

DUMIRU  
DOBRESCU

PARAVICU  
TERAPIE

PRACTICO

VOLUMUL I



EDITURA MEDICALA

## 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 microorganisme și metazoare (viermi paraziti). Clasificarea microorganismelor, utilă 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. Cunoașterea acestor proprietăți este indispensabilă pentru folosirea științifică a substanțelor și pentru obținerea eficienței optime.

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

*Transportul* sub formă liberă și legată de proteinele plasmatică este cel de cunoscut, deoarece numai forma liberă imprimă proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice.

*Concentrațiile serice* (nivele, timpul de menținere a valorilor eficiente) sînt influențate de absorbție, de repartiție și fixare în țesuturi, de biotransformări și de eliminare.

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

Tabelul 1

Spectrul de activitate al AB și CT uzuale

3=medicamente de elecție; 2=eficacitate bună, medicament de alternativă; 1=eficace numai la doze mari

Substanța	Coci								Bacili														Treponema pallidum	Rickettsii	Mycoplasma sp.	Protozoare	Actinomicete	Virusuri
	Grampozitivi				Gram-negativi				Gram-pozitivi	Gramnegativi																		
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphyl. aureus</i> secretor penicilinază	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>Dispiococcus pneumoniae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Clostridium tetani</i>		<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Brucella</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus pertussis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus vulg.</i> , morg., rettig.	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Bacteroides</i> sp.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Salmonellae</i>	<i>Shigellae</i>						
2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		
Ac. nalidixic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2	2	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-		
Ampicilină	1	-	2	3	2	2	2	1	-	1	3	2	2	-	1	3	1	-	2	3	1	-	-	-	-	-		
Benzilpenicilină	2	-	3	1	3	3	3	3	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	1	-	3	-	-	-	3	-		
Carbenicilină	1	-	2	2	1	1	1	1	1	-	3	2	-	1	2	3	-	2	2	2	1	-	-	-	3	-		
Cefalotin	3	3	2	-	2	1	1	1	1	-	1	3	1	-	3	1	3	1	-	1	2	-	-	-	3	-		
Cefazolin	3	3	2	-	2	2	2	1	1	-	1	3	2	-	3	2	3	2	-	1	2	-	-	-	-	-		
Cefamandol	2	2	2	-	2	3	3	1	1	-	1	3	3	-	3	3	3	2	3	-	1	2	-	-	-	-		
Cefoxitin	2	2	2	-	2	3	3	1	1	-	1	3	3	-	3	3	3	2	3	-	1	2	-	-	-	-		

Ciprofloxacină	2	2	-	1	1	2	2	2	1	-	2	3	3	-	2	-	2	1	2	3	3	-	-	1	-	-	
Cloramfenicol	2	2	1	1	2	2	3	1	2	-	2	2	3	3	1	1	1	2	1	3	2	1	3	2	-	2	3



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

Tabela 2

Agentul patogen	Medicamentul de elecție (de primă alegere)	Medicament(e) de înlocuire (alternative)
	1	2
	3	
<p><b>COCI GRAMPOZITIVI</b> <i>Streptococcus pyogenes</i> grupe A, C, G (angine, scarlatină, erizipel, flegron, otită, septicemie, sinuzită, bronhopneumonie, febră puerperală, septicemie)</p>	<p>Benzilpenicilină (infecții severe și medii) Fenoximetilpenicilină (infecții ușoare) Benzatrinbenzilpenicilină (profilaxie)</p>	<p>Eritromicină. Cefalosporine. Vancomicină</p>
<p><i>Streptococcus</i> grupa B</p>	<p>Benzilpenicilină Ampicilină</p>	<p>Cefalosporină. Vancomicină. Eritromicină.</p>
<p><i>Streptococcus viridans</i> (I) (endocardită subacută, sinuzită, septicemie)</p>	<p>Benzilpenicilină + Gentamicină (sau streptomycină)</p>	<p>Ampicilină + Kanamicină Cefalosporină. Eritromicină + streptomycină. Vancomicină (P)</p>
<p><i>Enterococcus (Str. faecalis)</i> (I) (endocardită subacută, inf. biliare, urinare, peritonită, septicemie)</p>	<p>Benzilpenicilină (P) sau ampicilină (P) + streptomycină (P) sau Gentamicină (P) sau Kanamicină (P)</p>	<p>Vancomicină + gentamicină sau streptomycină (P)</p>
<p><i>Str. anaerobius</i> (I) (inf. urogenitale, septicemii, apendicită, gangrenă pulmonară)</p>	<p>Benzilpenicilină</p>	<p>Tetraciline. Eritromicină. Clindamicină Cloramfenicol Cefalosporină</p>
<p><i>Diplococcus pneumoniae</i> (pneumonie, meningită, sinuzită, otită, bronșită, septicemie)</p>	<p>Benzilpenicilină</p>	<p>Eritromicină. Cefalosporine. Cloramfenicol</p>
<p><i>Staphylococcus aureus</i> (I) (nesecretor de penicilinază) (inf. cutanate, furuncul, osteomielită, pneumonie, mastită, meningită, enterocolită post-AB, abcese metastatice multiple)</p>	<p>Benzilpenicilină (infecții medii) Benzilpenicilină + Kanamicină (gentamicină) (infecții severe) (P)</p>	<p>Eritromicină. Cefalotina. Lincomicina. Clindamicină. Imipenem. Vancomicină (P)</p>
<p><i>Staphylococcus aureus</i> (I) (secretor de penicilinază)</p>	<p>Oxacilina. Cloxacilina. Eritromicină (infecții ușoare și medii, o singură substanță) Oxacilina + gentamicina (inf. severe)</p>	<p>Ca la tulpinile nesecretoare de penicilinază, Augmentin, Ti-mentin</p>

1	2	3
<i>Staphylococcus aureus</i> (I) (rezistență la metilicină)	Vancomicin ± rifamicin și/sau gentamicin	Co-trimoxazol
<b>COCCI GRAMNEGATIVI</b> <i>Neisseria meningitidis</i> (II) (fațingită, laringotracheobronșită, meningită, sinuzită, otită, artrită, conjunctivită, septicemie)	Benzilpenicilină (P)	Cloramfenicol (P), Cefalosporine, Co-trimoxazol, Sulfamide (P)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (II) (uretrită, prostatită, epididimită, vulvo-vaginită, conjunctivită la nou-născuți, endocardită, salpingită, septicemie)	Amoxicilină Ceftriaxon	Ampicilină, Penicilina G, Bifampicina, Kanamicina (P), Co-trimoxazol, Cloramfenicol (P), Spectinomigin.
<b>BACILI GRAMPOZITIVI</b> <i>Bacillus anthracis</i> (cărbune cutanat, digestiv)	Benzilpenicilină (+ser anticărbunos în forme grave)	Eritromicină, Tetraciclina
<i>Bacillus perfringens</i> ( <i>Clostridium welchii</i> ) (II) (gangrena gazoasă, septicemie)	Benzilpenicilină (P) (+ser antigangrenos)	Cloramfenicol (P), Metronidazol
<i>Clostridium tetani</i> (II) (tetanos)	Benzilpenicilină (P) (+ser antitetanic sau imunoglobuline specifice)	Tetracilină (P)
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (angina difterică, toxemie, miocardită, polinevrită)	Eritromicină (+ser antidifteric)	Benzilpenicilină
<i>Listeria monocytogenes</i> (II) (meningoencefalită granulomatoasă septică la prematuri și nou-născuți)	Ampicilină (ev. + gentamicină)	Tetracilină, Eritromicină, Co-trimoxazol
<b>BACILI GRAMNEGATIVI</b> <i>Salmonella</i> (I) Bac. tific (febră tifoidă) și paratifici (paratifoid)	Cloramfenicol	Ampicilină, Co-trimoxazol
<i>S. cholerae suis</i> (I) (septicemii)	Ampicilină + co-trimoxazol	Cloramfenicol
Alte salmonelle (I) (toxiinfecții alimentare)	Ampicilină	Cloramfenicol, Co-trimoxazol

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 inf. dentare mixte, abces amigdalian, abces pulmonar, septicemie)	Benzilpenicilină	Metronidazol, Cloramfenicol
<i>Campylobacter fetus</i>	Eritromicină	Tetracilină, Gentamicină, Cloramfenicol
<i>Acinetobacter</i>	Imipenem	Gentamicină, Carbenicilină, Co-trimoxazol, Doxiciclină
<i>Legionella</i>	Eritromicină ± rifampicină	Co-trimoxazol
<b>BACILI ACIDOREZISTENȚI</b> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (II)	A se vedea cap. 7	
<i>Mycobacterium leprae</i> (lepra)	Dapsonă+rifampicină	Etionamidă
<b>ACTINOMICETE</b> , <i>Actinomyces israelii</i> (II) (actinomicoza)	Benzilpenicilină	Tetracilină
<i>Nocardia</i> (II) (nocardioza)	Sulfapiridină	Cicloserină, Sulfamidă+ Ampicilină, Co-trimoxazol, Eritromicină,
<b>RICKETTSII</b> (tifos exantematic, febra buto-noasă, febra Q, tromboză, gangrenă, encefalită)	Tetraciline	Cloramfenicol

1	2	3
<b>TRICHINELLA</b> <i>Trichinella (Bedsonia) psittaci</i> (sitacoză, ornitoză)	Tetracilină	Cloramfenicol
<b>TRICHINELLA</b> <i>Trichinella limfogranulomatosa</i> (simfogramulomatoză Nicolae-Favre)	Tetracilină Eritromicină	Cloramfenicol
<b>TRICHOMONAS</b> <i>Trichomonas trachomatis</i> (trahom, activitate cu incluziuni, uretrită, cervicită, salpingită ne-sifilitică)	Tetracilină (L) Eritromicină	Cloramfenicol (L), Co-trimoxazol (oral), Sulfizoxazol
<b>TROPHOZOITE</b> <i>Trophoplasma pneumoniae</i> (agent de pneumonie atipică primară)	Eritromicină Tetracilină	—
<b>TROPHOZOITE</b> <i>Trophoplasma urealyticum</i> (uretrită, prostatită)	Eritromicină	Tetracilină
<b>TROPHOZOITE</b> <i>Trophoplasma pallidum</i> (sifilis)	Benzilpenicilină	Tetracilină, Eritromicină
<b>TROPHOZOITE</b> <i>Trophoplasma recurrentis</i> (febra recurentă)	Tetracilină	Benzilpenicilină
<b>TROPHOZOITE</b> <i>Trophoplasma leptospira</i> (leptospiroză, icter, febră interstitală, meningită)	Benzilpenicilină	Tetracilină
<b>TROPHOZOITE</b> <i>Trophoplasma conjunctivae</i> cu incluziuni	Tetracilină (L sau O)	Cloramfenicol (L)
<b>TROPHOZOITE</b> <i>Trophoplasma</i>	Metisazonă (ev. + imunoglobulină specifică)	—
<b>TROPHOZOITE</b> <i>Trophoplasma simplex</i> (herpes)	Trifluridin (L)	Idoxuridină (L), Vidarabin (L)
<b>TROPHOZOITE</b> <i>Trophoplasma genital</i>	Acyclovir	—
<b>TROPHOZOITE</b> <i>Trophoplasma</i>	Acyclovir	Vidarabin



1	2	3
Influenza A	Amantadină	—
Virus sincițial respirator	Ribavirin	—
FUNGI <i>Histoplasma capsulatum</i>	Amfotericină B	Ketoconazol
<i>Candida albicans</i>	Amfotericină B ± Flucitozină	Ketoconazol
<i>Aspergillus</i>	Amfotericină B	—
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Amfotericină ± Flucitozină	Ketoconazol
<i>Mucor sp.</i>	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>Sporotrichum schenckii</i>	Iod	Amfotericină B Ketoconazol
Dermatofiti	Griseofulvină	—

NOTE

1. Coloana 1 indică localizările și complicațiile cele mai frecvente.
2. Cifrele romane între 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 toate tulpinile sînt sensibile la AB și CT menționate.
3. La coloanele 2 și 3, dacă sînt indicate mai multe substanțe, se va administra numai cîte una (monoterapie). Semnul + (plus) între două substanțe indică asocierea acestora.
4. Literele dintre paranteze indică calea preferențială de administrare, pentru bolile respective: (P)=parenteral; (L)=local; (O)=oral. În lipsa acestor indicații se alege calea orală sau parenterală, funcție de absorbția substanței, gravitatea infecției etc.
5. Unele medicamente 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 (P), kanamicina (P), gentamicina (P), vancomicina (P), cloramfenicol, polimixina B (P), cicloserina, amfotericina B.

Tablul 3

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

Substanțe	Nivel sanguin		Difuziune în tesuturi	Nivel în l.c.r.	Lichid pleural	Lichid peritoneal	Concentrare sub formă activă	
	După admîn. orală	După admîn. parenterală					BHA	Urină
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Benzilpenicilină	++	++	++	++	++	++	++	++
Fenoximetil- penicilină	-	+	++	++	++	++	++	++
Meticilină	-	++	++	++	++	++	++	++
Oxacilină	++	++	++	++	++	++	++	++
Ampicilină	++	++	++	++	++	++	++	++
Carbencilină (indanil)	++	++	++	++	++	++	++	++
Cefalotină	++	++	++	++	++	++	++	++
Eritromicină	++	++	++	++	++	++	++	++
Novobiocină	++	++	++	++	++	++	++	++
Streptomycină	0	++	++	++	++	++	++	++
Kanamycină	0	++	++	++	++	++	++	++
Gentamicină	0	++	++	++	++	++	++	++
Polimixina B	0	++	++	++	++	++	++	++
Colistina	0	++	++	++	++	++	++	++
Tetracilină	++	++	++	++	++	++	++	++
Cloramfenicol	++	++	++	++	++	++	++	++
Lincomicină		++	++	++	++	++	++	++
Ac. nalidixic	++	++	++	++	++	++	++	++
Nitrofurantoină	++	++	++	++	++	++	++	++
Furazolidonă	0	++	++	++	++	++	++	++
Sulfamide clasice	++	++	++	++	++	++	++	++
Sulfamide retard	++	++	++	++	++	++	++	++
Cotrimoxazol	++	++	++	++	++	++	++	++
Rifampicină	++	++	++	++	++	++	++	++

(+) = anti-  
rea rezis-  
ta nu este  
22.  
Administra  
zică aso-  
stru bolile  
se alege  
în infecții  
în infecții  
areste me-  
arcomicina

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

*Biotransformările* sînt diferite, ca și căi metabolice și produșii rezulți, unii cu activitate farmăcodinamică.

*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 antiinfecțios sau inactivă); c) *viteza eliminării* (pentru reglarea intervalului dintre doze), d) *pH-ul* lichidelor excretate, cunoscînd că activitatea antiinfecțioasă a diferitelor CT și AB este mult influențată de acest parametru (tabelul 4).

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

Penicilină	6,0—6,5	Polimixină	6,5—7,5
Grupul ampicilinei	5,5—6,0	Tetraciclină	5,5—7,3
Carbenciclină	6,0—8,0	Cloramfenicol	2,0—9,0
Cefaloridină	7,5—8,5	Eritromicină	8,0—8,5
Cefalotină	6,5	Lincomicină	8,0—8,5
Streptomycină	7,5—8,0	Rifampicină	5,5—8,0
Kanamycină	7,6—8,0	Nitrofurantoină	5,5—6,0
Neomicină	7,6—8,0	Ac. nalidixic	5,0—6,0
Gentamicină	7,8	Sulfamide	5,5—7,5

### 1.3. BAZE FARMACODINAMICE

#### 1.3.1. SPECTRUL DE ACTIVITATE

Acțiunea CT și AB asupra agenților patogeni se caracterizează prin specificitate și selectivitate, exercitîndu-se asupra unui număr definit de specii. De aceea pentru cunoașterea acestor substanțe este necesar să se precizeze 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 grampozitive sînt mai sensibile la acțiunea CT și AB decît cele gramnegative. Bacilul tuberculos, ciuperțile, virusurile, protozoarele sînt sensibile la un număr mic de substanțe. Microorganismele cu un echipament enzimatic redus (ex. piocianicul) sau fără enzime proprii (ex. virusurile) sînt 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 farmăcodinamice evidente asupra macroorganismului, la doze terapeutice. Deși ele nu influențează direct

Scăderea 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 uneori pot apărea recidive 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 datorește 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, bacitracina, vancomicina, ristocetina, rifamicină.

Grupul 3, bacteriostatice, în concentrații mari bactericide: cloramfenicol, tiamfenicol, tetracicline, eritromicina, oleandomicina, spiramicină, rosaramicina, lincomicina, clindamicină, novobiocină.

Grupul 4, exclusiv bacteriostatice: cicloserina, capreomicina, viomicină.

### 1.3.4. MECANISM DE ACȚIUNE

CT și AB pot acționa: a) La nivelul peretelui celulei bacteriene (care are rol în protecția față de variațiile osmotice din mediu și în multiplicare) inhibînd biosinteza substanțelor din structura peretelui. Astfel acționează penicilinele, cefalosporinele, bacitracina, cicloserina, ristocetina, vancomicina, teicoplanin. Ele sînt active numai în faza de multiplicare a germenilor. b) La nivelul membranei citoplasmatică (care intervine în reglarea permeabilității celulei și în sinteza proteinelor) producînd inhibiția funcțiilor ei. Astfel acționează polimixina, nitrofuranji, amfotericina B, nisfatina, colistina, imidazolii. Sînt mai active în faza de multiplicare dar acționează și în cea de repaus. c) Asupra proceselor metabolice intracitoplasmatică, prin două mecanisme: i. — inhibarea sintezei proteice (ex. AB cu spectrul larg, aminoglicozide, eritromicină, lincomicină); sînt mai active în faza de multiplicare dar au efecte și în faza de repaus; ii. — antagonism competitiv, inhibînd sinteza acizilor nucleici (ex. sulfamide, trimetoprim, ac. nalidixic, novobiocină); sînt active numai în faza de multiplicare a germenilor.

### 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 sine sau în țesuturi. Mecanismele instalării rezistenței sînt:

- a) producerea de enzime care modifică substanța antimicrobiană (ex. beta-lactamaza); 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. sulfamidă). 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, protoplaști, rezistente la beta-lactamine). Originea genetică a rezistenței se înfiltează frecvent. Ea poate fi cromozomială și extracromozomială. Prima apare prin mutație spontană, o modificare în structura receptorului pentru medicament (ex. pentru streptomycină). 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 controlează formarea enzimelor care distrug antibioticele (ex. beta-lactamaze). Plasmidele pot fi transferate prin transducție (inclusiv într-un virus care le transferă la altă bacterie), prin trecerea de la o celulă bacteriană la alta, prin conjugare bacteriană, prin translocație.

Rezistența încrucișată 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 germenii respectivi au devenit rezistenți.

Instalarea rezistenței este influențată de factori dependenți de:

- a) substanță (instalare rapidă la streptomycină, kanamicină, gentamicină, neomicină, eritromicină, lincomicină, clindamicină, rifampicină, acidă nalidixic; lentă la peniciline, cefalosporine, bacitracine, polimixine, sulfamide, trimetoprim; medie la nitrofurani, cloramfenicol, tetraciline);
- b) microorganisme (tot mai multe tulpini de stafilococ, gonococ, streptococ viridans devin rezistente, în timp ce streptococul hemolitic, meningococul, bacilul tific, nu și-au modificat sensibilitatea);
- c) localizarea focarului.

Măsuri pentru prevenirea instalării rezistenței. a) prescrierea CT și AB numai cu indicații precise; b) alegerea, cînd este posibil, pe baza antibiogramelor; c) evitarea AB la care rezistența se instalează repede; d) doze de atac eficiente la nivelul focarului infecțios; e) doze de întreținere suficiente pentru menținerea concentrațiilor eficiente; f) administrarea la intervale de timp bine calculate, potrivit parametrilor farmacocinetici; g) durată tratamentului bine orientată; h) ori de cîte ori este necesar și posibil se va realiza potențarea efectelor CT și AB, prin asocieri între aceste substanțe sau asocierea lor cu alte tipuri de medicamente.

## CLASIFICAREA ANTIBIOTICELOR ȘI CHIMIOTERAPICELOR

### 1. Antibiotice

a) **Beta-lactamine** (peniciline, cefalosporine/cefamicine, peneme, penicilamfona, penicilamfona, penicilamfona);

b) **Alte antibiotice cu spectru de tip penicilinic**. i) Macrolide (eritromicina, triacetiloleandomicina, spiramicina). ii) Lincomicine (clindamicina, clindamicina). iii) Diverse (pristinamicina).

c) **Aminoglicozide** (streptomicina, neomicina, kanamicina, gentamicina, paromomicina).

d) **AB cu spectru larg** (tetraciclina, cloramfenicol).

e) **Grupul rifamicinei**.

f) **AB polipeptidice** (polimixina B, colistina).

g) **AB cu structuri diverse** (novobiocina, acid fusidic, vantomicina, fosfomicina, fosfomicina, puromicina).

h) **Chimioterapice**. a) *Sulfamide antibacteriene*. b) *Dianinopirimidine* (nitrofurantoină). c) *Chinolone*. d) Derivați de nitrofuran. e) Derivați de chinoloni. f) Derivați de imidazol. g) Derivați de formaldehidă. h) *Alte structuri* (ac. mandelic, terizidona, dapsona, mesalazina).

Tabelul 5  
Efectele adverse ale AB și CT (și controalele necesare)  
(Lang, 1973)

Substanțele	Alergice (teste cutanate)	Digestive (control scaune)	Sanguine (Hemogramă)	Renale (Analiza urinii)	Hepatice (Teste enzimatice)	Neurotoxice (audiometrie, sensibilitate)
Peniciline naturale	+++	+	±	±		+
Peniciline sintetice	++	++		±		++
Cefalosporine	++	++	+	++		++
Eritromicina	++	±		++		++
Clindamicina	++	±		++		++
Streptomina	++	±		++		++
Neomicina	++	±		++		++
Gentamicina	++	±		++		++
Paromomicina	++	±		++		++
Cloramfenicol	++	++	±	±	+	+
Novobiocina	++	++	±	±	+	+
Fosfomicina	++	++	±	±	±	±
Polimixina B	++	++	±	±	±	±
Colistina	++	++	±	±	±	±
Nitrofurantoină	++	++	±	±	±	±
Chinolone	++	++	±	±	±	±
Derivați de imidazol	++	++	±	±	±	±
Derivați de formaldehidă	++	++	±	±	±	±
Alte structuri	++	++	±	±	±	±

+++ peste 50%  
++ între 1-50%  
+ sub 10%  
± posibile

## 1.4. BAZE FARMACOTOLOGICE

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 sîngelui (tabelul 5), vit. K (cloramfenicol, tetraciclina, neomicina, cefamandol), mai ales la bolnavi subalimentați sau cu alimentație parenterală. b) Influența asupra plachetelor (cloramfenicol, trimetoprim, carboxipeniciline, ureidopenicilina), 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, aminoglicozide și vancomicina; efecte neurotoxice cu benzilpenicilina (doze mari), polimixina E, nitrofurani, nefrototoxicitate cu benzilpenicilina, colistina, cefaloridina, melicilina; hepatotoxicitate cu polimixina B, ciclina, estolat de eritromicină, oleandomicină; efecte toxice hematice cu cloramfenicol, sulfamide.

## 1.5. FARMACOTERAPIE

În administrarea AB și CT sînt valabile principiile farmacoterapice generale cu unele aspecte particulare.

### 1.5.1. ALEGEREA MEDICAMENTELOR

În unele infecții acute și cronice, pentru alegerea AB sau CT, este utilă, uneori obligatorie, efectuarea identificării agentului patogen prin cultură și/sau testarea sensibilității. În unele infecții acute cu evoluție gravă (meningite, septicemii, pneumonie etc.) adesea nu se poate aștepta rezultatul testărilor de laborator. Antibioterapia se instituie pe baza informației torva indicații: date furnizate de încercarea de identificare a agentului patogen sau de colorarea gram efectuată pe spută, urină, exsudat de plăgi, l.c.r.; tabloul clinic; cunoștințe privind sensibilitatea la AB sau CT a agenților patogeni curenți întâlniți în mediul unde a apărut infecția; rezultatul unei infecții se obțin rezultate optime cu un AB sau CT sau cu tamentul unei infecții se obțin rezultate optime cu un AB sau CT sau cu o asociere. Acestea sînt denumite în mod curent *medicamente de elecție* (de *primă alegere*). În cazurile care nu beneficiază de astfel de *medicamente* sau care nu le suportă, se recurge la *medicamente de înlocuire* (*alternativae*). În aceste cazuri există o ordine de preferință. În tabelul 2 sînt indicate medicațiile de elecție și alternativele, pentru principalele infecții.

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

Posologia antibioticelor și chimioterapiceilor (doze/24 ore)  
(Goodman, Gilman, 1975; Medical Letter, 1986; Lang, 1973)

Substanța	Cale de administrare	Adult		Copii		Sugar	
		Doze	Interval intre prize (ore)	Doze	Interval intre prize (ore)	Doze	Interval intre prize (ore)
Ampicilină	oral	2-4 g	6	50-100	6	50-100	6
		2-12 g	6	100-200	6	100-200	8
Ac. nalidixic	oral	2-4 g	6	60	6	20-36	6
		1,5-3 g	6	50-65	6	400	6
Carbencilină	oral (indantil)	20-40 g	6	100-500	6	400	6
		1,5-3 g	6	50-65	6	300	8
Cefalotină	i.v., i.m.	2-12 g	4-6	60-100	4-6	12	8
		1-4 g	6	25-50	6	Nu	6
Cefalexină	oral	1-4 g	6	25-50	6	Nu	6
		1-4 g	6	25-50	6	Nu	6
Clindamicină	oral	0,6-1,8 g	6	10-25	6	—	6
		1-3 g	6	10-40	6	—	6
Cloramfenicol	i.v.	30-50 mg/kg	6	50	6	50	6
		30-100 mg/kg	6	50-100	6	50	6
Amtotericină B	i.v. (perfuzie)	0,25-1 mg/kg	c. cap. 12,8	0,25-1	—	0,1-1	—
		2-4 g	6	50-100	6	50-100	12
Amfotericină B	i.m., i.v.	2-12 g	6	100-200	6	100-200	8
		2-4 g	6	60	6	20-36	6
Cefazolină	i.v., i.m.	2-12 g	4-6	60-100	4-6	12	8
		1-4 g	6	25-50	6	Nu	6
Cefazolină	i.v., i.m.	1-4 g	6	25-50	6	Nu	6
		0,6-1,8 g	6	10-25	6	—	6
Cefamandolol	oral	30-50 mg/kg	6	50	6	50	6
		30-100 mg/kg	6	50-100	6	50	6
Cefamandolol	i.v.	30-50 mg/kg	6	50	6	50	6
		30-100 mg/kg	6	50-100	6	50	6

Intervale între prize (ore)  
în funcție de clearance-ul  
creatininei (ml/min)



1	Colistină	oral	2-4 g	50-100 000	oral	50-100 000	8-12	8	8	11
2	Colistină	oral	50-100 000 u/kg	100-150 000 u/kg	oral	100-150 000 u/kg	8-12	8	8	12
3	Colistină	oral	100-200 mg	100-200 mg	oral	100-200 mg	24	24	24	13
4	Eritard	im.	0,4-2 milioane u.	50-60 mil. u.	oral	50-60 mil. u.	8-12	8-12	8-12	14
5	Eritromicină	oral	1-2 g	30-50 g	oral	30-50 g	6	6	6	15
6	Fuclotzină	iv.	1-4 g	20-50 g	iv.	20-50 g	6	6	6	16
7	Fuclotzină	oral	50-100 mg/kg	50-150 mg/kg	oral	50-150 mg/kg	6	6	6	17
8	Gentamicină	im., iv.	3-5 mg/kg	3-5 mg/kg	im., iv.	3-5 mg/kg	8	8	8	18
9	Griseofulvină	oral	0,5-1 mg/kg	6-24 mg/kg	oral	6-24 mg/kg	8	8	8	19
10	Kanamicină	oral	15 mg/kg	3-5 mg/kg	oral	3-5 mg/kg	8-12	8-12	8-12	20
11	Lincomicină	im., iv.	1,5-2 g	30-60 g	im., iv.	30-60 g	6-8	6-8	6-8	21
12	Metenamună	oral	2-4 g	2-4 g	oral	2-4 g	6	6	6	22
13	Megacilină	im.	1 milion	1 milion	im.	1 milion	1-3 zile	1-3 zile	1-3 zile	23
14	Metacilină	oral	0,6-1,2 g	0,6-2,4 g	oral	0,6-1,2 g	12	12	12	24
15	Moldamin	im.	0,6-2,4 milioane u.	0,6-2,4 milioane u.	im.	0,6-2,4 milioane u.	7-14 zile	7-14 zile	7-14 zile	25

519

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Nitrofurantoină	oral	200—400 mg	6	5—7	6	Nu	—	Nu	—	6	Nu	Nu
Novobiocină	oral	2—4 g	4—6	20—50	4—6	—	—	—	—	—	—	—
Neoxazol	oral	4—6 g	4	100—200	4	Nu	—	Nu	—	4	—	—
Oxacilină	oral i.m., i.v.	2—4 g 2—12 g	6 4—6	50—100 100—300	6 4—6	50—100	12	100—200	6	8	8	12
Penicilina G (benzil penicilina)	i.m.	1,2—24 milioane	4—12	25 000— 250 000 u	4—12	50 000 u.	12	50 000	8	Nu se modifică		
Penicilina V	oral	1,6—3,2 milioane	6	25 000— 250 000 u.	6	—	—	—	—	6	8	12
Polimixină B	i.m.	1,5—2,5 mg/kg	8	1,5—2,5	8	Nu	—	Nu	—	Nu	Nu	Nu
Rifampicină	oral	0,6—0,9 g 0,9—1,2 g	12 2x/săptămână (tbc)	10—20	12	10—20	12	10	12	12	—	—
Rolitetraciclina	i.m.	250 mg	12—24	10—15	12—14	Nu	—	Nu	—	—	—	—
Streptomycină	i.m.	1—2 g	12	20	12	Nu	—	Nu	—	24	24—72	72—96
Sulfafenazol	oral	2 g (ziua 1—3) 1 g (ziua 4)	12	50—70	12	—	—	50	12	12	—	—
Sulfametin	oral	1—1,5 g (ziua 1) 0,5 g urm.	24	20	24	—	—	—	—	24	—	—
Tetraciclina	oral	1—2 g	6	20—40	6	Nu	—	Nu	—	Nu	Nu	Nu
Co-trimoxazol	oral	4—6 compr.	12	2 compr.	12	Nu	—	1/2—1 compr.	12	2 compr. la 24 ore	Nu	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 avînd mecanismele imunitare deficitente, ca urmare a unor tratamente cu corticosteroizi, antimitotice, radioterapie; d) la bolnavi cu organisme debilitate (bătrîni, 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 luînd 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 5), particularități fiziologice și patologice ale bolnavului vizat (ex. insuficiență renală, insuficiență hepatică etc.). Este imperios necesar să se evite dozele prea mici, intervalele neregulate și prescrierea la întîmplare.

### 1.5.3. LOCALIZAREA INFECȚIEI

Pentru asigurarea eficienței terapeutice a unei substanțe antimicrobiene, cunoscută ca fiind activă contra unui agent patogen, este necesară realizarea concentrației utile în focarul infecțios. Atenție deosebită trebuie acordată localizărilor meningeale și urinare, cunoscînd că unele antimicrobiene nu traversează în suficientă măsură bariera hematoencefalică sau nu se concentrează în urină, în formă activă. În meningite se pot atinge nivelele terapeutice în l.c.r. cu benzilpenicilină și ampicilină administrate parenteral în doze mari, suportate de organism. Aminoglucozidele, greu difuzibile și mai toxice, nu pot fi administrate parenteral în doze mari, fiind necesară introducerea intrarahidiană. În infecțiile urinare se folosesc cu bune rezultate nitrofurantoina, 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, putînd fi 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

Eficacitatea AB și CT este influențată, printre alți factori, de pH. Cînd valorile acestuia sînt nepotrivite cu caracteristicile fizico-chimice ale substanțelor antibacteriene, 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 are valoare optimă. În tabelul 4 sînt indicate valorile de pH care asigură eficacitate maximă pentru AB și CT curențe.

### 1.5.5. INSUFICIENȚA RENALA

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 sunt 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

Calea de administrare și forma farmaceutică recomandate sunt condiționate de localizarea infecției și forma clinică, particularitățile farmacocinetice ale substanței antimicrobiene, starea fiziologică și patologică a 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 sunt indicate la fiecare substanță.

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

Problema este valabilă pentru beta-lactamine. Aportul 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, suptamentul trebuie să dureze până la dispariția semnelor infecției (ex. febra, leucocitoza) pentru câteva zile.

#### 1.5.9. ANTIBIOTERAPIA ÎN SARCINA

Indicații utile sînt date în tabelul II.20. În ce privește perioada de lactație, se vor evita tetraciclina, streptomicina, cicloserina, trimetoprim, pirimetamina, metronidazol.

### -1.5.10. ANTIBIOTERAPIA LA NOU-NASCUȚI ȘI PREMATUREI

Se recomandă în mod curent (Lang, 1973) benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, oxacilina, ampicilina, carbenicilina, cefalosporine, eritromicina, lincomicina, clindamicina. Cu precauții și numai în indicații deosebite procaimbenzilpenicilina, gentamicina, kanamicina, nistatina, polimixinele, streptomicina. Sînt contraindicate izoniazida, ac. nalidixic, novobiocina, PAS, sulfamide. Dozele sînt 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)

Vîrsta copilului	Proporția 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—12½ ani	2/3

### 1.5.11. ASOCIEREA AB ȘI CT

În principiu, asocierile nu sînt justificate decît în infecții grave. Se recurge la asocieri pentru a realiza lărgirea spectrului de activitate (în infecții mixte), întîrzierea instalării rezistenței, potențarea efectelor antibacteriene. Pentru asigurarea eficienței asocierilor dozele vor fi aceleași ca și în cazul monoterapiei, se aleg substanțe cu aceeași particularități farmacocinetice, se evită substanțele care prezintă rezistență încrucișată. Indicațiile asocierilor sînt redată în tabelul 9. Fîiînd seama de cele 4 grupe de AB în funcție de efectul bacteriostatic și/sau bactericid (vezi

#### Indicațiile asocierilor de AB

(Angelescu, 1976)

- Tratament inițial de „acoperire bacteriologică”, în infecții acute f. severe (numai pînă la izolarea germeului patogen). Septicemii, endocardite bacteriene, bronhopneumonii grave, empieme, peritonite și pelvipertonite acute, otomastoidită gentamicină.
- Tratamentul infecțiilor severe, cu etiologie mixtă (2—3 germeni asociați). Aceleași situații și AB ca mai sus. După izolarea germeilor și antibiogramă se reconstituie și împiedicarea selectării de mutante rezistente. Tbc: HIN + RMP + EMB. Endocardite: Penicilină G + STR (Str. viridans). Ampicilină + gentamicină (enterococ).
- Vindecarea și sterilizarea în boli transmisibile grave sau cronicizate sau cu potențial de cronicizare. Pestă, morvă, tularemie, bruceloză: tetraciclină + streptomycină + cotrimoxazol. Dizenterie cronică: neomicină + furazolidonă oral.
- Tratamentul infecțiilor determinate de germeni cu sensibilitate variabilă. Infecții stafilococice severe, Penicilina G + oxacilina. Tbc: „triplu atac”. Infecții urinare cu gramnegativi de spital: gentamicină (cefalotină, colistină) + cotrimoxazol.
- Prevenirea micozelor postantibiotice. În tratamente cu AB cu spectru larg: tetraciclină (ampicilină) + nistatină.

Tabelul 9

113), există următoarele reguli ale asocierii AB (Rainer, 1962). 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. În orice 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

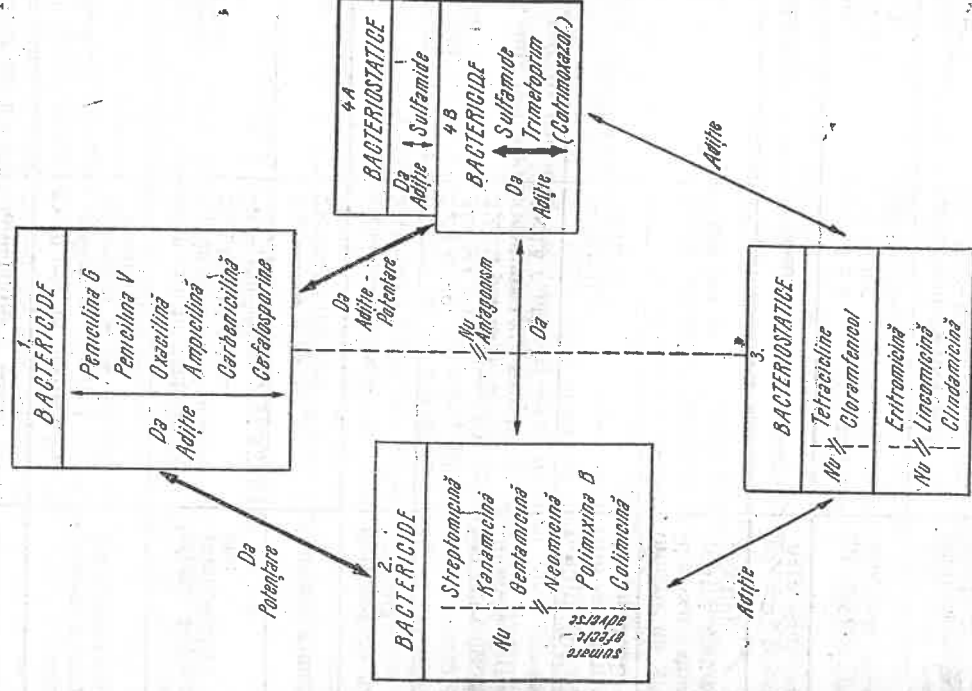


Fig. 1. Asocierea AB și CT (Lang, 1973, modificată).

fi utile unele asocieri de antibiotice, recomandate de Lang (1973) și redate în tabelul 10. În afară de asocierea AB și CT între ele, cunoscând 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)

Tabela

Substanțe	Doze și mod. de administrare	Indicații
Benzilpenicilină Oxacilină	2×10 mil. în perfuzie ra- pidă+ 2×1-2-4 g în inj. i.v. prealabilă	Germeii grampozitivi (stafilococ)
Benzilpenicilină Ampicilină	2×10 mil. în perfuzie ra- pidă+ 2×1-2-4 g în inj. i.v. prealabilă	Germeii gramnegativi (enterobacterii)
Benzilpenicilină Kanamicină sau Gentamicină	2×10 mil. în perfuzie ra- pidă+ 2×0,33-0,5 g i.m. 2×40 mg i.m.	Infecții grave cu germeii grampozitivi sau nega- tivi
Ampicilină Gentamicină	2×1-2-4 g i.v.+ 2×40-80 mg i.m.	Germeii gramnegativi
Ampicilină Oxacilină	2×1-2-4 g i.v.+ 2×1-2-4 g i.v.	Germeii de natură necu- noscută
Cefaloridină sau Cefalotină sau Cefalexină Gentamicină sau Kanamicină	2×2 g i.m. 2-3×4 g i.v. 3×1 g per os+ 2×40 mg i.v. 2×0,5 g i.m.	Germeii de natură necu- noscută
Penicilină Streptomycină	1-5 mil.+ 2×0,5 g	Infecții de gravitate me- die cu germeii sensibili la cele 2 AB
Tetracilină Eritromicină	1 g/zi per os+ 1 g/zi per os	Infecții de gravitate me- die sau după un trat- ment contra germeilor gram- pozitivi
Co-trimoxazol	2×2 compr./zi	Inf. căi. respiratorii, uri- nare, salmoneloze
Carbenicilină Gentamicină sau Polimixină B	2×15 g+ 2×40 mg 2×50 mg	Inf. severe cu <i>Pseudomo- nas, coli, Proteus</i>
Carbenicilină Oxacilină Gentamicină	2×15 sau 3×10 g+ 2-3×1-2 g i.v.+ 2×40 mg i.m.	Septicemie în insuficiența mielei
Tetracilină Gentamicină	1 g/zi+ 80 mg	Germeii gramnegativi. Asocieria neobișnuită dar utilizabilă excepțio- nal
Cloramfenicol Kanamicină	1,5-2 g/zi 0,66-1 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, sînt bine suportate de țesuturi, acționează bactericid, dezvoltă rar rezistență, au spectru de acțiune cît mai larg, nu se absorb în circulația generală, sînt stabile pe plăgi. Se prescriu curent bacitracina, asociată de obicei cu neomicina și polimixina, tirotricina, pristinamicina. Deși gentamicina este prescrisă local, mulți autori consideră că ar trebui să se renunțe la ea, întrucît 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, dermatoze 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  $\mu$ ; c) instalații locale, spălătură prin dren în osteomielită, spălătură continuă a vezicii prin cateter.

### 1.5.13. UTILIZAREA PROFILACTICĂ A AB ȘI CT

Este mult mai puțin recomandabilă, pe criterii științifice, în comparație cu cea curativă. Cu toate acestea, în practică se înfîlesc 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 sînt apariția de tulpini rezistente și de stări de dismicrobism, sensibilitizare, 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 cît 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 poliarticular 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 vizeze respiratorii, administrarea profilactică a AB și CT se va face numai în situații bine justificate (sugari, vîrstnici, cardiaci, pulmonari cronici, cirofici, diabetici).
7. Profilaxia cu AB nu se practică în cursul corticoterapiei de scurtă durată 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, cînd nu se poate face un drenaj bun, în intervenții septice.
9. Profilaxia cu AB și CT nu exclude și nu înlocuiește măsurile de asepse și antisepsie, nu previne infecțiile intrahospitalești. Pentru acti-



Vitatea practică, pe lângă respectarea principiilor de mai sus, sînt utile indicațiile din tabelele 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, angine. Fenoximetilpenicilină, 400 000—800 000 u/zi, 5 zile sau Moldamin, copil 600 000, adolescent 1 200 000 u. La contactă. Protecție f. bună. Nu la adulți cu exsudat faringian negativ.  
*Reinfecții streptococice.* La bolnavi cu RAA, cardită sau nefrită poststreptococice. Moldamin, dozele de mai sus, săptămînal (luni, ani). Se practică numai la copii și adolescenți. La adulți selectiv. Protecție bună.  
*Prevenirea endocarditei bacteriene.* La cardiaci valvulari supuși amigdalectomiei sau extracțiilor dentare. Benzil- sau fenoximetilpenicilină. 3 zile înainte și 3 după intervenție, 800 000—1 600 000 u/zi. Obligatorie la orice vîrstă. Rezultate bune.  
*Difterie. Eritromicina.* 0,05 g/kg/zi, 7 zile. La contactă (copii) nevaccinați Schick-pozitivi. Adulți depistați ca purtători recenți. Protecție bună (uneori).  
*Meningococemie și meningita meningococică.* Fenoximetilpenicilină. 800 000 u/zi, 3 zile. Contactă (copii). Adulți 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), 7 zile. Indicații limitate, în infecții de laborator sau contaminare hidrică certă. Protecție slabă.  
*Holeră.* Tetraciclină. 0,05 g/kg/zi, 4 zile. Contact intim, în mediu epidemic.  
*Pestă (ciumă).* Streptomicină 1 g/zi+tetraciclină 2 g/zi, 5 zile. Contactă. Infecții de laborator. Protecție bună.  
*Morvă.* Sulfadiazină 4 g/zi sau cotrimoxazol 2 g/zi, 5 zile.  
*Tetanoși.* Benzil sau fenoximetilpenicilină, 7 zile, 1 600 000 u/zi+ATPA; (0,5 ml i.m.) sau anatoxină nativă, 0,2 ml/zi, 7 zile. În stări de soc posttraumatic benzilpenicilina+ATPA+ser antitetanic (10 000 u). Pentru plăgi tetanigene, nerezolvate chirurgical, la nevaccinați. Protecție bună. La vaccinați, cînd asanarea chirurgicală este *Btenoragie.* Eritromicină, 2 g/zi, 3 zile. Sau tetraciclină sau lincomicină sau cotrimoxazol. Contactă. Protecție sigură. Nu penicilină.  
*Sifilis.* Benzilpenicilină 1 600 000 u/zi, 14 zile. Contactă. Observare prelungită (clinic și serologic) pentru confirmarea acțiunii profilactice. Protecție bună.  
*Ornitoză.* Tetraciclină 0,05 g/kg/zi, 5 zile. Contactă. Infecții de laborator. Protecție bună.  
*Tîfos exantematic.* Idem.

Tabelul 12

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

- Viroze respiratorii, la bolnavi cu bronhopneumopatie cronică obstructivă. Cotrimoxazol, 1 g/zi, 10—14 zile. Doxiciclină 0,2 g/zi. Tetraciclină 1,5 g/zi. Ampicilină oral, 1 g/zi, 7 zile. Se previn puseurile acute bronșitice care duc la decompensare (cord pulmonar cronic). Rezultate deseori bune. Sulfametina este insuficientă.
- În cursul corticoterapiei 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 boala de bază și starea de rezistență individuală. Pericol de candidoză a mucoaselor, de selecție de germeni rezistenți de spital. Tetraciclina și cloramfenicol contraindicate.
- În boli de sînge (leucemii, agranulocitoză, pancitopenii etc.) de obicei supuse corticoterapiei, Penicilină G, ampicilină, cefalotină. Doze uzuale, 1—3 săptămîni. Obligator în angină ulcero-necrotică de însoțire. În rest indicații selective, existînd pericolele de mai sus.
- Reducerea hiperamoniemiei în precoma și coma hepatică. Neomicină 4—6 g/zi oral. Ampicilină 3 g/zi oral. Prin sonda nasogastrică în toată durata precomei sau comei hepatice. Indicație utilă, rezultate greu de apreciat.

Antibioticele sînt recomandate frecvent, în scop profilactic, în diferite ramuri chirurgicale, pentru prevenirea infectării 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 intestia, 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 (Künin și colab., 1977). 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 oxacilina, 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 oxacilină 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, anaerobi, streptococi din grupul D. Nu există un acord asupra utilității AB în irigarea 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 (Chetlin, Elliot, 1973; Keighley și colab., 1975) sau cefazolină. În *ginecologie* este utilă profilaxia cu AB față de enterobacteriacee, anaerobi, streptococi din grupa D, în histerectomii vaginale, 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 germenilor incriminați, numai la bolnavi cu urocultura pozitivă înainte de intervenție. *Nu se recomandă profilaxia cu AB în chirurgia gastrică, toracică, neurochirurgie, cateterism cardiac, sigmoidoscopie, toracocenteză, paracenteză. În rupturi viscerale*, 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 traumatiche, susceptibile de infecție cu *Staphylococcus aureus*, streptococi din grupa A, *Clostridium*, necesită tratament profilactic cu oxacilină 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-

diate, cu valve implantate sau cu alte suferințe cardiovasculare (ex. cardiopatii congenitale, stenoza 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 oral 500 mg la 6 ore, minimum 4 prize. După o altă schemă se administrează fenoximetilpenicilina oral, 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, 4 milioane unități i.m. sau i.v. sau ampicilina 1—2 g i.m. sau i.v., asociate cu streptomina 1 g i.m., cu 30—60 minute înainte de intervenție. Dozele se repetă după 12 ore. O altă schemă cuprinde ampicilina 3,5 g asociată cu probencid 1 g oral, cu 1—2 ore înainte de operație, apoi ampicilina 15 mg/kg la 6 ore, 4 prize. Se asociază streptomina 1 g i.m. cu o oră înainte de operație și repetată după 12 ore. Streptomina poate fi înlocuită cu gentamicină 1,5 mg/kg i.m.

#### 1.5.14. GREȘELI IN ANTIBIOTERAPIE ȘI CAUZE DE INSUCCES

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

a) D.p.d.v. *bacteriologic* pot exista greșeli în recoltarea materialelor agenților patogeni, apariția de forme persistente, modificarea infecției, suprainfecție, infecție virotică.

b) D.p.d.v. *clinic* se pot, semnala greșeli de diagnostic, existența de focare infecțioase închise (ex. abces), prezența unei insuficiențe circulatorii (ex. colaps), scăderea capacității de apărare, apariția de infecții secundare, toxemie, reacții hiperergice, obstacole pe căi excretorii, prezența de corpi străini (calculi), sechestre, diverse alte particularități (prematuro, nou-născut, vîrstnic, sarcină, tulburări metabolice cronice, boli cașectizante, tulburări sanguine, hepatice etc.). Trebuie gândit mereu că administrarea AB și CT nu exclude asepsia și antisepsia. Plăgile trebuie tratate riguros. Colecțiile purulente trebuie evacuate chirurgical. AB și CT nu pot produce sterilizarea sechestrelor osoase și a calculilor biliari infectați. Obstacolele pe căile de evacuare fiziologice trebuie îndepărtate chirurgical.

c) D.p.d.v. *farmacologic* pot interveni indicații greșite, alegerea AB nepotrivite, dozare insuficientă sau exagerată, tratament tardiv, durată scurtă de administrare, ignorarea particularităților farmacocinetice ale AB ales, asocieri cu efecte antagoniste, apariția de efecte adverse, depășirea termenului de valabilitate pentru AB recomandate, forme farmaceutice preparate greșit. Greșelile menționate pot fi evitate, cel puțin parțial, dacă se ține seama de „cele șapte păcate capitale“ în practica antibioterapiei (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. FARMACOEPIDEMILOGIE

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, minociclina, eritromicina, lincomicina, cloramfenicol; b) AB pentru care se *reduc dozele* sau se măresc intervalele dintre prize, streptomicina, kanamicina, gentamicina, cefaloridina, vancomicina, tetraciclina, polimixina E, unele sulfamide; c) AB care se elimină exclusiv prin urină și *nu se administrează în insuficiența 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, etionamida, pirazinamida, PAS. La bolnavi 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. Ex. clasele furnizează asocierea aminoglicozidelor între ele și asocierea diferitelor substanțe nefrotoxice (aminoglicozide, penicilina în doze mari, cefalosporina, furosemida). Aceste asocieri sînt mai periculoase îndeosebi la vîrstnici, în insuficiența renală latentă, nefroscleroză, în insuficiența cardiacă congestivă, la cei cu leziuni renale, în septicemii cu germeni gram-negativi (Lang, 1973). În cursul antibioterapiei pot apărea suprainfecții bacteriene sau micotice. La apariția lor se oprește medicația inițială și se înlocuiește 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, 103, 552. BODEY G. P., DEERHAKE B. — Appl. microbiol., 1971, 21, 61. BROOKS A. P. — Lancet, 1974, 2, 723. BURKE J. F. — Surgery, 1961, 50, 161. BURTON J. R. — JAMA, 1974, 229, 679. CHETLIN S. H., ELLIOT D. W. — Arch. Surg., 1973, 107, 319. COLVIN R. B. — Ann. Intern. Med., 1974, 81, 404. DRUMMER S. și colab. — N. Engl. J. Med., 1980, 303, 1417. GHEORGHIU GH. și colab. — Produse farmaceutice, 1976, 62. FABRE J. și colab. — Chemotherapie, 1966, 11, 73. GHEORGHIU GH. și colab. — Lancet, 1974, 2, 728. KEIGHLEY M. R. și colab. — Br. J. Surg., 1975, 62, 275. KLASTERSKY J. și colab. — Curr. Ther. Res., 1972, 14, 49. KLASTERSKY J. — Spectrum, 1974, 17, 5. KUNIN C. M. și colab. — JAMA, 1977, 237, 1003. LANG E. — Antibiotherapie, Edit.

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, 820. MAXWELL D. — JAMA, 1974,  
230, 586. MCGOWAN J. E. și colab. — Am. J. Med., 1974, 57, 285. 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., LOPEZ-MAJOR J. F. — Surgery, 1969, 66, 97. REINER R. —  
Antibiotics, Roche, Basel, 1982. ROBLES J. L. — Rev. Farmacia y Bioquímica, 1969,  
31, 36. SOLOMKIN 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.