

## ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPIE ANTIMICROBIENE

Chimioterapicele (CT) sînt substanțe naturale, semisintetice sau sintetice cu efecte inhibitoare selective **contra** agenților biologici patogeni pentru om și animale și **contra** celulelor atipice (neoplazice). Antibioticele (AB) sînt substanțe antimicrobiene produse de diferite microorganisme (bacterii, ciuperci, actinomicete).

### 1.1. BAZE MICROBIOLOGICE

Agenții biologici patogeni pentru om sînt microorganismele și metazoarele (viermi paraziti). Clasificarea microorganismelor, ută la d.p.d.v. farmacoterapic, este indicată în tabelul 1. Alte clasificări (fungi, protozoare, viermi) sînt menționate la capitolele respective. Microorganismele patogene produc infecții cu localizări preferențiale și complicații caracteristice (tabelul 2).

### 1.2. BAZE FARMACOCINETICE

Proprietățile farmacocinetice ale AB și CT constituie, împreună cu spectrul de activitate, aspecte esențiale pentru fundamentarea farmacoterapiei. Caracteristica acestor proprietăți este indispensabilă pentru folosirea științifică a substanțelor și pentru obținerea eficienței optime.

**Absorbția** (viteza, procentele absorbite) este diferită pentru fiecare substanță și cale de administrare. Tabelul 3 redă posibilitățile de absorbție utile pentru terapeutică.

**Transportul** sub formă liberă și legată de proteinele plasmatiche este util de cunoscut, deoarece numai forma liberă împună proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice.

**Concentrația serică** (nivele, timpul de menținere a valorilor eficiente) sînt influențate de absorbție, de reparație și fixare în țesuturi, de biotransformări și de eliminare.

**Difuziunea** în diferite țesuturi și în lichide biologice este caracteristică pentru fiecare substanță (tabelul 3). Pentru acuitatea terapeutică sînt



Medicamentele de elecție și alternativele pentru principalele infecții  
(după Angelescu, 1976; Medical Letter, 1986; Lang, 1973)

1	2	3
<i>Staphylococcus aureus</i> (I) (rezistent la meticilină)	Vancomicin + rifampicin și/sau gentamicin	Co-trimoxazol
<b>COCI GRAMNEGATIVI</b> <i>Neisseria meningitidis</i> (II) (infecții laringotracheobronșicite, meningită, sinuzită, otită, artrită, conjunctivită, septicemie)	Benzilpenicilină (P)	Cloramfenicol (P) Cefalosporine Co-trimoxazol Sulfamide (P)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (II) (uretrită, prostatită, epididimită, vulvovaginită, conjunctivită în nou-născuți, endocardită, salpingită, septicemie)	Amoxicilină (P) Ceftriaxon (C)	Ampicilină, Penicilina G, Rifampicina, Kanamicina (P), Co-trimoxazol, Cloramfenicol (P), Spectinomycin
<b>BACILII GRAMPOZITIVI</b> <i>Bacillus anthracis</i> (cărbune cutanat, digestiv)	Benzilpenicilină (+ ser anticărbunos în forme grave)	Eritromicină Tetraceline
<i>Bacillus perforans</i> ( <i>Clostridium welchii</i> ) (II) (gângrenă gazoasă, septicemie)	Benzilpenicilină (P) (+ ser antifăngreos)	Cloramfenicol (P) Metronidazol
<i>Clostridium tetani</i> (II) (tetanos)	Benzilpenicilină (P) (+ ser antitetanic sau imunoglobuline specifice)	Tetracelină (P)
<i>Cornebacterium diphtheriae</i> (angina difterică, toxemie, miocardită, polinevrită)	Eritromicină (+ ser antitdiferic)	Benzilpenicilină
<i>Listeria monocytogenes</i> (II) (meningoencefalită granulomatoasă septică la prematuri și nou-născuți)	Ampicilină (ev. + gentamicină)	Tetracelină, Eritromicină, Co-trimoxazol
<b>BACILII GRAMNEGATIVI</b> <i>Salmonella</i> (I) Bac. tife (febra tifoidă) și paratifei (paratifoide)	Cloramfenicol	Ampicilină, Co-trimoxazol
<i>S. cholerae</i> sūs (I) (septicemii)	Ampicilină + co-trimoxazol	Cloramfenicol
Alte salmonelle (I) (toxinfecții alimentare)	Ampicilină	Cloramfenicol Co-trimoxazol

Tabelul 2  
Medicamentele de elecție și alternativele pentru principalele infecții  
(după Angelescu, 1976; Medical Letter, 1986; Lang, 1973)

1	2	3
<b>COCI GRAMPOZITIVI</b> <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupe A, C, G) (angine, scarlatină, erizipel, febră, otită, septicemie, sinuzită, bronhopneumonie, febră puerperală, septicemie)	Medicamentul de elecție (de primă alegere)	Medicament(e) de înlocuire (alternative)
<i>Streptococcus</i> grupa B	Benzilpenicilină (infecții severe și medii) Fenoximetilpenicilină (infecții ușoare) Benzilpenicilină + benzilpenicilină (profilaxie)	Eritromicină, Cefalosporine, Vancomicină
<i>Streptococcus viridans</i> (I) (endocardită subacută, sinuzită, septicemie)	Benzilpenicilină + Ampicilină	Cefalosporină, Vancomicină, Eritromicină
<i>Streptococcus viridans</i> (I) (endocardită subacută, inf. bilare, ușiare, peritonită, septicemie)	Benzilpenicilină + Gentamicină (sau streptomicină)	Ampicilină + Kanamicină Cefalosporină, Eritromicină + streptomicină, Vancomicină (P)
<i>Streptococcus (Str. faecalis)</i> (I) (endocardită subacută, inf. bilare, ușiare, peritonită, septicemie)	Benzilpenicilină (P) sau ampicilină (P) + streptomicină (P) sau Gentamicină (P) sau Kanamicină (P)	Vancomicină + gentamicină sau streptomicină (P)
<i>Str. enterobius</i> (I) (inf. urogenitale, septicemii, apendicită, gangrenă pulmonară)	Benzilpenicilină	Tetraceline, Eritromicină, Clindamicină, Cloramfenicol, Cefalosporină
<i>Diplococcus pneumoniae</i> (pneumonia, meningită, sinuzită, otită, trombită, septicemie)	Benzilpenicilină	Eritromicină, Cefalosporine, Cloramfenicol
<i>Staphylococcus aureus</i> (I) (neesențiale de penicilinază) (inf. cutanate, furuncul, osteomielită, pneumonie, fistulă meială, sepsis, streptococul Post-AB, absces, metastaze multiple)	Benzilpenicilină (infecții medii) Benzilpenicilină + Kanamicină (gentamicină) (infecții severe) (P)	Eritromicină Cefalosporine Clindamicină Cloramfenicol Imipenem Vancomicină (P)
<i>Staphylococcus aureus</i> (I) (esențiale de penicilinază)	<b>Oxacilină</b> , Oxacilina usoră și medii, Oxacilină subacută Oxacilină + gentamicină (inf. severe)	Ca la tulpinile necesare de penicilinază: Augmentin, Timentin

1	2	3
<i>Shigella</i> (I) (dizenteria bacteriană)	Co-trimoxazol	Aminoglicozide per os AB peptidice per os, Cloramfenicol Ampicilină Tetracilină
<i>Escherichia coli</i> (I) — Infecții urinare	Co-trimoxazol, Ac. nalidixic, Nitrofurantoină, Ampicilină	Sulfamide (Sulfafurazol, Sulfametin), Tetracilină, Cefalexină, Cloramfenicol
— Infecții biliare	Ampicilină (P) + gentamicină, tobramicină	Cefalosporine, Carbenicilină, Tetracilină, Augmentin, Co-trimoxazol, Cloramfenicol
— Infecții intestinale	AB Polipeptidice Aminoglicozide per os	Ampicilină, Cloramfenicol, Furazolidonă, Cefalosporine
— Septicemii	Gentamicină (P) + Co-trimoxazol, Gentamicină (P) + Cefazolină (P)	Colistină (P), Ampicilină (P), Rolitetracilină (P), Kanamicină
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (I) (neumonie colangită, infecții cutanate, inf. urinare, septicemii)	Gentamicină (P), Kanamicină (P), Colistină (P) (ev. + cloramfenicol) (P)	Cloramfenicol, Cefalosporine, Co-trimoxazol, Tetracilină, Polimixină B (P), Augmentin, Meziocilin
<i>Enterobacter</i> ( <i>Aerobacter</i> ) (I) (inf. urinare, septicemii)	Gentamicină (P)	Kanamicină (P), Cloramfenicol, Tetracilină, Polimixină B (P)
<i>Serratia</i> (I) (inf. urinare, septicemii, meningită)	Gentamicină (P)	Kanamicină (P), Carbenicilină, Ac. nalidixic, Colistină, Co-trimoxazol
<i>Proteus mirabilis</i> (I) (colangită, inf. urinare, inf. cutanate septicemii)	Ampicilină	Gentamicină (P), Kanamicină (P), Colistină (P), Cloramfenicol, Co-trimoxazol, Nitrofurantoină, Cefalosporine

1	2	3
<i>Proteus vulgaris</i> , rețzeci, morгани (I) (colangită, inf. urinare, inf. cutanate)	Ceftiazon Cefotaxim Gentamicină (P)	Kanamicină (P), Colistină (P), Carbenicilină, Cloramfenicol, Augmentin, Co-trimoxazol
<i>Providencia stuartii</i> (I) (inf. urinare, colangită, inf. cutanate, septicemii)	Gentamicină Cefalosporine	Carbenicilină, Augmentin, Co-trimoxazol, Cloramfenicol
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (I) (inf. urinare, septicemii)	Carbenicilină Ticarcilină	Gentamicină, Piperacilină, Meziocilină, Imipenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (I) (inf. cutanate, arsuri, otită, bronșită cr., fistule, colangită)	Gentamicină (P) + Carbenicilină (P)	Amikacină, Ticarcilină, Cefazolin, Imipenem, Cefoperazon
<i>Vibrio cholerae</i> (holera)	Tetracilină	Co-trimoxazol
<i>Haemophilus influenzae</i> (II) (inf. mixte ale pneumonilor virale, bronșită)	Ampicilină Amoxicilină	Tetracilină, Co-trimoxazol, Cefalosporine, Eritromicină
<i>H. influenzae</i> (II) (meningită)	Ampicilină + Cloramfenicol (P)	Cefalosporine
<i>Haemophilus (Bordetella) pertussis</i> (tuse convulsivă)	Eritromicină Spiramicină	Ampicilină, Tetracilină
<i>Haemophilus Ducreyi</i> (sancrul moale, proctită, elefantiazis)	Eritromicină Ceftriaxon	Co-trimoxazol
<i>Brucella</i> (II) ( <i>B. melitensis</i> , <i>B. abortus suis</i> , <i>B. abortus bovis</i> ) (bruceloză)	Tetracilină (+ sulfonamidă)	Cloramfenicol (+ streptomicină), Co-trimoxazol, Rifampicină + Tetracilină
<i>Francisella (II) (Pasteurella) tularensis</i> (tularemie)	Streptomicină (P) Gentamicină	Tetracilină Cloramfenicol
<i>Yersinia (Pasteurella) pestis</i> (pesta)	Co-trimoxazol	Tetracilină (P), Gentamicină, Cefalosporine

1	2	3
<i>Pasteurella multocida</i> (holera gănilor)	Benzilpenicilină	Tetracilină
<i>Bacteroides</i> (I) (inf. respiratorii)	Benzilpenicilină	Metronidazol, Clindamicină, Cloramfenicol, Cefoxitin
<i>Bacteroides</i> (I) (inf. digestive)	Clindamicină Metronidazol	Cloramfenicol, Cefoxitin, Mezlocilin, Ticarcilin, Imipenem
<i>Fusobacterium fusiforme</i> (angina Vincent) asociat cu <i>Borrelia</i> , tal dentare moarte, absces amigdalian, absces pulmonar, septicemii)	Benzilpenicilină	Metronidazol, Cloramfenicol
<i>Gampyllobacter fetus</i>	Eritromicină	Tetracilină, Gentamicină, Cloramfenicol
<i>Acinetobacter</i>	Imipenem	Gentamicină, Carbenicilină, Co-trimoxazol, Doxyciclină
<i>Leptospira</i>	Eritromicină + rifampicină	Co-trimoxazol
<b>BACILII ACIDOREZISTENȚI</b> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (II)	A se vedea cap. 7	
<i>Mycobacterium leprae</i> (lepra)	Dapsona + rifampicină	Etihamidă
<b>ACTINOMICETE</b> <i>Actinomyces israelii</i> (II) (actinomicoză)	Benzilpenicilină	Tetracilină
<i>Morganella</i> (II) (nocaracter)	Sulfapiridină	Cicloferină, Sulfamidă + Ampicilină, Co-trimoxazol, Eritromicină
<b>ALGHE VERDE</b> <i>Chlorella</i> (II) (oculare)	Tetracilină	Cloramfenicol

1	2	3
<b>CHLAMIDII</b> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (Eaton) psittaci (psitacoză, ornitoză)	Tetracilină	Cloramfenicol
<i>Mycoplasma hominis</i> (inf. genitală) <i>Mycoplasma genitalium</i> (inf. genitală) <i>Mycoplasma fermentans</i> (inf. genitală)	Tetracilină Eritromicină	Cloramfenicol
<i>Chlamydia trachomatis</i> (trahom, conjunctivită cu incluziuni, uretrită, cervicită, salpingită ne-gonococice)	Tetracilină (L) Eritromicină	Cloramfenicol (L) Co-trimoxazol (oral) Sulfisoxazol
<b>MICOPLASME</b> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (agent Eaton, pneumonia atipică primară)	Eritromicină Tetracilină	—
<i>Ureaplasma urealyticum</i> (uretrită, prostatită)	Eritromicină	Tetracilină
<b>SPIROCHETE</b> <i>Treponema pallidum</i> (sifilis)	Benzilpenicilină	Tetracilină, Eritromicină
<i>Borrelia recurrentis</i> (febra recurentă)	Tetracilină	Benzilpenicilină
<i>Leptospira</i> (leptospiroză, icter, nefrită interstițială, meningită)	Benzilpenicilină	Tetracilină
<b>VIRUSURI</b> V. conjunctivitei cu incluziuni	Tetracilină (L sau O)	Cloramfenicol (L)
<i>Vaccinia</i>	Mechisazonă (ev. + Imunoglobulină specifică)	—
<i>Herpes simplex</i> Cheratiți	Trifluridină (L)	Tioximidină (L) Vidarabin (L)
Genital	Acyclovir	—
Encefalită	Acyclovir	Vidarabin

1	2	3
Influenza A	Amantadină	—
Virus sinclizial respirator	Ribavirin	—
FUNGI <i>Histoplasma capsulatum</i>	Amfotericină B	Ketoconazol
<i>Candida albicans</i>	Amfotericină B ± Fluconazol	Ketoconazol
<i>Aspergillus</i>	Amfotericină B	—
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Amfotericină ± Fluconazol	Ketoconazol
<i>Mucor</i> sp.	Amfotericină B	—
<i>Coccidioides immitis</i>	Amfotericină B	Ketoconazol Miconazol
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Amfotericină B Ketoconazol	—
<i>Blastomyces brasiliensis</i>	Amfotericină B	Sulfamidă
<i>Sporothrixium schenckii</i>	Iod	Amfotericină B Ketoconazol
Dermatofiti	Griseofulvină	—

NOTE:

1. Coloana 1 indică localizările și complicațiile cele mai frecvente.
2. Cifrele romane înure paranteze după numele agentului patogen, indică (I)=antibiograma este obligatorie; II=antibiograma este utilă (pentru depistarea rezistenței; în anumite boli etc.). Lipsa acestor cifre denotă că antibiograma nu este necesară, întrucât toxicitătatea sunt sensibile la AB și CT menționate.
3. La coloanele 2 și 3, dacă sunt indicate mai multe substanțe, se va administra fiecare separat.
4. Literele dintr-o paranteză indică celea preferată de administrare, pentru boala respectivă: (P)=parenteral; (O)=oral; (C)=oral în lipsa acestor indicații se alege calea orală sau parenterală, funcție de absorbția substanței, gravitatea infecției etc.
5. Unile medicamentelor au un potențial advers. Ele se vor utiliza numai în infecții severe și dacă alte medicamente, mai bine suportate, nu sînt eficiente. Aceste medicamente sînt: streptomicina (S), kanamicina (K), gentamicina (G), vancomicina (V), clotrimazolul, polihexina B (P), cicloserina, amfotericina B.

Tabulul 3

Absorbția și difuziunea AB și CT  
(după Lang, 1973 și Angelescu, 1976)

Substanța	Nivel sanguin		Difuziune în tesuturi	Nivel în LCR	Lehid pleural	Lehid peritoneal	Concentrare sub formă activă	
	Dupa admn. orală	Dupa admn. parenterală					Bila	Urina
Benzilpenicilina	+	+	+	+	+	+	+	+
Benoximethil	+	+	+	+	+	+	+	+
penicilina	+	+	+	+	+	+	+	+
Metilina	+	+	+	+	+	+	+	+
Oxalidina	+	+	+	+	+	+	+	+
Ampicilina	+	+	+	+	+	+	+	+
Carbenicilina	+	+	+	+	+	+	+	+
Clindamif	+	+	+	+	+	+	+	+
Eritromicina	+	+	+	+	+	+	+	+
Norfloxacina	+	+	+	+	+	+	+	+
Streptomicina	+	+	+	+	+	+	+	+
Kanamicina	+	+	+	+	+	+	+	+
Gentamicina B	+	+	+	+	+	+	+	+
Colistină	+	+	+	+	+	+	+	+
Levofloxacina	+	+	+	+	+	+	+	+
Cloxacilina	+	+	+	+	+	+	+	+
Cloramfenicol	+	+	+	+	+	+	+	+
Eticamicina	+	+	+	+	+	+	+	+
Ac. nalidixic	+	+	+	+	+	+	+	+
Netilmicina	+	+	+	+	+	+	+	+
Paralomicina	+	+	+	+	+	+	+	+
Sulfamidele clasice	+	+	+	+	+	+	+	+
Sulfamidele eterice	+	+	+	+	+	+	+	+
Carbamoxazol	+	+	+	+	+	+	+	+
Trimoprim	+	+	+	+	+	+	+	+

foarte importante, de cunoscut și de realizat, concentrațiile optime la locul infecției și timpul de menținere a acestora.

*Biotransformările* sunt diferite, ca și căi metabolice și produșii rezultați, unii cu activitate farmacodinamică.

*Eliminarea* este importantă de cunoscut din cel puțin patru puncte de vedere: a) *căile de eliminare*, fie pentru a aprecia viteza eliminării CT și AB, dependentă de nivelul funcțional al organului excretor, fie pentru acțiune antiinfecțioasă la locul de eliminare; b) *forma de eliminare* (activă antiinfecțioasă sau inactivă); c) *viteza eliminării* (pentru reglarea intervalului dintre doze) d) *pH-ul lichidelor excretate*, cunoscând că activitatea antiinfecțioasă a diferitelor CT și AB este mult influențată de acest parametru (tabelul 4).

Valerile de pH care asigură eficacitatea maximă pentru AB și CT curente (Lang, 1973)

	6,0—6,5	6,5—7,5
Penicilină	5,5—6,0	5,5—7,3
Grupul aminicilinel	6,0—6,0	2,0—9,0
Carbencililină	7,5—8,5	8,0—8,5
Cefaloridină	6,5	8,0—8,5
Cefalotină	7,5—8,0	5,5—6,0
Streptomycină	7,6—8,0	5,0—6,0
Kanamycină	7,6—8,0	5,5—7,5
Neomicină	7,6—8,0	
Gentamicină	7,8	

### 1.3. BAZE FARMACODINAMICE

#### 1.3.1. SPECTRUL DE ACTIVITATE

Acțiunea CT și AB asupra agenților patogeni se caracterizează prin specificitate și selectivitate, exercitându-se asupra unui număr definit de specii. De aceea pentru cunoașterea acestor substanțe este necesar a cunoaște spectrul de activitate adică tipurile de microorganisme asupra cărora au efecte inhibitoare. Spectrul de activitate este caracteristic fiecărei substanțe și este limitat ( îngust) pentru unele, larg pentru altele (tabelul 1). În general, bacteriile gram pozitive sunt mai sensibile la acțiunea CT și AB decât cele gram negative. Bacilii tuberculoși, ciupericile, virusurile, protozoarele sunt sensibile la un număr mic de substanțe. Fără enzime proprii (ex. virusurile) sunt mai puțin susceptibile la acțiunea CT și AB. Sensibilitatea unui microorganism la un CT sau AB se exprimă prin concentrația minimă inhibitoare (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CMB). CT și AB nu acționează asupra toxinelor microorganismelor.

#### 1.3.2. ACȚIUNI ASUPRA MACROORGANISMULUI

Cele mai multe AB nu au efecte farmacodinamice evidente asupra macroorganismului la doze terapeutice. Deși ele nu influențează direct

formarea anticorpilor, dacă sînt administrate precoce în bolile infecțioase, pot diminua starea de imunitate prin scurtarea timpului de contact dintre antigenul microbial și macroorganism. De aceea unorii pot apărea recăderi și recidive. Pentru a evita acest neajuns, în unele infecții (ex. în febra tifoidă) AB se asociază cu imunoterapia specifică.

### 1.3.3. MOD DE ACȚIUNE

CT și AB pot acționa bacteriostatic și/sau bactericid. Acțiunea bacteriostatică se poate manifesta zile și săptămîni fără ca microorganismele să moară, fiind posibilă reluarea funcțiilor celulare după încetarea efectului AB. Efectul „in vivo” al CT și AB, administrate în doze bacteriostatice, este de multe ori mai mare decît cel observat *in vitro* pentru concentrații corespunzătoare. Aceasta se datoră intervenției mecanismelor de apărare ale organismului. Unele substanțe sînt bactericide la concentrații mai mari. Modul de acțiune mai depinde și de microorganism, pH, timpul de contact etc. În funcție de modul de acțiune se disting 4 grupe de AB.

*Grupul 1*, bactericide, parțial și în faza de repaus: streptomycină, neomicină, kanamicină, gentamicină, paromomicină, sisomicină, netilmicină, tobramicină, dibekacină, amikacină, pentisomicină, propikacină, polimixine.

*Grupul 2*, bactericide numai în faza de multiplicare: peniciline, cefalosporine, tienamicină, bacitracină, vancomicină, ristocetină, rifamicină.

*Grupul 3*, bacteriostatice, în concentrații mari bactericide: cloxarfenicol, tiamfenicol, tetraciline, eritromicină, oleandomicină, spiramicină, rosaramicină, lincomicină, clindamicină, novobiocină.

*Grupul 4*, exclusiv bacteriostatice: cicloserina, capreomicină, viomycină.

### 1.3.4. MECANISM DE ACȚIUNE

CT și AB pot acționa: a) La nivelul pereteului celulei bacteriene (care are rol în protecția față de variațiile osmotice din mediu și în multiplicare) inhibînd biosinteza substanțelor din structura peretelui. Astfel acționează penicilinelile, cefalosporinele, bacitracina, cicloserina, ristocetina, vancomicina, ticoplamun. Ele sînt active numai în faza de multiplicare a germinilor b) La nivelul membranei citoplasmice (care intervine în reglarea permeabilității celulei și în sinteza proteinelor) producînd inhibiția funcțiilor ei. Astfel acționează polimixina, nitrofuranii, autotetocina B, nistatina, imidiazoli. Sînt mai active în faza de multiplicare dar acționează și în cea de repaus. c) Asupra proceselor metabolice intracitoplasmice, prin două mecanisme: 1 — inhibînd sinteza proteicelor (ex. AB cu spectrul larg, aminoglicozide, entromicină, lincomycină) sînt mai active în faza de multiplicare dar au efecte și în faza de repaus; 2 — antagonism competitiv, inhibînd sinteza acizilor nucleici (ex. sulfamidă, trimetoprim, ac. sulfidic, novobiocină); sînt active numai în faza de multiplicare a germinilor.

### 1.3.5. REZISTENȚA LA CT ȘI AB

Noțiunea exprimă capacitatea microorganismelor de a se menține în stare activă și de a se multiplica în prezența concentrațiilor de substanțe realizate în singe sau în țesuturi. Mecanismele instalării rezistenței sînt: a) producerea de enzime care modifică substanța antimicrobiană (ex. beta-lactamază); b) modificarea permeabilității microorganismului pentru medicament (ex. pentru tetraciline, aminoglicozide); c) dezvoltarea unei structuri-țintă alterate, pentru medicament (ex. receptor alterat pe ribozomul bacterian la microorganismele rezistente la eritromicină); d) dezvoltarea unei căi metabolice care ocolește reacția inhibată de medicament (ex. sulfamide); e) dezvoltarea unei enzime active pentru metabolismul bacteriei dar mai puțin sensibilă la medicament (ex. sulfamide). Originea rezistenței poate fi negenetică și genetică. Cea negenetică cuprinde starea metabolică inactivă (nemultiplicare, ex. forme „persistente” ale micobacteriilor) și pierderea structurii țintă pentru medicament la unele generații de microorganisme (ex. trecerea în forme L, protoplasti, rezistenți la beta-lactamine). Originea genetică a rezistenței se înfășoară frecvent spontană, o modificare în structura receptorului pentru medicament (ex. pentru streptomicină). Rezistența extracromozomială este legată de plasmide, elemente genetice extracromozomiale. Factorii R sînt o clasă de plasmide purtătoare de gene pentru rezistența la substanțe antimicrobiene. Aceste gene controază formarea enzimelor care distrug antibioticele (ex. beta-lactamaze). Plasmidele pot fi transferate prin transducție (incluzerea într-un virus care le transferă la altă bacterie), prin frecarea de la o celulă bacteriană la altă prin conjugare bacteriană, prin translocare.

Rezistența întrucît constă în scăderea sensibilității unor microorganisme la acțiunea unui CT sau AB cu care nu au venit în contact, dar care este înrudit cu o altă substanță, la care germeii respectivi au dezvoltat rezistență.

Instalarea rezistenței este influențată de factori dependenți de:

- substanță (instalare rapidă la streptomicină, kanamicină, gentamicină, neomicină, eritromicină, lincomicină, clindamicină, rifampicină, acid valdixic, lenă la peniciline, cefalosporine, bacitracine, rifampicină, acid famide, trimetoprim, medle la nitrofurani, cloramfenicol, tetraciline);
- microorganism (tot mai multe tulpini de stafilococ, gonococ, streptococ, bacilul tific, au și-au modificat sensibilitatea);
- localizarea focarului.

Măsură pentru prevenirea instalării rezistenței: a) prescrierea CT și a AB numai cu indicații precise; b) alegerea, cînd este posibil, pe baza anti-eficienței la nivelul focarului infecțios; c) doze de întreținere su-  
 intervale de timp bine calculate, potrivit parametrilor farmacocinetici; d) durata tratamentului bine orientată; e) ori de cîte ori este necesar și posibil se va realiza potestarea efectelor CT și AB, prin asocierea între aceste substanțe sau asocierea lor cu alte tipuri de medicamente.

### 1.3.6. CLASIFICAREA ANTIBIOTICELOR ȘI CHIMIOTERAPICELEOR

#### A. Antibiotice

- Beta-lactamine (peniciline, cefalosporine/cefamicine, peneme, penicilat sulfone, monobactame);
- Alte antibiotice cu spectru de tip penicilinic: i) Macrolide (eritromicina, triacetiloleandomicina, spiramicina); ii) Lincomicine (lincomicina, clindamicina); iii) Diverse (pristinamicina);
- Aminoglicozide (streptomicina, neomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, paromomicina);
- AB cu spectru larg (tetraciline, cloramfenicol);
- Grupul rifamicinei;
- AB polipeptidice (polimixina B, colistina);
- AB cu structuri diverse (novobiocina, acid fusidic, vancomicina, ristocetina, fosfomicina, puromicina).

- Chimioterapice: a) Sulfamide antibacteriene; b) Diamino pirimidine (trimetoprim); c) Chinolone; d) Derivați de nitrofuran; e) Derivați de chinolînă; f) Derivați de imidazol; g) Derivați de formilimidazol; h) Alte structuri (ac. mandelic, terizidona, dapsona, mesalazina).

Tabloul 5

Efectele adverse ale AB și CT (și controalele necesare)  
(Lang, 1973)

substanțele	Alergice (testate cutanate)	Digestive (control scuzante)	Sanguine (leucograma)	Renale (Analiz urinal)	Hepatice (Teste enzimice)	Neurotoxic (Audiometrie sensibilizate)
Peniciline (naturale, semisintetice)	+++	+	±	±		+
Cefalosporine	++	+		±		++
Streptomicina	+++	±	+	+		++
Kanamicină	+	±		+		++
Gentamicină	+	±		+		++
Tobramicină	+	±		+		++
Polimixină	+	±		+		++
Tetracelină	+	+	±	+	+	+
Cloramfenicol	+	+	+	+	+	+
Eritromicină	+	+	+	+	+	+
Lincomicină	+	+	+	+	+	+
Nitrofurani	+++	+	+	+	+	+
Sulfamide	+++	+	+	+	+	+
Ac. valdixic	++	+	+	+	+	+
Rifampicină	++	+	+	+	+	+
Vancomicină	++	+	+	+	+	+

+++ peste 5%

++ între 1-5%

+ sub 1%

± posibil



## 1.4. BAZE FARMACOTOXICOLOGICE

Observația „nici un medicament nu este lipsit de efecte adverse” este valabilă și la CT și AB. De aceea în toate cazurile trebuie să se facă un bilanț între beneficiul terapeutic și riscul efectelor adverse. Cea mai mare parte din acestea sînt alergice și toxice și se manifestă la nivelul tubului digestiv și ficatului, rinichilor, sistemului nervos și singelui (tabelul 5). Singerările imputabile AB și CT pot avea trei cauze: a) Interferența cu vit. K (cloramfenicol, tetraciline, neomicina, cefamandol), mai ales la bolnavi subalimentați sau cu alimentație parenterală; b) Influența asupra plachetelor (cloramfenicol, trimetoprim, carboxipeniciline, ureidopeniciline). c) Interacțiunea cu anticoagulante orale (metronidazol). În insuficiența renală, dacă nu se ajustează dozele (tabelul 6), incidența efectelor adverse este crescută. Se pot înregistra: efecte oto- și nefrot toxice, cu aminoglicozide și vancomicina; efecte neurotoxice cu benzilpenicilina (doze mari), polimixina E, nitrofurani; nefrototoxicitate cu polimixina B, colistina, cefalosporina, meticilina; hepatotoxicitate cu sulfamide, tetraceline, estolat de eritromicină, oleandomicină; efecte toxice hematice cu cloramfenicol, sulfamide.

## 1.5. FARMACOTERAPIE

În administrarea AB și CT sînt valabile principiile farmacoterapice generate în unele aspecte particulare.

### 1.5.1. ALEGEREA MEDICAMENTELOR

În unele infecții acute și cronice, pentru alegerea AB sau CT, este utilă o anumită obligatorie, efectuarea identificării agentului patogen prin cultură și/sau testarea sensibilității în unele infecții acute cu evoluție rezolvabilă testelor de laborator, pneumonie etioz adesea nu se poate aștepta toată indicația; date furnizate de încercarea de identificare a agentului patogen sau de colorarea gram efectuată pe spută, urină, exsudat al plăgii (c.f., tabloul clinic; cunoștințe privind sensibilitatea la AB sau CT a agenților patogeni curenți întâlniți în mediul unde a apărut infecția respectivă (spital etc.); date din literatură privind frecvența localizării rezistenței unei infecții de diferiți agenți patogeni. În principiu, în toate cazurile Accesarea sînt deosebit de utile rezultate optime cu un AB sau CT sau cu o asociere (de primă alegere) în cazurile care nu beneficiază de astfel de elecțiuni (adesea) în aceste cazuri există o ordine de preferință în tabelul 2. În unele medicamente de elecție și alternativele, pentru înlocuirea lor.

În prescrierea unui tratament antimicrobian se va face alegerea între substanțele bactericide și cele bacteriostatice. Bactericidal se înțelege în: a) infecții cu evoluție subacută, când mecanismele de apărare fiziologice

Posologia antibioticelor și chimioterapicelor (doze/24 ore)  
(Goodman, Gilman, 1973; Medical Letter, 1966; Lang, 1973)

Substanța	Cale de administrare	Adult		Copii	
		Doze	Interval (ore)	Doze	Interval (ore)
Ampicilina	oral	2-4 g	q 6h	50-100 g	q 6h
		2-12 g	q 6h	100-200 g	q 6h
Ac valilicic	oral	2-4 g	q 6h	60 g	q 6h
		15-3 g	q 6h	50-65 g	q 6h
Carbenicilina	oral (indans)	20-40 g	q 6h	100-500 g	q 6h
		2-12 g	q 6h	4-6 g	q 6h
Cefalotina	iv, im	2-12 g	q 6h	60-100 g	q 6h
		1-4 g	q 6h	25-50 g	q 6h
Cefotaxim	iv, im	1-4 g	q 6h	25-50 g	q 6h
		1-3 g	q 6h	10-23 g	q 6h
Clindamicina	oral	0,6-1,8 g	q 6h	10-23 g	q 6h
		30-100 mg/kg	q 6h	50 g	q 6h
Cloramfenicol	oral	0,25-1 g	q 6h	0,25-1 g	q 6h
		0,25-1 g	q 6h	0,25-1 g	q 6h

Tabelul 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Clasulina	oral	2-4 g	6	50-100	6	Nu	—	—	—	8	—	—
Colisun	l.m.	50-100 000 u/rx 100-150 000 u/rx	8-12	—	—	—	—	—	—	—	—	60-92
Edina	l.m.	0.4-2 million u.	8-12	50-60 mil u.	13	Nu	—	—	—	8-12	8-12	8-12
Entomocin	oral	1-2 g 1-4 g	6	30-50 20-50	6	40-80	6	40	6	6	8	12
Fuotozin	oral	50-100 mg/kg	6	50-150	6	Nu	—	—	—	12-24	12-24	Nu
Gentamicin	l.m. i.v.	3-5 mg/kg	8	3-5	8	6	12	7.5	8	12-36	48-72	6-24
Grisocilvina	oral	0.5-1 mg/kg	6-24	10	6-12	Nu	—	—	—	6-24	6-24	6-24
Kanamycin	oral l.m. i.v.	3-5 15 mg/kg	6 8-12	50 15	4-6 8-12	15	—	—	—	8-12	24-72	72-96
Lincomycin	oral	1.5-2 g 0.9-3 g	6-8	30-60 20-40	6-8	Nu	—	—	—	8-12	8-12	12
Metamizol	oral	2-4 g	6	75	6	Nu	—	—	—	6	—	—
Megacilin	l.m.	1 million	1-3 zile	1 million (total) zile	1-3	—	—	—	—	1-3 zile	—	—
Metacilin	oral	0.6-1.2 g	12	5-15	12	—	—	—	—	12	—	—
Metiramlin	l.m.	0.6-2.4 million u.	7-14 zile	60 000	7-14	Nu	—	—	—	7-14	—	—
Nitoforantoina	oral	200-400 mg	6	5-7	6	Nu	—	—	—	6	Nu	Nu
Novobiocin	oral	2-4 g	4-6	20-50	4-6	—	—	—	—	—	—	—
Neozol	oral	4-6 g	4	100-200	4	Nu	—	—	—	4	—	—
Oxacilin	l.m. i.v.	2-4 g	4-6	50-100 100-300	4-6	50-100	12	100-200	6	8	12	12
Penicilin G (benzyl penicilin)	l.m.	1.2-24 million	4-12	25 000- 250 000 u	4-12	50 000 u	12	50 000	8	Nu se modifica	—	—
Penicilin V	oral	1.6-3.2 million	6	25 000- 250 000 u	6	—	—	—	—	6	8	12
Polimixina B	l.m.	1.5-2.5 mg/kg	8	1.5-2.5	8	Nu	—	—	—	—	—	Nu
Rifampicina	oral	0.6-0.9 g 0.9-1.2 g (2x/sap- tania lps)	12	10-20	12	10-20	12	10	12	12	—	—
Roctetracilin	l.m.	250 mg	12-24	10-15 12-14	12-14	Nu	—	—	—	—	—	—
Streptomicin	l.m.	1-2 g	12	20	12	Nu	—	—	—	24	24-72	72-96
Sulfafazol	oral	2 g (zua 1-3)	12	50-70	12	—	—	—	—	12	—	—
Sulfamerin	oral	1-1.5 g (zua 1) 0.5 g uam	24	30	24	—	—	—	—	24	—	—
Tetracilin	oral	1-2 g	6	20-40	6	Nu	—	—	—	—	—	Nu
Co-trimoxazol	oral	1-6 compr	12	2 compr	12	—	—	—	—	12	2 compr in 24 ore	Nu

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Clasulina	oral	2-4 g	6	50-100	6	Nu	—	—	—	8	—	—
Colisun	l.m.	50-100 000 u/rx 100-150 000 u/rx	8-12	—	—	—	—	—	—	—	—	60-92
Edina	l.m.	0.4-2 million u.	8-12	50-60 mil u.	13	Nu	—	—	—	8-12	8-12	8-12
Entomocin	oral	1-2 g 1-4 g	6	30-50 20-50	6	40-80	6	40	6	6	8	12
Fuotozin	oral	50-100 mg/kg	6	50-150	6	Nu	—	—	—	12-24	12-24	Nu
Gentamicin	l.m. i.v.	3-5 mg/kg	8	3-5	8	6	12	7.5	8	12-36	48-72	6-24
Grisocilvina	oral	0.5-1 mg/kg	6-24	10	6-12	Nu	—	—	—	6-24	6-24	6-24
Kanamycin	oral l.m. i.v.	3-5 15 mg/kg	6 8-12	50 15	4-6 8-12	15	—	—	—	8-12	24-72	72-96
Lincomycin	oral	1.5-2 g 0.9-3 g	6-8	30-60 20-40	6-8	Nu	—	—	—	8-12	8-12	12
Metamizol	oral	2-4 g	6	75	6	Nu	—	—	—	6	—	—
Megacilin	l.m.	1 million	1-3 zile	1 million (total) zile	1-3	—	—	—	—	1-3 zile	—	—
Metacilin	oral	0.6-1.2 g	12	5-15	12	—	—	—	—	12	—	—
Metiramlin	l.m.	0.6-2.4 million u.	7-14 zile	60 000	7-14	Nu	—	—	—	7-14	—	—
Nitoforantoina	oral	200-400 mg	6	5-7	6	Nu	—	—	—	6	Nu	Nu
Novobiocin	oral	2-4 g	4-6	20-50	4-6	—	—	—	—	—	—	—
Neozol	oral	4-6 g	4	100-200	4	Nu	—	—	—	4	—	—
Oxacilin	l.m. i.v.	2-4 g	4-6	50-100 100-300	4-6	50-100	12	100-200	6	8	12	12
Penicilin G (benzyl penicilin)	l.m.	1.2-24 million	4-12	25 000- 250 000 u	4-12	50 000 u	12	50 000	8	Nu se modifica	—	—
Penicilin V	oral	1.6-3.2 million	6	25 000- 250 000 u	6	—	—	—	—	6	8	12
Polimixina B	l.m.	1.5-2.5 mg/kg	8	1.5-2.5	8	Nu	—	—	—	—	—	Nu
Rifampicina	oral	0.6-0.9 g 0.9-1.2 g (2x/sap- tania lps)	12	10-20	12	10-20	12	10	12	12	—	—
Roctetracilin	l.m.	250 mg	12-24	10-15 12-14	12-14	Nu	—	—	—	—	—	—
Streptomicin	l.m.	1-2 g	12	20	12	Nu	—	—	—	—	—	—
Sulfafazol	oral	2 g (zua 1-3)	12	50-70	12	—	—	—	—	—	—	—
Sulfamerin	oral	1-1.5 g (zua 1) 0.5 g uam	24	30	24	—	—	—	—	—	—	—
Tetracilin	oral	1-2 g	6	20-40	6	Nu	—	—	—	—	—	Nu
Co-trimoxazol	oral	1-6 compr	12	2 compr	12	—	—	—	—	12	2 compr in 24 ore	Nu

nu au timpul necesar intrării în acțiune, b) infecții cu evoluție deosebită (ex. endocardita lentă) sau asimptomatice, la organisme deficitare în privința capacității de apărare; c) la bolnavi având mecanismele imunitare deficiente, cu urmare a unor tratamente cu corticosteroidi, antimitotice, radioterapie; d) la bolnavi cu organisme debilitate (bătrâni, nou-născuți, prematuri, infecții cronice). Bacteriostaticele își găsesc utilitatea în infecții ușoare sau medii, la organisme cu capacitate de apărare normală.

### 1.5.2. DOZELE (tabelul 6)

Alegerea dozelor de AB și CT trebuie să se facă luând în considerare localizarea infecției (a se vedea tabelul 2), agentul patogen cunoscut sau presupus și sensibilitatea acestuia la antimicrobiene (tabelul 1 și eventual antibiograma), reacțiile adverse cunoscute ale medicamentelor vizate (tabelul 6), particularități fiziologice și patologice ale bolnavului tratat (ex. insuficiență renală, insuficiență hepatică etc.). Este imperios necesar să se evite dozele prea mici, intervalele neregulate și prescrierea la întâmplare.

### 1.5.3. LOCALIZAREA INFECȚIEI

Pentru asigurarea eficienței terapiei unei substanțe antimicrobiene, cunoscută ca fiind activă contra unui agent patogen, este necesară realizarea concentrației utile în focalul infecției. Atenție deosebită trebuie acordată localizărilor meningeale și urinare, cunoscând că unele antimicrobiene nu traversează în suficientă măsură bariera hematoencefalică sau nu se concentrează în urină, în formă activă. În meningite se pot aplica nivele terapeutice în l.c.r. cu benzilpenicilină și ampicilină administrate parenteral în doze mari, suportate de organism. Aminoglicozidele, fiind necesară introducerea intrahidrană. În infecțiile urinare se folosește cu bune rezultate nitrofurantoină, ac. nalidixic, metenamina, care realizează nivele sanguine mici, ineficace, dar care se concentrează în urină în formă activă. Ampicilina se elimină renal în concentrații mari, fiind în eficace în unele infecții urinare, chiar dacă antibiograma, realizată cu concentrații mai mici de AB, nu o indică activă.

### 1.5.4. INFLUENȚA pH-ULUI

Eficiența AB și CT este influențată, printre alți factori, de pH. Când valorile acestuia sînt nepozitive cu caracteristicile fizico-chimice ale substanțelor antimicrobiene, sînt necesare doze mai mari din AB și CT, care să asigure nivele de 4-8-32 de ori mai mari decît în cazul cînd pH-ul organismului este normal. În tabelul 4 sînt indicate valorile de pH care asigură eficacitatea maximă pentru AB și CT cînd sînt cînd pH-ul este normal.

### 1.5.5. INSUFICIENȚA RENALĂ

Se știe că unele substanțe antimicrobiene se elimină renal, nebiotransformate. Aceste substanțe, administrate în doze obișnuite la bolnavi cu

Tabelul 7  
Valorile funcției renale estimate după concentrația creatininei serice  
(Lang, 1973)

Creatinina serică (mg%)	Funcția renală (% din valoarea normală)
<1.3	>50
1.3-2.5	25-50
2.5-10	10-25
>10.0	<10

insuficiență renală, realizează concentrații serice și tisulare mari, responsabile adesea de efecte adverse. Pentru evitarea acestora este obligatorie ajustarea dozelor și/sau a intervalului dintre prize, în funcție de gradul de insuficiență renală. Nivelul funcțional renal se estimează curent prin determinarea clearance-ului creatininei, deși el are o valoare orientativă relativă. În unele cazuri este mai bine să se facă măsurarea nivelelor sanguine ale substanțelor antimicrobiene. În tabelul 6 sînt indicate dozele de AB și CT, ajustate în funcție de gradul de insuficiență renală. Valoarea funcției renale poate fi estimată și după concentrația creatininei serice (tabelul 7).

### 1.5.6. MOD DE ADMINISTRARE

Caiea de administrare și forma farmaceutică recomandate sînt condiționate de localizarea infecției și forma clinică, particularitățile farmacinetice ale substanței antimicrobiene, starea fiziologică și patologia bolnavului tratat. În cazul administrării i.v. a AB în injecții obișnuite sau în perfuzii, se va acorda atenție deosebită incompatibilităților care pot apărea la asocierea, în aceeași seringă sau în flaconul de perfuzie, cu alte medicamente. Incompatibilitățile curent întâlnite sînt indicate la fiecare substanță.

### 1.5.7. AB i.v. ȘI INCĂRCAREA CU SODIU

Problema este valabilă pentru beta-lactamine. Aporul sodat diferă după produse fiind cuprins între 1.3-6.4 mEq/g antibiotic.

### 1.5.8. DURATA TRATAMENTULUI

În stabilirea duratei tratamentului cu substanțe antimicrobiene trebuie avut în vedere că tratamente prea scurte pot fi urmate de reluarea evoluției infecției iar cele prea lungi pot determina reacții adverse, suprainfecții, dezvoltarea rezistenței agentului patogen. În principiu, tratamentul trebuie să dureze pînă la dispariția sarampei infecției (ex. labra leucocitoză) pentru citiva zile.

### 1.5.9. ANFIBIOTERAPIA ÎN SARCINĂ

Indicații utile sînt date în tabelul 11.20. În ce privește perioada de lactație, se vor evita tetraciclină, streptomicină, cloxacilină, trimetoprim, pirimetamina, metronidazol.

1.5.10. ANTIBIOTERAPIA LA NOU-NĂSCUȚII ȘI PREMATURE

Se recomandă în mod curent (Lang, 1973) benzilpenicilina, fenoxime-tilpenicilina, oxacilina, ampicilina, carbenicilina, cefalosporine, eritromicina, lincomicina, clindamicina. Cu precauții și numai în indicații deosebite procainbenzilpenicilina, gentamicina, kanamicina, nistatina, polimixinele, streptomicina. Sunt contraindicate izoniazida, ac. nalidixic, novobiocina, PAS, sulfamide. Dozele sunt indicate în tabelul 6. Ele pot fi calculate și după indicațiile din tabelul 8.

Tabelul 8

Calcularea dozelor de AB și CT la copil, în funcție de doza adultului (Lang, 1973)

Vârsta copilului	Proportia din doza adultului
3 luni	1/6
6 luni	1/5
1 an	1/4
3 ani	1/3
6-9 ani	1/2
10-12 1/2 ani	2/3

1.5.11. ASOCIEREA AB ȘI CT

În principiu asocierile nu sînt justificate decît în infecții grave. Se reunește la asocieri pentru a realiza lărgirea spectrului de activitate (în infecții mixte), întîrzieră instanței rezistenței, potențarea efectelor antibacteriene. Pentru asigurarea eficienței asocierilor dozele vor fi aceleași (amacohetice; se evită substanțele care prezintă rezistență încrucișată). Indicațiile asocierilor sînt reduse în tabelul 9. Ținînd seama de cele 4 grupe de AB în funcție de efectul bacteriostatic și/sau bactericid (vezi

Tabelul 9

Indicațiile asocierilor de AB

(Angelescu, 1976)

- Trănatul inițial de „acoperire bacteriologică” în infecții acute f. severe (numai pneumonii grave empiemice, Septicemii, endocardite bacteriene, bronho-pneumonii, meningite otogene etc. Penicilina G+oxacilina+gentamicina Cefalotina+gentamicina în infecții severe, cu etiologie mixtă (2-3 germeni asociați). Același doză terțipia.
- Obținerea unui efect bactericid înalt, pentru sterilizarea focarelor greu accesibile (osteite, Penicilina G+ Streptomicina, eritromicina, clindamicina, rifampicina, Oxacilina+gentamicina (Stafilococ aureus).
- Mădăritarea și sterilizarea în boli transmisibile grave sau cronizate sau cu potențial de cronizare. Pești, morvă, tularemie brucelară tetraciclina+streptomicina+eritromicina+gentamicina+neomicina+furazolidonă orală.
- Trănatul infecțiilor determinate de germeni cu sensibilitate variabilă. În prezența microbilor postantibiotice. În tratamente cu AB cu spectru larg: tetraciclina (ampicilina)+nistatina.

cap. 1.3.3.), există următoarele reguli ale asocierii AB (Rainer, 1982). Substanțele din grupele 1, 2, 4 asociate între ele nu dezvoltă antagonism. Asocierea AB din grupul 1 cu grupurile 2, 3, 4 produce rar antagonism. De obicei predomină substanța bactericidă. Asocierea AB din grupul 2 cu grupul 3 determină dominanța acțiunii bacteriostatice (a substanței din grupul 3); este posibil un antagonism. Asocierea grupului 2 cu 4 determină acțiunea dominantă a substanței bactericide. Asocierea grupului 3 cu 4 determină rar antagonism. Un îndrumător util este schema Lang (1973), indicată în fig. 1. De asemenea, pentru practica terapeutică pot

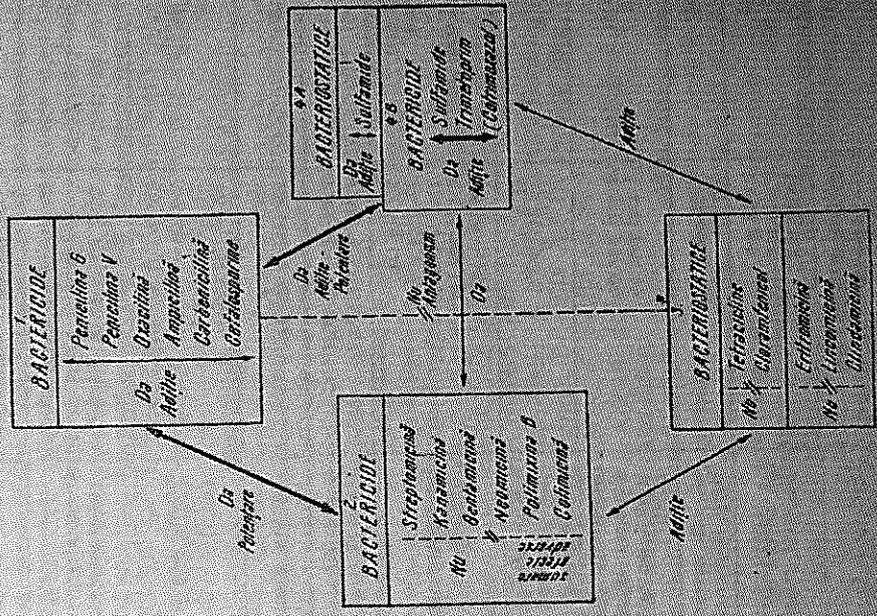


Fig. 1. Asocierea AB și CT (Lang, 1976, modificată).

fi utile unele asocieri de antibiotice recomandate de Lang (1973) și reduse în tabelul 10. În afară de asocierea AB și CT între ele, eunoșcind rolul important al capacității de apărare a organismului în vindecarea unei infecții, ori de câte ori este necesar, substanțele antimicrobiene vor fi asociate cu mijloace de stimulare a acesteia.

Asocieri de AB și CT  
(Lang, 1973)

Substanțe	Dose și mod de administrare	Indicații
Benzilpenicilină Oxacilină	2x10 mil. în perfuzie rapidă + 2x1-2-4 g în inj. i.v. prealabilă	Germei grampozitivi (stafilococ)
Benzilpenicilină Ampicilină	2x10 mil. în perfuzie rapidă + 2x1-2-4 g în inj. i.v. prealabilă	Germei gramnegativi (enterobacterii)
Benzilpenicilină Kanamicină sau Gentamicină	2x10 mil. în perfuzie rapidă + 2x0,33-0,5 g i.m. 2x40 mg i.m.	Infecții grave cu germeni grampozitivi sau negativi
Ampicilină Gentamicină	2x1-2-4 g i.v. + 2x40-80 mg i.m.	Germei gramnegativi
Ampicilină Oxacilină	2x1-2-4 g i.v. + 2x1-2-4 g i.v.	Germei de natură necunoscută
Cefaloridină sau Cefotaximă sau Gentamicină sau Kanamicină	2x2 g i.m. 2-3x4 g i.v. 3x1 g per os + 2x40 mg i.v. 2x0,5 g i.m.	Germei de natură necunoscută
Penicilină Streptomycină	1-5 mil. + 2x0,5 g	Infecții de gravitate medie cu germeni sensibili la cele 2 AB
Tetraciclină Eritromicină	1 g/zi per os + 1 g/zi per os	Infecții de gravitate medie sau după un trat. pozitiv
Co-trimoxazol	2x2 compr./zi	Inf. căi respiratorii, urinare, salmoneloze
Carbenicilină Gentamicină sau Polimixină B	2x15 g + 2x40 mg 2x50 mg	Inf. severe cu Pseudomonas, coli, Proteus
Carbenicilină Oxacilină Gentamicină	2x15 sau 3x10 g + 2-3x1-2 g i.v. + 2x40 mg i.m.	Septicemie în insuficiența mieloidă
Tetraciclină Gentamicină	1 g/zi + 80 mg	Germei gramnegativi. Asocierea neobisnuită dar utilizabilă excepțional
Gentamicinol Kanamicină	1,5-2 g/zi 0,5-1 g i.m.	

1.5.12. ANTIBIOTERAPIA LOCALĂ

Se folosesc substanțe care se prescriu rar sau nu se administrează deloc pe cale orală sau parenterală, au capacitate alergizantă redusă, sint bine suportate de țesuturi, acționează bactericid, dezvoltă rar rezistență, au spectru de acțiune cât mai larg, nu se absorb în circulația generală, sint stabile pe plăgi. Se prescriu curent bacitracina, asociată de obicei cu neomicina și polimixina, tetracicina, pristinamicina. Deși gentamicina este prescrisă local, mulți autori consideră că ar trebui să se renunțe la ea, întrucât este foarte utilă pentru efecte sistemice și are potențial alergizant după aplicații locale repetate. Antibioterapia locală se recomandă în (Lang, 1973): a) infecții cutanate superficiale, dermatofite infecțioase, piodermite, impetigo, răni infectate, arsuri; b) ca aerosoli în infecțiile bacteriene ale căilor respiratorii superioare, bronșite. Particulele de aerosoli trebuie să aibă 2-3 μ, c) instalații locale, spălatură prin duș în osteomielită, spălatură continuă a vezicii prin cateter.

1.5.13. UTILIZAREA PROFILACTICĂ A AB ȘI CT

Este mult mai puțin recomandabilă, pe criteriul științifice, în comparație cu cea curativă. Cu toate acestea, în practică se înfillesc numeroase situații de utilizare așa-zis profilactică a AB și CT, adesea nejustificate care, nu numai că nu aduc beneficii dar prezintă riscuri evidente cum sint apariția de tulburi rezistente și de stări de dismicrobism, sensibilitate, alte efecte adverse. În prescrierea AB și CT ca profilactice trebuie respectate anumite principii (Angelescu 1976)

1. Profilaxia trebuie să vizeze un singur agent patogen, responsabil de producerea unei infecții bine definite. Se practică numai la persoane care au avut în mod cert contacte infectante.
2. Se folosesc antimicrobiene cu spectru cât mai limitat, activ contra agentului patogen incriminat. Se evită AB cu spectru larg. Se prescriu asocieri de AB exclusiv în cazuri foarte grave.
3. Profilaxia cu AB vizează de obicei agenți patogeni la care rezistența se instalează lent sau deloc.
4. Administrarea profilactică a AB de regulă se face pentru scurt timp. Ea poate fi mai lungă numai la bolnavi cu reumatism politericilar acut, în cazul tuberculozei și al malariei. Se vor folosi doze și intervale între prize asemănătoare cu cele curative.
5. Profilaxia se efectuează individualizat.
6. La bolnavi cu viroză respiratorie, administrarea profilactică a AB și CT se va face numai în situații bine justificate (sugam, virstnici, cardiaci, pulmonari cronici, erofici, diabetici)
7. Profilaxia cu AB nu se practică în cursul contracției de soartă dbrată sau cu doze mici, echivalente secreției fiziologice.
8. În chirurgie, profilaxia cu AB nu se folosește în intervențiile aseptice. Este indicată numai în cazurile grave, când nu se poate face un drenaj bun, în intervenții septic.
9. Profilaxia cu AB și CT nu exclude și nu înlocuiește măsurile de asepse și antisepsie, nu previne infecțiile intraspinaldești. Pentru ad-

vitatea practică, pe lângă respectarea principiilor de mai sus, sînt utile indicațiile din tabelul 11 și 12, reproduse după Angelescu (1976), referitoare la infecțiile specifice și suprainfecțiile nespecifice.

Tabelul 11

Indicațiile profilaxiei cu AB în infecții specifice  
(Angelescu, 1976)

**Infecții streptococice.** Scarlatină, angsine. Fenoximetilpenicilină, 400 000—800 000 uzzi, 5 zile sau Moldamin, copil 600 000, adolescent 1 200 000 u. La contact. Protecție f. bună. Nu la adult cu exsudat faringian negativ.

**Reinfecții streptococice.** La bolnavi cu RAA, cardiă sau nefrită poststreptococice. Moldamin, dozele de mai sus, săptămînal (femei, ani). Se practică numai la copil și adolescent. La adult selectiv. Protecție bună.

**Prevenirea endocarditelor bacteriene.** La cardiaci valvulari supuși amigdalectomiei sau extracției dentare. Benzil- sau fenoximetilpenicilină, 3 zile înainte și 3 după intervenție, 800 000—1 600 000 uzzi. Obligatorie în orice vîrstă. Rezultate bune.

**Difterie. Eritromicina.** 0,05 g/kg/zi, 7 zile. La contact (copii) nevaccinați Schick-pozitiv. Adulti depistați ca purtători recenți. Protecție bună (uneori).

**Memningococemie și meningita meningococică.** Fenoximetilpenicilină, 800 000 uzzi, 3 zile. Contact (copii). Adulti depistați purtători. Protecție sigură.

**Tuse convulsivă.** Eritromicină, Ca la difterie.

**Febră tifoidă.** Cloramfenicol, 0,05 g/kg/zi, 7 zile. Sau cotrimoxazol, 2 g/zi (adult), febră indistinctă limitată, în infecții de laborator sau contaminare hidrică certă. Protecție slabă.

**Holeră.** Tetracelină, 0,05 g/kg/zi, 4 zile. Contact intim. În mediu epidemic.

**Pară (climă).** Streptomycină 1 g/zi + tetracelină 2 g/zi, 5 zile. Contact. Infecții de laborator. Protecție bună.

**Morvă.** Sulfadiazină 4 g/zi sau cotrimoxazol 2 g/zi, 5 zile.

**Tetanoz.** Benzil sau fenoximetilpenicilină, 7 zile, 1 000 000 uzzi + ATPA (0,5 ml lm) sau antotxină nativă 0,2 ml/zi, 7 zile. În stări de șoc posttraumatic benzilpenicilină + ATPA + ser antitetanic (10 000 u). Pentru plăgi tetanigene, nerăzolvate chirurgical la nevaccinați. Protecție bună. La vaccinați, cînd asanarea chirurgicală este bună, țepel cu ATPA fără antibiotic.

**Blenoragie.** Eritromicină, 2 g/zi, 3 zile. Sau tetracelină sau lincomicină sau cotrimoxazol. Contact. Protecție sigură. Nu penicilină.

**Sifilis.** Benzilpenicilină 1 600 000 uzzi, 14 zile. Contact. Observare prelungită (climic și serologic) pentru confirmarea acțiunii profilactice. Protecție bună.

**Ornitoză.** Tetracelină 0,05 g/kg/zi, 5 zile. Contact. Infecții de laborator. Protecție bună.

**Filoz exzematote.** Idem.

Tabelul 12

Indicațiile AB în profilaxia suprainfecțiilor nespecifice  
(Angelescu, 1976) (a se vedea și textul)

**Viruze.** Respiratorii la bolnavi cu bronhopneumonie cronică obstructivă. Cobrincoxazol, 1 g/zi 10—14 zile. Doxamicolină 0,2 g/zi. Tetracelină 1,5 g/zi. Ampicilină orală 1 g/zi, 2 zile. Se previn puselele acute bronșitice care duc la decompensare (cerc pulmonar cronic). Rezultate destul de bune. Sulfametina este insuficientă în cursul crizei. Intensive sau în cursul terapiei cu alte imunosupresive.

**Penicilină G sau V.** Ampicilină, cefalotină, cotrimoxazol doze uzuale, 1—2—3 săptămîni (indicații selective, în funcție de boală de bază și starea de rezistență individuală). Protecție de calitate și în microgazelor de selecție de germeni rezistenți la boli de singe (Leishmania și algiarmonicilor combatindate).

**Coronaviroză.** Penicilină G, ampicilină, cefalotină. Doze uzuale, 1—3 săptămîni. Indicații selective în angină ulcero-aseptică de fusiforme. În rest indicații selective, existînd pericole de mai sus.

**Reacții alergice.** Neomycină în precoma și coma hepatică. Neomycină 4—6 g/zi oral. Ampicilină 3 g/zi oral. Prin sondă nasogastrică. În totă durata precomei sau comei, hepatice. Indicație utilă, rezultate greu de apreciat.

Antibioticele sînt recomandate frecvent, în scop profilactic, în diferite ramuri chirurgicale, pentru prevenirea infecției plăgii operatorii și a bacteriemiei. Există unele indicații chiar în chirurgia „curată”, de ex. în chirurgia cardiovasculară (aplicarea de valve) și în ortopedie (înlocuirea șoldului). Alte indicații cuprind intervențiile pe țesuturi „contaminate” de ex. pe intestin, pe aparatul biliar, histerectomia vaginală. Al treilea grup de indicații îl constituie intervențiile în condiții deosebite; de ex. rupturi de viscere, plăgi traumatice. În fiecare caz se va avea în vedere riscul efectelor adverse toxice sau alergice, posibilitatea suprainfecțiilor bacteriene sau fungice (Kumin și colab., 1974). Timpul optim de începere a administrării profilactice a AB este cu 1/2—1 oră înainte de operație, pentru a se realiza concentrații active tisulare în timpul intervenției (Burke, 1961). În cele mai multe cazuri se consideră suficientă administrarea profilactică pentru o durată de 24 de ore (2—3 prize).

În *chirurgia cardiovasculară*, AB pot contribui la diminuarea riscului endocarditei cu *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis* etc. în cazul implantării de valve. Se folosește oxacolina, un gram la 4 ore, i.v. sau o cefalosporină i.v. sau i.m., ambele timp de 24 ore. Pentru *profilaxia endocarditei* cu bacili gramnegativi se adaugă gentamicina 1,5 mg/kg i.m., la 8 ore. În *chirurgia vasculară* este utilă o cefalosporină. În *ortopedie*, profilaxia infecțiilor stafilococice se realizează cu oxacolină sau o cefalosporină, ca în chirurgia cardiovasculară. În *chirurgia intestinului* s-a recomandat profilaxia preoperatorie cu AB pe cale orală, neomicina și eritromicina. Efecte bune se obțin și cu administrarea parenterală. Se folosește o cefalosporină sau ampicilină 1 g la 4 ore i.v. asociată cu gentamicină 1,5 mg/kg la 8 ore i.m. În ambele scheme tratamentul durează 24 de ore și este activ față de enterobacteriacee, angerebi, streptococi din grupul D. Nu există un acord asupra utilității AB în ingineria cavității peritoneale sau a plăgii (Polk, Lopez-Mayor 1961, Griffiths și colab., 1976). În *chirurgia biliară* se recomandă profilaxia față de enterobacteriacee și streptococi din grupul D, mai ales la bolnavi cu risc crescut (vîrstnici, cei cu colecistită acută, icter obstructiv, litiază coledociană). Se folosesc cele două scheme parenterale indicate mai sus, la chirurgia intestinală (Cherlin, Elliot, 1973; Keighley și colab., 1975) sau cefazolina în ginecologie este utilă profilaxia cu AB față de enterobacteriacee, angerebi, streptococi din grupa D, în histerectomia vaginală, nu în cele abdominale (Ledger și colab., 1973; Ohm, Galask, 1975). Se folosesc schemele citate mai sus, la chirurgia intestinală. În *urologie* se recomandă tratarea cu AB, potrivit germinilor incriminați, numai la bolnavi cu urocultura pozitivă înainte de intervenție. Nu se recomandă profilaxia cu AB în chirurgia gastrică, toracică, neurochirurgie, cistectomie, sigmoidoscopie, toracocenteză, paracenteză în *rupturi vâscule*, profilaxia față de enterobacteriacee, anaerobi sau streptococi din grupul D se face cu ampicilină 1 g la 4 ore, i.v., asociată cu gentamicină 1,5 mg/kg la 8 ore, i.m. Dozele menționate se administrează 5—10 zile. Plăgile traumatice, susceptibile de infecție cu *Staphylococcus aureus*, streptococi din grupa A. *Clostridia*, necesită tratament profilactic cu oxacolină 1 g la 4 ore, i.v., sau o cefalosporină i.v. sau i.m. timp de 5—7 zile. AB au fost recomandate pentru profilaxia endocarditei bacteriene la bolnavi cu boli valvulare car-

diaze, cu valve implantate sau cu alte suferințe cardiovasculare (ex. cardiopatii congenitale, stenoză subaortică hipertrofică idiopatică etc.) Nu există studii controlate privind eficacitatea acestor tratamente. În cazul intervențiilor *stomatologice* sau *ORL* se administrează benzil-penicilina, 1-2 milioane unități, i.m. sau i.v. asociată cu procain-penicilina, 600 000 unități i.m., cu 30-60 de minute înainte de intervenție, urmată de fenoximetilpenicilina orală 500 mg la 6 ore, minimum 4 prize. După o altă schemă se administrează fenoximetilpenicilina orală, 2 g cu 1-2 ore înainte de intervenție, apoi 500 mg la 6 ore, 4 prize. În cazul alergiei la penicilină se folosește eritromicina, un gram oral, cu 1-2 ore înainte de intervenție, urmată de 0,5 g la 6 ore, 4 prize. În cazul intervențiilor *gastrointestinale* sau *genitourinare* se administrează benzil-penicilina, 2 milioane unități i.m. sau i.v. sau ampicilina 1-2 g i.m. sau i.v. asociate cu streptomicina 1 g i.m., cu 30-60 minute înainte de intervenție. Dozările se repetă după 12 ore. O altă schemă cuprinde ampicilina 3,5 g asociată cu probenecid 1 g oral, cu 1-2 ore înainte de operație, apoi ampicilina 1,5 mg/kg la 6 ore, 4 prize. Se asociază streptomycină 1 g i.m. cu o oră înainte de operație și repetată după 12 ore. Streptomycină poate fi folosită cu gentamicină 1,5 mg/kg i.m.

#### 15.14. GREȘELI ÎN ANTIBIOTERAPIE ȘI CAUZE DE INSUCES

Pot fi privite din trei puncte de vedere, bacteriologic, clinic, farmacologic (Lang, 1973).

a) *Dpdv. bacteriologic* pot exista greșeli în recoltarea materialelor pentru analiză, efectuarea de examene incomplete, apariția rezistenței supraînfectie, infecție vireotică.

b) *Dpdv. clinic* se pot semnala greșeli de diagnostic, existența de focare infecțioase închise (ex. absces), prezența unei insuficiențe circulatorii (ex. colaps), scăderea capacității de apărare, apariția de infecții zenoale de corp străin (calculi), sechestre, diverse alte particularități (preexistențe, tulburări virale, sarcină, tulburări metabolice cronice, boli administrarea AB și CT nu exclude aseptia și antisepsia. Plăgile trebuie tratate riguros. Colectările purulente trebuie evacuate chirurgical. AB și CT nu pot produce sterilizarea sechestrilor osoase și a calculilor biliari înveciați. Obstacolele pe căile de evacuare fiziologice trebuie îndepărtate chirurgical.

c) *Dpdv. farmacologic* pot interveni indicații greșite, alegerea AB nepotrivite, dozare insuficientă sau exagerată, tratament tardiv, durata AB ale, asocieri cu efecte antagoniste, ignorarea particularităților farmacocinetice ale

substanelor de valabilitate pentru AB recomandată, apariția de efecte adverse, depășirea termenului de valabilitate pentru AB recomandată, forma farmaceutică, dozajul și durata de administrare pot fi evitate, cel puțin în unele cazuri, dacă se ține seama de "sele șapte păcate capitale" în practica antibiologică (Angelescu, 1975). Lipsa diagnosticului clinic, nefolosirea sau interpretarea greșită a datelor de laborator, indicații nejustificate, alege-

rea greșită a antibioticului sau a asocierilor, greșeli în conducerea tratamentului, utilizarea abuzivă a AB în scop profilactic, greșeli în tehnica de administrare.

#### 1.6. FARMACOEPIDEMIOLOGIE

În principiu, AB și CT se administrează cu prudență la bolnavii cu insuficiență hepatică sau renală, la gravide, la nou-născuți și prematuri. La bolnavi cu *insuficiență renală* se va ține seama de cele trei grupe de AB și CT, preconizate de Lang (1973): a) AB care *pot fi administrate în doze obișnuite* sau puțin reduse, peniciline, cefalotina, doxiciclina, minomicina, eritromicina, lincomicina, cloramfenicol, b) AB pentru care se *reduc dozele* sau se măresc intervalele dintre prize, streptomycină, kanamicină, gentamicină, cefaloridină, vancomicina, tetraciclina, polimixina B, unele sulfamide; c) AB care se elimină exclusiv prin urină și *nu se administrează în insuficiență renală*, nitrofurani, ac. nalidixic, polimixina B, sulfamide cu acțiune scurtă. În insuficiența renală se preferă penicilina, cefalotina, eritromicina, doxiciclina, minociclina.

Unele antibiotice sînt bine tolerate de cei cu ficatul normal dar pot produce efecte toxice la doze mari și la persoane cu *suferințe hepatice* preexistente. Printre acestea sînt tetraciclina i.v., griseofulvina, sulfamide, etionamidă, pirazinamida, PAS. La bolnavii cu icter nu se vor administra cloramfenicol, novobiocina, ac. nalidixic, sulfamide. În *insuficiența hepatică* nu se administrează eritromicina, rifampicina, triacetiloleandomicina, lincomicina. În general, este contraindicată asocierea AB și CT care produc aceleași tipuri de efecte adverse, pentru a evita potențarea lor. Exemple furnizează asocierea aminoglicozidelor între ele și asocierea diferitelor substanțe nefrotoxice (aminoglicozide, penicilina în doze mari, cefalosporina, furosemida). Aceste asocieri sînt mai periculoase deosebi la virșnici, în insuficiența renală latentă, nefroscleroză, în insuficiența cardiacă congestivă, la cei cu lezuni renale, în septicemii cu germeni gram-negativi (Lang, 1973). În cursul antibioterapiei pot apărea supraînfectii bacteriene sau micotice. La apariția lor se oprește medicația inițială și se folosește cu alte substanțe, active.

#### Bibliografie

- ANGELESCU M. — Folosirea rațională a antibioticelor. Ed. Medicală, București, 1976.  
 ANGELESCU M. — Produse farmaceutice 1975 martie, 25 BARZA M. — Ann. Intern. Med., 1985, 102, 522.  
 BODDY G. P., DEBHAKE B. — Appl. microbiol., 1974, 21, 61.  
 BROOKS A. P. — Lancet, 1974, 2, 723.  
 BURKIN J. R. — Surgery, 1961, 50, 181.  
 BURTON J. R. — JAMA, 1974, 229, 679.  
 CHESTNIN S. E., ELLIOT D. W. — Arch. Surg., 1973, 107, 319.  
 COLVIN R. B. — Ann. Intern. Med., 1974, 81, 464.  
 DRUM-MER S. și colab. — N. Engl. J. Med., 1980, 303, 1417.  
 GEORGHIOU G. H. și colab. — Chronobiologia, 1969, 11, 73.  
 GEORGHIOU G. H. și colab. — Produse farmaceutice, 1976, 2, 11.  
 GRANTHAMS D. A. și colab. — Lancet, 1976, 2, 335.  
 HENKE M. E., POPPAIN L. — Lancet, 1974, 2, 726.  
 KERGHLEY M. R. și colab. — Br. J. Surg., 1978, 65, 275.  
 KLASTERSKY J. și colab. — Curr. Ther. Res., 1972, 14, 48.  
 KLASTERSKY J. — Speculum, 1974, 17, 1.  
 KUNIN C. M. și colab. — JAMA, 1977, 237, 1093.  
 LANG E. — Antibiotice, Ed.

Sandoz 1973 LAURENCET F. L., FABRE J. R. — J. Urol. Nephrol., 1968, 74, 1038.  
LEDGER W. J. și colab. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1973, 115, LEIBOWITZ BAR.  
BARA și colab. — Curr. Ther. Res., 1972, 14, 320. MAXWELL, D. — JAMA, 1974,  
230, 586. MCGOWAN J. E. și colab. — Am. J. Med., 1974, 57, 235. Medical Letter,  
Handbook of Antimicrobial Therapy, 1974. OHM M. J., GALASK R. P. — An. J.  
Obstet. Gynecol., 1975, 123, 590. PESSAYRE D. și colab. — Gastroenterology, 1977,  
72, 284. POLK H. C., LÓPEZ-MAJOR J. F. — Rev. Farmacia y Bioquímica, 1969,  
Antibióticos, Roche, Basel, 1982. ROBLES J. L. — Rev. Farmacia y Bioquímica, 1969,  
31, 36. SOLONKIN J. S. și colab. — Am. J. Med., 1985, 78, Supl. 6 A, 85. WAL-  
TERS B. N., GUBBAY S. S. — Br. med. J., 1981, 282, 19. WILLIAMS M. — J. Phar-  
maceut., 1976, 217, 219.