

8.1.2. Farmacocinetică

Toate aminoglicozidele au absorbție orală redusă, deoarece la pH-ul intestinal predomină forma ionizată neabsorbabilă (concentrațiile plasmatice atinse după administrare pe această cale sunt ineficace terapeutic). După administrare orală se elimină integral prin scaun.

Absorbția este completă după administrare i.m., cu realizarea unor concentrații plasmatice maxime în aproximativ o oră de la administrare. Administrate i.v., în perfuzii repetate cu durată scurtă, realizează concentrații plasmatice mari cu efect de scurtă durată (30-60 minute). Acest mod de administrare este de preferat în infecții sistemice grave, deoarece permite obținerea unor concentrații plasmatice ridicate, pentru scurt timp și cu risc toxic minim.

Legarea de proteinele plasmatice se face în procent mic. $T_{1/2}$ este scurt, aproximativ 2-3 ore.

Difuziunea în țesuturi este bună, mai puțin în LCR (realizează concentrații ineficace). Difuzează în lichidele biologice : pleural, pericardic, ascitic, sinovial, în secrețiile bronșice.

Se concentrează în diverse țesuturi și eritrocite, de unde se eliberează lent (după încetarea tratamentului se pot elimina în cantități mici aproximativ 30 de zile).

Cea mai mare concentrație este atinsă în corticala rinichiului: 85% din cantitatea totală conținută în organism la sfârșitul tratamentului.

Trec prin placentă, realizând concentrații de 25% din concentrația plasmatică a mamei.

Eliminarea renală, în procent de 70% în formă activă, prin filtrare glomerulară. În insuficiență renală $T_{1/2}$ este mai mare ($T_{1/2}$ este de 40 de ori mai mare la uremici). Când clearance-ul creatininei scade sub 40 ml/min este necesară reducerea dozelor pentru evitarea reacțiilor adverse toxice.

8.1.3. Farmacodinamie

Mecanismul de acțiune este bactericid. Pătrund în celulele bacteriene prin difuziune și transport activ și se fixează pe subunitățile ribozomale 30S, inhibând astfel sinteza proteică bacteriană.

Au **efect postantibiotic**, ce se menține câteva ore după scăderea concentrațiilor plasmatice sub valoarea CMI. Acest efect este favorizat de prezența leucocitelor (efect postantibiotic leucocitar) și crește cu concentrația și durata expunerii la antibiotic.

Spectrul antimicrobial cuprinde:

- bacili gram negativ aerobi: Enterobacter, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus indol pozitiv, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Seratia, Shigella.
- coci gram pozitiv: stafilococi (tulpinile rezistente la meticilină sunt rezistente și la gentamicină).
- Mycobacterium tuberculosis – streptomycină și kanamicina.

Acțiunea antibacteriană scade în prezența puroiului deoarece o parte din moleculele de antibiotic se leagă de acizii nucleici eliberați prin liza celulară; de asemenea, în condițiile anaerobiozei locale este inhibat mecanismul activ care transportă antibioticul în interiorul celulei bacteriene.

Mecanismul transportor activ este inhibat în mediu acid și prin asocierea cu cationi bivalenti (calciu și magneziu în cantități mari).

Rezistența bacteriană se instalează prin:

- prezența unor enzime mediate plasmidic: 3-acetiltransferaze, 4-adeniltransferaze, 5-fosfotransferaze care acetilează grupările amino, sau adenilează și fosforilează grupările hidroxil ale aminoglicozidelor; prin aceste transformări scade capacitatea antibioticului de legare pe ribozomii bacterieni. Kanamicina, gentamicina, tobramicina sunt foarte susceptibile la acțiunea acestor enzime, de aceea prezintă risc mare de instalare a rezistenței bacteriene. Amikacina are o singură grupare disponibilă pentru acetilare, de aceea rezistența se instalează lent;
- modificarea învelișului celulei bacteriene cu scăderea capacității de transport a antibioticului în celulă;
- apariția unor mutații cromozomiale care modifică locul de legare a aminoglicozidului de subunitățile ribozomale 30S.

Rezistența microbiană a aminoglicozidelor poate fi explicată, într-o mare măsură, pe baza unor principii chimice:

- lipsa într-o anumită poziție a unei grupări funcționale care este în mod normal atacată de către enzima microbiană inactivatoare, duce la rezistența antibioticului față de enzima respectivă;
- factorii sterici pot conferi rezistență anumitor grupări funcționale, obișnuit susceptibile la atacul enzimatic.

De exemplu, conversia unei grupări aminice primare într-o grupare secundară, duce la inhibarea N-acetilării de către anumite aminoglicozid-acetiltransferaze.

Au fost identificate și parțial caracterizate un număr de nouă enzime inactivatoare ale aminoglicozidelor. Locurile de acțiune ale acestor enzime au fost descrise folosind structura kanamicinei B, care este substrat pentru toate cele nouă enzime cunoscute.

Aceste enzime includ:

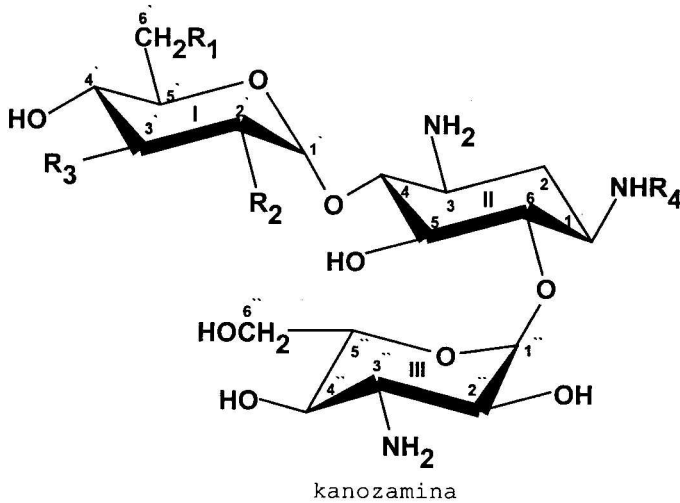
- aminoacetiltransferaze – acetilează grupările 6'-NH₂ și 2'-NH₂ din inelul I, 3-NH₂ din inelul II;
- fosfotransferaze – fosforilează gruparea 3'-OH din inelul I;
- nucleotidiltransferaze – adenilează grupările 4'-OH din inelul I, 2''-OH din inelul III și 4''-OH din inelul III.

Gentamicinele și tobramicina nu au în structură gruparea 3'-OH din inelul I, deci nu pot fi inactivate de către fosfotransferazele care fosforilează această grupare.

Gentamicina C₁, spre deosebire de gentamicinele C_{1a} sau C₂ sau de tobramicină, este rezistentă la acțiunea acetiltransferazei care acetilează gruparea 6'-NH₂ din inelul I.

Toate gentamicinele sunt rezistente la acțiunea nucleotidiltransferazei care adenilează gruparea secundară 4''-OH din inelul III, poziționată ecuatorial. Gentamicinele au în structură grupare terțiară 4''-OH cu orientare axială.

Cel mai important progres în descoperirea aminoglicozidelor rezistente la acțiunea enzimelor bacteriene s-a făcut odată cu apariția amikacinei. Acest compus are potența asemănătoare cu cea a kanamicinei A și este rezistent la acțiunea tuturor enzimelor inactivatoare a aminoglicozidelor cunoscute, excepție făcând aminoacetyl-transferaza care acetilează gruparea 6'-NH₂ din inelul I. Cauza rezistenței amikacinei la inactivarea enzimatică nu este complet elucidată, fiind sugerată explicația că introducerea radicalului 1-N-amino-alfa-hidroxiutil în molecula kanamicinei A a avut o influență importantă.



Denumirea	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
<i>Kanamicina A</i>	—NH ₂	—OH	—OH	—H
<i>Kanamicina B</i>	—NH ₂	—NH ₂	—OH	—H
<i>Kanamicina C</i>	—OH	—NH ₂	—OH	—H
<i>Amikacina</i>	—NH ₂	—OH	—OH	—C(=O)—CH(OH)CH ₂ CH ₂ NH ₂
<i>Tobramicina</i>	—NH ₂	—NH ₂	—H	—H

Fig. XVII.9. Structurile chimice ale aminoglicozidelor din familia kanamicinei

8.1.4. Farmacotoxicologie

Sunt antibiotice cu *indice terapeutic mic*, cu concentrația plasmatică eficientă terapeutic apropiată de cea toxică.

Principalele reacții adverse sunt oto- și nefrotoxicitatea.

Ototoxicitatea se manifestă prin leziuni cohleare și vestibulare. Aminoglicozidele realizează concentrații mari în perilymfa din urechea internă (T_{1/2} lung, 10-18 ore), producând distrugerea celulelor senzoriale și degenerescența retrogradă a nervului acustic. Efectul este diferențiat, astfel că amikacina și kanamicina produc mai ales tulburări cohleare, iar streptomina și gentamicina produc mai ales tulburări vestibulare. Tobramicina produce atât tulburări cohleare cât și vestibulare.

Netilmicina are cel mai redus efect ototoxic.

Ototoxicitatea este favorizată de folosirea unor doze mari, tratament prelungit, vârstă înaintată, scăderea volumului intravascular: șoc, deshidratat, febră prelungită, tratament cu diuretice.

Leziunile cohleare se manifestă prin tinitus, senzație de înfundare a urechilor, urmate de surditate.

Leziunile vestibulare se manifestă prin: cefalee, greață, vomă, tulburări de echilibru, nistagmus, urmate după 1-2 săptămâni de ataxie. Fenomenele pot fi ireversibile.

Nefrotoxicitatea apare datorită acumulării aminoglicozidelor în parenchimul renal ($T_{1/2} = 35-200$ ore) și depinde de concentrație. Este favorizată de prezența leziunilor renale, vârstă înaintată, scăderea volumului intravascular, asocierea cu alte medicamente nefrotoxice: vancomicină, cefalotină, amfotericină B, ciclosporină, cisplatină. Amikacina și netilmicina au cea mai mică nefrotoxicitate.

Scad filtrarea glomerulară prin inhibiția unei fosfolipaze implicată în sinteza prostaglandinelor vasodilatatoare. Se instalează astfel un deficit de prostaglandine, creșterea angiotensinei II, care produce vasoconstricție, și scăderea filtrării glomerulare. Afectează celulele tubulare proximale deoarece se acumulează în lizozomi care se măresc și se rup. Datorită fenomenelor de fosfolipidoiză mitocondriile sunt lizate iar celulele mor. De regulă fenomenul este ireversibil.

Produc bloc neuromuscular cu relaxarea musculaturii scheletice (posibil până la apnee) prin inhibarea eliberării acetilcolinei din terminațiile presinaptice. Efectul este potențat de hipocalcemia marcată, asocierea cu curarizante, în prezența miasteniei gravis.

Reacții alergice se produc cu frecvență redusă și se manifestă prin eozinofilie, erupții cutanate, febră.

8.1.5. Interacțiuni medicamentoase

- Cresc ototoxicitatea aminoglicozidelor: diureticele de ansă (furosemid, acid etacrinic, bumetanid), cisplatin.
- Cresc nefrotoxicitatea aminoglicozidelor: cefalosporine, polimixine, cisplatin, amfotericina B, furosemid.
- Cresc intensitatea blocului neuromuscular produs de aminoglicozide: curarizante, anestetice generale, miorelaxante centrale, sulfat de magneziu.
- Penicilinele inactivează aminoglicozidele „in vitro“. Acest efect poate apărea și „in vivo“, în cazul asocierii aminoglicozidelor cu carbenicilina sau ticarcilina (antibiotice antipseudomonas), mai ales în prezența insuficienței renale.

8.1.6. Farmacoterapie

Sunt antibiotice indicate în infecții grave cu bacili gram negativ aerobi sensibili (inclusiv în meningite), rezistenți la alte antibiotice mai puțin toxice.

Se folosesc frecvent asociate cu alte antibiotice pentru lărgirea spectrului antimicrobian și pentru efectul sinergic:

- în infecții grave cu *Pseudomonas* se asociază cu carbenicilina sau cu alte peniciline sau cefalosporine active pe acest germe;
- în infecții cu enterococ se asociază cu benzilpenicilina, ampicilina sau vancomicina;
- în infecții grave cu stafilococi penicilinazo pozitiv se asociază cu oxacilina;
- în infecții grave cu *Klebsiella* și infecții pneumococice nosocomiale se asociază cu o cefalosporină;
- în infecții cu *Bacteroides fragilis* se asociază cu cloramfenicol, clindamicină, ticarcilina, metronidazol.

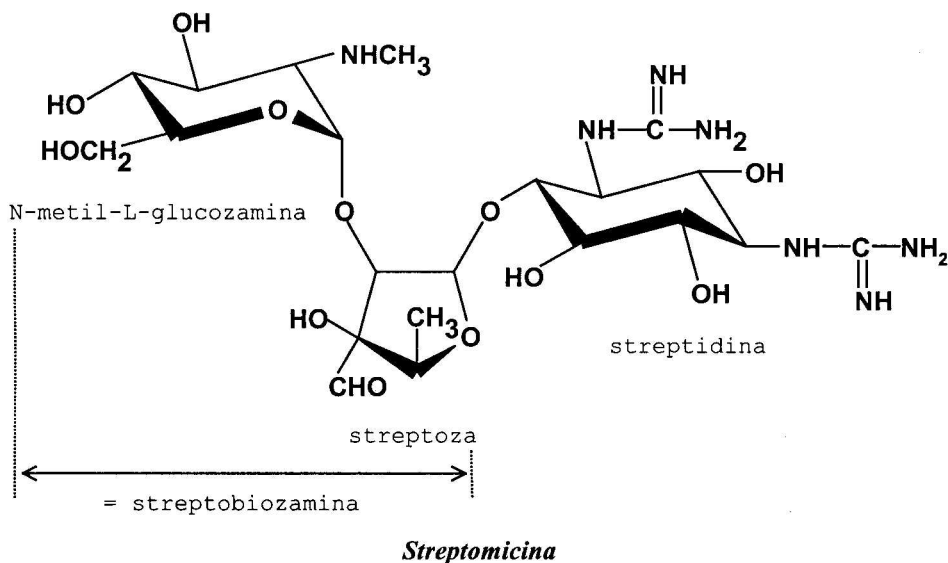


Fig. XVII.10. Structura chimică a antibioticului aminoglicozidic streptomicina

8.2. AMINOGLICOZIDE DIN GENERAȚIA I

STREPTOMICINA

Fcin.:

Absorbție digestivă redusă cu eliminare integrală prin scaun după administrare orală.

Difuziune redusă în țesuturi și LCR. După administrarea i.m. concentrațiile sanguine active se mențin 8-12 ore.

Traversează placenta, realizând la făt concentrații de 50% față de concentrația mamei. Legarea de proteinele plasmatic se face în procent mic (aprox. 30 %).

După administrare i.m. se elimină renal, în formă activă, realizând concentrații mai mari decât în sânge (500 mcg/ml).

T_{1/2} este 2-4 ore la adulți normali, dar crește în insuficiență renală (la un clearance al creatininei de 10 mg/ml, T_{1/2} poate ajunge la 52-120 ore). T_{1/2} la nou-născuți și prematuri este aproximativ 7 ore.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram negativ: Klebsiella, Salmonella, Shigella, Haemophilus influenzae, Brucella, Pasteurella;
- bacilul Koch uman;
- coci gram pozitiv: stafilococi;
- coci gram negativ: meningococi.

Streptococii sunt în mare parte rezistenți, dar asocierea cu penicilină este sinergică pe entrococi și *S. viridans*.

Rezistența bacteriană se instalează lent pentru bacilul Koch (30-60 zile) și rapid pentru *E. coli* (3-4 zile).

Rezistența pentru bacilul Koch poate fi întârziată prin asocierea cu alte chimioterapice.

Ftox.:

Toxicitatea sistemică este relativ mare, și este dependentă de durata tratamentului, doza zilnică, calea de administrare, factori individuali.

- SNC: lezarea perechi a 8-a de nervi cranieni cu tulburări vestibulare: amețeli, tulburări de echilibru, frecvente la vârstnici și renali (pot fi reversibile în 10-18 luni de la oprirea administrării sau pot fi definitive), tulburări auditive (pierderea acuității auditive).
- Rinichi: nefrotoxicitate redusă.
- Reacții alergice: erupții cutanate însoțite uneori de febră, prurit, eozinofilie.
- Ochi: scotoame prin afectarea nervului optic.

Fter.:

Este indicată în principal în tratamentul tuberculozei în asociații polichimioterapice.

În infecții cu ceilalți germeni sensibili are utilizare limitată datorată reacțiilor adverse.

Fgraf.:

La adulți cu funcție renală normală, se administrează următoarele doze:

- tularemie i.m. 1-2 g/zi timp de o săptămână;
- bruceloză (forme grave) 2 g/zi, 2-3 săptămâni (asociată cu tetraciclina);
- endocardita bacteriană cu enterococi în asociere cu penicilina;
- pestă 4 g/zi primele 2 zile, apoi 1 g/zi timp de o săptămână.

La copii și sugari, se administrează 10-50 mg/kg/zi fără a depăși 1g/zi.

KANAMICINA

Fcin.:

Proprietățile farmacocinetice sunt asemănătoare gentamicinei.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram negativ: E.coli, Salmonella, Shigela, Proteus, Klebsiella, Aerobacter;
- coci gram pozitiv: streptococ;
- bacil tuberculos.

Este ineficace pe Pseudomonas, pneumococ, streptococ piogen și viridans, Enterococ, anaerobi.

Ftox.:

Produce ototoxicitate până la surditate ireversibilă, tulburări de echilibru.

Nefrotoxicitatea se manifestă cu tulburări glomerulare și tubulare (tratamentul nu trebuie să depășească 7-10 zile și 10-15 g/tratament).

Are acțiune curarizantă.

După administrare orală poate produce grețuri, colită, sindrom de malabsorbție.

Fter.:

Este indicată în infecții grave cu stafilococ (bronhopneumonie, abces pulmonar, endocardită, septicemie), infecții cu bacili gram negativ.

Oral este utilizată pentru pregătirea intervențiilor pe colon.

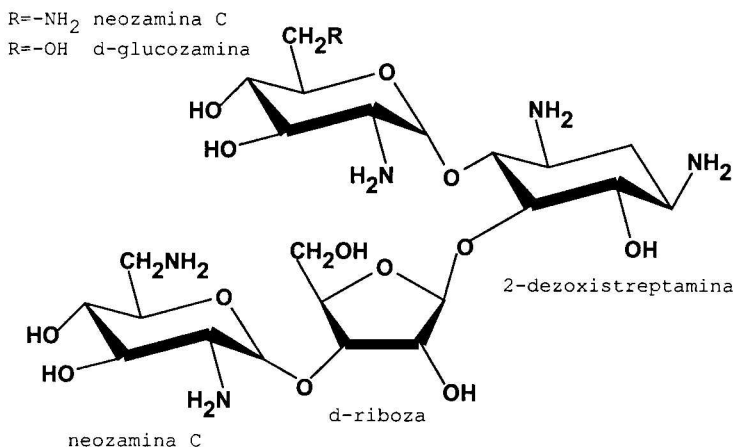
Local pentru profilaxia și tratamentul infecțiilor oculare.

Fgraf.:

Adult, i.m.: 15 mg/kg/zi fracționat la 8-12 ore. Nu se depășesc 1,5 g/24 ore și 15 g/cură.

Nou-născut: 7,5 mg/kg fracționat în 2-4 doze.

Sugar: 5-15 mg/kg/zi fracționat în 2-4 doze.



Neomicina C: R = -NH₂
Paromomicina II: R = -OH

Fig. XVII.11. Structurile chimice ale aminoglicozidelor din familia neomicinei

NEOMICINA

Fcin.:

Absorbție orală redusă, cu acțiune limitată la nivel intestinal.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este asemănător streptomicinei.

Ftox.:

Are ototoxicitatea și nefrotoxicitate mare, care nu permit administrarea sistemică.

La folosire locală produce reacții alergice manifestate prin erupții pruriginoase.

Administrată oral în tratamente prelungite poate duce la apariția unui sindrom de malabsorbție intestinală.

Fter.:

Este utilizată în infecții digestive cu germeni sensibili, pentru pregătirea intervențiilor pe colon, comă hepatică (datorită reducerii florei intestinale micșorează producerea de amoniac).

Local în piodermite, impetigo, furuncule, eczeme infectate, arsuri și plăgi infectate. Preparatele de uz topic asociază neomicină, bacitracină și polimixină B sulfat.

Fgraf.:

Infecții digestive la adult 1-2 g/zi, la copii 50 mg/kg/zi fracționat la 6 ore. Pentru pregătirea preoperatorie pe colon 4 g/zi timp de 2-3 zile. Coma hepatică: 4-8 g/zi.

Local pe piele sub formă de unguente, pulberi, sprayuri cu neomicină 0,5-1%. În oftalmologie pentru tratamentul conjunctivitei, blefaritei, infecțiilor postoperatorii și posttraumatice, colir 0,5%.

SPECTINOMICINA

Fcin.:

Nu se absoarbe după administrare orală. Administrată i.m. în doză de 2 g realizează o concentrație plasmatică de 100 mcg/ml.

Eliminarea se face renal, în proporție de 75%, netransformată.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde germeni gram pozitiv și gram negativ pe care acționează bacteriostatic. Rezistența germeilor se instalează rapid.

Ftox.:

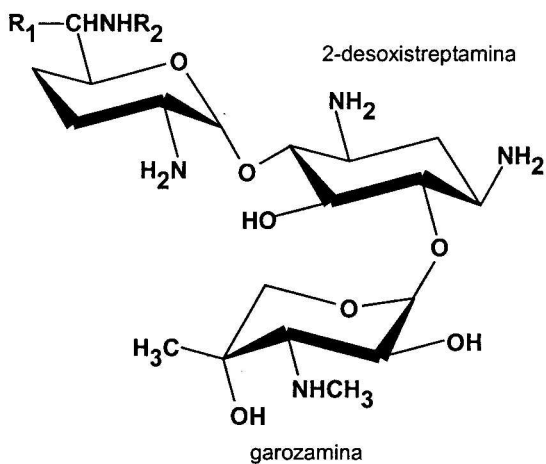
Produce: amețeli, erupții cutanate, urticarie, febră, frison. La administrare i.m. poate produce iritație locală.

Fter.:

Este utilizată exclusiv în tratamentul gonoreei la bolnavi alergici la penicilină și în cazul gonococilor penicilino- pozitiv.

Fgraf.:

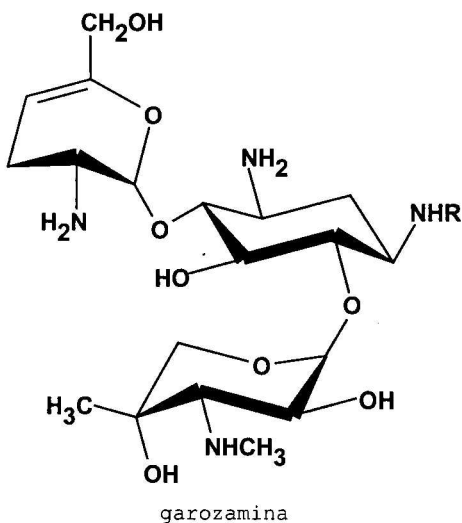
Gonoree: 2 g, o injecție i.m.



Gentamicina C₁: R₁ = R₂ = -CH₃

Gentamicina C₂: R₁ = CH₃; R₂ = -H

Gentamicina C_{1a}: R₁ = R₂ = -H



Sisomicina: R = -H

Netilmicina: R = -C₂H₅

Fig. XVII.12. Structurile chimice ale aminoglicozidelor din familia gentamicinei

8.3. AMINOGLICOZIDE DIN GENERAȚIA II

GENTAMICINA

Fcin.:

Absorbția din tubul digestiv este neglijabilă. După administrare i.m. realizează concentrații plasmatiche eficiente în 60-90 minute. Circulă în sânge nelegată de proteinele plasmatiche. Concentrația activă se menține 8 ore. Concentrațiile plasmatiche necesare pentru apariția efectului terapeutic sunt de 4-9 mcg/ml. Concentrația cu risc toxic mare este de 12 mcg/ml. T_{1/2} este variabil: adulți normali 1-4 ore; în insuficiență renală crește în funcție de clearance-ul creatininei; în anurie T_{1/2} este aproximativ 70 ore.

Eliminarea se face renal prin filtrare glomerulară, nemodificată. Concentrațiile urinare active sunt de 50-100 ori mai mari decât cele serice. În insuficiența renală se produce cumularul.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram negativ: Serratia, Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, E. coli, Enterobacter;
- coci gram pozitiv: stafilococi (stafilococi rezistenți la metilicilină sunt rezistenți și la gentamicină) – efect moderat;

Rezistența bacteriană este mediată plasmidic și se instalează prin apariția unor enzime care inactivează antibioticul; a crescut foarte mult în condiții de spitalizare, mai ales pentru bacili gram negativ.

Ftox.:

Este ototoxică, producând mai ales tulburări vestibulare, și nefrotoxică (cu frecvență 2-10%). Pentru evitarea acestor fenomene este recomandat să nu se depășească concentrațiile maxime de 10-12 mcg/ml, iar cele minime (dinaintea administrării dozei următoare) de 2 mcg/ml; evitarea asocierii cu alte medicamente oto- sau nefrotoxice; monitorizarea funcției renale, auditive și vestibulare.

Fter.:

Este indicată în infecții grave cu germeni gram negativ sensibili (bronhopulmonare, urinare, meningite, digestive, hepatobiliare, ale oaselor, arsuri infectate). În infecții urinare se alcalinizează urina (pH>7), pentru a crește și eficacitatea.

Se asociază cu carbenicilina în infecții cu Pseudomonas; ampicilina în infecții cu colibacil sau Proteus; cefalosporine în infecții cu Klebsiella; benzilpenicilina sau ampicilina în endocardita cu enterococi rezistenți la streptomycină.

În arsuri infectate se folosește pe cale sistemică și topic.

În meningite cu bacili gram negativ sensibili se administrează sistemic și pe cale intrarahidiană.

Fgraf.:

La adult se administrează i.m. și i.v., perfuzie lentă (10-30 min.). Doza pentru o dată este 80 mg la 12 ore, iar în cazuri grave 80 mg la 8 ore (2 – 3 mg/kg corp/zi), timp de 7-10 zile. În infecții sistemice grave se poate crește doza până la 6 mg/kg/zi, împărțite în 3 – 4 prize, timp de 2 – 3 zile.

La bolnavi cu *insuficiență renală*, posologia se adaptează (după Stroescu V., 2001), în funcție de clearance-ul creatininei, prin mărirea intervalului dintre doze :

- clearance creatinină 70 ml/ min – administrare la 12 ore;
- clearance creatinină 10 – 30 ml/ min – administrare la 24 ore;
- clearance creatinină 5 – 10 ml/ min – administrare la 48 ore;

Calculul intervalului dintre doze se poate face și conform formulei :

Exemplu: pentru o creatininemie de 3 mg/100ml.

Intervalul dintre doze se calculează $\tau = 8 \times \text{creatininemia (g/100ml)}$

$T = 8 \text{ (ore)} \times 3 \text{ (mg/100ml)} = 24 \text{ ore}$

O altă modalitate de adaptare a posologiei, este aceea de a menține intervalul dintre doze obișnuit, dar de a reduce doza, astfel:

Doza zilnică totală este de 300 mg, împărțită în 3 prize.

Doza calculată în insuficiența renală din cadrul acestui exemplu, se poate determina după formula:

$D_{\text{menținere}} = \text{Doza normală} / \text{Clearance creatinină}$

$D_{\text{menținere}} = 300 : 3 = 100 \text{ mg}$, împărțite în trei prize zilnice (administrare la interval de 8 ore).

Durata totală a tratamentului în insuficiență renală nu trebuie să depășească 6 zile (se recomandă utilizarea altui antibiotic dacă nu se rezolvă infecția după acest interval).

Dozele recomandate la copii cu funcție renală normală sunt :

- nou-născut (1-10 zile) 2 mg/kg la 12 ore; se poate crește la 3 mg/kg la 12 ore sub controlul nivelului plasmatic;

- sugar 1,5 mg/kg la 8 ore (se poate crește la 2 mg/kg la 8 ore);

La bolnavi cu meningită pe lângă administrarea sistemică se administrează intrarahidian 4 mg o dată.

Local, pe piele: unguent sau cremă 0,1%; în sacul conjunctival, unguent oftalmic 0,3%.

Local, în infecții osoase se poate folosi sub formă de perle (30 – 60 de perle, montate pe un fir metalic).

TOBRAMICINA

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este asemănător gentamicinei, dar cu activitate mai intensă pe *Pseudomonas* și *Serratia* și mai redusă pe ceilalți germeni gram negativ. Efectul este sinergic cu ampicilina sau benzilpenicilina pe enterococ.

Rezistența poate fi încrucișată cu gentamicina.

Ftox.:

Asemănător gentamicinei, dar cu nefrotoxicitate mai redusă.

Fgraf.:

Se administrează i.m. sau i.v., perfuzie, doza la adult fiind 3-5 mg/kg/zi, împărțită în 3 prize, în infecții sistemice cu germeni sensibili.

Pentru efect local, în infecții ale ochiului cu bacterii sensibile, se utilizează sub formă de soluție oftalmică 0,3%, sau unguent oftalmic 0,3%.

8.4. AMINOGLICOZIDE DIN GENERAȚIA III

AMIKACINA

Fdin.:

Derivat semisintetic al kanamicinei eficace pe multe tulpini de enterobacteriacee rezistente la gentamicină și tobramicină deoarece are molecula invulnerabilă la adenilază, fosforilază și o parte din acetilazele bacteriene. Potențialul de dezvoltare al rezistenței este redus.

Spectrul antimicrobian cuprinde bacili gram negativ: *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter*; *Miobacterii*, *Nocardia*.

Ftox.:

Ototoxicitatea este mare, producând mai ales leziuni cohleare; nefrotoxicitatea este redusă.

Fter.:

Se folosește în infecții cu bacili gram negativ rezistenți la gentamicină și tobramicină; ca tratament empiric în infecțiile nosocomiale.

Se asociază cu chimioterapice specifice în infecții cu *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. fortuitum* și în nocardioză.

Fgraf.:

Adult (cu funcție renală normală), se administrează i.m., sau i.v. lent sau perfuzie. Doza zilnică este 15 mg/kg/zi la 8-12 ore. Nu se depășesc 1,5 g/zi, iar durata tratamentului nu trebuie să depășească 7 – 10 zile. În timpul tratamentului se face controlul funcției renale și auditive. Se reduc dozele în insuficiența renală, sau se crește intervalul dintre administrări.

Nou-născut, doza inițială 10 mg/kg, apoi 7,5 mg/kg la 12 ore.

NETILMICINA

Este un derivat semisintetic al sisomicinei cu spectru antibacterian larg.

Are proprietăți asemănătoare gentamicinei cu deosebirea că este rezistentă la adenilare și acetilare, fiind activă pe tulpinile rezistente la gentamicină și tobramicină.

Este mai puțin oto- și nefrotoxică decât alte aminoglicozide.

Fgraf.:

Administrarea se face oral (aceleași doze ca și gentamicina), în infecții nosocomiale cu germeni gram negativ și infecții ale bolnavilor imunocompromiși.

Local, se utilizează în infecții cu germeni sensibili, ale ochiului și anexelor sale, ca soluție oftalmică 0,3%.

ISEPAMICINA

Fdin.:

Derivat al gentamicinei rezistent la majoritatea enzimelor bacteriene inactivatoare pentru aminoglicozide.

Spectrul antibacterian cuprinde:

- coci gram pozitiv: stafilococi metilino sensibili;
- bacili gram negativ: *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *E.coli*, *Proteus mirabilis* și *P. vulgaris*, *Yersinia*.

Fter.:

Este indicată în infecții urinare cu bacili gram negativ. Se asociază cu alte antibiotice în infecții grave: septicemii, infecții respiratorii, abdominale.

Fgraf.:

Administrarea se face i.m., sau în perfuzie lentă i.v., în doză de 15 mg/kg/zi, fracționate în 2 prize.

9. GLICOPEPTIDIE

Reprezentanți: *vancomicina*, *teicoplanina*

VANCOMICINA

Fcin.:

Se absoarbe limitat din intestin și se elimină prin scaun după administrare orală. După administrare i.v (500 mg), nivelul plasmatic este maxim după 1-2 ore (6-10 mcg/ml).

Legarea de proteinele plasmatică este redusă (aproximativ 30%). T_{1/2} este variabil în funcție de vârstă, fiind 5-6 ore la adult, 2-3 ore la copii, aproximativ 4 ore la sugari și 5-10 ore la nou-născuți. Are distribuție largă în țesuturi cu realizarea de concentrații eficiente în plămâni, inimă, rinichi, oase și în lichidele biologice: pleural, peritoneal, pericardic și sinovial.

Difuziunea este redusă în umoarea apoasă și lichidul cefalorahidian (concentrațiile sunt ineficace terapeutic și în meningite).

Eliminarea după administrare sistemică se face prin urină, în proporție mare în formă neschimbată (79%), prin filtrare glomerulară. În insuficiență renală $T_{1/2}$ poate crește până la 7 zile.

Fdin.:

Mecanismul acțiunii antibacteriene este bactericid prin inhibarea consolidării peretelui celulelor bacteriene. Inhibă și sinteza ARN citoplasmatic.

Spectrul antibacterian cuprinde:

- bacterii gram pozitiv aerobe: stafilococi (inclusiv cei rezistenți la meticilină), streptococi, enterococi, pneumococi, *Corynebacterium*, *Listeria*, *Clostridium*.

Rezistența poate fi primară sau dobândită pentru enterococi și stafilococi. Enterococii pot fi slab rezistenți (tulpini Van B) sau foarte rezistenți (tulpini Van A). Rezistența mare este mediată plasmidic, este transferabilă și se poate instala pentru vancomicină, teicoplanină (încrușat), dar și pentru peniciline și aminoglicozide.

Rezistența slabă, mediată numai cromozomial, este indusă numai pentru vancomicină.

Ftox.:

Are efect ototoxic, ireversibil numai la doze mari (concentrații plasmatice ce depășesc 40 mcg/ml).

Nefrotoxicitate la doze mari. Se recomandă controlul funcției renale la bolnavi cu insuficiență renală și la vârsnici.

La administrare injectabilă rapidă sau în soluție concentrată poate produce reacție anafilactoidă trecătoare caracteristică „sindrom om roșu“ („red man” sau „red neck” syndrome).

Soluțiile insuficient diluate pot produce flebită locală. Nu se administrează i.m. datorită acțiunii iritante.

Alte reacții adverse rar semnalate: anemie, neutropenie, trombocitopenie reversibile; febră medicamentoasă, erupții cutanate, reacții anafilactice, stop cardiac.

Fter.:

Antibiotic de rezervă utilizat în:

- infecții cu stafilococi rezistenți la meticilină;
- infecții cu pneumococi rezistenți la peniciline și cefalosporine;
- endocardite date de streptococi (în endocardita cu *Streptococ viridans* este alternativă a penicilinei la bolnavi alergici), enterococi (se asociază cu o aminoglicozidă) și stafilococi;
- antibiotic de alternativă în infecții grave cu bacterii gram pozitiv, la bolnavi cu alergii la AB betalactamice;
- profilactic în cadrul intervențiilor cardiovasculare sau ortopedice pentru implante protetice, pentru prevenirea infecțiilor cu *S. epidermidis* sau *S. aureus*, rezistenți la meticilină. Se asociază cu o aminoglicozidă cu scopul extinderii spectrului pe bacili gram negativ și potențării efectului vancomicinei pe enterococi;
- oral la bolnavi cu diaree și colită produse de *C. difficile*.

Fgraf.:

Adult, i.v. 1-2 g/zi fracționat la 6 sau 12 ore (perfuzie, dizolvată în soluție de glucoză sau soluție salină izotonă în decurs de 60 min.).

În insuficiență renală, intervalul dintre doze se stabilește în funcție de valoarea creatininei (la o creatininemie de 1,5-5 mg/100ml se administrează 1g la 36 de ore; peste 5 mg/100ml 1g la 10-14 zile), cu monitorizarea plasmatică a vancomicinei.

Copii, i.v.: 25-40 mg/kg/zi; sugari: 15-30 mg/kg/zi.

În meningite se asociază administrării sistemice și administrarea intrarahidiană: 3-5 mg/zi.

Pentru efectul local în infecții digestive se administrează oral, 125-500 mg la 6 ore.

Nu se administrează i.m. deoarece este iritantă pentru țesuturi.

TEICOPLANINA

Fcin.:

Nu se absoarbe după administrare orală. După administrare i.m. are biodisponibilitate 90%. Volumul de distribuție este mare, cu concentrații terapeutice în oase, ficat, pancreas, bilă, peritoneu. Nu difuzează prin meningele neinflamate. Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, aproximativ 90 %. T_{1/2} este aproximativ 47 ore. Epurarea se face predominant renal.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian și mecanismul de acțiune este similar vancomicinei.

Ftox.:

Reacțiile adverse au intensitate și frecvență mai mică decât ale vancomicinei.

Fter.:

Aceleași indicații cu vancomicina

Fgraf.:

Se administrează i.v. (în bolus în decurs de 5 minute) sau i.m.

În infecții moderate, doza de atac este de 400 mg la 12 h, iar doza de menținere 200-400 mg o dată/zi. În infecții grave (endocardită, osteomielită), doza de atac este 400-800 mg la 12 h, iar doza de menținere 400 mg o dată/zi.

La bolnavi cu insuficiență renală se reduce doza la 1/2 sau 1/3 în funcție de clearance-ul creatininei. Se poate folosi în acest caz și schema de tratament cu administrarea unei doze de atac, urmată de administrarea dozei de menținere la 2-3 zile.

Oral, în infecții cu *C. difficile*, dozele sunt variabile: 200 mg x 2/zi sau 500 mg x 4/zi.

10. ANTIBIOTICE CU SPECTRU LARG

În această grupă se încadrează două tipuri de substanțe : tetraciline și amfenicoli. În prezent utilizarea lor este limitată, datorită reacțiilor adverse și instalării rezistenței germenilor.

10.1. TETRACICLINE

Antibiotice produse de diferite specii de *Streptomyces*, cu nucleu policiclic naftacencarboxamic.

10.1.1. Baze farmacologice

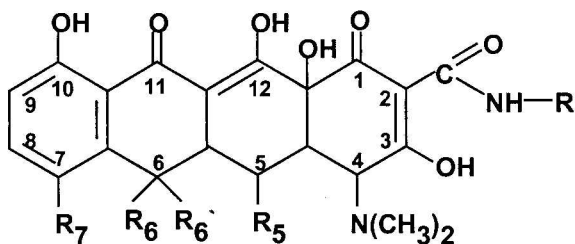
10.1.1.1. Clasificare

a) după origine:

- *substanțe naturale* (produse de specii de *Streptomyces*) – tetraciclina;
- *substanțe de sinteză*:
 - administrate oral - semiretard (durată 12 ore): metacilina, minociclina;
 - retard (durată 24 ore): doxiciclina;
 - administrate injectabil: rolitetraciclina.

b) după generații:

- *generația I*: tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina;
- *generația all-a*: doxiciclina, minociclina.



Denumirea	R	R ₅	R ₆	R _{6'}	R ₇
Generația I					
<i>Clortetraciclina</i>	—H	—H	—CH ₃	—OH	—Cl
<i>Demeclociclina</i>	—H	—H	—H	—OH	—Cl
<i>Metaciclina</i>	—H	—OH	=CH ₂	—H	—H
<i>Oxitetraciclina</i>	—H	—OH	—CH ₃	—OH	—H
<i>Rolitetraciclina</i>	—H ₂ C—N	—H	—CH ₃	—OH	—H
<i>Tetraciclina</i>	—H	—H	—CH ₃	—OH	—H
Generația a II-a					
<i>Doxiciclina</i>	—H	—OH	—CH ₃	—H	—H
<i>Minociclina</i>	—H	—H	—H	—H	—N(CH ₃) ₂

Fig. XVII.13. Structurile chimice ale unor tetraciclinae

10.1.1.2. Farmacocinetică

Profilul farmacocinetic al tetraciclinelor este diferit în funcție de generația din care fac parte. Astfel, tetraciclinale din generația a-II-a (doxiciclina, minociclina) sunt mai lipofile, ceea ce le conferă avantaj din punct de vedere al biodisponibilității, distribuției în țesuturi și eliminării.

Absorbția tetraciclinelor se face în stomac și duoden. Biodisponibilitatea tetraciclinei după administrare orală este mai mică de 80%, iar a doxiciclinei și minociclinei este de 90-100%.

Alimentele (mai ales lactatele), medicamentele antiacide cu Ca, Mg, Al, ferul, formează chelați mai ales cu tetraciclinele din prima generație și scad biodisponibilitatea orală a acestora.

T_{1/2} plasmatic este 10-11 ore pentru tetraciclina și 12-22 ore pentru doxiciclina.

Legarea de proteinele plasmatic este medie la tetraciclina (aprox. 65%) și mare la doxiciclina (peste 80%).

Difuziunea în țesuturi este bună pentru tetraciclinele din generația a-II-a (doxicilina, minociclina), datorită liposolubilității crescute, realizând astfel concentrații mari în plămâni, spută, salivă, bilă, organe genitale feminine și prostată.

În lichidul cefalorahidian numai minociclina realizează concentrații active. Trec bariera placentară și în laptele matern.

Tetraciclinele se acumulează în oase și dinți.

Eliminarea tetraciclinelor după administrare orală se face prin scaun și urină. Astfel, tetraciclina se elimină prin scaun aprox. 40% (de aceea deprimă intens flora intestinală) și renal aprox. 60% prin filtrare glomerulară în formă activă (insuficiența renală determină fenomene de cumulare și îi crește toxicitatea). Doxicilina se elimină sub formă de chelați inactivi, deprimând mai puțin flora intestinală; nu se acumulează în insuficiența hepatică și renală.

Minociclina se metabolizează intens (concentrația în ficat este de 12 ori mai mare decât în plasmă, iar în bilă de 30 de ori mai mare), dar nu se acumulează în insuficiența hepatică.

10.1.1.3. Farmacodinamie

Mecanismul de acțiune este bacteriostatic, prin legarea specifică de subunitățile ribozomale 30S, cu împiedicarea sintezei proteice bacteriene.

Spectrul antimicrobian este larg și cuprinde:

- coci gram pozitiv: streptococi, stafilococi, pneumococi;
- coci gram negativ: gonococ, meningococ;
- bacili gram pozitiv: B. anthracis, Listeria;
- bacili gram negativ: Brucella, Vibrio cholerae, Yersinia, Francisella tularensis, Legionella, unele tulpini de E. coli, Klebsiella, Enterobacter, H. influenzae, Proteus;
- spirochete: Treponema palidum, Leptospira.

Rezistența bacteriană se instalează lent și este mediată plasmidic (mai ales pentru tetraciclinele din prima generație). Apare prin incapacitatea sistemului transportor activ de a transporta tetraciclinele în interiorul celulei microbiene, sau prin scăderea permeabilității membranare.

Tulpinile devenite rezistente (relativ frecvent): Pseudomonas, Proteus, bacili coliformi, pneumococi, streptococ piogen, gonococi, Bacteroides.

10.1.1.4. Farmacotoxicologie

Reacțiile adverse produse de tetracicline sunt:

- la nivelul aparatului digestiv:
 - iritație gastrică și intestinală, greață, vomă, pirozis, dureri epigastrice (frecvent pentru oxitetraciclină și doxiciclină);
 - mai rar ulcere esofagiene; pentru evitarea acestui fenomen se administrează cu multă apă și se evită administrarea înainte de culcare;
 - disbacterioză intestinală prin favorizarea dezvoltării infecțiilor enterice cu Candida, fenomen frecvent pentru tetraciclinele din prima generație;
 - stomatită, rectită, iritație perianală complicată cu suprainfecții și hipovitaminoză.
- la nivel hepatic: pot produce infiltrarea grasă a ficatului (la doze mari mai ales în administrare parenterală); efectul toxic hepatic este favorizat de insuficiența renală, coexistența altor boli hepatice, malnutriție, sarcină;
- la nivel renal:
 - afectarea toxică a rinichiului cu degenerescența grasă a celulelor tubulare;
 - diabet insipid nefrogen rezistent la vasopresină (frecvent pentru demeclocilină);
 - preparatele cu termen de valabilitate depășit produc o tubulopatie proximală de tip sindrom Fanconi, manifestat prin poliurie, polidipsie, proteinurie, aminoacidurie, glicozurie, acidoză, grețuri, vărsături;
- fotosensibilizare;
- la nivel de oase și dinți: se acumulează și formează chelați de tetraciclină cu ortofosfat de calciu. Se produce colorarea în brun a dinților cu hipoplazia smalțului dentar. Acest

fenomen afectează dentiția de lapte dacă se administrează tetraciclina în a doua jumătate a sarcinii și dentiția definitivă dacă se administrează la copii până la 8 ani. Prin depunerea în oase pot produce înhibarea creșterii copiilor, fenomen ireversibil în condițiile administrării de doze mari, timp îndelungat;

- la nivel SNC: minociclina poate produce frecvent reacții toxice vestibulare manifestate prin greață și vertij;
- flebită locală la administrare i.v. (mai ales tetraciclinele din prima generație).

10.1.1.5. Farmacoepidemiologie

Tetraciclinele sunt contraindicate:

- în insuficiență renală (excepție doxiciclina), deoarece se acumulează și produc fenomene toxice;
- femei gravide;
- copii mai mici de 8 ani;
- este contraindicată asocierea tetracicline–peniciline, deoarece apare antagonism.

10.1.1.6. Interacțiuni medicamentoase

- Asocierea peniciline – tetraciclina este **contraindicată**, deoarece tetraciclinele antagonizează efectul bactericid al penicilinelor prin împiedicarea înmulțirii germinilor.
- Tetraciclinele scad concentrația plasmatică a estrogenilor conjugați și scad eficacitatea contraceptivelor.
- Cresc riscul insuficienței renale la asocierea cu metoxifluran.

10.1.2. Tetraciclina de prima generație

TETRACICLINA

Fcin.:

Biodisponibilitate orală bună (77-80%), scăzută de asocierea cu alimente (mai ales produse lactate) și medicamente care conțin calciu, magneziu și fier, antiacide alcalinizante. T_{1/2} plasmatic este 6-12 ore la normali, crește în insuficiența renală (la un clearance al creatininei de 10 ml/min, T_{1/2} devine 30-80 ore).

Difuziune în țesuturi mai mică decât tetraciclinele din generația a II-a. Realizează concentrații active (apropiate de concentrațiile plasmatică) în lichidul peritoneal, pericardic, sinovial și în secreția sinusului maxilar. În bilă concentrația atinsă este de 5-10 ori mai mare decât cea plasmatică. În sângele fetal realizează o concentrație de 60-75% față de cea maternă.

Se acumulează în țesutul reticuloendotelial, oase, dentină, smalțul dentar.

Eliminarea după administrarea orală se face prin scaun (20-50%) și renal (30-60%).

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este larg, specific grupei.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt cele specifice grupei.

Fter.:

- *Indicații de primă alegere* ale tetraciclinei sunt :
 - bruceloză;
 - holeră;
 - rickettsioze;
 - infecții cu Chlamydia;
 - pneumonii cu Mycoplasma.
- *Indicațiile de alternativă* ale tetraciclinei sunt :
 - tularemie;
 - gonoree;

- amebiază intestinală;
 - actinomicoză;
 - acnee (doze mici administrate timp îndelungat).
- În infecții urinare are utilizare limitată, datorită numeroaselor tulpini de bacili gram negativ deveniți rezistenți; în exacerbările bronșitelor cronice are efect modest datorită tulpinilor de pneumococi deveniți rezistenți.

Fgraf.:

Adulți, oral 2-4 g/zi în 4 prize egale (la 6 ore). În gonococie urogenitală 2 g/zi în 4 prize orale timp de 5 zile, la bolnavi alergici la peniciline.

În infecții genitale cu Chlamidia trachomatis, durata tratamentului este de cel puțin 3 săptămâni.

La tineri, în acnee vulgară 1g/zi minimum 6 luni, sau 250 mg/zi x 4/zi, timp de 7 – 10 zile, apoi doza minimă eficace.

Copii, după apariția dentiției definitive, 25-50 mg/kg/zi în 4 prize egale.

Local, preparatele oftalmice (unguente, colire) de concentrație 0,5-1%.

Există preparate destinate administrării i.m. sau i.v., dar sunt rar folosite, deoarece sunt instabile și iritante, cu risc de toxicitate hepatică crescut.

ROLITETRACICLINA

Fcin.:

Este un derivat al tetraciclinei, N-pirolidinometiltetraciclina, care este solubilă în apă la pH neutru, eliberând prin hidroliză tetraciclina.

Fdin., Ftox.: Asemănător tetraciclinei.

Fter. și Fgraf.:

Este indicată exclusiv în infecții grave cu germeni sesibili. Dozele uzuale sunt 150 mg/12 ore i.m. sau 75 mg/24 ore i.v.

Poate fi administrată intrapleural, intraperitoneal, intraarticular, intravezical sau în cavitățile abceselor.

DEMECLOCICLINA

Fcin.:

Absorbție digestivă medie (60-65%), T_{1/2} este mai lung comparativ cu tetraciclina (16 ore). Eliminare nebiotransformată, predominant prin urină.

Fdin.: Similar tetraciclinei

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt specifice grupei, dar cu o incidență a disbacteriozei intestinale redusă.

Frecvență mai mare de apariție a diabetului insipid (reversibil), deoarece împiedică acțiunea vasopresinei la nivelul tubilor renali.

Prezintă cel mai mare risc de reacții fototoxice dintre tetracicline.

Fter. și Fgraf.:

Are indicațiile terapeutice ale tetraciclinei și se administrează oral în doză de 300 mg la 12 ore.

10.1.3. Tetraciline de a doua generație

DOXICICLINA

Fcin.:

Absorbție orală crescută, peste 90%, cu biodisponibilitate puțin influențată de alimente, lapte, cationi bivalenți sau trivalenți. Fierul scade absorbția doxiciclinei.

După administrare orală în doză de 200 mg, realizează concentrația plasmatică maximă de 2-3 mcg/ml, după 2 ore; după administrare i.v., aceeași doză realizează o concentrație plasmatică de 2,5 mcg/ml după 30 minute.

Se leagă de proteinele plasmatiche mai mult de 80%. $T_{1/2}$ pentru doza unică este lung, cuprins între 12-18 ore, iar pentru dozele repetate depășește 18 ore (aceasta permite administrarea a 1-2 doze/zi).

Are o liposolubilitate de 5 ori mai mare comparativ cu tetraciclina, de aceea are o distribuție tisulară mult mai bună. Realizează concentrații mai mari decât concentrațiile plasmatiche, în țesutul bronșic, pulmonar, secrețiile respiratorii, ovar, miometru, la nivel renal. Concentrația în bilă este de 8-30 de ori mai mare decât în plasmă.

Excreția se face renal, (70% din cantitatea filtrată glomerular se reabsoarbe tubular, ceea ce îi conferă caracter retard) și prin retrodifuziune în colon cu formare de chelați inactivi care se elimină prin scaun. Datorită inactivității chelaților, nu deprimă flora bacteriană intestinală.

Epurarea ei nu este influențată de insuficiența funcțională a ficatului sau a rinichiului.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este asemănător tetraciclinei, cu deosebirile:

- cocii gram pozitiv: streptococi, pneumococi, stafilococi sunt sensibili la concentrații mici de antibiotic, iar numărul tulpinilor rezistente este redus;
- bacili gram negativ aerobi, gonococi, *Bacteroides fragilis* – este mai activă decât tetraciclina.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt comune tetraciclinelor, cu deosebirile:

- disbacterioza și suprainfecțiile intestinale sunt rare;
- reacțiile fototoxice sunt reduse comparativ cu demeclociclina. Nu se acumulează în insuficiența renală.

Interacțiuni:

- scad $T_{1/2}$ al doxicilinei, cu 50%, inductorii enzimatici: fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, consumul cronic de alcool;
- produce efecte de tip disulfiram la asocierea cu alcool.

Fter.:

Este indicată în:

- episoadele acute ale bronșitelor cronice, deoarece este foarte activă pe stafilococ, pneumococ și *H. influenzae* și datorită concentrațiilor mari realizate în secrețiile bronșice;
- pneumonii atipice produse *Mycoplasma*;
- sinuzite (deoarece realizează concentrații mari în secrețiile sinusale);
- infecții pelvine produse de gonococi, *E. coli* și alți bacili gram negativ aerobi, *Bacteroides fragilis*, *Chlamydia*;
- prostatită cronică cu germeni gram negativ sau *Chlamydia*;
- profilactic, o doză/zi pentru evitarea diareei călătorilor produse de *E. coli*.

Fgraf.:

Adult, oral 200 mg/zi o singură priză în prima zi, apoi 100 mg/zi o priză la 24 de ore. Copii (peste 7 ani) 4 mg/kg în prima zi (o singură priză), apoi 2 mg/kg (o priză) la 24 ore.

În cazurile grave se menține doza inițială mai multe zile.

Există preparate destinate administrării i.v.

MINOCICLINA

Fcin.:

Absorbție completă din tubul digestiv, foarte puțin influențată de alimente, lapte, cationi bivalenți sau trivalenți, cu excepția fierului. $T_{1/2}$ este aproximativ 18 ore.

Are liposolubilitate de 25 de ori mai mare comparativ cu tetraciclina, de aceea are difuziune foarte bună în țesuturi. Realizează concentrații mari în secrețiile traheobronșice, țesutul pulmonar, secreții sinusale, amigdale, lichid prostatic. Realizează concentrații de 30% comparativ cu cea plasmatică în LCR, când meningele este neinflamate. Realizează concentrații de 12 ori mai mare în țesutul hepatic și de 30 ori mai mari în bilă comparativ cu cele plasmatiche.

Intră în circuitul enterohepatic; renal se elimină în proporție de 10% ($T_{1/2}$ este crescut în insuficiența renală).

Fdin.:

Spectrul antimicrobian este asemănător tetraciclinei

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt comune tetraciclinelor, dar prezintă în plus:

- toxicitate vestibulară deoarece se acumulează în epiteliul nervos vestibular. Frecvent produce: grețuri, tinitus, amețeli, tulburări de echilibru, vertij (fenomene reversibile). Poate produce la sugari bombarea fontanelei, iar la adulți hipertensiune intracraniană;
- la administrare prelungită poate produce pigmentarea pielii, unghiilor, a sclerei.

Fter.:

Este indicată în:

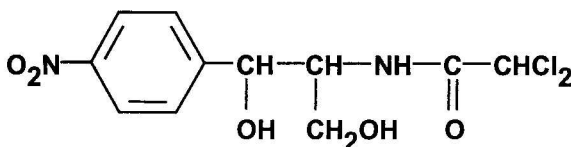
- infecții stafilococice grave;
- pneumonii;
- infecții cu anaerobi;
- infecții ale SNC cu germeni sensibili;
- profilaxia infecțiilor meningococice;
- acnee rebelă (deoarece pătrunde în derm).

Fgraf.:

Adulți, oral 200 mg inițial, apoi 100 mg la 12 ore. Copii (peste 8 ani), inițial 4 mg/kg apoi 2 mg/kg la 12 ore.

10.2. AMFENICOLI

În această grupă se încadrează substanțe naturale, cloramfenicol (produs de *Streptomyces venezuelae*) și substanțe de sinteză, tiamfenicol, antibiotice clasice, care însă în prezent au utilizare terapeutică restrânsă din cauza reacțiilor adverse grave: deprimarea măduvei hematoformatoare ireversibil. Spectrul antibacterian este larg.



Cloramfenicol

Fig. XVII.14. Structura chimică a cloramfenicolului

CLORAMFENICOL

Fcin.:

Cloramfenicolul bază se absoarbe bine oral, având o biodisponibilitate variabilă 75-90%. Concentrația plasmatică atinsă după administrarea unei doze unice de 500 mg este maximă după 2-3 ore, fiind de aproximativ 8-15 mcg/ml.

Cloramfenicolul palmitat administrat oral, atinge concentrații plasmatiche mai joase, iar concentrația maximă se realizează mai lent, deoarece cloramfenicolul bază activ, se desface treptat prin hidroliză în intestin.

Cloramfenicolul sodiu succinat administrat i.v., atinge o concentrație plasmatică maximă de 10-25 mcg/ml după 1-2 ore de la începutul perfuziei (pe măsura hidrolizei și eliberării cloramfenicolului bază).

Concentrațiile active terapeutice sunt cuprinse între 10-25 mcg/ml. Peste 25 mcg/ml apar reacțiile adverse toxice.

Legarea de proteinele plasmatiche medie (aprox. 50%). T_{1/2} este 1,5-5 ore la adulți și copii mai mari de o lună, 15-24 ore la prematuri.

Are liposolubilitate mare, cu difuziune bună și rapidă în toate țesuturile, inclusiv în lichidul cefalorahidian (realizează concentrații de 30-50% față de cele plasmatic, atunci când menin-gele este neinflamat).

Traversează placenta, realizând la făt concentrație egală cu cea maternă. Epurarea se face predominant prin metabolizare (glucurononconjugare). Metabolitul inactiv se elimină renal prin secreție tubulară.

O parte se elimină renal netransformat (5-35%), realizând concentrații eficiente terapeutic.

Insuficiența renală nu modifică semnificativ eliminarea antibioticului; insuficiența hepatică duce la creșterea T1/2, a nivelului plasmatic activ și toxic.

Fdin.:

Mecanismul de acțiune este bacteriostatic; prin fixare pe subunitatea 50S a ribozomilor bacterieni, inhibând sinteza proteică microbiană.

Spectrul antimicrobian este larg și cuprinde:

- bacili gram negativ: E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Haemophilus influenzae, Salmonella, Brucella, Friedländer; Pseudomonas aeruginosa este rezistent.
- coci gram pozitiv; stafilococ auriu penicilinazosecretor;
- coci gram negativ: gonococ, meningococ;
- rickettsii.

Rezistența bacteriană se instalează lent. Poate apărea pentru:

- bacteriile gram negative (E. coli, H. influenzae); este mediată plasmidic și este datorată unei acetiltransferaze constitutivă (antibioticul acetilat nu se poate fixa pe subunitățile ribozomale). Este transferabilă intra și inter-specii și are caracter multiplu (germenii rezistenți la cloramfenicol devin rezistenți și la streptomycină, tetraciclină, sulfamide); rezistența poate apărea și prin scăderea permeabilității membranei microorganismelor (Proteus, Klebsiella);
- bacteriile gram pozitive (Staphilococcus aureus), datorită prezenței unei acetiltransferaze indusă de prezența antibioticului.

Ftox.:

Gravitatea reacțiilor adverse produse de cloramfenicol este mare, ceea ce îi restrânge utilizarea terapeutică :

➤ Reacții adverse **hematologice**:

- deprimarea hematopoezei: anemie aplastică, leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie; manifestările clinice constau în hemoragii și infecții. Fenomenul este ireversibil și poate apare în cursul tratamentului sau după încetarea lui la diferite intervale de timp. Este favorizat de cure prelungite și repetate, fiind independent de doză. Mecanismul probabil este de natură idiosincrazică.
- anemie (benignă), însoțită de leucopenie și trombocitopenie; normalizarea tabloului sanguin se face la 1-3 săptămâni după oprirea tratamentului;

➤ reacții adverse la nivelul **aparaturii digestive**:

- diaree, vărsături, dureri la defecație (doze mari, 2-3 g/zi);
- hemoragii intestinale (la doze mari în tratamentul de atac al febrei tifoide);
- enterita stafilococică severă manifestată prin diaree, hipotensiune cu tendință de colaps, șoc (apare după 3-5 zile de administrare a cloramfenicolului).
- pe mucoase produce : glosite, stomatite, limbă neagră, anorectite; pot să apară și după oprirea administrării și sunt frecvente la subnutriți, anemici, femei, copii.

➤ **tulburări neuropsihice** de ordin toxic: nevrită optică, confuzie mintală, delir.

Reacțiile adverse toxice (sunt dependente de doză, durata tratamentului, concentrația plasmatică peste 25 mcg/ml). Fenomene toxice acute, de tip „sindrom cenușiu” apar la concentrații plasmatic 40-200 mcg/ml. Riscul este mare la nou-născuți și se manifestă prin anorexie, vomă, distensie abdominală, diaree cu scaune verzi, tahipnee, cianoză, colorarea cenușie a pielii, letargie. Moartea survine la 3 zile după debutul simptomelor. Fenomenul este datorat deficitului de epurare hepatică prin glucurononconjugare și renală.

Interacțiuni:

- inductorii enzimatici ca fenobarbitalul cresc epurarea cloramfenicolului prin metabolizare;
- cloramfenicolul este inhibitor enzimatic și crește concentrația plasmatică pentru anticoagulante cumarinice, fenitoina, sulfamide antidiabetice.

Contraindicații:

- nu este indicat în infecții cu germeni sensibili la alte antibiotice și chimioterapie;
- nu se fac serii repetate de tratament.

În cursul tratamentului se fac examene hematologice și se oprește administrarea la primele semne de deprimare medulară.

Fter.:

Este antibiotic de rezervă, utilizat în infecții grave pentru care nu există altă alternativă terapeutică:

- febră tifoidă;
- meningite, laringotraheite (la copii), pneumonii (la adulți) cu *H. influenzae*;
- abcese cerebrale (cu bacterii anaerobe);
- septicemii de origine abdominală (asociat cu amikacina);
- tifos exantematic, bruceloză, ca alternativă a tetraciclinelor;
- infecții cu stafilococ penicilinazo-pozitiv.

Fgraf.:

Adulți, oral 2-4 g/zi; copii 50-100 mg/kg/zi împărțit în 4 prize (administrare la 6 ore). Doza totală la adult (pentru o cură de tratament) nu trebuie să depășească 25 g, iar la copii 700 mg/kg, iar durata tratamentului nu trebuie să fie mai lungă de 14 zile.

Local, unguente 1-2%.

I.v. doza zilnică la adulți 1-2 g în 3-4 prize (la 6-8 ore).

TIAMFENICOL

Este un analog al cloramfenicolului la care gruparea $-\text{NO}_2$ a fost înlocuită cu $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

Are avantajele :

- realizează concentrații mari în urină și bilă;
- riscul anemiei aplastice este mic.

11. ANTIBIOTICE POLIPEPTIDICE

Cuprind două grupe de substanțe:

- polimixinele** – active pe bacili gram negativ: *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Bordetella*, *Enterobacter*.
- bacitracina** – activă pe coci gram pozitiv: streptococi, stafilococi; bacili gram pozitiv: Clostridii, bacil difteric și pe coci gram negativ: gonococi, meningococi.

11.1. POLIMIXINE**Caracteristici:**

- au structură lipopeptidică;
- alterează membrana citoplasmatică a bacteriilor gram negative ireversibil, având acțiune bactericidă absolută;
- au toxicitate sistemică mare (sunt nefrotoxice, neurotoxice, produc dezechilibre electrolitice, paralizia musculaturii striate), de aceea se utilizează sistemic doar în infecții foarte grave cu bacili gram negativ.

POLIMIXINA B

Fcin.:

Polimixina B sulfat nu se absoarbe după administrare orală (nu apar efecte sistemice). După administrare i.m. (20000-40000 UI/ kg/zi) realizează concentrații plasmatiche de 1-8 mcg/ml. T_{1/2} plasmatic este de 4-6 ore. Distribuție în țesuturi bună, cu concentrare la nivelul membranelor celulare; în creier și LCR realizează concentrații ineficace terapeutic. Eliminarea se face predominant renal cu tendința la cumulare în insuficiența renală.

Fdin.:

Mecanismul de acțiune este bactericid absolut (datorită moleculei ce conține o porțiune lipofilă și una hidrofilă, se inseră între lipidele și proteinele membranei citoplasmatică bacteriene și care o alterează ireversibil).

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram negativ: E. coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Salmonella, Pasteurella, Bordetella;
- Pseudomonas aeruginosa este sensibil la concentrații mai mari.

Puțini sensibili sunt: Proteus și Serratia.

Rezistența se instalează lent (apare prin modificarea membranei celulare bacteriene externe care nu mai permite pătrunderea antibioticului la membrana citoplasmatică).

Ftox.:

Produce reacții adverse de tip toxic, de aceea se folosește foarte rar sistemic.

Are potențial nefrotoxic mare. La doze mari (2,5 mg/kg) administrate i.m. produce proteinurie, cilindriurie, hematurie, scade filtrarea glomerulară și crește azotemia. Poate produce necroză tubulară acută. Fenomenele sunt reversibile la oprirea tratamentului. Toxicitatea renală crește la asociere cu alte antibiotice nefrot toxice (aminoglicozidice).

Poate produce tulburări electrolitice: hiponatremie, hipocloremie, hipopotasemie.

Are efect neurotoxic manifestat prin vertij, tulburări de vedere, parestezii periorale.

Produce paralizia musculaturii striate cu oprirea respirației (din această cauză, polimixina nu se asociază cu medicamente curarizante, aminoglicozide, care prezintă de asemenea efect paralizant neuromuscular și nu se administrează la bolnavi cu miastenia gravis).

Are efect iritant local, cu apariția de dureri la locul injectiei i.m. La aplicare topică poate produce senzație de arsură, înțepătură, edem local. La folosirea abuzivă poate favoriza dezvoltarea suprainfecțiilor micotice, sau selecționarea de tulpini bacteriene rezistente.

Contraindicații:

- miastenia gravis;
- asocierea cu alte deprimante ale plăcii motorii: curarizante, aminoglicozide;
- insuficiență renală.

Fter.:

Indicațiile terapeutice ale polimixinei sunt :

- oral în dispepsii colibacilare la sugari și copii și în dizenteria colibacilară;
- sub formă de aplicații locale în otita externă, ulcere corneene, infecții oculare;
- profilactic și curativ, local în intervenții chirurgicale;
- ca aerosoli în infecții traheobronșice cu bacili gram negativ;
- intrarahidian în meningite cu Pseudomonas aeruginosa, H. influenzae, E. coli;
- sistemic numai în infecții grave, (care nu răspund la aminoglicozide) cu bacili gram negativ sensibili (Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa); eventual se face asocierea cu cotrimoxazol pentru creșterea eficacității.

Fgraf.:

Dozarea se face în unități : 10000 UI conțin 1 mg polimixină B.

Preparatele de uz topic (soluții, unguente) conțin asocieri cu bacitracina, neomicina (pentru lărgirea spectrului de acțiune).

Soluțiile pentru administrare intrapleural, intraarticular, aerosoli conțin 10000-100000 UI/ml.

Oral se administrează fracționat, la 8 ore, în dozele:

- 100000-200000 UI/kg/zi pentru sugari;
- 750000-1,5 milioane UI/zi copii până la 2 ani;
- 1,5-2,25 milioane UI/zi copii 2-5 ani;
- 3-4 milioane UI/zi pentru copii mai mari de 5 ani și adulți.

I.m. și i.v. dozele recomandate sunt 15000-25000 UI/zi.

În insuficiență renală se reduc dozele.

COLISTINA

Fcin.:

Absorbție după administrare orală foarte redusă; nu se absoarbe prin mucoase. După administrare i.v. realizează concentrații plasmatice mai mari; T_{1/2} după administrare i.v. este aproximativ 3 ore. I.m. realizează concentrații plasmatice mai mici.

Se acumulează în membranele celulare. Nu trece în creier și LCR.

Eliminarea se face renal, cu realizarea unor concentrații urinare mari (concentrația urinară după administrare i.m. este de aproximativ 20 de ori mai mare decât concentrația sanguină realizată în administrare pe această cale și de aproximativ 10 ori mai mare, comparativ cu concentrația plasmatică realizată după administrare i.v.)

Fdin.:

Spectrul antimicrobian și mecanismul de acțiune sunt similare polimixinei B.

Ftox.:

Asemănător polimixinei B, dar efectele adverse sunt mai reduse ca frecvență și intensitate.

Fter.:

Pentru utilizare orală și topică se folosește sulfatul de colistină, indicat în:

- a) oral: - gastroenterite cu germeni sensibili;
- pregătire pentru intervenții chirurgicale pe colon
- b) topic: - instilații articulare și oftalmice;
- spălături vezicale;
- injecții intraarticulare și pleurale (după puncție evacuatorie);

Pentru utilizare injectabilă i.m. sau perfuzii i.v. se folosește metansulfonat de sodiu, indicat în infecții severe: septicemii, endocardite, infecții urinare cu bacili gram negativ sensibili când alte antibiotice sau chimioterapice nu sunt eficiente.

Fgraf.:

Oral, adulți și copii peste 12 ani 1,5-3 milioane UI la 8 ore. Copii 1-12 ani 1 milion UI la 8 ore. Sugari 100000 UI/kg/zi la 6-8 ore. Prematuri și nou-născuți 50000 UI/kg/zi la 6-8 ore.

Local sub formă de: comprese, pulverizări, instilații, injecții intraarticulare, intrapleurale soluții cu 1 milion UI colistină și 20-50 ml soluție ser fiziologic.

I.m., adult 60000-150000 UI/kg de 2-3 ori/zi. Pentru perfuzii i.v., aceeași doză în 3 perfuzii zilnice.

În insuficiență renală se reduc dozele cu 35% sau 50% pentru un clearance al creatininei de 5-20 ml/min și respectiv 5 ml/min.

11.2. BACITRACINA

Caracteristici :

- este un antibiotic natural produs de *Bacillus subtilis*, care cuprinde un amestec de polipeptide, principalul component fiind bacitracina A;
- *spectrul antibacterian* cuprinde coci gram pozitiv (streptococi, stafilococi); bacili gram pozitiv (bacil difteric, clostridii) și coci gram negativ (meningococ, gonococ);
- are acțiune bactericidă de tip degenerativ;
- se utilizează exclusiv local, deoarece are nefrotoxicitate mare.

Fdin.:

Mecanismul de acțiune este bactericid prin împiedicarea formării peretelui bacterian.

Spectrul antibacterian cuprinde:

- bacterii gram pozitiv (coci și bacili): stafilococi, streptococi, clostridii, bacil difteric;
- coci gram negativ: gonococ, meningococ;
- *Treponema palidum*.

Rezistența bacteriană se instalează lent.

Ftox.:

Are nefrotoxicitate crescută, de aceea un se folosește în administrare sisemică.

Fter.:

Se utilizează local sub formă de :

- unguente (pentru aplicare locală sau pe piele: eczeme infectate, ulcer cutanat infectat, plăgi traumatice și chirurgicale infectate),
- pulberi sau soluții.

Preparatele locale conțin asocieri de bacitracină polimixina sau/și neomicina (de regulă conținutul în bacitracină este 500 U la 1g).

12. CHINOLONE ANTIBACTERIENE

12.1. BAZE FARMACOLOGICE

Structură chimică

Chinolonele au un nucleu comun, 4 oxo-1,4,dihidrochinoleina, acesta dând numele familiei: 4-chinolone. Prin introducerea unui atom de fluor în poziția 6 a nucleului de bază, s-au sintetizat derivații 6-fluorurați, denumiți fluorochinolone.

Clasificare

Clasificarea chinolonelor se face în funcție de momentul apariției, în:

- **generația I** : acid nalidixic;
- **generația II** : acid oxolinic, acid pipemidic, cinoxacina, rosoxacina;
- **generația III** : ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina, enoxacina, norfloxacina, lomefloxacina, fleroxacina.

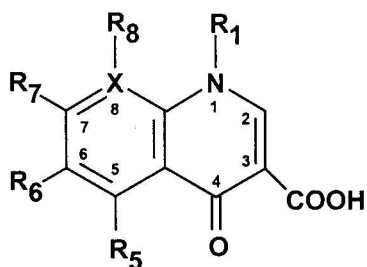
O nouă clasificare, consideră:

- chinolone „*vechi* „: acid nalidixic, acid oxolinic, acid pipemidic, cinoxacina
- chinolone „*noi* „, **fluorochinolone** :
- **monofluorochinolone**: ciprofloxacina, norfloxacina, enoxacina, ofloxacina, pefloxacina,;
- **difluorochinolone** : difloxacina, lomefloxacina, sparfloxacina;
- **trifluorochinolone** : fleroxacina.

Mecanismul acțiunii antibacteriene este de tip *bactericid*, comun pentru toate chinolonele, și constă în inhibarea ADN-topoizomerazelor, enzime denumite și giraze, care au rol în procesul de supraspiralizare a cromozomului ADN bacterian.

Spectrul antibacterian este diferit, în funcție de generația din care fac parte:

- chinolonele „vechi „ (acidul nalidixic), au spectru antibacterian îngust, care cuprinde doar unii bacili gram negativ aerobi;
- chinolonele „noi „, fluorochinolonele, au spectru antibacterian larg, care cuprinde :
- coci și bacili gram pozitiv;
- bacili gram negativ aerobi;
- bacterii anaerobe;
- Chlamidii;
- Mycoplasme;
- Rickettsii;
- Ureaplasma;
- unele micobacterii cu creștere rapidă.



Denumirea	R ₁	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	X
Acid nalidixic	-C ₂ H ₅	-H	-H	-CH ₃	-	-N-
Nofloxacină	-C ₂ H ₅	-H	-F		-	-CH-
Ciprofloxacină		-H	-F		-	-CH-
Greprofloxacină		-CH ₃	-F		-	-CH-
Lomefloxacină	-C ₂ H ₅	-H	-F		-F	-CH-
Ofloxacina*		-H	-F			
Pefloxacină	-C ₂ H ₅	-H	-F		-	-CH-
Sparfloxacină		-NH ₂	-F		-F	-CH-

*

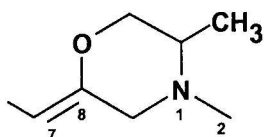


Fig. XVII.15. Structurile chimice ale unor chimioterapice derivați de chinolonă

12.2. CHINOLONE DIN GENERAȚIA I

ACID NALIDIXIC

Fcin.:

Absorbție digestivă, cu biodisponibilitate orală, de aproximativ 80-90%. Legarea de proteinele plasmatică este mare 95%, de aceea efectul in vivo este redus comparativ cu mediile de cultură artificiale (forma activă, nelegată de proteine este în concentrație mică). Realizează concentrații tisulare ineficace, de 2-5 ori mai mici decât în sânge. Este metabolizat formând acidul hidroxinalidixic, mai activ și glucuroconjugată inactivi.

Eliminarea se face renal, 80-90% în 24 de ore, realizând în urină concentrații mari 25-250 mcg/ml. În insuficiența renală, eliminarea este diminuată.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde bacterii gram-negative.

La concentrații mici (sub 10 mcg/ml) este bacteriostatic față de:

- coci gram negativ: gonococ, meningococ;
- bacili gram negativ: Colibacil, Salmonella, Shigella, Aerobacter, Friedländer, Brucella, Proteus.

La concentrații de 5-10 ori mai mari decât cele bacteriostatice este bactericid. Efectul antibacterian este mai intens la pH acid 5-6.

Rezistența se dezvoltă repede.

Ftox.:

Reacțiile adverse produse de acidul nalidixic sunt:

- aparat digestiv: grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale;
- SNC: cefalee, amețeli, tulburări vizuale, diplopie, diminuarea acuității, discromatopsie. Uneori pot să apară manifestări psihotice, convulsii la bolnavi predispuși (epileptici, parkinsonieni, ateroscleroză cerebrală), hipertensiune intracraniană;
- aparat respirator: deprimarea respirației (mai ales la vârsnici);
- reacții alergice: erupții cutanate, fotosensibilizare, eozinofilie;
- la bolnavi cu deficit în glucozo-6-PD produce anemie hemolitică.

Fepid.:

Este contraindicată administrarea acidului nalidixic în următoarele situații:

- sarcină (primul trimestru);
- alăptare;
- copii până la pubertate (deoarece a produs leziuni ale cartilajelor de creștere la animale imature);
- deficiență în glucozo-6-fosfatdehidrogenaza;
- epilepsie;
- insuficiență renală avansată;
- insuficiență hepatică avansată.

Precauții: să se evite expunerea la soare.

Fter.:

Este indicat exclusiv în infecțiile urinare acute, cronice, recidivante cu germeni sensibili: pielonefrite, nefrite interstițiale, litiază urinară infectată, cistite, uretrite. Profilactic preoperator și postoperator pentru nefrectomie, cistectomie, ureteroplastie, uretrotomie. La bolnavi cu sondă vezicală à demeure.

Interacțiuni

Asocierea cu nitrofuantoina, tetraciclina, cloramfenicol este contraindicată deoarece apare antagonism de acțiune.

Cu anticoagulatele orale, crește riscul hemoragiilor datorită deplasării acestora de pe proteinele plasmatică.

Fgraf.:

Adulți, oral 1g de 4 ori/zi (la 6 ore) timp de 5-14 zile (se poate continua dacă este necesar cu 0,5 g la 6 ore). La bolnavi cu insuficiență renală doza de întreținere se reduce la jumătate.

Copii mai mari de 3 luni, 30 mg/kg/zi în 2 prize; în infecții severe se poate crește la 60 mg/kg/zi în 4 prize zilnice.

12.3. FLUOROCHINOLONE

Farmacocinetică:

Fluorochinolonele administrate oral au *biodisponibilitate bună*, cuprinsă între 70% pentru ciprofloxacina și 100% pentru fleroxacina. Concentrațiile plasmatice maxime variază în limitele 1,5 mcg/ml pentru ciprofloxacina și 5 mcg/ml pentru fleroxacina. *Legarea de proteinele plasmatice* este medie. Au *volum de distribuție mare*, datorită difuziunii tisulare bune.

Realizează concentrații mai mari decât cele plasmatice în rinichi, prostată, ficat, plămâni, bilă (de 5-8 ori mai mult decât în plasmă), oase. Concentrații mai mici decât în plasmă realizează în salivă, secrețiile bronșice, lichid prostatic, umoare apoasă.

Trec în LCR mai ales când meningele este inflammat (40-90% din concentrația plasmatică).

Epurarea se face renal pentru ofloxacina, hepatic pentru pefloxacina (metaboliții sunt activi) și pe ambele căi pentru celelalte fluorochinolone.

T_{1/2} este variabil: 3,3 ore pentru ciprofloxacina; 10-11 ore pentru pefloxacina și fleroxacina.

Farmacodinamie:

Spectrul antimicrobian este larg și cuprinde:

- coci gram pozitiv: Staphilococcus aureus și Staphilococcus epidermidis (tulpini sensibile la metilina); streptococul este mai puțin sensibil;
- coci gram negativ: Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis;
- bacili gram negativ: E. coli, Salmonella, Shigella, H. influenzae, Moraxella, Legionella, Pseudomonas aeruginosa;
- chlamidii: Chlamidia trachomatis;
- mycoplasme: Mycoplasma pneumoniae;
- micobacterii: Mycobacterium tuberculosis, M fortuitum, M. kansasii, sunt moderat sensibile.

Mecanism de acțiune bactericid prin inhibarea ADN girazei bacteriene.

Rezistența se instalează lent, cu frecvență redusă, prin mutații cromozomiale spontane.

Farmacotoxicologie:

Reacțiile adverse sunt rare, fluorochinolonele fiind bine suportate:

- aparatul digestiv: greață, vomă, diaree; rar colită cu Clostridium difficile;
- SNC: convulsii, delir, halucinații;
- reacții alergice: erupții cutanate pruriginoase, fotosensibilizare (pefloxacina și fleroxacina), urticarie, edem angioneurotic, reacții anafilactice, vasculită;
- sânge: leucopenie, eozinofilie;
- alte reacții adverse (rare): cristalurie, hematurie, nefrită interstițială, insuficiență renală acută;
- eroziuni și leziuni la nivelul cartilajelor de creștere, evidențiate la animale de laborator (de aceea se folosesc cu prudență la copiii mici).

Interacțiuni:

- scad absorbția fluorochinolonelelor: antiacide cu ioni bivalenți Mg²⁺, Ca²⁺ sau trivalenți Al³⁺, preparate cu fier, antiulceroase tip sucralfat;
- fluorochinolonele (mai ales ciprofloxacina și enoxacina) inhibă epurarea teofilinei cu creșterea concentrațiilor plasmatice ale acesteia și apariția reacțiilor adverse.

Farmacoterapie:

Fluorochinolonele sunt indicate în tratamentul infecțiilor cu germeni sensibili:

- infecții urinare necomplicate și complicate, inclusiv cu Pseudomonas aeruginosa;

- prostatită bacteriană;
- profilaxia cistitei recurente la femei;
- infecții cu *N. gonorrhoeae*, inclusiv cu germeni rezistenți la penicilină: uretrită, proctită, faringită, cervicită (o singură doză administrată rezolvă aceste infecții în proporție de 100%);
- infecții gastrointestinale: diareea călătorilor, gastroenterită cu *Salmonella*, dizenteria bacilară, febra tifoidă;
- infecții pulmonare: episoade acute ale bronșitei cronice, exacerbări ale fibrozei chistice, pneumonii nosocomiale (se asociază cu o aminoglicozidă când este suspectat *Pseudomonas aeruginosa*);
- osteomielită cronică;
- infecții ale pielii cu bacili gram negativ;
- pentru prevenirea infecțiilor cu bacili gram negativ la bolnavi neutropenici;
- tuberculoza pulmonară: ofloxacină, ciprofloxacina.

12.3.1. Reprezentanți

CIPROFLOXACINA

Fcin.

Biodisponibilitatea orală este medie, aproximativ 60%. Legare medie de proteinele plasmatice, aproximativ 40%. Difuziune bună în țesuturi, cu realizarea de concentrații mari în rinichi, prostată, parenchim pulmonar, mucoasa bronșică.

Nu realizează concentrații eficiente în LCR. Metabolizare în proporție redusă cu formarea de metaboliți activi biologic.

Eliminarea se face predominant renal (65%) și prin scaun. T_{1/2} este 4,1 ore.

Fdin., Fter. : Are toate proprietățile descrise la generalități.

Fgraf.:

Se administrează oral și în perfuzie i.v.

Oral, administrarea se face de regulă la mese, în doze cuprinse între 250-750 mg de 2 ori pe zi în funcție de gravitatea infecției:

- infecții urinare necomplicate, 100-250 mg de 2 ori/zi, 3-4 zile; infecții urinare complicate 100-500 mg de 2 ori/zi timp de 7-14 zile;
- uretrită gonococică 100-500 mg doză unică;
- infecții digestive (diareea călătorilor, gastroenterita cu *Salmonella*, dizenteria bacilară acută) 500 mg de 2 ori/zi timp de 5 zile;
- febra tifoidă: 500 mg de 2 ori/zi timp de 7-14 zile;
- osteomielită 750 mg de 2 ori/zi timp de 2 luni;
- infecții cutanate complicate 750 mg de 2 ori/zi timp de 10 zile;
- infecții nosocomiale grave, se administrează în perfuzie i.v. lentă, timp de 30-60 minute, lactat de ciprofloxacina 100-400 mg de 2 ori/zi.

La bolnavi cu insuficiență renală avansată doza se reduce la jumătate.

OFLOXACINA

Fcin.:

Are biodisponibilitate orală 100%. Realizează concentrații tisulare mari, trecând inclusiv în LCR (realizează 90% din concentrația plasmatică). Eliminare predominant renală în formă activă. T_{1/2} mediu 5,7 ore, crește în insuficiența renală.

Fgraf.:

Oral, 200 mg de 2 ori/zi dimineața și seara; în infecțiile grave, doza se crește la 600-800 mg/zi. În perfuzie i.v. 200-300 mg de 2 ori/zi. În insuficiența renală se reduce doza la jumătate.

PEFLOXACINA**Fcin.:**

Biodisponibilitate orală bună (95-100%). Difuziune bună în țesuturi. În LCR realizează 40% din concentrația plasmatică.

Epurare predominant prin metabolizare hepatică. Renal se elimină în proporție redusă în formă neschimbată. T1/2 mediu este 10,5 ore.

Fgraf.:

Oral 400 mg de 2 ori/zi (la 12 ore) în timpul meselor. În perfuzie i.v. se folosesc aceleași doze. În insuficiența hepatică severă se crește intervalul dintre doze la 24-48 ore.

ENOXACINA**Fter., Fgraf.:**

Este indicată în infecții urinare și respiratorii cu germeni sensibili.

Se administrează oral 300-400 mg la intervale de 12 ore.

FLEROXACINA**Fcin.:**

Realizează concentrații plasmatică și tisulare superioare altor chinolone. Eliminare renală în formă neschimbată și prin metabolizare. T1/2 mediu este 11,2 ore.

Fgraf.:

Este indicată în infecții cu germeni sensibili. Se administrează oral 400 mg o dată/zi.

LOMEFLOXACINA**Fgraf.:**

Se administrează în infecții cu germeni sensibili în doză de 400 mg o dată/zi.

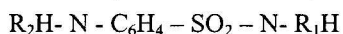
Atenție, frecvența reacțiilor de fotosensibilizare este mai mare.

NORFLOXACINA**Fgraf.:**

Oral 200-400 mg de 2 ori/zi, în infecții cu germeni sensibili.

13. SULFAMIDE ANTIMICROBIENE**13.1. BAZE FARMACOLOGICE****13.1.1. Structură chimică**

Sunt substanțe de sinteză derivați de sulfanilamidă, cu formula generală:



Derivații substituiți în diverse poziții, se clasifică în:

a) N₁ derivați - substituiți la gruparea amidică. Se denumesc astfel: prefixul „sulfa”- numele radicalului R₁ (exemplu: sulfatazol, sulfafenazol);

- b) N_4 derivați - substituiți la gruparea aminică. Se denumesc prin radicalul legat la N_4 , urmat de sulfamidă;
- c) N_1 și N_4 derivați substituiți la gruparea aminică și amidică. Se denumesc astfel: radicalul legat la N_4 + „sulfă” + radicalul legat la N_1 (exemplu: ftalilsulfatiazol).

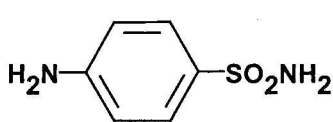
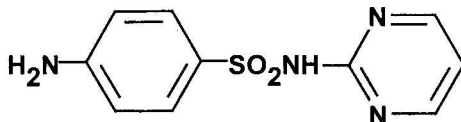
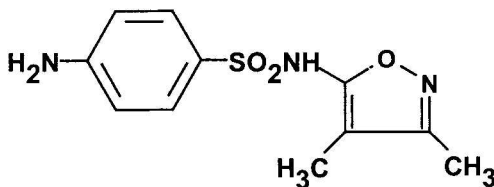
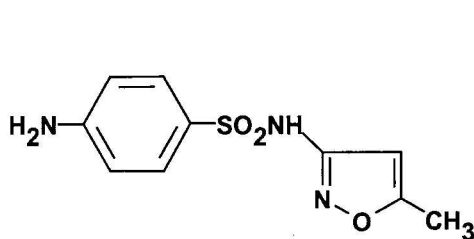
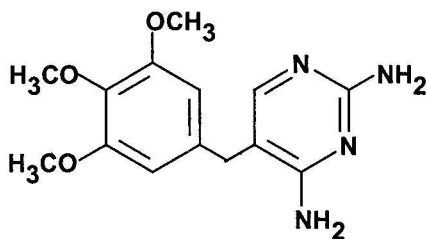
*Sulfanilamida**Sulfadiazina**Sulfizoxazol (sulfafurazol)**Sulfametoxazol**Trimetoprim*

Fig. XVII.16. Structurile chimice ale unor sulfamide și a trimetoprimului

13.1.2. Farmacocinetică

Din punct de vedere al proprietăților farmacocinetice, sulfamidele antibacteriene se deosebesc, astfel:

a) *Sulfamidele sistemice cu durată de acțiune scurtă.*

Au absorbție digestivă bună, legarea de proteinele plasmatică medie și difuziune bună în țesuturi. Realizează concentrații mai mari cu 10-40% în ficat și rinichi, comparativ cu concentrațiile plasmatică. În lichidul cefalorahidian realizează 30-80% din concentrația plasmatică. Au difuziune redusă în focare supurative încapsulate. Trec prin placentă, în circulația fetală.

Biotransformarea se face în ficat prin acetilare- N_4 , cu formarea unor derivați acetilați lipsiți de activitate microbiană, dar cu toxicitate ridicată. Metabolizarea este dependentă de substanță, de doza administrată, de reactivitatea individuală (acetilatori lenți și rapizi). Metaboliții acetilați sunt greu solubili în apă și se elimină renal, producând cristalurie. O parte din metaboliți se elimină biliar.

b) *Sulfamidele sistemice semiretard (sulfametoxazol).*

Au biodisponibilitate orală bună. Se leagă de proteinele plasmatică în procent mai mare (peste 70%). $T_{1/2}$ este aproximativ 10 ore. Este acilat în ficat în proporții mari.

c) Sulfamide sistemice retard.

Au absorbție crescută și rapidă din tubul digestiv și legare mare de proteinele plasmatică (peste 95 %).

Se acetilează în proporție mică (aproximativ 10%), metabolizarea făcându-se și prin N₁ glucuroconjugare (metaboliții glucuroconjuțați sunt solubili și se elimină mai ușor). T_{1/2} este lung, depășind 24 ore.

d) Sulfamide intestinale.

Au absorbție redusă din tubul digestiv. Nu realizează concentrații sanguine eficace în administrare pe această cale. Se elimină predominant prin fecale.

13.1.3. Clasificare

După modul de utilizare și proprietățile farmacocinetice, sulfamidele bacteriene se clasifică astfel:

a. Sulfamide sistemice:

- *cu durată scurtă*: sulfafurazol, sulfatiazol, sulfadimidina, sulfamerazina, sulfapiridina;
- *cu durată medie*: sulfafenazol, sulfametoxazol;
- *cu durată lungă*: sulfametoxidiazina, sulfadimetoxina, sulfametoxipiridazina;

b. Sulfamide intestinale: ftalilsulfatiazol, salazosulfapiridina;**c. Sulfamide locale:** sulfacetamidă, mafenid.

13.1.4. Farmacodinamie

Spectrul antimicrobian al sulfamidelor este larg și cuprinde:

- coci gram pozitiv: streptococ, pneumococ;
- coci gram negativ: gonococ, meningococ;
- bacili gram pozitiv: Clostridium tetani;
- bacili gram negativ: Brucella, E. coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Shigella;
- chlamidii ;
- micoplasme;
- actinomicete;
- nocardia;
- protozoare: toxoplasme, plasmodii, Pneumocystis.

În prezent au rămas sensibile: nocardia, micoplasmele, chlamidiile, toxoplasmele și plasmodiile. O mare parte din tulpinile bacililor gram negativ (Serratia, Pseudomonas), coci gram pozitiv și coci gram negativ (gonococi) au devenit rezistenți.

Mecanismul de acțiune la concentrații obișnuite este *bacteriostatic*, iar la concentrații mari este bactericid. Sulfamidele *interferă cu procesul de sinteză al acidului folic*, deoarece molecula lor prezintă asemănări structurale cu acidul paraaminobenzoic, pe care îl antagonizează competitiv.

Blochează dihidropteroatsintetaza, enzimă care catalizează încorporarea acidului paraaminobenzoic în acid dihidroptericoic, precursor al acidului folic.

De asemenea, prin substituirea acidului p-aminobenzoic de către sulfamide în procesul de biosinteză se formează un analog nefuncțional al acidului folic. Deficitul de acid folic împiedică formarea nucleotizilor purinici și pirimidinici și în final a acidului dezoxiribonucleic.

Acțiunea bacteriostatică a sulfamidelor este împiedicată de acidul p-aminobenzoic, purină și timidină, de prezența puroiului și a țesuturilor necrozate (care conțin cantități mari de nucleotizi purinici și pirimidinici).

Rezistența bacteriană la sulfamide se instalează prin:

- prezența unei dihidropteroatsintetaze (mediată plasmidic) rezistentă la sulfamide;
- sinteza bacteriană a unor cantități mari de acid p-aminobenzoic și dihidropteroatsintetază;
- substituirea căii metabolice a acidului folic (germenii utilizează aportul exogen de timidină și metionină);
- scăderea permeabilității învelișului microbial pentru sulfamide;
- modificarea enzimei bacteriene obișnuite (determinată cromozomial), care devine insensibilă.

13.1.5. Farmacotoxicologie

Reacțiile adverse produse de sulfamidele antibacteriene sunt relativ frecvente (în jur de 5%) și sunt favorizate de folosirea dozelor mari în administrarea prelungită:

- **SNC:** astenie, cefalee, amețeli, nevrite;
- **Aparat digestiv:** intoleranță gastrică: greață, vomă;
- **Aparat excretor:** sulfamidele cu durată de acțiune scurtă, puțin solubile în apă produc cristalurie, hematurie, colici și obstrucție renală. Aceste fenomene pot fi evitate prin ingerarea unor cantități mari de apă (volumul de urină trebuie menținut la 1,2 l în 24 ore) și prin alcalinizarea urinei (crește solubilitatea în mediu alcalin). Mai rar pot produce necroză tubulară și aneigtă necrozantă (prin mecanism toxic sau alergic). Sulfamidele cu durată lungă nu prezintă acest tip de efect advers;
- **Sânge:** cianoză prin met- și sulfhemoglobinemie și tulburări de coagulare prin hipovitaminosa K (acest efect este consecința disbacteriemiei). La bolnavi cu deficit în glucozo-6-fosfatdehidrogenază produc anemie hemolitică. Anemia hemolitică poate fi de natură imună sau idiosincrazică. Alte reacții adverse sunt: agranulocitoza, trombocitopenie (alergică sau toxică), anemie aplastică (prin mielosupresie).
- **Reacții adverse alergice** (și alergii încrucișate între diverse sulfamide) manifestate prin: febră, erupții cutanate și mai rar edem angioneurotic, fotosensibilizare, vasculite alergice asemănătoare eritemului nodos. Rar, pot produce sindrom Stevens Johnson, sindrom Lyell, mai ales sulfamidele cu durată lungă de acțiune. La nou-născut (mai ales la prematuri) pot crește nivelul bilirubinei cu apariția icterului nuclear. Fenomenul apare pe de o parte datorită imaturității sistemelor enzimatice (sulfamidele și bilirubina intră în competiție pentru sistemele de conjugare), iar pe de altă parte datorită deplasării moleculelor de bilirubină de pe albumina plasmatică.

13.1.6. Farmacoepidemiologie

Contraindicații absolute:

- alergiile la sulfamide (acest fenomen este indicat de prezența în antecedente a unor reacții adverse de tip leucopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică, febră, icter, dermatită);
- insuficiența renală și hepatică;
- nou-născuți (în prima săptămână).

Precauții: Tratamentul prelungit necesită control hematologic.

13.1.7. Interacțiuni medicamentoase

Sulfamidele antibacteriene cresc efectul și respectiv toxicitatea pentru: anticoagulantele orale, sulfamide antidiabetice, metotrexat, datorită deplasării acestora de pe proteinele plasmatică și inhibiției metabolizării.

Antagonizează acțiunea antibacteriană a sulfamidelor: acidul folic, acidul p-aminobenzoic, procaina (eliberează prin hidroliză acidul p-aminobenzoic).

Cresc toxicitatea renală a sulfamidelor prin favorizarea precipitării lor, substanțele care acidifică urina (exemplu: clorura de amoniu).

13.1.8. Farmacoterapie

Utilizarea sulfamidelor antimicrobiene, este în prezent restrânsă datorită reacțiilor adverse toxice și alergice relativ frecvente și datorită introducerii unor grupe noi de chimioterapice cu activitate antibacteriana superioară.

Sunt utilizate în tratamentul infecțiilor urinare (mai ales asocierea trimetoprim-sulfametoxazol); în nocardioză reprezintă medicația de elecție; ca medicație de alternativă în infecțiile cu Chlamidia trachomatis, infecții biliare, respiratorii.

Salazosulfapiridina este indicată în rectocolita ulcerohemoragică cronică.

Sulfamidele locale sunt utilizate în conjunctivite și infecții oculare superficiale cu germeni sensibili (sulfacetamida) și pentru profilaxia infecției plăgilor (sulfadiazina argentică).

13.2. SULFAMIDE UTILIZATE SISTEMIC

SULFAFURAZOL

Fcin:

Are absorbție bună din tubul digestiv, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime după 1-2 ore. Are difuziune bună în țesuturi, mai redusă în LCR (realizează 1/3 din concentrația plasmatică). Se biotransformă prin acetilare în procent de 28-35%, metaboliții acetilați fiind solubili în urină (prezintă risc mic de cristalurie). Eliminarea se face predominant renal.

Fter:

Este indicată în pielita și pielonefrita acută fără suferințe obstructive și în cistita acută produsă de *E. coli*.

Este medicament de elecție în nocardioză.

Fepid:

Este contraindicat la nou-născut (prima săptămână de viață), gravide, cu o săptămână înainte de termen, insuficiență renală și hepatică gravă.

Fgraf:

Oral, adulți 2-4 g la 4-6 ore inițial, apoi 0,5-1 g la 4-6 ore. Copii, 150 mg/kg/24 ore, divizat în 4-6 prize.

SULFAMETOXAZOL

Fcin:

Se absoarbe bine oral. Circulă în sânge legat de proteinele plasmatice în proporție de 60-70%. T_{1/2} este aproximativ 10 ore (este o sulfamidă semiretard) la persoane cu funcție renală normală și poate atinge 20-50 ore în insuficiența renală avansată. Se metabolizează prin acetilare, prezentând risc mare de cristalurie. Are difuziune bună în țesuturi, atingând concentrații active în LCR. Trece prin placentă. Eliminarea se face predominant renal.

Fdin:

Spectrul antimicrobian este specific sulfamidelor, iar în terapie se folosește frecvent asociat cu trimetoprim.

Fgraf:

Adulți, oral 2 g la 12 ore inițial, apoi 1 g la 12 ore.

Copii, inițial 40 mg/kg la 12 ore, apoi 20 mg/kg la 12 ore.

Se menține diureza la 1-2 litri /24 ore și eventual se alcalinizează urina dacă tratamentul durează mai mult timp.

SULFAMETOXIDIAZINA

Fcin:

Are absorbție bună din tubul digestiv cu pic plasmatic după aprox. 4 ore. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 98%. T_{1/2} este 40 ore. Difuziune bună în țesuturi, mai redusă în LCR. Biotransformarea se face prin acetilare, în proporție mică (10%) și prin glucurononconjugare. Eliminarea se face renal (concentrațiile urinare sunt mici), 50% excretată ca atare 20% ca metabolit acetilat și restul glucurononconjugată.

Fter:

Este indicată în infecții cu germeni sensibili la nivelul aparatului excretor, biliar, respirator, infecții în sfera ORL.

Fgraf:

Adulți, oral 1 g inițial, apoi 500 mg o dată/zi.

13.3. SULFAMIDE INTESTINALE

FTALILSULFATIAZOL

Fcin:

Are absorbție redusă din tubul digestiv, nerealizând concentrații plasmatice active după administrarea orală. Eliminarea se face predominant prin fecale.

Fter:

Este indicată în infecții digestive acute, inclusiv în dizenteria bacilară.

La purtătorii cronici de bacili dizenterici pentru eradicarea germenilor intestinali.

Pentru sterilizarea tubului digestiv, preoperator și postoperator.

Fgraf:

Adulți, oral 1 g la 4-6 ore; copii 0,5 g la 4-6 ore.

13.4. SULFAMIDE UTILIZATE LOCAL

SULFACETAMIDA

Fter. și Fgraf.:

Este indicată în conjunctivite și infecții oculare superficiale cu germeni sensibili. Se folosește ca sare sodică, soluție 10-30% (instilații conjunctivale: 1-2 picături la 2-3 ore). Nu este iritantă.

Fgraf.:

Este contraindicată administrarea la persoanele alergice (produce sensibilizare).

SULFADIAZINA ARGENTICĂ

Este utilizată sub formă de cremă 1% pentru profilaxia și tratamentul infecției plăgilor. Acționează atât prin sulfamidă cât și prin argintul eliberat.

MAFENID

Este un omolog al sulfanilamidei, cu spectru antimicrobian asemănător sulfamidelor, dar cu unele avantaje: este mai activ față de anaerobi și pe unele tulpini sulfamidorezistente, iar acțiunea antimicrobiană nu este antagonizată de acidul p-aminobenzoic.

Este condiționat ca soluție oftalmică 5% sau cremă 10%.

Se utilizează pentru profilaxia infectării arsurilor.

Poate produce reacții alergice și acidoză sistemică (dacă este aplicată pe suprafețe întinse), ca urmare a inhibării anhidrazei carbonice.

13.5. TRIMETOPRIM

Fcin:

Are absorbție digestivă bună și rapidă (biodisponibilitatea după administrare orală este aproape completă). Se leagă în proporție de 35-40% de proteinele plasmatice. T_{1/2} este aproximativ 10 ore. Are difuziune bună în țesuturi, realizând concentrații plasmatice tisulare superioare celor plasmatice în lichidul pleural, umoarea apoasă, secreția prostatică, vaginală, bilă, expectorație.

Trece prin placentă și în laptele matern. Se elimină renal prin filtrare glomerulară și secreție tubulară, 63% în formă activă.

Concentrația urinară este de 100 de ori mai mare decât cea plasmatică. În insuficiența renală prezintă tendința de acumulare.

Fdin:

Trimetoprim are un *spectru antimicrobian* asemănător sulfamidelor.

La doze terapeutice acționează bacteriostatic prin inhibarea dihidrofolatreductazei, cu împiedicarea transformării acidului dihidrofolic în acid tetrahidrofolic activ.

Afinitatea pentru dihidrofolatreductaza bacteriană este de aproximativ 50.000 de ori mai mare decât pentru cea umană, aceasta implicând toxicitatea selectivă față de microorganism.

Rezistența se instalează prin apariția unei dihidrofolatreductaze cu sensibilitate de 20.000 mai mică față de chimioterapic (fenomenul este mediat plasmidic). Bacilii gram negativ și stafilococul auriu scurtcircuitează blocada folatului prin utilizarea timinei.

Ftox:

Produce grețuri, vărsături, diaree, stomatită, erupții cutanate. Poate crește creatinemia independent de efectul nefrototoxic.

Fter:

În mod frecvent se folosește asociat cu o sulfamidă. **Asociația trimetoprim-sulfamidă acționează sinergic**, raportul optim între concentrații fiind 1:5. **Avantajul asocierii** este *acțiunea bactericidă și spectrul antimicrobian mai larg*. Efectul bactericid se explică prin blocarea celor două etape de formare a folatului activ: încorporarea acidului p-aminobenzoic în acidul dihidrofolic și transformarea acidului dihidrofolic în acid tetrahidrofolic activ.

Asocierea este **avantajoasă** și din punct de vedere **farmacocinetic**, deoarece:

- doza de 80 mg trimetoprim + 400 mg sulfametoxazol realizează concentrații plasmatice de 1 mcg/ml trimetoprim și 20 mcg/ml sulfametoxazol;
- T_{1/2} al celor două componente este asemănător, 10-11 ore;
- în urină, raportul concentrațiilor trimetoprim/sulfametoxazol este 1/5-1/1 (deoarece sulfametoxazol este inactivat în proporție mai mare); acest raport permite obținerea unui efect sinergic dar nu este optim.

Un raport optimal urinar se obține în cazul asocierii trimetoprim-sulfadiazina (deoarece acesta se metabolizează în proporție mai mică).

Asocierile sunt indicate în:

- infecții urinare cu germeni sensibili: E. coli, Klebsiella, Enterobacter, P. mirabilis, P. morgani (mai ales în infecții cronice și recidivante) și mai ales pentru pofilaxia infecțiilor recurente la femei cu ½ comprimat seara/la 2 zile;
- dizenterie bacilară (cu Shigella) constituie medicație de prima alegere la copii (este util în cazul instalării rezistenței la tetraciclină, eritromicină);
- salmoneloză (alternativă a ampicilinei asociată cu rifampicina și a cloramfenicolului);
- nocardioză (ca alternativă la sulfamide când nu sunt eficace singure);
- otite cu H. influenzae (rezistent la ampicilină sau la bolnavi alergici la penicilină);
- de primă alegere în pneumonia cu P. carinii (doze mari, corespunzând la 20 mg/kg/zi de trimetoprim), la bolnavi imunodeprimați se face tratament profilactic cu 2 comprimate de 2 ori/zi;
- infecții gonococice.

Fgraf:

Asociații:

Sulfametoxazol- trimetoprim = cotrimoxazol, biseptol (asociere în raport 5/1)

cp.	400 mg	80 mg
	800 mg	160 mg
sirop	200 mg	40 mg/5ml

Sulfamerazin + trimetoprim = berlocomin®

susp.	40-60 /5 ml
-------	-------------

Sulfametrol + trimetoprim = linarprim®

cp.	100 mg	20 mg
	400 mg	80 mg
	800 mg	160 mg
susp.	200 mg	40 mg/5ml
sol. perf.	3,2 mg/0,64 mg/ml	flacon 250 ml

14. NITROFURANI

NITROFURANTOINA

Fcin.:

Are absorbție crescută din tubul digestiv, iar concentrațiile sanguine și tisulare sunt reduse, ineficace terapeutic. Concentrații mai mari decât cele plasmatică realizează în medulara rinichiului. Legare în procent mare de proteinele plasmatică. Se metabolizează aproximativ 60-70%, iar restul se elimină renal, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Cantitatea de substanță eliminată renal neschimbată este suficientă pentru inhibarea germeilor obișnuiți ai infecțiilor urinare. Concentrația renală a nitrofurantoină crește prin alcalinizarea urinei (crește procentul de substanță ionizată), dar scade eficacitatea ei antibacteriană.

Fdin.:

Mecanismul antibacterian este incomplet precizat, totuși s-a constatat că nitrofurantoina inhibă mai multe enzime ale bacteriilor (una dintre enzime este acetilcoenzima A).

Spectrul antimicrobial, cuprinde:

- bacili gram negativ: E. coli, Salmonella, Shigella;

- coci gram pozitiv: Stafilococ auriu, Streptococ piogen;
- protozoare: Trichomonas vaginalis.

Ftox:

Nitrofurantoina produce următoarele reacții adverse:

- digestive: anorexie, greață, vomă, colici, diaree;
- reacții alergice: erupții cutanate, prurit, edem angioneurotic, sindrom pulmonar acut (tuse, dispnee, febră, eozinofilie) sau cronic (fibroză interstițială);
- hepatice: icter colestatic;
- sindrom lupoid;
- SNC: cefalee, amețeli, nistagmus, ataxie, polinevrite, parestezii (pot evolua progresiv, mai ales la bolnavi cu insuficiență renală, bătrâni, bolnavi cu dezechilibre electrolitice);
- anemie megablastică, la tratament îndelungat;
- anemie hemolitică în caz de deficit în G6PD.

Fepid:

Este contraindicată administrarea nitrofurantoinii în:

- alergii;
- insuficiență renală;
- deficit în G6PD;
- ultimul trimestru de sarcină;
- copii mai mici de 1 an;
- nu se asociază cu acid nalidixic (apare antagonism de acțiune).

Fter:

Indicațiile terapeutice ale nitrofurantoinii sunt:

- infecții urinare acute, cronice, recidive cu colibacili;
- tricomoniază.

Fgraf.:

Administrarea se face oral, la adult 50 mg sau 100 mg de 4 ori/zi, durata tratamentului fiind de 1-2 săptămâni. În scop profilactic, la adult se administrează 50-100 mg, o dată pe zi (de preferință seara), timp îndelungat, 8 luni).

La copii mai mari de 1 an doza curativă în infecție renală este 0,75 mg, 1,25 mg/kg de 4 ori/zi.

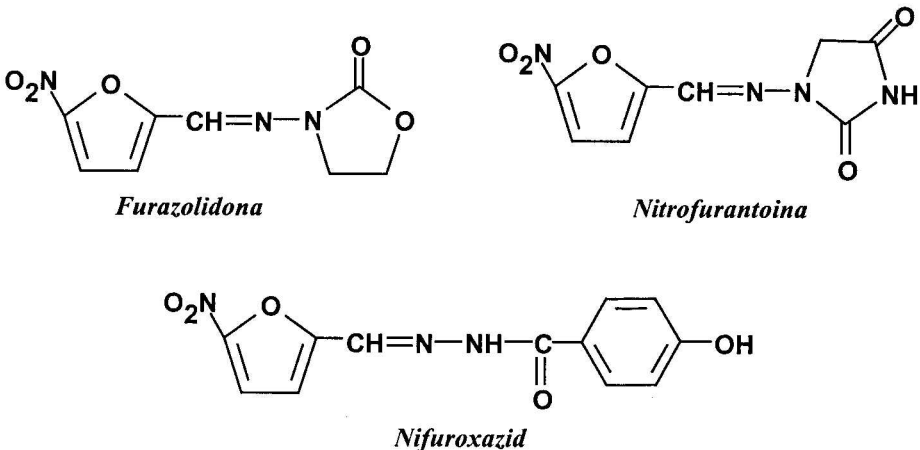


Fig. XVII.17. Structurile chimice ale unor derivați de nitrofuran

FURAZOLIDONA

Fcin:

Absorbție scăzută după administrare orală, cu realizarea unor concentrații plasmatice mici, ineficace pentru efect antibacterian. Eliminarea se face predominant prin fecale.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram negativ: Salmonella, Shigela, Enterococ, E. coli, Proteus,
- coci gram pozitiv: streptococ,
- protozoare: Trichomonas, Giardia, Entamoeba.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt asemănătoare nitrofurantoiniei

Interacțiuni:

Nu se asociază cu alcool, deoarece produce efect de tip disulfiram.

Nu se asociază cu IMAO, deoarece produce hipotensiune arterială.

Fter:

Indicațiile terapeutice ale furazolidonei sunt:

- enterite, enterocolite, toxinfecții alimentare;
- infecții digestive cu germeni sensibili;
- tricomoniază, giardioză;
- dispepsii la sugar.

Fgraf.:

Administrarea se face oral, astfel:

- adult, 100 mg de 4 ori/zi
- copii mai mici de 1 an, 8-16 mg de 4 ori/zi
- copii 1-5 ani, 25-33 mg de 4 ori/zi
- copii peste 5 ani, 50 mg de 4 ori/zi.

NIFUROXAZID

Fcin:

Nu se absoarbe după administrare orală.

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram negativ: Salmonella, Shigela, Enterococ, E. coli, Proteus.

Ftox.:

Reacțiile adverse sunt:

- tulburări digestive
- reacții alergice

Fter.:

Este indicat în diaree acută de cauză bacteriană.

Fgraf.:

Administrare orală, astfel:

- adulți, 800 mg/zi;
- copii peste 2 ani și jumătate, 600-800 mg/zi;
- copii între 1 lună -2 ani și jumătate, 220-600 mg/zi.

Doza zilnică totală se împarte în 2-4 prize, iar durata tratamentului este aproximativ 7 zile.

15. CHIMIOTERAPIA ANTIMICROBIANĂ ACTIVĂ ÎN TUBERCULOZĂ, LEPRĂ ȘI INFECȚII CU MICOBACTERII ATIPICE

15.1. CHIMIOTERAPIA ACTIVĂ ÎN TUBERCULOZĂ

15.1.1. Baze microbiologice și patologice

Micobacteriile sunt caracterizate prin prezența lipidelor la suprafața celulei bacteriene, care le conferă în laborator proprietăți de acido-rezistență.

În genul *Mycobacterium* există mai mult de 30 de germeni, dar foarte mulți dintre ei sunt nepatogeni pentru om.

M. tuberculosis și *M. bovis* produc tuberculoza, *M. leprae* produce lepra, *M. avium* și alte micobacterii atipice produc boli mai rare la om.

➤ **Tuberculoza**, apare prin infecția cu *M. tuberculosis*, care se transmite prin contact direct pe cale respiratorie. Bacilii pătrund în plămân sub formă de picături aerosolizate, apoi sunt ingerați de macrofage și transportați la ganglionii limfatici regionali (aici, răspândirea este oprită). De asemenea, bacilii pot trece în sânge, iar prin intermediul sistemului circulator diseminează.

Indiferent de locul în care se găsesc bacilii tuberculoși (plămâni, ganglioni limfatici, focare diseminate), leziunile se vindecă prin intervenția monocitelor care se transformă în macrofage și se organizează în granuloame.

Microorganismele pot supraviețui în interiorul macrofagelor, dar nu se mai răspândesc, însă pot fi reactivate.

După prima infecție, bacilii se înmulțesc în interiorul celulei timp de 2-8 săptămâni, iar organismul gazdă dezvoltă hipersensibilitate (mediată celular), care poate fi evidențiată prin testul de reactivitate cutanată la derivații proteici purificați ai tuberculinei (reprezintă un amestec brut de antigene).

Tuberculoza poate fi clasificată în:

- *TBC primară* – infecție de obicei asimptomatică, ce poate evolua ca o pneumonie nespecifică în regiunile pulmonare inferioare sau mijlocii, însoțită de limfadenopatie hilară; poate evolua direct spre boală clinică.
- *TBC reactivată* – boală cronică, cu simptome constituționale ca: pierdere în greutate, transpirații nocturne, febră.
- *TBC pulmonară* – boală cu debut insidios, în care începe afectarea segmentului apical posterior al lobilor superiori și segmentele superioare ale lobilor pulmonari inferiori. Semnele clinice sunt: tuse cu expectorație redusă, nepurulentă, hemoptizie.
- *TBC extrapulmonară* – constă în extinderea infecției la nivelul altor organe: genitourinar, ocular, meningial, gastrointestinal, cutanat (*lupus vulgaris*) etc.

15.1.2. Baze farmacologice

15.1.2.1. Definiție

Medicamentele antituberculoase sunt substanțe naturale, de semisinteză sau de sinteză active în infecțiile pulmonare și extrapulmonare produse de micobacterii.

15.1.2.2. Clasificare

După utilizarea în terapie, chimioterapicele antituberculoase se clasifică în:

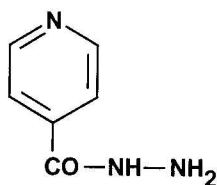
- Chimioterapice antituberculoase majore, de primă alegere*: izoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida, streptomicina;
- Chimioterapice antituberculoase minore, de a doua alegere (de rezervă)*: etionamida, protionamida, acid aminosalicilic, cicloserina, capreomicina, kanamicina, amikacina, ansamicina, ofloxacina, ciprofloxacina.

15.1.2.3. Mecanisme de acțiune

Mecanismele de acțiune specifice diferitelor grupe de medicamente antituberculoase, sunt:

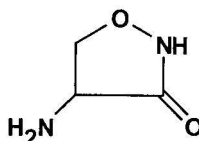
- Inhibiția sintezei acizilor grași (acizi cu număr mare de atomi de carbon), care sunt precursori ai acidului micolic, constituent major al peretelui bacterian: izoniazida.
- Inhibarea sintezei proteice prin:
 - complexarea ARN polimerazei (prin legarea de subunitatea β), cu scăderea formării ARN: rifampicina.
 - inhibarea sintezei proteice ribozomale prin fixarea pe subunitatea ribozomală 30S: streptomicina, kanamicina, amikacina.
- Inhibiția sintezei peretelui bacterian: cicloserina.
- Inhibiția ADN girazei bacteriene: ofloxacina, ciprofloxacina.
- Împiedicarea sintezei acidului folic prin antagonism competitiv cu acidul p-amino-benzoic: acid aminosalicilic.

Hidrazide



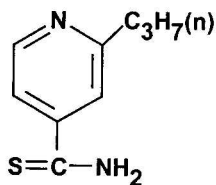
Izoniazida

Antibiotice



Cicloserina

Derivați de tiocarbamidă

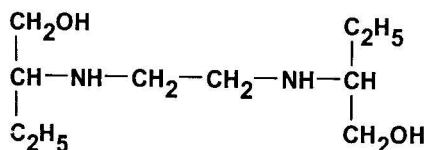


Protionamida

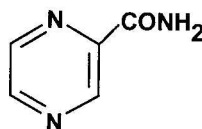


Etionamida

Alte structuri



Etambutol



Pirazinamida

Fig. XVII.18. Structurile chimice ale unor antituberculoase

15.1.2.4. Baze farmacoterapice

Tratamentul tuberculozei este reglementat prin **Programul național antituberculos**, care prevede o serie de măsuri menite să diminueze frecvența bolii: medicație și servicii medicale gratuite, continuarea activității profesionale în cazul formelor necontagioase de boală (sub tratament antituberculos), reintegrarea socio-profesională a bolnavului când nu mai este contagios, etc.

Reguli privind chimioterapia antituberculoasă:

- Se aplică întotdeauna **polichimioterapie**, sub **supraveghere strictă medicală**, care are drept scop:
 - eradicarea infecției prin acțiune bactericidă (efect asupra micobacteriilor aflate în diviziune activă), sau bacteriostatică (efect asupra micobacteriilor semidormante, care nu sunt în diviziune).
 - eradicarea mutațiilor rezistenți.
- Se ține cont de tipul populației micobacteriene pe care acționează chimioterapicele antituberculoase, astfel:
 - CT active pe populații mari de bacili tuberculoși, aflate în multiplicare rapidă (la nivelul cavernelor, în mediu neutru): izoniazida, rifampicina, streptomycină, etambutol, acid aminosalicilic.
 - CT active pe populații mici de bacili tuberculoși, care se multiplică lent (în macrofage, în mediu acid): pirazinamida, izoniazida, rifampicina.
 - CT active pe bacili care se multiplică lent în leziuni cazeoase: rifampicina.
 - CT active asupra mutațiilor rezistenți : asocierea izoniazidă-rifampicină.
- Medicația de primă alegere o constituie antituberculoasele majore.
- Durata tratamentului este în general 6-8 luni, iar schemele de tratament sunt diferite:
 - tratament continuu, 6 zile/săptămână (6/7) sau 7 zile/săptămână (7/7), în primele 2 luni;
 - tratament intermitent, 3 zile /săptămână (3/7), în următoarele luni.
- Monitorizarea tratamentului se face pe baza examenului bacteriologic.
- **Schemele de tratament** cuprinse în Programul național antituberculos (Ordinul Ministerului Sănătății nr. 733/1997), sunt:
 - a) **Regim de tratament antituberculos I**, aplicat în caz de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară, tuberculoză contagioasă (durata tratamentului este 6-7 luni):
 - primele 2-3 luni, se face tratament continuu 6 zile/săptămână (6/7) sau 7 zile/săptămână (7/7) cu: izoniazidă + rifampicină + pirazinamidă + streptomycină.
 - următoarele 4 luni (sau 6 luni), se face tratament intermitent, 3 zile/săptămână (3/7), cu asocierea izoniazidă + rifampicină.
 - b) **Regim de tratament antituberculos II**, aplicat în forme ușoare de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (durata tratamentului este mai scurtă, 4-6 luni):
 - primele 2 luni, tratamentul este continuu, 6 zile/săptămână (6/7) sau 7 zile/săptămână (7/7), cu asocierea izoniazidă + rifampicină + pirazinamidă;
 - următoarele 2-4 luni se aplică schema 3/7, cu asocierea izoniazidă + rifampicină.
 - c) **Retratament** – aplicat în caz de recăderi sau eșec al chimioterapiei inițiale (are durata 8 luni):
 - primele 2 luni, se asociază 5 chimioterapice antituberculoase: izoniazidă + rifampicină + pirazinamidă + streptomycină + etambutol;
 - luna a 3 a, se asociază 4 chimioterapice antituberculoase: izoniazidă + rifampicină + pirazinamidă + etambutol;

- următoarele 5 luni se asociază 3 chimioterapice antituberculoase: izoniazidă + rifampicină + etambutol.

Pentru micobacteriile rezistente la care primul retratament nu are efect, se adaugă antituberculoase minore.

Profilaxia tuberculozei active se face în cazurile:

- pozitivarea testului la tuberculină;
- la persoane aflate în contact cu bolnavi suferind de tuberculoză activă;
- bolnavi cu tuberculoză veche și risc de reactivare ca urmare a unui tratament imunodepresiv, antineoplazic, intervenții chirurgicale;

15.1.3. Chimioterapice antituberculoase majore

IZONIAZIDA

Fcin.:

Are biodisponibilitate orală crescută (aproximativ 90%). Circulația în sânge se face liber, nelegată de proteinele plasmatic. Trece în lichidul cefalorahidian, cu realizarea unor concentrații reduse. Trece prin placentă și în laptele matern. Are difuziune bună în lichidul pleural.

Biotransformarea se face la nivel hepatic cu formarea acidului izonicotinic (biotransformare prin acetilare). O parte se elimină renal nebiotransformată. Procesul de biotransformare prezintă polimorfism genetic, astfel:

- la acetilatorii lenți, T1/2 este aproximativ 3,1 ore, eliminarea renală netransformată este de aproximativ 29% din doza administrată (risc major de cumulare în insuficiența renală);
- la acetilatorii rapizi, T1/2 este aproximativ 1,1 ore, eliminarea renală netransformată este de aproximativ 7% din doza administrată.

Fdin.:

Este activă pe micobacterii aflate în faza de multiplicare (este preluată de bacili prin mecanism de transport activ și oprește înmulțirea acestora).

Are eficacitate redusă asupra bacteriilor semi-dormante. Afectează și bacili cuprinși în celule.

Mecanismul acțiunii antibacteriene constă în inhibiția sintezei acizilor grași cu lanț lung (precursori ai acidului micolic care intră în compoziția peretelui bacterian).

Rezistența primară la izoniazidă, este redusă. *Rezistența secundară* și selecția de germeni rezistenți apare în cazul *încărcăturilor bacteriene mai mari de 10^8* , atunci când tratamentul se face *exclusiv cu izoniazidă*. Unul dintre mecanismele posibile ale rezistenței este scăderea captării chimioterapicului de către micobacterii. Riscul instalării rezistenței este mai mic dacă se face polichimioterapie.

Ftox.:

Reacțiile adverse produse de izoniazidă, sunt:

Afectare *toxică hepatică* cu apariția hepatitei după 1-2 luni de tratament (frecvența de apariție este mai mare la vârstnici). În timpul tratamentului se impune supravegherea funcției hepatice.

Efecte datorate deficitului de piridoxină și /sau inhibării MAO:

- *Nevrita periferică* (frecvența de apariție este la aproximativ 15% din bolnavi), apare datorită analogiei structurale a izoniazidei cu piridoxina, aceasta anatagonizând competitiv piridoxal fosfatul. Pentru evitarea acestui fenomen, se asociază cu piridoxină, 10 mg zilnic.

- *Nevrită optică, dermatită, anemie* (efectele apar la tratament îndelungat și se corectează prin administrarea de piridoxină 50-100 mg/zi)
- *Tulburări SNC: amețeli, ataxie, convulsii, euforie, agitație, insomnie, scăderea capacității de memorizare, tulburări psihice* (efectele centrale sunt datorate atât deficitului de piridoxină, cât și inhibiției MAO)
- *Tulburări digestive: uscăciunea gurii, constipație, retenție urinară* (fenomene datorate inhibiției MAO).

Reacții alergice: erupții cutanate, febră, vasculită, sindrom reumatoid, sindrom lupic, anemie, trombocitopenie, agranulocitoză.

Fter., Fgraf.:

Indicația terapeutică este ca antituberculos major utilizat în tuberculoza pulmonară și extrapulmonară. Este utilizată și pentru profilaxia tuberculozei active.

Schemele de tratament cuprind:

- tratament continuu, 5 mg/kg corp (nu se depășesc 300 mg/zi), administrarea făcându-se într-o singură priză la distanță de mese;
- tratament intermitent, bisăptămănal, cu doza de 10 mg/kg.

În aceste situații se utilizează în asocieri polichimioterapice.

Pentru profilaxia tuberculozei se utilizează singură, în doză de 300 mg/zi la adult și 5-10 mg/kg/zi la copii.

Dozele se reduc în insuficiența hepatică și în insuficiența renală (când valorile creatininei serice depășesc 12 mg/100 ml).

Interacțiuni medicamentoase:

Farmacocinetice:

- antiacidele care conțin ioni monovalenți, bivalenți și trivalenți, scad absorbția izoniazidei;
- acidul aminosalicilic, inhibă biotransformarea izoniazidei, cu creșterea concentrației plasmatice.

Farmacodinamice:

- asocierea cu rifampicina crește riscul hepatotoxicității;
- asocierea cu etionamida crește riscul tulburărilor psihice;
- asocierea cu fenitoina, duce la creșterea concentrației plasmatice a acesteia (prin inhibiția enzimatică produsă de izoniazidă); apar reacțiile adverse caracteristice supradozării fenitoina: ataxie, nistagmus, confuzie.

RIFAMPICINA

Fcin.:

Absorbția orală este aproape completă. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 90%. T_{1/2} este aproximativ 3-5 ore la începutul tratamentului, apoi scade la 2-3 ore, datorită inducției enzimatică. Distribuția în organism este foarte bună. Realizează concentrații mari în plămân, ficat, bilă, urină (mai mari decât cele plasmatice). Trece în cazeumul tuberculos și în abcese stafilococice. Trece în laptele matern.

Metabolizarea se face hepatic prin dezacetilare, cu formarea unui metabolit activ ca anti-tuberculos. Se elimină prin bilă. Participă la circuitul enterohepatic.

Eliminarea renală se face sub forma metabolitului dezacetilat (concentrațiile urinare sunt de aproximativ 15 ori mai mari decât cele plasmatice). Prezintă risc de cumulare în insuficiența hepatică și renală

Fdin.:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- micobacterii: *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. leprae*;
- coci gram pozitiv: streptococ piogen, *S. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*; este activă inclusiv pe tulpinile de stafilococi rezistenți la metilicilină și /sau vancomicină;
- bacili gram pozitiv: *Clostridium difficile*;
- coci gram negativ: *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*;
- bacili gram negativ: *Legionella pneumoniae*; la concentrații mai mari este activă și pe *E. coli*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*;
- chlamidii;
- poxivirusuri.

Mecanismul acțiunii este bactericid, fiind activă mai ales pe germenii aflați în faza de diviziune rapidă. Efectul bactericid poate apare și la micobacterii cu perioade scurte de activitate metabolică sau de creștere. Este activă pe germeni extracelulari și germeni cuprinși în fagocite.

Formează un complex cu subunitatea beta a ARN polimerazei, inhibând astfel formarea ARNm (împiedică sinteza proteică).

Rezistența se dezvoltă repede prin apariția unei mutații care alterează ARN polimeraza. În tuberculoză se administrează în asociații polichimioterapice, pentru a evita instalarea rezistenței.

Ftox.:

Reacțiile adverse produse de rifampicină, sunt:

- Efecte toxice hepatice: la tratament cronic apare creșterea transaminazelor hepatice, hepatită cu icter (reversibilă la oprirea tratamentului). Efectul este mai intens în cazul afecțiunilor hepatice în antecedente, la alcoolici, vârstnici, la asocierea cu alte medicamente hepatotoxice. În insuficiența hepatică se reduce doza până la 5 mg/kg/zi.
- Aparat digestiv: greață, vomă, dureri abdominale.
- Reacții alergice: prurit, erupții cutanate, febră (mai rar purpură, leucopenie).
- SNC: oboseală, somnolență, cefalee, ataxie, confuzie.
- Sindrom imunoalergic cu febră, frison, mialgii (în sânge sunt prezenți anticorpi anti-rifampicină). Fenomenul apare mai ales în cazul utilizării intermitente a rifampicinei.

Alte reacții imunoalergice sunt: nefrita interstițială, trombocitopenia, anemie hemolitică, șoc.

- Efect imunodepresiv moderat, în special pentru imunitatea mediată celular (*nu întârzie vindecarea tuberculozei*).

- Colorează urina în roșu.

CI:

- insuficiență hepatică;
- insuficiență renală;
- primul trimestru de sarcină (primele 3 luni)

Fter. și Fgraf.:

Se utilizează în tuberculoză pulmonară și extrapulmonară, fiind medicament de elecție în boala extensivă sau cavitară. Se asociază cu izoniazida, pirazinamida, etambutol, streptomina. În cazul acestor asocieri, riscul rezistenței este redus, iar durata tratamentului este mai scurtă.

Doza uzuală este 10 mg/kg (maxim 600 mg), zilnic sau 3 zile/săptămână, într-o priză, la distanță de mese.

În cazuri grave se face perfuzie lentă 10 mg/kg/zi.

Alte indicații de excepție:

- endocardita stafilococică complicată (se asociază cu gentamicină sau vancomicină);
- osteomieliță și artrită septică cu stafilococ auriu (asociată cu cefalosporine și aminoglicozide);

- pneumonia cu Legionella (asociată cu macrolide);
- lepră, în asociere cu dapsona sau clofazimina;
- pentru profilaxia meningitei meningococice (pentru sterilizarea purtătorilor asimptomatici).

Interacțiuni:**Farmacocinetice**

Rifampicina, datorită efectului inductor enzimatic, scade efectele medicamentelor metabolizate hepatic: anticoagulante orale, beta adrenolitice, contraceptive orale, diazepam, digitalice, sulfamide hipoglicemizante, antiaritmice (disopiramida, mexiletina, chinidina), antiastmatice (teofilina).

Crește toxicitatea hepatică a izoniazidei.

ETAMBUTOL**Fcin.:**

Are absorbție bună după administrare orală, cu o biodisponibilitate mai mare de 70%. Realizează concentrații plasmatiche mai mari în cazul administrării i.m. și i.v. Legarea de proteinele plasmatiche este redusă (20-30%). Realizează concentrații mari în plămân (de 5-9 ori mai mari față de concentrația plasmatică). Trece bariera hematoencefalică mai ales când meningele este inflammat (util în meningita tuberculoasă).

Trece prin placentă, dar nu trece în laptele matern. După administrare orală se metabolizează în ficat, eliminarea făcându-se prin scaun și urină ca metaboliți sau ca substanță activă. După administrare injectabilă se elimină aproape în întregime renal, în formă nebiotransformată.

Fdin.:

Mecanismul acțiunii antituberculoase este bacteriostatic (probabil prin inhibarea sintezei ARNm și a metabolismului baciliilor). Este activ asupra baciliilor extracelulari și intracelulari. Efectul bacteriostatic apare numai la bacili aflați în faza exponențială de multiplicare.

Este foarte activ pe *M. tuberculosis* (efectul bacteriostatic apare la concentrații plasmatiche reduse) și mai puțin activ pe *M. kansasii* (sunt necesare concentrații plasmatiche mai mari).

Rezistența se instalează rapid în cazul utilizării ca medicație unică.

Ftox.:

Reacțiile adverse produse de etambutol, sunt:

Nevrită optică (are loc afectarea fibrelor nervoase centrale și periferice), cu apariția unor tulburări caracteristice: scăderea acuității vizuale, discromatopsie pentru roșu și verde, scotom central. Fenomenul apare în cazul administrării zilnice în doză de 25 mg/kg corp (la doze mai mari, frecvența și gravitatea acestei reacții adverse este mai mare) și de regulă este reversibil la întreruperea tratamentului.

Tratamentul cu etambutol se face sub control oftalmologic înaintea începerii administrării substanței, la 3 săptămâni, și apoi din 2 în 2 luni pe parcursul tratamentului.

Supraveghere particulară se impune în cazul pacienților predispuși la tulburări neurologice: alcoolici cronici sau pacienți care fac tratament cu disulfiram, cu antimalarice, fumători.

Alte reacții adverse cu gravitate și incidență redusă, sunt:

- tulburări digestive: anorexie;
- reacții alergice erupții cutanate, leucopenie;
- tulburări SNC: cefalele amețeli, confuzie etc.

Fter. și Fgraf.:

Este recomandat ca antituberculos major în poliochimioterapia inițială și în cazul retratamentului, fiind preferat la vârstnici și la bolnavi fără tulburări oculare.

Dozele recomandate sunt de 25-30 mg/kg/zi (nu se depășesc 1,5-2 g/zi), de 3 ori/săptămână. Se administrează oral, într-o singură priză zilnică.

În insuficiența renală se reduc dozele.

PIRAZINAMIDA

Fcin.:

Absorbția orală este aproape completă. Distribuția în țesuturi este foarte bună, inclusiv în LCR (realizează concentrații eficiente în meningita tuberculoasă).

Epurarea se face predominant prin metabolizare.

Fdin.:

Are acțiune bactericidă asupra *M.tuberculosis*, în special pe populațiile bacteriene mici, a căror multiplicare se face lent în macrofage, în mediu acid. Realizează sterilizarea leziunilor tuberculoase.

Rezistența secundară a micobacteriilor se dezvoltă rapid dacă s-ar folosi ca monoterapie antituberculoasă, de aceea este inclusă obligatoriu în schemele polichimioterapice.

Ftox.:

Reacțiile adverse produse de pirazinamidă, sunt:

- *efect toxic hepatic*, manifestat prin hepatită cu icter și creșterea transaminazelor serice; mai rar poate produce necroză hepatică letală (efectul este prezent în cazul utilizării dozelor mari);
- *creșterea acidului uric în sânge*, ca urmare a diminuării excreției acestuia (este contraindicată administrarea în gută);
- *tulburări digestive*, manifestate prin greață, vomă, anorexie;
- *reacții alergice*: erupții cutanate, febră, fotosensibilizare.

Contraindicații:

- gută;
- sarcină;
- bolnavi cu porfirie;
- diabetici.

Fter.:

Este antituberculos major, fiind indicată în schemele polichimioterapice ca tratament inițial în forme grave de tuberculoză pulmonară.

Dozele recomandate sunt: 30-40 mg/kg/ zi, de 3 ori pe săptămână.

STREPTOMICINA

Fcin.:

Absorbție digestivă redusă cu eliminare integrală prin scaun după administrare orală.

Difuziune redusă în țesuturi și LCR. În lichidul pleural realizează concentrații active. După administrarea i.m. concentrațiile sanguine active se mențin 8-12 ore.

Traversează placenta, realizând la făt concentrații de 50% față de concentrația mamei. Legarea de proteinele plasmatică se face în procent mic (aprox. 30 %).

După administrare i.m. se elimină renal, în formă activă, realizând concentrații mai mari decât în sânge (500mcg/ml).

T_{1/2} este 2-4 ore la adulți normali, dar crește în insuficiență renală (la un clearance al creatininei de 10 mg/ml, T_{1/2} poate ajunge la 52-120 ore). T_{1/2} la nou-născuți și prematuri este aproximativ 7 ore. Se elimină în cantități mici și prin bilă, unde realizează niveluri terapeutice.

Fdin.:

Mecanismul acțiunii antibacteriene este bactericid, prin fixare la nivelul subunităților ribozomale 30S și inhibarea sintezei proteice. Nu acționează asupra germenilor intracelulari (nu poate eradica tuberculoza).

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram negativ: Klebsiella, Salmonella, Shigella, Haemophilus influenzae, Brucella, Pasteurella;
 - coci gram pozitiv: stafilococi;
 - coci gram negativ: meningococi.
 - bacilul Koch uman (inhibiția față de M. tuberculosis apare la CMI cuprinse între 2-5 mcg/ml;
 - micobacterii atipice: M. kansasii M. avium intracelulare (unele tulpini).
- Rezistența bacteriană se instalează lent pentru bacilul Koch (30-60 zile).
Rezistența pentru bacilul Koch poate fi întârziată prin asocierea cu alte chimioterapice.

Ftox.:

Toxicitatea sistemică este relativ mare, și este dependentă de durata tratamentului, doza zilnică, calea de administrare, factori individuali.

- SNC: lezarea perechii a 8-a de nervi cranieni cu tulburări vestibulare: amețeli, tulburări de echilibru, frecvente la vârsnici și renali (pot fi reversibile în 10-18 luni de la oprirea administrării sau pot fi definitive), tulburări auditive (pierderea acuității auditive).
- Rinichi: nefrotoxicitate redusă.
- Reacții alergice: erupții cutanate însoțite uneori de febră, prurit, eozinofilie.
- Ochi: scotoame prin afectarea nervului optic.

Fter.:

Este indicată în principal în tratamentul tuberculozei, fiind un antituberculos major. Constituie alternativa tratamentului cu etambutol, fiind preferată în cazurile în care nu se poate face control oftalmologic (obligatoriu pentru etambutol). Este utilizată în asociații polichimioterapice, în primele 2 luni de tratament în forme grave de tuberculoză pulmonară și extrapulmonară.

În infecții cu ceilalți germeni sensibili are utilizare limitată datorată reacțiilor adverse.

Fgraf.:

Doza recomandată pentru tratamentul tuberculozei este în general 20 mg/kg, (fără a depăși 1g). Administrarea se face zilnic în scheme de tratament 6/7 sau 7/7, sau intermitent 3 zile/săptămână.

15.1.4. Chimioterapice antituberculoase minore

ETIONAMIDA

Fcin.:

Absorbția orală este incompletă. Distribuția în țesuturi este bună, cu realizarea de concentrații active în lichidul cefalorahidian. Epurarea se face prin metabolizare.

Fdin.:

Acționează asupra M. tuberculosis prin inhibarea sintezei proteice, atât pe germeii intracelulari cât și pe germeii extracelulari.

Rezistența se dezvoltă rapid.

Ftox.:

Produce reacții adverse frecvente, care de multe ori impun oprirea tratamentului:

- Hepatice: afectare toxică a ficatului cu creșterea transaminazelor serice și icter; pe parcursul tratamentului se monitorizează funcția hepatică (efectul toxic hepatic este potențat în asociere cu pirazinamida).

- Tulburări neurologice și psihice: polinevrite, convulsii, depresie (tulburările neurologice sunt potențate în cazul asocierii cu izoniazida).
- Reacții alergice manifestate prin erupții cutanate.
- Tulburări endocrine: ginecomastie.
- Hipotensiune ortostatică.

Este contraindicată administrarea în:

- sarcină
- insuficiență hepatică

Fter. și Fgraf.:

Medicație de alternativă în tuberculoză, administrată în asocierie cu alte chimioterapice antituberculoase. Administrarea se face oral, astfel:

- adult, 0,5-1g/zi;
- copii mai mici de 10 ani 15-25 mg/kg.

ACID AMINOSALICILIC

Fcin.:

Absorbție digestivă rapidă, distribuție largă în țesuturi, lichide biologice și cazeum. Nu realizează concentrații eficiente în LCR. Se elimină renal ca atare, netransformat, sau sub forma unui metabolit acetilat.

Fdin.:

Are efect bacteriostatic prin împiedicarea sintezei acidului folic (antagonizează competitiv acidul p-aminobenzoic). Eficacitatea ca antituberculos este redusă.

Ftox.:

Produce reacții adverse frecvente:

- iritație gastrică;
- hepatită;
- reacții alergice;
- leucopenie;

Fter. și Fgraf.:

Este antituberculos de rezervă, utilizat sub formă de sare sodică sau potasică, oral în doză de 8-12 g/zi, fracționat în 3-4 prize la mese.

CICLOSERINA

Fcin.:

Are absorbție orală bună și distribuție largă în țesuturi. Realizează concentrații active în lichidul cefalorahidian.

Eliminarea se face renal, în proporție mare netransformată. T_{1/2} prezintă variabilitate interindividuală mare, 3-15 ore (crește în insuficiența renală).

Fdin.:

Spectrul antibacterian este larg, fiind activă pe *M. tuberculosis* și pe micobacteriile atipice.

Mecanismul acțiunii este bactericid și constă în inhibarea formării peretelui bacterian (deoarece este analog structural al D-alaninei, inhibă enzimele care sintetizează peptidoglicanul).

Ftox.:

Produce frecvent reacții adverse toxice neuropsihice: hiperactivitate motorie, până la convulsii, depresie sau psihoze.

Fter. și Fgraf.:

Antituberculos minor, administrat oral 500 mg-1 g/zi (în 2 prize zilnice).

CAPREOMICINA

Fcin.:

Absorbție orală redusă. Se administrează intramuscular.

Fdin.:

Inhibă sinteza proteică și acționează specific pe bacilul Koch.

Ftox.:

RA sunt frecvente:

- afectare toxică renală
- tulburări vestibulare
- pierdere de electroliți: calciu și potasiu

Fter. și Fgraf.:

În forme grave de tuberculoză, rezistentă la alte chimioterapice antituberculoase, se administrează inițial (2-4 luni) 1 g zilnic, apoi 1 g de 2-3 ori/săptămână. Întotdeauna intră în asociații polichimioterapice.

RIFABUTIN

Fdin.:

Derivat al rifampicinei, care acționează în principal asupra micobacteriilor atipice: *M. fortuitum* și *M. marinum*. Utilă în forme de tuberculoză, rezistente la rifampicină.

Se utilizează pentru profilaxia infecției diseminate cu *M. avium* la bolnavi cu SIDA, în stadiu avansat.

Ftox.:

Reacțiile adverse produse de rifabutin, sunt:

- tulburări digestive;
- erupții cutanate;
- tulburări sanguine: trombocitopenie;
- hepatită;
- artralgii, mialgii.

15.2. CHIMIOTERAPICE ACTIVE ÎN LEPRĂ

15.2.1. Baze microbiologice și patologice

➤ **Lepra** (boala Hansen), este o infecție cronică, granulomatoasă, care atacă pielea și nervii periferici și este produsă de *M. leprae*.

Poate să apară la orice vârstă, dar frecvența cea mai mare se înregistrează în copilărie. Se transmite prin contact direct, iar perioada de incubație este 3-5 ani.

Boala clinică se poate manifesta sub formele:

- Lepra precoce sau nedefinită - leziunile cutanate sunt discrete (macule sau papule hiposau hiperpigmentate), iar în zona respectivă este prezentă anestezia sau parestezia.
- Lepra tuberculoidă – apar leziuni hipopigmentate delimitate net, profund anesteziate, lip-site de glande sudoripare și foliculi piloși. Simptomul predominant este durerea nevritică.
- Lepra lepromatoasă – afectare cutanată extinsă și simetrică față de linia mediană. La nivel cutanat leziunile sunt sub formă de macule, noduli, papule, cu margini neclar delimitate (localizări specifice pe: față, urechi, articulațiile pumnilor, coate, fese, genunchi). Apare hipoestezie difuză.

15.2.2. Baze farmacologice

Reprezentanți:

În terapie se utilizează curent substanțele: *dapsona*, *clofazimina*, *rifampicina*. În curs de evaluare, sunt *macrolidele (claritromicina)*, *fluorochinolonele (ofloxacina)*, *tetracicline (minociclina)*.

DAPSONA

Fcin.:

Are absorbție lentă și completă din tubul digestiv. T_{1/2} este aproximativ 28 ore. Are distribuție bună în țesuturi, cu acumulare în mușchi, ficat, rinichi și piele.

Biotransformarea se face prin acetilare, distingându-se 2 grupe de acetilatori: lenți și rapizi. Participă la circuitul enterohepatic.

Eliminarea se face renal, ca metaboliți conjugați.

Fdin.:

Este activă pe *M. tuberculosis* și *M. leprae*, fiind utilizată exclusiv în tratamentul leprei. Efectul antibacterian este asemănător sulfamidelor (scăderea sintezei acidului folic).

Ftox.:

Reacțiile adverse produse de dapsonă, sunt:

- sanguine: hemoliză, la doze mari, methemoglobinemie;
- tulburări nervoase: insomnie, nervozitate, tulburări psihotice;
- tulburări digestive: greață, vomă, anorexie;
- dermatită alergică.

Fter. și Fgraf.:

Lepra multibacilară (schemă recomandată de OMS):

- tratament cu durată 2 ani
- 100 mg dapsonă + 50 mg clofazimină, zilnic; se adaugă 600 mg rifampicină și 300 mg clofazimină o dată/lună (sub supraveghere medicală)
- dacă greutatea corporală este sub 35 kilograme, tratamentul se face cu dozele: 50 mg dapsonă + 50 mg clofazimină, zilnic; se adaugă 450 mg rifampicină și 300 mg clofazimină o dată/lună (sub supraveghere medicală)

Lepra paucibacilară (schemă recomandată de OMS):

- durata tratamentului 6 luni, cu următoarea schemă: 100mg dapsonă/zi + 600 mg rifampicină/ o dată pe lună.

CLOFAZIMINA

Fcin.:

Absorbție orală bună. Se acumulează mai ales în țesutul gras subcutanat și în sistemul reticuloendotelial. Din depozite, se eliberează lent.

Eliminarea se face renal, netransformată, prin glandele sebacee și sudoripare.

Fdin.:

Acțiune bacteriostatică, prin fixare pe ADN bacterian. Are efect antiinflamator, util în combaterea reacțiilor produse de *M. leprae*.

Ftox.:

Reacțiile adverse ale clofaziminei, sunt:

- colorarea pielii și a leziunilor leproase în roșu-brun ;
- uscăciunea pielii, prurit;
- fotosensibilizare;
- erupții acneiforme;
- tulburări gastrointestinale: crampe, diaree.

Fter. și Fgraf.:

Administrarea se face oral, astfel:

- în lepra multibacilară se asociază dapsoni, conform schemei de tratament descrisă anterior;
- în lepra paucibacilară se utilizează ca înlocuitor al dapsoni în caz de instalare a rezistenței la aceasta.

15.3. CHIMIOTERAPIE ACTIVE ÎN INFECȚIILE PRODUSE DE MICOBACTERII ATIPICE

15.3.1. Baze microbiologice și patologice

Micobacteriile atipice produc la om infecții cu localizări diferite, astfel:

- la nivel pulmonar: *M. kansasii*, *M. avium* intracelulare, *M. chelonae*;
- la nivel ganglionar: *M. scrofulaceum*;
- la nivelul pielii și țesuturilor moi: *M. fortuitum*, *M. ulcerans*.

15.3.2. Baze farmacologice

Grupele de AB și CT antimicrobiene active în infecțiile produse de micobacteriile atipice, sunt:

- carbapenemi: imipenem;
- macrolide și sinergistine: claritromicina, azitromicina;
- aminoglicozide: streptomycină, tobramicina, amikacina;
- tetraciclina: doxiciclina, minociclina;
- sulfamide antibacteriene în asociere cu trimetoprim: sulfametoxazol – trimetoprim;
- fluorochinolone: ciprofloxacina, ofloxacina;
- antituberculoase: izoniazida, etambutol, rifampicina, rifabutin, ansamicina.

În tabelul nr. XVII.2 sunt prezentate micobacteriile atipice care pot produce boli la om, precum și tratamentul medicamentos aplicat în situațiile respective.

**Micobacterii atipice, bolile produse de acestea la om, tratament medicamentos
(după Katzung, G.B., 2001, modificat)**

<i>Specia</i>	<i>Manifestări clinice</i>	<i>Tratament</i>
M. kansasii	Infecție pulmonară, asemănătoare tuberculozei, dar cu severitate mai mică.	Ciprofloxacina, claritromicina, etambutol, izoniazidă, trimetoprim-sulfametoxazol.
M. marinum	La nivelul pielii apar noduli care se extind după o distribuție limfatică, leziuni verucoase sau ulceratii (apare la persoane care desfășoară activități acvatice ca înotul sau lucrul cu rezervoarele de pește).	Amikacina, claritromicina, etambutol, doxiciclină, minociclină, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol.
M. scrofulaceum	Infecția se caracterizează prin apariția adenitei în special la nivelul ganglionilor submandibulari.	Amikacina, macrolide, rifampicina, streptomycină.
M. avium intracellulare	Infecții pulmonare, mai ales la pacienți suferind de boli cronice; infecții diseminate la pacienții cu HIV.	Amikacina, azitromicina, claritromicina, ciprofloxacina, etambutol, etionamidă.
M. chelonae	Infecții pulmonare și diseminate.	Amikacina, doxiciclină, imipenem, macrolide, tobramicina.
M. fortuitum	Frecvent produce infecții ale pielii și țesuturilor moi (post-traumatic sau postoperator).	Amikacina, cefoxitin, ciprofloxacina, doxiciclină, ofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol.
M. ulcerans	Produce ulcerele Buruli sau Bairnsdale, caracterizate prin leziuni ulcerative ale suprafețelor de extensie a extremităților.	Izoniazidă, streptomycină, minociclină.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Angelescu M., Terapia cu antibiotice, Ed. Medicală, București, 2001, 37-92.
2. Chiotan M., Boli infecțioase, Ed. Național, București, 1997, 31-129.
3. Dobrescu D., Farmacoterapie practică, Vol. I, Ed. Medicală, București, 1989, 11-85.
4. Gimenez F., Brazier, M., Calop J., Dine T., Tchikpe, L., Pharmacie clinique therapeutique, Masson, Paris, 2000, 721-726.
5. Chambers H.F., Petri W.A. jr, Chemotherapy of Microbial Diseases, Sect. VIII, în Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, tenth ed., Ed. Mc Graw-Hill, International ed., 2001, 1141-1295.
6. Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J.D., Martin J.B., Fauci A.S., Kasper D.L. în Harrison-Principii de medicină internă, ed. a XIII a, Ed. Orizonturi, Ed. Lider, București, 1995, 159-266.
7. Katzung G.B., Basic & Clinical Pharmacology, eight ed., 2000, 754-803.
8. Nechifor, M., Terapia antibacteriană, antifungică și antivirală în stomatologie, Ed. Glissando, 2002.
9. Stroescu V., Bazele farmacologice ale practicii medicale, Ediția a VII a, Ed. Medicală, București, 2001, 1194-1306.