

BRÎNCEANU ADELINA II AM2 C

Antibiotice

Antibioticele sunt substante chimice organice produse de microorganisme sau obtinute prin sinteza sau semisinteza care in doze foarte mici, inhiba dezvoltarea microorganismelor patogene.

Dupa descoperirea microbilor de Pasteur, s-a observat ca unele specii microbiene se apara de alte specii prin elaborarea unor substante chimice nocive. Acest fenomen este numit antibioza, iar substantele chimice rezultate din metabolismul celular vii poarta numele de antibiotic. Primul care a semnalat, in 1885, actiunea inhibanta a substantelor elaborate de microorganisme a fost savantul roman Victor Babes; tot el a sugerat ca aceste substante ar putea fi utilizate in scop terapeutic pentru distrugerea agentilor patogeni. Aceste fapte constituie o anticipatie geniala a savantului roman care, cu 50 de ani inaintea descoperiri epocale a lui Fleming (obtinerea penicilinei), a intuit efectele practice ce le-ar putea avea pentru terapeutica antagonismul microbial.

Introducerea, in 1941, in practica medicala a antibioticelor de biosinteza caracterizate prin aspectul larg de actiune, eficacitate ridicata si toxicitate redusa, constituie cea de-a doua etapa extrem de importanta in dezvoltarea chimioterapiei. Succesele exceptionale obtinute in tratarea maladiilor infectioase cu ajutorul penicilinei G au declansat cercetari foarte minutioase pentru a gasi noi antibiotice de biosinteza. Asa se explica faptul ca intr-un interval extreme de scurt sant descoperite si introduse in terapeutica penicilina V, tetraciclinele, streptomicina, grizeofulvina, eritromicina, oleandomicina, iar mai tarziu cefalosporinele si rifampicina.

Utilizarea excesiva a penicilinei G a generat insa fenomenul de penicilino-rezistenta, fenomen manifestat prin pierderea eficacitati terapeutice.

Acest fapt, cuplat cu slaba stabilitate a penicilinei in mediul acid si la actiunea penicilinei, a determinat extinderea cercetarilor privind obtinerea de noi antibiotice prin semisinteza si sinteza.

Numărul antibioticelor este foarte mare și în continuă creștere. Deseori, pentru un antibiotic se folosesc mai multe denumiri. Pentru ca un antibiotic să poată fi recunoscut se folosește *denumirea comună internațională* (D.C.I.), care este mai ușor de reținut decât denumirea chimică.

Clasificare:

♣ familia penicilinelor:

Penicilinele sunt antibiotice obținute pe cale de extracție (naturale) sau de semisinteză. Nucleul lor de bază este acidul 6-aminopenicilanic, de care se leagă un radical, care este diferit pentru fiecare tip de penicilină.

Penicilinele acționează în faza de multiplicare activă a germenilor, împiedicând formarea peretelui bacterian. Sunt netoxice și bine tolerate.

Din familia penicilinelor naturale fac parte: *benzilpenicilina* sau *penicilina G*, *fenoximetilpenicilina* sau *penicilina V*, *procainpenicilina* care în amestec cu penicilina G potasică este o penicilină de tip „subacut”, *benzatinpenicilina* (*Moldamin*), *clemizolpenicilina* (*Megacillin*), iar din cea penicilinelor semisintetice fac parte: *ampicilina* sau *aminobenzilpenicilina*, *meticilina*, *oxacilina*, *cloxacilina*, *carbenicilina* (*Pyopen*), *cefalosporinele*: *cefalotina* (*Keflin*), *cefaloridina* (*Ceporin*), *cefalexina* (*Ceporex*).

♣ familia oligozaharidelor:

Oligozaharidele sunt antibiotice relativ toxice, care au și acțiune tuberculostatică. Rezistența germenilor la aceste antibiotice se instalează repede, într-„o singură treaptă”.

Din familia oligozaharidelor fac parte: *streptomicina*, *kanamicina*, *neomicina* (*Negamicin*), *gentamicina* (*Garamycin*).

♣ familia macrolidelor:

Din macrolide fac parte mai multe antibiotice: *eritromicina*, *oleandomicina*, *spiramicina*.

♣ familia tetraciclinelor:

Tetraciclinele sunt antibiotice bacteriostatice cu spectru larg de acțiune. Din punct de vedere chimic, au un nucleu comun format din 4 nuclee condensate ciclic.

Diferitele preparate de tetraciclină au același spectru de activitate și aceleași indicații. Se deosebesc, doar, prin unele proprietăți farmacologice:

stabilitate chimică, toleranță, solubilitate, nivel sanguin, difuziune, timp de înjumătățire, etc.

Din familia tetracilinelor fac parte: *tetraciclina*, *pirolidinmetiltetraciclina* (*Solvocilin*), *doxiciclina* (*Vibramycin*).

♣ familia cloramfenicolului:

Cloramfenicolul este un antibiotic de sinteză, bacteriostatic, cu sferă largă de acțiune.

♣ peptide ciclice:

Din această familie fac parte: *colistina* (*Colimycin*) și *polimixinele*. Sunt antibiotice relativ toxice, cu indicație limitată. Între colistină și polimixina B (cea mai utilizată polimixină), există rezistență încrucișată.

♣ sulfamidele:

Sulfamidele sunt chimioterapice, cu acțiune în general bacteriostatică, și cu spectru relativ larg.

Din numărul mare de compuși sintetizați, se folosesc puțini în practica clinică. Sunt substanțe chimice simple, care au un nucleu comun – sulfanilamida – cu rol fundamental în activitatea sulfamidelor.

Activitatea microbiană a sulfamidelor este proporțională cu capacitatea de a înlocui acidul paraaminobenzic, metabolit esențial pentru viața bacteriilor.

Sulfamidele se deosebesc între ele prin însușiri farmacologice și mult mai puțin prin activitate sau spectru.

Foarte des sulfamidele se asociază cu antibiotice (exp.: cu penicilina).

Din familia sulfamidelor fac parte: *sulfaguanidina*, *formosulfatiazolul*, *sulfacetamida*, *sulfatiazolul*, *sulfafurazolul* sau *sulfizoxazolul* (*Neoxazol*), amestecuri de sulfamide ca: *sulfatiazol* + *sulfacetamidă* + *metilsulfadiazină* (*Plurisulfan*), *ftalilsulfatiazolul*, *sulfafenazolul*, *sulfametina* sau *sulfametoxidiazina* (*Sulfametin*), *sulfatolamida* (*Marbadal*), *trimetoprim* + *sulfametoxazolul* (*Septin*).

♣ nitrofurani:

Nitrofuranii sunt chimioterapice de sinteză, relativ stabile, cu acțiune bacteriostatică și bactericidă. Sunt, în general, greu tolerate realizând niveluri mici în organism; din această cauză, utilizarea lor este limitată.

Dintre nitrofuranii folosiți în terapie, cei mai cunoscuți sunt: *furazolidona*, *nitrofurantoina*, *furaltadona*, *nitrofurazona*, *nitrofuraxima*.

♣ tuberculostatice:

Tuberculostaticele sunt antibiotice și chimioterapice folosite în tratamentul și în profilaxia tuberculozei.

Tuberculostaticele se folosesc întotdeauna asociate câte 2-3, din două motive: pentru întârzierea instalării rezistenței bacilului Koch la tuberculostatice și pentru siguranța efectuării unui tratament activ, în cazul în care nu este cunoscută sensibilitatea bacilului Koch. Fiecare din cele 2 sau 3 antibiotice este folosit în doza lui activă.

Eficiența tuberculostaticelor în tratamentul tuberculozei se apreciază după efectul tuberculostatic, după toleranță și după toxicitate. După utilizarea lor, tuberculostaticele sunt împărțite în trei categorii:

- majore: *izoniazidă, rifampicină (Rifadin), streptomycină, etambutol*
- minore: *acid paraaminosalicilic, etionamidă (Nizotin), pirazinamidă, morfazinamidă (Morinamid)*
- de rezervă: *cicloserina (Tebemicin), tiocarlidul, viomicina.*

♣ antimicotice:

Antibioticele antifungice (antimicotice) acționează asupra unor fungi, care produc micoze cutanate sau viscerale, împiedicându-le multiplicarea (fungistatice) sau distrugându-le (fungicide). Acțiunea lor selectivă antimicotică este explicată prin existența, doar la fungi, a unor metaboliți (de exp.: steroli), care sunt ținta acțiunii lor.

Din familia antimicoticelelor fac parte: *griseofulvina, nistatina (Stamicin), amfotericina B.*

♣ antivirale:

Chimioterapicele antivirale sunt folosite pentru profilaxia sau combaterea infecțiilor virale.

Pentru a fi eficiente, aceste substanțe medicamentoase trebuie să inhibe multiplicarea virusurilor, fără a perturba, în mod grav, funcțiile celulare ale organismului. Întrucât, în realitate, este o legătură foarte strânsă între virus și celulă, acțiunea selectivă a medicamentelor antivirale devine în asemenea situații foarte dificilă. Deși s-au sintetizat și s-au cercetat multe medicamente antivirale, numărul celor folosite în practica clinică sau în profilaxie este

foarte redus. Majoritatea lor sunt derivați chimici cu structură analogă metaboliților esențiali.

Din familia antiviralelor fac parte: *metisazona* (*Marboran*), *idoxuridina* sau *I.D.U.* (*Kerecid*), *amantadina* sau *adamantina* (*Viregyt*).

♣ antimalarice:

Antimalaricele sunt substanțe medicamentoase naturale sau sintetice, folosite pentru profilaxia sau tratamentul malariei.

Antimalaricele actuale acționează pe una sau pe câteva din fazele de evoluție ale plasmodiului. Un antimalaric ideal și eficace ar trebui să acționeze pe toate fazele de evoluție ale acestuia. O astfel de substanță medicamentoasă nu există încă. Din această cauză, în special pentru tratamentul malariei se asociază concomitent sau succesiv mai multe antimalarice.

După acțiunea principală și după modul de folosire pentru combaterea malariei, substanțele antimalarice se împart în patru grupe:

- antimalarice care previn parazitarea hematiilor (etioprofilactice): *pirimetamina* (*Daraprim*), *proguanilul* (*Pladmin*)
- antimalarice care împiedică apariția bolii: *chinina*, *clorochina*, *hidroxiclorochina* (*Plachenil*), *amodiachina*, *mepacrina* (*Mepacrin*, *Atebrin*)
- antimalarice care împiedică reparazitarea hematiilor: *primachina* (*Plasmochin*), *pamachina*
- antimalarice care împiedică infestarea țânțarului și răspândirea bolii: *primachina*, *pamachina*.

Pentru combaterea malariei, în afara tratamentului medicamentos, sunt necesare și alte acțiuni complexe.

♣ antiluetic:

Tratamentul antiluetic dispune astăzi de mijloace eficiente și mult mai puțin toxice. Medicația antiluetică, mai ales schema terapeutică, se alege în funcție de stadiul bolii, de sediul leziunilor și de toleranța bolnavului.

Substanțele medicamentoase folosite pentru tratamentul antiluetic sunt următoarele: *penicilina* (*penicilina G*, *procainpenicilina* – *Efitard*, *benzatinpenicilina* – *Moldamin*, *clemizolpenicilina* – *Megacillin*), *tetraciclina*, *eritromicina*, *spiramicina*, *bismutul* (*Bismosal*), *cianura de*

mercur, compuși ai arseniului (Arsafen, Stovarsol), compuși iodați, hormoni glucocorticoizi.

Alegerea tratamentului cu antibiotice

Pentru aplicarea corectă a tratamentului cu antibiotice trebuie să se țină seama de trei factori: antibioticele, boala (și agentul patogen), particularitățile clinice ale bolnavului.

Pentru fiecare antibiotic, este necesar să se cunoască următoarele date: modul de acțiune; absorbția pe diferitele căi de administrare; nivelul, care poate fi realizat în sânge sau în țesuturi și, mai ales, la locul conflictului dintre agentul patogen și organism; pe ce cale și sub ce formă se elimină; posologia și reacțiile adverse.

În ceea ce privește boala și agentul patogen, trebuie să fie asigurat (în primul rând) diagnosticul corect și complet: etiologie, formă clinică, complicații, reactivitatea organismului.

Uneori, nu este necesară izolarea agentului etiologic, el subînțelegându-se din diagnosticul de boală (de exp.: scarlatină, lues). De cele mai multe ori, agentul etiologic trebuie izolat și identificat. Din această cauză, toate eforturile vor fi îndreptate în acest sens, după ce se asigură bolnavului tratamentul de urgență, simptomatic sau patogen și se iau măsuri pentru a împiedica răspândirea infecției.

Diagnosticul etiologic poate fi elucidat, în parte, prin examenele macroscopice și microscopice ale produselor patologice (urină, bilă, lichid cefalorahidian, spută, secreții, exudate purulente), completate de culturi: hemocultură, urocultură, bilicultură, cultură din lichidul cefalorahidian și alte produse patologice.

Examenetele paraclinice (radiologice, puncții) sau de specialitate (O.R.L., ginecologic) ajută, în unele cazuri, la stabilirea diagnosticului. Trebuie să existe siguranța că agentul etiologic izolat este germele responsabil de boală sau, în cazul infecțiilor mixte, că este germele reprezentativ.

După ce germele a fost izolat, este necesar să se stabilească sensibilitatea la antibiotice (antibiograma). Unii agenți patogeni (de ex.: bacil tific, streptococ betahemolitic, pneumococ), au o sensibilitate constantă la antibiotice, în timp ce sensibilitatea altor germeni este variabilă, motiv pentru care aceasta trebuie cercetată prin efectuarea antibiogramelor.

În ceea ce privește bolnavul, trebuie să se cunoască: diagnosticul de boală și diagnosticul etiologic, localizarea infecției, severitatea bolii și a complicațiilor existente, gradul de afectare a funcțiilor vitale (respirație, circulație, starea rinichilor), bolile asociate (diabet, nefropatii, cardiopatii, hemopatii, hepatopatii), tratamentele urmate (antibiotice, hormoni glucocorticoizi, imunosupresive), eventualele sensibilizări, comportamentul bolnavului față de infecții și față de antibiotice.

În vederea instituirii tratamentului cu antibiotice, trebuie să se analizeze în primul rând, necesitatea acestui tratament, alegându-se de preferință antibioticul mai puțin toxic, cel mai activ (eventual bactericid) și cu spectrul cel mai restrâns.

Dozele vor fi totdeauna cele eficace (sau minimum eficace). Uneori, tratamentul se începe cu doze mai mici, pentru testarea toleranței sau pentru evitarea unor fenomene de tip Herxheimer. Cu dozele respective, trebuie să se obțină în sânge și, mai ales la locul infecției, niveluri de antibiotic mai mari decât concentrația minimă inhibitorie a antibioticului respectiv față de germele în cauză.

Raportul dintre nivelul de antibiotic (concentrația activă) și concentrația minimă inhibitorie este denumit nivel de eficiență inhibitorie. Cu cât nivelul de eficiență inhibitorie este mai mare cu dozele obișnuite, cu atât infecția va fi mai bine stăpânită.

Calea de administrare a antibioticelor va fi aleasă în funcție de localizarea infecției, de proprietățile antibioticului și de cooperarea bolnavului. Pentru toate infecțiile, este de preferat calea orală, pentru antibioticele care se resorb bine digestiv și când această cale este accesibilă. Antibioticele neresorabile se administrează pe cale orală, dar numai pentru tratamentul unor infecții intestinale.

Calea intramusculară se folosește atunci când calea orală nu este accesibilă sau când antibioticul nu poate fi administrat pe această cale.

Se recurge la calea intravenoasă, atunci când antibioticul nu poate fi administrat pe altă cale sau când este nevoie să se obțină într-un timp scurt, niveluri înalte de antibiotic.

Ritmul de administrare este stabilit în funcție de particularitățile antibioticului și, în primul rând, de timpul de înjumătățire. Cu cât timpul de înjumătățire este mai mic, cu atât administrările trebuie să fie mai dese (de ex.: penicilină); cu cât el este mai mare, cu atât administrările se fac mai rar (de ex.: doxiciclina).

Durata tratamentului este în funcție de boală și de bolnav. În general, un tratament cu antibiotice este continuat până la terminarea infecției sau până când organismul, cu mijloacele lui de apărare, devine capabil să înlăture

infecția. În infecțiile acute, se recomandă de obicei un tratament scurt (de ex.: dizenterie, gonoree). În infecțiile cronice (de ex.: tuberculoză) tratamentul este de lungă durată. După instituire, tratamentul cu antibiotice trebuie controlat, în vederea aprecierii eficacității sau ineficacității lui. Eficacitatea tratamentului cu antibiotice se apreciază după următoarele date: date clinice (ameliorarea stării generale, scăderea febrei, diminuarea fenomenelor morbide), date paraclinice (de ex.: ameliorarea sau remiterea aspectului radiologic al organului afectat de infecție), date de laborator (scăderea leucocitozei sau vitezei de sedimentare a hematiilor, normalizarea urinei, negativarea culturilor) etc.

Tratamentul trebuie întrerupt, în situația în care se dovedește ineficient sau nociv sau când reacțiile adverse întrec avantajele tratamentului.

Reacții adverse ale antibioticelor

Folosirea antibioticelor în terapie este urmată deseori de apariția unor reacții adverse: toxice, de intoleranță sau de iritație. Ele se manifestă clinic sub diverse aspecte: fenomene generale sau de iritație locală, tulburări digestive, renale, hematologice, hepatice, neuropsihice și endocrine.

Alte reacții adverse nu sunt specifice și se datorează acțiunii antimicrobiene.