

Introducere în rezistența la antimicrobienele utilizate în medicina veterinară

Introduction to antimicrobial resistance used in veterinary medicine

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

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

rtcristina@yahoo.com

Cuvinte cheie: *antiinfecțioase,*
Keywords: *anti-infective,*

Rezumat

Prezenta lucrare este un mini-curs conceput ca o readucere la zi cu aplicație pentru medicii veterinari practicieni a principalelor aspecte legate de rezistența la substanțele antimicrobiene. Ca surse bibliografice selectate, la redactarea acestui articol au fost citate integral sau parțial pasaje din cursurile postate de primul autor pe resursele net-ului pe această temă. În primul articol se face o introducerea cititorului în topicul rezistenței la antiinfecțioase, cu prezentarea principiilor date legate de: definiția fenomenului, evoluția, clasificarea grupului antiinfecțios (antibiotice, sulfamide, antifungice),

Abstract

This article is conceived as a mini-course designed as an update and application for veterinarians practicing, the main aspects of antimicrobial resistance being revealed. As selected bibliographic sources, when writing this article, passages from the courses posted by the first author on the resources of the net on this topic were cited in full or in part. The first article introduces the reader in the topic of anti-infective resistance, with the presentation of the main data related to: the definition of the phenomenon, the evolution, and classification of the anti-infective group (antibiotics, sulfamides, antifungals).

Rezistența la antimicrobiene (RAM) reprezintă capacitatea microorganismelor de a deveni rezistente la efectul farmacilor antimicrobieni, în special la antibiotice, dar și la antivirale, antifungice și antiprotozoare, substanțe la care aceste microorganisme au fost sensibile anterior (1, 2, 3).

Utilizarea pe scară largă a substanțelor antimicrobiene atât în medicina umană, cât și în medicina veterinară s-a accentuat, ceea ce a dus în ultimii ani la o accelerare în apariția și răspândirea microorganismelor rezistente (9).

Rezistența la antimicrobiene reprezintă o problemă globală, cu impact direct asupra sănătății animalelor și oamenilor, fiind considerată un fenomen cu risc zoonotic (17, 18, 19).

Cele mai importante elemente care au stimulat RAM sunt:

1. Cererea crescută pentru produse alimentare.
2. Modificarile sistemelor de producție animală.
3. Schimbarea tendințelor în comerțul cu animale.
4. Creșterea circulației animalelor și a produselor specifice.
5. "Specificitatea" creșterii animalelor = Lipsa de coerență la nivel mondial (3, 4, 5, 6, 7).

Din nefericire circulația medicamentelor a.u.v. se face haotic, aproape oricine poate cumpăra și administra medicamente fără consult în prealabil, și fără rețetă. Problema e importantă mai ales în cazul: antibioticelor, sulfamidelor, antifungicelor, substanțelor antiparazitare, cu remanență considerată mare în corpul animalelor (8).

În Uniunea Europeană se estimează că, în fiecare an, infecțiile rezistente la medicamente conduc la decesul a cel puțin 25.000 de pacienți și generează costuri de 1,5 miliarde EURO, și aproximativ 700.000 de decese în lume, și ar putea cauza mai multe decese decât cancerul până în 2050.

Prin urmare, rezistența la antimicrobiene (RAM) a devenit o prioritate pentru Comisia Europeană, astfel în Noiembrie 2011 aceasta a lansat un plan de acțiune pe cinci ani, menit să abordeze riscurile tot mai mari prezentate de RAM. Planul de acțiune se bazează pe o abordare holistică, în conformitate cu inițiativa „One health” (10).

Planul de acțiune acoperă șapte domenii și stabilește douăsprezece măsuri specifice care trebuie luate în domeniul sănătății umane și/sau veterinare (10).

În România încă se fac eforturi pentru colectarea datelor primare ale rezistenței la animale pentru racordarea la sistemele oficiale de monitorizare a fenomenului, prezente de peste un deceniu în Europa (prezența oficială a țării noastre a fost semnalată într-un studiu EU în 2009) (6, 20, 21).

Țelul unei terapii antimicrobiene eficiente trebuie să fie în primul rând acela de a atinge niveluri eficiente ale concentrațiilor de medicament la locul infecției, în același timp evitând concentrațiile toxice din plasmă și organe.

Orice decizie terapeutică trebuie luată ținând cont de "triunghiul terapeutic": medicament, agent patogen și pacient (11).

1. Definiții, evoluție și clasificarea grupului antiinfecțios

Termenul de *antimicrobial* este definit ca fiind orice substanță sintetică sau naturală care distruge sau împiedică dezvoltarea microorganismelor, de exemplu bacteriile, virusurile sau ciupercile, precum și protozoarele (9, 12).

Medicamentele antimicrobiene sunt concepute să exploateze diferențele de structură sau funcție dintre gazdă și agentul infecțios.

Părintele chimioterapiei moderne a fost Paul Ehrlich, un elev al lui Robert Koch, care și-a dedicat întreaga sa carieră pentru a descoperi substanțe care posedă o toxicitate selectivă, astfel încât acestea ar putea acționa ca așa-numitele „*gloanțe magice*” în lupta împotriva bolilor infecțioase (13).

Termenul de *antibiotic* este definit ca o substanță cu greutate moleculară mică, produsă de un microorganism, care la concentrații scăzute are efect static sau care poate distruge alte microorganisme (13).

Altfel spus, un antibiotic este un metabolit biologic activ produs de către germenii microscopici, ca mijloc de luptă cu concurenții lor biologici (14).

În contrast, cuvântul antimicrobial are o definiție mai largă decât termenul de antibiotic și include orice substanță de origine naturală, semisintetică sau sintetică care omoară sau inhibă creșterea unui microorganism, și care provoacă o ușoară sau chiar nici o deteriorare a gazdei (13).

Un agent *antifungic* este definit ca o substanță care elimină selectiv fungii patogeni pentru gazdă, cu toxicitate minimă pentru aceasta (15).

Dezvoltarea agenților antifungici a fost devansată de cea a agenților antibacterieni, fiind o consecință previzibilă a structurii celulare a organismelor implicate.

Bacteriile sunt celule procariote, deci simple și, prin urmare, oferă numeroase ținte structurale și metabolice care diferă de cele ale gazdei umane. În schimb, celula fungică este eucariotă, astfel majoritatea agenților cu toxicitate pentru fungi sunt de asemenea toxice pentru gazdă (15).

Primul antibiotic descoperit a fost penicilina, de către Fleming în 1921, iar primele studii clinice au fost realizate după 1941, când Chain și Florey au izolat forma pură (penicilina G cristalizată), vezi Fig. 1.

În anul 1944 a apărut streptomicina, descoperită de către Waksman, cloramfenicolul în 1947, clortetraciclina în 1948, penicilinele semisintetice în 1958, cefalosporinele în 1960, fluorochinolonele în 1980 (14).

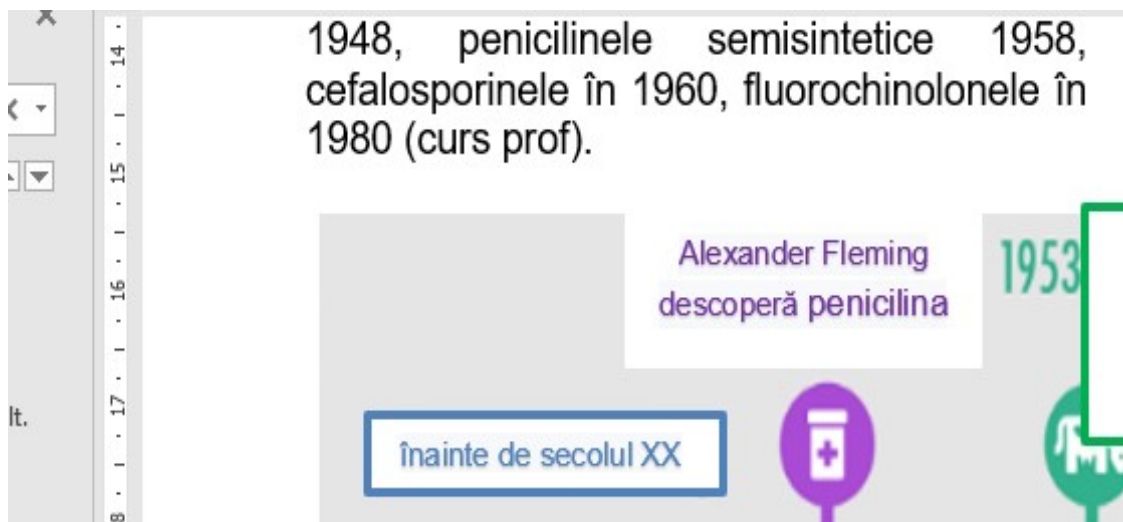
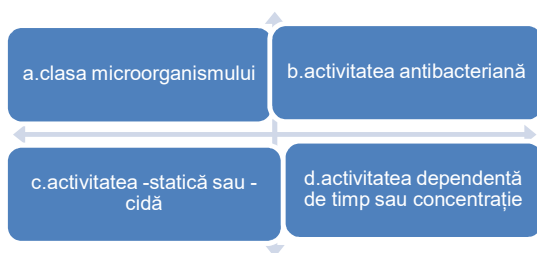


Fig. 1 Evoluția preparatelor antimicrobiene până la “Era superbug” (16).

Medicamentele antimicrobiene pot fi clasificate în funcție de patru caracteristici de bază și anume (13):



a. După clasa microorganismului

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

Cu toate acestea, de exemplu unii agenți antifungici imidazolici au activitate împotriva bacteriilor, la fel ca și antibioticele antifungice (Griseofulvina, Nistatinul, Pimaricina sau Amfotericina) (13).

Agenții antibacterieni sunt considerați cu spectru îngust, dacă aceștia inhibă numai bacterii sau cu spectru larg în cazul în care inhibă și *Micoplasme*, *Rickettsii* sau *Chlamydii* (vezi Tabelul 1) (13).

Tabelul 1.
Spectrul de activitate al agenților antibacterieni cu utilizare comună (13)

Substanța	Clasa de microorganisme					
	Bacterii	Fungi	Micoplasme	Rickettsii	Chlamydii	Protozoare
<i>Aminoglicozide</i>	+	-	+	-	-	-
<i>Beta-lactami</i>	+	-	-	-	-	-
<i>Cloramfenicoli</i>	+	-	+	+	+	-
<i>Fluoroquinolone</i>	+	-	+	+	+	-
<i>Lincosamide</i>	+	-	+	-	-	+/-
<i>Macrolide</i>	+	-	+	-	+	+/-
<i>Oxazolidinonă</i>	+	-	+	-	-	-
<i>Pleuromutiline</i>	+	-	+	-	+	-
<i>Tetraciline</i>	+	-	+	+	+	+/-
<i>Streptogramine</i>	+	-	+	-	+	+/-
<i>Sulfonamide</i>	+	-	+	-	+	+
<i>Trimetoprim</i>	+	-	-	-	-	+

b. După activitatea antibacteriană

Unele medicamente antibacteriene sunt considerate ca având spectru îngust deoarece

ele inhibă doar bacteriile Gram-pozitive sau doar cele Gram-negative, în timp ce medicamentele cu spectru larg inhiba atât

bacterii Gram-pozitive cât și cele Gram-negative (13).

Cu toate acestea, unii agenți pot avea activitate primară împotriva bacteriilor Gram-pozitive, dar totodată vor inhiba unele bacterii Gram-negative.

De exemplu spectrul antimicrobienei din clasele carbapeneme, cloramfenicolul sau floroquinolonele din generația a treia au un spectru de activitate larg, acționând asupra bacteriilor gram-pozitive și gram negative, atât aerobe cât și anaerobe (13).

c. După activitatea –statică /-cidă

Concentrația minimă inhibitorie (MIC) reprezintă concentrația cea mai mică a unui agent antimicrobian necesară pentru a împiedica creșterea agentului patogen (13).

În contrast, concentrația minimă bactericidă (MBC) este cea mai mică concentrație a unui agent antimicrobian necesară pentru a produce distrugerea agentului patogen (13).

Un antimicrobian este de obicei considerat ca având efect bactericid în cazul în care MBC este de cel puțin patru ori mai mare decât MIC (13).

În anumite condiții clinice această diferență este importantă, astfel unele antimicrobiene sunt bactericide (de exemplu, beta-lactamice, aminoglicozide), iar altele sunt bacteriostatice (de exemplu, cloramfenicol, tetraciline, macrolide, lincosamide), dar această diferență depinde de concentrația medicamentului de la locul infecției dar și de microorganismul implicat.

De exemplu, benzil-penicilina are efect bactericid la concentrații terapeutice uzuale și bacteriostatic la concentrații scăzute (13). Antifungicele, fie ele topice sau sistemice pot avea fie acțiune fungicidă, fie acțiune fungistatică, similar antibioticelor (13).

d. După activitatea dependentă de timp sau concentrație

Agenții antimicrobieni sunt adesea clasificați ca având activitate fie dependentă de timp, fie dependentă de concentrație, în funcție de proprietățile farmacodinamice (13).

Proprietățile farmacodinamice ale unui medicament depind de relația dintre concentrația medicamentului și activitatea antimicrobiană (13).

Caracteristicile farmacocinetice ale medicamentelor cum ar fi concentrațiile serice în timp și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC), atunci când sunt integrate cu valorile MIC, pot indica probabilitatea de distrugere bacteriană și succesul clinic.

Aceste relații farmacocinetice și farmacodinamice sunt de asemenea importante în prevenirea selectării și răspândirii tulpinilor rezistente (13).

Cel mai important factor care determină eficacitatea beta-lactamicelor, a unor macrolide, tetraciline, combinații de sulfamide cu trimetoprim și a cloramfenicolului este durata de timp în care concentrațiile serice depășesc MIC-ul unui anumit agent patogen. Creșterea concentrației medicamentului de mai multe ori peste MIC nu crește semnificativ rata de distrugere microbiană (13).

Alți agenți antimicrobieni, cum ar fi aminoglicozidele, fluorochinolonele și metronidazolul exercită caracteristici bactericide dependente de concentrație. Rata lor de distrugere crește pe măsură ce concentrația medicamentului crește peste MIC-ul agentului patogen și nu este necesară sau benefică menținerea nivelurilor de medicament peste MIC, între doze (13).

Unele medicamente prezintă activități dependente atât de timp, cât și de concentrație. Cel mai bun indicator al eficacității pentru aceste medicamente este zona de 24 de ore de sub concentrația serică raportată la curba de timp (AUC) / raportul MIC. Glicopeptidele, rifampicina, și, într-o oarecare măsură, fluorochinolonele se încadrează în această categorie (13).

Antibioticele

Antibioticele sunt metaboliți biologic activi produși de germenii microscopici, ca mijloc de luptă cu concurenții lor, folosite pentru a preveni și trata infecțiile bacteriene (14, 22, 23).

Termenul de antimicrobian: orice compus natural, sintetic sau semisintetic care poate determina oprirea creșterii microbiene și fungice. Primul pas corect în instituirea terapiei este alegerea celui mai potrivit antibiotic pentru vindecarea animalului. Antagonismul bacterian remarcat de Pasteur, care a observat că o cultură de *Bacillus anthracis* este oprită în dezvoltare în prezența bacilului piocianic. Victor Babeș, în 1885, a studiat antagonismul bacterian și a propus termenul de antibioză în terapie. Termenul „antibiotic” a fost introdus de către Vuillemin. După spectrul de acțiune, antibioticele se clasifică în:

- antimicrobiene,
- antifungice,
- antiprotzoarice,
- antivirale și
- antitumorale.

De asemenea antibioticele se pot clasifica în funcție de:

- -grupa de acțiune
- -tipul activității antibacteriene.

Clasificarea antibioticelor pe grupe de acțiune

Clasificarea antibioticelor pe grupe este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2.

Clasificarea antibioticelor pe grupe de acțiune

Beta-Lactamine	peniciline de extracție, semisintetice și cefalosporine
Aminoglicozide	cap de serie streptomina
Macrolide	cap de serie eritromicina
Poliptide ciclice	cap de serie polimixina B
Tetraciline	cap de serie tetraciclina
Cloramfenicoli	cap de serie cloramfenicolul
Sinergistine	
Antibiotice diverse	antibiotice care nu se pot încadra structural și chimic.

Beta-lactaminele

Sunt antibiotice cu spectru îngust, care acționează asupra cociilor gram pozitivi și bacililor gram pozitivi, și nu sunt active față de bacteriile gram negative.

Acționează asupra actinomicetelor și spirochetelor, iar penicilinele de semisinteză (ampicilina, amoxicilina) acționează și asupra bacteriilor gram negative.

Aminoglicozidele

Prezintă un spectru compensator față de beta-lactamine, fiind active și asupra bacteriilor gram negative și față de cele gram pozitive, din acest motiv se asociază cu beta-lactaminele. Acestea sunt mai active asupra acido-alcool rezistenților (bacilul Koch).

Macrolidele

Sunt active asupra cociilor și bacililor gram pozitivi, puțin active asupra cociilor și bacililor gram negativi. În plus sunt active asupra actinomicetelor, micoplasmelor, protozoarelor și spirochetelor.

Sinergistinele

Acționează asupra cociilor gram pozitivi și negativi, și asupra bacililor gram pozitivi și nu sunt active asupra bacililor gram negativi. Prezintă acțiune și asupra actinomicetelor, micoplasmelor și asupra unor protozoare.

Poliptidele ciclice

Dintre acestea, polimixina B și colistinul prezintă activitate bună asupra bacteriilor gram negative și asupra actinomicetelor, iar bacitracina, tirotricina, asupra bacteriilor gram pozitive.

Tetracilinele

Prezintă un spectru larg, fiind active asupra cociilor gram pozitivi și negativi, ricketsiilor, spirochetelor, micoplasmelor, actinomicetelor și a unor protozoare. De asemenea acționează asupra virusurilor mari. Antibioticele pot acționa gemstatic, gemicid, germilic (bacteriolitic) (vezi tabelul 3), iar acțiunea depinde de concentrația antibioticelor.

Tabelul 3.

Clasificarea principalelor substanțe cu activitate antibiotică cu utilizare în MV

Bactericide	Bacteriostatice
Penicilinele	Tetracilinele
Cefalosporinele	Eritromicinele
Aminoglicozidele	Sulfonamidele
Rifampicinele	Novobiocina
Chinolonele	Cloramfenicolii

După tipul activității antibacteriene antibioticele sunt clasificate conform Tabelului 4.

Tabelul 4.
Clasificarea după tipul activității antibacteriene

Tipul activității antibacteriene	Substanța
Inhibiția sintezei peretelui celular	Penicilina, Cefalosporina, Vancomicina, Bacitracina
Afectarea permeabilității bacteriene	Polimixina, Colistinul, Nistatina, Amfotericină B, Eritromicina
Inhibiția sintezei proteice	Cloramfenicol, Tetraciclina, Aminoglicozide, Lincomicina, Eritromicina
Inhibiția sintezei acizilor nucleici	Chinolone, Sulfamide, Rifampicina, Trimetoprim

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

Combinația eficientă de antibiotice trebuie să respecte regulile:

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

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

Bacteriostatic + Bactericid = Antagonism.

Beta-Lactaminele sunt considerate bactericide, cu activitate în faza de înmulțire logistică.

Prezintă activitate bacteriostatică în concentrații mici, sau bacteriolitică în concentrații mari.

Aminoglicozidele sunt antibiotice bactericide, motiv pentru care se asociază cu beta-lactaminele.

Tetraciclina și cloramfenicolul sunt antibiotice bacteriostatice, astfel nu este permisă asocierea lor cu antibioticele bactericide.

Sulfamidele

Sunt substanțe care au în structura lor gruparea sulfonamidică: $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, structură asemănătoare cu cea a acidului para-amino bezoic (APAB), precursor esențial al vitaminelor B.

Clasificarea sulfamidelor:

- antimicrobiene,

- diuretice,
- hipoglicemizante
- antitiroidiene

De asemenea se pot clasifica în: sulfamide sistemice, topice și enterice, după cum se observă în tabelul 5)

Tabelul 5.
Sulfamidele sistemice, topice și enterice

Sulfamide sistemice	Sulfamidele topice	Sulfamidele enterice
Sulfanilamida (sulfamida mamă)	Sulfacetamida	Sulfaguanidina
Sulfadimidina (sulfametazina)	Sulfatioureea (Badionalul)	Ftalilsulfatiazol
Sulfadiazina	Neoxazolul	Ftalilsulfacetamida
Sulfadimetoxina (sulfadoxina)	Sulfanilamida (sulfamida mamă)	Succinilsulfatiazol
Sulfatiazolul		

În prezent se cunosc, trei tipuri de derivați care pleacă de la para-aminobenzen sulfonamidă:

- substituiți la funcția N1,
- substituiți la funcția N4 și
- dublu substituiți la funcțiile N1 și N4, cei mai importanți fiind cei din primul tip.

Există și alți compuși considerați sulfamide: homosulfamida ce are interpusă între funcția aminică și nucleul benzenic funcția metilen și sulfonele, ce acționează asupra bacilului Hansen (germenul leprei la om).

Solubilitatea sulfamidelor influențează eficacitatea, astfel concentrația în țesuturi este guvernată de rata absorbției la locul administrării și de conconcentrația lor în compartimentele organismului.

Rata absorbției este proporțională cu hidrofilia lor. Derivații de para-aminobenzen sulfonamidă sunt pulberi cristaline albe, fără miros, gust amar, insolubile în apă, totuși solubilizarea se poate obține la pH-uri extreme.

Antifungicele

Un agent antifungic este definit ca o substanță care elimină selectiv fungii patogeni pentru gazdă, cu toxicitate minimă pentru aceasta. Dezvoltarea de agenți antifungici noi

a fost lentă, comparativ cu cercetarea antibacteriană, iar principalele cauze ar fi:

- incidența scăzută în trecut a infecțiilor fungice, astfel creșterea incidenței a condus la cercetări masive asupra agenților antifungici, după cum reiese din creșterea numărului de publicații începând cu anii 1960.
- fungii sunt organisme eucariote, cu o relație evolutivă strânsă cu gazda umană sau animală, ceea ce complică obținerea unor antifungice eficiente și fără toxicitate.

Infecțiile fungice se pot clasifica în infecții: sistemice și superficiale.

Antimicoticele se clasifică în cele cu:

- acțiune topică,
- acțiune sistemică și
- cu activitate mixtă.

Principalele criterii de clasificare ale antifungicelor folosite în medicina veterinară sunt:

- structura chimică,
- mecanismul de acțiune,
- spectrul antimicotic și
- calea de administrare sau locul de acțiune.

După structura chimică (vezi tab. 6).

Tabelul 6.
Clasificarea antifungicelor după structura chimică (28)

Clasa chimică	Substanța
Griseofulvine	Griseofulvina
Poliene	Amfotericina B, Natamicina, Nistatina
Azoli: Imidazoli	Clotrimazol, Econazol, Enilconazol, Ketoconazol, Miconazol, Parconazol
Azoli: Triazoli	Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol
Alilamine	Terbinafina
Tiocarbamați	Tolnaftat
Benzimidazoli	Tiabendazol
Pirimidine	Flucitozina
Echinocandine	Caspofungina, Anidulafungina, Micafungina

După mecanismul de acțiune (vezi tab. 7)

Tabelul 7.
Clasificarea antifungicelor după mecanismul de acțiune (28, 29)

Reprezentanți	Mecanism de acțiune
Azoli Clotrimazol, Fluconazol, Voriconazol, Posaconazol	Acționează asupra căii de sinteză a ergosterolului prin blocarea activității 14 alfa-dimetilazei, ce determină modificarea structurii și permeabilitatea mb. fungice
Inhibitorii biosintezei ergosterolului de tipul alilaminelor Naftifin, Terbinafină, Butenafină	Inhibă biosinteza ergosterolului prin blocarea squalen epoxidazei
Poliene Amfotericina B, Nistatina	Acționează prin legare la nivelul mb. celulare, cu modificarea structurii și a permeabilității membranei fungice, prin legarea selectivă de ergosterol
Antimetaboliți (flucitozina)	Reprezenți de molecule mici analoage matriței ADN, ce determină o sinteză incorrectă a moleculelor de ADN
Echinocandine (caspofungin)	Inhibă sinteza glucanului din compoziția peretelui fungic
Alte antifungice (griseofulvina)	Acționează la nivelul fusului mitotic, determinând alterarea polimerizării microtubulilor citoscheletului fungic blochează diviziunea celulară în metafază

După modul de acțiune (vezi tab. 8).

Tabelul 8.
Clasificarea antifungicelor după modul de acțiune (14, 28)

Topice	Sistemic
Chimioterapice	Antibiotice
Fenol, Hexaclorfenol, Clorură de benzalconiu, Fuxină, Rezorcină	Griseofulvina, Nistatina, Amfotericina B
Imidazolicile Clotrimazol, Enilconazol, Econazol, Miconazol, Ketoconazol, Tiabendazol	Imidazolice Ketoconazol, Parconazol
Acizi organici acidul undecilenic, Caprilic, Salicilic, Ac. Benzoic	Triazoli Itraconazolul, Fluconazolul, Micetina, Voriconazol, Posaconazol
Tolnaftați Acidul benzuldazic	Echinocandine Caspofungin, Anidulafungin, Micafungin
Iodoformi Povidona	Antimetaboliți Flucitozina
Alilamine Terbinafina, Naftidina	Alilamine Terbinafina
Poliene Amfotericină B, Natamicina, Nistatina	
Altele Amarolfina, Tolnaftat, Haloprogin	

După spectrul antimicrobic

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

2. Mecanismul de acțiune, cinetica și spectrul de activitate

Antibioticele

Antibioticele pot acționa la nivelul peretelui bacterian, la nivelul membranei celulare, asupra sintezei proteice sau pot să interfereze metabolismul acizilor nucleici, după cum se poate observa și din fig 2.

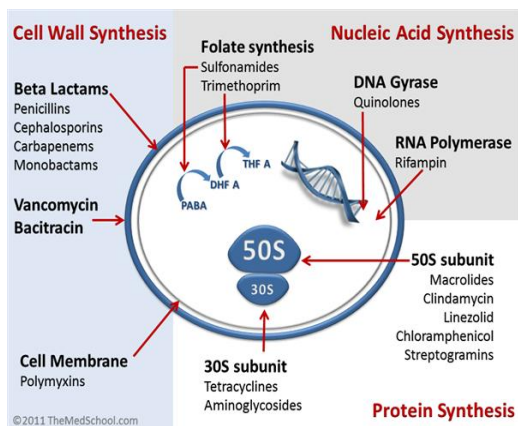


Figura 2. Mecanismele de acțiune ale antibioticelor

Acționează asupra:

- **sintezei peretelui bacterian:** beta-lactamicele, bacitracina și glicopeptidele.
- **membranei celulare:** polimixinele.
- **sintezei proteice:** aminoglicozidele, cloramfenicolul, lincosamidele, glicicliclinele, macrolidele, oxazolidinonele, streptograminele, pleuromutilinele și tetraciclinele.
- **Interferarea metabolismului acizilor nucleici:** fluorochinolonele, nitroimidazoli, nitrofurani, rifampicină și griseofulvină.

Beta Lactaminele – Penicilinele

Se extrag din culturi de *Penicillium notatum*, *P. crustosum*, *P. crysogenum*.

Penicilinele nu se administrează per os, numai în injecții intramusculare, subcutanate sau intravenoase, cel mai frecvent pe cale intramusculară profundă. Timpul de acțiune la penicilina G cristalizată este scurt, 4-6 / zi.

Există și peniciline retard (depozit) cum ar fi:

- esterii penicilinei G,
- procain-penicilina și
- benzatin-penicilina,

care se absorb lent la locul de administrare. Difuziunea penicilinelor este foarte bună în țesuturi și organe, acestea pătrund bine în pulmon, difuzează în țesuturi și organe, în placentă ajunge în proporție de 50% în lichidul fetal, difuzează greu în L.C.R.

Eliminarea se face renal și mamar, regăsindu-se în lapte, ceea ce duce la interdicția utilizării. Se mai elimină prin salivă, bilă, se pare că și prin ouă.

Alte peniciline cu utilizare largă: Ampicilină, Amoxicilină.

Beta Lactaminele – Cefalosporinele

Cefalosporinele conțin o structură penicilamică, conțin inel β -lactamic și sunt împărțite în mai multe clase:

- de extracție,
- semisintetice și
- sintetice.

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

Cefalosporinele se absorb oral (generația I) și parenteral, prezintă o difuziune bună în țesuturi și organe, penetrează bine în țesuturile parenchimatoase, pleură, pericard, sinovii și penetrează greu în ochi și L.C.R.

Ultima generație de cefalosporine penetrează bariera H.E. Acționează timp de 8-12 ore, cu administrare de 2-3 ori/zi.

Datorita costurilor in medicina veterinara sunt preferate substantele active din primele trei grupe de cefalosporine:

- generația I,
- generația II și
- generația III:

Generația I	Generația II	Generația III
Cefadroxil, Cefazolin, Cefalexin, Cefaclor (p.o.), Cefalotin, Cefapirin, Cefacetril, Cefrodin.	Cefamandol, Cefanocid, Ceforanid, Cefotetan, Cefoxidin, Ceftiofur, Cefuroxin.	Cefoperozona, Cefotaxin, Ceftozidin, Ceftozoxin, Ceftriaxon, Moxalactam:
Acțiune bună: bacterii G+, coci G+	Acțiune bună: bacteriile G+	Activi <i>P. aeruginosa</i>
Acțiune medie: coci G-, asupra lui <i>Stafilococcus</i> ,	Active: G - : <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Salmonella</i>	Acțiune mai slabă asupra G+, Acționează puternic asupra G-
Activitate: restrânsă asupra bacteriilor Gram –	Foarte active asupra: speciilor indol pozitive: <i>Proteus</i> , <i>Haemophilus</i>	Active asupra: <i>Pseudomonas</i> , <i>B. fragilis</i> și <i>B.</i> <i>bronhiseptica</i> .
	Rezistente: <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> și <i>P. aeruginosa</i>	

Aminoglicozidele

Capul de serie al acestei clase este Streptomicina, care se izolează din Streptomyces, mai ales *Str. griseus*.

Streptomicina nu se administrează intravenos, doar excepțional, în perfuzii foarte lent. Intrarahidian se administrează în doze mici și în soluții diluate. Se administrează în aerosoli, în afecțiunile respiratorii. Este activă asupra cociilor G+ și G- și baciliilor G-, activitate slabă asupra G+, asupra acido-alcoolorezistenților (*M. tuberculosis*, *M. leprae*). Alte antibiotice importante din această clasă Neomicina, Kanamicina, Gentamicină.

Rifampicinele (A, B, C, D)

Se extrag din *Streptomyces mediteranei* și prezintă acțiune duală, bactericidă și/sau bacteriostatică, cu un spectru larg, principal asupra G+. Administrarea rifampicinelor se face per os, fiind rezistent la sucurile digestive, dar și intramuscular și intravenos. Difuzează bine în țesuturi, iar eliminarea se face prin bilă, fecale, urină.

Macrolidele antiinfecțioase

Antibiotice cu moleculă mare, cuprind inele lactonice mari, legate între ele prin oze dimetilate.

Acestea sunt antibiotice cu spectru îngust de acțiune. Membrii importanți ai acestei clase sunt: Eritromicina, Azitromicină, Claritromicină, Oleandomicina, Spiramicina și Tilozina.

Eritromicina se extrage din *Streptomyces erythrae*, și este activă asupra: G+, cociilor G+ și G-. Prezintă acțiune bacteriolitică sau bactericidă, în funcție de doză, cu indicații în afecțiuni respiratorii, infecții genito-urinare, enterite.

Polipeptidele ciclice

Antibiotice formate din acizi aminați și un acid gras. Sunt considerate foarte toxice și se folosesc local.

Capul de serie îl constituie Polimixina, care se extrage din culturi de *Bacillus polymixa*. Există 5 polimixine cunoscute: A, B, C, D și E.

Polimixina B prezintă acțiune bacteriostatică sau bactericidă, indiferent de stadiul de dezvoltare al bacteriilor și este activă asupra bacteriilor G-, *E. coli*, e

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas*, *Shigella*, etc.

Grupa tetraciclinelor

Cuprinde antibiotice cu spectru larg, chiar foarte larg, acestea au în structura lor patru inele condensate liniar.

Se extrag din culturi de *Streptomyces spp.* Se găsesc sub formă de cristale mici, gălbui, insolubile în apă, solubile sub formă de săruri.

Spectrul antibacterian al tetraciclinelor este larg: coci G+ și G-, bacterii G+ și G-, actinomicete, rickettsii, spirili, virusuri mari și protozoare, iar modul de acțiune este bacteriostatic. Ca reacții secundare, pot să apară tulburări hepatice în special la administrarea de clortetraciclină.

Tetraciclinele se acumulează în oase, dinți, afectând sistemul osos cu apariție de fragilitate. Doxyciclina este cea mai activă din grupa tetraciclinelor, și printre cele mai utilizate în medicina veterinară.

Cloramfenicolul

Este un antibiotic cu spectru larg, care se extrage din culturi de *Streptomyces venezuelensis*, cu acțiune bacteriostatică (nu se asociază cu beta-lactaminele).

Cloramfenicolul este o moleculă mică, se găsește sub 2 forme: **levogir** și **racemic**.

Acesta traversează bariera hemato-encefalică și difuzează bine prin bariera placentară. Se elimină metabolizat pe cale renală, și prin bilă și fecale.

Tiamulinul

Este un derivat semisintetic al antibioticului Pleuromutilin - produs de *Pleurotus nautilus*, este activ față de micoplasme, treponeme, leptospire, germeni G+ și G-. Indicația principală este dizenteria suină produsă de *B. hyodysenteriae*, de asemenea se folosește în complexul pneumoniei enzootice a porcului, artritele micoplasmice, infecțiile suine enterale și pulmonare.

Lincosamidele

Lincomicina este un antibiotic din clasa lincosamidelor care a fost utilizat în tratamentul unor infecții bacteriene stafilococice și streptococice. Este un compus natural, fiind produs de actinomiceta *Streptomyces lincolnensis*.

Lincomicina a fost aprobată pentru uz medical în septembrie 1964. Datorită toxicității sale ridicate, este utilizată rar în prezent și doar în cazuri speciale.

Totuși, se poate utiliza ca alternativă clindamicina, un derivat clorurat al lincomicinei, care este mai bine absorbită după administrarea orală și este mai activ împotriva organismelor din spectrul său.

Acestea includ stafilococii, streptococii și majoritatea bacteriilor anaerobe, împotriva cărora clindamicina prezintă activitate remarcabilă.

Sulfamidele

Spectrul de activitate la sulfamide este reprezentat de: coci Gram negativi și Gram pozitivi (mai ales streptococi, stafilococi, pneumococi, bacterii Gram negative) și Gram pozitive (*B. anthracis*, *Pasteurella*), *Clostridium*, *B. mallei*, în actinobaciloză, în actinomicoză și asupra *Corynebacterium spp*, de asemenea dau rezultate bune în coccidiozele aviare. Nu sunt active în: rickettsioză, asupra virusurilor

mici și în cazul bacililor acido -alcoolo - rezistenți.

Modul de acțiune la sulfamide este bacteriostatic, determină inhibiția înmulțirii bacteriene, lezând ușor celulele bacteriene. Aceasta va permite ulterior fagocitoza celulelor bacteriene.

În prezența sulfamidelor, fagocitoza este activată, iar celulele sunt mai vulnerabile.

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

Asocierea sulfamidelor cu potențializatori de sulfamide determină creșterea efectului și transformarea din bacteriostatic în bactericid, exprimat prin creșterea indexului terapeutic de câteva ori.

Combinția este antagonizată de către prezența timidinei (cu rol în deturnarea procesului de formare al ADN).

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

Cea optimă este cea după faza logaritmică de înmulțire a bacteriilor prin sărăcirea de acid para-aminobenzoic și folosirea prin substituție a sulfamidelor.

Mecanismul de acțiune constă în interferarea metabolică a sintezei de acid folic (vezi Fig. 3), dar există și bacterii care nu necesită acțiunea APAB în formarea acizilor nucleici ci își pot lua compuși metabolici gata sintetizați de către mediu (acidul folic).

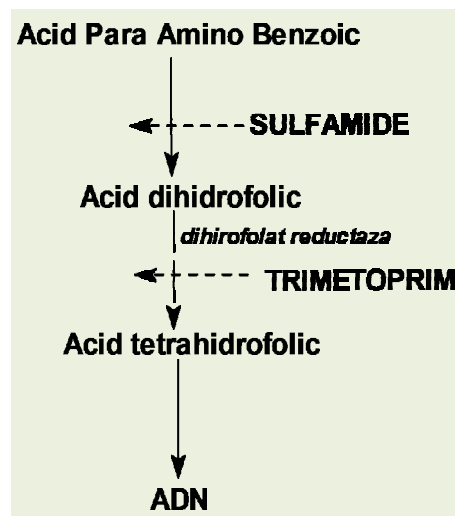


Figura 3. Situsurile de acțiune ale sulfamidelor și a trimetoprimului

Molecula de sulfamidă este asemănătoare cu cea de acid para-aminobenzoic, atât ca dimensiuni, structură spațială, distanțe interatomice și distribuția sarcinilor electrice.

Absorbția sulfamidelor este variabilă cu specia, și este tributară gradului de plenitudine intestinal astfel:

- câinii și pisicile absorb rapid, aproape complet,
- la vaci, rata absorbției este mult mai lungă (se recomandă administrarea în lapte cald pentru a închide gutiera esofagiană și a favoriza pasajul direct în cheag).

Sărurile monosodice de sulfamide se administrează strict i.v., excepții fiind sulfadimidina sodică și sulfadimetoxinul sodic, care se pot administra profund i.m.

Difuziunea sulfamidelor în țesuturi și organe este foarte bună (cele care se absorb ușor au acțiune generală), inclusiv prin bariere, în circulația fetală ating până la 50% din concentrația terapeutică maternă.

Coeficient de difuziune în pulmoni este foarte important, la fel ca și cel de difuziune în organele în care infecția se localizează.

Sulfamidele pătrund în elementele figurate, seroase, lichid sinovial, transudate, exsudate, cu efecte benefice în terapie (cu condiția să nu existe puroi), difuzează bine în LCR traversând bariera HE.

Concentrații mari se găsesc în rinichi și în ficat, în aceste organe concentrarea sulfamidelor depășește concentrațiile sanguine ale substanței.

Sulfamidele administrate pe cale orală se absorb bine, pe cale parenterală absorbția este în funcție de calea folosită, cea i.v. fiind rapidă și se realizează concentrații maxime imediate.

Pe calea seroaselor absorbția este bună cu concentrații sanguine înalte, pe cale rectală absorbția este neuniformă și este puțin folosită în medicina veterinară, iar pe cale i.m. se administrează doar unele soluții uleioase.

În sânge, sulfamidele cuplează cu proteinele plasmatică. Din acest punct de vedere se împart în sulfamide clasice cu un procent redus de cuplare și durată de acțiune

în organism mai scurtă, și sulfamide retard care cuplează masiv cu proteinele plasmatică și acționează timp îndelungat în organism, eliberându-se sub formă liberă prin sânge.

Concentrațiile în sânge trebuie să asigure un nivel minim inhibant asupra bacteriilor sau germenilor pe toată durata tratamentului, C.M.I - 3 mg sulfamidă / 100 ml sânge.

Metabolizarea sulfamidelor se realizează în ficat, prin biotransformare, sau conjugare. Un mecanism important este acetilarea sulfamidelor la funcția aminică (întâlnită la sulfamidele clasice).

Acetilarea la funcția aminică a sulfamidelor are dezavantajul că în urină metabolizii precipită; în urina acidă putând forma chiar microcristale (care pot bloca tubii renali). Acetilarea este o cale importantă mai ales pentru sulfamidele vechi.

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

O cale importantă de metabolizare la sulfamidele retard este glucuronoconjugarea care permite formarea unor metabolizii, cu eliminare ușoară.

Eliminarea se realizează prin rinichi, sulfamida necuplată este excretată de glomerul, moleculele ionizate fiind excrete activ în tubii proximali. Reabsorbția se petrece în tubii uriniferi prin procese de difuziune pasivă a componentelor liposolubile neionizate. Reabsorbția sulfamidei are loc în tubuli prin difuziunea pasivă a compușilor neionizați liposolubili. Proportia de medicament neionizată va fi dependentă de pKa și de pH-ul fluidului tubular.

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

1. Sulfamide cu eliminare ultrarapidă (Sulfatiouree/ Badional), timp terapeutic util de 2-3 ore;
2. Sulfamide cu eliminare rapidă (Sulfatiazolul), timp terapeutic util de 4-6 ore;
3. Sulfamide cu eliminare medie (Sulfafenazolul, Orisul, Sulfametoxazolul, Gantanol, Sulfisomidina sau Elkosin), timp de menținere în organism de 12 ore;

4. Sulfamide cu eliminare lentă (Sulfamerazina, Sulfodimerazina, Sulfametinul, Bayrena), care se elimină din organism după 24 de ore;
5. Sulfamide cu eliminare foarte lentă
6. (Sulfametoxipirazina, Longun sau Sulfalen), cu durată de acțiune în organism de 48 de ore;
7. Sulfamide cu eliminare ultralentă (Sulfadimetoxipirimidina, Sulfadoxin sau Sulformetoxin), au timp util terapeutic de 72 de ore (în administrările orale la păsări atinge 5 zile).

Trimetoprimul este principalul compus chimioterapic folosit pentru ca potențializator de sulfamide. Prezintă acțiune bacteriostatică, cu spectru apropiat de cel al sulfamidelor, fiind folosit în bolile majore ale câinelui, pisicilor și animalelor de fermă.

Antifungicele

Locurile și mecanismele de acțiune ale antifungicelor de la nivelul celulei fungice sunt următoarele (vezi Fig. 4):

Ergosterolul întâlnit în membrana celulară fungică (locul de acțiune al antifungicele din clasa azolilor și alilaminelor)

- Inhibarea sintezei de **ADN** (locul de acțiune al flucitozinei)
- Inhibarea sintezei **microtubulilor** (locul de acțiune al griseofulvinei)
- legarea ergosterolului (locul de acțiune al antifungicele din clasa polienelor)

• echinocandinele acționează asupra complexului proteic responsabil de sinteza a β -1,3 glucan, prin blocarea enzimei glucan sintetaza.

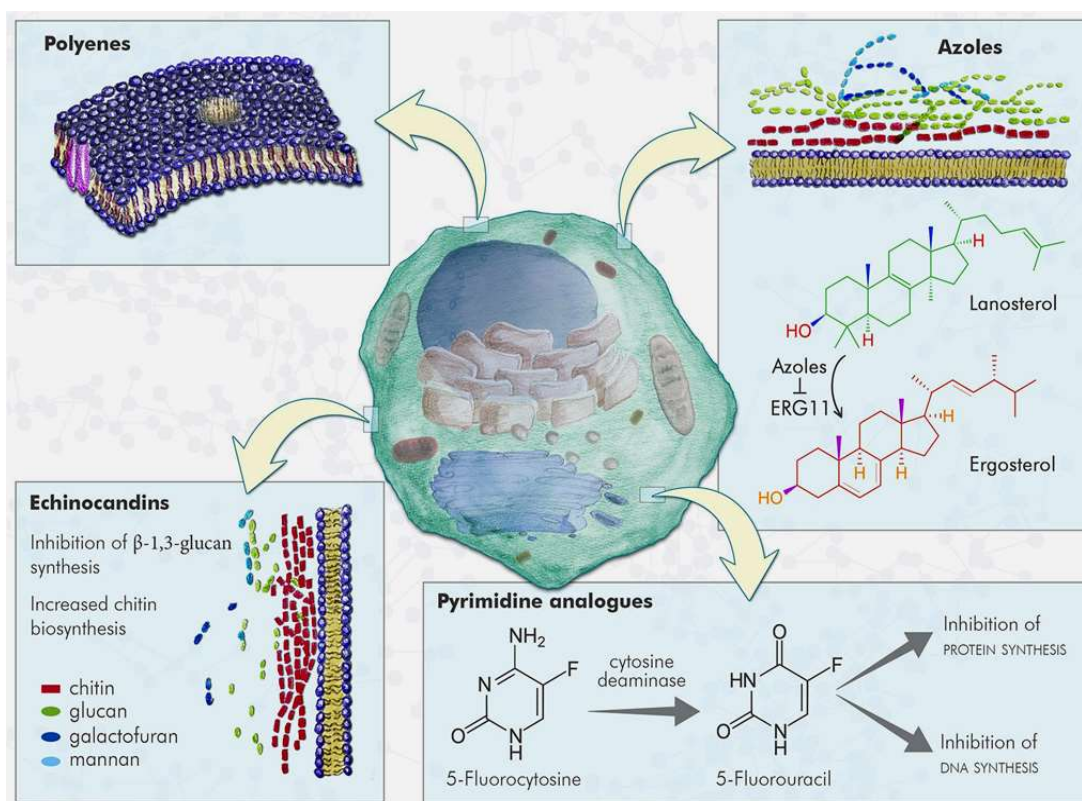


Figura 4. Locurile de acțiune ale antifungicelor de la nivelul celulei fungice (24)

Antifungicele sistemice

Antibioticele antifungice: Griseofulvina

A fost izolată (din *Penicillium griseofulvum*) pentru prima dată în 1939 și comercializată din anul 1956. Este un compus

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

Se găsește sub două forme farmaceutice: griseofulvină **micronizată** care conține particule cu un diametru de 4 μ m și griseofulvină

ultramiconizată ale cărei particule nu depășesc diametrul de 1 μm .

Reducerea dimensiunilor particulelor crește disponibilitatea pentru absorbție

Timpul de înjumătățire plasmatic la câine este de 47 de minute.

Cu toate acestea, timpul de înjumătățire la locul de acțiune, în stratul cornos, este prelungit deoarece este legat strâns de keratinocite și rămâne în piele până când aceste celule sunt reînnoite

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

Mai puțin de 1% din medicament este excretat nemodificat prin urină.

După ce pătrunde în interiorul celulei, griseofulvina interferează sinteza microtubulilor ceea ce duce la inhibarea fusului mitotic (blocarea acestuia în metafază) (vezi Fig. 5).

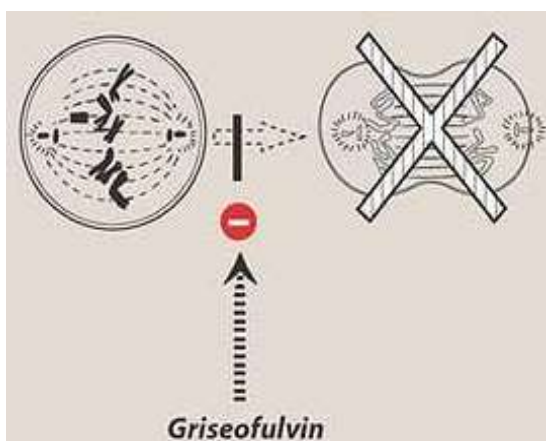


Figura 5. Mecanismul de acțiune al griseofulvinei (27)

Activitatea griseofulvinei este limitată asupra dermatofitelor: *Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.*, și *Epidermophyton* și nu este eficace împotriva levurilor precum *Candida spp.* sau *Malassezia spp.*

Griseofulvina acționează fungicid, după administrare pătrunde în zonele de cheratinizare a pielii, impregnează celulele precursori de cheratină din stratul cornos al pielii, dar este eliminată din stratul cornos în 48 până la 72 de ore.

Antifungicele polienice Amfotericina B

Amfotericina B este un antibiotic macrolidic din clasa polienelor, produs de *Streptomyces nodosus*.

Aceasta este slab solubilă în apă, prezintă un caracter amfoter - poate forma săruri atât în mediul acid, cât și în cel bazic.

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

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

Amfotericina B se leagă de proteinele serice (~95%), în principal β -lipoproteine iar distribuția amfotericinei B se realizează în mai toate țesuturile, cu excepția: pancreasului, musculaturii striate, oaselor, umorii apoase și fluidelor: pleural, pericardic, sinovial și peritoneal.

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

Amfotericina B prezintă activitate fungicidă sau fungistatică în funcție de agentul patogen și de concentrație. Mecanismul de acțiune se realizează prin legarea ergosterolului din membrana celulelor fungice și formarea unui complex capabil să modifice membrana celulară, cu formare de pori membranari care conduc la pierderi de ioni monovalenți și mai apoi la moartea celulelor (vezi Fig. 6)

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

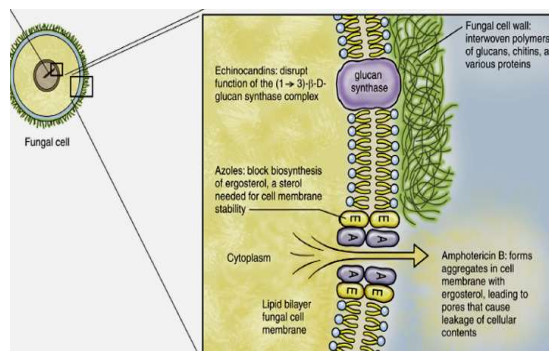


Figura 6. Mecanismul de acțiune al Amfotericinei B (25)

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

Antifungicele azolice: Imidazolicele și Triazolii

Acestea prezintă un spectru larg de activitate și sunt disponibile sub formulări topice, orale și intravenoase. Există două categorii principale de medicamente antifungice azolice, vezi Fig. 7:

Medicamentele antifungice triazolice, itraconazolul și fluconazolul prezintă o biodisponibilitate orală crescută, sunt metabolizate mai lent și au un impact mai mic asupra sintezei sterolului la mamifere, decât imidazoliile.



Figura. 7 Triazolii și imidazolicele (25)

Din grupa imidazoliilor, enilconazolul, clotrimazolul și miconazolul prezintă o biodisponibilitate orală slabă și sunt utilizate topic pentru tratamentul micozelor superficiale.

Efectul antifungic asupra membranei celulare a fungilor se realizează prin inhibarea sintezei ergosterolului (fig. 8), care este o componentă cheie a peretelui fungic.

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

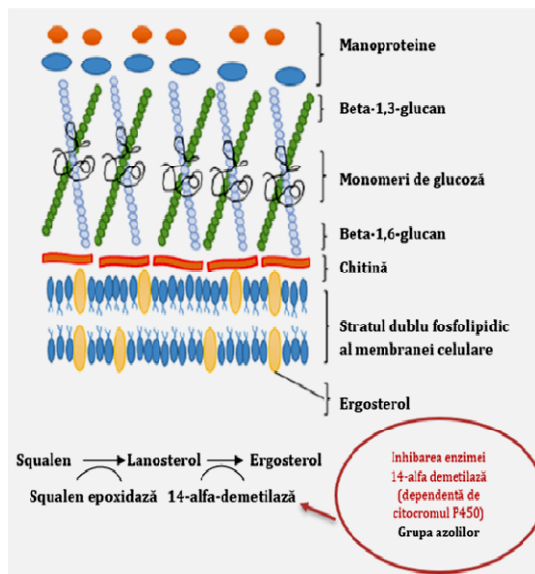


Figura 8. Mecanismul de acțiune al antifungicelor azolice (26)

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

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

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

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

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

Fluconazolul este un derivat triazolic cu efect fungistatic asupra *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Malassezia spp.* și *Blastomyces* (spectrul cel mai îngust).

Acesta este absorbit bine, indiferent de circumstanțe, și este eliminat în principal pe cale renală fiind excretat prin urină într-o formă activă.

Itraconazolul prezintă activitate asupra: *Candida*, *Aspergillus* (avantaj), *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, dermatofiți: *Microsporum*, *Trichophyton*. *Malassezia*, *Sporothrix*, *Pythium*. Absorbția este bună și este dependentă de pH-ul gastric și de prezența alimentelor.

Voriconazolul este un reprezentant nou al triazolilor, cu activitate asupra *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Paecilomyces spp.*, *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*.

Posaconazolul prezintă un spectru larg de activitate împotriva celor mai comuni funghi patogeni, precum *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Paecilomyces spp.*, *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*.

Alilamine (Terbinafina)

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

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

Terbinafină prezintă un spectru larg de acțiune, acționează fungicid asupra *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.* și a unor specii de *Aspergillus*. De asemenea, este fungicid sau fungistatic împotriva *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida spp.* și *Malassezia spp.*

Terbinafina acționează prin inhibarea 2,3-squalen-epoxidazei din membrana celulei fungice intervenind astfel în prima parte a sintezei de ergosterol, care este componenta

esențială a membranei celulare fungice, având ca rezultat distrugerea celulei din cauza deficitului de ergosterol.

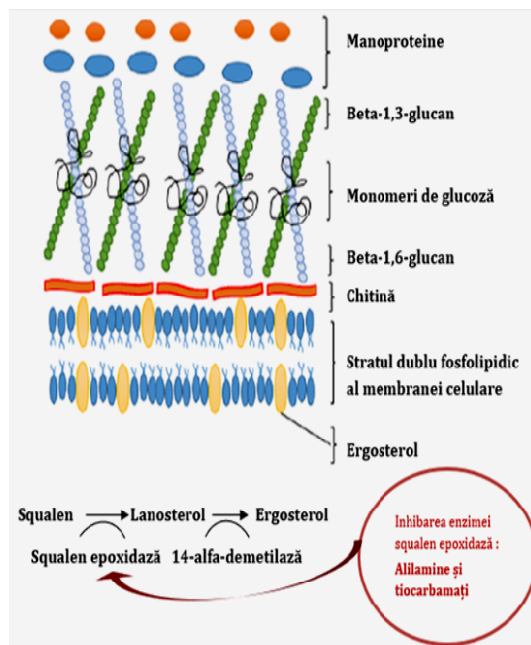


Figura 9. Mecanismul de acțiune al terbinafinei (26)

Echinocandinele

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

Este o clasă restrânsă din punct de vedere al spectrului de activitate, cu eficiență împotriva majorității speciilor de *Candida* și *Aspergillus spp.*

Din această clasă fac parte caspofungina, micafungina și anidulafungina. Caspofungina se leagă în proporție mare de albumină (97%). Eliminarea caspofunginei din plasmă este lentă, cu un clearance de 10- 12 ml/min.

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

Antimetaboliții

Flucitozina este un agent antifungic sintetic, derivat fluorurat pirimidinic. Se administrează pe cale orală, absorbția este rapidă și completă în tractul gastrointestinal.

Disponibilitatea flucitozinei poate fi influențată de prezența bolului alimentar, rata

de absorbție a acestora se reduce corespunzător cu cantitatea de alimente ingerată.

Pentru efectul antifungic, flucitozina trebuie să pătrundă în celula fungică cu ajutorul citozin-permeazei și să fie apoi transformată în forma activă, 5-fluorouracil (5-FU) (figura 10), de către enzima citozin-dezaminază, apoi 5-FU este convertit fie în 5-fluorouridintrifosfat, care poate fi încorporat în ARN fungic ceea ce perturbă sinteza proteinelor, fie este transformat în fluorodeoximonofosfat, inhibitor puternic al timidilat-sintetazei care inhibă sinteza ADN-ului fungic.



Figura 10. Mecanismul de acțiune al flucitozinei (25)

Prezintă un spectru de activitate antifungică îngust, fiind activă împotriva *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* și *Cladosporium spp.*

Antifungicele topice

Enilconazolul prezintă activitate antimicotică față de *M. canis*, *M. gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *Malassezia pachydermatis*. Este utilizat ca antimicotik topic, doză de 4 mg/kg, în dermatofitozele ce afectează bovinele, cabalinele și câinii.

Clotrimazolul este limitat la utilizarea topică, deoarece după administrarea orală metabolismul produce concentrații nedetectabile ale medicamentului în plasma.

Prezintă un spectru larg cu activitate fungistatică/fungică asupra: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium canis*, dar și asupra *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Coccidioides immitis* și *Cryptococcus neoformans*.

Miconazolul se recomandă în tratamentul dermatofitozelor produse de *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, precum și a altor micoze produse de fungi filamentozii (*Sporothrix schenckii*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor spp.*, *Cladosporium carrionii*), levuri (*Candida albicans*, *Malassezia spp.*), fungi dimorfici (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*).

Miconazolul este utilizat în special topic, fiind indicat în tratamentul dermatofitozelor, dar și în otitele micotice sau mixte la carnivore.

Natamicina este un antibiotic polienic ciclic produs de tulpini de *Streptomyces natalensis* care acționează asupra membranei celulei fungice, în mod similar cu amfotericina B. Natamicina este eficientă împotriva *C. albicans*, *A. niger*, *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium spp.*, *Acremonium spp.*, *Fusarium spp.* și *Pseudallescheria boydii*.

Nistatinul este un antibiotic polienic produs de *Streptomyces noursei*, descoperit la începutul anilor '50.

Este limitat la activitatea topică, deoarece sistemic produce toxicitate. Administrat pe cale orală, nistatinul nu se absoarbe decât în cantități neglijabile iar pe cale parenterală este toxic.

Poate fi administrat oral pentru terapia topică, în caz de candidoză orală sau intestinală. Prezintă un spectru de activitate larg, fiind activ asupra *Candida spp.* cu localizare la nivelul mucoaselor, *A. fumigatus*, *C. neoformans*, *T. beigeli*.

Bibliografie

1. Bîlbîe V, Pozsgî N. (1985). Bacteriologie medicală, Vol. II, Ed. Medicală București

2. **Boerlin P and White DG.** 2006, Antimicrobial Resistance and its Epidemiology. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine 4th edn Prescott, JD Baggot, RD Walker and PM Dowling, Eds. Blackwell Publishing, Ames Iowa, USA.
3. **Commission Staff Document** (2019) EU Action on Antimicrobial Resistance, Available at: https://ec.europa.eu/health/amr/antimicrobials/resistance_en [Accessed: 15/02/2019]
4. **American Veterinary Medical Association (AVMA)** (2005). Judicious Therapeutic Use of Antimicrobials. Disponibil la: <https://www.avma.org/resources-tools/avma-policies/judicious-therapeutic-use-antimicrobials>
5. **Antimicrobial Resistance Learning Site** The Human Health Impact of Antimicrobial Resistance In Animal Populations <http://amrls.cvm.msu.edu/veterinary-public-health-module/ii-the-human-health-impact-of-antimicrobial-resistance-in-animal-populations>
6. **Commission Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine** / Orientări pentru utilizarea prudentă a substanțelor antimicrobiene în medicina veterinară (2015/C 299/04)
7. **Cristina RT.** (2018). Evoluția & Implicațiile RAM în lumina On-Health în România. Prezentare EFSA - Focal point Romania, 25.10.20180 http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1975-2018_EFSA_CRISTINA_RT.pdf
8. **Cristina RT.** (2011). Circulația & utilizarea produselor medicinale veterinare. Prezentare SNEC 2011. <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/906-2011-SNEC.1.pdf>
9. **Ghidul național privind utilizarea prudentă a antimicrobienei în medicina veterinară**, 2016
10. **ECDC/EMA JOINT TECHNICAL REPORT**, The bacterial challenge: time to react, 2009 https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
11. **Cristina R.T.** Orientari privind utilizarea prudentă și rațională a antibioticelor la animale, Cursurile SNEC 2016, http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1634-2016_SNEC_CRISTINA_T_Romeo.pdf
12. **Regulamentul (CE) nr. 1831/2003** privind aditivii din hrana animalelor, cu amendamentele ulterioare;
13. **Giguere, S., Prescott, J.F., Dowling, P.M.** 2013, Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, 5th ed., Ed. Wiley Blackwell
14. **Cristina, R.T.** 2006, Introducere în farmacologia și terapia veterinară, Ed. SOLNESS, Timișoara
15. **Baron, S., Galveston, T.X.** 1996, Medical Microbiology 4th ed., Chapter 76, Antifungal Agents: University of Texas Medical Branch at Galveston
16. <https://www.zpb-associates.com/friday5-0504/>
17. **Cohen ML.** (1992). Epidemiology of drug resistance: Implications for a post-antimicrobial era. Science, 257:1050-1055.
18. **Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S, Wieler LH.** (2012). Extended-spectrum β -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals and their putative impact on public health: a global perspective. Clin Microbiol Infect, 18:646–655.
19. **Martinez JL.** (2009). Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. Environ Poll, 157: 2893-2902.
20. **EMA/CVMP/SAGAM/62464/2009** – Joint scientific report of ECDC, EFSA and EMA on methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in livestock, companion animals and foods EFSA-Q-2009-00612 301, 1-10 /. Disponibil la: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/10/WC500004306.pdf
21. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01196/full>
22. **Cristina T. Romeo, Doma O. Alexandru, Dumitrescu Eugenia, Muselin F, Chirilă B. Andreia,** 2018, Despre evoluția și implicațiile fenomenului rezistenței la medicamentele antiinfecțioase și antiparazitare de uz veterinar și evoluția acestui fenomen în România,

- Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug Vol. 12(1)
23. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
 24. **Di Mambro T., Guerriero I., Aurisicchio L., Magnani M., Marra E.**, 2019, The Yin and Yang of Current Antifungal Therapeutic Strategies: How Can We Harness Our Natural Defenses?, *Front. Pharmacol.*
 25. **Sykes, J.E., Papich, M.G.** 2013, Antifungal Drugs. In *Canine and Feline Infectious Diseases*, (pp.87-96), Ed. Elsevier
 26. **Scorzoni, L., Marcos, C.M., Assato, P.A., Oliveira, H.C., Costa-Orlandi, C.B., Fusco-Almeida, A.M.**, 2017, Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis, *Front. Microbiol.* 8:36
 27. <https://docplayer.net/86503755-Antifungal-agents-dr-ayman-el-sahar.html>
 28. **Mareș, M., Năstasă, V., Moraru, R.** 2013, *Terapia antifungică în medicina veterinară*, Ed. PIM, Iași
 29. **Corneli, O., Călin, M.** 2016, Antibiotice antifungice: clasificare, mecanisme de acțiune și mecanisme de rezistență, Ed. MEDICHUB MEDIA, București
- Nota:** alături de bibliografia citată, la redactarea acestui articol au fost citate integral sau parțial pasaje din următoarele materiale:
- Cristina T. Romeo, Doma O. Alexandru, Dumitrescu E, Muselin F, Chirilă B.A.** (2018). Despre evoluția și implicațiile fenomenului rezistenței la medicamentele antiinfecțioase și antiparazitare de uz veterinar și evoluția acestui fenomen în România. *Medicamentul Veterinar /Veterinary Drug*, 2018, 12(1):4-49. Identificabil la: [http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1948-2018_VD_12\(1\)_ART2.RO.pdf](http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1948-2018_VD_12(1)_ART2.RO.pdf)
- Cristina T. Romeo (2018).** Evoluția & Implicațiile RAM în lumina On-Health în România, prezentare EFSA - Focal point Romania. Hotel Ramada Plaza, București. 25.10.2018. Identificabil la: http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1971-2018_EFSA_CRISTINA_RT.pdf
- Cristina T. Romeo (2018).** Evoluția / implicațiile fenomenului rezistenței la medicamentele antiinfecțioase și antiparazitare de uz veterinar. Prezentare ASAS 06.06.2018. Identificabil la: <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1934-2018-ASAS.pdf> și <http://www.asas.ro/wcmqs/sectii/medicinaveterinara/documente/Punct%20de%20vedere%20privind%20rezidenta%20la%20medicament.pdf>
- Cristina T. Romeo.** Orientari privind utilizarea prudentă și rațională a antibioticelor la animale. *Cursurile SNEC 2016*. Identificabil la: http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1634-2016_SNEC_CRISTINA_T_Romeo.pdf
- Cristina T. Romeo (2010).** Suport curs farmacovigilență și toxicovigilență în medicina veterinară. Identificabil la: <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/890-Suport%20curs.II.pdf>
- Cristina T. Romeo (2012).** Implicațiile uzului de antibiotice și despre chinolone în terapia veterinară. Identificabil la: <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1122-2012-IOSUD-SDMVCurs.pdf>
- Cristina RT (2006).** Introducere în farmacologia și terapia veterinară, Ed. Solness, Timișoara.
- Cristina RT, Chiurciu V (2010).** Elemente de farmacovigilență și toxicovigilență în medicina veterinară, Ed. Brumar Timișoara
- Doma AO, Chirila AB, Dumitrescu E, Muselin F, Cristina RT (2015).** The importance of antibiotic resistance evolution in Western Romania's swine units. *J Biotechnol*, 208 Suppl., 2015, S102. doi:10.1016/j.jbiotec.2015.06.320
- ECDC (2010).** European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm.
- EFSA - European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control 2012 –** The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. *EFSA Journal*, 10(3):2598 [233 pp], doi:10.2903/j.efsa.2012.2598.

- EPRUMA 2018** - Best-practice framework for the use of antibiotics in food-producing animals
Disponibil la:
[file:///E:/Downloads/Responsible%20Use%20of%20Anthelmintics %20EPRUMA FINAL %20.pdf](file:///E:/Downloads/Responsible%20Use%20of%20Anthelmintics%20EPRUMA_FINAL%20.pdf)
- Lista O.I.E** a agentilor antimicrobieni importanti în medicina veterinară
http://cmvro.ro/files/download/noutati/Lista_OIE_a_agentilor_antimicrobieni.pdf
- Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015.** Trends from 2010 to 2015 (2017). Seventh ESVAC report 30 October 2017 (document EMA/184855/2017)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/10/WC500236750.pdf
- World Health Organisation (WHO) (2015).** Data Global Antimicrobial Resistance Surveillance System: Manual for Early Implementation. (ISBN 978-92-4- 154940-0). Disponibil la:
<http://www.who.int/antimicrobialresistance/publications/surveillance-system-manual/en/>
- World Health Organisation (WHO) (2015).** Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance ISBN 978-92-4-156494-6 Disponibil la:
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/163468/9789241564946_eng.pdf?sequence=1
- World Health Organization (WHO) (2001).** Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.10
- World Health Organization Study Group (WHO) (2002).** Future trends in veterinary public health. World Health Organ Tech Rep Ser., 907:1-85.
http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CD_S_CSR_DRS_2001.10.pdf
- Sykes, J.E., Papich, M.G., 2013,** Antifungal Drugs. In Canine and Feline Infectious Diseases, (pp.87-96), Ed. Elsevier
- Scorzoni, L., Marcos, C.M., Assato, P.A., Oliveira, H.C., Costa-Orlandi, C.B., Fusco-Almeida, A.M., 2017,** Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis, Front. Microbiol. 8:36
- Riviere, J.E., Papich, M.G., 2018,** Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 10th ed., chapter Antifungal and Antiviral Drugs, Ed. Wiley Blackwel