

# Antibioticele



# Antibiotice

- produși naturali ai fungilor, actinomicetelor și al bacteriilor sau derivați semisintetici/sintetici ce selectiv și în diluții mari omoară sau inhibă creșterea microbilor





# Antibiotice beta-lactamice

## Peniciline biosintetice:

**Benzilpenicilina**

**Benzatin benzilpenicilina  
(extencilina, retarpen)**

**Procain benzilpenicilina  
(bicilinele)**

**Fenoximetilpenicilina  
(ospen)**

## Penicilinele semisintetice izoxazolilpeniciline (antistafilococice)

- oxacilina
- cloxacilina
- flucloxacilina
- dicloxacilina
- nafcilina





# Penicilinele semisintetice



## Aminopeniciline:

- Ampicilină
- Amoxicilină

## Carboxipeniciline:

- Carbenicilină Carfecilină
- Carindacilină Ticarcilină

## Ureidopeniciline:

- Mezlocilină Azlocilină
- Piperacilină

## Aminopeniciline:

- Mecilinam, pivmecilinam,
- temocilina

# Cefalosporinele I generație

## Parenterale:

- Cefazolină

## Enterale:

- Cefalexină
- Cefadroxil

# Cefalosporinele II generație

## Parenterale

- Cefaclor
- Cefuroxim
- Cefamandol
- Cefotetan
- Cefotiam
- Cefonicid
- Cefoxitin
- Loracarbef

## Enterale

- Cefaclor (ceclor)
- Cefuroxim axetil



# Cefalosporinele III generație

## Parenterale

- Ceftriaxon
- Cefotaxim
- Ceftazidim
- Cefoperazonă
- Cefodizim
- Cefpodoxim
- Ceftizoxim
- Cefsulodină
- Latamoxef

## Enterale:

- Cefixim
- Ceftibuten
- Cefpodoxim proxetil

# Cefalosporinele IV generație

- Cefepim
- Cefpirom

# Cefalosporine V generație

- Ceftobiprol      Ceftarolin
- ceftolozan      Cefditoren





# Asocierile de beta-lactamice

## • Carbapenemi

- Imipenem (tienam)
- Meropenem (meronem)
- Biapenem
- Ertapenem
- Faropenem
- Doripenem
- razupenem

## • Monobactami

- Aztreonam
- Carumonam
- Tigemonam



- Amoxicilină+acid clavulanic
  - augmentin, clavomed, amoxiclav, flemoclav
- Ampicilină + sulbactam- sultamicilină
- Ticarcilină + acid clavulanic - timentin
- Cefoperazonă+sulbactam - sulperazon
- Piperacilină + tazobactam;
- Ceftazidim+avibactam – avicaz
- Ceftolozan+tazobactam – zebraxa
- Meropenem+varobactam - vabomer



# Aminoglicozidele

## Macrolidele

- **Cu 14 inele:**
  - **naturale:** eritromicina;
  - **semisintetice:** claritromicina, roxitromicina, fluritromicina, davercina.
- **Cu 15 inele (azalide) :** azitromicina.
- **Cu 16 inele:**
  - **naturale:** spiramicina, josamicina,
  - **semisintetice:** midecamicina rochitamicina

## Ketolidele:

- Telitromicina

## •generația I:

Streptomicină                  Neomicină  
Kanamicină      Paromomicină

## •generația II:

Gentamicină      Tobramicină  
Sisomicină

## •generația III:

Amikacină  
Netilmicină  
Isepamicină



## Lincosamidele

Clindamicină

Lincomicină

## Amfenicolii

- Cloramfenicol

- Cloramfenicol

hemisuccinat

- Tiamfenicol

## Polimixinele

- Polimixină M

- Colistină

## Tetraciclinele

### generația I:

Tetracilină

Oxitetracilină

Rolitetracilină

### generația II:

Doxiciclină Metaciclină

Minociclină

## Ansamicinele

Rifampicină Rifaximină

Rifamicină Rifabutină.

# Glicopeptidele

- Vancomicină      Ristomicină
- Teicoplanină

## Lipoglicopeptidice:

Dalbavancina, oritavancina,  
telavancina, daptomicina  
(gram+ polirezistentă)

## Glicilciclice:

Tigeciclina (gram-  
enterobacteriaceae)

## Macrociclice:

Fidaxomicina (Cl.dificile)

# Poliene

## (antimicotice)

Nistatină      Levorină

Amfotericină B

Grizeofulvină.

Natamicina

## Diverse antibiotice

Cicloserină Capreomicină

Fosfomicină Fuzafungină

Bacitracina Mupirocina

Gramicidina

Acid fuzidic

# Clasificarea antibioticelor după mecanismul de acțiune

**I gr. acțiune asupra peretelui celular (inhibarea sintezei peptoglicanului care este un component esențial al peretelui bacterian):**

- ❖ betalactaminele (penicilinele, cefalosporinele, carbapenemii, monobactamii),
- ❖ glicopeptidele;

**II gr. acțiune asupra membranei citoplasmatică (modifică bariera osmotică a membranei bacteriilor, care pierde constituenți citoplasmatici și mor) :**

- polimixinele;
- aminoglicozidele

**III gr. inhibarea sintezei proteinelor sau funcției ribozomilor prin legarea de subunitățile:**

- ✓ 30S : tetraciline;
- ✓ 50S : cloranfenicol, macrolide, lincosamide;
- ✓ interferența dintre subunitățile 30S și 50S: aminoglicozide

**IV gr. acțiune la nivelul aparatului nuclear prin :**

- inhibarea ARN polimerazei ADN-dependență și blocarea sintezei ARN-mesager urmată de scăderea sintezei proteinelor ribozomale:
- ansamicinele (rifampicina;etc.)

# Mecanismele de acțiune ale antibioticelor



Aminoglicozidele,  
tetraciclinele,  
macrolidele,  
cloramfenicol,  
lincosamidele

ansamicinele

Polimixinele,  
polienele

Penicilinele,  
cefalosporinele,  
glicopeptidele

# Clasificarea după modul de acțiune

**I gr - Antibioticele cu efect bactericid.-** intoxicația ireversibilă a germenilor microbieni la CMI

Acțiunea bactericidă poate fi:

- **Absolută** - afectează germenii atât în stare de repaus cât și în faza de multiplicare:
  - **polimixinele;**
  - **Aminoglicozidele**
  - **ansamicinele**
- **Degenerativă** - afectează germenii numai în faza de multiplicare :
  - ❖ **betalactaminele (penicilinele, cefalosporinele, carbapenemii, monobactamii),**
  - ❖ **glicopeptidele;**

**II gr - Antibioticele cu efect bacteriostatic** - inhibarea multiplicării germenilor cu liza in vivo prin mecanismelor de apărare ale organismului (fagocitoza etc.):

- tetraciclonele,**
- cloranfenicolul,**
- macrolidele,**
- lincosamidele.**



# Clasificarea după spectrul de acțiune

## I gr. - Cu influență preponderentă asupra florei gram-pozitive

- Penicilinele biosintetice;
- macrolidele;
- glicopeptidele;
- izoxazolilpenicilinele;
- azalidele;
- fuzidina;
- lincosamidele;
- cefalosporinele I gen.;

### Spectrul:

**Cocii gram+:** stafilococi; streptococi; enterococi; peptostreptococi; peptococi.

**Cocii gram-:** neiseria (gonococi; meningococi), moraxella

**Bacilii gram+:** bac.antracis; Clostridium perfringens, Clostridium tetani; Clostridium difficile; Corinebacterium diphtheriae; Listeria monocytogenes; Erysipelotrix;

**Spirochete** : treponema palidum; leptospira

**Actinomicete** : actinomyces israeli

**Atipici** (Mycoplasma, legionele, chlamidia) - macrolide, azalide

# II gr. - Cu influență preponderentă asupra florei gram-negative

- polimixinele; aminoglicozidele;
- amino-și carboxipenicilinele; cefalosporinele II gen.

## **Spectrul:**

### **Bacilii gram-;**

E.coli, H.influenzae, Pr.vulgaris și mirabilis, Salmonella spp., Shighella; Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa (bac. piocianic), , Enterobacter; Serația, Citrobacter. Acinetobacter, bac. fragilis

### **cocii gram-;**

### **cocii gram+;**

## **Aminoglicozidele:**

- Brucella;
- Yersinia pestis;
- Francisella tularensis;
- Micobacterium tuberculosis
- Micobacterium avum

## **II gr. - Cu spectru larg de acțiune**

**tetraciclinele;  
cloramfenicolul;  
ansamicinele.**

### **Spectrul:**

- cocii gram+;
- cocii gram-;
- bacilii gram+;
- bacilii gram-;
- riketsiile;
- chlamidiile;
- ureaplasma;
- vibrionii;
- micoplasma;
- protozoare;

## **IV gr. - Cu spectru “ultralarg”**

- ureidopenicilinele;
- monobactamii;
- cefalosporinele gen.III,IV, V;
- carbapenemii;
- asocieri beta-lactamine +inhibitori beta-lactamaze

### **Spectrul:**

- agenți cu polirezistență;
- agenți intraspitalicești (nozocomiali)



# **PENICILINELE NATURALE-**

## **Indicațiile**

### **A. de elecție: (monoterapie)**

- **Infecții streptococice;**
- **erizipel;**
- **pneumonia pneumococică extraspitalicească;**
- **scarlatină;**
- **antrax, difterie, gangrena gazoasă;**
- **sifilis, leptospiroză;**
- **listerioză, boala Lyme (borelioză);**
- **actinomicoză.**

### **B. în doze mari ca monoterapie:**

- **meningita meningococică și pneumococică;**
- **sepsis str.pneumoniae.**

### **C. în asociere cu aminoglicozidele:**

- **septicemiile și endocarditele cu streptococi sensibili.**

### **D. profilaxia antitetanică în traumatologie și infecțiile plăgilor prin mușcături de animale.**

### **E. profilaxia reumatismului.**

# Penicilinele semisintetice - indicațiile

## 1. Grupa oxacilinei –

- infecții cu stafilococi (sigurè sau presupuse) rezistenți la benzilpenicilină;
- infecții grave cu stafilococi penicilinozărezistenți (septicemie, endocardite) în asociere cu aminoglicozide

## 2. Aminopenicilinele

- infecțiile căilor respiratorii superioare și inferioare (otita medie acută, sinusită, acutizarea bronșitei cronice, pneumoniile extraspitalicești);
- infecții urinare extraspitalicești (cistita acută, pielonefrită);
- meningita cu *H.influenzae* sau *L. monocitogenes* (ampicilină);
- endocardita (ampicilină+streptomycină sau gentamicină);
- infecții intestinale: salmoneloză, șigeloză (ampicilina);
- ulcer gastric și duodenal (amoxicilina);
- profilaxia endocarditei.

# Penicilinele semisintetice - indicațiile

## 3. Carboxipenicilinele

- Carbenicilina și ticarcilina în infecțiile nosocomiale cu *Ps.aeruginosa* în asociere cu aminoglicozidele de generația II-III, fluorchinolonele.
- Ticarcilina/clavulanat în infecțiile grave, preponderent nosocomiale:
  - infecțiile căilor respiratorii inferioare;
  - infecțiile urinare complicate;
  - infecțiile intraabdominale;
  - infecțiile bazinului mic;
  - infecțiile pielii și țesuturilor moi;
  - infecțiile oaselor și articulațiilor;
  - sepsis.

## 4. Ureidopenicilinele :

- Infecțiile cu *Ps.aeruginosa* (în asociere cu aminoglicozidele).
- Piperacilina/tazobactam în infecțiile grave, preponderent nozocomiale:
  - infecțiile căilor respiratorii inferioare;
  - infecțiile pielii și țesuturilor moi, inclusiv - piciorul diabetic;
  - infecțiile intraabdominale;
  - infecțiile bazinului mic și complicațiile septicopurulente după naștere;
  - infecțiile biliare, peritonita biliară, abces hepatic;
  - infecțiile urinare (complicate, pe fondal de cateter permanent);
  - infecțiile pe fondal de neutropenie și stări imunodeficitare.

# REAȚIILE ADVERSE ALE PENICILINELOR

## Reacțiile alergice

- urticarie, eritem cutanat (cele mai frecvente, circa 60% din totalul reacțiilor alergice);
- erupții purpurice, erupții buloase, reacții cutanate grave de tipul Stevens-Johnson (sunt rare);
- reacții de tip boala serului, edem angioneurotic, febră, reacții pulmonare infiltrative cu eozinofilie, nefrită interstițială, tumefiere articulară (se întâlnesc rar);
- șocul anafilactic

## Reacțiile cauzate de acțiunea antibacteriană

- superinfecția cu agenți rezistenți la peniciline (Pseudomonas, E.coli, Proteus, B.fragilis) sau candidoze;
- reacția de bacterioliză (acutizare, Herkheimer)
- **Dereglările dispeptice** – greață, vomă, diaree, enterite, disbacterioză intestinală.

## Reacțiile la administrarea parenterală:

- i/m – dureri, afectarea nervilor periferici (pareze, paralizii), necroză aseptică;
- la administrarea endolumbală – hiperreflexie, vomă, rigiditate musculară și convulsii;
- i/v – flebite și tromboze.

## Alte efecte nedorite

- Benzilpenicilina în doze mari pot avea acțiune iritantă asupra SNC;
- carboxipenicilinele pot provoca dereglări electrolitice (hipernatriemie, hipopotasiemie), creșterea transaminazelor, nefrite interstițiale, convulsii la doze mari;
- anemie, leucopenie (mai des la preparatele semisintetice).

# Efecte secundare

## Rash cutanat



## Sindrom Stivens-Jonson



### Stevens-Johnson Syndrome (SJS)



SJS is also known as erythema multiforme major. Mucosal involvement is prominent

Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis may overlap, as seen here



Bullae involving 10% of body surface

Maculo-papules

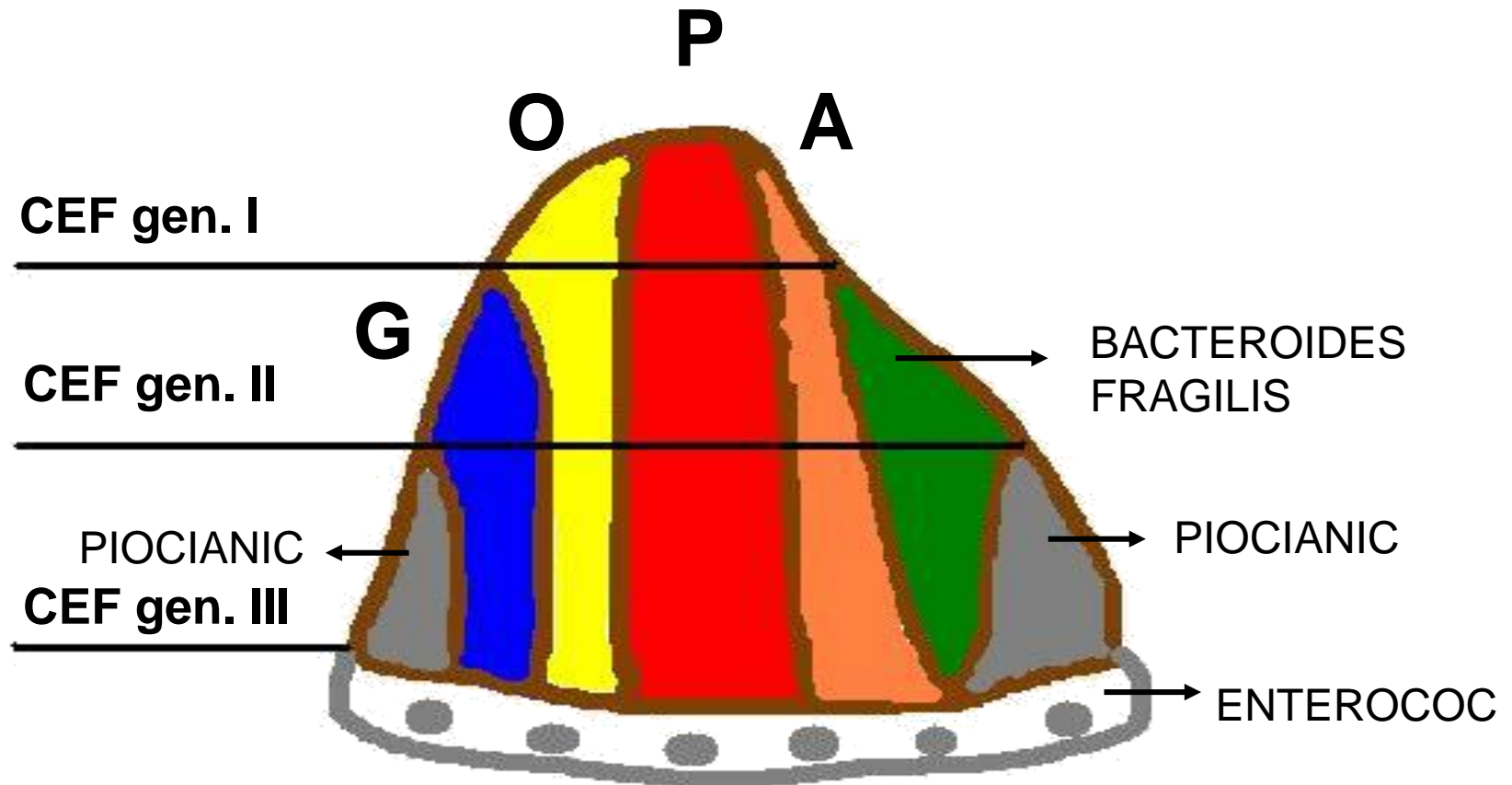
# Dermatita buloasă acută – sindromul Lyella



# Candidoza mucoaselor



# “CACIULA CIOBANULUI”



**SPECTRUL ANTIBACTERIAN AL CELOR 3 GEN. DE CEF**



# Cefalosporinele - indicațiile

## Cefazolina

- profilaxia perioperatorie în chirurgie;
- infecțiile pielii și țesuturilor moi;
- infecțiile respiratorii și urinare (actualmente nu se consideră argumentată, datorită răspîndirii tulpinilor rezistente);

## Cefalexina

- tonsilite și faringite streptococice (ca preparat de alternativă);
- infecțiile pielii și țesuturilor moi extraspitalicești de gravitate ușoară și medie.

## Cefalosporine II generație

### • Parenterale:

- pneumonia extraspitalicească ce necesită spitalizare;
- infecțiile pielii și țesuturilor moi extraspitalicești;
- infecțiile urinare (pielonefrită de gravitate medie și gravă);
- profilaxia perioperatorie în chirurgie.

### • Perorale:

- infecțiile căilor respiratorii superioare și inferioare (otita medie acută, sinusita acută, acutizarea bronșitei cronice, pneumonia extraspitalicească);
- infecțiile urinare (pielonefrita de gravitate ușoară și medie, pielonefrita la gravide și femeile care alăptează, cistita acută și pielonefrita la copii).

# Cefalosporinele III gen - indicațiile

## Cefotaxim, ceftriaxon

- a) infecțiile extraspitalicești (gonoree, otita medie acută- ceftriaxon);
- b) infecțiile grave extraspitalicești și nosocomiale:
  - infecțiile căilor respiratorii inferioare;
  - infecțiile oaselor și articulațiilor;
  - infecțiile bazinului mic;
  - meningita;
  - infecțiile pielii și țesuturilor moi;
  - infecțiile intraabdominale;
  - salmoneloza generalizată;
  - sepsis.

## Ceftazidim, cefoperazona

- a) infecțiile grave extraspitalicești și nozocomiale de diferită localizare cu *Pseudomonas* sau *Acinetobacter*;
- b) infecțiile pe fondalul neutropeniei și imunodeficienței.

## Cefixim, ceftibuten

- a) infecțiile urinare (pielonefrita de gravitate ușoară și medie, pielonefrita la gravide și femeile care alăptează, cistita acută și pielonefrita la copii);
- b) etapa perorală a terapiei în trepte, în diferite infecții grave extraspitalicești și nosocomiale cu bacterii gram-negativ după atingerea efectului stabil de la utilizarea preparatelor parenterale;
- c) infecțiile căilor respiratorii superioare și inferioare (nu se recomandă ceftibutenul în cele de etiologie pneumococică).

## Cefoperazonă+sulbactam

- a) infecțiile grave preponderent nosocomiale provocate de germenii cu polirezistență sau infecții mixte:
  - infecțiile căilor respiratorii inferioare;
  - infecțiile intraabdominale;
  - infecțiile bazinului mic;
  - infecțiile urinare complicate;
  - sepsis.
- b) infecțiile pe fondalul neutropeniei și imunodeficienței.

# Cefalosporinele - indicațiile

## IV –V generație - Cefepim, cefpirom

a) infecțiile grave, preponderent nosocomiale, provocate de germenii cu polirezistență:

- infecțiile căilor respiratorii inferioare (pneumonia, abcesul pulmonar, empiemul pleurei);
- infecțiile intraabdominale;
- infecțiile urinare complicate;
- infecțiile pielii și țesuturilor moi;
- infecțiile oaselor și articulațiilor;
- sepsis.

b) infecțiile pe fondalul neutropeniei și imunodeficienței.

# REAȚIILE ADVERSE ALE CEFALOSPORINELOR

## Reacții alergice:

- de tip anafilactic;
- febră, hiperemie, edem;
- erupții cutanate însoțite de prurit;
- sindromul Stevens-Johnson (vezicule, descuamarea epitelului).

## Dereglări hematologice

- anemia hemolitică autoimună;
- hipoprotrombinemie cu hemoragii (cefamandol, cefoperazona, cefotetan, latamoxef).

**Nefrotoxicitatea** cefalosporinelor este mică, dar poate fi potențată la asocierea cu alte preparate nefrotoxice (aminoglicozide, polimixine, furosemid etc.)

## Dereglări digestive

- stază biliară (dureri în hipocondriul drept, în regiunea epigastrică, grețuri, vomă, anorexie - ceftriaxon);
- colită pseudomembranoasă (prin superinfecția cu *Clostridium difficile*).

## Disbacterioză și suprainfecție

- superinfecția cu bacteriile gram-pozitive (în primul rând enterococi, stafilococi).

## Reacții locale

- dureri și infiltrate la administrarea i/m;
- flebite la administrarea i/v.

# **CARBAPENEMII**

**Indicațiile** - Infecții grave, preponderent nosocomiale, provocate de germeni cu polirezistență și mixte:

- **pneumonie, abscese pulmonare, empiemul pleurei;**
- **infecții urinare cu complicații;**
- **infecții intraabdominale;**
- **infecții ale bazinului mic;- sepsis;**
- **infecțiile pielii și țesuturilor moi;**
- **infecțiile oaselor și articulațiilor (numai imipenem);**
- **endocardită (numai imipenem);**
- **infecțiile bacteriene la pacienții cu neutropenie; meningită (numai meropenem).**

## **Reacțiile adverse:**

- **grețuri, vomă, diaree, creșterea enzimelor hepatice (incidența până la 5%), diaree;**
- **erupții cutanate (1-1,5%); reacțiile alergice pot fi încrucișate cu penicilinele;**
- **la bolnavii cu insuficiență renală administrarea dozelor mari de imipenem poate provoca convulsii (imipenem);**

# MACROLIDELE - indicațiile

- **infecțiile căilor respiratorii superioare (faringita, tonsilita, sinusita acută, otita medie acută);**
- **infecțiile căilor respiratorii inferioare (bronșite cronice, BPCO, pneumonia extraspitalicească, inclusiv atipică);**
- **difteria (îndeosebi la purtători); tusea convulsivă, eritrasma; antraxul,**
- **infecțiile cavității bucale (periodontita, periostita);**
- **infecțiile pielii și țesuturilor moi;**
- **gastroenterita cu campilobacter (eritromicina);**
- **ulcer gastric și duodenal (claritromicina);**
- **infecțiile urinare sexual transmisibile (clamidioza, sifilis limfograduloma etc.);**
- **toxoplasmoza (spiramicina, josamicina, azitromicina);**
- **criptosporidoza (spiramicina, roxitromicina);**
- **boala Lyme (azitromicina);**
- **listerioza, actinomicoza;**
- **infecțiile cu micobacterii (M.avium) la bolnavii cu SIDA (claritromicina, azitromicina);**
- **infecțiile cu Propionibacterium acnes (eritromicina, azitromicina);**
- **profilaxia endocarditei bacteriene, inclusiv în stomatologie (azitromicina, claritromicina);**
- **profilaxia tusei convulsive la persoanele ce au contactat cu bolnavii (eritromicina);**
- **profilaxia reumatismului (eritromicina în alergie la peniciline);**
- **sanarea purtătorilor de meningococ (spiramicina);**
- **decontaminarea intestinului înainte de intervenții pe intestinul gros (eritromicina+kanamicina).**

# MACROLIDELE – reacțiile adverse

- **Efect prokinetic (eritromicina)**
- dereglări dispeptice – epigastralgie, anorexie, grețuri, vomă, diaree, meteorism;
- au fost semnalate cazuri de acțiune hepatotoxică cu hepatită colestatică și creșterea enzimelor hepatice.
- **Prelungirea intervalului Q-T pe ECG**
- **SNC: amețeli, dereglări auditive (doze mari eritromicină)**
- **Local: flebite, tromboflebite (i/v)**
- rar – colită provocată de Clostridium difficile.
- rareori – reacții alergice: erupții cutanate, edem Quincke.

# MACROLIDELE – reacțiile adverse

- **Efect prochinetic (eritromicina)**
- **dereglări dispeptice – epigastralgie, anorexie, grețuri, vomă, diaree, meteorism;**
- **au fost semnalate cazuri de acțiune hepatotoxică cu hepatită colestatică și creșterea enzimelor hepatice (eritromicina, claritromicina).**
- **SNC: amețeli, dereglări auditive (doze mari eritromicină)**
- **rar – colită provocată de Clostridium difficile.**
- **rareori – reacții alergice: erupții cutanate, edem Quincke.**



# LINCOSAMIDELE

## Indicațiile

- tonsilite, faringite streptococice;
- infecțiile căilor respiratorii inferioare (pneumonia prin aspirație, abcesul pulmonar, empiemul pleurei);
- infecțiile pielii și țesuturilor moi, inclusiv piciorul diabetic;
- infecțiile oaselor și articulațiilor;
- infecțiile intraabdominale (peritonită, abces);
- infecțiile bazinului mic (endometrită, anexită, salpingooforită, abces negonoreic al tubilor și ovarelor, pelviocelulită, infecții vaginale anaerobe postoperatorii);
- toxoplasmoză (clindamicina în asociere cu pirimetamina);
- vaginoza bacteriană (topic);
- acnee vulgare (topic);
- malaria tropicală rezistentă la clorochină (clindamicina).

## Reacții adverse:

- dereglări dispeptice (dureri abdominale, grețuri, vomă, diaree);
- colita pseudomembranoasă;
- reacții alergice: erupții cutanate, însoțite de eritem, prurit;
- rar poate apărea neutropenie, trombocitopenie.

# Colita pseudomembranoasă

## Pseudomembranous Ulcerative Colitis



*C. difficile*  
overgrowth

# AMINOGLICOZIDELE - indicațiile

**Tratament empiric (cel mai frecvent în asociații):**

- **infecțiile grave cu bacili gram- negativ sensibili;**
- **artrită septică;**
- **meningită și osteomielită posttraumatică și postoperatorie;**
- **infecții grave cu bac.piocianic (cu peniciline, cefalosporine, inclusiv la bolnavii febrili, leucopenici, cu rezistență micșorată);**
- **infecții cu enterococ (cu benzilpenicilină, ampicilină, vancomicină);**
- **infecții stafilococice penicilinorezistente (cu oxacilină și similare);**
- **sepsis de etiologie necunoscută;**
- **profilaxia și tratamentul infecțiilor abdominale și pelvine în asociate cu antibioticele active împotriva Bac.fragilis;**
- **pielonefrite;**
- **pneumoniile nozocomiale (cu o cefalosporină);**
- **picioar diabetic;**
- **tratamentul și profilaxia infecțiilor oftalmice (kanamicina);**
- **Streptomicina – tuberculoză, tularemie; bruceloză; pestă; endocardită enterococică (în asociere cu peniciline).**
- **decontaminarea intestinului în intervențiile planice pe intestinul gros (neomicina, kanamicina cu eritromicina)**

# Aminoglicozidele – reacțiile adverse

## Ototoxicitate - leziuni cohleare și vestibulare.

- aminoglicozidele cumulează în perilimfa urechii interne, cu acțiune toxică asupra epiteliului nervos cohlear și vestibular;
- kanamicina și amikacina provoacă îndeosebi tulburări cohleare;
- streptomicina și gentamicina – vestibulare;
- tobramicina - tulburări cohleare și vestibulare în raport egal;

## Nefrotoxicitate - incidența 2-10%.

- antibioticele diminuează filtrarea glomerulară și afectează celulele tubulare proximale, datorită inhibării fosfolipazei necesare pentru formarea prostaglandinelor
- riscul crește odată cu prezența leziunilor renale preexistente, vârsta înaintată, asocierea cu alte remedii nefrotoxice (vanconicina, cefalosporine, amfotericina B, polimixină);

## Bloc neuromuscular

- blocul neuromuscular este cauzat de inhibiția eliberării acetilcolinei din terminațiile presinaptice și reducerii reactivității postsinaptice;
- miastenia gravis, hipocalciemia marcată, asocierea miorelaxantelor cresc riscul blocului. Calciul este antagonist în acest caz.

**SNC** – cefalee, somnolență, parestezii, convulsii, fibrilații musculare

## Reacții alergice

- erupții cutanate, febră, eozinofilie

# TETRACICLINELE - indicațiile

- **infecțiile cu clamidii (tracom, psitacoza, uretrite, prostatite, cervicite);**
- **infecții cu micoplasme;**
- **boala Lyme, tifosul recurent;**
- **riketsioze;-**
- **zoonoze bacteriene (bruceloza, leptospiroza, antrax, tularemie, pestă);**
- **infecțiile căilor respiratorii inferioare (acutizarea bronșitei cronice, pneumonia extraspitalicească, inclusiv atipică);**
- **infecții intestinale (holera, iersinioza);**
- **infecții ginecologice (anexita, salpingooforita etc.);**
- **acnee vulgară și rozacee;**
- **infecția plăgilor după mușcătura animalelor;**
- **infecții oftalmice;**
- **infecțiile urinare sexual transmisibile (sifilis, la alergia la peniciline);**
- **actinomicoza;**
- **ulcer gastric și duodenal;**
- **profilaxia malariei tropice.**

# TETRACICLINELE – reacțiile adverse

tubului digestiv, pot fi:

- fenomene de iritație gastrică și intestinală – pirozis, greață, vomă, dureri epigastrice, diaree,;
- fenomene de disbacterioză intestinală și infecții enterice cu *Pseudomonas*, *Proteus*, stafilococi, *Candida* și alte bacterii rezistente la tetracicline;
- din cauza iritării mucoasei bucale - stomatite ulceroase;
- pot favoriza carență de vitamine.

Acțiunea hepatotoxică (pe fundal de afecțiuni preexistente).

- dozele mari, steatoză hepatică;
- cazuri de necroză hepatică

Acțiunea nefrotoxică este mai frecventă la tetraciclinele naturale:

- tubulopatie proximală de tip sindrom Fanconi cu poliurie, polidipsie, proteinurie și aminoacidurie, glucozurie, acidoză, grețuri și vome;
- asocierea tetraciclinelor cu diureticele poate duce la retenția azotului;
- balanța azotată, crește azotul neproteic în ser și eliminarea urinară de azot, se produce pierdere în greutate – fenomene atribuite inhibării anabolismului proteic;
- - la bolnavii cu insuficiență renală fenomene toxice, inclusiv afectarea toxică a rinichiului cu degenerescența grasă a celulelor tubulare;
- - la gravide fenomene de insuficiență hepato-renală cu icter, acidoză, retenție azotată și șoc.

# TETRACICLINELE – reacțiile adverse

## Oasele și dinții.

- ❖ cumulează în țesuturile calcificate, unde formează chelați cu ortofosfatul de calciu;
- ❖ depunerea în oase poate provoca inhibarea creșterii copiilor, ireversibilă la tratamentul îndelungat cu doze mari;
- ❖ depunerea în dinți produce colorarea în brun a dinților, cu hipoplazia smalțului dentar.
- ❖ la sugari poate crește presiunea lichidului cefalorahidian cu bombarea fontanelor. Din aceste motive tetraciclina sunt contraindicate la femeile însărcinate și copiii mai mici de 8, chiar 12 ani.



# TETRACICLINELE – reacțiile adverse

## Fotosensibilizarea.

- provoca fenomene de fotosensibilizare la razele solare și ultraviolete mai ales la persoanele blonde;
- - reacțiile fototoxice sunt însoțite uneori de febră mare.

## Dereglările vestibulare.

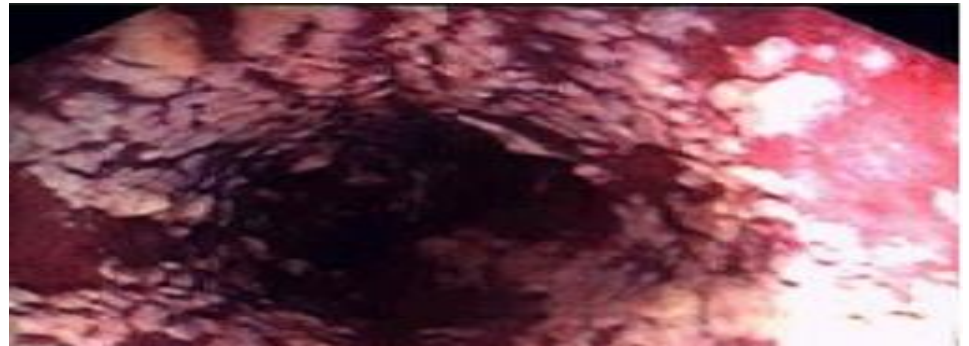
dereglări vestibulare însoțite de vertijuri, greață, vomă

## Acțiunea toxică locală asupra țesuturilor.

- ✓ administrarea intravenoasă a - tromboze venoase;
- ✓ injectarea intramusculară provoacă acțiune iritantă locală dureroasă.

## Diverse:

- suprainfecții (candidomicoze, enterite stafilococe și pseudomembranoase);
- efect antianabolic;
- leucocitoză, trombocitopenie (tratament îndelungat);
- reacții alergice (dermatite, edem Quincke, febră, reacții anafilactoide).





# Amfenicolii - indicațiile

**Cloramfenicolul trebuie utilizat ca antibiotic de rezervă în tratamentul unor infecții grave, când preparatele antibacteriene mai puțin toxice sunt ineficiente sau contraindicate:**

- **abcese cerebrale provocate de Bacteroides fragillis și alte microorganisme sensibile;**
- **tratamentul de urgență al febrei tifoide provocate de Salmonella tiphy (nu este avantajos la purtătorii de Salmonella tiphy);**
- **meningite provocate de H. influenzae, Neisseria meningitidis, Str.pneumoniae;**
- **abcese cerebrale (cu bacterii anaerobe);**
- **laringotraheite (la copii),**
- **pneumonii (la adulți) cu H. influenzae;**
- ***Alte indicații:s***
- **almoneloza provocată de Salmonella paratyphi A;**
- **febra Qu provocată de Coxiella burnetii;**
- **erlichioza provocată de Ehrlichia canis;**
- **septicemii de origine abdominală (uneori în asociere cu amikacina);**
- **tifosul exantematic,**
- **bruceloza (ca alternativă la tetraciline în cazurile când tetracilinele sunt contraindicate).**

# Amfenicolii – reacțiile adverse

## Acțiunea toxică asupra hematopoezei

- deprimarea reversibilă a măduvei osoase cu anemie, leucopenie și trombocitopenie.
- deprimarea hematopoezei cu pancitopenie – anemie aplastică, leucopenie sau agranulocitoză, trombocitopenie;
- anemie hemolitică - în prezența deficitului de glucozo-6-fosfatdehidrogenază..

## Dereglări digestive

- dispeptice- inișialla grețuri, vomă, diaree; disbacterioză cu candidoza mucoaselor (în special a cavității bucale și a vaginului);
- rectocolita pseudomembranoasă survine foarte rar.

## Dereglări neurologice

- complicații neuropsihice de ordin toxic prin nevrită optică, polinevrite, mai rar – confuzie mintală, delir.

## La nou-născuți - “sindromul cenușiu”

- - simptomele clinice ale “sindromului cenușiu”: vomă, anorexie, hipotermie, tahipnee, cianoză cu culoarea cenușie a pielii, letargie;

## Cauzate de acțiune antibacteriană:

- Reacția de bacterioliză (Hercsheimer)

# ANSAMICINELE

**Spectrul antibacterian include:**

- **Micobacterii** - Mycobacterium tuberculosis, micobacterii atipice de diverse tipuri,
- **coci gram-pozitiv** – stafilococi (inclusiv meticilinorezistenți), pneumococi (inclusiv tulpinile polirezistente), streptococi,
- **coci gram-negativ** – meningococi, gonococi,
- **Bacili gram pozitiv** : Clostridium spp., Bacillus anthracis.
- **Brucella spp.**,
- **M/O atipice** -Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila,
- **Mai puțin sensibile sunt unele bacterii gram-negativ.**

# **ANSAMICINELE - indicațiile**

- **tuberculoză pulmonară și extrapulmonară (în asociere cu alte preparate antituberculoase);**
- **lepră (în asociere cu dapsona);**
- **infecții stafilococice (endocardită, osteomielită, artrita septică) în asociere cu alte antibiotice;**
- **bruceloză (în asociere cu doxiciclina);**
- **pneumonie cu Legionella (în asociere cu macrolide);**
- **pentru profilaxia meningitei meningococice (la persoanele ce s-au aflat în contact cu bolnavii sau pentru sterilizarea purtătorilor N. meningitidis).**

# ANSAMICINELE

## Reacțiile adverse

- **afectarea toxică a ficatului** cu creșterea transaminazelor, hiperbilirubinemie;
- **dereglări dispeptice** – grețuri, vomă, diaree, anorexie, dureri abdominale;
- **reacții alergice** – urticarie, edem Quincke, artralгии, febră;
- **din partea SNC** – cefalee, ataxie, dezorientare, confuzie;
- **din partea rinichilor** – nefrită interstițială;
- **reacții imunoalergice** – trombocitopenie, anemie hemolitică.

# GLICOPEPTIDELE - indicațiile

- infecțiile provocate de *S.aureus* OSSA și ORSA;
- infecțiile stafilococice în alergie la  $\beta$ -lactamine;
- infecțiile grave cu *Enterococcus* spp., *B.cerreus*, *F. meningosepticum*;
- endocardita infecțioasă, provocată de *str.bovis* în alergie la  $\beta$ -lactamine;
- endocardita infecțioasă, produsă de *E. faecalis* (în asociere cu gentamicina);
- meningita provocată de *Strp. pneumoniae*, rezistentă la peniciline;

Tratamentul empiric al infecțiilor grave de etiologie stafilococică presupusă:

- endocardita infecțioasă a valvei tricuspidae sau protezate (în asociere cu gentamicină);
- sepsis asociat cateterului; meningita posttraumatică sau postoperatorie (în asociere cu cefalosporinele gen. III sau fluorchinolonele);
- peritonită în dializa peritoneală;
- febra neutropenică (la insuficiența terapiei inițiale).
- intern în colita pseudomembranoasă cu *Cl.difficile*;
- profilaxia infecției plăgilor în intervenții ortopedice și cardiocirurgicale (în pericol de ORSA)
- profilaxia endocarditei la pacienții cu risc major.

# GLICOPEPTIDELE

## Reacțiile adverse:

- tromboflebite (flebite locale);
- reacții alergice (eritematoase și urticariene, febră, frison, sindrom Stevens-Djonson, șoc anafilactic);
- oto- și nefrotoxicitate;
- leucopenie, neutropenie (agranulocitoză), anemie, trombocitopenie, eozinofilie;
- Sindromul “omului roșu”

# Sindromul “omului roșu” Vancomiicna





# Polimixinele - indicațiile

## Polimixina M topic-

### Topic:

- otita externă;
- ulcere corneene și alte infecții oculare superficiale (în deosebi, provocate de bac. piocianic);
- profilaxia și tratamentul infecțiilor pielii cu germeni sensibili;
- înainte, în timpul și după intervențiile chirurgicale – reduce infectarea plăgii.
- aerosol- infecții traheo-bronșice cu germeni gram-negativ (în primele zile);
- Intrarahidian - în meningita cu bac.piocianic;
- oral: - dispepsiile colibacilare la sugari și copii;- dizenteria baciliară acută și cronică.

## **Polimixina B**

- Parenteral –infecții grave cu bacilii gram-negativ sensibili (rezistenți la aminoglicozide, fluorchinolone, cefalosporine,).

## **Colistina**

- Pneumoniile provocate de Ps.aeruginosa la copii cu mucoviccidoză
- Maladii provocate de bacilii gram- cu polirezistență la alte antibiotice

# Polimixinele - reacțiile adverse

foarte toxice mai ales la utilizarea sistemică

- **nefrotoxicitate** - proteinurie, cilindrurie și hematurie, apoi (cu mărirea dozei) scade filtrarea glomerulară și crește azotemia. hiponatriemie, hipokaliemie, hipocloremie
- **neurotoxicitate** - parestezii periorale, vertij, tulburări de vedere, instabilitate vasomotorie, stare confuzivă;
- **paralizia musculaturii striate** cu oprirea respirației datorită blocării plăcii terminale motorii,;
- **acțiune iritantă locală, reacții meningiale** la introducerea intrarahidiană;
- rar **reacții alergice**.

# Fuzidina - indicațiile

- procese provocate de agenți microbieni gram-pozitiv, în special stafilococi, streptococi;
- osteomielită (acută și cronică), artrite septice,
- infectarea protezelor și remediilor de osteosinteză;
- septicemie stafilococică; infecții ale pielii și țesuturilor moi;
- colită pseudomembranoasă și diaree asociată cu *Clostridium difficile*;
- topic, sub formă de unguent (în asociere cu glucocorticoizi) în dermatoze infectate.

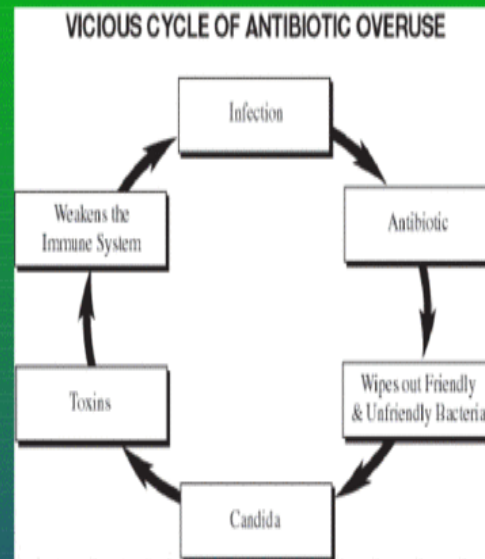
# Fuzidina - reacțiile adverse

- incidența 10-20%;
- tubul digestiv intensitate ușoară sau medie
- grețuri, vome, dureri abdominale, diaree, creșterea tranzitorie a transaminazelor, stază biliară, icter;
- reacții alergice, eozinofilie,
- Rar - trombocitopenie;
- i/v. - flebite, tromboflebite

# Rezistența antibacteriilor



## • Automedicatia



## • Patologia iatrogena postantibiotica



# REZISTENȚA MICROBIANĂ

Naturală și dobândită;

- **De tip streptomicinic „sau brusc step”** - se caracterizează prin mutații după una sau două contacte cu antibioticul și nu depinde de doza lui (e caracteristică pentru streptomicină, rifampicină, novobiocină., macrolide, fuzidină);
- **De tip penicilinic lent, "multiple step“** - se caracterizează prin mutații multiple cu majorarea dozei (e caracteristică pentru peniciline, cefalosporine, tetraciclone, cloramfenicol, polimixine, vancomicină);
- **Cromozomială** - transferul materialului genetic încadrat în cromozomi prin intermediul mutațiilor spontane sau depresiei genelor ce controlează sinteza de enzime;
- **Extracromozomială** - informația despre rezistență se conține în plasmide- elemente de ADN, care cuprind factori S, responsabili de rezistență. Se transmite între aceleași tulpini de germeni sau la tulpini diferite, dar limitat între germenii, aparținând la specii sau genuri diferite.

# REZISTENȚA MICROBIANĂ

## Mecanismele de apariție sau biochimice

- 1. Microorganismele produc enzime care inactivează antibioticul:**
  - beta-lactamazele inactivează penicilinele și cefalosporinele;
  - acetilazele, adenilazele, fosforilazele – aminoglicozidele;
  - **macrolidfosfotransferaza** -macrolide
- 2. M/o modifică permeabilitatea prin sisteme transportoare. (glicopeptidele);**
- 3. La m/o se produce alterarea locului de acțiune pentru antibiotic (macrolide, aminoglicozide, tetraciclone, ansamicine).**
- 4. La m/o se formează căi metabolice modificate ce le permite a evita reacțiile inhibate de antibiotic.**
- 5. M/o produc enzima modificată capabilă să îndeplinească funcția metabolică proprie, care este puțin afectată de antibiotic.**
- 6. M/o dezvoltă pompe de eflux ce expulzează antibioticul din celula bacteriană (macrolidele, tetraciclonele)**

# Mecanismele genetice ale rezistenței

- **Conjugarea** - proces sexual de transmitere a materialului genetic la contactul direct prin intermediul punților plasmatiche. Rezistența apare repede și poate fi chiar polirezistență:
- **transformarea** - procesul de transmitere a materialului, ce conține ADN de la celulele lezate de recipienți. În acest caz pot fi transmise molecule întregi de ADN sau fragmente;
- **traducerea** - transmisia materialului genetic, ce determină rezistența, (fragmente mici ale genomului) prin intermediul bacteriofagilor.



# Căile de combatere a rezistenței

- sinteza și utilizarea de antibiotice noi rezistente la enzime (peniciline și cefalosporine de gen. III și IV, aminoglicozide semisintetice);
- sinteza de substanțe care inactivează enzimele microbiene, relevând efectul antibioticului (acidul clavulonic, sulbactamul etc.);
- Sinteza de noi clase de antibiotice;
- utilizarea de doze majore;
- excluderea antibioticelor din administrare pentru o anumită perioadă de timp (6-12 luni);
- interzicerea administrării locale neargumentate a antibioticelor.

# OMS agenții patogenici cu rezistență periculoasă

## I gr. – cu un grad foarte mare de rezistență

- *Acinetobacter baumannii* - rezistent la carbapenemi
- *Pseudomonas aeruginosa* – rezistent la carbapenemi
- *Enterobacteriaceae* - rezistent la carbapenemi, ce produc beta-lactamaze cu spectru larg

## II gr.- cu un grad mare de rezistență

- *Enterococcus faecium*- rezistent la vancomicină
- *Staphylococcus aureus* – rezistent la meticilină, moderat rezistent la vancomicină
- *Helicobacter pylori* – rezistent la claritromicină
- *Campylobacter* spp.- rezistent la fluorchinolone
- *Salmonellae* - rezistent la fluorchinolone
- *Neisseria gonorrhoeae*, - rezistent la cefalosporine, fluorchinolone

## III gr. – cu un grad moderat de rezistență

- *Streptococcus pneumoniae* - nesensibil la penicilină
- *Haemophilus influenzae* - rezistent la ampicilină
- *Shigella* spp. - rezistent la fluorchinolone

# Antibioticele antistafilococice

- **Staphylococcus aureus**

## **sensibil la meticilină:**

- I linie: oxacilină, dicloxacilină, flucloxacilină, cefazolină
- De rezervă: Vancomicină, cefalosporină gen.III-IV, clindamicină, eritromicină

## **rezistent la meticilină:**

- I linie: Vancomicină
- De rezervă: teicoplanină, fluorochinolone (levofloxacină, moxifloxacină) rifampicină, linesolid

## **Rezistenți la vancomicina**

- Linesolid, eperesolid

# Antibioticele efective în infecții gram-negative

## **Pseudomonas aeruginosa**

- I linie: Peniciline antipseudomonas, cefalosporine III-IV gen. (+aminoglicozidă în infecții grave,, ciprofloxacină (infecții urinare)
- De rezervă: Aztreonam sau imipenem (+aminoglicozidă în infecții grave), ceftazidimă + aminoglicozidă, ciprofloxacină + penicilină antipseudomonas sau aminoglicozidă (infecții grave);

## **Haemophilus influenzae**

- I linie: Ceftriaxon sau cefotaxim, cloramfenicol, amoxicilină-clavulanat
- De rezervă: Doxiciclină, cefuroxim axetil, ciprofloxacină, aztreonam, azitromicină

# Antibioticele efective în infecții gram-negative

## Enterobacter spp

- I linie: Aminoglicozide, imipenem Penicilină cu spectru lărgit,
- De rezervă: fluorchinolone, cefalosporine IV și V generație;

## Proteus mirabilis și vulgaris

- I linie: aminoglicozide, cefalosporine gen.III
- De rezervă: Amoxicilină-clavulanat, aztreonam, imipenem, fluorchinolone;

## Serratia

- I linie: Imipenem, cefoxitină, cefotetan sau cefalosporină gen.III, penicilină cu spectru lărgit + aminoglicozidă
- De rezervă: ampicilină, cloramfenicol aztreonam, penicilină antipseudomonas+inhibitori beta-lactamaze

# Asocierea antibioticelor

## Criteriile de asociere:

**Spectrul de acțiune** (acțiunea sinergică pe un agent concret sau lărgirea agenților ce pot fi curinși de asociere);

**Mecanismul de acțiune și efectul antibacterian;**

**Reacțiile adverse posibile** (neadecvate asocierile cu efecte adverse similare sau potențial toxic major).

# Clasificarea după modul de acțiune

**I gr - Antibioticele cu efect *bactericid*.**- intoxicarea ireversibilă a germenilor microbieni la CMI

Acțiunea bactericidă poate fi:

- **Absolută** - afectează germenii atât în stare de repaus cât și în faza de multiplicare:
  - **polimixinele;**
  - **Aminoglicozidele**
  - **ansamicinele**
- **Degenerativă** - afectează germenii numai în faza de multiplicare :
  - ❖ **betalactaminele (penicilinele, cefalosporinele, carbapenemii, monobactamii),**
  - ❖ **glicopeptidele;**

**II gr - Antibioticele cu efect *bacteriostatic*** - inhibarea multiplicării germenilor cu liza in vivo prin mecanismelor de apărare ale organismului (fagocitoza etc.):

- tetraciclonele,**
- cloranfenicolul,**
- macrolidele,**
- lincosamidele.**

# Indicațiile asocierii antibioticelor

## 1. Tratamentul empiric (agentul nu este cunoscut)

- infecțiile grave – inițial până la izolarea, identificarea și stabilirea sensibilității

## 2. Infecțiile multimicrobiene:

- Peritonita prin perforație intestinală;
- Endometrita; - Infecții posthisterectomice (agenți gram- și anaerobi);
- Bolnavi cu neutropenie (prin citotoxice anticanceroase) – infecții cu bacterii endogene (E.coli, Klebsiella, Pr.mirabilis, Ps.aeruginosa, Staph.aureus).

## 3. Potențarea efectului antibacterian față de un anumit agent:

- Endocardita enterococică și cu Str.viridans;
- Tuberculoza; - inf. Grave cu Ps.aeruginosa;
- Inf. Cu Staph. Aureus și Staph. Epidermidis

## 4. Preîntâmpinarea rezistenței bacteriene:

- tuberculoza; - inf. Cu H.pylori; - inf cu stafilococi



# Asocierile antibioticelor

## Cele mai efective și recomandate:

- beta-lactaminele + aminoglicozidele;

## Permise (pentru lărgirea spectrului):

- Beta-lactamine + macrolide, lincosamide;
- Aminoglicozide+ fluorchinolone, co-trimoxazol;
- Macrolide, lincosamide+ fluorchinolone, co-trimoxazol;
- Tetraciline,cloramfenicol + macrolide, lincosamide;
- Tetraciline,cloramfenicol + fluorchinolone, co-trimoxazol;
- Aminoglicozide + tetraciline, cloramfenicol;
- Beta-lactamine + fluorchinolone;
- Între beta-lactamine.

## Asocieri antagoniste,nerecomandabile:

- Beta-lactamine + tetraciline, cloramfenicol;

## Asocieri interzise:

- Aminoglicozode + polimixine;
- Tetraciline + cloramfenicol;
- Macrolide +lincosamide;

# **REAȚIILE ADVERSE ALE antibioticelor**

- **1. Intoleranță la locul administrării (oral, i/m; i/v; intrarahidian; intraperitoneal etc.);**
- **2. TOXICE (nefrotoxicitate; hepatotoxicitate; ototoxicitate; neurotoxicitate; medulotoxicitate etc.);**
- **3. ALERGICE (generale; cutaneo-mucoase; pulmonare; renale; hematologice; șoc anafilactic etc.);**
- **4. BIOLOGICE (dismicrobisme; suprainfecții);**
- **5. BACTERIOLOGICE (fenomenul Herxheimer; șoc endotoxic);**
- **6. METABOLICE (dismetabolisme; hipo- și avitaminoze);**
- **7. EMBRIOTOXICITATE, TERATOGENITATE, FETOTOXICE;**
- **8. LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI;**
- **9. INTERFERENȚA IMUNITĂȚII POSTINFECȚIOASE (recăderi; reinfecții; cronicizare);**
- **10. INTERFERENȚE MEDICAMENTOASE (cu solvenții; cu alte antibiotice, cu alte medicamente).**



**Vă dorim să selectați cât mai rațional  
antibioticele**