

ANTIBIOTICE

Sunt medicamente cu acțiune toxică asupra diverselor microorganisme patogene (bacterii, rickettsii, fungi, protozoare) și asupra helminților.

Antibiotice

Sunt produse de microorganisme sau sunt sintetizate după modelele compușilor naturali. Cele mai multe provin din mucegaiuri din genurile *Penicillium*, *Streptomyces*.

Chimioterapice de sinteză

Sunt molecule concepute și obținute prin sinteză (sulfamide, izoniazidă, trimetoprim, chinolone etc).

Mod de acțiune:

-bactericid – lezarea ireversibilă, letală a germenilor bacterieni la concentrații minime inhibitorii (CMI) de antibiotic sau chimioterapic:

-acțiune bactericidă absolută interesează și germenii în repaus (polimixine),

-acțiune degenerativ bactericidă – este operantă asupra germenilor în faza de multiplicare, cu metabolism activ (peniciline, cefalosporine);

-bacteriostatic – inhibarea multiplicării germenilor, care apoi sunt distrusi în timp, in vivo, prin intervenția mecanismelor de apărare ale organismului (sulfamide, tetraciclone, cloramfenicol, eritromicină etc.).

Unele bacteriostatice au proprietăți bactericide la concentrații de câteva ori mai mari decât CMI.

Clasificarea agenților bactericizi

- Agenții cu acțiune bactericidă se pot împărți în 2 grupe
- -agenți care produc **liza bacteriilor direct proportional cu concentrația lor** (aminoglicozide, chinolone).

Viteza și extinderea efectului bactericid crește cu concentrația de antibiotic.

-agenți care **lizeaza bacteriile funcție de timp** (beta-lactami, vancomicina).

Activitatea bactericidă continuă mai mult timp comparativ cu concentrații serice mai mari decât CMB.

Concentrațiile agenților care au efect bactericid dependent de timp și care nu au efect postantibiotic **trebuie menținute în jurul CMI în intervalul dintre doze.**

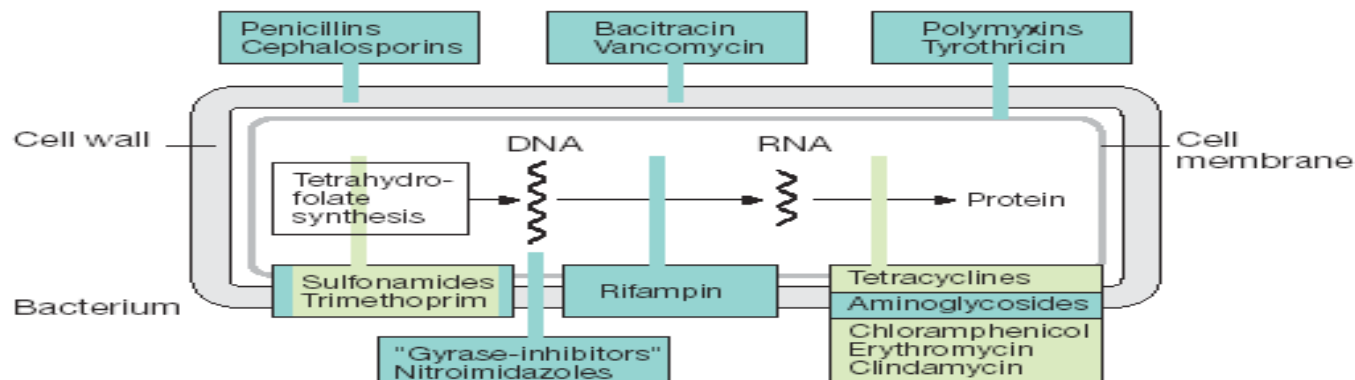
Efectul postantibiotic

- Este întâlnit la **aminoglicozide, fluorochinolone, unele antituberculoase**
- Se caracterizează prin menținerea efectului antibacterian câțva timp după ce CMI în plasmă a scăzut la concentrații subinhibitorii.
- Este datorat împiedicării sintezei proteinelor bacteriene și permite administrarea acestor medicamente la intervale de timp mai mari decât cele determinate de concentrația plasmatică eficace.

Mecanisme de acțiune

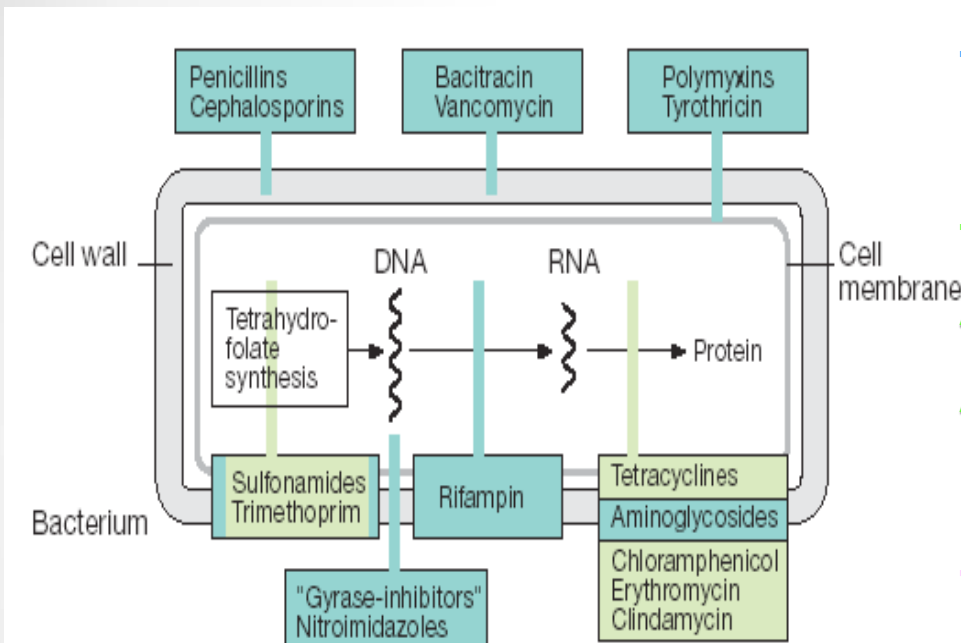
Mecanisme de acțiune la nivelul celulei bacteriene:

- acțiuni asupra peretelui bacterian – inhibarea sintezei peptidoglicanului care intră în constituția peretelui bacterian: betalactamine, vancomicina;
- acțiuni asupra membranei citoplasmatică – modificarea barierei osmotice a membranei bacteriilor gram-negativ, cu pierderea constituenților citoplasmatici și moartea bacteriei: polimixine;
- inhibarea sintezei proteice ribozomale prin legarea de subunitatea ribozomală:
 - 30S: tetracicline;
 - 50S: cloramfenicol, macrolide, lincosamide;
 - interferența dintre subunitățile 30S și 50S: aminoglicozide;



Mecanisme de acțiune

Mecanisme de acțiune la nivelul celulei bacteriene:



-acțiuni la nivelul aparatului nuclear
prin:

-inhibarea ARN polimerazei

ADN-dependentă și blocarea sintezei

ARNm cu scăderea sintezei

proteinelor ribozomale: rifampin;

-inhibarea ADN girazei bacteriene,
enzimă care supraspiralizează ADN,
blocând diviziunea celulară:

acid nalidixic și fluorochinolonele;

-acțiune competitivă cu metabolizii
omologi: co-trimoxazol.

Rezistența la antibiotice

Reprezintă capacitatea microorganismelor patogene de a se menține în stare activă și de a se multiplica în prezența antibioticelor și chimioterapicelor antibacteriene.

Poate fi:

- naturală - este un fenomen determinat genetic, ce aparține unor tulpini sau specii microbiene (rezistența bacililor gram negativ la penicilina G);
- dobândită – poate fi de natură genetică sau nu; cea dobândită genetic se datorește unor mutații cromozomiale sau apariției de plasmide.

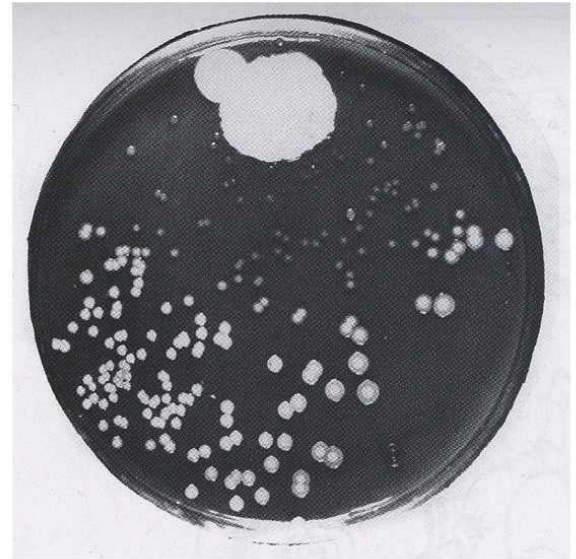
I. ANTIBIOTICE BETA-LACTAMICE



The discovery of penicillin

The fungal contaminant later identified as *Penicillium notatum* inhibits the growth of *Staphylococcus*

Fleming A
Nobel Lecture (1945)



I. ANTIBIOTICE BETA-LACTAMICE

- 1. PENICILINE**
- 2. CEFALOSPORINE**
- 3. MONOBACTAMI**
- 4. CARMABEPENEMI**

1. PENICILINE



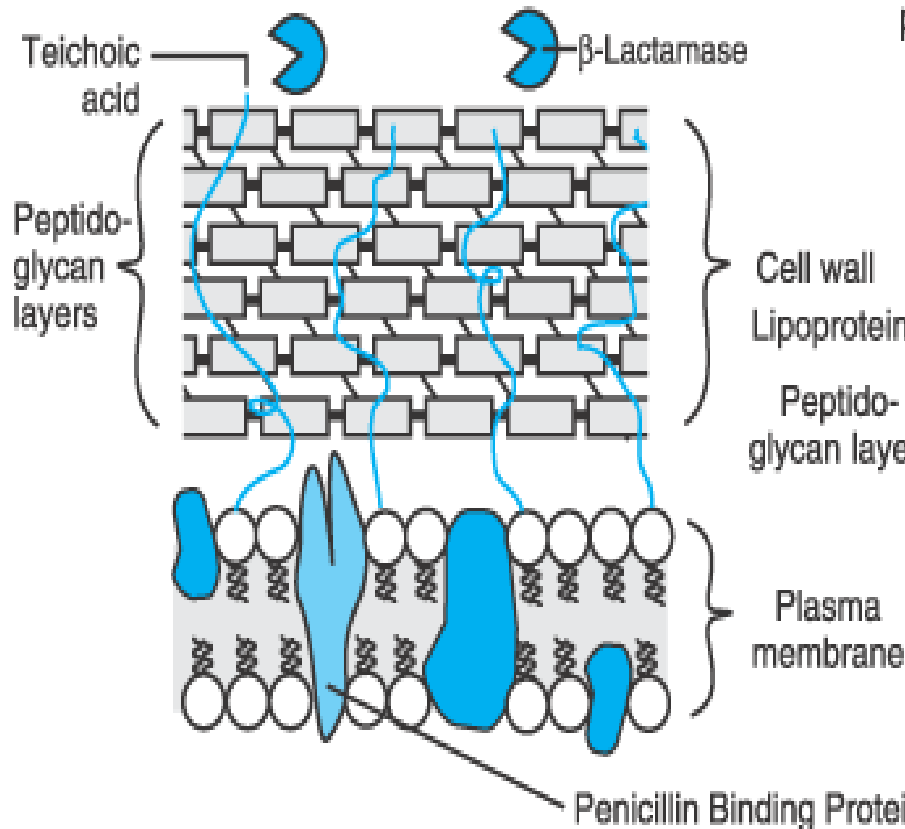
- **Naturale sau semi-sintetice**
- **Mecanism: inhiba sinteza stratului de peptidoglicani din peretele bacterian**
- **Active doar daca exista o sinteza active a peretelui bacterian**

1. PENICILINE

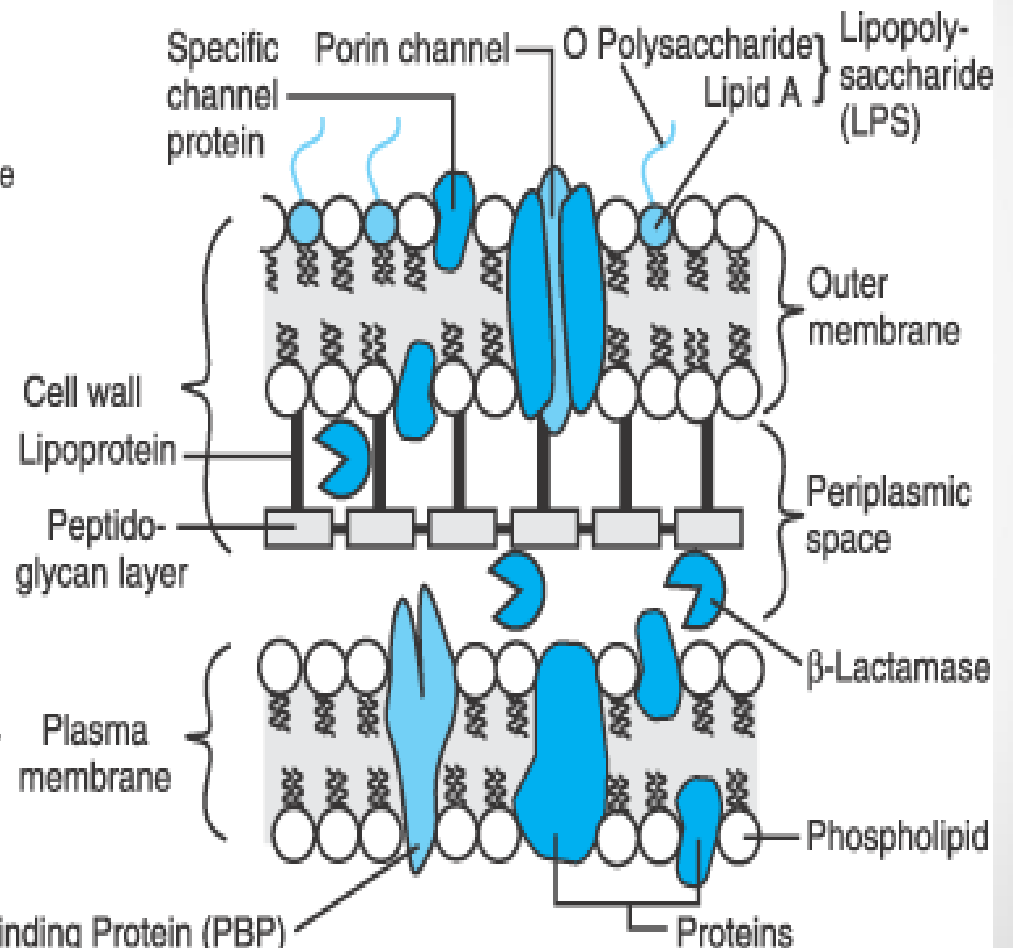


- Coci Gram pozitivi si negativi
- Bacteriile Gram negative au o membrana PL care impiedica actiunea peniclinelor clasice

Gram Positive



Gram Negative



1. PENICILINE



Clasificare:

A. SPECTRU INGUST:

- BENZILPENICILINA-PENICILINA G
- BENZATIN PENICILINA
- PROCAIN PENICILINA
- FENOXIMETILPENICILINA

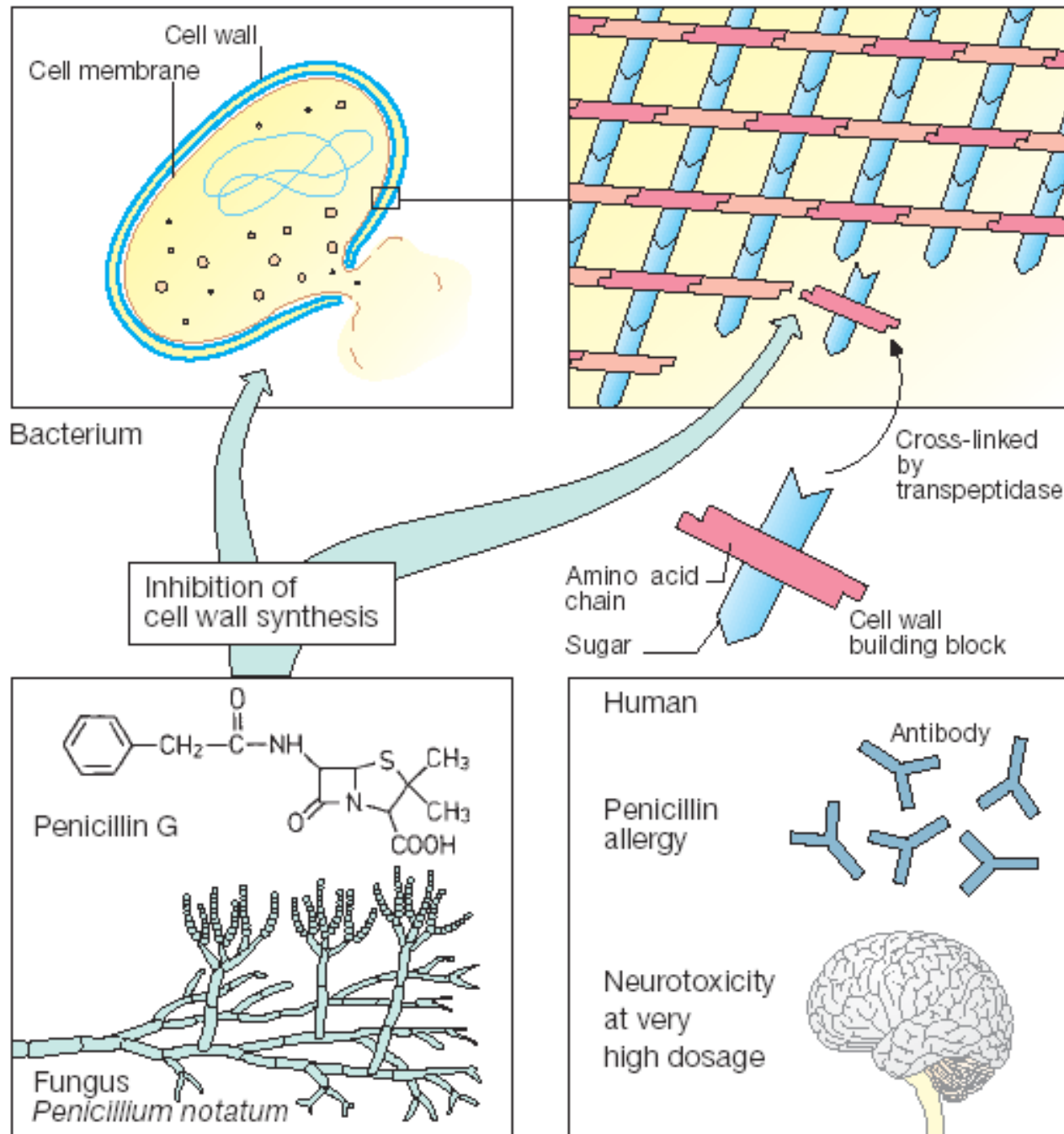
- **BENZILPENICILINA-PENICILINA G**

-**spectru**: in special gram pozitivi (**pneumococi, streptococi, stafilococi..**) si o parte dintre cei gram negativi (**gonococi, meningococi, enterococi**);
spirochetae (treponema palidum),

- **Administrare** exclusiv injectabila;
- flacoane 400 000UI, 300 000UI, 1 000 000UI, 5 000 000UI
- Echivalenta 1g=1 670UI
- Adult: 1-2 000 000 UI/zi, la 6h → 10-20 mil UI/zi (ex. Endocardita)
- Copii: 400000UI la fiecare 6 h
- **Efecte adverse:** reactii de hipersensibilitate: urticarie, febra, artralгии, rash, angioedem, reactii anafilactice;
- Rar convulsii, efecte adverse hematologice
- Reactia HERXHEIMER-la pacientii cu sifilis, prin liza masiva a treponemelor



PenicilinaG:



- **Ex. Prescriptie:**

Dg: Pneumonie acuta bacteriana dreapta

Rp/Penicilina G 1000 000 UI

Flacoane XX

DS inj im 1 fl dizolvat in ser fiziologic la 6 ore

→ PROCAIN PENICILINA- flacoane 600000 UI; INJ IM
Eg. Faringita streptococica i.m. 600.000 U.I./ zi, 10 zile
-uretrita gonococica i.m. 4,8 mil U.I./zi
-sifilis 1.200.000 U.I./zi, 10 zile

→ BENZATIN PENICILINA-flacoane 1200000 UI; 2400000ui INJ IM
Eg. Faringita streptococica. 1200000UI im doza unica
- sifilis 2.400.000 U.I./la 4-5 zile, 2-3-5 doze
-profilaxia RAA-1.2 mil/sapt

→ FENOXIMETILPENICILINA oral; cpr 200000UI
-2 cpr la 6h-faringita, otita, sinuzita

1. PENICILINE



B. PENICILINE REZISTENTE LA BETA-LACTAMAZA-ANTISTAFILOCOCCICE

-OXACILINA cps 250/500mg; fl 500mg/1g;

2-12g/zi, la 4-6 h

-NAFCILINA- im/iv 0,5-1 g la fiecare 4 – 6 h

-METICILINA

Efecte adverse: reacții alergice, hepatice, nefrita
intrastitiale-meticilina

-rar convulsii la doze mari

1. PENICILINE



B. PENICILINE REZISTENTE LA BETA-LACTAMAZA-ANTISTAFILOCOCCICE

Exemplu:

Dg: Celulita mana stanga

Rp/ OXACILINA 0.5g

Cps xx

DS intern 1cpr la 6 ore, zile

1. PENICILINE



C. PENICLINE CU SPECTRU LARG-AMINOPENICILINE

-AMPICILINA:

- cps 0.5/1g; fl 1g

-Oral 500mg la 6h

-Inj im/iv 1g la 6h

-infecții respiratorii, biliare, urinare

Efecte adverse: digestive, reacții alergice

1. PENICILINE



C. PENICLINE CU SPECTRU LARG-AMINOPENICILINE

-AMPICILINA –asociata cu inhib. de betalactamaza

***Ampicilina+sulbactam 250+125mg/500+250mg**

***Ampicilina +acid clavulanic-cpr
500/875mg+125mg (Augmentin); flacoane 1g
(Ampiplus)**

1. PENICILINE



C. PENICLINE CU SPECTRU LARG-AMINOPENICILINE

-AMOXICILINA: cps 250/500mg, la 8h

Dg: Bronista cronica acutizata

Rp/ Amoxicilina 0.5g

Cps XV

Ds int 1 cps la 8 ore

....

1. PENICILINE



D. PENICILINE ANTIPSEUDOMONAS

-CARBENICILINA flacoane 1/5g la 6 h, iv

Efecte adverse: reactii alergice, nefrita interstitiala, convulsii, accidente hemoragice (datorita actiunii antiagregante plachetare si cresterii timpului de sangerare)

1g contine 4.7mEq Na!-tulburari hidroelectrolitice

2. CEFALOSPORINE

2. CEFALOSPORINE

- **CLASIFICARE:**

Prima generatie

- Cefadroxil, cefalexina oral.
- Cephalotin, cefapirină, cephazedon, cephazolin – parenteral
- Cefradin, cephatrizin – oral si parenteral

! intens active pe Gram pozitivi si moderat pe Gram negativi

Prima generatie

- -foarte active asupra cocilor Gram pozitiv (pneumococi, streptococi, stafilococi, inclusiv penicilinazo - pozitiv);
- -coci gram negativ: meningococul foarte sensibil, gonococul mai puțin sensibil,
- -coci anaerobi (Peptococcus, Peptostreptococcus) sunt uzual sensibili,
- -bacili gram pozitiv: bacilul difteric, Cl. perfringens,
- -bacili gram negativ: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Moraxella catarrhalis sunt relativ sensibili
- Sunt sensibile la beta-lactamazele produse de bacilii gram negativ, care sunt rezistenți la aceste antibiotice.
- Nu sunt distruse de penicilinaza stafilococică.
- **Rezistenti:** stafilococii meticilino-rezistenți, Pseudomonas aeruginosa, Proteus indol – pozitiv, Enterobacter, Bacteroides fragilis, Listeria.

Generatia a doua

- [Cefaclor](#), [Cefonicid](#), [Cefprozil](#), [Cefuroxime](#) -Zinnat, Zinacef, [Cefuzonam](#),
- Cefalosporine de generatia a doua cu activitate antianaeroba:
- [Cefmetazole](#), [Cefotetan](#), [Cefoxitin](#), [cefbuperazone](#), [cefmetazole](#), [cefminox](#), [cefotetan](#) (Cefotan), [cefoxitin](#), [Cefotiam](#).
- **Gram-positivi:** mai putin decat gen I.
Gram-negativi: mai mult decat gen. I: HEN
([Haemophilus influenzae](#), [Enterobacter aerogenes](#)
[Neisseria](#))

Cefalosporine din generatia a 3-a

- [Cefcapene](#), [Cefdaloxime](#), [Cefdinir](#), [Cefditoren](#), [Cefetamet](#), [Cefixime](#), [Cefmenoxime](#), [Cefodizime](#), [Cefotaxime](#), [Cefovecin](#) (Convenia), [Cefpimizole](#), [Cefpodoxime](#), PECEF), [Cefteram](#), [Ceftamere](#), [Ceftibuten](#), [Ceftiofur](#), [Ceftiolene](#), [Ceftizoxime](#), [Ceftriaxone](#).
- Sunt mai puțin active față de germeni gram pozitivi, dar sunt eficace față de mulți bacili gram negativ, îndeosebi enterobacterii, inclusiv tulpini multirezistente, de exemplu *Serratia marcescens*, *Proteus indol* pozitiv
- In vivo au acțiune slabă asupra bacililor dizenterici și salmonelilor deoarece sunt hidrolizate de beta-lactamaza cromozomială produsă de acestea

Cefalosporine din generatia a 3-a

Actiune antipseuodomonas: [Cefoperazone](#) (Cefobid), [Ceftazidime](#) (Meezat, Fortum, Fortaz).

- Oxacefemi: [latamoxef](#) (moxalactam)

- **Gram-pozitivi:** activitate redusa
- **Gram-negativi:** active, in special in infectiile intraspitalicesti,
- Penetreaza SNC-utilitate in meningita cu penumococi meningococci, H, influenzae, E.coli, Klebsiella si gonococ rezistent la penicilina

Generatia a 4-a

- Sunt active față de germeni secretori de beta-lactamaze îndeosebi enterobacteriacee și bacterii gram-pozitiv (*S. aureus*, *S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Pseudomonas aeruginosa*, inclusiv unele tulpini rezistente la cefalosporine din a 3-a generație.
- **Sunt rezistente la toate cefalosporinele următoarele bacterii:**
 - *S. pneumoniae* rezistent la penicilină
 - *S. aureus* metilicilino- rezistent
 - *S. epidermidis* metilicilino-rezistent și alți stafilococi coagulazo-negativ
 - *Enterococcus*
 - *L. monocytogenes*
 - *Legionella pneumophila*
 - *Legionella micdadei*
 - *C. Difficile*
 - *Campylobacter jejuni*
 - specii de *Acinetobacter*.

Generatia a 4-a

- [Cefclidine](#), [cefepime](#), [cefluprenam](#), [cefoselis](#), [cefozopran](#), [cefpirome](#), [cefquinome](#) These cephems are also sometimes grouped with fourth-generation cephalosporins:
- **Gram-positive:** They are extended-spectrum agents with similar activity against Gram-positive organisms as first-generation cephalosporins.
Gram-negative: Fourth-generation cephalosporins are [zwitterions](#) that can penetrate the [outer membrane](#) of Gram-negative bacteria.
- They also have a greater resistance to β -lactamases than the third-generation cephalosporins. Many can cross the [blood-brain barrier](#) and are effective in [meningitis](#). They are also used against [*Pseudomonas aeruginosa*](#).
- Zwitterion -is a neutral [molecule](#) with a positive and a negative [electrical charge](#), though multiple positive and negative charges can be present.

Generatia a 5-a

- [Ceftobiprole](#), [ceftaroline](#), [ceftolozane](#)
- [Ceftobiprole](#) –foarte active anti Pseudomonas si mai putin susceptibil la dezvoltarea rezistetei
- [Ceftaroline](#)
- [Ceftolozane](#) –utilizat pentru infectiile intra-abdominale complicate sau infectiile complicate de tract urinar
- Ceftolozane se asociaza cu inhib. [De](#) β -lactamaza [tazobactam](#), in scopul eficientei impotriva germenilor multirezistenti

- Mecanismele rezistenței bacteriilor la cefalosporine:
- -permeabilitatea scăzută a membranei celulare externe pentru cefalosporine,
- -modificarea unor PBP care sunt ținte pentru cefalosporine (pneumococi rezistenți la cefalosporine din generația a 3-a),
- -inactivarea antibioticului către beta-lactamaze bacteriene care hidrolizează inelul beta-lactamic.
- Cefalosporinele din generația a 3-a sunt mai rezistente la hidroliza prin beta-lactamaze produse de bacterii gram negativ decât cefalosporinele din prima generație

- Mecanismele rezistenței bacteriilor la cefalosporine:
- Germeni ca *Citrobacter freundii*, *Morganella*, *Serratia*, *Providencia* și *Pseudomonas aeruginosa*, care induc cromozomial (tip 1) beta-lactamaze la cefalosporine de generația a 2-a și a 3-a sunt rezistenți.
- **Cefalosporinele din generația I sunt sensibile la beta-lactamaze produse de bacili gram-negativi, dar sunt rezistente la penicilinaza stafilococică.**

Farmacocinetică

→ Deși stabile la acidul clorhidric, multe cefalosporine se absorb puțin din intestin, fiind ineficace pe cale orală.

→ Excepție fac cefadroxil, cefalexina, cefatrizina, cefradina din generația a I-a, cefaclor, cefotiam hexetil, cefuroxima axetil, loracarbef din generația II-a, ceftibutenul, cefixima, cefetametul pivoxil, cefpodoxima proxetil din generația a III-a care sunt active pe cale orală.

→ Celelalte cefalosporine se administrează parenteral – i.m., i.v.

Farmacocinetică

→Difuzează larg în țesuturi și lichidele organismului.

→Pătrund în miocard, lichid pericardic, secreții bronșice, lichid peritoneal, oase, lichid sinovial, miometru, concentrații mari în bilă.

→Trec bariera placentară.

→Cefalosporinele din generația a 3-a administrate sistemic pătrund relativ ușor în umorile apoase și la nivel ocular.

→Cefalosporinele din prima și a doua generație nu trec prin meningele neinflamate și realizează concentrații mici în LCR.

→Cele din generația 3-a și 4-a pătrund bine prin meningele inflamate (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, cefepima, ceftizoxima).

→ $T_{1/2}$ variază de asemenea de la scurt, de 0,6 –0,9 ore (cefalotina, cefamandol), până la 7 ore pentru ceftriaxonă.

→Cefalosporinele orale au un $T_{1/2}$ relativ lung.

Majoritatea cefalosporinelor se elimină urinar prin filtrare glomerulară și prin secreție tubulară.

Efecte adverse

- reacții alergice diverse ca anafilaxie, bronhospasm, urticarie, erupții maculo-papuloase, febră; ele pot fi încrucișate cu reacțiile de hipersensibilitate la peniciline.**
- Cefalosporinele se evită la bolnavi cu antecedente alergice de tip imediat, dar pot fi folosite la cei cu reacții alergice întârziate (erupții cutanate).**
- unii agenți pot fi nefrotoxici:cefaloridină, cefalotina în doze mari mai ales la pacienți în vârstă;**
- test Coombs pozitiv direct și indirect la doze mari de cefalosporine, hemoliza este mai rară,**
- ocazional creșteri trecătoare ale transaminazelor și fosfatazei alcaline,**

Efecte adverse

- diaree la cefoperazonă,**
- intoleranță la alcool pentru cefalosporine care conțin grupare metiltiotetrazolică (cefamandol, cefotetan, moxalactam, cefoperazona),**
- acțiune iritantă locală, cu durere la locul injectiei, tromboflebită la injectarea i.v.,**
- accidente hemoragice prin hipoprotrombinemie (grupul ce conține în formulă metiltiotetrazol cefamandol, cefmetazol, cefotetan, cefoperazona) sau prin trombocitopenie,**
- cefalosporine din generația a doua și în particular a treia sunt ineficiente împotriva microorganismelor gram pozitiv, în special stafilococi rezistenți la meticilină și enterococi, deci microorganismele rezistente, ca și fungii, adesea proliferază și pot induce suprainfecție.**

Caracteristici farmacologice ale agenților specifici

Cefalosporine din prima generație

Cefalotina este activă îndeosebi față de stafilococ auriu și pneumococ.

Se administrează mai ales i.v. în infecții severe cu stafilococ secretor de beta-lactamază.

Pneumococii rezistenți la penicilină sunt rezistenți și la cefalotină.

E. coli, Klebsiella pneumoniae și Proteus mirabilis sunt obișnuit sensibili.

Doze 1 – 2 g la intervale de 4 – 6 ore i.v. sau i.m.

Cefazolina are spectru antimicrobian asemănător cefalotinei,

Se utilizează în infecții cu K. pneumoniae, infecții stafilococice sau streptococice la persoane cu reacție de hipersensibilizare ușoară la penicilină, dar nu cu antecedente de șoc anafilactic.

-inj. i.m. (mai puțin dureros) și i.v. 0,5 – 2 g la 6 – 12 ore.

Cefalexina se administrează oral 0,25 – 0,5 g la 6 ore.

Cefadroxil derivat de cefalexină. Se administrează oral 1 – 2 g/zi în 1 – 2 prize.

Cefradina poate fi administrat oral, i.m., i.v. 0,25 – 0,5 g la 6 ore. Este mai puțin activă față de stafilococi.

Cefalosporine din generația a 2-a

Cefamandol

Este activ față de coci gram pozitiv (pneumococ, streptococ piogen, stafilococ auriu, stafilococ epidermidis), bacili gram negativ ca E.coli, K. pneumoniae, proteus mirabilis, cât și față de unele tulpini de Proteus indol pozitiv, Citrobacter, Providencia, H. influenzae.

Sunt rezistenți: stafilococ rezistent la meticilină, Listeria, Pseudomonas. Inactiv pe cale orală.

Se injectează i.m., i.v. 0,5 – 1 g la 4 – 8 ore.

Foarte rar se produc hemoragii prin tulburări de coagulare (se administrează fitomenadion). Fenomene de tip disulfiram la asocierea cu alcoolul.

Cefuroxima

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

Indicată în infecții cu stafilococi sensibili, H.influenzae, pneumonii cu K. pneumoniae, infecții urinare, infecții cu enterobacteriacee, infecții chirurgicale.

Oral: cefuroximă axetil 125 – 500 mg de 2 ori/zi.

Se administrează și i.v. sau i.m.

Cefoxitina

**Inactivă oral, difuziune bună în țesuturi după administrarea i.m.
Eliminare renală predominant nemodificată.**

Spectru antibacterian

coci gram pozitiv: pneumococ, gram negativ: gonococ,

bacili gram negativ: coli, proteus mirabilis

bacterii anaerobe: B. fragilis, Peptostreptococcus, Cl. perfringens.

Indicată în infecții mixte cu aerobi și anaerobi.

Doza: 1 – 2 gla 8 ore i.m. sau i.v.

Cefaclor

Absorbție orală bună, scăzută în prezența alimentelor.

Difuziune bună în țesuturi, excepție LCR. Eliminarea în forma activă renal și biliar.

Spectru antibacterian

coci gram pozitiv: stafilococi, cu excepția celor rezistenți la meticilină, streptococi, pneumococi

coci gram negativ: meningococi, gonococi

bacili gram pozitiv: difteric, clostrii

bacili gram negativ: H. influenzae, E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Shigella.

- **Indicat în infecții ORL, urinare. Oral 750 mg la 8 ore.**

Cefalosporine din generația a III-a

Cefotaxima

Nu se absoarbe oral.

Difuziune bună în țesuturi și lichide biologice, inclusiv ocular și LCR.

Inj. i.m. sau i.v.

Se metabolizează parțial hepatic. Eliminare renală, parțial nemodificată.

Mai activă pe germenii gram negativ.

Este rezistentă la beta-lactamaze.

În infecții cu anaerobi acțiune moderată.

Pseudomonas aeruginosa rezistent.

Doza 1- 2 g/zi fracționat la 8 – 12 ore, până la maxim 12 g/zi.

Ceftriaxona

Inactivă oral. Distribuție bună în țesuturi inclusiv în LCR.

Concentrațiile active se mențin 24 ore.

Eliminarea renală sub formă activă 60% și prin bilă 40%.

Cefalosporină cu spectru larg: bacterii gram negativ și pozitiv aerobe și unele bacterii anaerobe. Pseudomonasul este afectat doar la conc. mari.

Se indică în infecții respiratorii, ale pielii, oaselor, urinare, intraabdominale, meningite, septicemii.

Poate da tulburări dispeptice, reacții adverse sanguine, hepatice etc.

Se administrează i.m. sau i.v. 1 – 2 g o dată pe zi.

Durata tratamentului 4 – 14 zile.

Cefoperazona

Inactivă oral. Nu trece în LCR. Se elimină predominant prin bilă. Spectru antibacterian asemănător ceftriaxonei, dar mai puțin activă pe enterobacteriacee. Utilizări în infecții cu bacili gram negativ la bolnavi cu insuficiență renală. În infecții cu pseudomonas în asociere cu aminoglicozide, pneumonii cu germeni gram negativ.

Poate produce hemoragii, caz în care se administrează vit. K (se controlează timpul Quick), frecvent diaree. Se administrează i.m. sau i.v. 1 – 2 g la 12 ore.

Ceftazidima

Este cea mai activă cefalosporină din gen- III-a pe piocianic. Eficacitate mai slabă pe coci gram pozitiv.

Cefixima

Biodisponibilitate orală medie, aproximativ 40 – 50%, eliminare renală 40%.

Spectru antibacterian larg: germeni gram pozitiv și negativ, activitate redusă pe stafilococi. Se indică în infecții urinare, ORL, bronșite acute și cronice acutizate.

Oral 400 mg/zi într-o priză sau două.

Ceftibuten

Oral 400 mg pe zi doză unică. În infecții respiratorii, otite, urinare, enterite la copil.

Cefetamet, Cefpodoxima

Spectru asemănător cefepimei, indicații asemănătoare. Administrare orală.

Cefalosporine din generația IV

Cefepima

Absorbție orală redusă.

Se administrează numai inj.

Spectru antibacterian larg.

Sunt rezistenți majoritatea anaerobilor și *Listeria monocitogenes*.

Se utilizează ca monoterapie în infecții urinare, ale pielii, țesuturilor moi, septicemii, la neutropenicii febrili.

În infecții grave cu *Pseudomonas* se asociază cu antibiotice active pe acest germen: peniciline, cefalosporine, chinolone.

În infecții intraabdominale se asociază cu metronidazol sau clindamicina.

Doza 0,5 – 1 g la 12 ore i.m. sau i.v.

3. MONOBACTAMI

Sunt analogi naturali sau sintetici ai antibioticelor beta-lactamice monociclice.

Sunt relativ rezistenți la beta-lactamaze și sunt activi pe tulpinile Gram negativ (inclusiv Pseudomonas, Serratia)

Aztreonam

Mecanism de acțiune

Inhibă sinteza peretelui celular bacterian

Aztreonam este rezistent la acțiunea hidrolitică a beta-lactamazelor produse de germenii aerobi Gram negativ și nu induce formarea de beta-lactamaze.

Spectru antibacterian: E. coli, klebsiella pneumoniae, serratia, proteus mirabilis, proteus vulgaris, haemophilus influenzae rezistent la penicilină și ampicilină, salmonella, shigella.

3. MONOBACTAMI

Indicat în septicemii, infecții respiratorii, urinare cu germeni gram negativ aerobi, gonoree.

Doză 1 – 2 g la 8 ore.

Ocazional apare rash sau creșteri ale aminotransferazei serice.

4. CARBAPENEMI

- **Structura de bază a carbapenemilor este asemănătoare cu aceea a penicilinelor, un atom de sulf al inelului acidului penicilanic este înlocuit cu un atom de carbon.**
- **Carbapenemii interacționează cu PBP1 și PBP2, proteine țintă și pentru peniciline, având acțiune antibacteriană similară cu acestea.**
- **Se leagă și de PBP7 cu proprietăți bactericide și față de bacteriile care nu se află în faza de multiplicare, carbapenii fiind activi și asupra infecțiilor trenante de tipul endocarditei, meningitei, osteomielitei etc.**
- **Carbapenemii induc producerea de beta-lactamaze, dar nu sunt sensibili la acțiunea lor, ceea ce conferă eficiență față de peste 90% din specii gram negativ.**
- **Sunt înalt rezistenți la hidroliza prin penicilinaze și cefalosporinaze, dar sunt hidrolizate prin metalo-beta-lactamaze și carbapenemaze**

Imipenem

Mecanism de acțiune

- Uzual nu este inactivat de beta-lactamază, excepție făcând cea produsă de *pseudomonas maltophila* și ocazional de *Bacteroides fragilis*.
- Unele tulpini metilicilino-rezistente de *Staphylococcus* și tulpini de *Clostridium difficile* sunt rezistente.
- Este un antibiotic bactericid cu efect rapid.

Spectru antibacterian foarte larg: coci (excepție stafilococi și enterococi metilicilino-rezistenți), enterobacteriacee, *Haemophilus influenzae*, *pseudomonas aeruginosa*, cei mai mulți anaerobi (inclusiv *Bacteroides fragilis*).

Imipenem

Eficiența antibacteriană:

- este superior cefalosporinelor față de stafilococi,
- egal cu penicilinele față de streptococi,
- egal cu cefalosporine din generația a treia față de cea mai mare parte a bacililor gram negativ aerobi
- comparabil cu ceftazidima față de pseudomonas aeruginosa.

Imipenem

- **activ față de tulpini de pneumococi rezistente la penicilină.**
- **comparabil cu clindamicina sau metronidazol față de anaerobi.**
- **Rezistența pseudomonas aeruginosa este dată de scăderea permeabilității membranei externe la imipenem.**
- **Biodisponibilitatea după administrarea orală este redusă.**
- **Se administrează iv la interval de 4 – 8 ore.**
- **Penetrează bine țesuturile și lichidele organismului, inclusiv LCR.**

Asocierea imipenem – cilastatin se indică în infecții abdominale (peritonite, abcese), infecții ginecologice, septicemii de etiologie necunoscută, infecții respiratorii grave, infecții osteoarticulare, infecții la neutropenici. Este de ales în infecții cu enterobacteriacee.

Datorită rezistenței care se poate instala relativ rapid la pseudomonas se asociază cu aminoglicozide sau fluoroquinolone.

Doze 0,25 – 0,5 g iv la 6 – 8 ore; se reduc în insuficiența renală.

Efecte adverse: greață, vomă, diaree, hipersensibilizare, convulsii la bolnavi cu insuficiență renală.

Pacienții alergici la peniciline pot fi alergici și la carbapenemi.

Meropenem

Este puțin mai potent comparativ cu imipenem în infecții cu germeni gram negativ aerobi și ușor mai slab față de germeni gram pozitiv.

Nu este semnificativ degradat de dehidropeptidază. Penetrează foarte bine bariera hematoencefalică și se poate utiliza în meningita cu Pseudomonas aeruginosa. Meropenem se administrează iv 1 g la 8 ore.