creșterea gradului de conștientizare a problemei rezistenței la antibiotice,
- îmbunătățirea supravegherii rezistenței,

- îmbunătățirea utilizării de antibiotice la om și animale,
- încurajarea dezvoltării de noi produse antibiotice,
- creșterea finanțării pentru supraveghere, cercetare și educație. (80, 81).

Tabelul 17

Medicamente înregistrate cu utilizare ca promotori de creștere pentru animale în Australia, UE, Canada și SUA
Sursa: Sarmah (2006) (55).

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

Semnificația apariției și răspândirea (Antimicrobial Resistance) a fost adesea continuă a rezistenței antimicrobiene (AMR = întâmpinată cu scepticism de către unele

Tabelul 18

Prezentarea actorilor - cheie și principalele atribuțiuni în combaterea rezistențelor la antibioticele a.u.v.
(Sinteză)

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 • 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
Medicii veterinari	<ul style="list-style-type: none"> • 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-infecțive • elaborarea unor orientări locale pentru utilizarea de antibioticelor • îmbunătățirea igienei în unitățile de creștere
Producătorii de produse alimentare de origine animală	<ul style="list-style-type: none"> • reducerea sau eliminarea utilizării antibioticelor ca promotori de creștere • îmbunătățirea tehnologiilor de creștere a animalelor • studiul și lansarea de noi reprezentanți sau clase de agenți antibiotici • studiul și lansarea unor noi vaccinuri antiinfecțioase
Cercetătorii	<ul style="list-style-type: none"> • studiul și lansarea unor dispozitive medicale (ex. cateterelor impregnate) • efectuarea analizelor risc-beneficiu pt. utilizarea promotorilor de creștere • evaluarea impactului de mediu consecutiv utilizării de antibiotice • evaluarea prelucrării și distribuției produselor alimentare

părți interesate. Aceștia susțin că nu există dovezi suficiente pentru a demonstra că AMR într-o zi ne va readuce înapoi în era pre-antibiotică, și că, prin urmare, reglementările privind utilizarea antibioticelor sunt inutile și nocive pentru industria creșterii animalelor.

Rezistența la antibiotice de uz veterinar este legată și are impact și asupra sănătății umane. Totuși ce este incontestabil este faptul că utilizarea excesivă a antibioticelor poate exercita o presiune selectivă asupra populațiilor bacteriene și că genele pot pasa de la o bacterie la alta și astfel un număr tot mai mare de persoane, animale și produse de origine animală sunt semnalate ca fiind purtători ai rezistențelor la antibiotice.

În plus, dezvoltarea de noi structuri antibiotice a ajuns la un platou și tot mai puține antibiotice noi sunt introduse pe piață astăzi. Asociați, toți acești factori au amplificat riscul AMR pentru anii următori.

Dovezi clare ale tendinței de creștere a ratelor AMR reies din numeroasele rapoarte din literatura de specialitate cu privire la evoluțiile și tendințele acestui fenomen.

Luarea de măsuri acum este extrem de importantă pentru a se evita irosirea șanselor de a mai avea antibiotice eficiente în controlul bolilor existente.

În acest sens reglementarea utilizării antibioticelor și delimitarea rezistențelor și la animale este de interes pentru medicii veterinari.

Până în prezent au fost identificați actorii-cheie și contribuțiile lor esențiale în combaterea pe termen lung a rezistențelor.

Medicii veterinari trebuie să-și facă datoria în a păstra eficacitatea antibioticelor pentru generațiile viitoare de oameni și animale deopotrivă.

Ei trebuie să înțeleagă responsabilitatea lor în prevenirea AMR, prin diminuarea apariției și răspândirii acestui fenomen.

În Tabelul 18 sunt prezentați actorii cheie și contribuția lor specifică în combaterea rezistențelor la medicamentele a.u.v.

Numeroasele dovezi epidemiologice și moleculare au arătat că AMR, stimulată prin utilizarea intempestivă a antibioticelor la

animale, sporesc problemele legate de rezistență în rândul agenților patogeni umani.

Urmarea este creșterea difuzibilității și infectivității și facilitarea apariției rezistențelor la genții patogeni umani, scăderea eficacității la antibioticele utilizate, creșterea morbidității și mortalității, creșterea costurilor asistenței medicale etc.

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.

Autorii propun mai multe alte soluții posibile pentru a combate rezistența la antibiotice.

De exemplu cercetătorii de la Universitatea Brown au sintetizat un compus nou, care poate modifica bacteriile rezistente la antibiotice din nou sensibile (Figura 10).

Bacteriile pot folosi pompe de eflux pentru a scăpa de antibiotice, devenind astfel rezistente la acestea.

Prin blocarea acestor pompe, cercetătorii pot restabili potența antibioticelor vechi, care au devenit rezistente la bacterii.

Compusul denumit BU-005, blochează pompele folosite de bacterie pentru a expulza un agent antibacterian (cloramfenicol) (84).

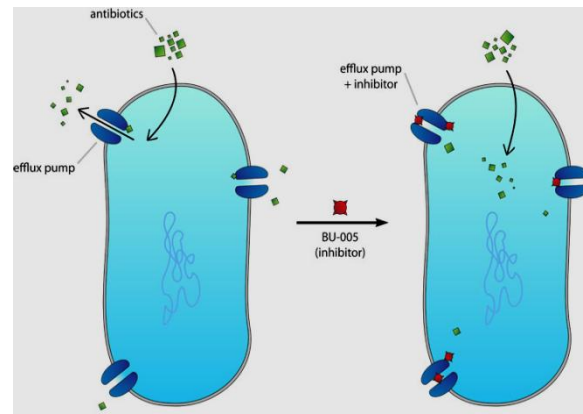


Figura 10. Produsul BU-005 utilizabil în antirezistență la cloramfenicol

Sursa: Sello Lab/Universitatea Brown SUA (2011) (84).
<http://news.brown.edu/pressreleases/2011/11/bacteria>

1.6. Despre perioada de așteptare la medicamentele de uz veterinar

După unii autori *perioadă de interzicere* s-a stabilit fost realizată 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 încalcă responsabilitățile lor ca parteneri în lanțul alimentar, depășind **Limitele maxime ale reziduurilor (LMR)** de medicamente din produsele animaliere.

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.

După **Reuter și Ștefan (2012)** „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!

Tot aceștia mai arată că: „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 împiedica eventualele tratamente cu antibiotice ale acestora.

Marc Spencer, coordonatorul Centrului European pentru Prevenirea și Controlul bolilor, susține că, în urma unor infecții rezistente la antibiotice, în U.E. mor anual în jur de 25.000 oameni, corpul acestora nereacționând la tratamentul cu antibiotice.

Medicii umani și reprezentanții oficiilor pentru protecția consumatorilor atrag atenția de multă vreme asupra acestor practici”.

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 (51).

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.

Faptul conduce în timp relativ scurt la apariția și la evoluția rezistenței bacteriilor la antibiotice. În plus, epurarea efluenților de la aceste ferme pot conține niveluri importante de antibiotice nemetabolizate, active.

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 reziduuri de antibiotice se găsesc râuri, lacuri și alte surse de apă.

Reziduurile ridică două probleme majore: toxicitatea pentru om și probleme tehnice pentru industria de prelucrare a produselor alimentare.

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**.

Directiva UE 2001/82 permite utilizarea unor medicamente în afara autorizării acestora (72).

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”.

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 (73).

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 (Maximul Rezidual 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 **Agencia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA)**.

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**:

1.6.1. 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 **Nici unui 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 60 kg pentru un om, valoarea ADI în acest caz va fi de **ADI = x 60**

1.6.2. 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,
- grăsime (sau în cazul porcilor și păsărilor, **piele și grăsime** în proporții naturale) și
- lapte,
- ouă și
- miere, după caz.

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

Perioada de așteptare se calculează luând în considerare curbele de epuizare a reziduurilor în țesuturile țintă ale speciilor de animale în cauză.

1.7. Utilizarea inadecvată a antibioticelor în terapie

Una dintre problemele curente este constituit de utilizarea zilnică a antibioticelor în situații medicale în care acestea nu au nici o relevanță terapeutică și aceasta este vina medicilor veterinari neinstruiți.

Aceștia folosesc sau prescriu necugetat antibioticele, lucru care conduce la utilizarea de antibiotice în condițiile în care acestea nu sunt necesare, de exemplu, infecțiile virale ale tractului respirator superior, răceala și gripa (cu excepția cazurilor când există amenințarea gravă a infecțiilor bacteriene secundare).

Medicii veterinari trebuie să înțeleagă responsabilitatea lor atunci când încep un regim de tratament cu un antibiotic pentru a combate o boală infecțioasă, existând mai multe măsuri care ar trebui luate în considerare.

Recomandările din **Tablelul 19** sunt concepute pentru a combate dezvoltarea rezistenței la antibiotice la bacterii și alte microorganisme.

Recomandări pentru practicieni (R.T. Cristina, 2012)

Recomandări pentru practicieni	
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 o analiză atentă a cazurilor și un diagnostic bine pus.
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> , germele 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 și nu amanați proceduri chirurgicale, de exemplu, drenarea unui abces
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.
combinații, 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 oglindească 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 organele țintă să varieze paralel și simultan
7	rezultatul sinergizării trebuie să fie cîd 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	mărimea 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 este necesar pentru 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 urezei bacteriene
6	Îmbunătățirea eficienței energetice a intestinului
7	Inhibarea activității bacteriene a colitaurinhidrolazelor
8	Îmbunătățirea absorbției nutrienților din modificări morfologice la 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 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 pentru combaterea infecțiilor umane.
3	Utilizați antibioticul cel mai potrivit și atunci când este posibil determinați sensibilitate la antibiotic Opriti prescripția și tratamentele inutile cu antibiotice. Utilizarea intempestivă a antibioticelor inutile a fost identificată drept cauză principală de dezvoltare a rezistenței.
4	Tratamentul inutil cu antibiotice este făcut atunci când sunt prescrise antibiotice pentru infecții virale (antibioticele nu au nici un efect asupra virusurilor), această fapt dând posibilitatea bacteriilor din flora normală să dobândească rezistență, care ulterior poate fi pasată către agenții patogeni prezenți în gazde
5	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 prelungite de timp. Acest lucru a dus la mai multe cazuri de tulpini rezistente (unii autori susțin că până la 5% din tulpinile bacteriene observate până acum au devenit complet rezistente la toate tratamentele cunoscute și, prin urmare sunt incurabile).
6	
7	

II. Despre chinolone (derivații acidului chinolon-carbonic)

Chinolonele sunt o clasă de antibiotice cu spectru larg, care au fost descoperite de George Leshner în anul 1960 (8, 11, 17, 46).

Din punct de vedere chimic sunt compuși amfoteri sintetici de culoare albă sau gălbuie, insolubile în apă derivați de: 4 – oxo - 1,4 - dihidrochinolină (4-chinolonă). De carbonul 3 se leagă o grupare carboxil, iar la atomii de C și N din pozițiile 1, 7, 8 se leagă diverși atomi sau grupări, obținându-se astfel un mare număr de formule chimioterapice.

Prin substituția la C₆ cu flor s-au obținut floroquinolonele⁵.

Acești compuși sunt agenți considerați substanțe antibacteriene sintetice, ele fiind grupul de medicamente care face trecerea de la chimioterapice la antibiotice⁶ (ca atare, apartenența disputată pentru una din cele două grupe).

Activitatea lor este recunoscută asupra organismelor Gram negative, uzul consacrat a primei generații de chinolone fiind în tratamentul infecțiilor urinare și enterice.

Sintezele din anii 80, au făcut loc celei de a doua generații, *floroquinolonele*, incluse în grupul 4-chinolonelor (abreviere pentru *4-oxo-1,4-hidroxicinolină*) mult mai energice, și cu un spectru antibacterian mărit.

2.1. Mecanisme de acțiune la chinolone

Acest grup acționează în același mod, prin blocarea AND-*girazei* bacteriene.

Activitatea bactericidă se bazează pe acțiunea la nivelul nucleului bacterian, unde desfac integritatea ADN-ului și denaturează funcțiile acestuia. În procesul de formare al ADN-ului bacterian sunt implicate enzime specific (8, 11, 17, 32, 43, 46, 70).

⁵ Acest grup precum și cel al cefalosporinelor, descoperite în anii 80 a dezvoltat se pare cel mai mult optica asupra terapiei antibacteriene actuale.

⁶ Primul medicament din această grup a fost introdus în 1964, acidul nalidixic, urmat de flumequină și acidul oxolinic. Sintezele care au succedat în anii 80, au prefigurat a doua generație din acest grup, cu o activitate antibacteriană mult crescută, floroquinolonele (enrofloxacină, danofloxacină, ciprofloxacină, norfloxacină și ofloxacină).

Aceasta se realizează prin intermediul enzimelor denumite *topoizomeraze* care vor iniția spiralară ADN-ului și ADN-*girazele*, care vor definitiva procesul de formare al helicodelor. De reținut că activitatea *topoizomerazelor* mamiferelor nu sunt influențate în vreun fel de către chinolone, acestea având specificitate de acțiune pentru cele bacteriene.

În prezența chinolonelor are loc blocarea fazei de spiralare negativă în cadrul cromozomului bacterian, determinat de către ADN-*giraze*.

Se va stopa astfel formarea helicoidei și a fragmentelor spirale bacteriene, cu modificări serioase ale aranjamentului spațial ADN, rezultând fragmente mici, nefuncționale de ADN, care în final va determina moartea bacteriană.

În concentrații mari, chinolonele, pot determina liza completă a celulelor bacteriene, compușii afectând puternic flora patogenă. Acțiunea se face simțită relativ repede, după 20-30 de minute de la expunerea la concentrațiile terapeutice.

Celulele bacteriene afectate cresc în lungime, citoplasma lor se clarifică, în final instalându-se liza bacteriană.

Florenchinolonele noi (*ciprofloxacină*, *norfloxacină*, *ofloxacină*), pot avea activitate semnificativă antibacteriană, chiar și la concentrații extrem de mici, comparativ cu alte clase de agenți antimicrobieni.

Din aceste considerente, se poate considera că această subgrupă, deși este considerată de mulți autori ca fiind chimioterapică, are mod de acțiune *bactericid*.

Asocierea fluochinolonelor cu antibiotice beta-lactamice sau cu aminoglicozide este indiferentă sau are consecințe aditive, mai rar acționează sinergic.

Foarte rar relația este antagonică. Față de reprezentanții mai vechi ai grupei (ex. ac. nalidixic, ac. oxolinic etc.), cele mai noi produse sintetizate au un spectru din ce în ce mai larg, activitate tot mai crescută și proprietăți farmacocinetice mai favorabile.

Chinolonele sunt capabile de a produce *efecte post antibiotice* la numeroase tulpini bacteriene (*E. coli*, *Klebsiela pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), efectul fiind prezent 4-8 ore după expunere, dar cea mai neobișnuită caracteristică a acestei clase este *efectul bifazic*⁷.

2.2. Absorbția chinolonelor

Absorbția pe cale orală a chinolonelor este considerată bună pentru majoritatea lor, mai ales pentru reprezentanții primei generații, dar valoarea terapeutică a acestora se limitează la infecțiile tractului urinar. Din acest considerent formulările injectabile vin să lărgescă câmpul terapeutic țintă.

2.3. Excreția chinolonelor

Excretarea chinolonelor este foarte asemănătoare pentru toți reprezentanții grupei.

Acidul nalidixic este parțial metabolizat în acid hidronalidixic și apoi este excretat prin urină atât sub formă nemodificată, cât și metabolizată. O parte din acidul nalidixic poate fi conjugat în ficat. Rata de cuplare plasmatică a acidului nalidixic este înaltă (93-97%). Rata metabolismului altor chinolone moderne (ciprofloxacinul și norfloxacinul) fiind mai scăzută, și rata excreției va fi diminuată (în primele 24 de ore prin urină se va elimina doar 30% din medicament).

2.4. Toleranța la chinolone

Toleranța chinolonelor este bună. Majoritatea experimentelor au fost făcute pe om, unde nu s-au înregistrat mari probleme.

Efectele secundare pot include unele tulburări gastro-intestinale, sau manifestări nervoase centrale, în mod eratic.

⁷ Chinolonele nu mai au activitate la concentrații care se situează sub concentrația minim inhibantă (MIC), dar această lipsă a activității se poate constata și la concentrații mai mari ca cele terapeutice optime. Se pare că acest fenomen s-ar datora depresării sintezei ARN, la concentrațiile mărite de medicament. Efectul este oricum mai redus în cazul ciprofloxacinului, enrofloxacinului și ofloxacinului.

La animalele tinere se pot totuși manifesta unele efecte artropatice. Indicațiile terapeutice diferă în funcție de spectrul antibacterian și farmacocinetica specifică fiecărui reprezentant în parte:

2.5. Rezistența bacteriană la chinolone

Rezistența la aceste substanțe, cu excepția acidului nalidixic, unde se instalează relativ rapid, la grupele noi de chinolone este foarte redusă, deocamdată.

Rezistența de tip *plasmidic* nu a fost demonstrată încă sau rezistența încrucișată cu alte substanțe (antibiotice), dar poate apare între unii compuși chinolonici înrudiți.

Rezistența secundară poate să apară într-o frecvență variabilă ea fiind, se pare, de natură cromozomială ca urmare mutației spontane, deci fără tendință de răspândire, și este legată de modificarea țintei de acțiune (adică ADN - giraza). Mutațiile cromozomiale spontane, care determină rezistența, sunt rare, dar folosirea extensivă și abuzivă a fluochinolonei a exercitat o presiune de selecție considerabilă. Aceasta a determinat sporirea tulpinelor rezistente de *Pseudomonas*, ca și dezvoltarea de tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistente atât la metilicilină cât și la chinolone.

2.5.1. Mecanismele specifice de rezistență la chinolone

Rezistența este mediată cromozomial.

Rezistențele la chinolone apar în mod predominant prin mutații pe gena *gyrA* a girazei corespunzătoare. De asemenea apar mutații pe topoisomeraza IV.

Mutațiile *gyrA* sunt însoțite de un grad de rezistență crescută iar cele pe topoisomeraza IV de rezistență redusă.

Rezistența mai este produsă prin alterarea porinelor la germenii Gram negativi și prin activarea pompelor de eflux al antibioticelor din celula bacteriană (24, 42).

Acțiunea chinolonelor este dependentă de concentrație și au post-efectul antibiotic îndelungat. Rezistența încrucișată între chinolone este evidentă.

Moxifloxacină este implicată mai rar în această rezistență încrucișată.

Bacteriile pot dobândi rezistență la chinolone prin mecanismele:

- mutații ce determină impermeabilitatea peretelui pentru fluoroquinolone,
- reducerea afinității pentru enzimele țintă datorită apariției unor mutații,
- reducerea concentrației intrabacteriene prin apariția unor pompe celulare care elimina moleculele de antibiotic din interiorul bacteriei.

2.6. Clasificarea chinolonelor

Acest grup cuprinde agenți antibacterieni de sinteză având cap de serie acidul nalidixic, introdus pentru prima dată în tratamentul infecțiilor tractului urinar în anii 60. După cercetări pe trei decenii asupra structurii și activității chinolonelor s-a ajuns la compusi cu spectru larg de activitate și proprietăți îmbunătățite de absorbție și distribuție.

Chinolonele care au în compoziția lor substituenți fluor și piperazinil sunt: ciprofloxacina, ofloxacina, enoxacina, pefloxacina, fleroxacina și altele având spectru larg antibacterian cuprinzând majoritatea bacteriilor Gram negative, o parte importantă din bacteriile Gram pozitive și unii anaerobi. Aceste substanțe au avantajul de a beneficia de proprietăți farmacocinetice însemnate, permițând folosirea atât în infecțiile urinare, digestive, cât și în infecțiile sistemice cu germeni sensibili. O caracteristică aparte pentru aceste antibiotice este faptul că au eficiență asupra bacteriilor gram-negative, cele rezistente la acțiunea altor antibiotice etc.

Prin administrarea orală a fluorochinolonelor se realizează o biodisponibilitate care depășește 50%, ajungând chiar la peste 95% pentru ofloxacina și pefloxacina.

Concentrațiile plasmatice sunt cuprinse între 1,5 μg/ml (pentru ciprofloxacina) și 5 μg/ml (pentru fleroxacina).

Timpul de înjumătățire este cuprins între 3,3 ore (pentru ciprofloxacina) și de 10-11 ore (pentru pefloxacina și fleroxacină).

Fluochinolonele sunt în general bine suportate. Frecvența globală a reacțiilor adverse este în jurul a 5%, în 2% din cazuri acestea obligând la întreruperea tratamentului. Actualmente chinolonele sunt clasificate în patru generații după specificitatea spectrului de activitate și a proprietăților farmacologice existând însă numeroase suprapuneri (Tabelul 19).

Chinolonele din generația întâia au activitatea limitată pe bacteriile Gram negative. Acidul nalidixic și cinoxacina nu au efecte antibacteriene sistemice, fiind utilizate pentru tratamentul infecțiilor urinare produse de către *E.coli*, *Klebsiella* și *Proteus spp.*

Deși acționează bactericid, apariția rezistenței a redus mult utilizarea lor.

Generația a doua de chinolone acționează de asemenea asupra germenilor Gram negativi, inclusiv *Enterobacteriaceae*, fiind active de asemenea și asupra lui *Haemophilus spp.*, *Neisseria*, *Chlamydia Ureaplasma* și *Moraxella*.

Chinolonele din această clasă posedă în molecula lor, în plus, un nucleu piperazinic (ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina și lomefloxacina) fiind active asupra bacteriei piocianice. De remarcat că în ultimul deceniu au apărut tulpini rezistente și la chinolone.

Chinolonele din generațiile trei și patru au efecte evidente și pe germenii Gram pozitivi.

Stafilococii rezistenți la meticilină și *Enterococcus faecium* sunt însă rezistenți și la chinolone.

Chinolonele din generația patru au de asemenea efecte pe anaerobi.

Cu excepția primei generații, chinolonele sunt active pe bacterii responsabile pentru infecții ale tractului respirator, chlamidii, micoplasme, legionele și de asemenea, pe micobacterii. Relativ recent, ciprofloxacina a devenit populară prin capacitatea sa de acțiune asupra bacilului antraxului, un potențial și major agent patogen în condiții de bioterorism.

2.7. Derivații cu utilizare în medicina veterinară

Acidul nalidixic (Negram)

Este primul reprezentant al acestei subgrupe, fiind la origine o naftiridină (1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxil) la care nucleul este o 8-azo-4-chinolonă (figura 11).

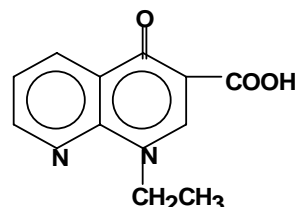


Figura 11. Acidul nalidixic (Nalidixina)

Este o pulbere albă, acidă, rezistentă la acizi și alcali.

Spectrul este considerat restrâns dar „adânc” și acționează cel mai adesea ca bactericid dar și bacteriostatic, față de majoritatea germenilor Gram negative din familia *Enterobacteriaceae* (99% sensibile), față de *E.coli* (92%), concentrațiile minime inhibante pentru acestea fiind considerată mare (3-20 mcg/ml). Asupra germenilor din genurile *Enterobacter* și *Klebsiella*, este mai puțin activ, iar asupra lui *P. aeruginosa* și a bacteriilor Gram pozitive nu este activ de loc.

Timpul de înjumătățire (om) este de 8 ore.

Rezistența se instalează rapid, uneori, chiar în cursul tratamentelor. Inducerea rezistența enterobacteriaceelor la acidul nalidixic se poate face *in vitro*.

De asemenea s-a constatat că rezistența la acidul nalidixic poate determina scăderea eficienței la alte produse chinolonice din prima generație. Prin utilizarea medicamentului în tratamente germenii devin rezistenți în proporție de 25%, de asemenea prin utilizarea pe termen lung se impune efectuarea de uroculturi și testarea sensibilității.

Cinetica acidul nalidixic se absoarbe bine din tubul digestiv, dar o parte însemnată se inactivează în ficat prin reacții de oxidare și conjugare. Cuplează puternic la proteinele

plasmatică. Procesul este rapid, iar în sânge nu se realizează concentrații terapeutice.

Eliminarea se realizează (în proporție de 5-10% nemodificat) pe cale renală în urină apărând concentrații terapeutice (100 mg/l).

Timpul de înjumătățire biologică la câine este de 2-4 ore.

Se utilizează în infecțiile urinare rezistente la antibiotice de la câine, având efecte foarte bune în doze de 50 mg/kg/zi, în trei doze.

Se poate asocia cu unele antibiotice sau sulfamide. Se livrează sub formă de comprimate (*Nevigramon* capsule de uz uman), fiind indicat în terapia căilor urinare la carnivore sau în colibaciloze la viței, în care scop se poate potența cu neomicina.

Dozele recomandate sunt de 10-15 mg/kg corp. per os de 2-4 ori pe zi în funcție de gravitatea bolii.

Efecte secundare iritații în sfera digestivă, eventual afecțiuni hepatice.

Deși acest derivat chinolonic de regula este bine tolerat de organism, fiind contraindicat în administrări la tineret și femelele gestante pentru că poate determina interacțiuni cu potențial toxic, prin înlăturarea medicamentelor care cupleză la proteinele plasmatică (ex. anticoagulante cumarinice).

De notat că acidul nalidixic nu se asociază cu nitrofurantoina.

Acidul oxolinic

Este un compus chinolon-carbonic asemănător ca structură chimică cu acidul nalidixic și aproape identic cu cinoxacina, (figura 12).

Acidul oxolinic are proprietăți asemănătoare acidului nalidixic dar potența sa anti-bacteriană *in vivo* este de 2-4 ori mai mare.

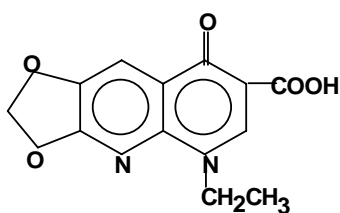


Figura 12. Acidul oxolinic

Spectrul, cinetica și eficacitatea este asemănătoare acidului nalidixic dar este mai toxic. Spectrul de acțiune cuprinde: enterobactericeele, proteusul și întro oarecare măsură stafilococul auriu.

Concentrația terapeutică (10-40 mg/l), apare doar în urină. Uneori pot apare recidive ca urmare a rezistenței care se poate institui în timpul tratamentului. În combinații cu oxitetraciclinele acest efect se poate reduce. Rezistența este încrucișată cu acidul nalidixic.

Efectele secundare cele mai cunoscute sunt asemănătoare cu acidul nalidixic, dar în plus, produce fotosensibilizare, afectează organele hematopietice și sistemul nervos, în special la tineretul taurin. Datorită efectelor asupra enzimelor inhibitorii, poate crește toxicitatea altor medicamente.

Indicații: infecții urinare, diaree colibacilară la purcei și viței în doze de 10-20 mg/kg corp *per os*. Ca produs: *Gramurin* (de uz uman). De asemenea s-au identificat efecte terapeutice în unele boli ale peștilor.

Se administrează oral în doză de 750 mg/20 kg de 2 ori / zi, având aceleași indicații ca acidul nalidixic.

Flumequina

Este tot un derivat chinolon-carbonic fluorinat lansat în 1976 (figura 13) de uz strict veterinar cu caracteristici lipofile și cu insolubilitate în apă, o pulbere albă.

Spectru. Este mult mai larg decât al acidului nalidixic, fiind foarte eficient asupra multor Gram negativi: *E. coli* (MIC= 0,4 mcg/ml, comparativ cu 3 mcg/ml, în cazul acidului nalidixic), *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, tulpini de *Haemophilus* etc.

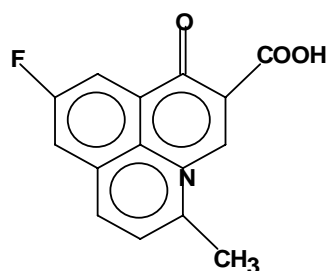


Figura 13. Flumequina

Nu este eficient însă asupra micoplasmelor, *B. bronhiseptica*, *Ps. aeruginosa*, stafilococii fiind rezistenți.

Formele de rezistență la flumequină sunt mult mai rare.

Cinetica. Indiferent de calea de administrare, rata absorbției la locul administrării este bună.

Traversarea membranelor este moderată, influențând distribuția inegală în țesuturi.

Dozele terapeutice unice (10-12 mg/kg corp), determină concentrații sanguine eficiente 6-10 ore, în pulmoni, saci aerieni, ficat, ovare. Produsul nu penetrează L.C.R. și măduva osoasă.

Eliminarea este rapidă, (la păsări timpul de înjumătățire este de doar o oră).

După 48 de ore nu mai sunt decelate nici un fel de reziduu (carne, ouă).

Efectele secundare cunoscute până în prezent sunt: afectarea cartilajelor articulare și hepatotoxicitatea.

Indicații. Se folosește în profilaxia și tratamentul colibacilozelor, salmonelozelor, pasteurelozelor la păsări.

Deși nu acționează asupra micoplasmelor se pare că flumequina are un rol adjuvant în terapia lor. Se mai indică în enteritele colibacilare ale vițelilor, mieilor și porcilor.

În afară de cabaline (**caii sunt sensibili la flumequine!**) este eficient la toate speciile în tratarea bronhopatiilor produse de către *Pasteurella haemophilus*. Datorită gustului dezagreabil (foarte amar) porumbeii nu vor consuma apa medicamentată. Flumequina poate fi **sinergizantă** în combinații cu trimetoprim, rifampicină și aminoglicozide.

Posologie: 10-12 mg/kgc per os de două ori pe zi sau 50-100 mg/litru în apa de băut la păsări. Cel mai utilizat produs este **Imequil** 10% pulbere solubilă.

Cinoxacina (acidul pipemidic)

A fost considerat inițial antiseptic urinar aparținând grupei chinolonelor cu proprietăți foarte asemănătoare acidului nalidixic.

Chimic este tot o chinolonă de primă generație, cu o activitate limitată, oarecum similară cu acidul oxolinic și flumequina, dar

care nu au fost folosite până în prezent la animale (figura 14).

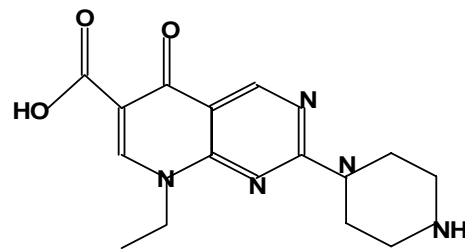


Figura 14. Cinoxacina (acidul pipemidic)

Absorbția acestora este mai mare chiar și decât a acidului oxolinic.

Acționează bactericid față de majoritatea bacililor Gram negativi, inclusiv unele tulpini de piocianic și față de stafilococi.

Concentrațiile minime inhibitorii pentru germenii sensibili sunt de 8 μg/ml.

Se elimină renal, 96% sub formă activă.

Concentrațiile realizate în urină, după o doză obișnuită, sunt de 700-900 μg/ml la o oră și 100 μg/ml la 12 ore, având aceleași indicații ca acidul nalidixic. Circa 2% din animale pot prezenta voma, greață, epigastralgie, reacții alergice, erupții cutanate, urticarie rare (0,2%). Poate provoca fotosensibilizare. Este contraindicat în insuficiența renală avansată și la puii de catei. Dozele uzuale curative sunt de 25 mg/kgc de 2 ori/zi sau o dată/zi profilactic. Rezistența bacteriană se instalează ceva mai lent.

2.7.1. Chinolonele fluorinate

Acești derivați au în compoziția lor fluor.

În general sunt compuși hidroxichinolinici la carbonul 8 având radicali halogenați la carbonii 5 și 7 și sunt compuși pulverulenți de culoare galben-maronii, fără gust sunt preparate amfoterice, slab solubile în apă.

Mecanismul de acțiune încă nu se cunoaște în totalitate, efectul antimicrobian se pare că se datorează întregii molecule cu care acționează, (halogenii eliberându-se doar în cantități infime).

Spectrul de activitate se referă la majoritatea agenților bacterieni Gram pozitivi, dar cele foarte active (chinolonele fluorinate) sunt eficiente și în infecțiile cu

Gram negativi. Activitatea grupei poate fi considerată *bactericidă*, chiar *bacteriolitică* și pot determina efecte post antibiotice⁸.

Efecte *sinergice* cu aminoglicozidele, β -lactaminele, clindamicina, metronizadol, cu care se poate asocia. Administrate oral sunt bine absorbite, (30-50% biodisponibile), vârful plasmatic fiind atins după 1-3 ore.

Administrarea la rumegătoare *per os* duce la pierderi mari. Injectabil (s.c., i.m.) se absorb foarte rapid în totalitate, nivelele de vârf fiind atinse la circa o oră.

Se distribuie foarte bine în țesuturi și organe (pulmoni) (de aceea se recomandă în infecțiile respiratorii). Unele se elimină nemetabolizate, altele sunt biotransformate și conjugate (glucuronic) în ficat.

Principala cale de eliminare se face în rinichi prin filtrare glomerulară, dar s-a observat și excreția prin bilă și lapte.

Toleranța pentru aceste substanțe la animale este bună, dar la om datorită efectelor secundare au fost scoase din uz (cea mai importantă neurooptopatia mieloidă). *Toxicitatea* e considerată redusă.

Cei mai importanți reprezentanți ai acestei grupe sunt:

Enrofloxacină

Este tot o substanță din categoria nouă a fluorochinolonelor foarte asemănătoare cu ciprofloxacina, utilizată strict în domeniul veterinar (figura 15).

Este o substanță cu spectrul foarte larg, atât Gram pozitivi și negativi, excluzând anaerobii (ex. *T. hyodysenteriae*).

Micoplasmele sunt foarte sensibile la enrofloxacină (C.M.I. = 0,01-0.75 mg/litru).

Se pare că rezistența se instalează lent.

Distruge germenii care manifestă rezistență față de acid nalidixic.

Prezintă o rată înaltă a absorbției, aceasta fiind aproape completă intestinal.

Nivelul maxim sanguin se instalează repede (0,5-2ore) și rămâne în limite eficiente pentru 24 ore.

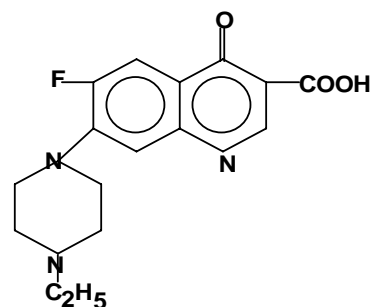


Figura 15. Enrofloxacină

Concentrațiile tisulare sunt mai mari decât în sânge. Organul de metabolizare este ficatul, metabolizării rezultați fiind parțial activi, partea inactivată fiind eliminată prin urină.

Efecte secundare

De reținut că nu este toxic nici în doze mărite de 10-40 ori, față de cele terapeutice, dar poate provoca leziuni ale cartilajelor articulare la câine (de aceea nu se indică la cățeii care vor avea talie mare). De asemenea ca și în cazul flumequinei, *caii sunt sensibili la enrofloxacină!* (sensibilitate de specie).

Enrofloxacină este indicată la: *vitei* în: diaree colibacilară, salmoneloză, infecții respiratorii, stări septic.

La *suine* este indicat în: pneumonie enzootică, rinită atrofică, sindromul M.M.A.

La *carnivore* în infecții respiratorii, digestive, ale tractului gastro-intestinal și în aproape toate forme de infecții bacteriene ale pielii. În cazul păsărilor, enrofloxacinul și-a arătat eficiența în aproape toate infecțiile bacteriene curente în crescătorii.

Posologie 2,5-5 mg/kgc, oral sau i.m.

La *păsări*, 50 mg/litru apă de băut, sau 10 mg/kg corp. Doi compuși asemănători sunt

Norfloxacină și Ciprofloxacina

Sunt două produse eficiente, bine absorbite și distribuite în organism, dar utilizarea lui la animale în țara noastră este încă la început (figurile 16 și 17).

Norfloxacină

Este o fluoropiperazinil chinolonă este cea care face trecerea către a 2-a generație de chinolone.

⁸ Adică efectul continuă și după întreruperea contactului cu substanța medicamentoasă.

Spectrul antibacterian este mai larg decât cel al acidului nalidixic, cuprinzând germeni Gram-pozitiv și Gram-negativ aerobi, inclusiv *stafilococi*, *enterococi* și *pseudomonasi*.

Administrată oral se absoarbe 30-40%.

Se elimină pe cale urinara 35-40%, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.

Timpul de înjumătățire este de 3,3 ore.

Doza recomandată este de 20 mg/kgc de 2 ori/zi, realizează după o oră concentrația plasmatică maximă de 1,5 μg/ml.

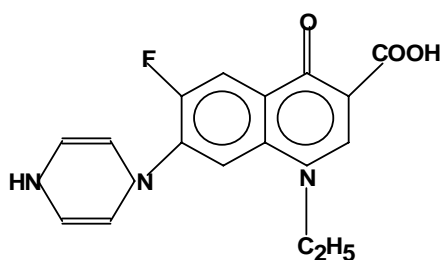


Figura 16. Norfloxacină

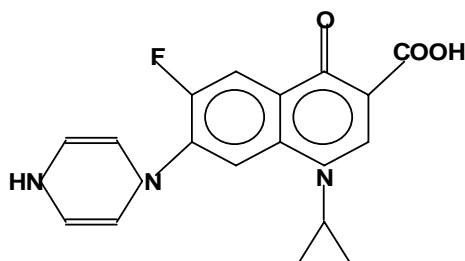


Figura 17. Ciprofloxacină

Ciprofloxacină

Este o fluochinolonă cu potență foarte mare mai ales *in vitro*.

De exemplu, CMI₉₀ la *E. coli* este de 0,03 μg / ml, de 0,02 μg/ml la *Salmonella* și *Shigella*, de 0,05 μg/ml la *Pseudomonas aeruginosa*, sau de 1,0 μg/ml în cazul lui *Staphylococcus aureus*.

Administrată oral ciprofloxacină prezintă o biodisponibilitate medie de 60%.

Dozele de 12,5 mg, 25 mg și 37,5 mg /kgc., administrat de 2-3ori /zi, realizează concentrații plasmatiche maxime de 0,8 μg, 1,6 μg, sau respectiv 2,5 μg/ ml sânge.

Ciprofloxacină se leagă de proteinele plasmatiche în proporție de 40% și se distribuie larg. Concentrații mari sunt realizate în rinichi, prostată, parenchim pulmonar și în mucoasa bronșică. Poate pătrunde foarte puțin în lichidul ceflorahidian

și în creier. Este metabolizată în proporție de 14%, metaboliții fiind activi biologic.

Se elimină urinar 65% și prin fecale 15-30%. Timpul de înjumătățire mediu este ca la norfloxacină de 3,3 ore.

Ofloxacină

In vitro are o potență antibacteriană mai mică decât Ciprofloxacină (figura 19).

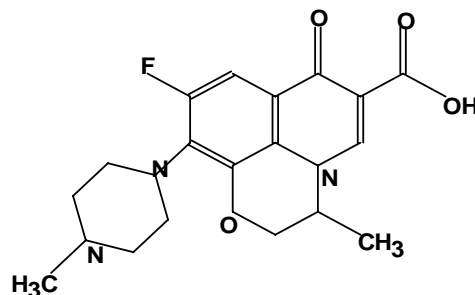


Figura 18. Oxofloxacină

După administrarea orală, realizează concentrații plasmatiche superioare a 300 mg, concentrațiile tisulare fiind de asemenea, mari. Pătrunde bine prin meninge, concentrația în lichidul ceflorahidian ajungând la 90% față de cea plasmatică.

Se elimină urinar, 73% sub formă neschimbată. Se administrează de regulă pe cale orală, în doză de 200 mg dimineața și seara, iar în insuficiența renală doza se reduce la jumătate.

Danofloxacină

Este un produs nou cu utilizări veterinare foarte promițătoare, introdus în terapie în 1991, produs de către Pfizer (figura 19).

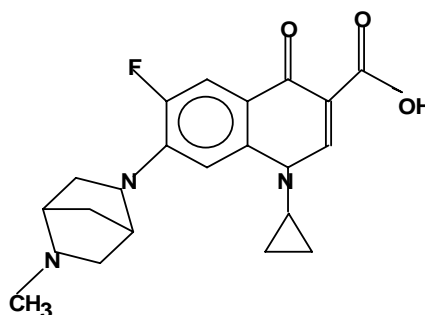


Figura 19. Danofloxacină

Acțiunea danofloxacină este foarte bună (chiar mai bună decât antibioticele) în tratamentul pneumoniilor produse de *Haemophyllus spp.* la bovine (boala a fost

stopată la 0,3 mg/kg, la bovine și 0,6 mg/kg la suine).

Concentrația minimă inhibitorie este de 0,25 micrograme/ml față de peste 64 micrograme/ml la amoxicilină, teramicină și oxitetraciclină. În această familie mai există și alți compuși, care deocamdată, se află în curs de cercetare foarte avansată, pentru a fi lansate pe piață. Aceștia sunt: *Ibafloxacină*, *Sarafloxacină*, *Difloxacină*

Pe lângă aceștia, cu utilizare deocamdată la om, mai amintim:

Enoxacina

Are potență bacteriană, *in vitro*, mai mică decât alte fluochinolone. Doza de 300 mg realizează o concentrație plasmatică maximă de 2 μg/ml, iar cea de 400 mg de 2,3 μg/ml.

Este eliminată atât renal cât și extrarenal. Se elimină nemodificat în urină în proporție mare de 44%. Timpul de înjumătățire mediu este de 4,9 ore. Se administrează oral 300-400 mg la intervale de 12 ore, fiind indicată, în infecțiile urinare și respiratorii cu germeni sensibili.

Pefloxacină

Are o potență antibacteriană *in vitro* apropiată de cea a ciprofloxacinei.

Biodisponibilitatea după administrarea orală depășește 95%, are o penetrabilitate bună în țesuturi și în lichidele organismului.

Concentrația în lichidul cefalorahidian este de 40% față de cea plasmatică.

Proporția eliminată urinar sub formă neschimbată este de 11% timpul de înjumătățire mediu este de 10,5 ore. Se administrează oral câte 400 mg la 12 ore (în timpul meselor).

Fleroxacină

Are activitate comparabilă cu cea a ciprofloxacinei. Realizează concentrații plasmatiche superioare pentru doza de 400 mg concentrația plasmatică maximă este de 5 μg/ml.

Concentrațiile în țesuturi și lichidele organismului sunt de asemenea mai mari decât pentru alte chinolone. Este eliminată

nemodificată prin urină sau poate fi prin metabolizată.

Proporția eliminată prin urină sub formă neschimbată este de 50%. Timpul mediu de înjumătățire este de 11,5 ore.

2.8. Indicațiile terapeutice specifice ale chinolonei

Chinolonele sunt agenți antimicrobieni eficienți în terapia infecțiilor nosocomiale. În mod obișnuit, se administrează pe cale orală, dar câteva pot fi administrate și intravenos în tratamentul infecțiilor grave.

În Tabelul 20 sunt prezentate câteva indicații terapeutice ale chinolonei sistemice mai importante

Tabelul 20

Indicații terapeutice ale chinolonei sistemice

Tip infecție	Simptom dominant tratat
Infecții urinare	cistită acută sau parenchimatosa, pielonefrită acută
Infecții genitale	prostatită
Infecții tract digestiv	salpingită, pelviperitonită diareea acută bacteriană febra tifoidă
Infecții ORL	sinuzita cronică, în asocieri cu antibiotice active pe speciile anaerobe și streptococi
Infecții respiratorii	legioneloză exacerbarea bronșitelor
Infecții osteoarticulare	cu stafilococi sensibili și enterobacterii
Infecții oculare	fluorochinolone administrate sub formă de colir

În Tabelul 21 sunt prezentate cel mai frecvent utilizate chinolone, pe grupuri de afecțiuni.

Tabelul 21

Tipuri de chinolone și afecțiunile tratate

Tipul chinolonei	Reprezentantul
Chinolone urinare	acidul nalidixic acidul pipemidic acidul oxolinic
Fluorochinolone urinare	norfloxacina lomefloxacina enoxacina ofloxacina
Chinolone sistemice	ciprofloxacina pefloxacina levofloxacina
Chinolone antipneumococice	moxifloxacina ofloxacina
Chinolone oftalmice	norfloxacina

Chinolonele urinare

Sunt indicate în infecțiile urinare cu bacterii sensibile, mai ales în cistitele acute necomplicate.

Chinolonele antipneumococice

Sunt indicate tratamentului de rezervă în aceste boli.

Pentru sinuzita acută aceste chinolone trebuie rezervate situațiilor clinice particulare severe sau în caz de eșec terapeutic cu un antibiotic inițial.

În nici o situație, chinolonele antipneumococice nu trebuie administrate ca antibiotice de primă intenție.

În pneumonii se va administra doar la pacienții cu pneumonii acute, fără semne de agravare. Pentru bronșitele cronice, chinolonele antipneumococice reprezintă o alternativă doar după un eșec cu alt antibiotic sau în cazul exacerbării bolii.

Fluorochinolonele se indică în sinuzitele bacteriene acute și cronice, fără a fi însă medicamente de primă alegere.

În pneumonii obișnuite cu *Streptococcus pneumoniae*, chinolonele de generația a doua sunt relativ ineficace, mult mai utile fiind totuși fluorochinolonele din generațiile III și IV, mult mai active împotriva acestei bacterii. Fluorochinolonele sunt utilizate și în pneumoniile nosocomiale, exacerbările acute din bronșita cronică precum și în otita medie cronică, în general chinolonele fiind bine suportate de către organism.

2.9. Contraindicațiile și reacțiile adverse ale chinolonelelor

Chinolonele se contraindică mai la tineret în faza de creștere, înainte de închiderea epifizelor deoarece pot produce leziuni ale ligamentelor.

Excepție vor face subiecții cu fibroză chistică, dar care vor fi permanent supravegheați.

Chinolonele afectează dezvoltarea osoasă și troficitatea ligamentelor.

Reacțiile alergice (eozinofilie, erupții cutanate) pot apărea la toate chinolonele.

Alte efecte adverse rar observate sunt icterul colestatic, discrazii sanguine, anemie hemolitică, nefrotoxicitate, hipoglicemie.

Reacțiile adverse cele mai frecvente apar în cazul tractului digestiv (2-13% din cazuri!)

În **Tabelul 22** sunt prezentate principalele reacții adverse la chinolone.

Tabelul 22

Principalele reacții adverse la chinolone

Afecțiunea	Simptome dominante
Gastro-intestinală	greață, varsături, dureri de abdomen, diaree
Hepatică	citoliza hepatică icter hepatita insuficiența hepatocelulară cefalee
Neuropsihică	convulsii, mioclonii halucinații agitație
Urinară	hematurie nefrita interstitială cristalurie azotemie
Dermatologică	prurit fotosensibilizare fototoxicitate artralgii
Musculo-scheletică	mialgii tendinite risc de ruptură tendon achilian
Cardio-vasculară	hipotensiune, alungirea intervalului QT, risc torsadă febra bronhospasm anafilaxie

Fotosensibilitatea apare la chinolonele substituie cu halogeni în poziția 8, cum ar fi *lomefloxacină* și *sparfloxacină*. Aceasta din urmă poate produce într-o proporție relativ crescută (6-7% din cazuri), hipotensiune, insuficiență cardiacă și tromboembolii.

Sparfloxacină, *moxifloxacină* și *gatifloxacină* prelungesc intervalul QT. Trovafloxacină a fost implicată în producerea hepatitelor acute fulminante.

Chinolonele pot interacționa de asemenea cu receptorii GABA răspunzând de simptomatologia nervoasă ce poate apare. Toate chinolonele se pot cupla cu cationii multivalenți și formează chelați cu absorbție redusă. De asemenea fluorochinolonele reduc absorbția varfarinei

și fenitoină. Ciprofloxacina crește concentrațiile și implicit toxicitatea teofilinei.

III. Studiul eficacității antibioticelor

3.1. Metode folosite pentru studierea eficacității

În studiul eficacității unui antibiotic practicienii trebuie să cunoască locurile unde bacteriile produc infecția precum și ce probe trebuie să recolteze.

În funcție de modul lor de viață, cele mai importante situ-suri de înmulțire și dezvoltare bacteriană sunt în: sânge, fluidul cerebrospinal și alte fluide sterile, tractul aerofor inferior, ochi și urechi, plăgi, abcese și țesuturi, tractul uro-genital, fecale. De asemenea practicienii trebuie să cunoască noțiuni elementare în ceea ce privește principalele diferențe dintre eucariote (de obicei gazdele) și procariote (agenții bacterieni invazivi).

În figura 20 și Tabelul 23 sunt redată diferențele între procariote și eucariote

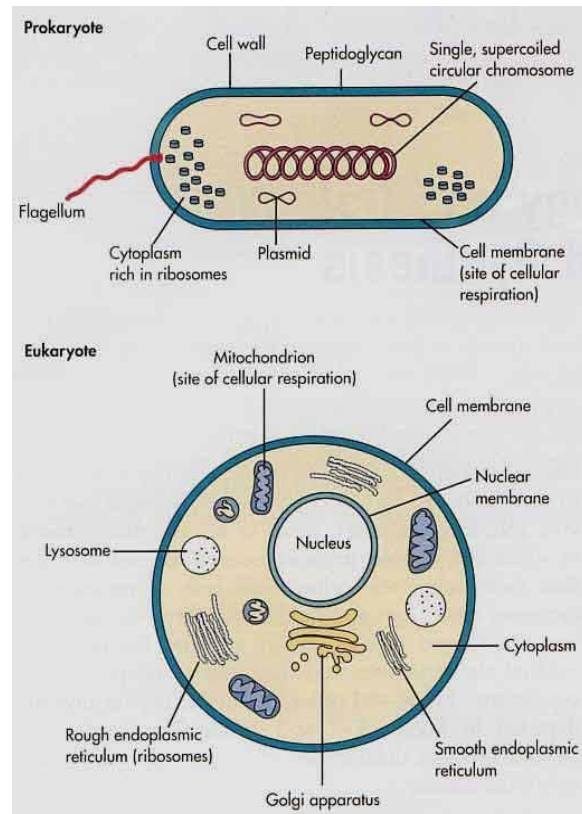


Figura 20. Diferențele esențiale între procariote și eucariote

Sursa: Murray și col. (2002)(45).

<http://micro.digitalproteus.com/pics/proeukcompare.jpg>

Tabelul 23

Caracteristicile majore ale procariotelor și eucariotelor

Sursa: Murray și col. (2002)(45).

<http://micro.digitalproteus.com/morphology1.php>

Caracteristica	Eucariotele	Procariotele
Grupe majoră	alge, fungi, protozoare, plante, animale	bacterii.
Talia (aproximativă)	> 5 um.	0,5 la 3 μm
Structură nucleară		
Nucleul	membrană calcică.	nu prezintă membrană nucleară
Cromozomii	spirale de ADN; genom diploid	ADN circular; genom haploid
Structură citoplasmatică		
Mitocondria	prezent	absent
Aparat Golgi	prezent	absent
Reticul endoplasmatic	prezent	absent
Ribozomii	80S (60S + 40S)	70S (50S + 30S)
Membrana citoplasmatică	conține steroli	nu conține steroli
Peretele celular	absent sau compus din chitină	structură complexă
Reproducere		
Deplasare	sexual și asexual	asexual (fisiune binară).
Respirație	flagel complex, dacă este prezent	flagel simplu, dacă este prezent
	via mitocondrie	via membrană citoplasmatică

În exprimarea eficacității antibioticelor se cunosc numeroase teste începând cu cele mai simple, colorații bacteriene, investigațiile microscopice și ultramicroscopice, biologice, serologice până la cele mai moderne, de finețe cum sunt genotipizarea, serotipizarea, tipizarea fagilor, analiza lipidelor totale, analiza proteinelor totale, analiza multifocală

a enzimelor prin electroforeză, analiza acizilor grași din peretele celular etc.

În UE câteva teste sunt considerate deja ca fiind standard în multe țări arsenalul mijloacelor de investigare și a metodologiilor standardizate fiind în continuă expansiune.

În funcție de metodologia experimentală testările pot fi clasificate în:

3.1.1. Teste fizico-chimice

Metodele cele mai folosite pentru testarea antibioticelor sunt: spectrofotometria, spectrofotofluometria și mai recenta cromatografie lichidă (HPLC).

Aceste teste sunt în general mai puțin sensibile, comparativ cu testele biologice, pentru că sunt tributare în mare măsură de metodele de preparare și purificare a probelor.

Dintre aceste metode, ultima (HPLC) este cea mai versatilă și cu perspective de utilizare.

3.1.2. Teste biologice generale

Marea majoritate a acestor teste depind de utilizarea unui mediu de agar, înșămânțat cu o tulpină bacteriană selecționată peste care sunt plasate diluții diferite ale antibioticului în testare.

Plăcile sunt incubate la 37°C, după care se face citirea, în funcție de zona de liză determinată de către antibioticul testat, raportată adesea la un antibiotic standard.

Testele biologice permit o stabilire precisă și sensibilă pentru antibiotice și metoda difuzimetrică fiind considerată tehnică uzuală, mai ales pentru betalactamine unde limitele detectabile sunt de ordinul nanogramelor/mililitru (10^{-9} g/ml).

3.1.2.1. Testele *in vitro* și *in vivo*

Datorită faptului că toate antibioticele au limitări cu privire la activitatea asupra bacteriilor pe care la afectează (fie datorită activității lor intrinsece, fie datorită rezistenței acumulate) cel mai adesea este de dorit de a se determina sensibilitatea unei tulpini izolate de la animale bolnave în ideea de a selecta conduita terapeutică cea mai corectă:

Metoda Discului (DM = *Disc Method*)

Este mai degrabă un test calitativ, care se bazează pe aplicarea unor discuri din hârtie

impregnate cu antibiotic, plasate pe plăcuțe Petri inoculate.

Dezavantajul major al acestei metode este necesitatea izolării de culturi pure pentru testare, ceea ce înseamnă o amânare cu 24-36 de ore a cunoașterii rezultatelor.

În condiții de teren acest timp poate fi prea lung și deci, tardiv pentru animalele care au nevoie de tratamentul optim.

Rezolvarea (frecvent aleasă de practicienii) ar fi începerea tratamentelor cu antibiotice cu spectru larg, fără a mai aștepta rezultatele.

Concentrația Minim Inhibantă (MIC = *Minimum Inhibitory Concentration*)

Este un test care dă măsura cantitativă a unei populații bacteriene la un anumit antibiotic.

Deși este tot o metodă *in vitro*, tributară uneori realității din *in vivo*, această metodă este considerată cea mai uzuală metodă standard de analiză a eficienței unui antibiotic.

MIC se obține prin creșterea unor microorganisme în concentrații succesive, de antibiotic.

Cele mai mici concentrații care vor opri creșterea bacteriilor vor fi considerate MIC.

Cifra obținută nu poate fi considerată absolută pentru este afectată de multe necunoscute cel mai adesea de numărul microorganismelor inoculate la începerea testării (care trebuie să fie în jur de 10^5 bacterii/ml).

Concentrația bactericidă minimă (MBC = *Minimum Bactericidal Concentration*)

În acest caz sunt folosite concentrații mai mari, care mai apoi vor fi adăugate la o nouă serie de antibiotic.

După incubare tuburile vor fi reînșămânțate în medii potivite și comparate cu o subcultură a tuburilor martor dinainte de incubare, putându-se obține trei variante:

- creștere similară cu tuburile martor = *acțiune strict bacteriostatică*
- creștere dispartă = *acțiune bactericidă incompletă*

• mediu steril (nici o creștere) = *acțiune bactericidă*, cele mai mici concentrații care vor da acest rezultat vor fi considerate MBC pentru antibioticul studiat, împotriva unei anumite populații bacteriene.

Concentrația Minimă de Antibiotic (MAC = *Minimum Antibiotic Concentration*)

Studiile recente au demonstrat că antibioticele în condiții *in vivo* pot exercita activitate terapeutică și la concentrații mult mai mici decât MIC, și, de aceea, interpretări rigide ca, de exemplu, concentrațiile serice, nu pot fi luate ad literam pentru a exprima eficacitatea unui antibiotic.

În încercarea de a identifica efecte, MAC a fost definit ca fiind: concentrația de antibiotic care va reduce creșterea unui organism *in vitro* cu un factor de 10 (ex. 1 log.).

Acest lucru va fi reflectat prin efectele terapeutice *in vivo*, unde mecanismele imunitare ar putea influența antibioticul.

Valoarea MAC trebuie să fie o pătrime sau o zecime din valoarea MIC, fiind dependentă atât de antibiotic cât și de organism.

Existența efectelor benefice și la concentrații mici poate explica de ce doze relativ mici, subterapeutice pot fi neașteptat de eficiente clinic.

În **Tabelul 24** sunt redate metodologiile de testare microbiologică cunoscute până în prezent, cu aplicabilitate în identificarea fenomenului rezistenței la antiinfecțioase.

Tabelul 24

Metode microbiologice de testare
(Sinteză multiple surse)

Metode de colorare microbiologică	
Metode de colorare simplă	Examinarea directă Colorația Wet Mount Colorația cu KOH10% Colorația India Ink Colorația Lugol Colorația Gram
Metode de colorare diferențiale	Colorația fero-hematoxilina Colorația cu argint-metanamină Colorația cu albastru toluidină Colorația tricromică Colorația Wright-Giemsa
Metode de	Colorația Ziehl-Neelsen

colorare pentru alcoolo-acido rezistenți	Colorația Kinyoun Colorația Modificată Acid Fast
Metode de colorare prin fluorescență	Colorația cu acridină Colorația cu auramină-rodamină Colorația albă cu calco-fluor Colorația cu anticorpi fluorescenți
Metode de clasificare fenotipică	
Macroscopic	Studiul morfologiei Antibiograma
Metodologia microscopică	Microscopia în câmp luminos Microscopia în câmp întunecat Microscopie în fază de contrast Microscopia cu fluorescență Electronmicroscopia
Microscopic	Biotipizare Serotipizarea Tipizarea fagilor
Metode de clasificare genotipică	
Metode analitice	
Analize de biologie celulară	Analiza lipidelor totale Analiza proteinelor totale Analiza multifocală a enzimelor prin electroforeză Analiza acizilor grași din peretele celular Analiza polimorfismului Raportul guanină / citozină Electroforeza ADN Hibridizare ADN
Clasificare genotipică	Analiza secvențelor ac. nucleici Analiza plasmidică Ribotyping Analiza fragmentelor de ADN cromozomial
Metode de diagnostic serologic	
Detecția materialului genetic al bacteriilor	Electroforeza ADN Analiza polimorfismului Analiză genetică Detectia proteinelor Imunodifuzia dublă
Tehnici moleculare	Imunofluorescență Imunodifuzia enzimatică Imunocitometria Western Blotting Radioimmunoassay (RIA) Fixarea complementului Inhibiția hemaglutinării Neutralizarea
Tehnici serologice	Imunofluorescență (directă indirectă) In situ enzyme immunoassay (EIA) Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) Radioimmunoassay (RIA)

Bibliografie

- 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 45(7):2054-2059.
- 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.
- Allen H K, Donato J, Wang H H, Cloud-Hansen K A., Davies J, Handelsman J** (2010). Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Reviews Microbiology* 8, 251-259. *Nature Reviews Microbiology* 8, 251-259 http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n4/fig_tab/nrmicro2312_F1.html
- Anderson MEC, Lefebvre SL, Weese JS** (2008). Evaluation of prevalence and Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel attending an international equine veterinary conference. *Veterinary Microbiology* 129:410-417.
- Angulo FJ, Nunnery JA and Bair HD** (2004). Antimicrobial resistance in zoonotic enteric pathogens. *Rev. Sci. tech. Off. Int. Epiz.* 23(2): 485-496.
- Aust MO, Godlinski F, Travis GR, Hao X, McAllister TA, Leinweber P, Thiele-Bruhn S** (2008). Distribution of sulfamethazine, chlortetracycline and tylosin in manure and soil of Canadian feedlots after subtherapeutic use in cattle. *Environmental Pollution*. 156:1243-1251.
- Balis E, Vatopoulos AC, Kanelopoulou M, Mainas E, Hatzoudis G, Kontogianni V, Malamou-Lada H, Kitsou-Kiriakopoulou S, Kalapothaki V** (1996). Indications of *in vivo* transfer of an epidemic R plasmid from *Salmonella enteritidis* to *Escherichia coli* of the normal human gut flora. *Journal of Clinical Microbiology*. (4):977-988.
- Ball P** (2000). Quinolone generations: natural history or natural selection? *J. Antimicrob. Chemother.* 46 (Suppl 3): 17-24.
- Boerlin P and White DG.** (2006). Antimicrobial Resistance and its Epidemiology. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th Ed S Giguère, JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, Eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA.
- Bogaard AEVD and Stobberingh EE.** (2000). Epidemiology of resistance to antibiotics: Links between animals and humans. *International Journal of Antimicrobial Agents* 14:237-335).
- Brander GC, Pugh DM, Bywater RJ, Jenkins W L** (1991). Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics. 5 Ed. WB Saunders Co., USA.
- Brian PW.** (1957). Effects of antibiotics on plants. *Annual Review of Plant Physiology*. 8:413-426.
- Broek P van der** (1989). Antimicrobial drugs, microorganism and phagocytes. *Rev Infect Dis*; 2:213-8.
- Chopra I, Roberts M.** (2001). Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 65(2):232-260.
- Cohen ML** (1992). Epidemiology of Drug Resistance: Implications for a Post-Antimicrobial Era. *Science* 257:1050-1055.
- Cordiés Jackson L, Vázquez Vigoa A** (1990). Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. Revisión bibliográfica. *Rev Acta Médica*. 4(2):165-92. http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act198.pdf
- Cristina RT** (2006). Introducere în farmacologia și terapia veterinară. Ed. Solness Timișoara.
- Davies, J** (1994). Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, 264 (5157): 375-381.
- Douce-Populaire F, Triu-Cuot P, Dosbaa I, Andermont A, Courvalin P** (1991). Inducible transfer of conjugative transposon Tn 1545 from *Enterococcus faecalis* to *Listeria monocytogenes* in the digestive tracts of gnotobiotic mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 36:502-504.
- Furuya EY, Lowy F** (2006). Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. *Nat Rev Microbiol.* 4:36-45. http://www.nature.com/nrmicro/journal/v4/n1/fig_tab/nrmicro1325_F2.html
- Gaya PB, Gillespie SH** (2005). Antibiotic resistance markers in genetically modified plants: a risk to human health? *The Lancet Infectious Diseases*. 5(10), 637-646.
- Giguère S.** (2006). Antimicrobial Drug Action and Interaction: An Introduction. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th ed, S Giguère, JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA.
- Gootz TD** (1990). Discovery and Development of New Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 3(1)13-31.
- 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.
- Hammerum AM, Heuer OE, Emborg HD, Bagger-Skjøt L, Jensen VF, Rogues AM, Skov RL, Agersø Y, Brandt CT, Seyfarth A, Muller A, Hovgaard K, Ajufo J, Bager F. Aarestrup FM, Frimodt-Møller N, Wegener HC, Monnet DL** (2007). Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program. *Emerging Infectious Diseases*. 13(11):1632-1639.
- Hendriksen SWM, Orsel K, Wagenaar JA, Miko A and van Duijkeren E** (2004). Animal-to-Human Transmission of Salmonella Typhimurium DT104A Variant. *Emerging Infectious Diseases*. 10(12): 2225-2227.
- Holso K, Rantala M, Lillas A, et al.** (2005). Prescribing antimicrobial agents for dogs and cats via university pharmacies in Finland-patterns and quality of information. *Acta Vet Scand*, 46:87-93.

28. **Hooper DC, Wolfson JC** (1991). Fluoroquinolone Antimicrobial Agents, *N. Engl. J. Med.*, 34, 6, 384.
29. **Inglis GD, McAllister TA, Busz HW, Yanke LJ, Morck DW, Olson, ME, Read RR** (2005). Effects of Subtherapeutic Administration of Antimicrobial Agents to Beef Cattle on the Prevalence of Antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis*. *Applied and Environmental Microbiology*. 71(7):3872-3881.
30. **Kay P, Blackwell PA, Boxall, ABA** (2004). Fate of veterinary antibiotics in a macroporous tile drained clay soil. *Environmental Toxicology and Chemistry* 23:1136-1144.
31. **Kemper N** (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological Indicators*: 1-13.
32. **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, USA.
33. **Khanna T, Friendship R, Dewey C, Weese J** (2008). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Veterinary Microbiology*. 128:298-303.
34. **Kummerer K** (2002). Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources – a review. *Chemosphere*. 45:957-969.
35. **Lee JH** (2003). Methicillin (Oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Major Food Animals and Their Potential Transmission to Humans. *Applied and Environmental Microbiology*. 69(11):6489-6494.
36. **Lu K, Asano R, Davies J** (2004). Antimicrobial Resistance Gene delivery in Animal Feeds. *Emerging Infectious Diseases*. 10(4):679-683.
37. **Luangtongkum T, Morishita TY, Ison AJ, Huang S, McDermott PF, Zhang Q** (2006). Effect of Conventional and Organic Production Practices on the Prevalence and Antimicrobial resistance of *Campylobacter spp.* In Poultry. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(5):3600-3607.
38. **Martinez JL** (2008). Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science*, 321:365-367.
39. **McGowan Jr. JE** (2001). Economic Impact of Antimicrobial Resistance. *Emerging Infectious Diseases*. 7(2):286-292.
40. **Medleau L, Long RE, Brown J, et al** (1986). Frequency and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus species* isolated from canine pyodermas. *Am J Vet Res*, 47:229-31.
41. **Migliore L, Civitareale C, Gianfranco B and Di Deupis GD** (1997). Toxicity of several important agricultural antibiotics to *Artemia*. *Water Research* 31(7):1801-1806.
42. **Molbak K, Gerner-Smidt P, and Wagener HC** (2002). Increasing Quinolone Resistance in *Salmonella enterica* serotype *Enteritidis*. *Emerging Infectious Diseases* 8(5):514-515.
43. **Morley PS, Apley MD, Besser TE, et al.** (2005). Antimicrobial drug use in veterinary medicine. *J Vet Intern Med*, 19:617-29.
44. **Murphy CP** (2010). Antimicrobial resistance, antimicrobial use and infection control in community small animal veterinary hospitals in southern Ontario. PhD Thesis University of Guelph, Guelph Ontario Canada. cit. Antimicrobial Resistance Learning Site <http://amrls.cvm.msu.edu/species-specific/pet/antimicrobial-use-and-resistance-in-companion-animal-medicine/4.classes-and-types-of-antimicrobials-used-in-small-animal-practice>
45. **Murray PR, Rosenthal KS, Kobayshi GS, Pfaller MA** (2002). Medical Microbiology, Ed 7, Missouri, Mosby, USA <http://micro.digitalproteus.com/cited.php>
46. **Neuman M** (1986). Le Quinolones a Spectre Elargi, *Therapie*, 41.
47. **Norby SR** (1991). Treatment failures with broad-spectrum antibiotics. *Scand J Infect Dis*, 78:64-70.
48. **Odensvik K, Grave K, Greko C** (2001). Antibacterial drugs prescribed for dogs and cats in Sweden and Norway 1990-1998. *Acta Vet Scand*, 42:189-98.
49. **Prescott JF, Hanna WJ, Reid-Smith R, et al.** (2002). Antimicrobial drug use and resistance in dogs. *Can Vet*, 43:107-16.
50. **Rantala M, Holso K, Lillas A, et al.** (2004). Survey of condition-based prescribing of antimicrobial drugs for dogs at a veterinary teaching hospital. *Vet Rec*, 155:259-62.
51. **Reuter G, Claudia Ștefan** (2012) Carne și antibiotic la pachet <http://www.dw.de/carne-și-antibiotic-la-pachet/a-15658893>
52. **Ronald RA** (1989). Clinical trials of antimicrobial agents following licensure. *J Infect Dis*, 159:3-16.
53. **Rooklidge SJ** (2004). Environmental antimicrobial contamination from terracumulation and diffuse pollution pathways. *Sci. Total Environ*. 325:1-13.
54. **Ross CB, Duke SE, Ziprin RL, Harvey RB, Hume ME, Poole TL, Scott EHM, Highfield LD, Alali WQ, Andrews K, Anderson RC and Nisbet DJ** (2008). Antibiotic and Disinfectant Susceptibility Profiles of Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium (VRE) Isolated from Community Wastewater in Texas. *Bull Environ Contam Toxicol*. 80:188-194
55. **Sarmah A K, Meyer MT, Boxall ABA** (2006). A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (Vas) in the environment. *Chemosphere*. 65:725-759.
56. **Schmieder R, Edwards R** (2012). Insights into Antibiotic Resistance Through Metagenomic Approaches *Future Microbiol*, 7(1): 73-89. http://www.medscape.com/viewarticle/756378_2
57. **Sengelov G, Agero Y, Hallig-Sorensen B, Baloda SB, Anderson JS and Jensen LB** (2003). Bacterial Antibiotic Resistance Levels in Danish Farmland as a Result of treatment with pig manure slurry. *Environ. Int.* 28:587-595.
58. **Serrano PH** (2005). Responsible use of antibiotics in aquaculture. FAO Fisheries technical Paper 469. Food and Agriculture Organization of the United Nations
59. **Smith KR, Clayton P, Stuart B, Myers K, Seng PM** (2005). The vital role of science in global policy decision-making: An analysis of past, current, and forecasted trends and issues in global red meat trade and policy. *Meat Science*. 71:150-157.
60. **Sorensen TL, Blom M, Monnet DL, Frimoot-Moller N, Poulsen R, Espersen F** (2001).

- Transient Intestinal carriage After Ingestion of Antibiotic-Resistant Enterococcus faecium from Chicken and Pork. *New England Journal of Medicine*. 345(16):1161-6.
61. **Stege H, Bager F, Jacobsen E, Thougard A** (2003). VETSTAT – the Danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals. *Preventive Veterinary Medicine* 57:103-115.
 62. **Stroescu V** (1997). Bazele farmacologice ale practicii medicale. Ed a V-a, Ed. Medicala, Bucuresti.
 63. **Thompson BI** (1987). Cephalosporin, Carbapenem and Momobactam antibiotics. *Mayo Clin Proc*, 62:821-32.
 64. **Van Loo I, Huijsdens X, Tiemersma E, de Neeling A, van de Sande-Bruinsma N, Beaujean D, Voss A, Kluytmans J** (2007). Emergence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* of Animal Origin in Humans. *Emerging Infectious Diseases* 13(12):1834-1839.
 65. **Weese JS** (2006). Prudent Use of Antimicrobials. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th edn , S Giguère, JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dawling, eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA.
 66. **Wegener HC** (2003). Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. *Current Opinion in Microbiology*, 6:439-445.
 67. **Wollenberger L, Halling-Sorensen B, Kusk KO** (2000). Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere*. 40:723-730.
 68. **Wulf MWH, Sorum M, van Nes A, Skov R, Melchers WJG, Klaassen CHW and Voss A** (2007). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among veterinarians: an international study. *Clinical Microbiology of Infectious Diseases*. 14:29-34.
 69. *** American Veterinary Medical Association (2006). American association of feline practitioners/American animal hospital association basic guidelines of judicious therapeutic use of antimicrobials.
http://www.avma.org/subzero.lib.uoguelph.ca/issues/policy/jtua_aafp_aaha.asp.
 70. *** Canadian Veterinary Medical Association (2000). Guidelines on the prudent use of antimicrobial drugs in animals.
http://canadianveterinarians.net/Documents/Resources/Files/85_Resources_Prudent-Use-of-Antimicrobial-Drugs-in-Animals.pdf.
 71. *** DANMAP (2007). Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark.
http://www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2007.pdf
 72. *** EU Directive 2001/82
 73. *** EU Regulation 37/2010
 74. *** FAO (2002). World Livestock Trade. Spotlight. [<http://www.fao.org/ag/magazine/0204sp1.htm>]
 75. *** FDA. News: FDA announces final decision about veterinary medicine.
<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/new01212.html>.
 76. *** GAO (2004). Antibiotic resistance: Federal agencies need to better focus efforts to address risk to humans from antibiotic use in animals. Report to US GAO: Report to congressional requested.
<http://www.gao.gov/new.items/d04490.pdf>.
 77. *** <http://amrls.cvm.msu.edu/veterinary-public-health-module/ii.-the-human-health-impact-of-antimicrobial-resistance-in-animal-populations/f.-facilitated-emergence-of-resistance-in-human-pathogens>
 78. *** National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)(2012)
<http://www.niaid.nih.gov/SiteCollectionImages/topics/antimicrobialresistance/1whatIsDrugResistance.gif>
 79. *** United States General Accounting Office (2004). Antibiotic Resistance: Federal Agencies Need to Better Focus Efforts to Address Risk to Humans from Antibiotic Use in Animals. Report to Congressional Requesters (online).
 80. *** WHO. (2001). Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.10
http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.10.pdf (online).
 81. *** World Health Organization Study Group (2002). Future trends in veterinary public health. World Health Organ Tech Rep Ser, 907:1-85 (online).
 82. *** <http://cmr.asm.org/content/25/4/661/F3.large.jpg>
 83. http://images.forbes.com/media/magazines/forbes/2006/0619/Forbes_0619_p70_f1.gif
 84. ***<http://news.brown.edu/pres/releases/2011/11/bacteria>