

METODOLOGIA INSTITUIRII ȘI CONDUCERII TRATAMENTELOR CU ANTIBIOTICE ÎN MEDICINA VETERINARĂ

THE METHODOLOGY OF SETTING UP AND THE MANAGEMENT OF ANTIBIOTIC TREATMENTS IN VETERINARY MEDICINE

Anca Mărculescu

Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară Cluj-Napoca

Cuvinte cheie: *antibiotice, terapie, asociere*
Key words: *antibiotics, therapy, association*

Abstract

Antibiotic therapy represents one of the most frequently used methods in medical practice, human or veterinary. The efficiency of this therapy is based on an appropriate choose of antibiotics, avoiding also the errors that may occur by their utilization.

Sometimes, the association of antibiotics is recommended, in order to reduce the antibiotic resistance and also to increase the efficacy of antibiotics in veterinary practice.

Rezumat

Antibioterapia reprezintă una din metodele de tratament cel mai frecvent folosite în practica medicală, umană sau veterinară. Eficiența terapiei necesită alegerea adecvată a antibioticului, evitându-se erorile referitoare la utilizarea acestora.

În unele cazuri este recomandată și asocierea de antibiotice, în scopul reducerii antibioretistenței și a unei eficiențe sporite în terapeutila medical-veterinară.

Utilizarea prudentă a antibioticelor este parte integrantă dintr-o bună practică medicală veterinară. Aceasta are ca scop maximizarea eficienței terapeutice și minimizarea selecției de microorganisme rezistente.

Folosirea optimă a antibioticelor nu trebuie interpretată restrictiv astfel încât să înlocuiască gândirea profesională a medicului practician sau să compromită sănătatea sau bunăstarea animalelor. Indiferent de interpretare, animalele trebuie să primească un tratament prompt și eficient așa cum este considerat necesar, prin prescrierea medicamentelor de către medicul veterinar (Anthony și col., 2001).

1. Oportunitatea terapiei - Alegerea antibioticului

În terapie, alegerea unui antibiotic adecvat trebuie să țină cont, în primul rând, de agentul etiologic și de sensibilitatea acestuia la antibiotic.

Nu este de neglijat nici localizarea infecției și deci, posibilitatea antibioticului de a pătrunde în țesutul respectiv pentru a realiza o concentrație eficientă. De asemenea, este bine să se ia în considerare

statusul imun al pacientului și problemele legate de toleranța medicamentoasă (Cristina, 2000).

Un antibiotic nu poate fi activ împotriva tuturor speciilor bacteriene.

Fiecare antibiotic influențează anumite specii bacteriene, de unde și noțiunea de spectru de acțiune, care reprezintă ansamblul de specii bacteriene asupra cărora are acțiune antibioticul respectiv.

Antibioticele care distrug sau inhibă un număr mare de bacterii gram-pozitive și gram-negative sunt denumite ca fiind cu spectru larg și ultralarg, cele care sunt eficiente în principal asupra bacteriilor gram-pozitive sau gram-negative au spectru îngust, iar antibioticele care acționează asupra unui singur microorganism sau boală sunt recunoscute a avea spectru limitat (Todar 2002).

Eficiența tratamentului se bazează pe:

a. Diagnosticul corect al bolii – bazat pe experiența clinică a medicului veterinar.

b. Cunoașterea germenului implicat în infecție - antibioticele ar trebui folosite numai atunci când agentul infecțios este cunoscut sau suspionat și când se presupune că acesta răspunde la terapie, lucru evidențiat prin metodele de testare a

sensibilității lui (antibiograma, determinarea concentrației minime inhibitorii, E-testul).

c. Utilizarea medicamentelor cu caracteristici farmacocinetice și distribuție tisulară cunoscută – pentru siguranța eficienței terapeutice a agentului selecționat, acesta trebuie să fie în concentrații active suficient de mari la locul infecției.

d. Statusul imun al pacientului – atunci când animalul tratat prezintă imunosupresie sau infecții care îi pun în pericol viața, sunt preferate antibioticele bactericide, deoarece succesul terapeutic al antibioticelor bacteriostatice se bazează pe un sistem imun activ care poate controla infecția.

e. Spectru de activitate potrivit al antibioticului, anticipând și posibilitatea apariției antibioretistenței – în general, antibioticele cu spectru larg determină dezvoltarea mai rapidă a rezistenței la microorganisme decât antibioticele cu spectru îngust, deoarece exercită o presiune selectivă asupra unui număr mai mare de microorganisme; prin urmare, atunci când este posibil, se preferă antibioticele cu spectru îngust.

f. Folosirea antibioticului potrivit – instrucțiunile producătorului, referitoare la specie, indicații, contraindicații, regimul dozelor, timpii de așteptare, condițiile de depozitare dar și termenul de valabilitate trebuie respectate întru totul.

g. Regimul dozelor – este esențial a se administra agentul antimicrobian selecționat pentru terapie în conformitate cu regimul dozelor și pe căile de administrare recomandate de producător pentru evitarea dozelor subterapeutice, care pot determina, pe lângă ineficiența tratamentului, și creșterea riscului rezistenței față de antibiotice; administrarea prelungită pe cale orală trebuie evitată deoarece apariția rezistenței este asociată cu selecția și transferul bacteriilor rezistente care colonizează intestinul.

h. Durata tratamentului – în general, durata tratamentului este recomandată de către producătorul medicamentelor; o durată insuficientă a administrării antibioticului poate determina recrudescența infecției, de asemenea, poate duce la creșterea probabilității de selectare a unor organisme

cu sensibilitate redusă; pe de altă parte, se impune oprirea antibioticului imediat ce sistemul imun al animalului poate controla infecția.

i. Medicația în grup – în unele efective de animale, cum sunt porcii, păsările, peștii, dacă un număr de animale prezintă semne clinice evidente de boală, se vor trata cu doze terapeutice de antibiotice, atât animalele bolnave cât și cele sănătoase; intenția este de a trata animalele cu semne clinice de boală, de a reduce răspândirea bolii și de a preveni apariția semnelor clinice la animalele sănătoase.

Totuși, folosirea antibioticelor nu trebuie realizată izolat de managementul animalelor, bunăstarea animalelor, igienă, nutriție, imunologie și vaccinarea animalelor; utilizarea antibioticelor în absența semnelor clinice ar trebui limitată la situațiile în care experiența trecută a arătat că riscul ca grupul de animale să poată dezvolta boala, este mare (Mărculescu Anca, 2007).

j. Erori referitoare la utilizarea antibioticelor pot apărea datorită unui diagnostic incorect, unor concentrații ineficiente ale produselor medicamentoase recomandate în boala diagnosticată, datorită prescrierii unui produs care nu are eficiență specifică, nerespectării instrucțiunilor date de producător, tratării cu antibiotice a unor infecții virale necomplicate, dar și schimbării prea rapide și incorecte a antibioticelor (Levy, 2002).

Terapia cu antibiotice poate eșua și datorită altor cauze, în afară de instituirea rezistenței față de acestea, cum ar fi: proprietarul animalului nu se conformează prescrierii medicului veterinar, doza prescrisă este insuficientă sau administrarea antibioticului este de durată insuficientă, prescrierea unui antibiotic neadecvat, răspuns slab din partea organismului datorat unei boli sistemice sau inactivarea antibioticului de către diverse ingrediente din mâncare, săruri minerale din apă (O'Grady și col., 1997).

2. Asocierile de antibiotice

Există nevoia, uneori, de a asocia anumite antibiotice. În cazul asocierii a două sau mai multe medicamente se poate constata un alt efect decât cel realizat prin administrarea unuia singur. Un medicament

poate crește sau descrește cantitatea unui alt medicament care este absorbit în organism. Interacțiunile medicamentelor sunt, de obicei, de patru feluri: sinergism, potențare, antagonism și interacțiunea cu metabolismul.

Termenul de **sinergism** provine de la cuvântul grecesc „*synergos*” care înseamnă a lucra împreună. Se referă la interacțiunea dintre două sau mai multe „lucruri” care atunci când sunt combinate se completează reciproc în ceea ce privește efectul lor farmacodinamic.

Se distinge un sinergism de însumare (adiție) și un sinergism de potențare (Nueleanu și col., 2003).

a. Sinergismul de adiție apare atunci când efectul combinat al două sau mai multe substanțe este egal cu suma efectelor fiecărui agent terapeutic administrat singur.

Această acțiune a medicamentelor apare mai ales când sunt administrate două substanțe împreună.

Avantajul acestei asocieri poate fi lărgirea spectrului de acțiune asupra bacteriilor, diminuarea reacțiilor adverse, dar și o reducere a dozei ambelor medicamente asociate, pentru un același efect farmacodinamic (Engs, 1996).

b. Sinergismul de potențare apare atunci când două sau mai multe medicamente sunt administrate asociat, producând un efect mai mare decât efectele individuale ale medicamentelor puse împreună.

Potențarea apare cel mai frecvent atunci când sunt asociate două substanțe, una dintre ele intensificând acțiunea celeilalte.

Avantajele acestei asocieri sunt evidente în ceea ce privește efectul farmacodinamic, în plus existând și avantajele reducerii dozelor, a fenomenelor nedorite ale antibioticelor și un spectru antibacterian lărgit. Totuși, terapia combinată nu trebuie folosită în scopul reducerii dozei unui medicament toxic, deoarece în felul acesta crește riscul apariției antibioretistenței (Boothe, 2003).

c. Antagonismul este opusul sinergismului.

Este situația în care efectul combinat al două sau mai multor substanțe este redus față de efectele individuale ale acestora.

De fapt, antagonismul este proprietatea a două medicamente, în general, de a-și anihila reciproc efectul datorită unui fenomen fizic, chimic sau farmacodinamic.

Antagonismul poate fi numit și incompatibilitate (Engs, 1996).

Interacțiunea medicamentelor cu metabolismul poate avea loc în timpul absorbției de la nivelul stomacului sau intestinului, la nivelul ficatului, în timpul circulației sanguine, la nivel celular sau în timpul eliminării renale.

Dacă folosirea combinațiilor este justificată, medicul veterinar trebuie să se asigure că nu există antagonism între agenții antimicrobieni și să aleagă antibioticele în așa fel încât să ajungă în concentrații suficiente la locul infecției, pentru obținerea eficienței terapeutice.

Asocierile de antibiotice se utilizează numai în situații clinice speciale; ele sunt contraindicate în infecții benigne, cu germen bine precizat, cu sensibilitate cunoscută la antibiotice, dar chiar și în infecții foarte severe, dacă germele implicat este foarte sensibil la un antibiotic de elecție (Angelescu, 1998).

Indicațiile uzuale ale asocierilor de antibiotice sunt următoarele:

- Realizarea unui tratament inițial de “acoperire” bacteriologică, cu lărgirea spectrului de acțiune, în infecții acute foarte severe (numai până la izolarea germenului patogen)
- Pentru tratamentul infecțiilor severe, cu etiologie mixtă demonstrată (2-3 germeni)
- Obținerea unui efect bactericid înalt, pentru sterilizarea focarelor greu accesibile și împiedicarea selectării de mutante rezistente
- Vindecarea și sterilizarea în boli transmisibile grave sau cronicizate, sau cu potențial de cronicizare
- Tratamentul infecțiilor grave, determinate de germeni cu tulpini cu sensibilitate variabilă
- Prevenirea micozelor postantibiotice
- Profilaxia infecțiilor cu germeni imprevizibili, la pacienți cu factori de risc sau imunodeprimați, supuși intervențiilor chirurgicale sau tratați cu imunosupresive

Alegerea antibioticelor pentru asocieri se face după o serie de principii:

a. Asocierea de antibiotice trebuie să realizeze un efect sinergic bactericid; astfel, este permisă și recomandabilă asocierea unui antibiotic bactericid cu spectru de tip penicilinic cu un antibiotic bactericid cu spectru de tip streptomycinic – prin excepție, din cauza unei incompatibilități farmacologice, asocierea dintre peniciline și polipeptide ciclice (colistina) va fi evitată.

b. Germenul patogen trebuie să fie sensibil la ambele antibiotice bactericide, alese pentru asociere (fie după rezultatele antibiogrammei, fie pe criteriile statistice de probabilitate).

c. În infecțiile mixte, în care sunt implicați 2 sau 3 germeni, este necesar ca fiecare agent patogen în parte, să fie sensibil la cel puțin unul din antibioticele alese pentru asociere.

d. Nu se folosesc asocieri antagoniste: se va evita, pe cât posibil, asocierea dintre antibiotice bactericide, din grupul penicilinei, cu bacteriostatice cu spectru larg care trec germenii în faze de latență, oprindu-le multiplicarea, anulând astfel acțiunea bactericidă a penicinelor (de exemplu, penicilina G nu se asociază cu tetraciclină sau cloramfenicol). Dealtfel, Daschner (1976) precizează că asocierea unui antibiotic bactericid cu unul bacteriostatic duce deseori la antagonism.

În schimb, asocierea tetraciclină - aminoglicozide este permisă, deoarece aminoglicozidele își exercită efectul bactericid atât în perioada de multiplicare a germenilor, cât și în faza de latență, acțiunea lor nefiind stânjenită de efectul bacteriostatic al antibioticelor cu spectru larg (Angelescu M., 1998).

e. Nu se asociază două antibiotice din grupul aminoglicozidelor (streptomycină, kanamicină, gentamicină) sau polipeptidelor (colistină), deoarece își însumează efectele nefrotoxice și ototoxice.

f. Nu se asociază două antibiotice cu spectru larg deoarece, pe lângă faptul că au același domeniu de acțiune (deci asociere inutilă), prezintă și riscul unei disbacterioze grave.

În **concluzie**, deși combinațiile antimicrobiene s-au dovedit a fi o „unealtă”

puternică pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, trebuie bine gândit când este cazul asocierii agenților antimicrobieni.

Trebuie precizat că, în anumite cazuri, o combinare nepotrivită a antibioticelor poate determina unele efecte nedorite în lupta antimicrobiană. Dacă se dorește, totuși, o creștere a eficienței terapeutice sau o lărgire a spectrului de activitate, asocierea unor antibiotice trebuie realizată între antibiotice care prezintă sinergism unele față de celelalte.

Pentru a beneficia, în viitor, de resursele terapeutice pe care le au încă antibioticele, singura soluție este folosirea lor rațională. În caz contrar, riscul devalorizării și al pierderii acestor medicamente, atât de necesare, este imprevizibil și, poate, inevitabil.

BIBLIOGRAFIE

1. Angelescu M (1998) – Terapia cu antibiotice, Ed. Medicală, București
2. Anthony F., J. Acar, A. Franklin, R. Gupta, T. Nicolls, Y. Tamura, S. Thompson, E.J. Threlfall, D. Vose, M. Van Vuuren, D.G. White (2001) – Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine, Rev. Sci. Tech., Off. Int. Epiz., 20 (3): 829-839
3. Boothe Dawn (2003) – Which antimicrobial should I use? Optimizing antibacterial therapy for small animals using the professional flexible label, Auburn University College of Veterinary Medicine
4. Cristina R.T. (2000) – Bazele Farmacologiei Veterinare, Ed. Brumar, Timișoara
5. Daschner D. Franz (1976) – Combination of bacteriostatic and bactericidal drugs: Lack of significant *in vitro* antagonism between penicillin, cephalotin and rolitetracycline, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 802-808
6. Engs R. C. (1996) – Alcohol and other drugs: Self Responsibility, Tichenor Publishing Company, Bloomington IN
7. Stuart L. B. (2002) – The antibiotic paradox: How the misuse of antibiotics destroys their curative powers, 2nd Ed. Perseus Publishing, Cambridge, M.A.
8. Mărculescu Anca (2007) – Teză de doctorat: Studiu privind evoluția fenomenului de antibioretistență și posibilitatea diminuării acestuia prin asocierea de antibiotice, pe baza relațiilor de sinergism, Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară Cluj-Napoca
9. Nueleanu Veturia-Ileana, Anca Mărculescu, M. Cernea (2005) – Farmacologie Veterinară. Farmacodinamie, Ed. Risoprint, Cluj-Napoca
10. O'Grady F., P.H. Lambert, G.R. Finch, D. Greenwood (1997) – Antibiotic and Chemotherapy: Anti-infective Agents and their Use in Therapy. Seventh Edition, Churchill Livingstone Inc., New York
11. Todar Kenneth (2002) – Antimicrobial agents used in treatment of infectious disease, Textbook of Bacteriology, Wisconsin-Madison