

Elemente de structură bacteriană și mecanismele transmiterii rezistenței la antibiotice

Elements of bacterial structure and mechanisms of antibiotic resistance transmission

Doma Alexandru Octavian, Dumitrescu Eugenia, Muselin Florin, Cristina Romeo Teodor

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

Coroșpondența: dao_west@yahoo.com

Cuvinte cheie: *antibiorezistența, structura bacteriană, mecanisme, medicamente veterinare*

Keywords: *antibiotic resistance, bacterial structure, mechanisms, veterinary drugs*

Rezumat

Prezentul referat bibliografic are rolul de a reînprospăta cunoștințele medicilor veterinari în domeniul terapiei și rezistenței antibacteriene. Sunt prezentate sintetic, într-o manieră didactică: clasificarea bacteriilor, structura generală a peretelui celular, caracterizarea generală a antibioticelor, modurile fundamentale de acțiune ale antibioticelor, principalele interacțiuni și fenomenele secundare și toxice produse de antibiotice. Instalarea și efectele rezistenței bacteriene la antibiotice este prezentată mai pe larg fiind date noțiuni esențiale despre mecanismele rezistenței ca: inactivarea medicamentului sau deturnarea de la calea metabolică, alterarea țintei sau structurii enzimatică, acumularea scăzută a antibioticului în celulele bacteriene rezistente. Sunt prezentate de asemenea: antibiorezistența naturală (epigenetică), antibiorezistența câștigată, adaptarea genetică (prin mutații și selecție) și achiziționarea genetică. Prin mijloacele rezistenței se înțelege totalitatea mecanismelor prin care bacteriile pot reduce sau inactiva total activitatea antimicrobiene. În acest sens sunt prezentate în continuare: fazele instalării rezistențelor și modificarea / inactivarea antibioticelor, nefiind omisă nici analiza tendințelor în evoluția rezistențelor la antibiotice și impactul asupra mediului urmarea utilizării imprudente a antiinfecțioaselor (antibioticele veterinare în sol și în apă, rezistența la antibiotice în culturile modificate genetic sau efectele asupra ecosistemelor) și urmările pe termen lung ale acestora.

Abstract

The aim of this bibliographic essay is to refresh the knowledge of veterinarians in the field of therapy and bacterial resistance. Are summarized, in a didactic manner: the bacteria classification, the overall structure of the cell wall, the general characterization of antibiotics, the fundamental modes of action of antibiotics, the main interactions and side phenomena antibiotics and toxic products. Installing and effects of bacterial resistance to antibiotics is presented in detail, being given the basic concepts about resistance mechanisms as: the drug inactivation or misappropriation of the pathway, enzyme target altering or structure, low accumulation of antibiotic resistance in bacterial cells. They are also presented: the natural antibiotic resistance (epigenetic), the gained antibiotic resistance, the genetic adaptation (by mutation and selection) and the genetic acquisition. By means of resistance means all the mechanisms by which bacteria can reduce or total inactivate the antimicrobial activity. In this regard are presented: phases of the resistance installation and antibiotics' modification / inactivation, not being omitted also the trends in the evolution of resistance to antibiotics and environmental impacts analysis, the results of the imprudent using of the anti-infectives (like veterinary antibiotics in soil and water, the antibiotic resistance in the genetic modified crops or the long-term effects on ecosystems) and them consequences.

Introducere

Descoperirea antibioticelor a fost un salt în medicina modernă, cu ajutorul acestora practicienii sunt în măsură să oprească sau să ucidă creșterea microorganismelor. Se pare că descoperirea și utilizarea antibioticelor precum și procedurile de imunizare, constituie două evoluții în domeniul microbiologiei, care au

crescut aproximativ cu două zeci de ani durata medie de viață a oamenilor din țările dezvoltate.

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, tetraciline, macrolide, aminoglicozide, fenicoli, sulfonamide, nitrofurani și mai nou chinolone. Unii autori

sustin că ultimele trei clase amintite nu sunt antibiotice în adevăratul sens al cuvântului pentru că sunt obținute prin sinteză [10, 16, 25, 58]. Termenul de antibiotic a fost introdus pentru prima oară de către francezul Vuiellamin, 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 [10, 58].

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-i 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 streptomocina, descoperită de Waksman, cloramfenicolul în 1947, clortetraciclina în 1948, penicilinele semisintetice 1958, cefalosporinele în 1960, fluorochinolonele în 1980 etc. [10, 16, 25, 58].

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, în anul 1969 au apărut primele publicații pe tema acestui fenomen, care se află în continuă creștere. De asemenea relele practici și gestionarea incorectă au exacerbât situația [14, 36, 74].

În ultimele trei decenii, au fost descoperite multe afecțiuni bacteriene (ex. ulcerele gastrice cu tulpinile O157: H7 de E. coli, boala Lyme, sindromul de șoc toxic, streptococii distructivi cutanați). Deja se cunosc 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, 8, 9, 19, 26].

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.) [26].

1. Clasificarea bacteriilor și structura peretelui celular

Natura chimică a peretelui celular bacterian determină proprietățile sale tinctoriale, astfel putem să le împărțim în două mari grupe: Gram negative (colorate în roșu) sau Gram pozitive (colorate în albastru violet) [48].

Prin metoda de colorare Gram, bacteriile Gram pozitive pot fi clasificate practic (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) [49].

1.1. Structura generală a bacteriilor

Bacteriile Gram pozitive și Gram negative au structuri interne similare, dar cele externe sunt foarte diferite. Citoplasma celulei bacteriene conține ADN-ul cromozomal, ARN-m, ribozomi, proteine și desigur metaboliți (Tabelul 1).

Tabelul 1.

Componentele membranei bacteriene

Structura membranei bacteriene	
Structură	Constituenții
Membrana plasmatică Peretele celular	Fosfolipide, proteine, enzime, potential membrană, transport
Gram pozitive	
Peptidoglicani	Lanțuri GlcNAc și MurNAc de glicani înălțate rețiculate 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)

Plasmidele, care sunt formațiuni mici, circulare și extracromozomiale, prezente mai frecvent la bacteriile Gram negative, deși nu

este esențială pentru supraviețuirea celulară, acestea conferă un avantaj selectiv: rezistența la unul sau mai multe antibiotice.

Lipsa membranei nucleare simplifică cerințele și mecanismele de control pentru sinteza proteinelor, astfel 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 [15, 25, 48, 52].

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 [15, 25, 48, 52].

Membrana citoplasmatică este responsabilă pentru numeroase din funcțiile care pot fi atribuite organelor 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, mezosomul, acționează ca o ancoră pentru a lega și trage în afară cromozomii fiice în timpul diviziunii celulare [15, 25, 48, 52].

1.2. 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 sunt structuri esențiale în replicarea și pentru supraviețuirea bacteriilor în condițiile ostile în care cresc în mod normal bacteriile [15, 25, 48, 52].

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

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

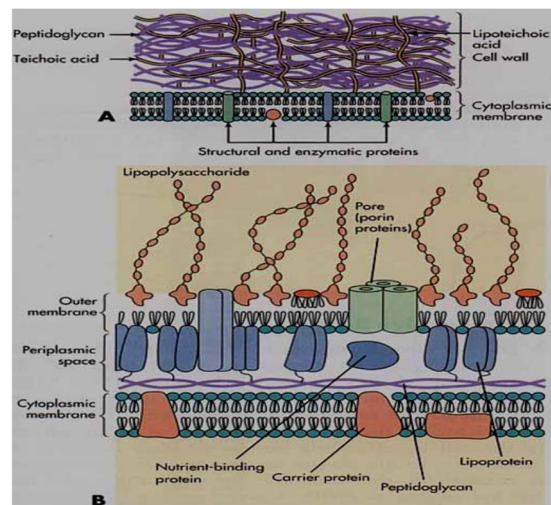


Figura 1. Compararea structurii peretilor celulelor bacteriene Gram pozitive și Gram negative
Sursa: Murray și col. (2002) [48].

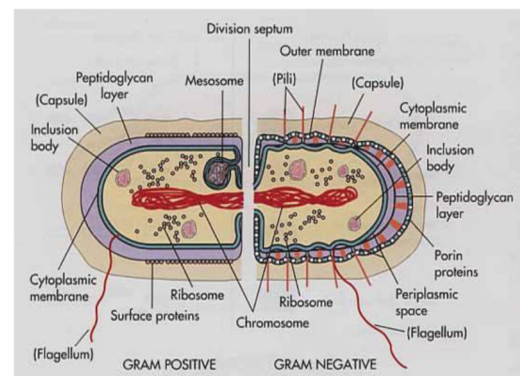


Figura 2. Prezentarea structurii generale a bacteriilor Gram pozitive și Gram negative.
Sursa: Murray și col. (2002) [48].

1.3. Structura bacteriilor Gram negative

Atât structural cât și chimic structura peretilor celulelor Gram negative este mult mai complexă decât a celulelor Gram pozitive. Un perete celular Gram negativ conține două straturi externe a membranei citoplasmatică. Intim membranei citoplasmatică există un strat

subțire de peptidoglican, peste care se găsește o membrană exterioară care este unică pentru bacteriile Gram negative (figura 1).

Spațiul aflat între suprafața exterioară a membranei citoplasmatică 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 scindarea macromoleculilor mai mari în timpul metabolismului [15, 25, 48, 52].

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: collagenazele, 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 [15, 25, 48, 52].

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

Membrana exterioară este unită cu membrana citoplasmatică prin punctele de adeziune și se atașează peptidoglicanului cu ajutorul lipoproteinelor. Membrana exterioară menține structura bacteriană și constituie o barieră pentru moleculele mari (ex. lizozimul) și pentru moleculele hidrofobe. Acesta oferă, de asemenea, protecție în condițiile adverse de mediu, cum ar fi de exemplu sistemul digestiv al gazdei (important pentru enterobacterii) [15, 25, 48, 52].

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 (cea ce înseamnă că are capete atât hidrofobe cât și hidrofille), denumită lipopolizaharidă (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.

Varietatea mare a proteinelor găsite în membranele exterioare ale Gram negativilor este limitată, însă transportul transmembranar este facilitat de un grup de proteine denumite „porine”, deoarece acestea pot forma pori care să permită difuzia prin membrane a moleculelor hidrofille cu o masă mai mică de 700 daltoni. În consecință, membrana exterioară și canalul porinic va permite trecerea metaboliților și a antibioticelor mici hidrofille. 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. Locurile de adeziune oferă o cale membranoasă pentru livrarea componentelor nou sintetizate membranei exterioare [15, 25, 48, 52].

1.2. Caracterizarea generală a antibioticelor

1.2.1. Bacteriostaticele

Acest grup cuprinde:

- tetraciclinele,
- cloramfenicolii,
- macrolidele,
- lincosamidele
- novobiocina și
- tiamulinele

care produc oprirea creșterii bacteriene *in vitro*. *In vivo*, acest lucru înseamnă că, bacteriile se vor confrunta cu mecanismele de apărare specific ale organismului gazdă deci, eficacitatea lor va fi dependentă de starea generală a animalului, vârstă, stare fiziologic etc. [10, 16, 25, 27, 47, 58].

1.2.2. Bactericidele

În acest grup amintim:

- betalactamine (peniciline, cefalosporine),
- aminoglicozidele,
- polipeptidele,
- sinergistinele,
- neomicinele,
- framomicina, bacitracina, colistina, vancomicina etc. [10, 16, 25, 27, 47, 58].

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) [10, 16, 25, 27, 47, 5].

Tabelul 2.
Clasificarea simplă a principalelor anti-infectioase după efect

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

Combinările 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 (9, 16, 25, 61). 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 + tetraciline)
3. Bacteriostatic + Bactericid = Antagonism. Nu se aplică!

1.3. Moduri fundamentale de acțiune ale antibioticelor

Modul de acțiune 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 3 (10, 12, 15, 16, 25, 27, 32, 47, 58).

Tabelul 3.
Clasificarea antibioticelor după mecanismul de acțiune principal al antibioticelor

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

Tabelul 4.
Cinetica unor antibiotice uzuale în medicina veterinară Sursa: Brander (1991) [10].

Antibioticul	Acid/Bază	% Cuplare plasmatică	Timpul de înjumătățire	% Excrețare 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.
Tetraciline					
Tetracilina	BAZĂ	50	10	60	p.o., i.m.
Oxiteracilina	BAZĂ	30	10	70	p.o., i.m.
Aminoglicozide					
Gentamicina	BAZĂ	25	2,5	90	i.m., i.v.
Streptomycină	BAZĂ	30	2,4	80	p.o., i.m., i.v.

Tabelul 5.

Absorbția și distribuirea unor antibiotice uzuale Sursa: Brander (1991) [10].

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 (distruș 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	Nu sunt absorbite pe cale orală, absorbția cea mai bună obținându-se prin administrările pe calea i.m.
Streptomycină	
Neomicina	

Tabelul 6.

Principalele moduri de acțiune pentru agenți antimicrobieni cu utilizare veterinară

Sursa: L. Cordiés Jackson și col. (2006) [15].

Clasa	Reprezentantul	Precursorul	Spectrul	Mod de acțiune
Beta-lactamine (peniciline și cefalosporine)	Penicilina G,	<i>Penicillium notatum</i>	Bacterii Gram pozitive	Inhibă etapele sintezei peretelui celular: sinteza
	Cefalotin	<i>Cephalosporium spp.</i>		peptidoglicanului și a ansamblării mureinei
Beta-lactamine (semisintetice)	Ampicilin ,	-	Bacterii Gram pozitive și	Inhibă etapele sintezei peretelui celular: sint. peptidoglicanului și a ansamblării mureinei
	Amoxicilin		Gram negative	
Acidul clavulanic	Clamoxil = ac. clavulanic + amoxicilin	<i>Streptomyces clavuligerus</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative	Inhibitor al beta-lactamazelor bacteriene
		<i>Chromobacterium violaceum</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative	Inhibă etapele sintezei peretelui celular: sinteza
Monobactame	Aztreonam	<i>Streptomyces cattleya</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative	Peptidoglicanului și a ansamblării mureinei
Carboxipeneme	Imipenem	<i>Streptomyces griseus</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative	Inhibă etapele sintezei peretelui celular: sinteza
	Streptomycină	<i>Micromonospora species</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative, mai ales	peptidoglicanului și a ansamblării mureinei
Aminoglicozide	Gentamicina	<i>Pseudomonas</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative, mai ales	Inhibă faza de translație (în sinteza proteică)
				Inhibă 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 Bacteroides	Inhibă 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>	Inhibă 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>	Inhibă 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-positive și Gram-negative bacteria, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Inhibă transcripția (ARN polimerazei bacteriene)
Tetraciclone	Tetraciclina	<i>Streptomyces species</i>	Bacterii Gram pozitive și Gram negative, Rickettsii	Inhibă translația (sinteză proteică)
	Doxiciclina	Semi-sintetic	Bacterii Gram pozitive și Gram negative, Rickettsii <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,	sintetic	Bacterii Gram pozitive și Gram negative	Inhibă metabolismul acidului folic
Analogi competitivi	Trimetoprim			
	Isoniazida	sintetic	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Inhibă sinteza acidului micolic;
	(isonicotinilhidrazina)			analog de piridoxin
	Acidul para-amino-salicilic (PAS)	sintetic	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Anti-folia i

În figura 3 este redat modul de acțiune al principalelor antibiotice

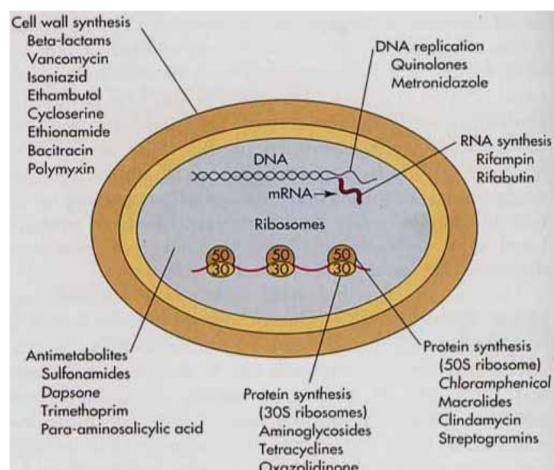


Figura 3. Modul de acțiune al principalelor antibiotice
Sursa: Murray și col. (2002)

<http://micro.digitalproteus.com/pics/antibisites.jpg> [48].

1.4. Interacțiunile antibioticelor

Interacțiunile antibioticelor sunt urmate de:

- sinergism,
- adiție,
- competiție,
- antagonism,
- efect post-antibiotic [10, 16, 27, 58].

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. Combinațiile 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 eficace 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 post-antibiotic 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.

1.5. Fenomene secundare și toxice produse de antibiotice

Există o serie de fenomene secundare, directe sau indirecte produse de antibiotice în cursul antibioterapiei. 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 [10, 15, 16, 27, 58].

1.6. Instalarea și efectele rezistenței bacteriene la antibiotice

Rezistența poate fi definită ca fiind capacitatea unor: bacterii, virusuri, paraziți sau fungi de a se dezvolta 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) [10, 15, 16, 36, 58].

De regulă, antibioticele sunt molecule cu structură diferită, de obicei de mici dimensiuni,

care poate perturba procesele biologice ale bacteriilor. 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 intempestiv 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, 5, 6 și 7 etapele și factorii generali ai instalării rezistenței la medicamente [71].

O mutație genetică poate provoca rezistență la medicamente. Bacteriile se multiplică logaritmice. Câteva dintre aceste bacterii vor evolua și vor deveni mutante. Unele dintre mutații pot determina rezistența bacteriilor la medicamente. În prezența medicamentelor, doar bacteriile rezistente vor putea supraviețui sau chiar să se multiplice.

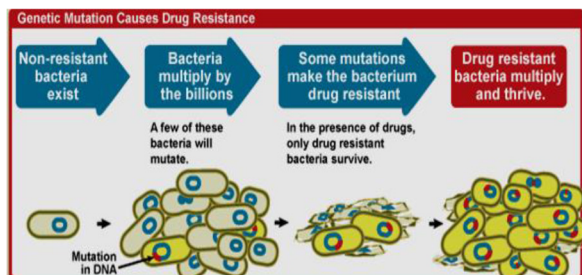


Figura 4. Antibio rezistența cauzată de o mutație genetică.

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 nonrezistente 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.

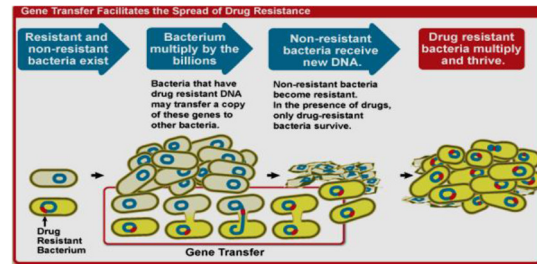


Figura 5. Transferul genelor rezistente la antibiotice.

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

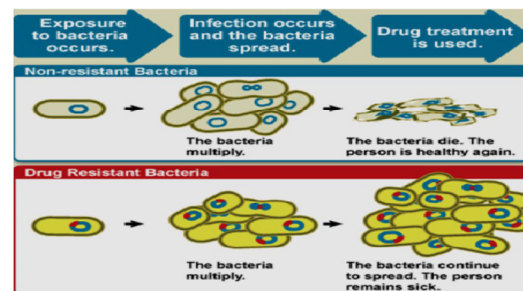


Figura 6. Diferența dintre bacteriile non-rezistente și cele rezistente la medicamente.

Sursa: NIAID (2012) [71].

<http://www.niaid.nih.gov/SiteCollectionImages/topics/antimicrobialresistance/1whatsDrugResistance.gif>

Genomul, inclusiv cel bacterian are nevoie de energie și resurse pentru a se menține și reproduce. În consecință, un genom mai mare, va avea nevoie de mai multă energie pentru a păstra în funcțiune și pentru duplicarea lui în timpul reproducerii [8, 9, 14, 27, 42, 48].

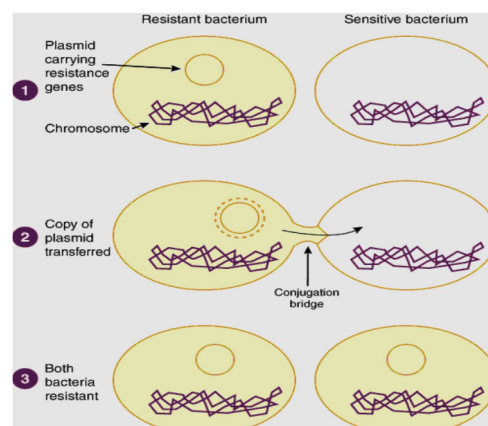


Figura 7. Mecanismul general al rezistenței.

Sursa: NIAID (2012) [71]

<http://www.niaid.nih.gov/SiteCollectionImages/topics/antimicrobialresistance/1whatsDrugResistance.gif>

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 [8, 9, 14, 27, 42, 48].

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 [8, 9, 14, 27, 42, 48].

1.6.1. 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).

1.6.2. 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.

1.6.3. Acumularea scăzută a antibioticului în celulele bacteriene rezistente

Se petrece de exemplu în cazul celulelor cancerose, când acumularea tetraciclinei descrește. În figura 8 sunt redate interacțiunile specifice ale rezistenței pe antibiotice. 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

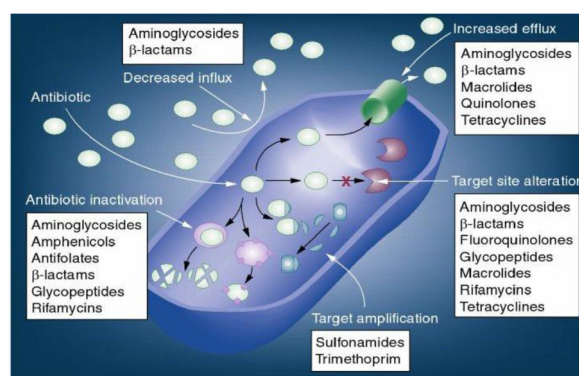


Figura 8. Interacțiunile specifice ale rezistenței pe antibiotice.

Sursa: Schmieder și Edwards (2012) [52]

1.6.4. Antibio rezistența naturală (adaptarea epigenetică)

Bacteriile care se confruntă în mod constant cu niveluri sub-inhibitorii ale unui antibiotic. Acestea sunt concentrații care sunt

prea mici pentru a ucide populația bacteriană, dar poate dezvolta o rezistență temporară la antibiotice. Acest tip de rezistență se numește adaptare epigenetică, și nu produce modificări genetice care pot fi permanent moștenite de generațiile ulterioare de bacterii [27, 42, 48]. 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.



Figura 9. Mecanisme de apărare ale bacteriilor în cazul atacului antibiotibiotic.

Sursa: http://images.forbes.com/media/magazines/forbes/2006/0619/Forbes_0619_p70_f1.gif [66].

După cum se poate urmări în figura 9, antibioticele de obiceiucid bacteriile prin blocarea sau interferarea activității enzimelor necesare metabolismului lor propriu (poz.1).

Bacteriile au „inventat” mecanismul *ply sly* „adaptarea vicleană” pentru a se sustrage de la atacul antibacterian. Astfel bacteriile vor „scurpa” 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 pt. alte invazii antibacteriene.

1.6.5. 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 [26].

1.6.6. 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 ADN-ului.

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 întrun sistem important, aceasta este, de obicei foarte perturbator și slăbește organismul. Mutațiile care îmbunătățesc condiția fizica a unui organism sunt rare. Unele antibiotice sunt mai predispuse decât altele să devină mai puțin eficace ca urmare a mutațiilor genetice în bacteriile țintă [3, 4, 8, 9, 14, 39, 60, 64, 68, 73, 74].

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 [9, 12, 15, 16, 25, 27, 36, 40, 42, 43, 46, 48, 52, 61, 67].

1.6.7. 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 intalni 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) [25, 27, 40, 48].

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

Plasmidele. Sunt piese mobile a ADN-ului (adesea circulare) astfel bacteriile pot tranzacționa cu ușurință și si le pot dobândi din mediul, multe bacterii au plasmide multiple. Plasmide pot conține gene care inactivează cu un antibiotic [7, 23].

Transpozonii. Sunt secțiuni de ADN care pot sări dintr-un loc în altul în codul genetic, sau chiar la codul genetic unui alt organism (21, 23).

Bacteriofagii. Bacteriile pot infecta iar aceste virusuri pot copia și insera în codul genetic, mai precis în genomul bacteriilor infectante [23].

Conjugarea apare în cazul în care există două bacterii care sunt direct adiacente una față de alta, crează o conexiune directă împărțind ADN-ul Naked ADN-ul (liber) bacteriile înglobează ADN-ul liber găsit în mediul înconjurător [8, 23]. 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 10 sunt redate etapele achiziționării mutațiilor.

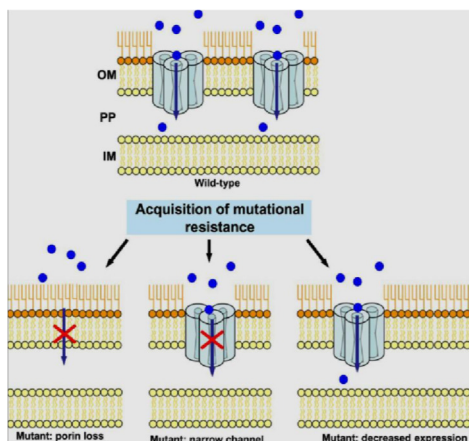


Figura 10. Etapele achiziționării mutațiilor.

Sursa: <http://cmr.asm.org/content/25/4/661/F3.large.jpg> [75].

1.7. Mecanismele rezistenței la antibiotice

Prin mijloacele rezistenței se înțelege totalitatea mecanismelor prin care bacteriile pot reduce sau inactiva total activitatea antimicrobienele [14, 27, 36, 42, 46, 48].

Rezistența bacteriană la antibiotice este o problemă complicată, mai ales în ultimele decenii, când ritmul de semnalare a acestora 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. A doua, 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 extracromozomiale 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 11 sunt redate principalele mecanisme de transmisie a genelor rezistenței.

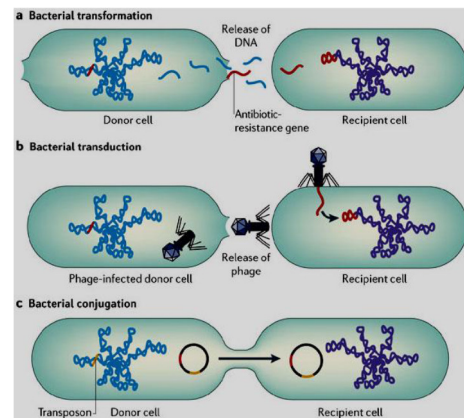


Figura 11. Mecanisme și faze ale transferului genelor rezistenței la antibiotice între bacterii.

Sursa: Furuya și Lowy (2006) [23].

1.7.1. Fazele instalării rezistențelor

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

Transducția este faza în care genele rezistenței la antibiotice sunt transferate de la o bacterie la alta prin intermediul bacteriofagilor și pot fi integrate în cromozomul celulei recipiente fenomen cunoscut sub denumirea de lizogenie.

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.

Scăderea permeabilității este cea mai comună formă de rezistență naturală. În aceste cazuri, antibioticul nu poate penetra suprafața bacteriei și deci nu poate ajunge la nucleul celulei. Permeabilitatea peretelui celular este determinată de natura acestora. Astfel în cazul bacteriilor Gram pozitive, de obicei acest perete nu este o barieră care să împiedice pătrunderea antibioticelor, cu toate acestea, în cazul Gram negativilor, acesta reprezintă o barieră greu de depășit și care variază în funcție de specia bacteriană. De exemplu, peretele celulei este mari permeabil în cazul speciilor de *Neisseria* și *Haemophilus*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* și a tulpinilor de *Proteus* indolpositive.

În cazul lui *Escherichia coli* și a altor enterobacterii, proteina sa specifică (porina) va preveni pătrunderea antibioticelor hidrofile 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, 21].

1.7.2. 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 aerobe 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, deși pot fi induse și în prezența unui substrat corespunzător.

Betalactamazele, pe baza profilului de substrat și a răspunsului la inhibitorii enzimatici sunt clasificate în cinci grupe mari. În practică, cele mai importante sunt grupurile I și III [8, 15, 27, 36, 42].

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 betalactamază 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 pt. 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.

1.8. 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 [30, 37, 39, 41, 55, 70, 73, 76].

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, 7, 8, 14, 23, 36, 40, 49].

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 (neîncrucișată) sau se poate extinde și la alte antibiotice (antibioretistența încrucișată).

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 [36, 41, 46, 56].

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) [30].

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, 30, 46].

Cele mai frecvente în ultimii 10 ani au fost rapoartele referitoare la stafilococul auriu metilicilinoresistent (MRSA), bacterie potențial periculoasă, care este deja rezistentă la

numeroase antibiotice și care a fost deja semnalat în numeroase locuri de pe glob [4, 14, 24, 37, 39, 55, 60, 64, 68, 69, 70, 73].

Tot aici este de amintit și multirezistența la speciile bacteriene *Klebsiella* și *E. coli* care au fost izolate deja pe toate continentele [5, 7, 8, 21, 23, 56].

Rezistența la infecțiile cu *Streptococcus* și *Staphylococcus* deși s-au redus în mod semnificativ, rămân încă motiv de îngrijorare [4, 8, 9, 37, 39, 44, 60, 61, 64].

Rezistența antimicrobiană este tot mai frecvent semnalată în rândul fungilor și levurilor, mai ales la pacienții cu un sistem imunitar slăbit, fiind de asemenea observată cu unele dintre antibioticele folosite pentru a trata virusul imunodeficienței umane (HIV), și pentru gripă. De asemenea există semnalări ale rezistenței antimicrobiene în cazul antibioticelor utilizate antimalaria la om.

Prescrierea medicamentelor nu sunt singura sursă de antibiotice pentru mediul înconjurător. Încă din anii 70, antibioticele puteau fi găsite în carnea bovinelor, porcilor și păsărilor, aceleași antibiotice fiind identificate mai apoi în sistemele de apă municipale și freatică sau în sol, cu urmările sale dramatice [9, 34, 35, 38, 45, 50, 51, 54, 63, 68, 70].

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, 8, 9, 14, 59, 61, 61, 62, 67, 68, 69, 72, 73, 74].

1.9. Impactul asupra mediului al utilizării 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 animalele 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 trăsături genetice ale rezistenței [6, 19, 21, 23, 28 33, 36, 42, 48, 5, 62, 73].

1.9.1. 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, 34, 50, 54].

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 [54].

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, 34, 35, 50, 54].

1.9.2. 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 țarcurile din lacuri și marine. Antibioticele care au fost identificate în sol și apele de suprafață au inclus cel mai adesea macrolide, sulfamide, 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, 35, 38, 45, 50, 51, 55, 63, 70].

1.9.3. 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 [11, 24, 36, 40, 43, 62].

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.

1.9.4. 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 rezistențe.

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

afectează semnificativ creșterea și dezvoltarea plantelor, prin inhibarea germinării, a creșterii rădăcinilor și inhibarea creșterii plantei. Reziduurile de antibiotice și-au dovedit toxicitatea asupra organismelor acvatice, cum ar fi crustaceele de apă dulce (ex. *Daphnia magna* și *Artemia*) [45, 63].

1.10. Programele naționale și internaționale de antirezistență

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 pt. 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 [28, 55, 68, 72] (Tabelul 7).

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 Programul Danez de Cercetare și Monitorizare Integrat Rezistența Antimicrobiană (DANMAP) [68].

În tabelul 7 sunt prezentate câteva agenții naționale și internaționale de monitorizare a rezistenței la antibiotice, iar în tabelul 8, medicamente utilizate ca promotori de creștere pentru animale în Australia, UE, Canada și SUA. Organismul european care monitorizează utilizarea de antibiotice în practica veterinară este denumit VetStat și acesta colectează date de la farmaciile veterinare, medicii veterinari și fabricile de furaje. Organizația Mondială a Sănătății (OMS), a dezvoltat o strategie globală a OMS pt. prevenirea rezistenței antimicrobiene enunțând câteva priorități:

- 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 pt. supraveghere, cercetare și educație.

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

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.** 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.

Tabelul 7

Agenții naționale și internaționale de monitorizare a rezistenței la antibiotice

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

Tabelul 8

Medicamente utilizate ca promotori de creștere pentru animale în Australia, UE, Canada și SUA
Sursa: Sarmah (2006) [52].

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

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) [79].

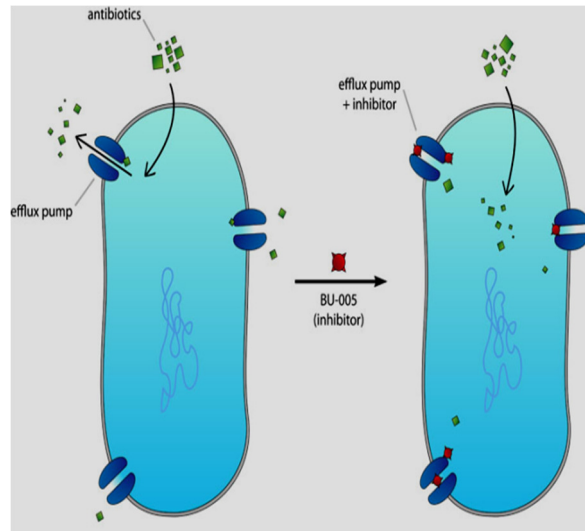


Figura 10. Produsul BU-005 utilizabil în antirezistență la cloramfenicol
Sursa: Sello Lab/Universitatea Brown SUA (2011) [79].

În tabelul 9 sunt prezentați actorii cheie și contribuția lor specifică în combaterea rezistențelor la medicamentele a.u.v.

1.11. 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 Tabelul 10 sunt concepute pentru a combate dezvoltarea rezistenței la antibiotice la bacterii și alte microorganisme.

Tabelul 9

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

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

Tabelul 10

**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> , germenul prelevat dintr-un focar de boală e sensibil la un medicament atunci acesta poate fi folosit cu siguranță în acel focar.
9	Ultimul antibiotic care apare pe piață nu este neapărat cel mai bun.
10	Nu supraevaluați eficiența unui antibiotic 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 cid mecanismul de acțiune al unei componente să nu influențeze negativ efectul celuilalt component
8	substanțele care alcătuiesc combinația să aibă puncte diferite de atac
9	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 ureazei bacteriene
6	Îmbunătățirea eficienței energetice a intestinului
7	Inhibarea activității bacteriene a colitaurinhidrolazelor
8	Îmbunătățirea absorbției nutrienților din modificări morfologice ale 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 e posibil determinați sensibilitate la antibiotic
4	Opriti prescripția și tratamentele inutile cu antibiotice. Utilizarea intempestivă a antibioticelor inutile a fost identificată drept cauză principală de dezvoltare a rezistenței.
5	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
6	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.
7	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).

Bibliografie

1. **Aarestrup FM, Seyfarth AM, Emborg HD, Pedersen K, Hendriksen RS, Bager F (2001).** Effect of Abolishment of the Use of Antimicrobial Agents for Growth Promotion on Occurrence of Antimicrobial Resistance in Fecal Enterococci from Food Animals in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 45(7):2054-2059.
2. **Aarestrup FM, Wegener HC, Collignon P (2008).** Resistance in Bacteria of the food chain epidemiology and control strategies. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 6(5), 733-750.
3. **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. http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n4/fig_t a b/nrmicro2312_F1.html
4. **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.
5. **Angulo FJ, Nunnery JA and Bair HD (2004).** Antimicrobial resistance in zoonotic enteric

- pathogens. Rev. Sci. tech. Off. Int. Epiz. 23(2): 485-496.
6. **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.
 7. **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.
 8. **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.*
 9. **Bogaard AEVD and Stobberingh EE. (2000).** Epidemiology of resistance to antibiotics: Links between animals and humans. *International Journal of Antimicrobial Agents* 14:237-335).
 10. **Brander GC, Pugh DM, Bywater RJ, Jenkins WL (1991).** *Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics. 5 Ed. WB Saunders Co., USA.*
 11. **Brian PW. (1957).** Effects of antibiotics on plants. *Annual Review of Plant Physiology*. 8:413-426
 12. **Broek P van der (1989).** Antimicrobial drugs, microorganism and phagocytes. *Rev Infect Dis*; 2:213-8.
 13. **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.
 14. **Cohen ML (1992).** Epidemiology of Drug Resistance: Implications for a Post-Antimicrobial Era. *Science* 257:1050-1055.
 15. **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
 16. **Cristina RT (2006).** Introducere în farmacologia și terapia veterinară. Ed. Solness Timișoara.
 17. **Cristina RT, Doma AO, Moșneang CL (2012).** Uzul antibioticelor și despre chinolone în terapia veterinară, *Rev Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug* vol. 6(2):4-64. <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1108-2012-6%282%29-ART.2-ro.pdf>
 18. **Cutler SA, Lonergan SM, Stahl CH, 2007 -** Dietary inclusion of colicin E1 prevents post-weaning diarrhea in pigs, *Animal Industry Report: AS 653, ASL R2227.*
 19. **Davies, J (1994).** Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, 264 (5157): 375-381.
 20. **Dosen R, Prodanov-Radulovic J, Pusic I, Stojanov I, Stojanovic D, Ratajac R, (2011).** Resistance Escherichia coli isolates to antibiotics from the organ samples originating from swine farms, *Biotechnology in Animal Husbandry*, 27(3): 861-866.
 21. **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.
 22. **Fairbrother JM, Nadeau E, Gyles CL, (2005).** Escherichia coli in postweaning diarrhea in pigs: an update on bacterial types, pathogenesis, and prevention strategies, *Animal Health Research Reviews*, 6: 17-39.
 23. **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_t a_b/nrmicro1325_F2.html
 24. **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.
 25. **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.*
 26. **Gootz TD (1990).** Discovery and Development of New Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 3(1)13-31.
 27. **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.*
 28. **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.
 29. **Habrun B, Komp G, Cvetn Z, Spicic S I, Benic M, Mitak M, (2010).** Antimicrobial sensitivity of E.coli, Salmonella spp., Pasteurella multocida, Streptococcus suis, A.pleuropneumoniae isolated

- from diagnostic samples from large pig breeding farm in Croatia, *Vet. Arhiv*, 80(5): 571-583.
30. **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.
 31. **Herman V, Pascu C, Costinar L, Faur B, Văduva I, Surpat A, Irimie S, Șerbescu M, (2010)**. E. coli strains characterization isolated from pig septicemic colibacillosis, *Lucrări Științifice Medicină Veterinară Timișoara*, 43(1):93-96.
 32. **Hooper DC, Wolfson JC (1991)**. Fluoroquinolone Antimicrobial Agents, *N. Engl. J. Med.*, 34, 6, 384.
 33. **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.
 34. **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.
 35. **Kemper N (2008)**. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological Indicators*: 1-13.
 36. **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.
 37. **Khanna T, Friendship R, Dewey C, Weese J (2008)**. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Veterinary Microbiology*. 128:298-303.
 38. **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.
 39. **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.
 40. **Lu K, Asano R, Davies J (2004)**. Antimicrobial Resistance Gene delivery in Animal Feeds. *Emerging Infectious Diseases*. 10(4):679-683.
 41. **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.
 42. **Martinez JL (2008)**. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science*, 321:365-367.
 43. **McGowan Jr. JE (2001)**. Economic Impact of Antimicrobial Resistance. *Emerging Infectious Diseases*. 7(2):286-292.
 44. **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.
 45. **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.
 46. **Molbak K, Gerner-Smidt P, and Wagener HC (2002)**. Increasing Quinolone Resistance in *Salmonella enterica* serotype Enteritidis. *Emerging Infectious Diseases* 8(5):514-515
 47. **Morley PS, Apley MD, Besser TE, et al. (2005)**. Antimicrobial drug use in veterinary medicine. *J Vet Intern Med*, 19:617-29.
 48. **Murray PR, Rosenthal KS, Kobayshi GS, Pfaller MA (2002)**. *Medical Microbiology*, Ed 7, Missouri, Mosby, USA
<http://micro.digitalproteus.com/cited.php>
 49. **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/speciesspecific/pet/anti-microbial-use-and-resistance-in-companion-animal-medicine/4.classes-and-types-of-antimicrobials-used-in-small-animal-practice>
 50. **Rooklidge SJ (2004)**. Environmental antimicrobial contamination from terracumulation and diffuse pollution pathways. *Sci. Total Environ*. 325:1-13.
 51. **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 Waste water in Texas. *Bull Environ Contam Toxicol*. 80:188–194
 52. **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.
 53. **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
 54. **Sengelov G, Agerso 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.
55. **Serrano PH (2005)**. Responsible use of antibiotics in aquaculture. *FAO Fisheries technical Paper 469*. Food and Agriculture Organization of the United Nations
 56. **Sorensen TL, Blom M, Monnet DL, Frimoot-Moller N, Poulsen R, Espersen F (2001)**. 66 Transient Intestinal carriage After Ingestion of Antibiotic-Resistant *Enterococcus faecium* from Chicken and Pork. *New England Journal of Medicine*. 345(16):1161-6.
 57. **Stannarius C, Burgi E, Regula G, Zychowska MA, Zweifel C, Stephan R, (2009)**. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* strains isolated from Swiss weaned pigs and sows, *Schweiz Arch Tierheilkd*, 151(3):119-125.
 58. **Stroescu V (1997)**. Bazele farmacologice ale practicii medicale. Ed a V-a, Ed. Medicala, Bucuresti.
 59. **Surpat A S, Pascu C, Costinar L, Văduva I, Faur B, Tătar D, Herman V, (2011)**. *Escherichia coli* strains characterization isolated from post-weaning diarrhea in pigs, *Bulletin UASVM, Veterinary Medicine*, 68(2): 286-289.
 60. **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.
 61. **Weese JS (2006)**. Prudent Use of Antimicrobials. *Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th edn*, S Giguère, JF Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA.
 62. **Wegener HC (2003)**. Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. *Current Opinion in Microbiology*, 6:439-445.
 63. **Wollenberger L, Halling-Sorensen B, Kusk KO (2000)**. Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere*. 40:723-730
 64. **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.
 65. **Yang M, Wang ZS, Zhou AG, (2009)** Performance and biochemical responses in early-weaned piglets fed diets with different protein and zinc levels, *Pakistan Journal of Nutrition*, 8(4): 349-354.
 66. http://images.forbes.com/media/magazines/forbes/2006/0619/Forbes_0619_p70_f1.gif
 67. **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
 68. **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
 69. **FDA. News: FDA announces final decision about veterinary medicine.** http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/new012_12.html
 70. **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>
 71. **National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)(2012)** <http://www.niaid.nih.gov/SiteCollectionImages/topics/antimicrobialresistance/1whatIsDrugResistance.gif>
 72. **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).
 73. **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).
 74. **World Health Organization Study Group (2002)**. Future trends in veterinary public health. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 907:1-85 (online).
 75. <http://cmr.asm.org/content/25/4/661/F3.large.jpg>
 76. <http://amrls.cvm.msu.edu/veterinary-publichealth-module/ii.-the-human-health-impact-ofantimicrobial-resistance-in-animal-populations/f.-facilitated-emergence-of-resistance-in-humanpathogens>
 77. <http://banateanul.gandul.info/ultima-ora/ferma3436246>
 78. <https://www.google.ro/maps>
 79. <http://news.brown.edu/pressreleases/2011/11/bacteria>