

## Utilizarea responsabilă a antimicrobienelor, noi mijloace și strategii împotriva fenomenului RAM

### Responsible use of antimicrobials, new means and strategies against AMR

Romeo Teodor Cristina, Răzvan Florin Moruzi, Eugenia Dumitrescu, Florin Muselin,  
Alexandru Octavian Doma  
Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

**Cuvinte cheie:** *antiinfecțioase,*

**Keywords:** *anti-infective,*

#### Rezumat

Administrarea antibioticelor trebuie să fie complementară cu bunele practici de management, multe stări de boală putând fi evitate sau reduse la minimum prin: utilizarea practicilor de management care reduc semnificativ expunerea la bacteriile generatoare de boli; optimizarea mediului pentru animal, inclusiv o bună igienă, nutriție și programe de vaccinare coerente. Sănătatea animalelor este rezultanta unei palete largi de factori grupați în: factori legați de animal, sistemul de creștere și management. Articolul prezintă noi mijloace și strategii împotriva fenomenului RAM.

#### Abstract

The administration of antibiotics must be complementary to good management practices, many disease conditions can be avoided or minimized by: using management practices that significantly reduce exposure to disease-causing bacteria; optimizing the animal environment, including good hygiene, nutrition and coherent vaccination programs. Animal health is the result of a wide range of factors grouped into: animal-related factors, breeding and management system. The article presents some new means and strategies against the phenomenon of AMR.

### Utilizarea responsabilă a antimicrobienelor: Principii generale

Antiinfecțioasele a.u.v. constituie mijloace importante în prevenirea și tratamentul afecțiunilor bacteriene, virale, fungice și parazitare fiind esențiale pentru păstrarea sănătății și bunăstării animalelor.

Principalele obiective ale uzului de antiinfecțioase la animalele de rentă:

- Protecția sănătății publice și a animalelor.
- Utilizarea responsabilă și optimizarea eficacității fiecărui antibiotic / boli relevante, acum și în viitor.
- Instruirea permanentă a părților interesate: fermieri, profesioniști ai domeniului.

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

- utilizarea practicilor de management care reduc semnificativ expunerea la bacteriile generatoare de boli;
- optimizarea mediului pentru animal, inclusiv o bună igienă, nutriție și programe de vaccinare coerente.

Sănătatea animalelor este rezultanta unei palete largi de factori grupați în:

1. Factori legați de animal
2. Sistemul de creștere
3. Management

Acești factori se evaluează separat, dar și în corelație, din interdependența acestora rezultând cel mai adesea complexitatea situațiilor clinice. Deci, fiecare situație poate avea specificul ei terapeutic.

Atitudinea profesională trebuie să se concentreze pe păstrarea eficienței agenților antimicrobieni și include:

- Acumularea de informații privind strategiile de prevenire, de gestionare și de diminuare a bolilor;
- Evaluarea capacității agenților antimicrobieni de a selecționa la

animale, microorganismele rezistente și importanța relativă a acestei rezistențe pentru sănătatea publică și sănătatea animală;

- Respectarea recomandărilor privind utilizarea responsabilă a agenților antimicrobieni, în creșterea animalelor, în conformitate cu prevederile autorizațiilor de introducere pe piață;
- Depozitarea corespunzătoare a antiinfecțioaselor și metodele adecvate de eliminare a produselor.

**Responsabilitatea medicului veterinar este de a:**

- efectua o examinare clinică adecvată.
- administra / prescrie agenți antimicrobieni doar când este necesar, luând în considerare lista OIE a agenților antimicrobieni importanți în medicina veterinară;
- alege agenții antimicrobieni, pe baza experienței clinice și acolo unde este posibil, a informației legate de diagnostic, furnizate de un laborator (ex. izolarea / identificarea agentului patogen, antibiograma) (vezi fig. 1);
- asigura un protocol de tratament complet, incluzând: măsurile de precauție, timpi de așteptare, mai ales atunci când se prescrie extra-label ori off-label.



**Figura 1.** Criterii în alegerea agenților antimicrobieni

### Soluția integrată

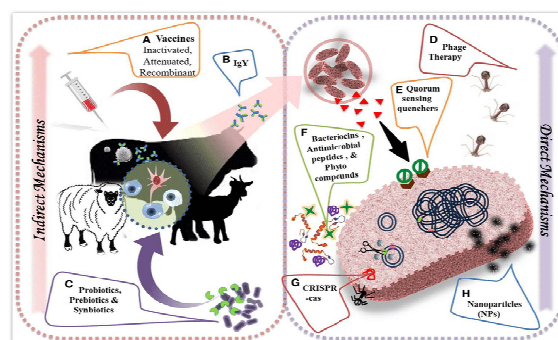
- Controlul eficient al antibiotezistenței prin elaborarea unor kit-uri moderne de analize microbiologice și moleculare pe

gene specifice cel mai frecvent întâlnite.

- Realizarea unor baze de date virtuale (de tip gene bank), pentru speciile identificate.
- Conceperea unor formule terapeutice noi, cu eficiență antimicrobiană față de o gamă largă de microorganisme.
- Detectarea precoce a antibiotezistențelor, cu identificarea factorilor de risc, va duce la utilizarea rațională și în siguranță a antiinfecțioaselor la om și animale.
- Monitorizarea constantă a fenomenului rezistenței va duce la creșterea calității vieții, prin adaptarea la realitățile întâlnite, în urma utilizării metodologiilor preconizate.

### Noi mijloace și strategii împotriva fenomenului RAM

Pe măsură ce rezistența la antimicrobienele convenționale crește, sunt cercetate diferite alternative la antimicrobiene, inclusiv produse obținute din principii activi din plante, vaccinuri, anticorpi, probiotice, bacteriofagi, peptide antimicrobiene, nanoconjugate (vezi fig. 2 și tabelul 1) etc.



**Figura 2.** Alternative la antimicrobiene

Lupta împotriva RAM este constantă, iar descoperirea de noi antimicrobiene este critică. Deși antibioticele au servit omenirii în ultimii 70 de ani, capacitatea bacteriilor de a se adapta rapid, a determinat căutarea altor opțiuni. Pentru a crește eficacitatea antifungicelor se dorește obținerea unor substanțe cu toxicitate redusă, biodisponibilitate crescută, cu un spectru antifungic îmbunătățit, la care se adaugă în prezent planuri de combatere a rezistenței.

Elucidarea modului de acțiune al unui compus antifungic potențial poate scurta timpul până la obținerea medicamentului ideal.

Moleculele antifungice mici obținute din produse naturale pot reprezenta modele structurale pentru studiul relației structură-activitate, oferind astfel mai multe informații pentru potențialii agenți antifungici noi.

Limitările medicamentelor de azi:

- biodisponibilizare nesatisfăcătoare
- efect limitat
- citotoxicitate potențial mare
- tratamente lungi și frecvente

În acest context sunt necesare caracteristici specifice care pot reduce morbiditatea și mortalitatea.

Lupta împotriva rezistenței antimicrobiene necesită o gamă largă de abordări și dezvoltarea de alternative la antibiotice, la oameni și animale, este esențială pentru luptă.

Vaccinurile au un rol vital în combaterea rezistenței la medicamente, prin prevenirea infecțiilor în primul rând. Alternative atractive la vaccinuri (fig. 3), ar mai putea fi:

- anticorpii patogeni specifici,
- agenții imunomodulatori,
- bacteriofagii,
- peptidele antimicrobiene și
- produsele pro-, pre- sau simbiotice.



**Figura 3.** Alternative - combatere RAM

Exemple de reducere a consumului de antibiotice:

- -un vaccin eficient pentru prevenirea furunculozei în Norvegia (Midtlyng et al., 2011).
- -utilizarea unui vaccin pentru a preveni enterita produsă de *Lawsonia intracellularis* la porci.

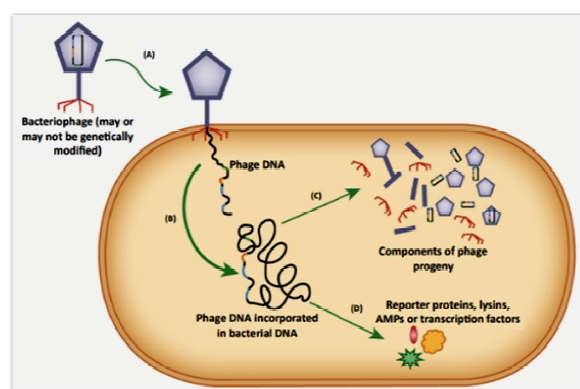
## Bacteriofagii

Bacteriofagii sau virusurile care „mănâncă” bacteriile au fost folosiți pentru a trata animalele infectate înainte ca antibioticele convenționale să fie utilizate în același scop.

Aceștia se fixează pe suprafața celulei bacteriene și apoi injectează materialul genetic în citoplasma bacteriană (vezi fig. 4).

Acesta preia ulterior controlul celulelor gazdă, ceea ce duce la sinteza componentelor fagului și la asamblarea de noi fagi în bacteriile infectate. Se produce liza bacteriană și eliberarea descendenților fagului care pot începe un al doilea ciclu de infecție.

Bacteriofagii sunt o abordare alternativă, dar selectivă, pentru a ținti bacteriile patogene și a „ignora” bacteriilor comensale.



**Figura 4.** Mecanism de acțiune la bacteriofagi

## Medicamentele eco-green

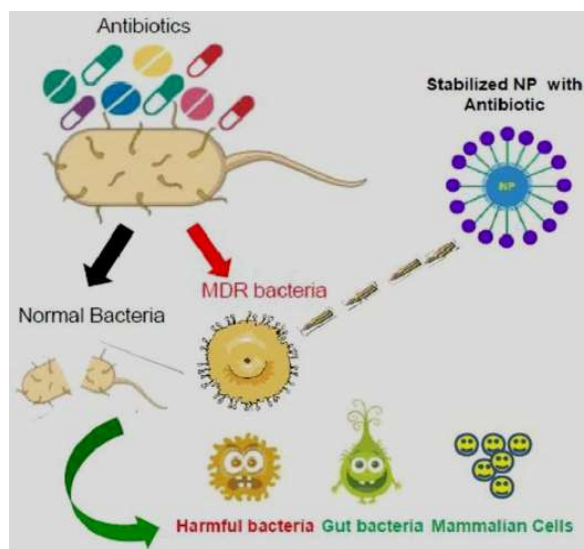
Medicamentele lipofile sunt selecționate în medicina veterinară din motivele:

- -necesitatea retardării și corelarea cu timpul de înjumătățire.
- -dezvoltarea de noi farmaci potenți și eco-green: ceftarolina, telavancina, și dalbavancina.

Nanobiotehnologia și nano-dispozitivele cuprind următoarele avantaje:

- terapie invazivă minimală
- funcții cu densitate înaltă
- concentrații în volume foarte mici

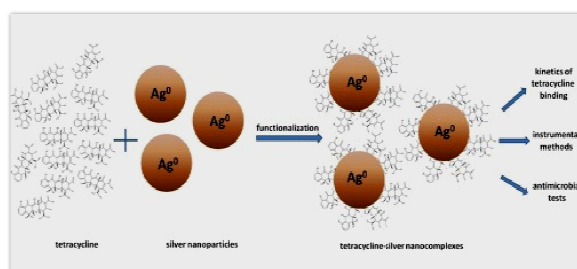
- maximizează activitatea terapeutică (vezi fig.5)
- minimizează efectele toxice secundare
- țintesc celule specifice și nu țesuturi



**Figura 5.** Modul de acțiune al unui antibiotic stabilizat cu nanoparticule

Nanoparticulele de argint (NA) au fost dezvoltate recent ca o nouă clasă de agenți antimicrobieni, împotriva a numeroase microorganisme patogene.

Nanoparticulele sunt purtătoare eficiente de medicamente (fig. 6) și sunt asociate cu creșterea biodisponibilității medicamentelor și minimizarea inhibării acțiunii unor substanțe.



**Figura 6.** Nanoparticule de argint asociate cu tetraciline

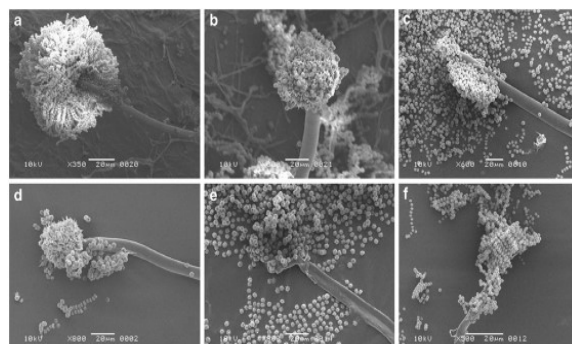
Nanoparticulele de argint în terapie singulară prezintă un spectru larg de activitate antimicrobiană, incluzând: *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *Trichophyton rubrum*, *Trichosporon asahii*, *Aspergillus niger*, *Rhizoctonia solani*, *Curvularia lunata*, *Colletotrichum spp.* și *Fusarium spp.*

Nanoparticulele de argint conjugate cu nistatină și flucitozină:

- efectele fungistatice asupra *Candida albicans* ale nistatinului și flucitozinei sunt de numai 30%, respectiv 33%, comparativ cu un procent de 50%, respectiv 62% când cele două substanțe antifungice au fost conjugate cu NA, la aceeași concentrație.
- datele indică faptul că o conjugare cu NA îmbunătățește potența antifungică a diferitelor substanțe asupra *C. albicans*.

În tratamentul asupra *A. brasiliensis* cu nistatină și nistatină-NA se observă o deformare ușoară până la severă, respectiv o suprafață neregulată (Figura 7. b-c), în tratamentul cu flucitozină, a suferit modificări în comparație cu controlul (Figura 7-d).

Complexul flucitozină-NA a condus la o modificare morfologică severă (Figura 7-e), iar combinația de nistatin-NA și flucitozină-NA în amestec 1:1, a distrus complet celulele fungice (Figura 7-f).



**Figura 7.** Tratamentul asupra *A. brasiliensis* cu nistatină și nistatină-NA

Nanoparticulele de argint, pe lângă conjugarea cu diferite substanțe active, sunt încorporate în îmbrăcăminte, încălțăminte, vopsele, pansamente pentru răni, diferite aparate, produse cosmetice și materiale plastice, datorită proprietăților antibacteriene.

- Nano-dispozitivele sunt:
- Nanotubii,
- Nanofirele,
- Nanostructurile,
- Nanosferele,
- Nanoporii,
- Fulerenele.

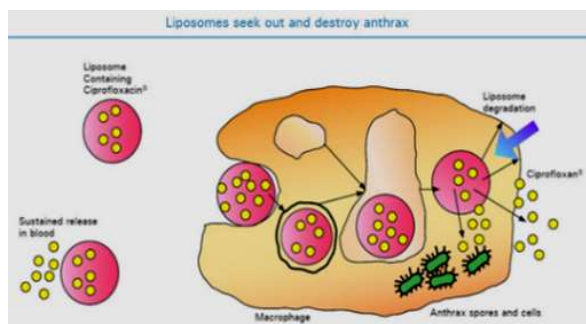
Tot mai sofisticate datorită studiilor la nivel molecular, acest fapt permițând acestora să: țintească, identifice, elibereze precis substanța



activă și să monitorizeze eficacitatea terapeutică în timp real.

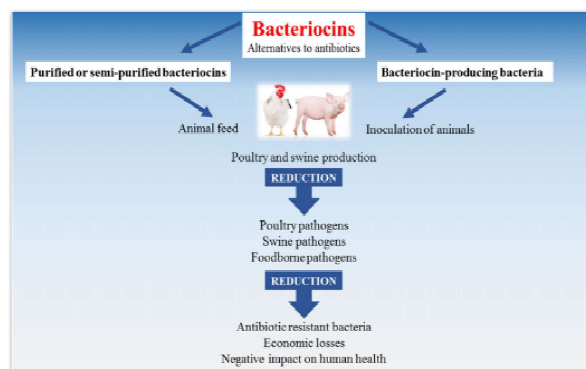
**ADLib** este o cale nouă de a produce anticorpi. Se deschide calea aplicatiilor în domeniul produselor de diagnostic în vederea tratamentelor personalizate.

### Lipozomii



### Bacteriocinele

Bacteriocinele sunt peptide bacteriene, stabile la temperaturi ridicate, sintetizate ribozomal, care prezintă activitate inhibitorie împotriva unor microorganisme patogene (3).



Bacteriocinele au fost descrise pentru prima dată în anul 1925, dar abia în ultimele două decade au oamenii de știință au început să arate un interes deosebit pentru acestea. Bacteriocinele sunt produse atât de bacterii Gram-pozitive cât și de ele Gram-negative (3).

Mai des se utilizează bacteriocine derivate din bacterii Gram-pozitive, bacterii lactice și bacterii folosite în mod normal în fermentația alimentelor. Bacteriile lactice produc două clase de bacteriocine (3).

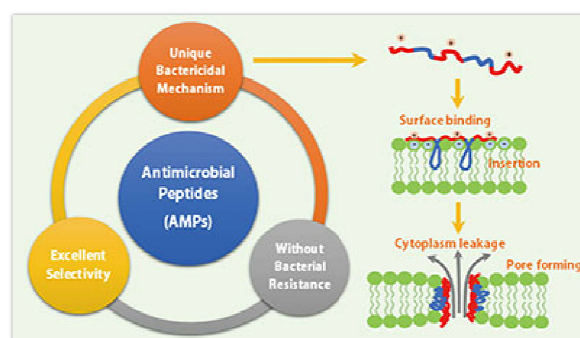
Clasa I include peptide modificate cunoscute ca bacteriocine care conțin lantionină, de exemplu nisina, linardina, azolina, cianobactina și glicocina (3).

Clasa a-II-a de include bacteriocine care nu conțin lantionină, acestea la rândul lor fiind grupate în alte 4 subclase (a,b,c,d) în funcție de dimensiunea lor (3)

### Peptidele antimicrobiene

Peptidele antimicrobiene sunt peptide naturale care se găsesc atât în organismul animal, cât și în plante, fungi și bacterii.

Sunt cunoscute mai bine de 4.500 de secvențe de peptide antimicrobiene (1).

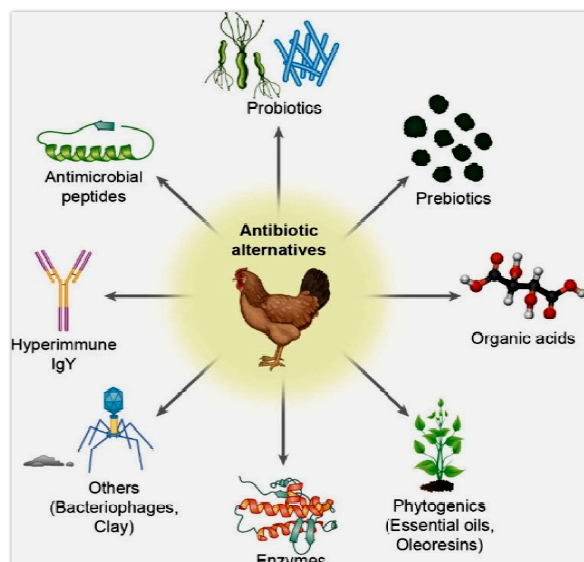


Peptidele antimicrobiene, în funcție de structură sunt împărțite în patru grupuri:

1. Peptide  $\alpha$ -helicoidale
2. Peptide  $\beta$ -helicoidale, care de obicei conțin două sau mai multe legături bisulfidice
3. Peptide cu conformație de ansă, stabilizate în prezența unei singure legături bisulfidice și/sau ciclizarea lanțului peptidic
4. Peptide scurte cu conformație extinsă. În general, peptidele conțin 10-50 de amino acizi, dintre care aproximativ jumătate sunt hidrofobici (1).

Veninul de scorpion conține o sursă importantă de substanțe biologice active cu potențial terapeutic crescut și aplicații biotehnologice care pot fi folosite ca prototipuri pentru dezvoltarea unor medicamente noi (2).

În veninul diferitelor specii de scorpioni au fost identificate peptide cu activitate antimicrobiană, care nu conțin legături sulfurice, care au un caracter hidrofobic, ceea ce permite interacțiunea cu membranele celulare ale microorganismelor. Din veninul de scorpion s-au obținut două peptide analoge, Stigmurin, numite StigA25 și StigA31 (2).



### Genetica

Cercetătorii au reprogramat genetic un serotip de *E. coli*. Acesta poate ucide chiar și alte grupuri de bacterii responsabile pentru infecțiile greu de tratat prezente în: plămâni, vezică urinară ori de pe dispozitivele medicale implantate.

### CRISPR-Cas9

Cercetătorii au conceput o plasmidă care poate elimina o genă de rezistență la antibiotice din bacteria *Enterococcus faecalis*,

ceea ce ar putea duce la noi metode de combatere a rezistenței la antibiotice. Mecanismul folosit pentru eliminarea genelor de rezistență la antibiotice este proteina specializată, CRISPR-Cas9 care poate face "tăieri" aproape oriunde la nivelul ADN.

Alături de CRISPR-Cas9 (vezi fig. 8), s-au adăugat secvențe de ARN omologe ADN-ului din gena de rezistență la antibiotice la plasmida proiectată. Aceste ARN-uri ghidează CRISPR-Cas9 pentru a face reducerile în locurile potrivite.

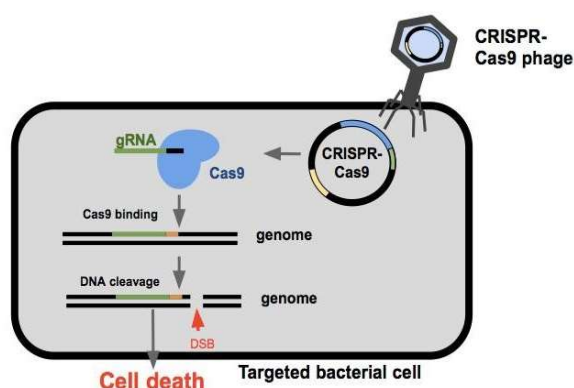


Figura 8. CRISPR-Cas9

Tabel 1.

Principalele alternative - avantajele și dezavantajele acestora

Structura	Avantaje	Posibile dezavantaje
<b>Bacteriofagi</b>	Produse farmaceutice autoreplicante Selectiv pentru tulpinile specifice de bacterii Potrivit ingineriei genetice	Imunogenitatea. Farmacocinetica Eliberarea de endotoxine bacteriene Dezvoltarea rezistenței
<b>Lizină</b>	Potrivit ingineriei genetice Selectiv pentru tulpinile specifice de bacterii Nu este predispusă la dezvoltarea rezistenței	Producerea Insuficiente date
<b>CRISPR/Cas9</b>	Poate fi reglat pentru o varietate de aplicații antimicrobiene Scăderea consumului de antibiotice Specificitate pentru tulpinile patogene	Producție pe scară largă scumpă Toxicitate
<b>Peptide antimicrobiene</b>	Nu este predispus la dezvoltarea rezistenței Activitatea cu spectru larg	Producție pe scară largă scumpă Sensibile la proteoliză. Toxicitate
<b>Bacteriocină</b>	Specificitate pentru tulpinile patogene de bacteria. Rezistența la căldură și la UV	Producție pe scară largă scumpă Sensibile la proteoliză
<b>SMAMPsa</b> (Peptide antimicrobiene sintetice)	Ușor de sintetizat Nu este predispus la dezvoltarea rezistenței Activitatea cu spectru larg	Toxicitate Calea de administrare
<b>Probiotice</b>	Disponibilitate ușoară	Folosit mai ales pentru infecții intestinale
<b>Anticorpi</b>	Selectiv pentru tulpinile specifice de bacterii Microflora protejată	Cost ridicat de producție Perioada de valabilitate

Plantele reprezintă o sursă primară pentru obținerea de produse medicinale noi (Hostettman, 1999). Principii activi ai plantelor au diverse acțiuni farmacodinamice, cum ar fi antiinflamatoare, anticarcinogene și antiaterosclerotice, antibacteriene, antifungice, antivirale, antimutagene și antialergice (Ikken și colab., 1999; Noguchi și colab., 1999; Mishra și colab., 2009)

### Plante și produsele naturale cu activitate antifungică

Utilizarea plantelor medicinale în tratamentul afecțiunilor cutanate, inclusiv asupra infecțiilor micotice, este o practică veche în multe părți ale lumii. Această utilizare a fost susținută de izolarea compușilor antifungici activi din extractele plantelor. Se cunoaște faptul că uleiurile esențiale ale multor plante au activitate atât antibacteriană cât și antifungică (vezi tabelul 2).

**Tabel 2.**  
Plante cu activitate antifungică

Plante	Fungi
<i>Kaempferia galanga</i> (ghimbir aromă)	<i>Saprolognea parasitica</i> (pești)
<i>Salvia texana</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Candida albicans</i>
<i>Nigella sativa</i>	Dermatofiti
<i>Melaleuca alternifolia</i> (arbore de ceai)	<i>Aspergillus spp.</i> , Dermatofiti <i>Candida albicans</i>
<i>Daucus carota</i> (morcov)	<i>Cryptococcus neoformans</i> , Dermatofiti
<i>Anacardium occidentale</i> (arborele de caju)	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Caryophyllus aromaticus</i>	Dermatofiti Candidoze
<i>Centella asiatica</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>Aspergillus niger</i>
<i>Aloe vera</i>	<i>Trichophyton verrucosum</i>
<i>Hypericum perforatum</i> (Sunătoare)	Dermatofiti, <i>Malassezia furfur</i> , <i>Candida albicans</i>
<i>Mentha spicata</i>	<i>T. rubrum</i> <i>M. gypseum</i>
<i>Rosmarinus officinalis</i>	<i>Microsporum canis</i>
<i>Artemisia sieberi</i>	<i>T. rubrum</i> , <i>T. verrucosum</i> , <i>T. schoenleinii</i> , <i>T. mentagrophytes</i> , <i>M. canis</i> , <i>M. gypseum</i>

*Caryophyllus aromaticus* (arborele ce produce cunoscutele „cuișoare”) este renumit

pentru uleiul volatil bogat în eugenol cu certe proprietăți antibacteriene și antifungice destinat tratamentului dermatofitozelor la animale.

O altă specie recunoscută pentru proprietățile antimicrobiene este *Malaleuca alternifolia*, ce produce un ulei volatil (tea tree oil) bogat în terpineol, terpinen și cineol, cu spectru de acțiune atât bacterian cât și fungic larg. Gelul cu 5% ulei volatil de *Malaleuca alternifolia* (Tea Tree Anti-Fungal Gel, vezi fig. 9) destinat tratamentului topic al dermatofitozelor.



**Figura 9.** Tea Tree Anti-Fungal Gel cu ulei de *Malaleuca alternifolia*

Usturoiul (*Allium sativum*) prezintă activitate antibacteriană și antifungică, astfel uleiurile esențiale, extractele în apă și etanol inhibă creșterea *in vitro* a speciilor *Bacillus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida spp.* și *Cryptococcus spp.* Într-un studiu realizat de Hassan și Hany s-a demonstrat activitatea antifungică a gelului de Aloe vera asupra dermatofitozilor, respectiv *Trichophyton verrucosum*, prin aplicări topice zilnice, rezultatele fiind comparate cu efectele aplicării unui unguent cu 10% iod pt. 20 de zile.

După 6 zile de tratament cu gelul de Aloe vera activitatea dermatofitozilor a fost redusă semnificativ. Leziunile au început să scadă treptat și, în două săptămâni, părul a început să crească. În grupul tratat cu iod, leziunile s-au retras după zece zile de tratament și regresia părului a început după două săptămâni. În termen de o lună a existat o recuperare completă în ambele grupuri tratate

## Propolisul

Principalele componente sunt rășinile și balsamurile (50 - 55%), ceara (25 -35%), uleiurile aromate și eterice (10%), polenul (5%) și substanțe organice și minerale (5%)

Activitatea biologică este direct legată de conținutul de fenoli și flavonoide, acesta este utilizat pe scară largă în industria farmaceutică, cosmetică, veterinară și alimentară.

Pe lângă acțiunea antibacteriană, antivirală, citotoxică, imunomodulatoare și anestezică, propolisul manifestă și importante proprietăți antifungice, mai ales față de speciile genului *Candida* și dermatofiti, deși inhibă și dezvoltarea altor specii fungice la concentrații destul de mici, acesta potențează substanțele medicamentoase antifungice, acționând sinergic cu acestea.

Extracțele de 5–10% în propilenglicol, manifestă un efect antimicotic cert, chiar fără asocierea cu alte antifungice

### Plante cu activitate antibacteriană:

Angelica (*Angelica archangelica* L.), Anghinarea (*Cynara scolymus* L., *Cynara cardunculus* L.), Arnica (*Arnica montana* L.), Cimbrișorul (*Thymus serpyllus* L.) *antibioticul săracului*, Iarba mare (omnul) (*Inula helenium* L.), Schinelul (*Cnicus benedictus* L.), Coadă calului (*Equisetum arvense* L.), Urzica (*Urtica dioica* L., *Urtica urens* L.), Cuișoare (*Syzygium aromaticum*), Usturoiul (alicina), Salvia, Rozmarinul, Cimbrul și Oregano.

### Apa activată cu plasmă rece (PAW)

Apa activată cu plasmă rece sau non-termică face parte din o nouă generație de antimicrobieni, extrem de eficienți împotriva microorganismelor de interes medical.

Plasma rece poate fi produsă de diferite tipuri de descărcări electrice de laborator și se încadrează în categoria procedeelor de oxidare avansată.

Tehnologia Glid Arc, de producere, cuprinde următoarele avantaje cum ar fi: timpul de activare (20 min) este mult mai mic decât prin alte tehnologii, eficiența activării este mult mai

bună și implementarea sa practică este relativ ușoară.

Grupările prezente în plasma reactorului, în principal radicalii OH și NO (oxizii de azot), când aerul umed este gazul de lucru, sunt precursori de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HNO<sub>3</sub> (acid azotic) și HNO<sub>2</sub> (acid azotos) în apă, cu un efect de acidificare temporară a soluției activate, ajungându-se până la un pH < 3,5.

Peroxidul de hidrogen (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), grupările nitrați (NO<sub>3</sub>) și nitriți (NO<sub>2</sub>), sunt responsabile de degradarea peretelui bacterian, prin efectul oxidant asupra proteinelor, lipidelor și ADN-ului.

Durata de activitate chimică a acestor compuși este de până la 48 de ore prin intermediul unor reacții secundare de difuzie controlată pe care le produc și de aceea tratamentul cu apă activată este eficient și după întreruperea producerii plasmei, deci fără un consum suplimentar de energie, fenomen numit TPDR (reacții post-descărcare în timp).

Într-un studiu s-a încercat o formulare care să încorporeze PAW, sub formă de hidrogel (pe bază de acrilamidă) și s-a urmărit eficacitatea acestui hidrogel activat cu plasmă non-termică, și posibilitatea folosirii acestuia ca un nou produs cu activitate antifungică. Rezultatele au relevat că abilitățile antifungice ale PAH-15 min și PAH-30 min au fost mai bune decât cea a grupului fluconazol. Acest lucru sugerează că PAH are capacități de inhibare mai bune decât unii agenți antifungici tradiționali

### Unele alternative au avut consecințe negative pt. sănătatea publică

Suplimentarea cu oligoelemente, ex. Zn și Cu, ca alternativă la controlul colibacilozei suine (Fairbrother, 2005; Hojberg 2005), a crescut semnificativ proporția de *E. coli* multirezistente in vivo în microbiomul enteral al porcilor și o rezistență crescută la metilicină în cazul stafilococilor/

## Bibliografie

1. Molchanova, N., Hansen, P.R., Franzyk, H. 2017, *Advances in Development of*



- Antimicrobial Peptidomimetics as Potential Drugs, *Molecules* 22(9):1430
2. **Amorium-Carmon, B., Silva, A.D., Parente, A.M.S., Furtado, A.A., Carvalho, E., Oliviera, J.W.E., Santos, E.C.G., Silva, M.S., Silva, S.R.B., Silva-Junior, A.A., Monteiro, N.K., Fernandes-Pedrosa, M.E.** 2019, Potent and Broad-Spectrum Antimicrobial Activity of Analogs from the Scorpion Peptide Stigmurin, *Int. J. Mol. Sci.* 20(3):623
  3. **Lopetuso, L.R., Giorgio, M.E., Saviano, A., Scaldaferrì, F., Gasbarrini, A., Cammarota, G.** 2018, Bacteriocins and Bacteriophages: Therapeutic Weapons for Gastrointestinal Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(1):183
- 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](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%20rezitenta%20la%20medicamente.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](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.11.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 Timisoara
- 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\\_Ol\\_E\\_a\\_agentilor\\_antimicrobieni.pdf](http://cmvro.ro/files/download/noutati/Lista_Ol_E_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](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](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\\_CDS\\_CSR\\_DRS\\_2001.10.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_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 Blackwell