

XVII. ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPICE ANTIMICROBIENE

Secțiunea

1. BAZE FARMACOLOGICE

1.1. DEFINIȚIE

Antibioticele sunt substanțe naturale produse de diverse microorganisme, cu efect antimicrobian asupra agenților biologici patogeni pentru om și animale.

Chimioterapicele antimicrobiene sunt substanțe semisintetice sau sintetice, cu efect selectiv inhibitor asupra agenților biologici patogeni pentru om și animale.

1.2. CLASIFICARE

Clasificarea antibioticelor și chimioterapicelor antimicrobiene, funcție de structura chimică:

Antibiotice

➤ **AB betalactamine**

a. Dibactami

- Penami (peniciline):
- Peniciline naturale;
- Peniciline antistafilococice;
- Aminopeniciline;
- Carboxipeniciline;
- Ureidopeniciline;
- Amidinopeniciline.
- Penemi - Carbapenemi
- Cefeme (cefalosporine)
- Carbacefeme.

b. Monobactami

c. Tribactami

- **AB aminoglicozide** - streptomicina, kanamicina, gentamicina, spectinomycină, neomicina, tobramicina, amikacina, netilmicina
- **AB macrolide** - eritromicina, oleandomicina, spiramicina, roxitromicina, diritromicina, claritromicina, fluritromicina, azitromicina; sinergistine.
- **AB lincomocine (lincosamide)** - lincomicina, clindamicina
- **AB glicopeptidice** - vancomicina, teicoplanina, daptomicina
- **AB cu spectru larg** - tetraciline, amfenicoli
- **Grupul rifampicinei**
- **AB polipeptidice** – polimixine și bacitracina

Chimioterapice antimicrobiene :

- a) **Chinolone și fluoroquinolone;**
- b) **Sulfamide antibacteriene;**

- c) *Diaminopirimidine: trimetoprim;*
- d) *Derivați de nitrofuran;*
- e) *Derivați de chinolină;*
- f) *Derivați de imidazol;*
- g) *Derivați de formaldehidă;*
- h) *Alte structuri: acid mandelic, dapsona, mesalazina;*
- i) *Alte antimicrobiene: linezolid, spectinomycină, fosfomicină, acid fusidic.*

1.3. SPECTRUL ANTIMICROBIAN

Totalitatea microorganismelor sensibile la un antibiotic sau chimioterapic reprezintă spectrul antimicrobian al acestuia. Din punct de vedere al spectrului antimicrobian, antibioticele și chimioterapicele antimicrobiene pot fi clasificate în:

- AB și CT cu *spectru îngust de tip benzilpenicilină*, active pe coci gram-pozitiv, coci gram-negativ, bacilii gram-pozitiv;

În această grupă se încadrează și penicilinele antistafilococice; penicilinele antipseudomonas; macrolidele de tip eritromicina; lincosamide: vancomicina, clindamicina.

- AB și CT cu *spectrul îngust de tip streptomycină* (streptomicina, gentamicina, amikacina, polimixinele, etc.), active pe coci gram pozitiv, coci gram negativ, bacili gram negativ;

- AB și CT cu *spectru larg*, de tip tetraciclină (tetraciclina, cloramfenicol); aminopeniciline; cefalosporine. Spectrul antimicrobian cuprinde: coci și bacili gram pozitiv și gram negativ, spirochete, micoplasme, rickettsii, chlamidii.

Spectrul antimicrobian inițial al antibioticelor și chimioterapicelor s-a îngustat în timp prin dezvoltarea rezistenței diferitelor bacterii. Astfel, în prezent 80% din tulpinile de stafilococ auriu sunt rezistente la benzilpenicilină, majoritatea tulpinilor de bacili gram negativ și unele tulpini de bacil tuberculos sunt rezistenți la streptomycină.

În tabelul nr.XVII.1 sunt prezentați agenții biologici patogeni pentru om, infecțiile produse de aceștia, antimicrobienele de elecție și de alternativă utile în situațiile respective.

TABELUL XVII.1

Agenți biologici patogeni pentru om, antimicrobiene de elecție și de alternativă utile în infecțiile produse de aceștia.

(după Dobrescu D., 1989 și Stroescu V., 2001, modificat)

| <i>Agentul patogen</i> | <i>Chimioterapice de elecție</i> | <i>Alternativă</i> |
|---|---|--|
| COCI GRAM-POZITIVI | | |
| <u>Streptococcus pyogenes</u> grupe A,C,G (angină, scarlatină, erizipel, flegmon, otită, septicemie, sinuzită, bronhopneumonie, febră puerperală) | ampicilină amoxicilină | macrolide cefalosporină (I) clindamicina vancomicina |
| <u>Streptococcus viridans</u> (endocardită subacută, sinuzită, septicemie) | benzilpenicilină ± gentamicină | ceftriaxonă vancomicină |
| <u>Streptococcus faecalis</u> (Enterococcus) (endocardită subacută, infecții biliare și urinare, peritonită, septicemie) | ampicilină (+ gentamicină în infecții grave) | vancomicină (+ gentamicină în endocardite) ciprofloxacina sau alte fluorochinolone antibacteriene |

TABELUL XVII.1 (continuare)

| Agentul patogen | Chimioterapice de elecție | Alternativă |
|--|--|---|
| <u>Streptococcus pneumoniae</u> (pneumonie, meningită, sinuzită, otită, bronșită, septicemie) | <u>sensibil la penicilină</u> benzilpenicilină amoxicilină | cefalosporină (I) trimetoprim-sulfametoxazol macrolide clindamicină cloramfenicol |
| | <u>rezistent la penicilină</u> ceftriaxonă sau cefotaximă vancomicină (+ rifampicină în infecții grave) | cloramfenicol clindamicină |
| <u>Staphylococcus aureus</u> (infecții cutanate, furuncul, osteomielită, pneumonie, mastită, meningită, enterocolită post-AB, abcese metastatice multiple) | <u>sensibil la meticilină</u> oxacilină | vancomicină cefalosporină (I) clindamicină eritromicină |
| | <u>rezistent la meticilină</u> vancomicină | teicoplanină ciprofloxacină trimetoprim-sulfametoxazol + rifampicină |
| COCI GRAM-NEGATIVI | | |
| <u>Neisseria gonorrhoeae</u> (uretrită, prostatită, epididimită, vulvo-vaginită, conjunctivită la nou- născuți, endocardită, salpingită, septicemie) | <u>sensibili la penicilină</u> ampicilină, amoxicilină sau benzilpenicilină + probenecid | ceftriaxonă sau cefiximă doxiciclină ciprofloxacină |
| | <u>rezistent la penicilină</u> ceftriaxonă sau cefiximă | spectinomycină ciprofloxacină |
| <u>Neisseria meningitidis</u> (faringită, laringotraheobronșită, meningită, sinuzită, otită, artrită, conjunctivită, septicemie) | benzilpenicilină rifampicină (purători) | ceftriaxon sau cefotaximă cloramfenicol trimetoprim-sulfametoxazol |
| BACILI GRAM-POZITIVI | | |
| <u>Bacillus anthracis</u> (cărbune cutanat, digestiv) | benzilpenicilină | eritromicină tetraciclină sau doxiciclină cefalosporină (I) cloramfenicol |
| <u>Corynebacterium diphtheriae</u> (angină difterică, toxemie, miocardită, polinevrită) | eritromicină | benzilpenicilină clindamicină cefalosporină (I) |
| <u>Listeria monocytogenes</u> (meningoencefalită granulomatoasă septică la prematuri și nou-născuți) | ampicilină sau benzilpenicilină ± gentamicină | trimetoprim-sulfametoxazol eritromicină tetraciclină |
| <u>Clostridium perfringens</u> gangrenă gazoasă, septicemie) | benzilpenicilină | cefoxitină cefotetan sau ceftizoximă clindamicină, cloramfenicol doxiciclină, imipenem |
| <u>Clostridium tetani</u> (tetanos) | benzilpenicilină | vancomicină clindamicină doxiciclină |

TABELUL XVII.1 (continuare)

| <i>Agentul patogen</i> | <i>Chimioterapice de elecție</i> | <i>Alternativă</i> |
|--|--|--|
| <u>Clostridium difficile</u> | metronidazol vancomicină | |
| BACILI GRAM-NEGATIVI | | |
| <u>Brucella</u> (bruceloză) | tetracilină sau doxicilină + gentamicină streptomycină sau rifampicină | streptomycină + cloramfenicol sau trimetoprim-sulfametoxazol |
| <u>Enterobacter sp.</u> (infecții urinare, septicemie) | aminoglicozidă imipenem | penicilină cu spectru lărgit trimetoprim-sulfametoxazol ciprofloxacină |
| <u>Escherichia coli</u> infecții urinare infecții biliare infecții intestinale septicemii | trimetoprim-sulfametoxazol ciprofloxacină ampicilină + aminoglicozidă cefalosporină (I) | penicilină cu spectru lărgit + + inhibitori de betalactamază aztreonam |
| <u>Haemophylus influenzae</u> (infecții mixte ale pneumoniilor virale, bronșită, meningită) | ceftriaxonă sau cefotaximă trimetoprim-sulfametoxazol cloramfenicol amoxicilină-clavulanat | doxicilină cefuroximă axetil ciprofloxacină aztreonam azitromicină |
| <u>Bordetella pertusis</u> (tuse convulsivă) | eritromicină | ampicilină trimetoprim-sulfametoxazol |
| <u>Klebsiella pneumoniae</u> (pneumonie, colangită, infecții cutanate, infecții urinare, septicemii) | cefalosporină (I) (± aminoglicozidă în infecții grave) | aminoglicozidă piperacilină sau mezlocilină (± aminoglicozidă) amoxicilină-clavulanat aztreonam imipenem trimetoprim-sulfametoxazol sau ciprofloxacină (infecții urinare) |
| <u>Legionella pneumophila</u> | eritromicină (± rifampicină) | ciprofloxacină azitromicină sau claritromicină tetracilină trimetoprim-sulfametoxazol |
| <u>Proteus mirabilis</u> (colangită, infecții urinare, infecții cutanate, septicemii) | ampicilină sau amoxicilină | cefalosporină aminoglicozidă ciprofloxacină |
| <u>Proteus vulgaris</u> (colangită, infecții urinare, infecții cutanate) | aminoglicozidă cefalosporină (III) | amoxicilină-clavulanat aztreonam imipenem |
| <u>Campylobacter jejuni</u> | ciprofloxacină eritromicină | tetracilină clindamicină azitromicină sau claritromicină |
| <u>Pseudomonas aeruginosa</u> (infecții urinare, septicemii) | peniciline antipseudomonas (+ aminoglicozidă în infecții grave) cefalosporine ciprofloxacină (infecții urinare) | aztreonam sau imipenem (+ aminoglicozidă în infecții grave) ceftazidimă + aminoglicozidă ciprofloxacină + penicilină antipseudomonas sau aminoglicozidă (infecții grave) |

TABELUL XVII.1 (continuare)

| <i>Agentul patogen</i> | <i>Chimioterapice de elecție</i> | <i>Alternativă</i> |
|---|---|--|
| <u>Salmonella typhi</u> (febră tifoidă și paratifoiză) <u>Alte salmonele</u> (toxiinfecții alimentare) | ciprofloxacină ceftriaxonă trimetoprim-sulfametoxazol | ampicilină cloramfenicol |
| <u>Serratia</u> (infecții urinare, septicemii la organisme cu apărare redusă, meningite) | imipenem cefoxitimă, cefotetan sau cefalosporină (III) penicilină cu spectru largit + + aminoglicozidă | aztreonam penicilină antipseudomonas + + inhibitori de betalactamază |
| <u>Shigella</u> (dizenteria bacteriană) | ciprofloxacină | trimetoprim-sulfametoxazol ampicilină |
| <u>Vibrio cholerae</u> (holera) | tetraciclină sau doxiciclină ciprofloxacină | trimetoprim-sulfametoxazol |
| <u>Yersinia pestis</u> (pesta) | streptomicină ± tetraciclină | doxiciclină ciprofloxacină cloramfenicol |
| <u>Bacteroides</u> (infecții respiratorii, infecții digestive) | cefoxitimă penicilină antipseudomonas (+ inhibitori de betalactamază) imipenem | |
| MICROBACTERII | | |
| <u>Mycobacterium tuberculosis</u> (tuberculoza) | izoniazidă rifampicină pirazinamidă etambutol (polichimioterapie) streptomicină | antituberculoase minore |
| <u>Mycobacterium leprae</u> (lepra) | dapsonă + rifampicină | clofazimină ofloxacină |
| ACTINOMICETE | | |
| <u>Actinomyces israeli</u> (actinomicoza) | benzilpenicilină ampicilină | tetraciclină sau doxiciclină eritromicină |
| <u>Nocardia</u> (nocardioză) | trimetoprim-sulfametaxazol tetraciclină | amikacină minocilină ceftriaxonă imipenem |
| TREPONEME ȘI MICROPLASME | | |
| <u>Borrelia recurrentis</u> (febră recurentă) | doxiciclină | eritromicină benzilpenicilină |
| <u>Treponema pallidum</u> (sifilis) | benzilpenicilină | ceftriaxonă tetraciclină sau doxiciclină cloramfenicol eritromicină |
| <u>Leptospira</u> (leptospiroze, icter, nefrită interstițială, meningită) | benzilpenicilină | tetraciclină sau doxiciclină |

TABELUL XVII.1 (continuare)

| <i>Agentul patogen</i> | <i>Chimioterapice de elecție</i> | <i>Alternativă</i> |
|--|--|---|
| <u>Mycoplasma pneumoniae</u> (pneumonie atipică primară) | eritromicină doxiciclină | azitromicină, claritromicină |
| RICKETTSII, CHLAMIDII | | |
| <u>Rickettsia</u> (tifos exantematic, febră butonoasă, febra Q, tromboză, gangrenă, encefalită) | doxiciclină cloramfenicol | |
| <u>Chlamydia psittaci</u> | tetracilină sau doxiciclină | cloramfenicol |
| <u>Chlamydia trachomatis</u> (trahom, conjunctivită cu incluziuni, uretrită, cervicită, salpingită neonococică) | teracilină sau doxiciclină | eritromicină azitromicină sau claritromicină trimetoprim-sulfametoxazol ofloxacină |
| <u>Pneumocystis carinii</u> | trimetoprim-sulfametaxazol clindamicină | trimetoprim-dapsonă clindamicină-primachină pentamidină |
| VIRUSURI | | |
| <u>Herpes simplex</u> (cheratită) | aciclovir trifluridină (keratoconjunctivită) | idoxuridină foscarnet |
| <u>Herpes zoster</u> | aciclovir | vidarabină famciclovir foscarnet |
| <u>Virus cytomegalic</u> | ganciclovir | foscarnet |
| <u>Influenza A</u> | amantadina | rimantadina |
| <u>Virusuri respiratorii sincitiale</u> | ribavirina | |
| <u>Virusul papilomei umane</u> | interferon alfa | |
| <u>HIV</u> | zidovudină ± didanozină zalcitabină saquinavir | didanozină stavudină |
| FUNGI | | |
| <u>Blastomyces dermatidis</u> | ketoconazol itraconazol | amfotericină B |
| <u>Coccidioides immitis</u> | amfotericină B fluconazol | itraconazol |
| <u>Hystoplasma capsulatum</u> | ketoconazol amfotericina B | itraconazol fluconazol |
| <u>Paracoccidioides brasiliensis</u> | ketoconazol itraconazol | amfotericină B apoi sulfamidă |
| <u>Sporotrix schenckii</u> | iod (forma cutanată) amfotericină B | itraconazol |
| <u>Aspergillus sp.</u> | amfotericină B | itraconazol |

TABELUL XVII.1 (continuare)

| Agentul patogen | Chimioterapice de elecție | Alternativă |
|--------------------------------|---|-------------|
| <u>Candida albicans</u> | ketoconazol fluconazol nistatină (infecții superficiale) amfotericină B ± flucitozină (infecții profunde) | itraconazol |
| <u>Cryptococcus neoformans</u> | amfotericină B ± flucitozină fluconazol | |

1.4. MOD DE ACȚIUNE

Antibioticele și chimioterapicele antimicrobiene pot acționa asupra microorganismelor patogene, *bactericid* sau *bacteriostatic*.

Acțiunea *bactericidă* constă în intoxicarea ireversibilă a germenilor microbieni la concentrațiile minime inhibitorii (sau ceva mai mari) de către chimioterapice.

Acțiunea bactericidă poate fi:

- bactericidă absolută – afectează germenii atât în stare de repaus cât și în faza de multiplicare: polimixinele;
- bactericid degenerativă – afectează germenii numai în faza de multiplicare : peniciline, cefalosporine, aminoglicozide.

Acțiunea *bacteriostatică* constă în inhibarea multiplicării germenilor. Germenii pot fi omorâți *in vivo* ca urmare a intervenției mecanismelor de apărare ale organismului.

Au mecanism de acțiune bacteriostatic: sulfamidele, tetraciclinele, cloramfenicolul, macrolidele, lincosamidele.

Aminoglicozidele și fluorochinolonele pot avea și un *efect postantibiotic antimicrobial*, caracterizat prin menținerea efectului la concentrații minime subinhibitorii (acest efect este datorat împiedicării sintezei proteinelor bacteriene și permite administrarea acestor substanțe la intervale de timp mai mari decât cele determinate de concentrația plasmatică eficace).

Mecanismele de acțiune la nivelul celulei bacteriene sunt următoarele:

- a) acțiune asupra peretelui celular (inhibarea sintezei peptoglicanului care intră în constituția peretelui bacterian): betalactamine, vancomicină;
- b) acțiune asupra membranei citoplasmatică (modifică bariera osmotică a membranei bacteriilor gram-negativ, care pierd constituenți citoplasmatici și mor) – polimixinele;
- c) inhibarea sintezei proteice ribozomale prin legarea de subunitățile:
 - 30S: tetracicline;
 - 50S: cloramfenicol, macrolide, lincosamide;
 - interferența dintre subunitățile 30S și 50S: aminoglicozide;
- d) acțiune la nivelul aparatului nuclear prin :
 - inhibarea ARN polimerazei ADN-dependență și blocarea sintezei ARN-mesager urmată de scăderea sintezei proteinelor ribozomale: rifampicina;
 - inhibarea ADN girazei bacteriene, enzimă care supraspiralizează ADN, blocând astfel diviziunea celulară: acidul nalidixic și fluorochinolonele;
 - acțiune competitivă cu metaboliții omologi: cotrimoxazol;
 - efect toxic asupra ADN: metronidazol.

- Antibioticele și chimioterapicele cu efect bacteriostatic la doze terapeutice sunt utilizate în:
- infecții ușoare sau medii;
 - bolile ciclice cu tendință spontană la vindecare, deoarece după oprirea multiplicării bacteriilor organismul declanșează mecanisme proprii de apărare antiinfecțioasă.
- Antibioticele bactericide se utilizează în următoarele situații:
- infecții bacteriene cu focare greu sterilizabile (endocardite, osteomielite, tromboflebite, tuberculoză);
 - infecții bacteriene cronice sau cu tendință la cronicizare (angiocolite, pielonefrite, metroanexite, etc.);
 - pacienți imunodeprimați .

1.5. REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPICE

Rezistența microbială reprezintă capacitatea microorganismelor patogene de a se menține în stare activă și de a se multiplica în prezența AB și CT.

Rezistența poate fi:

- a) *Naturală* – este determinată genetic și reprezintă capacitatea microorganismelor de a se multiplica și dezvolta în prezența unui anumit antibiotic sau chimioterapic.

Exemplu: bacilul Koch a fost și a rămas rezistent la benzilpenicilină.

- b) *Dobândită* – poate fi de natură genetică și negenetică.

Rezistența *dobândită genetic*, constă în apariția și selectarea de germeni rezistenți la AB și CT. Poate să apară prin transfer cromozomial (fenomen mai puțin frecvent) sau prin transfer extracromozomial, prin achiziție de plasmide (cel mai frecvent mecanism de apariție a rezistenței)

Rezistența prin *transfer cromozomial* are următoarele caracteristici:

- mutațiile cromozomiale survin spontan sau sunt induse de agenți mutageni;
- mutațiile în genomul bacterian apar prin schimbarea unui singur nucleotid din molecula de ADN, sau prin transpoziția unor secvențe mai mari de nucleotide;
- se poate instala brusc, (independent de concentrația antibioticului sau chimioterapicului) sau lent, prin mutații succesive (fenomen dependent de concentrația antibioticului sau chimioterapicului).

Rezistența prin *transfer extracromozomial* are următoarele caracteristici :

- transmiterea se face prin intermediul plasmidelor, care sunt elemente extracromozomiale (molecule circulante de ADN bacterian autonom) prezente în citoplasma bacteriană.

Transmiterea plasmidelor de la o bacterie la alta se face prin:

- conjugare – fenomen frecvent pentru bacili gram-negativi (E. coli, Serratia, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas);
- traducere prin intermediul bacteriofagilor (Staphilococcus aureus și unii colibacili);
- transformare (materialul plasmidic este preluat direct de alt microorganism, în urma distrugerii unei bacterii)

Rezistența mediată plasmidic apare în următoarele grupe de AB și CT: beta lactamine (peniciline, cefalosporine), macrolide tip eritromicină și lincosamide, aminoglicozide, antibiotice cu spectru larg, sulfamide antibacteriene și trimetoprim.

Caracterul rezistenței poate fi încrucișat între grupe chimice diferite de AB și CT.

Rezistența de *natură negenetică* este dată de starea metabolică inactivă (ex: existența bacteriilor sub formă de „persisteri”, care pot supraviețui în prezența chimioterapicelor bactericide, deși sunt sensibile la acestea (tuberculoză, lepră, bruceloză, infecții stafilococice) și de pierderea structurii țintă pentru un medicament (ex: trecerea bacteriilor în formă L (protoplaști) lipsite de perete celular care pot apare în cursul tratamentului cu peniciline sau cefalosporine).

Mecanismele biochimice ale rezistenței naturale și dobândite sunt următoarele:

- a) *producerea de enzime care inactivează AB și CT* - cele mai numeroase enzime inactivatoare sunt betalactamazele care desfac inelul betalactam al betalactaminelor, anulându-le astfel acțiunea antibacteriană. Betalactamazele pot fi:
 - exoenzime secretate de coci gram pozitiv (stafilococ), bacili gram pozitiv, coci gram negativ (inactivează penicilinele naturale, aminopenicilinele, carboxipenicilinele, ureidopenicilinele și cefalosporinele din generația I).
 - endoenzime produse de bacili gram negativ și care se împart în 6 clase :
 - clasa I secretată de piocianic, Enterobacter, Serratia;
 - clasele II, III, IV, V – secretate de majoritatea celorlalți bacili gram negativ aerobi;
 - clasa VI – secretată de Bacteroides fragilis.
- b) *scăderea permeabilității bacteriei pentru antibiotic* la nivelul peretelui bacterian sau membranei citoplasmatică;
- c) *producerea de enzime modificate* (polimeraze, transpeptidaze, carboxipeptidaze), care limitează sau anulează acțiunea antibacteriană a antibioticului exercitată la nivelul enzimei „țintă”;
- d) *alterarea țintei extracelulare* (prin modificarea proteinelor ribozomale);
- e) *creșterea sintezei de APAB*, care anulează efectul de inhibare competitivă a sulfamidelor

1.6. FARMACOCINETICĂ

AB și CT diferă între ele prin proprietățile farmacocinetice, proprietăți care le influențează profilul farmacoterapic și farmacografic.

Absorbția și implicit biodisponibilitatea AB și CT pe diferite căi influențează calea de administrare a acestora. Administrarea orală este cea mai avantajoasă și se pretează a fi folosită în infecțiile ușoare și medii, dar nu toate substanțele ating concentrații plasmatice eficiente pe această cale. Astfel, din punct de vedere al gradului de absorbție după administrare orală, AB și CT se clasifică în:

- Substanțe care se absorb bine oral și care pot fi administrate pe această cale: *penicilina V, aminopenicilinele, penicilinele antistafilococice, unele cefalosporine, macrolidele, antibioticele cu spectru larg (tetraciclina în special din generația a II a, amfenicoli), fluorchinolone, sulfamide antimicrobiene și asociația trimetoprim-sulfamide.*
- Substanțe cu absorbție orală redusă, inactive pe această cale (concentrațiile sistemice realizate sunt ineficace terapeutic): *penicilinele antipseudomonas și penicilinele active pe enterobacteriaceae, majoritatea cefalosporinelor din generația II și III, carbapenemi, monobactami, aminoglicozide.*

Transportul AB și CT în sânge se poate face în formă legată de proteinele plasmatice sau liber dizolvate în plasmă. În cazul substanțelor care se leagă în procent mare de proteinele plasmatice, latența acțiunii și durata acțiunii farmacodinamice este mare.

Exemplu:

Ceftriaxona, cefalosporină din generația a III-a, se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 90-95%, având un T_{1/2} mediu de 7 ore, fapt care permite administrarea de 1-2 ori pe zi comparativ cu cefoxitina, cefalosporină din generația a II-a, care se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 73%, are un T_{1/2} mediu de 0,75 ore și se administrează de 3 ori pe zi (la interval de 8 ore).

Difuziunea în diverse țesuturi și lichide biologice este caracteristică pentru fiecare substanță. Realizarea și menținerea unei concentrații optime la locul infecției este un alt parametru important care trebuie cunoscut în cazul utilizării AB și CT antimicrobiene.

Afinitatea electivă pentru un anumit țesut imprimă indicațiile terapeutice ale AB și CT, astfel: lincomicina se concentrează electiv în țesutul osos și datorită acestei particularități se utilizează în tratamentul osteomielitei.

Difuziunea și concentrarea antibioticelor în anumite țesuturi: bilă, căi urinare, LCR, cavități seroase, focare septice închise sau nevascularizate permite utilizarea lor în infecții cu aceste localizări. Din punct de vedere al concentrării la aceste niveluri și al utilității terapeutice, se disting:

- AB cu difuziune și concentrare în formă activă în vezica biliară: aminopenicilinele (ampicilina, amoxicilina), rifampicina, antibiotice cu spectru larg (tetraciclina, doxiciclina), cefalosporine din generațiile II și III (cefamandol, ceftriaxon, cefoperazon, etc.);
- AB cu concentrare urinară în formă activă: sulfamide antimicrobiene, cotrimoxazol, chinolone și fluorochinolone, aminopeniciline, etc.;
- AB care difuzează în LCR și realizează concentrații active: rifampicină, cloramfenicol, cefalosporinele din generația a III-a, fluorochinolone.

În focarele septice închise, AB nu pătrund, de aceea este necesar drenajul chirurgical.

Biotransformarea AB și CT se poate face la metaboliți inactivi (pentru majoritatea substanțelor) sau la metaboliți activi farmacodinamic (rifampicina și cefalosporinele). Importanță prezintă faptul că inactivarea unor antibiotice, cum este cloramfenicolul care se biotransformă prin glucuronoconjugare în ficat, nu se poate realiza la nou-născut datorită imaturității sistemelor enzimatice. Administrarea lui la femeia însărcinată sau la nou născut poate produce sindrom cenușiu letal.

Epurarea AB și CT pe cale renală ridică probleme în caz de insuficiență renală, deoarece în această situație prin scăderea clearance-ului renal, crește timpul de înjumătățire și concentrația plasmatică poate crește până la valori toxice. În acest caz, dozele și intervalul dintre doze se stabilesc în funcție de valoarea creatininemiei sau în funcție de clearance-ul creatininei. În general, dozele se reduc în caz de insuficiență renală, pentru:

- aminoglicozide: streptomycină, gentamicină, amikacină, tobramicină, netilmicină;
- antibiotice glicopeptidice: vancomicina, teicoplanina;
- antibiotice polipeptidice: polimixina B, colistina.

1.7. FARMACOTOXICOLOGIE

Reacțiile adverse produse de AB și CT se pot clasifica după mecanismul de producere în reacții adverse toxice, alergice și bacteriologice.

- Reacțiile adverse *toxice* sunt datorate substanței active ca atare sau produșilor rezultați prin biotransformare și apar mai ales în condiții de supradozare absolută sau relativă. În această categorie de reacții adverse se încadrează:
 - efecte ototoxice produse de AB aminoglicozidice și vancomicină;
 - leziuni renale date de AB aminoglicozidice, vancomicină, polimixine, cefaloridină;
 - efecte neurotoxice (cu convulsii) care apar la administrarea unor doze mari de benzilpenicilină;
 - icter produs de sulfamide, rifampicină, eritromicină estolat;
 - toxicitate hepatică dată de tetraciline;
 - toxicitate sanguină cu anemie aplastică produsă de cloramfenicol și sulfamide.
- Reacțiile *alergice* sunt produse frecvent de peniciline, cefalosporine, clindamicină și sulfamide antibacteriene și sunt favorizate de aplicarea locală pe piele și mucoase și de terenul individual atopic.

Alergia se poate manifesta prin erupții cutanate, inflamații ale mucoaselor, febră, eozinofilie, șoc anafilactic.

- Reacțiile adverse *bacteriologice* apar datorită perturbării echilibrului florei bacteriene normale de către AB și CT, și constau în :
 - dismicrobism intestinal, care apare după administrarea AB cu spectru larg (tetraciline, cloramfenicol) și constă în distrugerea florei saprofite intestinale și selecționarea de germeni rezistenți. Se manifestă prin enterită stafilococică, candidoze;

- colita pseudomembranoasă cauzată de colonizarea intestinului cu *Clostridium difficile* și care apare după tratamentul cu clindamicină, lincamicină, aminopeniciline, cefalosporine; în aceste situații apare și hipovitaminoză B și K.
 - bacterioliza masivă care apare în cazul utilizării dozelor mari de AB la începutul unui tratament și poate duce la șoc, colaps. De exemplu, în tratamentul sifilisului cu doze mari de peniciline apare reacția Herxheimer, datorită endotoxinelor eliberate prin liza treponemelor.
- AB și CT antibacteriene pot diminua răspunsul imun, datorită eradicării rapide a infecției.

1.8. FARMACOTERAPIE

Administrarea AB și CT antimicrobiene trebuie să țină cont de următoarele aspecte:

- a) **Alegerea medicamentelor** se face în funcție de tipul și gravitatea infecției:
 - în infecții acute sau cronice este necesară identificarea agentului patogen pe baza antibiogrammei;
 - în urgențe (meningite, septicemii), antibioterapia se instituie înaintea rezultatelor de laborator pe baza indicațiilor date de semnele clinice, cunoștințele privind sensibilitatea agenților patogeni întâlniți în mediul unde a apărut infecția, date privind frecvența localizării infecțiilor acute produse de diverși agenți patogeni.
- b) De regulă pentru tratarea unei infecții există **AB sau CT de primă alegere (de elecție) și de alternativă** dacă medicamentul de elecție nu este suportat de bolnav (exemplu: în cazul existenței unei alergii la betalactamine se aleg medicamente de alternativă: macrolide sau tetraciclone). În tabelul nr. XIII-1 sunt indicate medicamentele de elecție și de alternativă utilizate în principalele infecții produse de microorganisme;
- c) Se pot folosi **AB și CT bacteriostice sau bacteriostatice**. **Bactericidele** sunt indicate în:
 - infecții grave cu localizări greu accesibile;
 - la persoane imunodeprimite ca urmare a unor boli (HIV), sau ca urmare a unor tratamente (corticosteroizi, antitumorale, radioterapie);
 - la bolnavi cu organism debilitat (bătrâni, nou-născuți, prematuri);
 - infecții cu evoluție subacută.

Bacteriostaticele se utilizează în:

- infecțiile ușoare și medii;
 - la persoane cu sistem imun competent.
- d) **Dozele** se aleg în funcție de localizarea infecției, agenul microbial și sensibilitatea lui la AB și CT, reacțiile adverse ale medicamentului, particularitățile bolnavului (insuficiența renală, hepatică, etc.);
 - e) Se urmărește realizarea unei **concentrații optime de AB sau CT** la nivelul focarului infecțios, ținând cont de sistemul imun al organismului tratat (competent sau deficitar) și de localizarea infecției. Atenție deosebită se acordă în cazul organismelor imunodeprimite la care este necesară realizarea unei concentrații mari de AB sau CT și infecțiilor cu localizare meningeală și în țesuturi cu vascularizație redusă (ochi, prostată). De exemplu, în meningite bacteriene, cloramfenicolul traversează bariera hematoencefalică, penicilinele antistafilococice, clindamicina și lincomicina difuzează la nivelul oaselor și sunt utile în osteomielite stafilococice.
 - f) **pH-ul optim la locul infecției** este influențat de proprietățile fizicochimice ale unei substanțe. De exemplu penicilinele, acidul nalidixic, nitrofurantoina, sunt eficiente la pH ușor acid 5,0 – 6,5; aminoglicozidele, macrolidele și lincosamidele sunt eficiente la pH alcalin 7,5 – 8,5.
 - g) **Calea de administrare și forma farmaceutică** sunt condiționate de localizarea și gravitatea infecției, de particularitățile farmacocinetice ale substanței, de starea fiziologică sau patologică a bolnavului. Calea de administrare orală este cea mai comodă și este

utilizată în cazul infecțiilor ușoare și medii. În acest caz sunt preferate AB și CT cu biodisponibilitate orală bună cum ar fi: aminopeniciline, macrolide, tetraciclone din generația a doua, fluorochinolone etc. În infecții severe (septicemii, endocardite, abcese cerebrale) administrarea se face injectabil. De asemenea AB și CT cu biodisponibilitate orală mică: aminoglicozide, vancomicină, cefalosporine din generația II și III, imipenem, aztreonam se administrează parenteral. În cazul administrării parenterale se ține cont de incompatibilitățile care pot apărea la asocierea in vitro a două substanțe medicamentoase.

- h) **Durata tratamentului** este influențată de situația clinică. De exemplu în gonoree ne-complicată se poate administra o singură doză de spectinomycină, 2g i.m iar în osteomielite stafilococice durata tratamentului este de 6 săptămâni.
- i) Utilizarea **AB și CT în sarcină** se face cu prudență, deoarece multe substanțe traversează bariera placentară realizând concentrații mari în lichidul fetal. Este contraindicată administrarea de:
- Aminoglicozide (streptomycină și kanamicina), datorită potențialului nefrototoxic și ototoxic;
 - tetraciclone, deoarece se acumulează în oase și mugurii dentari, producând tulburări de creștere și colorarea dinților; pentru mamă sunt hepatotoxice;
 - amfenicoli, deoarece pot produce leucopenie reversibilă, aplazie medulară ireversibilă la făt și sindrom gri la nou-născut;
 - fluorochinolonele, deoarece în studiile efectuate pe animale de laborator s-a dovedit acumularea lor în cartilajele de creștere, ceea ce antrenează artropatii ireversibile;
 - sulfamidele antimicrobiene, în primul trimestru de sarcină s-au dovedit a fi teratogene la animale de laborator, iar în ultimul trimestru pot produce hiperbilirubinemie cu icter nuclear și hemoliză la nou-născuți cu deficit în glucozo 6 fosfat dehidrogenază.
- j) Utilizarea AB și CT **local** (topic) este utilă în infecții cutanate și dermatoze infecțioase, arsuri infectate, infecții bacteriene ale căilor aeriene superioare (sub formă de aerosoli), instilații locale. Pentru a putea fi utilizat topic, un AB sau CT trebuie să îndeplinească anumite condiții:
- să nu fie iritant pentru țesuturi;
 - să nu prezinte capacitate alergizantă mare;
 - rezistența să se instaleze rar;
 - spectrul antimicrobian să fie cât mai larg;
 - să nu se absoarbă sistemic după aplicarea locală pe piele sau pe mucoase.

1.9. ASOCIEREA AB ȘI CT

De regulă asocierea AB și CT antimicrobiene se face doar în infecții grave, având ca scop lărgirea spectrului antimicrobian, potențarea efectelor antibacteriene, întârzierea instalării rezistenței

➤ Situații în care este necesară asocierea AB și CT:

- a) Infecțiile acute, severe, cu germeni neidentificați (numai până la izolarea, identificarea și stabilirea sensibilității germeului) impun asocieri care să acopere un spectru antibacterian cât mai larg.
- b) În infecțiile severe multimicrobiene (2-3 germeni, eventual germeni aerobi și anaerobi) spectrul asocierii trebuie să fie cât mai larg. Exemplu: în peritonita prin perforație intestinală, agenții cauzali sunt bacili gram negativ aerobi (enterobacteriaceae) și germeni anaerobi (*Bacteroides fragilis*). În acest caz se asociază un chimioterapic activ pe anaerobi cum ar fi clindamicina, metronidazol, carbenicilină sau ticarcilină și o aminoglicozidă activă pe enterobacteriaceae.

- c) Pentru potențarea efectului antimicrobian în scopul sterilizării focarelor greu accesibile și împiedicarea selectării de mutanți rezistenți. De exemplu, asocierea penicilină G + streptomycină în endocardita cu *Str. viridans*; izoniazidă + rifampicină + etambutol în TBC.
- d) Pentru obținerea vindecării și sterilizării în boli transmisibile grave sau cronicizate. În pestă, tularemie, bruceloză se asociază tetraciclină + streptomycină + cotimoxazol.
- e) Pentru prevenirea micozelor postantibiotice în tratamentul cu AB cu spectru larg se asociază tetraciclină cu nistatin.

Dezavantajul asocierilor constă în apariția de microbi multirezistenți, creșterea frecvenței de apariție a reacțiilor adverse alergice și toxice, creșterea incidenței suprainfecțiilor și a costului tratamentului.

- Regulile asocierii AB și CT antimicrobiene, sunt următoarele:
 - AB și CT cu acțiune degenerativ bactericidă: penicilinele, cefalosporinele, streptomycină, se pot asocia între ele, rezultând un sinergism de adiție sau de potențare.
 - AB și CT bactericide absolute, polimixinele, pot fi asociate între ele, dar nu se asociază deoarece crește riscul reacțiilor adverse;
 - AB și CT cu același tip de reacții adverse (ototoxice, nefrotoxice, toxice hematologice, etc.) nu se asociază între ele deoarece crește riscul reacțiilor adverse);
 - asocierea AB și CT degenerativ bactericide cu cele bactericide absolute este utilă, deoarece apare un sinergism de potențare;
 - asocierea AB și CT cu acțiune degenerativ bactericidă cu AB și CT bacteriostatice nu se face deoarece apare antagonism.

2. PENICILINE

2.1. BAZE FARMACOLOGICE

2.1.1. Structură chimică

Penicilinele (penamii) sunt antibiotice naturale sau de semisinteză care au ca nucleu comun acidul 6-aminopenicililaminic. Acesta este format dintr-un inel tiazolidinic și un inel beta-lactamic, de aici provenind denumirea de antibiotice beta-lactamice.

2.1.2. Clasificare

Penicilinele se pot clasifica, după origine, în :

- **Peniciline naturale**, care după calea de administrare pot fi:
 - a) *Injectabile*:
 - cristalizate: benzilpenicilina;
 - săruri cu acțiune retard (peniciline depozit): procainbenzilpenicilina, benzatinbenzilpenicilina;
 - b) *Orale*: fenoximetilpenicilina, feneticilina
- **Peniciline de semisinteză**, care după spectrul antimicrobian se pot subclasa în:
 - a) *Peniciline antistafilococice*: oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, nafcilina;
 - b) *Peniciline cu spectru larg (aminopeniciline)* :
 - substanțe active ca atare: ampicilina, amoxicilina, epicilina, ciclacilina;
 - prodruguri: pivampicilina, bacampicilina, talampicilina;

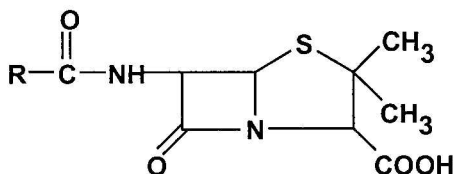
c) *Peniciline active față de Pseudomonas:*

- carboxipeniciline: carbenicilina, ticarcilina;

- ureidopeniciline: piperacilina, azlocilina;

d) *Peniciline active față de enterobacteriacee:*

- amidinopeniciline: mecilinam, pivmecilinam, temocilina.



| Denumirea | R |
|---|---|
| I. Peniciline naturale – sensibile la beta-lactamază | |
| <i>Penicilina G</i> | |
| <i>Penicilina V</i> | |
| II. Peniciline de semisinteză | |
| Peniciline antistafilococice | |
| <i>Meticilina</i> | |
| Izoxazolilpeniciline: <i>Oxacilina</i> ($R_1 = R_2 = H$) <i>Cloxacilina</i> ($R_1 = Cl$; $R_2 = H$) <i>Dicloxacilina</i> ($R_1 = R_2 = Cl$) | |
| <i>Nafcilina</i> | |
| Peniciline cu spectru lărgit | |
| Aminopeniciline: <i>Ampicilina</i> ($R_1 = H$) <i>Amoxicilina</i> ($R_1 = OH$) | |

Fig. XVII.1. Structurile chimice ale unor peniciline naturale și de semisinteză

2.1.3. Spectrul antimicrobian

Spectrul antimicrobian diferă în cadrul diverselor grupe de peniciline astfel:

- a) Peniciline naturale** (benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina) au spectru relativ îngust care cuprinde:
- coci grampozitiv, mai puțin stafilococul penicilinazosecretor;
 - coci gramnegativ;
 - bacili grampozitiv;
 - spirochete: treponema și leptospira;
 - actinomicete.
- b) Peniciline antistafilococice** – au spectrul antimicrobian asemănător penicilinelor naturale cu două excepții:
- sunt active pe stafilococi penicilinazosecretori;
 - activitatea pe ceilalți germeni este mai slabă comparativ cu benzilpenicilina.
- c) Peniciline cu spectrul lărgit, aminopeniciline**, (ampicilina, amoxicilina) au spectrul asemănător benzilpenicilinei, dar cuprind în plus bacili gramnegativ (excepție *Pseudomonas* la care majoritatea tulpinilor au devenit rezistente).
- d) Peniciline active pe *Pseudomonas*** cuprind în spectrul antimicrobian:
- bacterii grampozitiv (coci și bacili);
 - bacili gramnegativ, inclusiv majoritatea tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa*.
- e) Peniciline active față de enterobacteriaceae** au spectrul antimicrobian îngust care cuprinde numai acest tip de bacterii.

2.1.4. Mecanismul acțiunii antibacteriene

Mecanismul acțiunii antibacteriene este **bactericid de tip degenerativ**, penicilinele fiind active numai în faza de proliferare a germenilor.

La nivel molecular, **mecanismele** de acțiune posibile sunt:

- legare de proteinele membranare PBP („penicilin binding proteins”), care servesc drept receptori specifici pentru beta-lactamine. Aceste proteine variază în cadrul diferitelor grupe de bacterii, dar conțin în structura lor transpeptidaze care intervin în formarea peretelui bacterian și implicit a septului în cursul diviziunii.
- legarea covalentă a penicilinelor de transpeptidazele care asigură soliditatea peretelui bacterian;
- activarea unor enzime autolitice: autolizine, mureinhidrolaze.

2.1.5. Rezistența bacteriană

Rezistența bacteriană la peniciline poate fi:

- a) naturală** – imprimată de caracteristicile genetice ale microorganismelor

Exemplu: bacili gram-negativi posedă o membrană fosfolipidică situată la suprafața exterioră a peretelui celular prin care penicilinele naturale nu pot pătrunde pentru a se lega de receptorii specifici PBP. Penicilinele cu spectrul larg (ampicilina, amoxicilina), penicilinele anti-*pseudomonas* (carbenicilina) au molecula hidrofilă și pot fi active pe aceste microorganisme.

- b) dobândită**, care apare prin mai multe mecanisme:

- prin secreție de beta-lactamaze (penicilinaze), enzime care desfac legătura amidică din inelul beta-lactamic, inactivând astfel antibioticul;

Exemple: *Stafilococul auriu* secretă extracelular o penicilinază care inactivează benzilpenicilina (enzima litică este inductibilă, mediată plasmidic); beta-lactama-

zele din calsa 3, enzime constitutive, mediate plasmidic de diferite clase de bacterii gram-negative: Enterobacteriaceae, H. influenzae, Pseudomonas aeruginosa și Neisseria gonorrhoeae și cele din clasa a 4-a secretate de Klebsiella duc la instalarea rezistenței acestor germeni;

- prin modificarea receptorilor membranari specifici:

Exemplu: pneumococii rezistenți la peniciline prezintă proteine receptoare modificate care nu mai pot lega antibioticul.

2.1.6. Farmacotoxicologie

Reacțiile adverse provocate de peniciline sunt:

a) Reacții alergice

Penicilinele au *potențial alergizant* foarte mare, frecvența reacțiilor alergice fiind de 1-10% din bolnavii tratați cu peniciline.

Manifestările alergice cele mai frecvente sunt urticarie și eritem cutanat (aproximativ 60% din totalul reacțiilor alergice). La bolnavi cu mononucleoză infecțioasă și mai ales în cazul administrării ampicilinei apar rash cutanat, eritem scarlatiform, morbiliform, maculopapulos. Reacții alergice mai rare, sunt: erupții purpurice, buloase, sindrom Stevens- Johnson, boala serului, nefrită interstițială; cea mai gravă reacție alergică este șocul anafilactic și are frecvența de 0,02%-10% din cazuri (evoluția este letală).

Riscul de apariție a reacțiilor alergice este crescut în următoarele condiții:

- administrarea antibioticului la persoane cu antecedente alergice;
- benzilpenicilina are capacitatea antigenică foarte mare, imprimată de substanța ca atare, sau datorată impurităților conținute;
- procainbenzilpenicilina eliberează procaina cu potențial alergizant crescut;
- ampicilina este puternic sensibilizantă producând frecvent erupții cutanate;
- aplicarea locală pe tegumente sau mucoase crește riscul alergiilor;
- administrarea parenterală (mai ales intravenoasă) prezintă cel mai mare risc de declanșare a reacțiilor adverse;
- terenul alergic și astmul bronșic sunt factori favorizanți.

Capacitatea antigenică a penicinelor este datorată atât moleculelor de antibiotic, dar mai ales a unor metaboliți care funcționează ca haptene (antigene incomplete) și se leagă covalent de proteine, formând antigene complete.

Acești metaboliți sunt:

- Peniciloilamida (prin desfacerea inelului beta-lactamic se formează radicalul penicil-oil), considerat „determinant antigenic major” – este implicată cel mai frecvent în sensibilizare;
- Acid penicilanic, acid peniciloic, considerați „determinanți minori”, care determină mai rar sensibilizare.

Ambele tipuri de metaboliți determină reacții alergice grave de tipul șocului anafilactic.

b) Reacții adverse toxice:

- convulsii la doze mari (40-80 milioane UI/i.v./zi);
- hepatită (oxacilină);
- nefrită (metecilină);
- hemoragii (carbenicilina, datorită efectului antiagregant plachetar);
- granulocitopenie (metecilină, nafcilină);

Convulsiile sunt favoritezate de leziuni SNC și de hiponatremie. La administrare i.v. de doze mari de benzilpenicilină potasiu, efectul toxic poate fi datorat și cationului de potasiu (20 000 000 UI conțin 35mEq potasiu) și mai ales în prezența unei insuficiențe renale.

c) Efect iritant local:

- la administrare i.v. poate apare flebita locală;
- la administrare i.m. apar dureri la locul injecției.

d) Reacția Herxheimer – apare în primele zile de tratament al sifilisului, cu penicilină.

Manifestările sunt: febră, frison, mialgii, artralгии, reactivarea leziunilor sifilitice. Evoluția poate fi letală. Aceste fenomene apar ca urmare a distrugerii unei cantități mari de treponeme și a eliberării unor cantități mari de endotoxine.

Pentru evitarea acestei reacții se recomandă începerea tratamentului cu cantități mici de antibiotic.

e) Favorizarea suprainfecțiilor, după administrarea orală a penicilinelor cu spectru larg, ca urmare a modificării florei intestinale în cazul administrării orale. Se pot dezvolta microorganisme rezistente: stafilococi, Candida, Pseudomonas care pot produce enterită.**2.2. PENICILINE NATURALE CRISTALIZATE INJECTABILE****BENZILPENICILINA****Fcin.:**

Benzilpenicilina este inactivată de acidul clorhidric din stomac, biodisponibilitatea orală fiind foarte redusă. După administrare i.m. ca sare sodică sau potasică se absoarbe rapid, realizând concentrații plasmatice maxime în 15-30 minute.

Concentrațiile sanguine active se mențin 6 ore. T_{1/2} este 30 minute - 1 oră. Legarea de proteinele plasmatice este medie, 50-60%. Are distribuție bună în țesuturi (V_d = 0,35 l/kg), mai puțin în SNC și țesuturile nevascularizate (cornee, țesuturi necrozate). În meningite poate realiza în L.C.R., concentrații de 5-10% din concentrația plasmatică (la doze terapeutice mari acestea pot fi eficiente). Traversează placenta. Trece puțin în laptele matern.

Eliminarea se face renal, predominant prin secreție tubulară (80%) și filtrare glomerulară (20%). Concentrația urinară este de 50-100 de ori mai mare decât cea plasmatică. Secreția tubulară activă poate fi interferată de acizii organici: probenecidul îi scade eliminarea, crescându-i nivelul plasmatic.

Eliminarea este redusă la nou-născuți (în special la prematuri) și la bătrâni. În insuficiența renală crește T_{1/2}, ajungând în anurie la aproximativ 10 ore.

Epurarea hepatică este redusă, metaboliții fiind inactivi terapeutic. Cantități mici se elimină biliar.

Fdin.:

Spectrul antibacterian este relativ îngust și cuprinde:

- coci grampozitiv: streptococi, pneumococi, stafilococi penicilinazonegativi;
- coci gramnegativ: gonococi, meningococi;
- bacili grampozitiv: bacil difteric, bacil cărbunos, clostridii anaerobe;
- spirochete: treponema;
- actinomicete.

Mecanismul de acțiune este bactericid degenerativ.

Rezistența apare în special prin producerea de beta-lactamaze produse de către coci gram pozitiv (Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis); o parte din tulpinile de gonococi inițial sensibili au devenit rezistente.

Ftox.:

Reacțiile adverse produse de benzilpenicilină sunt:

- Convulsii mai ales la administrare intrarahidiană;
- Sensibilizare după administrări repetate, în contact cu tegumentele sau mucoasele;

- Reacții alergice: șoc anafilactic, boala serului, astm bronșic, edem angioneurotic, dermite de contact (alergia este încrucișată cu penicilinele de semisinteză și cu cefalosporinele);
- Reacția Herxheimer, după doze mari de la începutul tratamentului în luesul visceral sau recurent;
- Anemie hemolitică în cazul folosirii de doze mari, cure prelungite;
- Nefrită interstițială și necroză tubulară la administrare în perfuzie i.v., în doze mari;
- Locale: dureri la locul injectării i.m., infiltrații nodulare, abcese, flegmoane (soluțiile ne-sterile); tromboflebite după perfuzii i.v., prelungite.

Fepid.:

Este contraindicată administrarea penicinelor în caz de alergie, aplicare locală pe tegumente și mucoase (crește riscul alergizant), infecții cu germeni rezistenți (mai ales stafilococ penicilinazopozitiv).

Fter.:

Este antibiotic de elecție în:

- infecții cu pneumococ: pneumonii, meningite, septicemii;
- infecții cu streptococ hemolitic: angine, erizipel, scarlatină, infecții puerperale, otită, mastoidită, septicemii;
- endocardită lentă cu streptococ viridans, endocardită enterococică;
- infecții cu meningococ: meningită, meningococemie;
- actinomicoză;
- cărbune, gangrenă gazoasă, tetanos, difterie;
- lues;
- profilactic în reumatismul poliarticular acut, plăgi zdrobite (tetanos, gangrenă gazoasă);

Fgraf.:

Se administrează cel mai frecvent i.m. profund, sau i.v. în perfuzie. Soluția se prepară extempore în ser fiziologic steril. Nu se asociază cu alte medicamente în aceeași seringă. În perfuzii se evită soluțiile acide (glucoza 5%) sau alcaline. Stabilitatea în soluție este de maxim 24 ore la frigider (+4°C).

Adult, în infecții moderate 1-2 milioane UI/zi; în infecții grave 2-20 milioane UI/zi, fracționat la 4-6 ore.

Nou-născut, doua uzuală i.m. sau i.v. este 60 000 UI/kg/zi sau 1 milion UI/kg/zi în 2 prize (la interval de 12 ore) în primele săptămâni de viață și în 2-3 prize în săptămânile 2-4 de viață.

Sugar, în infecții ușoare și medii doze uzuale i.m. sau i.v. 40 000-100 000 UI/kg/zi; în infecții severe 200 000-400 000 UI/kg/zi până la 1 milion UI/kg/zi, în 4-6 prize.

Copil mic, în infecții medii doza uzuală i.m. sau i.v. 40 000-60 000 UI/kg/zi; în infecții severe 400 000-500 000 UI/kg/zi în 4-6 prize.

Pentru administrare locală intrapleural sau intrapericardic 50 000-200 000 UI, folosind soluții 2000-5000 UI/ml.

Interacțiuni:

Probenecid crește efectul antimicrobian al penicilinei G, deoarece diminuează secreția tubulară activă a antibioticului.

2.3. PENICILINE INJECTABILE CU EFECT RETARD

PROCAINBENZILPENICILINA

Fcin.:

Este o sare cristalină a benzilpenicilinei cu procaina care se folosește în suspensie apoasă.

Administrată i.m. se absoarbe lent de la locul injectiei, pe măsura dizolvării, fiind un preparat cu acțiune retard.

Doza de 300 000 UI administrată i.m. (ca suspensie apoasă) realizează o concentrație plasmatică maximă de 1,5 UI/ml după 2-5 ore. Concentrațiile active se mențin 24 ore.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este al penicilinei G, dar nivelurile plasmatice sunt reduse și variabile și nu pot controla infecțiile severe sau infecțiile cu germeni mai puțin sensibili.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt comune cu benzilpenicilina, la care se adaugă și riscul alergizant al procainei.

Fter., Fgraf.:

Este utilă în tratamentul infecțiilor ușoare sau moderate cu germeni sensibili la penicilina G și pentru profilaxie:

- faringite streptococice și scarlatină i.m. 600 000 UI o dată/zi timp de 10 zile;
- uretrită gonococică necomplicată i.m. 4,8 milioane UI/zi;
- sifilis recent 1 200 000 UI/zi timp de 10 zile.

Prepararea suspensiei se face imediat înaintea administrării (apă distilată sau ser fiziologic). Administrarea se face i.m. profund.

BENZATINBENZILPENICILINA

Fcin.:

Este o sare a benzilpenicilinei cu dibenziletildiamina, cu caracter retard, utilizată ca suspensie apoasă. Realizează niveluri plasmatice prelungite, dar joase, frecvent variabile, acestea fiind eficiente doar pe germeni foarte sensibili.

După o doză de 1,2 milioane UI administrate i.m. ca suspensie apoasă, concentrația plasmatică maximă este 0,2 UI/ml la 6-12 ore. Nivelul plasmatic activ se menține 3-4 zile (cu variații în funcție de preparat).

Fdin.:

Spectrul antibacterian este identic cu cel al penicilinei G (activitatea este redusă datorită concentrației plasmatice reduse).

Ftox.:

Reacțiile adverse alergice sunt mai rare ca ale benzilpenicilinei (frecvent produce boala serului).

Datorită persistenței în organism (are caracter retard) manifestările clinice pot fi grave.

Local produce la locul injecției i.m. durere, noduli, indurații (mai ales la copii care au masa musculară redusă și la administrarea în același loc).

Fepid.:

Este contraindicată administrarea benzatinbenzilpenicilinei, în următoarele cazuri:

- infecții cu germeni puțin sensibili;
- infecții grave care necesită niveluri plasmatice ridicate de benzilpenicilină;
- antecedente alergice;
- copii sub 3 ani sau mai mari dacă au masă musculară redusă.

Fter. și Fgraf.:

Este indicată în tratamentul infecțiilor ușoare cu germeni sensibili la benzilpenicilină și pentru profilaxie. Se administrează în:

- Faringită streptococică și scarlatină 1 200 000 UI o singură injecție;
- Pentru profilaxia infecției streptococice la bolnavi cu reumatism poliarticular acut 1,2 milioane UI o dată pe săptămână;
- Sifilis, 2 400 000 UI i.m. la intervale de 4-5 zile; 2 doze pentru profilaxie în sifilisul primar seronegativ; 3 doze în sifilisul primar seropozitiv; 5 doze în sifilisul secundar recent și sifilis tardiv fără afectare nervoasă și cardiacă.

Prepararea suspensiei se face imediat înaintea administrării. Administrarea se face imediat, i.m. profund cu ac gros.

2.4. PENICILINE ORALE

FENOXIMETILPENICILINA (Penicilina V)

Fcin.:

Se administrează oral ca sare de potasiu sub formă de comprimate sau ca sare a benzatinei sub formă de sirop.

Este relativ stabilă la acțiunea acidului clorhidric din stomac, având o biodisponibilitate orală medie de 50%. Alimentele îi scad absorbția, datorită legării de proteinele alimentare. Este preferabil ca administrarea să se facă pe stomacul gol. Legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de aproximativ 80%. $T_{1/2}$ este aproximativ 45 minute.

Eliminarea este predominant renală.

Fdin.:

Spectul antimicrobian este similar penicilinei G, dar concentrațiile plasmatice reduse permit utilizarea ei numai în infecții ușoare și medii cu germeni foarte sensibili.

Fter.:

Este indicată în infecții ușoare: faringite, otite, sinuzite mai ales la copii și pentru profilaxie.

Fgraf.:

Adulți, oral (pe stomacul gol) 400 000-1 milion UI/kg/zi la 4-6 ore. Nou-născut, 50 000 UI/kg/zi în 2-3 prize. Sugar și copil până la 6 ani, 50 000-200 000UI/kg/zi în 4 prize. Copil peste 6 ani, 1-10 milioane UI/zi la 4-6 ore. Profilaxia reumatismului 800 000 UI/zi, în 2 prize.

2.5. PENICILINE ANTISTAFILOCOCCICE

2.5.1. Farmacocinetică

Proprietățile farmacocinetice diferă în cadrul grupei, astfel:

➤ *Absorbția:*

- izoxalilpenicilinele (oxacilina, cloxacilina, etc.) sunt active după administrare orală, fiind relativ stabile la acțiunea acidului clorhidric din stomac. Biodisponibilitatea orală este totuși redusă datorită absorbției parțiale și variază între 30% la oxacilină și 50-85% la dicloxacilină. Proteinele alimentare leagă penicilinele antistafilococice (90-96%), de aceea se administrează cu 30 minute înainte de masă sau la 3 ore după mese.

- nafcilina are absorbție digestivă incompletă și neregulată din intestin;

- meticilina nu este activă oral, deoarece este degradată de acidul clorhidric din stomac;

➤ *Legarea de proteinele plasmatice* este mare: 90-96%; $T_{1/2}$ este scurt, aproximativ 30-60 minute;

➤ *Difuziunea* în țesuturi este bună, cu realizarea de concentrații active terapeutic în lichidul peritoneal, pleural, pericardic, sinovial, oase. Trec prin placenta și în laptele matern. Nu realizează concentrații active în lichidul cefalorahidian;

➤ *Epurarea* se face predominant pe cale renală (realizează în urină concentrații mari) și prin metabolizare (oxacilina și nafcilina).

În insuficiența renală apare tendința de acumulare (la un clearance creatinină mai mic de 15ml/min) datorită scăderii eliminării și legării de proteinele plasmatice.

2.5.2. Farmacodinamie

Clasificare

- Meticilina (capul de serie, scoasă în prezent din uz datorită nefrotoxicității mari);

- Nafcilina;

- Izoxalilpeniciline: oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina

Mecanismul de acțiune este bactericid degenerativ.

Spectrul antimicrobian este asemănător benzilpenicilinei, cu următoarele deosebiri:

- a) sunt active pe stafilococi secretori de beta-lactamază, deoarece au în moleculă catene laterale voluminoase rezistente la acțiunea hidrolitică a acestor enzime. Acțiunea asupra stafilococului auriu este sinergică cu cea a aminoglicozidelor;
- b) pe ceilalți germeni (coci gram pozitiv, coci gram negativ, bacili gram pozitiv, treponeme) activitatea antimicrobiană este mai slabă. *Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus epidermidis* au dezvoltat rezistență la meticilină (acești germeni sunt rezistenți la toate penicilinele, cefalosporinele, streptomycină, tetracicline).

Penicilinele antistafilococice sunt indicate exclusiv în tratamentul infecțiilor cu acești germeni.

Rezistența bacteriană poate fi datorată:

- a) incapacității antibioticului de a ajunge la locul de acțiune;
- b) deficitului de receptori specifici de la nivelul membranei citoplasmatică bacteriene.

2.5.3. Farmacotoxicologie

Reacțiile adverse produse de penicilinele antistafilococice sunt:

- Tulburări digestive: greață, vomă, diaree (mai ales pentru preparatele orale), rar enterocolită pseudomembranoasă;
- Hepatice: creșterea transaminazelor, icter colestatic;
- Sânge: leucopenie;
- Renale: nefrită alergică sau toxică;
- SNC: convulsii la doze foarte mari și în prezența insuficienței renale;
- Reacții alergice (riscul de șoc anafilactic este mic).

2.5.5. Reprezentanți

OXACILINA

Fcin.:

Biodisponibilitatea după administrare orală este aproximativ 33%, datorită absorbției intestinale redusă. Legarea de proteinele plasmatică este mai mare de 90%. Are difuziune bună în țesuturi. $T_{1/2}$ este scurt.

Epurarea se face prin metabolizare (45% din doza administrată) și renal (46% din doză).

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este comun penicinelor antistafilococice.

Fter.:

Este indicată exclusiv în tratamentul infecțiilor stafilococice.

Fgraf.:

Se administrează oral și injectabil. Adulți, oral 2-3 g/zi (până la 6g/zi) în 4-6 prize.

Nou-născut 20-30 mg/kg/zi.

Sugar și copil mic 50-80 mg/kg/zi (până la 100-200 mg/kg/zi) în 4 prize. Administrarea ora-lă se face de preferință pe stomacul gol în afecțiuni ușoare sau medii;

I.m. sau i.v., la adulți 2-12 g/zi fracționat la 4-6 ore, iar la copiii 100-300 mg/kg/zi.

Soluția se prepară imediat înainte de administrare, cu apă distilată sterilă. Nu se asociază cu alte medicamente în aceeași seringă.

CLOXACILINA

Fcin.:

Are biodisponibilitate orală mai mare comparativ cu oxacilina (43%). Epurare mai ales renală și prin metabolizare (se metabolizează aproximativ 20% din doza administrată).

Fgraf.:

Se administrează oral sau i.m., ca sare sodică în infecții stafilococice. Adult 250-500 mg la 6 ore. Copii (cu greutate mai mică de 20 kg), doza este de 50 mg/kg/zi.

DICLOXACILINA

Fcin.:

Biodisponibilitatea după administrarea orală este de 50-85%. Nivelurile plasmatice eficiente se mențin 6 ore. Epurare predominant renală.

Fgraf.:

Administrată oral sau i.m., ca sare sodică în infecțiile stafilococice. Adulți și copii mari 250-500 mg la 6 ore.

Copii cu greutate sub 20 kg, 25 mg/kg/zi.

NAFCILINA

Fcin.:

Absorbția este incompletă și inegală din intestin. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 90%.

Epurarea se face prin metabolizare hepatică majoritar și aproximativ 30% renal. Nu se acumulează în insuficiența renală. T_{1/2} mediu este aproximativ 1 oră.

Fgraf.:

În infecții de gravitate medie se administrează i.m. 500 mg la 4-6 ore. În infecții severe se administrează i.v. lent sau în perfuzie 500 mg-1g la 4 ore.

La copii dozele sunt 25 mg/kg i.m. la 12 ore, nou-născuți 10 mg/kg la 12 ore.

2.6. PENICILINE CU SPECTRU LARG

2.6.1. Farmacodinamie

Clasificarea aminopenicilinelor:

- substanțe active ca atare : ampicilina, amoxicilina
- prodruguri : pivampicilina, bacampicilina, talampicilina, hetacilina

Spectrul antimicrobian cuprinde :

- coci gram pozitiv (cu excepția stafilococului penicilinazopozitiv) și coci gram negativ;
- bacili gram negativ.

Cocii gram pozitiv prezintă o sensibilitate mai mică decât la benzilpenicilină.

O mare parte din bacilii gram negativ, inițial sensibili la ampicilină, au devenit rezistenți: Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus vulgaris, Pseudomonas.

Parțial rezistenți sunt unele tulpini de Enterobacteriaceae: E.coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella.

Sunt active după administrare orală, nefiind distruse de acidul clorhidric din stomac.

AMPICILINA

Fcin.:

Este rezistentă la acțiunea acidului clorhidric din stomac, iar absorbția se realizează din intestin. Biodisponibilitatea orală este relativ redusă (aproximativ 60%). Absorbția este redusă dacă administrarea se face pe stomacul plin (scade cu 30%).

Legarea de proteinele plasmatice este redusă (18%). Are distribuție bună în țesuturi, realizând concentrații mari în lichidele biologice. Trece în L.C.R. în concentrații mici (difuziunea este mai bună în meningite, când realizează concentrații mai mari, de aproximativ 40-70% comparativ cu cele plasmatice).

Se elimină predominant renal, în formă activă (82%). Concentrația în urină este mare, efecace terapeutic (depășește 1mg/ml). O parte se elimină prin bilă și prin scaun. T_{1/2} mediu este 1,3 ore și crește în insuficiența renală și hepatică.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este larg, comun penicilinelor din această grupă.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt:

- reacții alergice manifestate prin erupții cutanate (cca.9%). Frecvența manifestării acestui tip de reacții adverse este mai mare la bolnavi cu mononucleoză infecțioasă (60%).
- aparat digestiv: epigastralgie, diaree, disbacterioză intestinală și candidoză. Rar poate apărea colită pseudomembranoasă cu *Cl. difficile*.

Fter.:

Ampicilina este indicată în:

- meningite bacteriene acute la copii, provocate de *H. influenzae*, pneumococ sau meningococ;
- sinuzite, otita medie, bronșite cronice acutizate cu *H. influenzae*, pneumococ, streptococ piogen;
- uretrită gonococică;
- infecții urinare cu germeni sensibili: colibacili sau *Proteus mirabilis*;
- infecții biliare cu colibacili sensibili;
- listerioză;
- medicație de alternativă în febra tifoidă și paratifoidă;
- gastroenterita salmonelozică neinvazivă.

Fgraf.:

Se administrează oral, i.m. și în perfuzie i.v. Adult, oral 2-4 g /zi în 4 prize la 6 ore. Copii 100-200 mg/kg/zi în 3-4 prize; nou-născut 50-100 mg/kg/zi în 3-4 prize.

Injectabil (i.m. sau i.v., în perfuzie), se administrează în afecțiuni severe, adult 4-12 g/zi în 4 prize, copii 200-400 mg/kg/zi în 4 prize.

Se poate administra și intrarahidian, în completarea tratamentului general: 5 mg la sugar; 10 mg la copil mic; 15-25 mg la copil mare și adult (soluție 5mg/ml).

AMPICILINA + SULBACTAM

Fdin.:

Sulbactam este inhibitor de beta lactamază, care are eficacitate antibacteriană redusă dacă s-ar utiliza singur. Asociat cu ampicilina lărgeste spectrul antimicrobian al acesteia și asupra germenilor producători de beta lactamaze, asocierea fiind activă pe :

- coci gram pozitiv, inclusiv stafilococi rezistenți la peniciline;
- coci gram negativ, inclusiv gonococi rezistenți la ampicilină
- bacili gram negativ : *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* și *mirabilis*, *Bacteroides fragilis*, producători de beta lactamaze.

Sunt rezistente toate enterobacteriaceele care produc betalactamaze de tip I: *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* și unele tulpini de stafilococi.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt asemănătoare celor produse de ampicilină.

Fter.:

Asocierea este indicată în infecții cu germeni producători de betalactamaze, rezistenți la ampicilină, astfel :

- infecții ale tractului respirator;
- infecții ginecologice, puerperale, avort septic;

- infecții gastrointestinale;
- infecții ale pielii și țesuturilor moi;
- infecții osteoarticulare.

Fgraf.:

Asocierea ampicilină – sulbactam se face în raport de 2/1, existând comprimate de 375 mg și pulbere pentru soluție injectabilă 1 g/0,5 g, 0,5 g/0,25 g; 0,25 g/0,125 g.

La adult comprimatele orale se administrează de 4 ori/zi, iar injectabil i.m sau i.v, administrarea se face la 6 ore.

AMOXICILINA

Fcin.:

Are biodisponibilitate orală mai mare (96%) comparativ cu ampicilina. Absorbția nu este influențată de prezența alimentelor.

Concentrația plasmatică realizată este mai mare comparativ cu ampicilina (250 mg amoxicilină realizează la 2 ore după administrare o concentrație plasmatică de 4 mcg/ml, iar 500 mg ampicilină 3 mcg/ml).

Are difuziune mai bună în țesuturi, inclusiv în secrețiile traheobronșice. T_{1/2} mediu este 1,7 ore. Eliminarea se face renal, 86% în formă activă.

Fgraf.:

Se administrează oral, i.m., i.v.

➤ În infecții ușoare și medii se administrează astfel:

- adult 250 mg la 8 ore;
- copii sub 2 ani 62,5 mg la 8 ore;
- copii 2-10 ani 125 mg la 8 ore.

➤ În cazurile grave se administrează doze mai mari:

- adult, 2-4 g/zi (în 3 prize),
- copil 2 g/zi (în 3 prize).

➤ În enterocolite 1-2 g/zi. Gonoree 3 g/zi (doză unică).

➤ Otită medie la copii (2-10 ani) 750 mg de 2 ori/zi, timp de 2 zile.

I.m. 500 mg la 8 ore la adulți, iar la copii 50-100 mg/kg/zi în 3 prize.

I.v., în infecții severe 500 mg la 8 ore.

AMOXICILINA + ACID CLAVULANIC

Fcin.:

Farmacocinetica amoxicilinei și acidului clavulanic sunt asemănătoare, astfel că asocierea posedă aceleași proprietăți ca și amoxicilina.

Fdin., Fter.:

Acidul clavulanic este un inhibitor al betalactamazelor produse de stafilococi și de bacilii gram negativ, și în asociere cu amoxicilina lărgeste spectrul antimicrobian al acesteia. Spectrul antimicrobian al asocierii și indicațiile terapeutice sunt aceleași cu ale asocierii ampicilină - sulbactam.

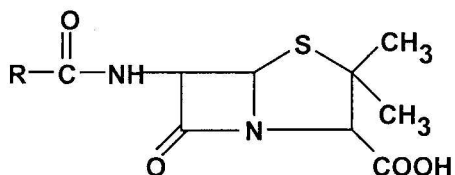
Fgraf.:

Asocierea amoxicilină-clavulanat de potasiu se face în raport de 2/1 sau 4/1.

Comprimatele orale pentru adulți 375 mg, 675 mg (500+ 125) , 1 g(875+125), se administrează la 8 ore.

Pulberea suspensie sau siropul pentru copii, conțin 156,25 mg/5ml, 312 mg/5 ml și se administrează la 8 ore sau la 12 ore, în funcție de gravitatea infecției.

Flacoanele injectabile conțin 625 mg, 1,2 g, administrarea făcându-se la 8 ore.



| Peniciline de semisinteză - anti Pseudomonas | |
|--|-------------|
| Carboxipeniciline: <i>Carbenicilina</i> | |
| <i>Ticarcilina</i> | |
| Ureidopeniciline: | $R_1 =$ |
| <i>Azlocilina</i> | |
| <i>Mezlocilina</i> | |
| <i>Piperacilina</i> | |

Fig. XVII.2. Structurile chimice ale unor peniciline de semisinteză - anti Pseudomonas

2.7. PENICILINE CU SPECTRUL LARG, ACTIVE PE PSEUDOMONAS

2.7.1. Farmacodinamie

Clasificare:

- *Carboxipeniciline*: carbenicilina, ticarcilina;
- *Ureidopeniciline*: mezlocilina, azlocilina, piperacilina.

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- a) bacterii gram-pozitive (coci și bacili); sunt active pe acești germeni la concentrații mai mari comparativ cu benzilpenicilina;
- b) bacili gram-negativ, inclusiv *Pseudomonas* (efectul apare la concentrații mari de antibiotic, dar care sunt bine suportate de organism).

Rezistența bacteriană apare prin producerea de beta-lactamaze și este încrucișată cu alte antibiotice din clasa beta-lactamine.

Sunt indicate în infecții cu *Pseudomonas* (piocianic) singure sau asociate cu aminoglicozide sau ciprofloxacina.

CARBENICILINA

Fcin.:

Nu se absoarbe după administrare orală, de aceea se administrează i.m. sau i.v. Legarea de proteinele plasmatică este medie (aproximativ 50%). Are difuziune bună în țesuturi, dar nu trece în L.C.R. prin meningele neinflamate (în meningite poate realiza concentrații de 30-50% comparativ cu cele plasmatică). Realizează concentrații mai mari decât cele plasmatică în bilă. Se elimină renal 80% în formă activă. T_{1/2} este aproximativ 1 oră, dar crește în insuficiența renală și hepatică.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este cel corespunzător grupei.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt:

- Reacții alergice, în special erupții cutanate;
- Accidente hemoragice, la doze mari și la bolnavi cu insuficiență renală, deoarece are acțiune antiagregantă plachetară și prelungește timpul de sângerare;
- Hepatice: creșterea transaminazelor serice, hepatită;
- Renale: nefrită interstițială;
- Convulsii la doze mari;
- Tulburări electrolitice (apar în cazul unui tratament intensiv, cu doze mari): creșterea Na⁺, deoarece 1g de antibiotic conține 4,7 mEq Na și hipotasemie (se elimină cantitate mare de K⁺ datorită anionilor carbenicilinei care nu se reabsorb tubular).

Fter.:

Indicația principală este tratamentul infecțiilor cu *Pseudomonas*: pneumonie, infecții respiratorii, meningite, abcese cerebrale, arsuri infectate, infecții cutanate, infecții urinare. În infecțiile grave se asociază frecvent cu aminoglicozidele (gentamicina) pentru creșterea eficacității și întârzierea apariției rezistenței.

Se poate folosi în infecții urinare, genitale, cu *Enterobacter*, *E. coli*, *Proteus indol*-pozitiv, *Proteus mirabilis*.

Fgraf.:

Se administrează ca sare disodică i.m. sau i.v., în doze de 100-600 mg/kg/zi în funcție de gravitatea infecției și de agentul patogen:

- infecții severe sistemice cu *Pseudomonas* sau anaerobi, la adult se administrează 20-40 g/zi fracționat la 4-8 ore;

- infecții urinare cu *Pseudomonas* 50-10 mg/kg/zi;
- infecții sistemice cu *Enterobacter*, *Proteus* 200 mg/kg/zi în 4 prize.

În insuficiența hepatică și renală se reduc dozele și se crește intervalul dintre doze: insuficiență hepatică 2 g/zi; insuficiență renală la un Cl_{cr} cuprins între 10-30 ml/min se administrează prima doză obișnuită apoi 1/2 din doză la 12 ore interval; la un Cl_{cr} sub 10 ml/min se mărește intervalul dintre prize la 24 ore.

Nu se asociază cu aminoglicozidele în aceeași seringă sau sac perfuzor.

Există și preparate cu administrare orală: carindacilina (esterul indanilic al carbenicilinei) și carfecilina (esterul fenilic al carbenicilinei). Acestea se absorb digestiv și prin hidroliză eliberează carbenicilina. Realizează concentrații plasmatice mici, dar se elimină renal realizând concentrații eficiente terapeutice (300-600 mcg/ml). Sunt utilizate pentru tratamentul infecțiilor urinare cu *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Proteus* indol-pozitiv și în tratamentul prostatitei bacteriene.

TICARCILINA

Fdin. și Fter.:

Are proprietăți asemănătoare carbenicilinei fiind indicată în:

- septicemii, infecții ale pielii și țesuturilor moi provocate de germeni sensibili, inclusiv *Pseudomonas*;
- infecții urinare cu bacili gram-negativ sensibili inclusiv enterococ;
- infecții respiratorii, infecții intraabdominale și pelvine, infecții ale pielii și țesuturilor moi produse de anaerobi.

Fgraf.:

I.v. 3 g la 4 ore sau 4 g la 6 ore; în infecții urinare necomplicate se administrează i.m., 1-2 g la 8-12 ore.

În insuficiența hepatică se administrează o doză/zi.

În insuficiența renală se administrează cel mult 2 g la intervale mai mari: 8-12 ore.

Asocierea ticarcilină-acid clavulanic, are spectru antibacterian extins și asupra germenilor producători de betalactamaze. Flacoanele injectabile conțin 1,6 g, 3,2 g, administrarea făcându-se i.v. la 6-8 ore.

PIPERACILINA

Fcin.:

Profilul farmacocinetic este asemănător carboxipenicilinelor.

Fdin.:

Are spectrul asemănător carboxipenicilinelor, cu avantajul că este mai activă pe *Pseudomonas* (tulpinile sensibile sunt 86-89%), enterococi și *Klebsiella*.

Ftox.:

Reacții adverse sunt asemănătoare carbenicilinei cu avantajul că produce mai rar hipokalemie și accidente hemoragice.

Fter. și Fgraf.:

Este indicată în infecții intraabdominale, pulmonare, urinare, ginecologice, ale pielii, oaselor și articulațiilor, infecții gonococice cu germeni sensibili.

I.v. 125-300 mg/kg/zi fracționat la 4-6 ore (nu se depășesc 2 g/doză). În insuficiența renală se mărește intervalul dintre doze la 8-12 ore.

Asocierea piperacilină-tazobactam, extinde spectrul antimicrobian al piperacilinei și asupra germenilor producători de betalactamaze. Pulberea pentru soluție injectabilă conține 4,5 g (4 g piperacilină + 0,5 g tazobactam) și se administrează în perfuzie i.v. de 3 ori/zi.

AZLOCILINA

Fter.:

Este indicată în infecții grave cu *Pseudomonas*: infecții pulmonare, infecții urinare, septicemii, la bolnavi neutropenici imunocompromiși. Se asociază frecvent cu aminoglicozide.

Se administrează i.v., 2-5 g la 8 ore în funcție de gravitatea infecției.

2.8. PENICILINE ACTIVE PE ENTEROBACTERIACEE

MECILINAM

Fcin.:

Nu se absoarbe după administrare orală. Se administrează i.m. sau i.v., realizând concentrații plasmatiche maxime la aproximativ 30 minute după administrare. Se elimină renal prin filtrare glomerulară, realizând concentrații urinare mari (1000 mcg/ml la 30 min. de la perfuzia i.v., în timp ce concentrația plasmatică este 50 mcg/ml pentru doza de 10 mg/kg). T_{1/2} este aproximativ 1 oră. În insuficiența renală crește la 3-4 ore.

Fdin.:

Spectrul antibacterian este îngust și cuprinde bacterii gram-negative, în special enterobacteriacee.

Sunt rezistenți: *Proteus* indol-pozitiv, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides*.

La concentrații obișnuite efectul este bacteriostatic, dar la concentrațiile mari realizate în urină este bactericid. Acționează prin legarea pe un receptor specific PBP₂, împiedicând procesul de alungire al bacteriilor, care devin sferice. Efectul este sinergic cu al altor beta-lactamine care acționează pe alți receptori membranari bacterieni.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt asemănătoare penicilinelor, inclusiv reacțiile alergice.

Fter.:

Este indicat în infecții urinare cu germeni sensibili.

Fgraf.:

Se administrează i.m. sau în perfuzie i.v., în doză de 5-10 mg/kg la 6-8 ore timp de 7-10 zile.

PIVMECILINAM

Fcin.:

Este esterul pivoloiloximetil al mecilinamului care se absoarbe din intestin și prin hidroliză eliberează în organism mecilinam.

Fter., Fgraf.:

Oral, 200-400 mg de 3-4 ori/zi în infecții urinare; 1,2-2,4 g (fracționat în 4 prize), în salmoneloză timp de 2 săptămâni (pentru purtători, tratamentul se prelungeste la 4 săptămâni).

TEMOCILINA

Fcin.:

Nu se absoarbe după administrare orală. Administrată i.m. sau i.v. are distribuție bună în țesuturi, nu în L.C.R., epurarea se face renal în formă activă. Are T_{1/2} de aproximativ 4,5 ore (în insuficiența renală T_{1/2} crește de 4-5 ori).

Fter., Fgraf.:

Este indicată în infecții cu bacterii gram-negative aerobe sensibile. Se administrează ca sare sodică i.m. sau i.v. lent, perfuzie i.v., în doză de 1-2 g la 12 ore.

3. CEFALOSPORINE

3.1. BAZE FARMACOLOGICE

3.1.1. Structură chimică

Cefalosporinele sunt antibiotice cu structură beta-lactamică, având ca nucleu de bază acidul 7-aminocefalosporanic, care cuprinde un inel dihidrotiazinic condensat cu un inel beta-lactamic (primul compus descoperit în culturile de *Cephalosporium acremonium* a fost cefalosporina C).

Compușii de semisinteză utilizați în prezent sunt derivați substituiți cu diverși radicali în poziția a 7-a a inelului beta-lactamic și în poziția a 3-a a inelului dihidrotiazinic (cefalotina, cefazolina, cefamandol, cefotaxima etc.).

Cefamicine sunt antibiotice naturale (obținute din culturi de *Streptomyces*) și semisintetice cu același nucleu de bază, dar cu un radical metoxi în poziția 7 (cefoxitina, cefotetan).

Oxacefalosporine sunt antibiotice semisintetice care conțin un atom de oxigen (în locul atomului de sulf) în poziția 1 a nucleului 7-aminocefalosporanic (latamoxef).

Carbacefeme sunt antibiotice semisintetice care au în structură o grupare metilen în locul atomului de sulf din poziția 7.

3.1.2. Farmacocinetică

În funcție de gradul de **absorbție** după administrarea orală, cefalosporinele se clasifică în:

- cefalosporine active oral, stabile la acțiunea acidului clorhidric: cefadroxil, cefalexin, cefatrizin, cefradin (gen.I); cefaclor, cefotiam hexetil, cefuroxim axetil (gen. II); ceftibutem, cefixim, cefetamet pivoxil (gen.III);
- cefalosporine inactivate oral, administrate parenteral i.m sau i.v.

Legarea de proteinele plasmatică este variabilă, astfel:

- cefalosporine cu procent de legare redus 50% : cefalexin, cefradin, cefotaxim;
- cefalosporine cu procent de legare mediu 50% : cefalotin;
- cefalosporine cu procent de legare mare 80% : cefazolin, ceftriaxon.

T_{1/2} plasmatic este variabil :

- T_{1/2} scurt : cefalotina, cefamandol, cefoxitina;
- T_{1/2} mediu : cefazolina, cefoperazona, latamoxef;
- T_{1/2} lung : ceftriaxona și cefalosporinele orale.

Toate cefalosporinele au **difuziune** bună în țesuturi și în lichidele biologice (pericardic, peritoneal, sinovial), dar diferă între ele în funcție de gradul de difuziune în lichidul cefalorahidian. Cefalosporinele din generația I și II nu difuzează prin meningele normale, iar la bolnavi cu meningită concentrațiile în lichidul cefalorahidian sunt ineficace terapeutic. Cefalosporinele din generația III și IV (excepție ceftazidimă și cefiximă), realizează concentrații active în lichidul cefalorahidian în caz de meningite.

Eliminarea cefalosporinelor se face predominant renal prin filtrare glomerulară și secreție tubulară (secreția tubulară poate fi redusă prin asocierea cu probenecid).

3.1.3. Farmacodinamie

Clasificare după calea de administrare:

A) Cefalosporine parenterale:

- Generația I: cefazolină, cefalotină, cefapirină, cefatrizin;

- Generația a-II-a: cefamandol, cefuroxim, cefoxitină, cefotetan, ceforanid, cefonicid, ceftizoxim;
- Generația a-III-a: cefotaxim, ceftriaxona, ceftazidima, cefoperazona, cefpiron, moxalactam, latamoxef;
- Generația a-IV-a: cefepima ;

B) Cefalosporine orale:

- Cefalosporine orale „vechi”:
- Generația I : cefalexina, cefadroxil, cefradină;
- Generația a-II-a: cefaclor;
- Cefalosporine orale „noi”: cefuroxim-axetil, cefotaxim-hexetil, ceftibuten, cefetamet, cefpodoxim, ceferam-pivoxil, cefprozil.

Spectrul antimicrobian este diferențiat în funcție de generația din care fac parte, astfel:

➤ **Generația I:**

- coci gram pozitiv: streptococ piogen, pneumococ, stafilococ auriu penicilinosecretor (sunt rezistenți enterococul și stafilococul rezistent la meticilină);
- coci gram negativ: meningococ, gonococ;
- bacili gram pozitiv: *Cl. perfringens*, bacilul difteric.
- unii bacili gram negativ: *Pr. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. coli*.

➤ **Generația II:**

- coci gram pozitiv : streptococ, pneumococ, stafilococ secretor de betalactamaze, dar meticilinosensibil;
- coci gram negativ : meningococ, gonococ;
- bacili gram negativ : *H. influenzae*, inclusiv cel rezistent la ampicilină, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pr. mirabilis*.

➤ **Generația III:**

- grupul cefotaximei este activ pe coci gram pozitiv și gram negativ și pe enterobacterii (au efect redus pe *B. fragilis* și pe piocianic);
- grupul ceftazidimei este activ pe bacilii gram negativ aerobi, inclusiv pe piocianic.
- grupul oxacefemelor (moxalactam) activ pe *B. fragilis* și alți germeni anaerobi.

➤ **Generația IV:**

- sunt active pe germenii secretori de betalactamaze, având spectru ultralarg, care cuprinde enterobacteriaceae și bacterii gram pozitive.

Mecanismul de acțiune este bactericid prin fixare pe proteine membranare specifice, PBP₃, cu împiedicarea formării legăturilor transversale la nivelul polimerului peptoglicanic din structura peretelui bacterian și prin activarea autolizinelor bacteriene.

Rezistența se instalează prin:

- scăderea permeabilității membranei celulare externe;
- modificarea PBP;
- inactivarea prin beta-lactamaze.

3.1.4. Farmacotoxicologie

Reacțiile adverse comune cefalosporinelor sunt:

Reacții de hipersensibilizare manifestate curent prin erupții cutanate maculo papulare, febră. Mai rar se înregistrează urticarie, bronhospasm și șoc anafilactic. Reacțiile alergice sunt

încrucișate cu penicilinele, de aceea trebuie evitate la bolnavii care au avut în antecedente accidente alergice de tip imediat (șoc anafilactic) sau de tip întârziat (urticarie) la peniciline.

Reacții hematologice: neutropenie și trombocitopenie. Rar pot produce hemoliză.

Produc sângerări prin tulburări de coagulare, cu scăderea concentrației de protrombină, ca urmare a reducerii sintezei de vitamină K. Acest efect apare la compușii cu catenă metiltiotetrazolică: latamoxef, cefoperazonă, cefotetan, cefamandol, care inhibă carboxilaza dependentă de vitamina K. Latamoxef are și acțiune antiagregantă plachetară, ceea ce crește riscul hemoragiilor severe. Pentru cefalosporinele din generația III, efectul este datorat perturbării echilibrului florei intestinale normale.

Nefrotoxicitatea este mai intensă la cefaloridină (de aceea s-a retras din uz) și este potențată pentru toate cefalosporinele de asocierea cu aminoglicozidele.

Hepatotoxicitatea se manifestă prin creșterea transaminazelor serice, a fosfatazei alcaline. Produc litiază biliară reversibilă la întreruperea tratamentului.

Convulsiile apar în cazul folosirii unor doze mari, mai ales la sugar și copil mic.

Reacții adverse gastrointestinale : grețuri, vărsături; în mod excepțional poate apărea colită pseudomembranoasă cu *Clostridium difficile*, cu *Candida* sau cu stafilococi meticilinorezistenți.

Reacții adverse locale : flebită și durere la locul administrării intramusculare.

Alte reacții adverse : intoleranță la alcool, cu apariția efectului de tip disulfiram, mai ales pentru cefalosporinele cu radical metiltiotetrazolic: latamoxef, cefoperazonă, cefotetan, cefamandol, cefazolina.

3.1.5. Farmacoterapie

Cefalosporinele sunt *antibiotice de rezervă*, utile în cazul în care antibioticele clasice nu sunt eficiente terapeutic. Indicațiile terapeutice diferă în funcție de generația din care fac parte, astfel:

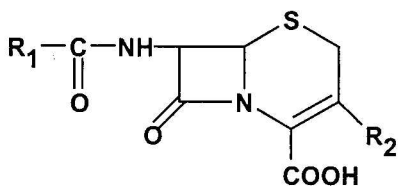
Cefalosporinele din generația I sunt utile în infecții cu bacterii gram pozitive, rezistente la peniciline. Substanțele active după administrare orală sunt indicate în infecții ușoare și medii, acute sau recidivante în sfera ORL, infecții respiratorii, infecții ale pielii și țesuturilor moi, infecții urinare. Substanțele administrate parenteral sunt utile pentru profilaxia infecțiilor chirurgicale (intervenții cardiovasculare, intraabdominale, ortopedice, inserția materialelor protetice etc.). În cazul infecțiilor sistemice cu bacili gram negativ sensibili, se asociază cu aminoglicozide. Nu se utilizează în meningite, deoarece nu traversează bariera hematoencefalică în concentrații active terapeutice.

Cefalosporinele din generația II sunt indicate în infecții cu germeni rezistenți la peniciline și cefalosporine din generația I. Se pot utiliza ca monoterapie în infecții ORL, bronhopulmonare, urinare de gravitate ușoară sau medie, sau asociate cu aminoglicozide și fluorochinolone în infecții sistemice grave, sau mixte (germeni aerobi și anaerobi).

Cefalosporinele din generația III se utilizează în cazuri grave, selecționate, astfel:

- infecții nosocomiale cu bacili gram negativ multirezistenți;
- septicemii cu germeni neidentificați la bolnavi imunocompetenți sau imunodeprimați, neutropenici (în acest ultim caz se asociază cu o aminoglicozidă);
- meningite cu *H. influenzae*, pneumococi, meningococi.

Cefalosporinele din generația IV sunt utilizate exclusiv pentru tratamentul infecțiilor nosocomiale și a infecțiilor grave cu bacterii gram pozitive și bacili gram negativ, eventual asociate cu aminoglicozide pentru lărgirea spectrului antimicrobian (exemplu: infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa*).



| Generația I | | |
|--------------------|----------------|---------------------------------------|
| Denumirea | R ₁ | R ₂ |
| <i>Cefadroxil</i> | | -CH ₃ |
| <i>Cefalexina</i> | | -CH ₃ |
| <i>Cefalotina</i> | | -CH ₂ -O-COCH ₃ |
| <i>Cefapirina</i> | | -CH ₂ -O-COCH ₃ |
| <i>Cefatrizina</i> | | |
| <i>Cefazolina</i> | | |

Fig. XVII.3. Structurile chimice ale unor cefalosporine din generația I

3.2. CEFALOSPORINE PARENTERALE DIN GENERAȚIA I

CEFALOTINA

Fcin.:

După administrare orală nu se ating concentrații plasmatice eficiente. Absorbția i.m. este rapidă și completă (concentrațiile plasmatice sunt de 20 mcg/ml în 30 de minute). La administrare i.v. realizează concentrații plasmatice mari, 40-60 mcg/ml pentru 1 g de substanță. Difuziunea în țesuturi este bună, redusă în LCR (concentrații ineficiente). Metabolizarea hepatică se face prin dezacetilare, metabolitul fiind mai puțin activ. Eliminarea se face renal prin secreție tubulară (peste 50%), cu realizarea unor concentrații mari în urină. În insuficiența renală este necesară reducerea dozelor.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este asemănător benzilpenicilinei și cuprinde în plus stafilococul penicilinozosecretor (este rezistentă la majoritatea betalactamazelor stafilococice). Este inactivă pe stafilococii rezistenți la meticilină.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt comune cefalosporinelor. La doze mari, de 6 g/zi, administrate mai mult de 3 zile poate produce deprimare medulară sau nefrită interstițială (risc mare la bolnavi cu insuficiență renală).

La administrare i.v. poate produce tromboflebită locală (pentru evitarea fenomenului se diluează 1 g de substanță în 20-30 ml soluție ser fiziologic sau apă distilată, iar administrarea se face lent în 20-30 minute).

Fter.:

Este indicată în infecții severe cu germeni sensibili: septicemie, endocardită, peritonită, avort septic, infecții respiratorii, urinare, ale țesuturilor moi.

Fgraf.:

Administrarea se face i.v. lent sau în perfuzie și i.m. Adult 0,5-1 g la 4-6 ore; se poate crește în cazuri grave la 12 g/zi. Copii 100 mg/kg/, fracționat în 4 prize la 6 ore (nu se vor depăși 120 mg/kg/zi).

CEFAZOLINA

Fcin.:

Inactivă după administrare orală. Realizează concentrații plasmatice mari după administrare i.m. sau i.v. (pentru 1 g de substanță 60 mcg/ml și respectiv 90-120 mcg/ml). Legare de proteinele plasmatice, mai mare de 80%. Are T_{1/2} mai lung comparativ cu cefalotina, iar concentrația activă se menține în țesuturi 9-10 ore. Eliminarea se face renal, predominant prin filtrare glo-merulară.

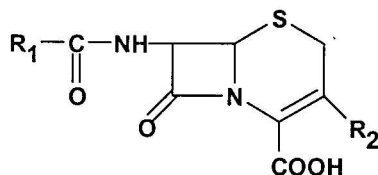
Fdin., Ftox., Fter.:

Asemănătoare cefalotinei.

Fgraf.:

Se administrează i.m. sau i.v. Adult: 500 mg-2 g la 6-12 ore în funcție de gravitatea infecției (nu se depășesc 6 g/zi). În insuficiența renală se crește intervalul dintre doze.

Copii 25-50-100 mg/kg/zi în funcție de gravitatea infecției.



| Generația a II-a | | |
|------------------|----------------|----------------|
| Denumirea | R ₁ | R ₂ |
| Cefaclor | | -Cl |
| Cefamandol | | |
| Cefonicid | | |
| Ceftibuten | | -H |
| Cefuroxima | | -CH2-O-CONH2 |

Fig. XVII.4. Structurile chimice ale unor cefalosporine din generația a II-a (continuare)

3.3. CEFALOSPORINE DIN GENERAȚIA A II-A

CEFAMANDOL

Fcin.:

După administrare orală nu atinge concentrații plasmatice active. Administrat i.m., concentrația plasmatică maximă este 30 mcg/ml. Legare de proteinele plasmatice aproximativ 70%. Eliminare renală în formă activă.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- coci gram pozitiv: pneumococ, streptococ, stafilococ auriu, stafilococ epidermidis;
- bacili gram negativ colibacili, K. pneumoniae, Proteus mirabilis, unele tulpini de Proteus indol-pozitiv, Citrobacter, Providencia, H. influenzae.

Sunt rezistenți: stafilococul rezistent la meticilină, Listeria, Pseudomonas.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt comune cefalosporinelor. Se evită consumul de alcool deoarece apar efecte de tip disulfiram.

Fter.:

Este indicat în infecții cu stafilococi, Haemophilus rezistent la ampicilină, pneumonii cu K. pneumoniae, infecții urinare, chirurgicale.

Fgraf.:

Administrare i.m. sau i.v. lent, perfuzie. Adulți 500 mg – 1 g la 4-8 ore. În infecții grave se poate crește la 12 g/zi. Copii 50 mg/kg/zi în 3-4 prize. În insuficiența renală se reduc dozele în funcție de clearance-ul creatininei. La sugari și copii 30-100 mg/kg/zi.

CEFUROXIMA

Fcin.:

Cefuroxima ca atare este inactivă după administrare orală. Sub formă de cefuroxim-axetil are biodisponibilitate orală bună. În mucoasa intestinală și în sânge hidrolizează și eliberează cefuroxima. Difuziune bună în țesuturi cu realizarea de concentrații active în LCR (de aceea este utilă în tratamentul meningitelor cu H. influenzae). Eliminare renală (peste 90%) în formă activă.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde :

- bacili gram negativ, inclusiv unele tulpini rezistente de E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Providencia, Proteus indol-pozitiv, H.influenzae rezistent la ampicilină;
- bacili gram negativ anaerobi, inclusiv Bacteroides fragilis;
- coci gram pozitiv: streptococi, pneumococi, stafilococi.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt comune cefalosporinelor.

Fter.:

Este indicată în infecții cu germeni sensibili: cu stafilococi; H. influenzae rezistent la ampicilină, pneumonii cu K. pneumoniae; infecții urinare; infecții chirurgicale; infecții cu enterobacteriaceae (se asociază cu aminoglicozide în cazurile grave).

Fgraf.:

Oral, cefuroxim axetil, 500 mg de 2 ori/zi în infecții ale aparatului respirator (pneumonii, bronșite) și 125 mg de 2 ori/zi în infecții urinare.

Se administrează i.m. (suspensie) și i.v. (soluție).

Adulți i.m. sau i.v.: 750 mg de 3 ori/zi; în infecții grave se poate crește la 1,5 g de 3 ori/zi.

CEFOXITINA

Fcin.:

Este inactivă după administrare orală. După administrare i.m. are difuziune bună în țesuturi, iar concentrația activă se menține aproximativ 2 ore. Legarea de proteinele plasmatice este în medie 70%. Eliminare renală predominant nebiotransformată.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde :

- coci gram pozitiv: pneumococ;
- coci gram negativ: gonococ;
- bacili gram negativ: E. coli, Proteus mirabilis;
- bacterii anaerobe: B. fragilis, Peptostreptococcus, Cl. perfringens.

Ftox.:

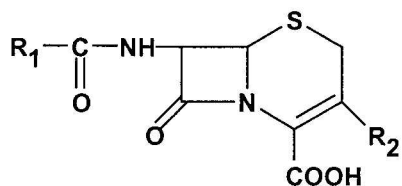
Reacțiile adverse sunt comune cefalosporinelor.

Fter.:

Este indicată (datorită spectrului antimicrobian) în infecții mixte cu aerobi și anaerobi (peritonită, infecții intraabdominale, pelvine); uretrită gonococică cu germeni rezistenți la peniciline; preoperator pentru prevenirea infecțiilor chirurgicale.

Fgraf.:

Adult, i.m. sau i.v., 1-2 g la 8 ore. Copii 20-40 mg/kg la 6-8 ore; nou-născut 20-40 mg/kg la 12 ore în prima săptămână de viață și la 8 ore la 1-4 săptămâni.



| Generația a III-a | | |
|-------------------|----------------|----------------|
| Denumirea | R ₁ | R ₂ |
| Cefoperazona | | |
| Cefotaxima | | |
| Cefprozil | | |
| Cefsulodina | | |
| Ceftazidima | | |
| Ceftizoxima | | |
| Ceftriaxona | | |

Fig. XVII.5. Structurile chimice ale unor cefalosporine din generația a III-a

3.4. CEFALOSPORINE PARENTERALE DIN GENERAȚIA A III-A

CEFOTAXIMA

Fcin.:

Nu se absoarbe oral. Difuziune bună în țesuturi și lichide biologice (ascitic, din urechea medie), inclusiv ochi și LCR (când meningele este inflamată realizează concentrații mai mari).

Metabolizare în ficat în proporție de 40%, la un metabolit dezacetilat mai puțin activ. Eliminarea renală în proporție de 40% în formă activă și aproximativ 15% metabolizată.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram- negativ cu rezistență multiplă: *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* (unele tulpini sunt rezistente), *Proteus*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Shigella*, *Yersinia*, *H. influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Moraxella*;
- coci gram pozitiv: streptococi (excepție grupul D), stafilococi (excepție cei rezistenți la metilicilină);
- coci gram negativ: gonococ, meningococ;
- bacili gram pozitiv: *B. difteric*; anaerobi (efect moderat): *Cl. perfringens*, *Peptostreptococcus*.

Pseudomonas aeruginosa este rezistent.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt comune cefalosporinelor, dar cu frecvență mai mare a sângerărilor prin hipovitaminoză K, suprainfecții cu bacterii rezistente sau *Candida*, colită pseudomembranoasă.

Fter.:

Este indicată în infecții grave: septicemii, endocardite, meningite (nu cu *Lysteria monocytogenes*) cu germeni sensibili; Pielonefrita din timpul sarcinii cu germeni gram negativ coliformi rezistenți la alte antibiotice.

Fgraf.:

Adulți 1-2 g/zi la intervale de 8-12 ore. La nevoie se poate crește la 12 g/zi.

În infecții urinare 2 g/zi. În meningite, aproximativ 6 g/zi la 8 ore. Sugari și copii mici 50-100 mg/kg/zi; nou-născut 50 mg/kg/zi.

În insuficiența renală se reduce doza cu 50% la un clearance al creatininei egal sau mai mic de 5 ml/min.

CEFTRIAXONA

Fcin.:

Inactivă pe cale orală. Realizează concentrații plasmatiche mari după administrare i.m. sau i.v. Legare mare de proteinele plasmatiche, 90-95% (legarea este saturabilă). Distribuție bună în țesuturi, inclusiv în LCR.

Concentrațiile active se mențin 24 ore. Eliminarea renală în formă activă (60%) și prin bilă 40%. T_{1/2} mediu este 7 ore, ceea ce permite o administrare pe zi.

Fdin.:

Cefalosporină cu spectru larg, care cuprinde:

- coci gram pozitiv: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalacticae*, stafilococul auriu (excepție cel rezistent la metilicilină.);
- coci gram negativ: *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*.
- bacili gram negativ: *H. para-influenzae*, *Pr. mirabilis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus indol-pozitiv*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Brucella*, *Yersinia*;

Ftox.:

Este bine suportată. Rar poate produce:

- tulburări dispeptice: diaree, greață, vomă;
- reacții adverse sanguine: leucopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică;
- tulburări hepatice: creșterea enzimelor hepatice;
- erupții cutanate;
- durere la locul injecției i.m., flebită locală la administrare i.v.
- foarte rar, produce: tulburări de coagulare; enterocolită pseudomembranoasă; șoc anafilactic.

Fter.:

Este indicată în infecții grave cu germeni sensibili:

- meningite (excepție cele produse de Monocytogenes);
- infecții urinare și respiratorii severe;
- infecții ale pielii, ale oaselor și articulațiilor;
- pentru profilaxia chirurgicală.

Fgraf.:

I.m. sau i.v., 1-2 g într-o priză pe zi sau fracționat la 12 ore. În infecții grave și meningite se pot administra până la 4 g/zi. Durata tratamentului este de 4-14 zile.

În gonoreea necomplicată o singură doză de 250 mg i.m.

Profilaxia chirurgicală 1 g cu ½ -2 ore înainte de intervenția chirurgicală.

La copii 50-75 mg/kg; în cazuri grave 100 mg/kg fără a depăși 4 g.

CEFOPERAZONA

Fcin.:

Inactivă oral. Nu trece în LCR. Se elimină predominant prin bilă (70%), de aceea eliminarea scade în caz de insuficiență hepatică sau obstrucție biliară.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian asemănător cefotaximei, dar este mai puțin activă pe Enterobacteriaceae decât alte substanțe din generația a 3-a.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt comune cefalosporinelor și în plus produce:

- hemoragii (se controlează timpul Quick, se administrează vitamina K);
- frecvent produce diaree;
- la asocierea cu alcool în timpul tratamentului și timp de 5 zile după oprirea lui apare reacție de tip disulfiram.

Fter.:

Este indicată în:

- infecții cu bacili gram negativ la bolnavi cu insuficiență renală (deoarece nu se elimină renal);
- asociată cu aminoglicozidele în infecții cu Pseudomonas; pneumonii cu germeni gram negativ sensibili.

Fgraf.:

Adulți 1-2 g, i.m. sau i.v. la 12 ore. În infecții grave se poate ajunge la 9 g/zi.

CEFTAZIDIMA

Fcin.:

Inactivă oral, eliminare renală netransformată în proporție de 84%. Difuziune bună în țesuturi. Concentrații variabile în LCR.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este asemănător cefotaximei cu două deosebiri:

- este cea mai activă cefalosporină din generația a 3-a pe Pseudomonas aeruginosa;
- eficacitate mai slabă pe cocii gram- pozitiv.

Ftox.:

Produce reacții adverse alergice, diaree, greață, vomă.

Fter.:

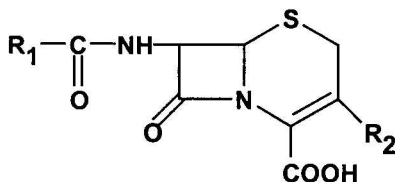
Infecții cu germeni sensibili. Se poate asocia cu vancomicină, clindamicină, aminoglicozide la bolnavi imunocompromiși.

Fgraf.:

I.m. sau i.v., 1 g la 8-12 ore. În infecții grave, 2 g la 8 ore. În infecții urinare necomplicate, 250 mg la 8 ore.

Copii 30-50 mg/kg la 8 ore (cel mult 6 g/zi).

În insuficiență renală se reduc dozele în funcție de clearance-ul creatininei.



| Generația a IV-a | | |
|------------------|----------------|----------------|
| Denumirea | R ₁ | R ₂ |
| Cefepima | | |

Fig. XVII.6. Structurile chimice ale unor cefalosporine din generația a IV-a

3.5. CEFALOSPORINE PARENTERALE DIN GENERAȚIA A IV-A

CEFEPIMA

Fcin.:

Absorbție orală redusă, de aceea nu se folosește pe această cale pentru efect sistemic.

După administrarea i.v. realizează concentrații plasmatice mari: 130-140 mcg/ml; după administrare i.m., concentrațiile plasmatice sunt de 2-3 ori mai mici. Legare redusă de proteinele plasmatice. T_{1/2} este de 2 ore. Volumul de distribuție mare (14-20 l). Trece în LCR. Epurare predominant renală în formă activă.

Fdin.:

Spectrul antibacterian este larg, și cuprinde:

- bacili gram negativ: *Proteus* indol-pozitiv, *Serratia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E.coli*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas* (mai activă decât ceftazidima), *H. influenzae*, *Bordetella*, *Pasteurella*, *Yersinia* enterocolitica;
- coci gram negativ: *Neisseria gonorrhoeae*;
- coci gram pozitiv: stafilococ auriu (excepție stafilococul rezistent la meticilină), streptococi (*piogen*, *pneumoniae*, *anaerobic*).

Sunt rezistenți majoritatea anaerobilor și *Listeria monocitogenes*.

Avantaj față de cefalosporinele din generația a III-a este faptul că rezistența se instalează mult mai lent, deoarece:

- datorită sarcinii pozitive a moleculei pătrunde mai rapid prin porinii (canale voltaj dependente) membranei externe a bacteriilor gram negativ (E. coli, Enterobacter cloacae, Pseudomonas);
- are afinitate mare pentru proteinele din membranele receptoare PBP (importantă pentru pneumococi, H. influenzae, N. gonorrhoeae rezistenți la cefalosporinele din generația a III-a);
- este stabilă la acțiunea beta-lactamazelor mediate cromozomial, produse de Enterobacter, Klebsiella și Pseudomonas.

Ftox.:

Reacțiile adverse cele mai frecvente, sunt: cefalee, grețuri, erupții cutanate, diaree.

Este contraindicată asocierea cu imipenem sau polimixina B, datorită efectului antagonist.

Fter.:

Este indicată ca monoterapie în infecții urinare, ale pielii, țesuturilor moi, septicemii, la bolnavi neutropenici febrili.

În infecții grave cu Pseudomonas (pneumonii nosocomiale, bolnavi imunocompromiși) se asociază cu alte antibiotice active pe acest germe: peniciline, cefalosporine, chinolone.

În infecții intraabdominale se asociază cu metronidazol sau clindamicină.

Fgraf.:

I.v.: 0,5 g, 1 g, 2 g, la 12 ore. În infecții foarte grave intervalul dintre prize este 8 ore.

I.m.: 0,5 g, 1 g la 12 ore.

Dozele se reduc în insuficiența renală în funcție de clearance-ul creatininei:

| Clearance creatinină | Doza (mg/zi) |
|----------------------|---|
| 30-11 ml/min | 2 g/24 h în infecții foarte grave; 1 g/24 h în infecții grave; |
| < 10 ml/min | 1 g/24 h în infecții foarte grave; 0,5 g/24 h în infecții grave. |

3.6. CEFALOSPORINE ORALE

3.6.1. Cefalosporine orale „vechi”

CEFALEXINA

Fcin.:

Este activă după administrare orală, având o biodisponibilitate medie pe această cale. Legare redusă de proteinele plasmatică. Eliminarea renală prin secreție tubulară, cu realizarea unor concentrații active în urină.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde bacterii gram pozitive și unii bacili gram negativ: E. coli, Proteus, Klebsiella.

Fgraf.:

Adult: oral 0,5-1 g de 3 ori/zi (la 8 ore). Copii 50-100 mg/kg/zi la 8 ore. În insuficiență renală se mărește intervalul dintre doze, în funcție de clearance-ul creatininei ($\tau = 36$ ore la Cl_{cr} mai mic de 10 ml/min; $\tau = 24$ ore la un $Cl_{cr}=10-25$ ml/min).

CEFACLOR

Fcin.:

Absorbție orală bună (cca. 80%), scăzută în prezența alimentelor. Difuziune bună în țesuturi, excepție LCR. Eliminarea renală în formă activă și biliară (realizează concentrații mari, asemănătoare celor plasmatică).

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- coci gram pozitiv: stafilococi (excepție tulpinile rezistente la meticilină), streptococi (excepție grupul D), pneumococi;
- coci gram negativ: gonococi, meningococi;
- bacili gram pozitiv: B. difteric, clostridii;
- bacili gram negativ: H. influenzae, E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Shigella.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt comune cefalosporinelor.

Fter.:

Infecții respiratorii, ORL, urinare cu germeni sensibili.

Fgraf.:

Oral, adult 750 mg/zi la 8 ore. Copii și sugari 20 mg/kg/zi în 2-3 prize. În insuficiență renală se reduc dozele în funcție de clearance-ul creatininei: 1/2 sau 1/3 din doza la un clearance creatinină de 10-40 ml/min; 1/4 din doză la un clearance creatinină sub 10 ml/min.

3.6.2. Cefalosporine orale „noi”

CEFIXIMA

Fcin.:

Biodisponibilitatea după administrare orală este medie, aproximativ, 40-50%. Concentrația plasmatică atinsă după o doză de 400 mg este 3,7 mcg/ml pentru comprimate și 4,6 mcg/ml pentru suspensie. T_{1/2} este aproximativ 3 ore. Eliminarea renală în proporție de 40%.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este larg, cuprinzând germeni gram negativ și gram pozitiv. Activitate redusă pe stafilococi.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt comune cefalosporinelor.

Fter.:

Este indicată în:

- infecții urinare necomplicate cu E. coli, Pr. mirabilis;
- otită medie cu H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pyogenes;
- amigdalite, faringite cu Streptococcus pyogenes (ca alternativă a penicilinelor);
- bronșită acută și bronșită cronică acutizată cu germeni sensibili (Streptococcus pneumoniae, H. influenzae).

Fgraf.:

Oral 400 mg/zi într-o priză sau 2 prize (la 12 ore). La copii 8 mg/kg/zi.

În insuficiență renală se reduc dozele în funcție de clearance-ul creatininei.

CEFTIBUTEN

Fcin.:

Absorbție orală bună, eliminare renală netransformată.

Fdin.:

Asemănător cefiximei, dar cu activitate mai slabă pe pneumococ.

Fter.:

Este indicat în infecții respiratorii, otite, infecții urinare, enterită, gastroenterită la copii cu bacili gram negativ.

Fgraf.:

Oral 400 mg/zi, doză unică/zi.

În insuficiența renală se reduc dozele în funcție de clearance-ul creatininei:

| Clearance creatinină | Doza (mg/zi) |
|----------------------|---------------------------|
| 40-30 ml/min | 200 mg/zi sau 400 mg/48 h |
| 20-5 ml/min | 100 mg/zi sau 400 mg/96 h |

CEFETAMET

Fcin.:

Absorbție orală bună, cu realizarea de concentrații sanguine active.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este asemănător cefiximei cu următoarele deosebiri:

- este mai activă pe bacili gram negativ;
- este mai slab activă pe stafilococi.

Fter.:

Este indicată în infecții respiratorii, ORL, infecții urinare (inclusiv gonococice).

Fgraf.:

Administrare orală ca ester, cefetamet pivoxil, care eliberează lent substanța activă.

Doza recomandată 500 mg la 12 ore. Se reduc dozele în insuficiența renală.

CEFPODOXIMA

Fdin., Fter.:

Administrată oral sub formă de ester proxetil eliberează lent substanța activă. Are spectrul antimicrobian și indicațiile terapeutice asemănătoare cefiximei.

Fgraf.:

Oral, adulți 100-200 mg la 12 ore. Doze mai mari în infecțiile pielii, 400 mg la 12 ore. Copii, 8 mg/kg/zi în 2 prize.

4. CARBAPENEMI

Sunt antibiotice beta lactamice, a căror structură chimică diferă de cea a penicinelor prin:

- înlocuirea atomului de carbon din poziția 1 cu un atom de sulf;
- prezența unei duble legături între atomii de carbon din pozițiile 2-3.

Spectrul antibacterian este foarte larg. Cuprinde bacterii gram pozitive și gram negative aere și anero.

IMIPENEM

Fcin.:

Nu se absoarbe după administrare orală. După administrare injectabilă este excretat renal, iar în urină este hidrolizat sub influența dehidropeptidazei I (enzimă secretată la nivelului tubului renal proximal). În urma hidrolizei se formează un metabolit inactiv și stabil. În terapeutică se folosește asocierea imipenem- cilastatin în raport 1:1, deoarece cilastatina blochează enzima DHP-I protejând antibioticul de degradare.

Legarea de proteinele plasmatică este redusă. Difuziune bună în țesuturi, cu concentrații active în lichidul cerebrospinal. T_{1/2} mediu este de cca. 30 minute. În insuficiența renală T_{1/2} ajunge la 4 ore.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este foarte larg și cuprinde:

- coci gram pozitiv: stafilococi penicilino- și nepenicilinosecretori, streptococi, pneumococi; stafilococi rezistenți la metilicilină și pneumococi rezistenți la penicilină au sensibilitate variabilă;
- coci gram negativ: gonococ, meningococ;
- bacili gram negativ: E. coli, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Serratia, Shigella, Pseudomonas, H. influenzae;
- anaerobi, inclusiv B. fragilis.

Mecanismul de acțiune este bactericid. Se leagă de proteinele membranare PBP₂ și PBP₁ pentru bacteriile gram negativ și PBP₂ în cazul bacteriilor gram pozitiv, inhibând astfel sinteza

peptidoglicanului din constituția peretelui bacterian. Este rezistent la majoritatea betalactamazelor.

Poate dezvolta rezistență *Pseudomonas*, prin dispariția porilor care permit pătrunderea intracelulară a antibioticului. Rezistența nu este încrucișată cu alte beta-lactamine antipseudomonas (cefalosporine, carbenicilină, piperacilină), deoarece acestea nu folosesc porii drept poartă de intrare.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt :

- digestive: greață, vomă, diaree;
- hepatice: creșterea enzimelor hepatice;
- erupții cutanate (alergia este încrucișată cu penicilinele);
- la doze mari (peste 4 g/zi) și în prezența insuficienței renale pot apărea convulsii.

Fter.:

Este indicat în infecții nosocomiale cu germeni gram negativ multirezistenți, infecții în care sunt suspectate bacterii aerobe și anaerobe sau *Pseudomonas aeruginosa*. Se poate asocia cu o aminoglicozidă în infecțiile cu *Pseudomonas* și la bolnavii febrili, neutropenici.

Fgraf.:

Se administrează în perfuzie i.v. (1 g dizolvat în 200 ml apă) sau i.m. (suspensie).

Dozele sunt 0,5 g de 3 ori /zi sau 1 g de 4 ori/zi la bolnavii imunocompromiși și în infecții cu *Pseudomonas*. În insuficiența renală se reduc dozele.

MEROPENEM

Fdin., Fter.:

Carbapenem asemănător imipenemului, care prezintă avantajele:

- este stabil la acțiunea dihidropeptidazei-1, de aceea se poate administra singur;
- nu produce convulsii și se poate folosi în meningite produse de pneumococi, meningococi, *H. influenzae* (2 g la 8 ore).

Se administrează i.m. sau i.v. în bolus sau perfuzii scurte 0,5-1 g la 8 ore.

ERTAPENEM

Fdin., Fter.:

Se aseamănă cu imipenemul, fiind indicat în: infecții (intrabdominale, ale tegumentelor, ale tractului urinar, pelvine) moderate sau severe cu germeni sensibili; pneumonie; septicemie în doză de 1 g o dată/zi în perfuzie i.v. lentă (minim 30 minute) sau i.m.

5. MONOBACTAMI

Sunt antibiotice beta lactaminice cu nucleu betalactamic monociclic.

Sunt activi pe bacili gram negativ aerobi, incluzând și germeniul *Pseudomonas aeruginosa*.

Reprezentanții acestei grupe sunt: *aztreonam*, *carumonam*, *tigemonam*.

AZTREONAM

Fcin.:

Este inactiv după administrare orală, deoarece este inactivat de flora intestinală. Realizează concentrații plasmatiche mari după administrare i.m. sau i.v. (pentru 1g substanță concentrațiile plasmatiche sunt de 46 mcg/ml respectiv 100 mcg/ml). Legare medie de proteinele plasmatiche.

Realizează concentrații active în țesuturi: plămân, bilă, peritoneu, lichid cerebrospinal. Epurare renală, 70% în formă neschimbată, activă.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde: bacili gram negativ aerobi: Klebsiella, Serratia, E. coli, H. influenzae, inclusiv Pseudomonas.

Mecanismul de acțiune este bactericid. Prin fixarea de proteinele receptoare PBP-3 ale bacililor gram negativ, împiedică sinteza peretelui bacterian.

Este rezistent la majoritatea betalactamazelor produse de bacili gram negativ aerobi. Rezistența se poate instala pentru Pseudomonas.

Ftox.:

Reacțiile adverse produse de aztreonam sunt:

- digestive: greață, vomă, diaree;
- hepatice: creșterea transaminazelor;
- erupții cutanate: teoretic reacțiile adverse alergice sunt încrucișate cu alți beta lactami, dar incidența acestui tip de reacții adverse este redusă (sub 1%); frecvența este mai mare la persoane cu alergii la peniciline sau cefalosporine;
- dureri la locul injecției i.m.; flebită la locul injecției i.v.

Fter.:

Este indicat în:

- infecții cu bacili gram negativ: septicemii, infecții urinare, pelvine, intraabdominale, respiratorii (reprezintă o alternativă a aminoglicozidelor, nefiind oto- sau nefrotoxic, sau a penicilinelor și cefalosporinelor la bolnavi alergici la acestea);
- infecții nosocomiale cu bacili gram negativ rezistenți la alte antibiotice sau chimioterapice.

Se asociază cu alte antibiotice sau chimioterapice în infecții polimicrobiene în care sunt implicate bacterii gram negative și bacterii anaerobe.

Fgraf.:

Se administrează i.m. sau i.v.

În infecții moderat-severe doza este 2 g la 12 ore. În infecții grave cu Pseudomonas 2 g la 8 ore. În infecții urinare 0,5 g la 12 ore. În insuficiență renală se reduc dozele și se crește intervalul dintre prize (la un clearance al creatininei mai mic 10 ml/min. se administrează 0,5 g la 12-24 ore).

6. MACROLIDE, AZALIDE, SINERGISTINE

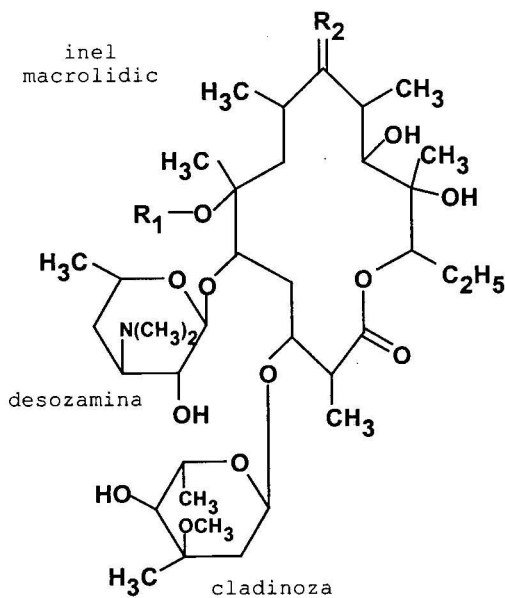
6.1. BAZE FARMACOLOGICE

6.1.1. Structură chimică

Macrolidele cuprind în moleculă un inel lactonic legat prin legături glicozidice de structuri zaharidice și/sau aminozaharidice.

Azalidele sunt o subgrupă a macrolidelor care se diferențiază de acestea prin prezența unui grup aminometil la inelul lactonic (inserția se face în poziția 8 sau 9, pentru azalidele cu 15 atomi de carbon la inelul lactonic și în poziția 10, pentru cele cu 14 atomi de carbon).

Sinergistinele au o structură chimică complexă formată din două molecule, dintre care una este o lactonă monociclică (pristinamicina II), asemănătoare macrolidelor adevărate, iar cealaltă este un depsipectid (pristinamicina I). Cele două molecule au fiecare activitate antibacteriană proprie, de tip bacteriostatic, dar asocierea lor sinergică având efect bactericid.



| Denumirea | R ₁ | R ₂ |
|-----------------------|------------------|---|
| <i>Claritromicina</i> | -CH ₃ | =O |
| <i>Eritromicina</i> | -H | =O |
| <i>Roxitromicina</i> | -H | =N-O-CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃ |

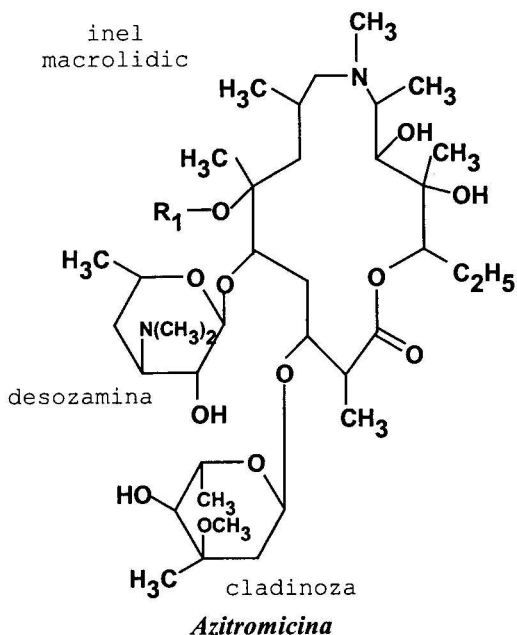


Fig. XVII.7. Structurile chimice ale unor macrolide

6.1.2. Farmacodinamie

6.1.2.1. Clasificare

Clasificare după origine:

a) Substanțe naturale: eritromicina, oleandomicina, josamicina, spiramicina.

b) Substanțe de semisinteză: roxitromicina, diritromicina, claritromicina, azitromicina.

Clasificare după ordinea introducerii în terapie:

a) Generația I: eritromicina, oleandomicina, josamicina, spiramicina.

b) Generația II: roxitromicina, diritromicina, claritromicina, azitromicina, telitromicina și subgrupul sinergistinelor.

6.1.2.2. Spectrul antibacterian și mecanismul acțiunii antibacteriene

Spectrul antibacterian cuprinde:

- coci gram pozitiv, inclusiv stafilococii penicilinozăsecretori;
- bacili gram pozitiv;
- coci gram negativ;
- mycoplasme;
- Chlamydii;
- Rickettsii;
- Treponeme;
- actinomicete.

Mecanismul de acțiune constă în inhibarea sintezei proteice ribozomale, prin fixare pe subunitățile ribozomale 50 S, blocând reacțiile de transpeptidare și/sau translocație. La concentrații terapeutice obișnuite, efectul este bacteriostatic, iar la concentrații mari este bactericid.

Rezistența bacteriană este mediată cromozomial și plasmidic și se instalează prin următoarele mecanisme :

- scăderea permeabilității peretelui bacterian pentru antibiotic;
- alterarea subunității ribozomale 50 S;
- inactivarea prin hidroliză enzimatică, catalizată de o esterază mediată plasmidic.

Macrolidele din **generația II**, au unele **avantaje** față de cele din prima generație, respectiv față de eritromicină, care este prototipul acestei grupe:

- au spectru antimicrobian superior eritromicinei, excepție făcând roxitromicina și diritromicina, care au spectru similar acesteia;
- difuziunea tisulară este mai bună;
- timpul de înjumătățire este mai lung: 5 ore la claritromicină, 10 ore la roxitromicină, 44 de ore la diritromicină, 40 – 60 ore la azitromicină, comparativ cu eritromicina, la care $T_{1/2}$ este aproximativ 2 ore.

6.2. REPREZENTANȚI

ERITROMICINA

Fcin.:

Este un antibiotic natural din culturi de *Streptomyces erythreus*, cu caracter bazic.

Are absorbție redusă pe cale orală, deoarece este inactivată de sucul gastric. Se administrează ca preparate enterosolubile cu biodisponibilitate variabilă. Alimentele reduc absorbția eritromi-

cinei. Se fixează pe proteinele plasmatică în proporție de 84%, realizând concentrații active care se mențin 6 ore. Difuzează bine în toate țesuturile, cu excepția lichidului cefalorahidian. Trece prin placentă și laptele matern. Se concentrează în ficat unde se metabolizează parțial prin demetilare și se elimină prin bilă în concentrații mari. Eliminarea se face prin bilă și fecale (2/3 din doza administrată) și urină (1/3 din doză); renal realizează concentrații mai mare decât în sânge).

Fdin.:

Are efect bacteriostatic sau bactericid în funcție de concentrația antibioticului, microorganism și faza de creștere a microorganismului. Intoxicarea microorganismelor este datorată fixării pe subunitatea 50S ribozomală (ținta specifică este ARN ribozomal 23S) și împiedicarea sintezei proteinelor bacteriene. Legarea de ribozomi este reversibilă și competitivă cu clindamicina și clo-ramfenicolul. Antibioticul pătrunde în bacteriile gram pozitive în concentrații mai mari decât în bacteriile gram negative. Activitatea este maximă la pH alcalin, deoarece concentrația formei neionizate este mare și trece cu ușurință prin membrana celulelor microbiene. Este activă pe germeni intracelulari deoarece realizează concentrații mari în macrofage și leucocitele polimorfonucleare.

Spectrul antimicrobian este comun grupei, fiind activă pe:

- coci gram pozitiv: pneumococ, streptococ piogen, stafilococ penicilinozosecretor;
- coci gram negativ: Neisseria gonorrhoeae și Neisseria meningitidis (moderat sensibili);
- bacili gram pozitiv: bacilul difteric (foarte sensibil), Clostridium perfringens, Clostridium tetani, Listeria monocytogenes;
- Mycoplasma pneumoniae;
- Treponema pallidum;
- Rickettsii;
- Chlamidii.

Rezistența apare prin:

- modificarea ARN ribozomal 23S (pentru stafilococi, streptococi, pneumococi) și este încrucișată cu alte antibiotice macrolide și lincosamide;
- mutații ale receptorului specific de la nivelul ribozomilor 50S;
- scăderea permeabilității membranelor celulare microbiene;
- inactivarea antibioticului sub influența unei esterase mediate plasmatic.

Ftox.:

Reacțiile adverse produse de eritromicină sunt :

- digestive: greață, vomă, diaree, anorexie.
- rar fenomene alergice: erupții cutanate, febră, eozinofilie.
- rar aritmii cardiace, prelungirea intervalului QT cu tahicardie ventriculară (mai ales la cardiaci și în asocieră cu terfenadina).
- foarte rar produce hepatită colestatică.
- la doze mari poate apare hipoacuzie tranzitorie.

CI:

- insuficiență hepatică;
- insuficiență renală (se crește intervalul dintre doze deoarece crește riscul ototoxicității).

Fter.:

Este utilizată ca antibiotic de elecție în:

- pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae;
- difterie - pentru eradicarea bacilului la purtători;
- tuse convulsivă;

- pneumonia cu *Chlamydia trachomatis* la sugari;
- forme grave de enterocolită cu *Campylobacter jejuni*.

Reprezintă medicație de alternativă la bolnavi alergici la penicilină, în infecțiile cu germeni sensibili, inclusiv pentru profilaxia recăderilor în reumatism poliarticular acut.

Rezultate bune se obțin în tratament topic în acneea vulgaris.

Fgraf.:

Eritromicina propionat 250 și 500 mg se administrează la 6 ore, cu o oră înainte sau la trei ore după masă.

Adulți în infecții medii 20-25 mg/kg/zi; infecții grave 0,5 g de 4 ori/zi (2 g/24 h). În infecții genitale cu *Chlamydia trachomatis* 2 g/zi timp de 3 săptămâni.

Copii: 40-80 mg/kg/24h.

Eritromicina lactobionat (în infecții grave cu germeni sensibili: pneumonii cu *Mycoplasma* sau pneumococ) 0,5-1 g la 6 ore. Perfuzia se face cu volum pare pentru a reduce riscul de tromboflebită locală.

Interacțiuni medicamentoase.

Crește toxicitatea pentru teofilină, carbamazepină, ergotamină, anticoagulante orale, disopiramină, astemizol, terfenadină, ciclosporină, bromocriptină, deoarece înhibă citocromul P₄₅₀ și produce inhibiție enzimatică. Administrarea concomitentă cu ergotamină sau derivați vasoconstrictori înrudiți produce ischemie gravă; cu terfenadina crește riscul aritmiilor cardiace.

JOSAMICINA

Fcin.:

Absorbția orală este superioară eritromicinei (aproximativ 60%); metabolizarea hepatică duce la formarea de metaboliți activi. Eliminarea este predominant biliară 90%.

Fdin., Ftox.:

Proprietățile farmacodinamice și farmacotoxicologice sunt similare eritromicinei.

Fgraf.:

Se administrează oral, 1,5-2 g/zi în 3-4 prize. În cazuri grave se poate crește la 3g /zi. Copii 35-50 mg/kg/zi în 3-4 prize.

SPIRAMICINA

Antibiotic macrolid asemănător eritromicinei.

Fgraf.: Adult, oral 6-9 milioane U.I./zi în 2-3 prize, i.v. perfuzie lentă 1.5 milioane U.I./zi la 8 ore.

ROXITROMICINA

Fcin.:

Macrolidă semisintetică stabilă la acțiunea acidului clorhidric și cu absorbție crescută din intestin. Concentrațiile plasmatice sunt de 4 ori mai mari ca ale eritromicinei; difuziunea în țesuturi și lichide biologice mai bună comparativ cu eritromicina. Particularitatea este *penetrabilitatea* ridicată în *macrofage și leucocite*, ceea ce îi crește eficacitatea pe germenii intracelu-

lari. Eliminarea nemodificată 50%, mai ales prin scaun. T_{1/2} este lung, 12 ore, ceea ce permite 2 administrări/zi.

Fdin., Ftox.:

Proprietățile farmacodinamice și farmacotoxicologice sunt similare eritromicinei.

Fgraf.:

Se folosește în infecții ale aparatului respirator, urinar, genital, piodermite și alte infecții cutanate cu germeni sensibili. Dozele uzuale la adulți 300 mg de 2 ori /zi (la 12h). La copii 2,5-5 mg/kg corp de 2 ori pe zi.

DIRITROMICINA

Fcin.:

Biodisponibilitatea orală este redusă, scăzută în prezența alimentelor. Se biotransformă prin hidroliză neenzimatică în eritromicilamină activă, în cursul absorbției. Eliminarea se face predominant biliar, nemodificată.

Fdin., Ftox.:

Proprietățile farmacodinamice și farmacotoxicologice sunt similare eritromicinei.

Fter.:

Este indicată în exacerbări acute ale bronșitelor cronice și în bronșite acute suprainfectate cu *Moraxella catarrhalis*, pneumococ, în pneumonii cu *Legionella*, *Mycoplasma*, faringite streptococice și în infecții cutanate cu stafilococi sensibili la met icilină.

Fgraf.:

Oral, 500 mg o dată pe zi, la o oră după masă.

CLARITROMICINA

Fcin.:

Bidisponibilitate superioară eritromicinei (aprox. 55%). Se concentrează în țesuturi, realizând concentrații mai mari decât cele plasmatică. Metabolizare hepatică cu formarea unui metabolit activ mai ales pe *Haemophilus*. T_{1/2} este de aproximativ 5 ore.

Fdin.:

Spectru asemănător eritromicinei, dar este activă și pe *M. avium*, *Helicobacter pylori*; mai activă decât eritromicina pe *Legionella*, *Chlamydia*. Este mai activă pe hemofili de 2 ori față de eritromicină.

Fter.:

Are aceleași indicații terapeutice cu eritromicina, dar este utilă și în infecțiile cu *m. avium* intracelulare prezente în stadiile terminale ale sida.

Fgraf.: Adult 250-500 mg la 12 ore. Copii 15 mg/kg corp/zi în 2 prize la 12 ore.

AZITROMICINA

Fcin.:

Biodisponibilitate orală medie, scăzută în prezența alimentelor. Se acumulează în țesuturi și se eliberează lent, având un T_{1/2} tisular de 60 de ore (raportul concentrație plasmatică/con-

centrație tisulară 10-150). Se acumulează în eritrocite și macrofage. Realizează concentrații mari în spută, plămâni, amigdale, sinusuri, stomac, organe genitale feminine și prostată.

Fdin.:

Antibiotic macrolidic de tip azalidă cu spectru asemănător eritromicinei, dar este activă și pe unele bacterii gram negative: *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella*, *Neisseria*, *Bordetella*.

Ftox.:

Tulburări gastrointestinale minore. Ocazional: creșterea transaminazelor, icter colestatic, erupții cutanate, cefalee, amețeli.

Fgraf.:

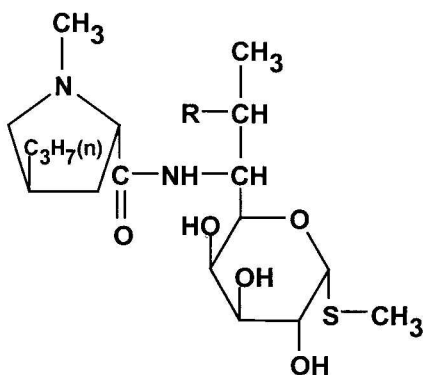
Adulți, oral, 500 mg/zi prima doză, apoi 250 mg/zi 4 zile, sau 500 mg/zi, timp de 3 zile. În uretrită cu *Chlamidia* și infecții cu transmitere sexuală, o doză unică de 1g.

Interacțiuni:

Cu medicamente biotransformate de sistemul oxidazic microzomal dependent de citocromul P450 (warfarina, teofilina, midazolam etc.).

7. LINCOSAMIDE (LINCOMICINE)

Reprezentanți: *clindamicina*, *lincomicina*



| Denumirea | R |
|---------------------|-----|
| <i>Clindamicina</i> | —Cl |
| <i>Lincomicina</i> | —OH |

Fig. XVII.8. Structurile chimice ale unor lincomicine

CLINDAMICINA

Fcin.:

Este derivatul 7-dezoxi-7-cloro al lincomicinei. Are biodisponibilitate orală mare (aprox. 87%). Legarea de proteinele plasmatică se face în proporție mare, aproximativ 94%. Distribuție largă

în țesuturi și lichide biologice, cu realizarea de concentrații active în tractul respirator, lichidul pleural, țesuturile moi, oase, lichidul sinovial, prostată. Concentrații mari realizează în leucocite polimorfonucleare, în macrofagele alveolare, în abcese. În ficat și bilă realizează concentrații de 2-3 ori mai mari decât cele plasmatic.

Difuziune slabă în LCR și creier. Trece prin placentă.

Metabolizare hepatică cu formarea unor metaboliți activi (derivați N-demetil și sulfoxid).

Eliminare biliară cu circuit enterohepatic (persistă în intestin și poate afecta flora intestinală).

Fdin.:

Este bacteriostatic la doze obișnuite și bactericid la doze mari. Se fixează pe subunitățile ribozomale 50S, cu receptor specific ARN ribozomal 23S și împiedică sinteza proteinelor bacteriene. La asociere cu eritromicina sau cloramfenicol poate apare antagonism, datorită competiției pentru locurile de legare.

Spectrul antibacterian cuprinde:

- majoritatea bacteriilor gram-pozitive: pneumococ, streptococ piogen, streptococ viridans, stafilococ auriu (tulpinile rezistente la metilicină sunt rezistente și la clindamicină), bacil difteric;
- anaerobi patogeni, mai ales *Bacteroides fragilis*.
- protozoare: *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium*, *Pneumocystis carinii*, *Babesia*.

Rezistența bacteriană se instalează în principal prin metilarea locului de legare de ribozomi (similar eritromicinei, de aceea rezistența macrolidelor și lincosamidelor este încrucișată).

Ftox.:

Este un antibiotic de rezervă, deoarece poate produce colită pseudomembranoasă, scaune diareice cu mucus și sânge, colici abdominale și febră (frecvența de apariție: 0,1-10%). Fenomenul apare deoarece favorizează suprainfecția intestinală cu tulpini rezistente de *Clostridium difficile*.

Alte reacții adverse sunt: diaree banală (10-20%); erupții cutanate (10%).

Rar, produce: reacții adverse hematologice (leucopenie, trombopenie), afectare hepatică, glosită, stomatită, vaginită.

Fter.:

Este antibiotic de primă alegere în infecții grave cu anaerobi: pulmonare, pelvine, abdominale, septicemii grave cu *Bacteroides fragilis*. În infecții mixte cu aerobi și anaerobi se asociază frecvent cu gentamicina.

Antibiotic de alternativă în actinomicoze, infecții streptococice, la bolnavi alergici la benzilpenicilină și cefalosporine.

Este utilă în tratamentul infecțiilor stafilococice cu stafilococi sensibili. Local se utilizează în acnee vulgară și rozacee.

Fgraf.:

Pe cale orală se folosește clorhidratul de clindamicină, iar injectabil fosfatul de clindamicină.

Oral, 150-300 mg la 6 ore; în infecții grave 450 mg la 6 ore.

Local soluție 2% în acnee.

LINCOMICINA

Fcin.:

Este antibiotic lincosamic natural, produs de *Streptomyces lincolnesis*. Are absorbție incompletă din tubul digestiv și difuziune bună în țesutul osos.

Fdin.:

Este activă pe coci și bacili gram pozitiv: pneumococ, streptococ piogen și viridans, stafilococ auriu, B. antihracis Cl. tetanii.

Are utilizare restrânsă în infecții stafilococice osoase, peritonite, datorită reacțiilor adverse mai grave comparativ cu clindamicina.

Fgraf.:

Oral, 500 mg la 6-8 ore; i.m., 600 mg la 12-24 ore; perfuzie, 600 mg la 8-12 ore.

8. AMINOGLICOZIDE

8.1. BAZE FARMACOLOGICE

Sunt antibiotice naturale sau produși de semisinteză cu structură aminociclitol-aminoglicozidică și care prezintă asemănări structurale cu unele polizaharide din capsula și peretele celulelor bacteriene.

8.1.1. Clasificare

➤ **După structură chimică:**

- a) Derivați de 3-aminohexoză legați glicozidic de un aminociclitol central (2-dezoxistreptamină):
 - familia gentamicinei: gentamicina, sisomicina, tobramicina, amikacina;
 - familia kanamicinei: kanamicina, tobramicina, amikacina;
- b) Derivați compuși din două aminozaharuri legate de un aminociclitol terminal (streptidina):
 - familia streptomicinei;
- c) Derivați formați din 3-aminozaharuri legate de un aminociclitol central (2-dezoxistreptamină):
 - familia neomicinei: neomicina, paromomicina;

➤ **În generații** (după momentul apariției, spectrul antimicrobian, riscul de instalare al rezistenței bacteriene și toxicitatea sistemică):

- a) **Generația I:** streptomicina, kanamicina, neomicina, spectinomicina, paromomicina:
 - mulți germeni au devenit rezistenți;
 - toxicitatea sistemică este crescută;
 - utilizarea terapeutică este limitată în prezent (streptomicina este folosită mai ales în tratamentul tuberculozei, spectinomicina este utilizată în tratamentul gonoreei, neomicina este folosită exclusiv local).
- b) **Generația aII-a:** gentamicina, tobramicina, sisomicina;
 - spectrul antibacterian cuprinde germeni gram- negativ și sunt utilizate în infecțiile sistemice cu acești germeni.
- c) **Generația aIII-a:** amikacina, dibekacina, netilmicina;
 - au spectrul antibacterian larg;
 - rezistența bacteriană se instalează mai lent;
 - toxicitatea sistemică este mai redusă.