

**Punct de vedere  
privind  
Evoluția / implicațiile fenomenului rezistenței la medicamentele  
antiinfecțioase și antiparazitare .**

Rezistența la antimicrobiene (RAM) și la antiparazitare (RAP) reprezintă capacitatea bacteriilor și paraziților, de-a deveni rezistente la efectul substanțelor antimicrobiene (incluzând aici: antibioticele, medicamentele antivirale, antifungicele și antiprotozoaricele) sau antiparazitare (endo / ecto-paraziticidele), la care aceste microorganisme au fost anterior sensibile. RAM și RAP este o consecință a evoluției, a selecției naturale și mutației genetice, această mutație fiind ulterior transmisă conferind rezistență.<sup>3,4,13</sup>

***Cauze și mecanisme***

Utilizarea pe cale largă a medicamentelor, în special a antiinfecțioaselor exercită o presiune semnificativă asupra microorganismelor și determină apariția și selecția de microorganisme rezistente în populațiile umane și animale.<sup>3,4</sup>

Cel mai adesea, acest proces de selecție este exacerbat de factorii umani<sup>13</sup>:

- utilizarea inadecvată a medicamentelor în medicina umană și veterinară,
- condițiile de igienă deficitară,
- practicile medicale curente greșite
- erorile în cadrul lanțului alimentar

În timp, această evoluție face ca medicamentele să devină puțin eficiente, și în ultimă instanță, inutile. Se știe că de exemplu genomul bacterian este de aproximativ 1000 ori mai mic decât genomul animal și uman. Aceasta nu se datorează faptului că bacteriile sunt mai mici decât celulele umane, ci datorită concurenței și conceptului denumit „*raționalizarea genomului*”.<sup>3,8</sup>

Instalarea rezistenței la antibiotice este stadială și cunoaște trei etape principale<sup>3,4</sup>:

**a). O mutație genetică poate provoca rezistență la medicamente.**

Bacteriile se multiplică logaritmic. Câteva dintre acestea vor evolua și devin mutante. Unele dintre mutații pot determina rezistența bacteriilor la medicamente. În prezența lor, doar bacteriile rezistente vor putea supraviețui, chiar să se multiplice.

**b). Modul în care transferul genelor facilitează răspândirea rezistenței.**

Bacteriile se multiplică de ordinul miliardelor. Bacteriile care posedă ADN-ul rezistenței la farmaci poate transfera o copie a acestor gene altor bacterii. Bacteriile non-rezistente vor primi ADN-ul nou și astfel devin și acestea rezistente la medicamente. În prezența medicamentelor, numai bacteriile rezistente vor supraviețui, se multiplică și prosperă<sup>3,4</sup>.

**c). Diferența dintre bacteriile non-rezistente și cele rezistente la medicamente.**

Bacteriile non-rezistente se multiplică, iar odată cu tratamentul medicamentos acestea mor, în timp ce bacteriile rezistente la medicamente continuă să se multiplică și să se răspândească și după instituirea tratamentului. Pentru ca o genă și/sau o parte din genomul bacteriilor să rămână funcțională pe o perioadă îndelungată, aceasta trebuie să ajute la îmbunătățirea supraviețuirii și / sau competitivității bacteriilor. Dacă o genă încetează să mai fie de ajutor aceasta va deveni în cele din urmă nefuncțională și vor fi eliminate din genom.

Acest lucru înseamnă că dezvoltarea și întreținerea rezistenței la antibiotice este, de obicei, dependentă de populația bacteriană aceasta fiind expusă frecvent dozelor non -letale de antibiotice, desigur fără a uita că unele bacterii sunt rezistente natural.<sup>3,4,13</sup>

Acest proces va elimina acele bacterii care au pierdut rezistență, și va crește procentul celor care au câștigat-o. În realitate, aceasta înseamnă că rezistența la antibiotice este posibil să apară în medii în care bacteriile sunt frecvent expuse la antibiotice.<sup>3,4</sup>

Bacteriile devin rezistente la un antibiotic sau grup de antibiotice urmarea mai multor *interacțiuni specifice*<sup>3,4</sup>:

**a. Inactivarea medicamentului sau deturnarea de la calea metabolică**, ca urmare a degradării enzimatică de către enzimele bacteriene (ex. betalactamazele: penicilinazele și cefalosporinazele, inactivări mai pot surveni și la aminoglicozide, care pot fi acetilate sau fosforilate de către acetilaze și fosforilaze).

**b. Alterarea țintei sau structurii enzimatică**, aici receptorul unde acționează de obicei farmacolul, poate să-și modifice afinitatea pentru bacterie și, astfel, răspunsul receptorului amplifică activitatea bacteriană și, implicit, anulează pe cea a medicamentului.

**c. Acumularea scăzută a farmacolului în celulele rezistente** se petrece de exemplu în cazul celulelor canceroase, când acumularea tetraciclinei descrește.

Apariția antibioretistenței se datorează clar utilizării abuzive și neraționale a antibioticelor. Utilizarea iresponsabilă a antibioticelor la animalele de fermă, în timp, duce sigur la dezvoltarea rezistenței bacteriene la animale sau la persoane care consumă carne și subproduse.<sup>11</sup>

Antibioretistența apare și *prin folosirea antibioticelor ca biostimulatori*, în conservarea alimentelor sau administrarea antibioticelor nerațional, fără

antibiogramă, în cazul unor tulpini cu rezistență naturală sau câștigată. Antibio rezistența odată instalată, are numeroase fațete și mecanisme, ea poate să fie *definitivă* (permanentă) sau poate fi *reversibilă*, după câteva generații, specia microbială devenind sensibilă.<sup>11</sup>

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

**Rezistența și eșecul tratamentului deși sunt strâns legate, nu sunt același lucru!**

Primul se referă la răspunsul dat de microorganismele susceptibile la diferite concentrații de antibiotic sau substanță antiparazitară.

Al doilea, ineficiența terapeutică se referă la situațiile în care chiar și atunci când concentrațiile de farmakon sunt corecte ele pot depinde de factori extra-bacterieni/parazitari (selecția inadecvată a farmaconului) sau de gazdă (neutropenia, factorii externi, etc).

La bacterii rezistența poate fi: *naturală*: atunci când este o proprietate specifică și/sau *achiziționată*: atunci când o mutație cromozomială sau bacteria capătă o plasmidă a rezistenței, adică, un fragment de ADN care transportă gene extra-cromozomiale ce pot modifica rezistența la antibiotice.<sup>3,4</sup>

Informația genetică prezentă în plasmide reprezintă un factor important în patogenitatea și invazivitatea bacteriilor, în viteza de apariție a unor tulpini patogene invazive rezistente la medicamentele antimicrobiene și în debutul simptomelor. Alături de antibioticele utilizate în medicina umană, utilizarea antibioticelor pentru tratamentul, profilaxia și creșterea animalelor a exercitat o presiune selectivă greu de estimat, favorizând apariția și propagarea rapidă a tulpinilor rezistente.<sup>3,4</sup>

Un fapt esențial este că, animalele pot servi drept mediatori, rezervoare și diseminatori de tulpini bacteriene rezistente și / sau ale genelor rezistenței. Prin urmare, utilizarea imprudentă a antimicrobienei și antiparazitelor la animale duce la creșterea morbidității umane, creșterea mortalității umane, eficacitatea redusă a antibioticelor folosite în medicina umană, creșterea costurilor de asistență medicală și a crescut potențialul pentru transportul și diseminarea agenților patogeni în cadrul populațiilor umane cu apariția facilitată de patogeni umani ai rezistenței.<sup>3,4</sup>

Un fapt esențial este că răspândirea și transmiterea genelor rezistenței este încrucișată ea fiind deja demonstrată ca fiind posibilă între: oameni, animale, animale și oameni, precum și între animale și mediu. În acest sens este esențial să se rețină că: ***în respectul One Health, un tratament antimicrobial veterinar***

***durabil trebuie să fie legat de problemele de sănătate publică și nu de cele de sănătate animală.***<sup>1,2</sup>

### ***Impactul utilizării imprudente a antiinfecțioaselor***

Prin intermediul elementelor genetice mobile (plasmidele R, intergoni și transposoni), genele care guvernează rezistența pot fi transferate între tulpinile acelorași specii bacteriene (transmitere intra-specifică), precum și între tulpini care aparțin altor specii bacteriene (transmitere inter-specifică).<sup>4,13</sup>

Prescrierea medicamentelor nu sunt singura sursă de antibiotice pentru mediul înconjurător. Încă din anii 70, antibioticele puteau fi găsite în carnea bovinelor, porcinelor și păsărilor, același antibiotice fiind identificate mai apoi în sistemele de apă municipale și freatice sau în sol, cu urmările sale dramatice.<sup>3</sup>

Genele care codifică rezistența la antibioticele a.u.v., utilizate doar pentru animale, au fost găsite cu prevalență crescută în flora comensală la oameni, în patogenii zoonotici, cum ar fi de exemplu *Salmonella spp.*, dar și în patogeni strict umani, cum ar fi *Shigella spp.* Acest lucru indică răspândirea clonală a tulpinilor rezistente și transferul comun al genelor rezistenței în rândul bacteriilor răspunzătoare de infectarea oamenilor și animalelor.<sup>7,10,11</sup>

Un alt exemplu clasic este introducerea enrofloxacinii în medicina veterinară care a fost urmată rapid de apariția rezistenței la fluorochinolone, considerat un produs antiinfecțios revoluționar, printre izolatele de *Campylobacter spp.* prelevate de la puii de carne și *Campylobacter spp.* de la om, la scurt timp după aceea. Dar în același timp, rezistența la fluorochinolone la populațiile umane și animale a scăzut imediat în țările care nu au mai utilizat fluorochinolonele în hrana animalelor!<sup>4,11</sup>

Deci antibioticele au ajuns în hrana noastră dar și în apa potabilă și în timp rezistența bacteriană ia amploare. **Din fericire în Uniunea Europeană, folosirea de rutină în hrana animalelor a antibioticelor la animale acum este interzisă.**

Un domeniu de interes este efectul pe termen lung al reziduurilor de antibiotice în mediul înconjurător. Deși utilizarea de către oameni a antimicrobienelelor poate fi o sursă primară de contaminare cu antibiotice a mediului acvatic și terestru, mult mai semnificative sunt tratamentele cu antibiotice în efectivele de animale, păsări și în acvacultură contribuind din plin la această problemă în creștere.<sup>11</sup>

Un procent variabil de antibiotice administrate omului și animalelor pot rămâne active în materia biologică excretată (în general, fecale sau urină) participând la contaminarea acvatică și terestră, cu antibiotice. Antibioticele și metaboliții lor ajung mediu prin aplicarea gunoierului de grajd sau a fertirigării pe terenurile agricole, sau în mod direct la animale erbivore care pășunează. Acest

lucru poate fi urmat adesea de scurgeri, deversări și pătrunderea în straturile mai profunde ale solului cu destinație agricolă.<sup>11</sup>

### **O parte din antibioticele care ajung în mediu vor rămâne active biologic!**

Concentrații scăzute, subterapeutice, de antibiotic și care se acumulează în timp îndelungat poate avea efecte profunde asupra ecosistemelor. Concentrațiile de antibiotic acumulate în mediul extern vor exercita presiune selectivă asupra bacteriilor din mediu și poate favoriza, transferul genelor rezistente, contribuind la crearea „*rezistomului*” un amestec de trasaturi genetice ale rezistenței.<sup>4</sup>

Apariția rezistenței la fluoroquinolone, după infecții banale cu *Campylobacter* și *E. coli* a oamenilor este urmarea utilizării acestora în furajele animalelor cu transmisia bacteriilor rezistente la om prin intermediul cărnii și produselor.<sup>4,5</sup>

Creșterea frecvenței rezistenței la quinolone în rândul tulpinilor umane și animale a fost demonstrată deja pentru *Salmonella enteritidis* și *Campylobacter spp.* A fost de asemenea raportată rezistența multiplă a *Salmonella typhimurium* la ampicilină, cloramfenicol, streptomycină, sulfonamide și tetraciclină (ACSSuT).<sup>11</sup>

Cele mai multe rapoarte se referă la tendința de creștere a utilizării substanțelor antimicrobiene folosite în doze subterapeutice la animalele de rentă și păsări. Atât dovezile moleculare cât și cele epidemiologice indică faptul că prevalența rezistenței la antibiotice printre oameni a fost declanșată prin introducerea enrofloxacinii în furajarea păsărilor, fapt care a determinat FDA în 2011 să interzică utilizarea acestui medicament la păsări!<sup>4,14</sup>

Cele mai frecvent în ultimii 10 ani au fost rapoartele referitoare la stafilococul auriu meticilinerezistent (MRSA), bacterie potențial periculoasă, care este deja rezistentă la numeroase antibiotice și care a fost deja semnalat în numeroase locuri de pe glob.

Tot aici este de amintit și multirezistența la speciile bacteriene *Klebsiella* și *E. coli* care au fost izolate deja pe toate continentele.

Rezistența la infecțiile cu *Streptococcus* și *Staphylococcus* deși s-au redus în mod semnificativ, rămân încă motiv de îngrijorare.

Rezistența antimicrobiană este tot mai frecvent semnalată în rândul **fungilor și levurilor**, mai ales la pacienții umani și animalii cu un sistem imunitar slăbit.<sup>3,4</sup>

Impactul și efectele globale ecologice în mediul înconjurător ale reziduurilor de antibiotice sunt în mare parte încă necunoscute cercetarea acestor aspecte fiind desfășurată. Cu toate acestea se știe cu certitudine că antibioticele afectează semnificativ creșterea și dezvoltarea plantelor, prin inhibarea germinării, a creșterii rădăcinilor și inhibarea creșterii plantei. Reziduurile de antibiotice și-au dovedit toxicitatea asupra organismelor acvatice.<sup>11</sup>

## ***Rezistența la antiparazitare***

Rezistența la antiparazitare (RAP) este capacitatea indivizilor parazitari de-a supraviețui la doze standard recomandate ale unui produs antiparazitar, care în mod normal ar fi eficiente pentru a ucide majoritatea paraziților vizați (adică  $\leq 90\%$ ).<sup>6</sup>

Rezistența la antihelmintice a fost identificată de mai mulți ani, în special la nematodele gastro-intestinale ale rumegătoarelor și la cai. Ca urmare, în anumite regiuni, unele dintre produsele antihelmintice utilizate pentru a trata aceste condiții pot fi ineficiente datorită creșterii toleranței helminților. Asigurarea bunelor practici de management este fundamentală pentru a asigura sănătatea animală, care este o condiție prealabilă pentru bunăstarea animalelor și menținerea productivității bune<sup>6</sup>.

Infestațiile helmintice de animale evoluează de obicei subclinic și sunt urmate de pierderi economice mari. Dacă sunt lăsate netratate, acestea pot avea urmări grave, chiar moartea animalelor infectate. Prin urmare, utilizarea responsabilă unor antihelmintice eficiente este esențială pentru a conserva sănătatea, bunăstarea și producția animală. La această oră populațiile de helminți gastro-intestinali rezistenți la antihelmintice constituie o provocare pentru fermieri, proprietarii de cai sau pentru medicii veterinari din întreaga lume.

Deși mai târziu decât în cazul antiinfecțioaselor, specialiștii au recunoscut riscul tot mai pregnant al rezistenței la antihelmintice și propun măsuri viabile pentru utilizarea responsabilă a antihelminticelor veterinare. Dintre acestea managementul adecvat al pășunii în funcție de condițiile meteorologice în timpul sezonului de pășunat, adăposturi adecvate / climă, nutriția adecvată pentru fiecare specie și tip de producție, precum și selecția animalelor robuste sunt esențiale în asigurarea unei stări de sănătate bună<sup>6</sup>.

Măsurile de biosecuritate și procedurile de management (ex. condițiile de pășunat) pot reduce semnificativ riscul de noi infestații. De asemenea carantina și tratarea animalelor provenite din import sunt măsuri importante.

Dezvoltarea unui plan de vaccinare a animalelor și a unei strategii de deparazitare în fermă bazată pe un *tratament specific selectiv* (TSS) este o metodă de actualitate în prevenția rezistenței la antihelmintice. Tratamentul specific selectiv (TSS) se referă la tratamentul doar a unei părți din turmă, în funcție de performanța lor productivă sau dependent de rezultatul testelor de diagnostic, lăsând animalele neafectate / mai puțin afectate netratate. TSS a fost propus ca o strategie de control nou și durabil pentru a preveni dezvoltarea rezistenței la antihelmintice, deoarece aceasta va menține populații de nematozi în refugii (adică stadiile pre-parazite în mediul neexpus la antihelmintice)<sup>6</sup>.

În unele țări (Anglia, Spania, Germania) există editate deja linii directoare pentru utilizarea responsabilă a antihelminticelor. Aceste orientări ar trebui să fie

urmate atunci când sunt disponibile și în România și ar trebui să fie încurajat schimbul de informații interțări. În acest sens, monitorizarea rezistenței antihelmintice se face prin:

- investigarea și raportarea cazurilor suspecte de rezistență sau a lipsei de eficacitate la un anumit antihelmintic (notificarea sistemului de farmacovigilență).
- asigurarea unui tratament eficient prin utilizarea de antihelmintice care aparțin unei alte clase farmacologice.
- utilizarea oricăror metode *in vivo* sau *in vitro* pentru a evalua periodic eficacitatea antihelminticelor<sup>6</sup>.

Protejarea antihelminticelor existente pe piață depinde de punerea în aplicare a bunelor practici care să asigure măsuri coresounzătoare de biosecuritate și de mediu agricol pentru a limita presiunea infecției, o nutriție adecvată și selectarea celor mai robuste animale<sup>6</sup>.

Conform datelor de specialitate în Europa, un pui este tratat cu antibiotice de 2,3 ori pe parcursul scurtei sale existențe, iar un porc de 5,3 ori!<sup>4</sup>

Medicii veterinari și crescătorii de animale care nu respectă perioadele de așteptare sau fac abuz de substanțe medicamentoase își încalcă responsabilitățile lor ca parteneri în lanțul alimentar, prin depășirea **Limitelor maxime admise ale reziduurilor (LMR)** de medicamente din produsele animaliere<sup>5</sup>.

Rezistența nu mai este considerată amenințare nouă la adresa sănătății așa cum era în 1950, când a fost observată pentru prima oară. Astăzi există agenții naționale și internaționale serioase preocupate de luarea măsurilor necesare pentru a atenua fenomenul rezistenței la antibiotice și pentru a menține starea de sănătate a populațiilor umane și animale. Agențiile naționale sau internaționale sunt însărcinate în special cu monitorizarea consumului de antimicrobiene și de evaluare a ratelor rezistenței la animalele de rentă, în produsele alimentare și/sau la om<sup>3,4</sup>.

Rezistența este o problemă globală, aceasta putându-se răspândi rapid oriunde în lume, câteva elemente obiective fiind esențiale:

- modificările la nivel mondial a sistemelor de producție animală determinate de cererea crescută pentru produse alimentare,
- schimbarea tendințelor în comerțul cu animale,
- creșterea circulației animalelor și a produselor de origine animală
- lipsa de inițiativă și coerență la nivel mondial pentru a controla AMR.

Ca răspuns la această problemă, agențiile de profil naționale și internaționale monitorizează utilizarea antimicrobienelor și ratele AMR la animale, produse alimentare și la om. Aceste agenții sunt interesate de adoptarea unor reglementări

care vizează această problemă în creștere și propun câteva măsuri de ordin tehnic.<sup>2,7,14</sup>

În **industria farmaceutică**, strategiile trecute și actuale de combatere a rezistenței nu s-au dovedit a fi eficiente aceasta fiind, în continuare, în căutarea mijloacelor mai puțin costisitoare pentru a dezvolta noi antibiotice cu o rată tot mai mare a profitului.

Dintre țările europene, un exemplu de bune practici este Danemarca, care a devenit un etalon internațional în lupta împotriva acestui flagel. În această țară toate vânzările de antibiotice pentru uzul uman și cel veterinar precum și toate semnalările rezistenței la om, animale de rentă și produsele de origine animală sunt monitorizate tot timpul anului de către Programul Danez de Cercetare și Monitorizare Integrat Rezistența Antimicrobiană (DANMAP).<sup>12</sup>

La nivel continental supravegherea fenomenului rezistenței este coordonată de către European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)<sup>12</sup>. Acest organism răspunde de pregătirea documentației relevante în legătură cu apariția, răspândirea și importanța rezistențelor, ca problemă de sănătate publică majoră, care în ultima perioadă nu este numai o problemă de ordin științific, dar și de strategie politică europeană.<sup>12</sup>

Alături de ECDC cu activități legate de fenomenul rezistenței se mai ocupă: AMEG (Grupul *ad hoc* de experți pentru recomandări pentru antimicrobiene), EMA (Agenția Europeană a Medicamentului), CVMP (Comitetul pentru produse medicinale veterinare), CHMP (Comitetul pentru produse medicinale umane), EFSA (Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară), monitorizările fiind realizate de către EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) prin sistemul EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), sistem la care au aderat 28 de țări, inclusiv țara noastră, (prima monitorizare de acest fel fiind efectuată în 2009 urmată de o alta în 2012)<sup>2,11,12,15</sup>.

### ***În România***

Analizând principale cauze care favorizează apariția fenomenelor de rezistență la medicamente amintim:

- sub-dozarea / dozarea inadecvată a substanțelor active,
- tratamentul bolilor virale la animale cu antibiotice,
- administrarea la orice tratament a antibioticelor / antiparazitarelor cu spectru larg, în timp ce medicamentele cu spectru îngust ar fi suficiente.

Rezultatul acestor acțiuni este selecția și propagarea rezistenței / multi-rezistenței, fenomen determinat de complexitatea factorilor legați de utilizarea medicamentelor a.u.v.



Din datele raportate de către țările participante la EARS cu privire la apariția unei rezistențe în Europa, rezultă că frecvența fenomenului antibioretistenței în România a fost un aspect oglindit de numeroasele tulpini bacteriene testate, unde antibioretistența a avut o frecvență de 25-50%, ceea ce semnifică o rată ridicată a acestui fenomen la noi în țară<sup>12</sup>.

Este cunoscut faptul că, antibioticele utilizate pentru a trata și preveni infecțiile la animale aparțin aceluiași grupuri chimice (în general substanțe de origine sintetică dar și naturală), ca cele utilizate în medicina umană, deci animalele pot adesea să fie purtătoare de bacterii rezistente la antibioticele utilizate pentru tratarea infecțiilor la om. Ca o consecință, rezistența oamenilor la antimicrobiene se poate datora substanțelor active antimicrobiene folosite pentru tratarea animalelor de rentă.<sup>3,5</sup>

Din acest considerent factorii de decizie sunt unanim de acord cu cele două mijloace principale de administrare, control și prevenire a rezistenței antimicrobiene:

- utilizarea prudentă a antibioticelor
- instituirea și urmărirea precauțiilor legate de igienă

### ***Fapt***

***Deși există preocupări, publicul larg din România are încă puține cunoștințe despre rezistența la medicamente.***

Din acest considerent considerăm că principala menire a specialiștilor din domeniul trebuie să fie în:

- îmbunătățirea gradului de înțelegere,
- sensibilizarea opiniei publice și
- instaurarea unor comportamente comune legate de administrarea medicamentelor antiinfecțioase și antiparazitare.

Aceste activități pot ajuta un impact favorabil în această chestiune și vor deschide calea spre eliminarea lacunelor și în cunoașterea corectă a acestui fenomen.

**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!). Antibioticele utilizate încă frecvent în terapia veterinară aparțin grupelor: peniciline, tetracicline, macrolide, aminoglicozide, fenicoli, sulfonamide, nitrofurani și mai nou chinolone.

Din păcate **în România**, încă mulți practicieni privesc tratamentul cu antibiotice ca pe o soluție unică, astfel acțiunea antibioticelor este mult limitată, iar administrarea incorectă. Este adevărat că, cel puțin în ultimul deceniu, acțiunile

privitoare la fenomenul antibio- și parazitario - rezistenței au crescut semnificativ (fiind oglindit prin activitățile ANSVSA, ASAS, AMVR, CMR, prin tezele de doctorat elaborate pe această temă, prin granturile de cercetare, prin preluarea / elaborarea / distribuirea de ghiduri pe această temă, prin cursurile de tip LLL, prin informarea în mass-media etc.) pentru a face tot mai familiară și de a sublinia importanța conduitei europene, mai ales în legătură cu:

- aspectele legate de prescripțiile medicamentoase,
- a uzului judicios al medicamentelor de uz veterinar
- problematica reziduurilor de medicamente,
- a rezistenței antibacteriene și antiparazitare

Dintre puținele date oficiale publicate reiese că, cele mai vândute produse medicinale veterinare antimicrobiene în România în anul 2015 au fost cele din grupele<sup>10,11</sup>:

- tetraciline,
- peniciline,
- macrolide,
- polimixine.

Din analiza comparativa a vânzărilor de cefalosporine de generația a 3 -a și a 4-a, polimyxine și fluoroquiolone pentru anii 2014-2015 s-a constatat o creștere a utilizării acestora<sup>10,11</sup>.

Cel mai frecvent, microorganismele identificate cu fenomene de rezistență (raportate în documentul EFSA 2015 – România)<sup>10,11</sup> au fost tulpini de:

- Salmonella spp.
- Campylobacter
- E. Coli

### ***Măsuri recomandate în cazul rezistențelor***

#### ***A. Măsuri generale***

##### ***a. Administrarea medicamentelor***

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

- utilizarea practicilor de management care reduc semnificativ expunerea la bacteriile și paraziții generatori de boli;
- optimizarea mediului pentru animal (o bună igienă, nutriția și programe de vaccinare coerente).

##### ***b. Atitudinea profesională***

Se va concentra pe păstrarea eficienței agenților medicamentoși și va include:

- acumularea de informații privind: strategiile de prevenire, de gestionare și diminuare a bolilor;
- evaluarea capacității *substanțelor active* de-a selecționa, la animale, microorganismele rezistente și importanța acestei rezistențe pentru sănătatea publică și cea animală;
- respectarea recomandărilor privind utilizarea responsabilă a *medicamentelor*, în creșterea animalelor, conform cu autorizația de introducere pe piață;
- *depozitarea* corespunzătoare
- metodele adecvate de eliminare a *medicamentelor expirate*;
- Păstrarea *evidențelor*.

Înainte de începerea unui tratament se va analiza:

- prezența dovedită a unei infecții bacteriene sau existența unei suspiciuni clinice bine fundamentate în legătură cu prezența unei infecții.
- prezența unei infecții virale, parazitare sau fungice, care nu va răspunde la terapia cu antibiotice, ar trebui să fie exclusă sau evaluată ca fiind improbabilă.
- Se consideră a fi puțin probabil ca răspunsul imunitar de apărare al gazdei să poată depăși infecția fără utilizarea antibioticelor.
- aceste criterii nu se aplică în cazul tratamentului profilactic cu antibiotic, în legătură cu anumite proceduri chirurgicale.

#### c. Când prima linie de tratament eșuează, sau când boala revine:

- a doua linie de tratament se va baza pe rezultatele testelor de diagnostic.
- în absența unor astfel de rezultate, se va utiliza un agent antimicrobian adecvat care aparține unei clase (subclase) diferite.
- doar în situații de urgență, un medic veterinar poate trata animale fără a recurge la un diagnostic precis și fără antibiogramă, pentru a preveni dezvoltarea bolii clinice și din motive de bunăstare a animalelor.
- combinațiile de agenți antimicrobieni pot fi folosite pentru a spori eficacitatea terapeutică sau a largi spectrul de activitate ca urmare a efectului sinergic al produselor.

O prescripție pentru un produs antimicrobian trebuie să indice clar:

- posologia, perioada de așteptare (unde e cazul)
- cantitatea totală de medicament care urmează să fie furnizat, în funcție de posologia și numărul animalelor tratate.

d. Utilizarea în afara instrucțiunilor (*extra-label*) sau în afara condițiilor autorizate (*off label*) a unui produs antiinfecțios poate fi permisă în circumstanțe adecvate, în acord cu legislația în vigoare, inclusiv perioadele de așteptare care

urmează să fie aplicate, după caz. Medicul veterinar va determina condițiile de utilizare responsabilă într-un astfel de caz, inclusiv posologia, calea de administrare și perioada de așteptare. Utilizarea trebuie limitată la situațiile în care nu e disponibil un alt produs corespunzător înregistrat.

## ***B. Măsuri specifice***

### ***A. Antiinfecțioase***

#### **a. Pentru a evita apariția și răspândirea rezistenței la antibiotic**

Se impune aplicarea celor mai bune practici publice în rândul profesioniștilor din sănătate și agricultură dar și al factorilor de decizie. Responsabilitățile principale ale medicului veterinar sunt de a:

- efectua o examinare clinică adecvată,
- administra / prescrie medicamentele doar când este necesar,
- alege medicamentele, pe baza experienței clinice și acolo unde e posibil, a informației legate de diagnosticul cert, furnizate de un laborator (ex. izolarea / identificarea agentului patogen, antibiograma etc.);
- asigura un protocol de tratament complet, incluzând aici: măsurile de precauție și timpii de așteptare.

#### **b. Pentru a reduce impactul și pentru a limita răspândirea rezistenței**

Măsurile pot fi luate la nivelurile:

##### **Publicul larg:**

- prevenția socială a infecțiilor (măsuri de igienă primară, igiena hranei, evitarea contactului cu sursele de infecție, efectuarea vaccinărilor periodice etc.) și deci eliminarea nevoii de antibiotic,
- utilizând doar antibioticele prescrise de către un profesionist atestat,
- luând întotdeauna toată rețeta prescrisă,
- niciodată folosind antibiotice expirate,
- niciodată oferind antibiotice altor persoane.

**Medicii care prescriu medicamente**, de asemenea, vin în întâmpinarea așteptărilor, crescând astfel nivelul de înțelegere legat de antibiotice:

- când sunt / nu sunt benefice,
- pentru a înțelege de ce antibioticele și antiparazitarele trebuie prescrise
- de ce ar trebui să scadă frecvența administrărilor.

**c. Utilizarea non-terapeutică** a antibioticelor la animale, în scop profilactic sau metafilactic se va face doar în cazurile:

- chirurgical
- ca terapie anti-stress

- înainte de transportul animalelor
- în terapia de repaus mamar
- potențialele focare

### ***B. Antiparazitare***

În domeniul prevenirii rezistențelor la antihelmintice rămâne o prioritate necesitatea continuării cercetărilor cu privire cele mai bune practici, inovare pentru noi metodologii de acțiune cum ar fi vaccinarea antihelmintică. Mecanismele de rezistență la antihelmintice sunt încă în mare măsură necunoscute, dar cel mai adesea sunt fi legate de: clasele de molecule, modul de acțiune și de detoxifiere. Deși diferite, au fost dezvoltate metode noi *in vivo* și *in vitro* pentru a evalua eficacitatea antihelminticelor rămânând încă o sarcină dificilă de a confirma cu certitudine o suspiciune de rezistență la antihelmintice. De asemenea este de reținut că: ***răspunsul imun al animalului la infestațiile helmintice nu urmează același model ca răspunsul imun în cazul infecțiilor bacteriene.***

Deși au existat abordări de vaccinare împotriva viermilor intestinali, se poate afirma că la această oră nu au fost înregistrate rezultate marcante, datorită complexității nevertebratelor, din acest considerent, fiind necesare cercetări în continuare pentru înțelegerea mecanismelor de dezvoltare a rezistenței la antihelmintice pe noi opțiuni.

Utilizarea antihelminticului corespunzător poate restabili sănătatea animalului, în timp ce managementul adecvat poate preveni răspândirea infecției. Utilizarea testelor de diagnostic ar trebui încurajate spre identificarea parazitului și selectarea celui mai potrivit tratament prescris de medicul veterinar. Ca și în cazul rezistenței la antibiotice sau insecticide, rezistența la antihelmintice are nevoie de eforturile de angajament și coordonate ale tuturor părților implicate pentru cercetări suplimentare cu privire la o mai bună înțelegere a mecanismelor de rezistență, precum și pe cele mai bune practici, inovare pentru noi moduri de acțiune și cu privire la alternative noi, cum ar fi vaccinarea.

În **Tabelul 1** sunt prezentați actorii cheie și contribuția lor specifică în combaterea rezistențelor la medicamentele a.u.v.

Prezentarea actorilor - cheie și principalele lor atribuțiuni în combaterea rezistenței la medicamente (Sinteză Cristina 2012)

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

- |  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>• evaluarea impactului de mediu consecutiv utilizării de antibiotice</li><li>• evaluarea prelucrării și distribuției produselor alimentare</li></ul> |
|--|--|

Prof. Dr. Romeo -Teodor CRISTINA

Disciplinele Farmacologie și Farmacie veterinară F.M.V. Timișoara

Membu Corespondent A.S.A.S.

### **Concluzie**

*Controlul și prevenirea RAM și RAP a devenit o prioritate și pentru sănătate publică din România. In acest sens, medicii și profesioniștii din domeniul medical au responsabilitatea de a se asigura că medicamentele sunt utilizate în mod adecvat și prudent pentru a menține eficacitatea maximă pentru om și animale, pentru ca cei care vin după noi să nu sufere de efectele negative ale eșecului tratamentelor cu antibiotice și antiparazitare pentru că noi, am risipit eficacitatea acestor mijloace!*

### **Bibliografie**

1. **Comunicare a Comisiei către Consiliu și Parlamentul European (2017)** - Un plan de acțiune european „O singură sănătate” (One Health) împotriva rezistenței la antimicrobiene (RAM) SWD(2017) 240 final. Disponibil la: <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2017/RO/COM-2017-339-F1-RO-MAIN-PART-1.PDF>
2. **Comunicare a Comisiei către Parlamentul European și către Consiliu (2011)** - Plan de acțiune împotriva amemițărilor tot mai mari reprezentate de Rezistența la antimicrobiene Bruxelles, 15.11.2011. COM (2011) 748 final. Disponibil la: <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2011/RO/1-2011-748-RO-F1-1.Pdf>
3. **Cristina T. Romeo (2010)**. Suport curs farmacovigilență și toxicovigilență în medicina veterinară. Disponibil la: <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/890-Suport%20curs.II.pdf>
4. **Cristina T. Romeo (2012)**. Implicațiile uzului de antibiotice hui despre chinolone în terapia veterinară. Disponibil la: <http://www.veterinarypharmacon.com/docs/1122-2012-IOSUD-SDMV-Curs.pdf>
5. **Cristina T. Romeo (2016)**. Orientari privind utilizarea prudentă și rațională a antibioticelor la animale – Curs SNEC. Disponibil 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)
6. **EMA** – 2000. VICH guideline 7 on the efficacy of anthelmintics: general requirements  
Disponibil la: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004529.pdf)
  7. **EMA/CVMP/257610/2011**. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) Overview of comments received on the 'CVMP strategy on antimicrobials 2011-2015' (EMA/CVMP/287420/2010)
  8. **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)
  9. **European Food Safety Authority (EFSA)** 2011. Scientific opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and / or AmpC  $\beta$ -lactamases in food and food-producing animals. EFSA Journal 2011;9(8):2322. 95 pp. Disponibil la: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)
  10. **European Food Safety Authority (EFSA)** 2015. Romania - Trends and sources of zoonoses and zoonotic agents in foodstuffs, animals and feedingstuffs
  11. **European Food Safety Authority (EFSA)** 2018. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016 The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016. EFSA Journal 2018;16(2):5182
  12. **The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)** Antimicrobial resistance surveillance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2012. Disponibil la: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>
  13. **World Health Organisation (WHO)** 2015a. Antibiotic resistance: multi-country public awareness survey (ISBN:9789241509817) Disponibil la: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22245en/s22245en.pdf>
  14. **World Health Organisation (WHO)** 2015b. 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)
  15. **World Health Organisation (WHO)** 2015c. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System: Manual for Early Implementation. ISBN 978=92=4-154940-0  
Disponibil la:



[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/188783/9789241549400\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/188783/9789241549400_eng.pdf?sequence=1)

**29.04.2018**