



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“NICOLAE TESTEMIȚANU”
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică

Materialele Conferinței științifico-practice naționale
„ANTIBACTERIENE – PROVOCĂRI ȘI SOLUȚII”
consacrată aniversării a 80 de anide la fondarea
Universității de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”



Chișinău 2026



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“NICOLAE TESTEMIȚANU”
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică

Materialele Conferinței științifico-practice naționale
„ANTIBACTERIENE – PROVOCĂRI ȘI SOLUȚII”
consacrată aniversării a 80 de ani de la fondarea
Universității de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Chișinău 2026
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*

CZU: 615.281.9(063)

A 62

Președinte de onoare:

Ceban Emil – profesor universitar, membru corespondent al AȘM

Comitetul organizatoric:

Bacinschi Nicolae – președinte, profesor universitar
Todiraș Mihail – vice-președinte, profesor cercetător
Chiriac Tatiana – secretar, asistent universitar
Bălan Greta – profesor universitar
Stratu Ecaterina – conferențiar universitar
Pogonea Ina – conferențiar universitar
Țurcan Lucia – conferențiar universitar
Catcov Carolina – asistent universitar
Mihalachi-Anghel Maria – asistent universitar
Spînosu Galina – asistent universitar
Caracaș Anastasia – asistent universitar
Topciu Vladimir – asistent universitar
Latus Svetlana – asistent universitar

Comitetul științific:

Bacinschi Nicolae – președinte, profesor universitar
Corețchi Ianoș – conferențiar universitar
Podgurschi Lilia – conferențiar universitar
Guțu Ina – conferențiar universitar

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

„Antibacteriene – provocări și soluții”, conferință științifico-practică națională (2026; Chișinău).
Antibacteriene – provocări și soluții: Materialele Conferinței științifico-practice naționale consacrată aniversării a 80 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”: [25 septembrie 2025] / președinte de onoare: Ceban Emil ; comitetul științific: Bacinschi Nicolae (președinte) [et al.]. – Chișinău : CEP *Medicina*, 2026. – 240 p.: fig. color, tab.

Cerințe de sistem: PDF Reader.

Antetit.: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de farmacologie și farmacologie clinică. – Rez. paral.: lb. rom., engl., rusă. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art.

ISBN 978-9975-82-456-9 (PDF).

615.281.9:615.33(082)

A 62

© CEP *Medicina*, 2026

© Ceban Emil, Bacinschi Nicolae ș.a., 2026

la Ordinul MS nr. 808
din „17” septembrie 2025

PROGRAMUL
evenimentelor științifico-practice organizate în
cadrul Expoziției Internaționale Specializate „Moldmedizin & Molddent”
25-27 septembrie 2025

AGENDA
conferinței științifico-practice „Antibacteriene – provocări și soluții”
organizată de Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
USMF „Nicolae Testemițanu”
25 septembrie 2025, 13.00-18.00

Locația: *Pavilionul Central, et. 1, sala nr. 2.* Centrul Internațional de Expoziții, str. Ghiocilor, 1, Chișinău Expoziția internațională „Moldmedizin & Molddent”, 100 participanți

Coordonator: *Bacinschi Nicolae*, dr. hab. șt. med., prof. univ., Șef Catedră de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”, e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

13 ⁰⁰ -13 ¹⁰	Cuvânt de salut. Prezentarea agendei și a obiectivelor Sesiunea plenară: Probleme actuale ale antibacterienelor
13 ¹⁰ -13 ³⁰	1. Perspectivile în cercetarea și elaborarea preparatelor antibacteriene noi Bacinschi Nicolae , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Catedră de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
13 ³⁵ -13 ⁵⁰	2. Actualități în nomenclatura microorganismelor Bălan Greta , dr. hab. șt. med., conf. univ., șefă Disciplină de microbiologie și imunologie, USMF „Nicolae Testemițanu” Iaconi Oana-Simina , asist. univ., Disciplina de microbiologie și imunologie, Departamentul Medicină Preventivă
13 ⁵⁰ -14 ¹⁰	3. Particularitățile farmacocinetice ale preparatelor antibacteriene Guțu Ina , dr. șt. med., conf. univ.
14 ¹⁰ -14 ³⁰	4. Mecanismele rezistenței și căile de combatere – generalități Bacinschi Nicolae , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră Țurcan Lucia , dr. șt. med., conf. univ., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

	5. Utilizarea rațională a antibacterienelor. Cazuri clinice <i>Vasilache Eugenia, Babcinețchi Victoria, Știrba Dumitru</i> , medici farmacologi clinicieni
14 ³⁰ -14 ⁵⁰	6. Reacțiile adverse ale preparatelor antibacteriene - generalități <i>Guțu Ina</i> , dr. șt. med., conf. univer., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
14 ⁵⁰ -15 ¹⁰	Discuții.
Sesiunea: Particularitățile utilizării antibacterienelor în practica medicală	
15 ¹⁰ -15 ³⁰	1. Particularitățile de acțiune și utilizare în practica medicală a penicilinelor și carbapenemilor <i>Mihalachi-Anghel Maria</i> , asist. univer., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
15 ³⁰ -15 ⁵⁰	2. Particularitățile de acțiune și utilizare în practica medicală a cefalosporinelor <i>Țurcan Lucia</i> , dr. șt. med., conf. univer., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
15 ⁵⁰ -16 ¹⁰	3. Particularitățile de acțiune și utilizare în practica medicală a aminoglicozidelor <i>Stratu Ecaterina</i> , dr. șt. med., conf. univer., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
16 ¹⁰ -16 ²⁵	4. Particularitățile de acțiune și utilizare în practica medicală a macrolidelor <i>Pogonea Ina</i> , dr. șt. med., conf. univer., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
16 ²⁵ -16 ³⁵	5. Particularitățile de acțiune și utilizare în practica medicală a lincosamidelor <i>Latus Svetlana</i> asist. univer., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
16 ³⁵ -16 ⁵⁰	6. Particularitățile de acțiune și utilizare în practica medicală a ansamicinelor <i>Chiriac Tatiana</i> , asist. univer., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
16 ⁵⁰ -17 ⁰⁰	7. Particularitățile de acțiune și utilizare în practica medicală a tetraciclinelor <i>Spînosu Galina</i> , asist. univer., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
17 ⁰⁰ -17 ¹⁰	8. Particularitățile de acțiune și utilizare în practica medicală a polimixinelor

	<i>Caracaș Anastasia</i> , asist. univer., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
17 ¹⁰ -17 ²⁰	9. Particularitățile de acțiune și utilizare în practica medicală a glicopeptidelor <i>Topciu Vladimir</i> , asist. univer., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
17 ²⁰ -17 ³⁵	10. Particularitățile de acțiune și utilizare în practica medicală a fluorochinolonei <i>Podgurschi Lilia</i> , conf. univer., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
17 ³⁵ -17 ⁴⁵	11. Particularitățile de acțiune și utilizare în practica medicală a sulfamidelor și oxazolidindionelor <i>Catcov Carolina</i> , asist. univer., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
17 ⁴⁵ -18 ⁰⁰	12. Particularitățile de acțiune și utilizare în practica medicală a derivaților nitroimidazolului <i>Corețchi Ianoș</i> , dr. șt. med., conf. univer., Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
18 ⁰⁰	Închiderea conferinței

Cuvânt introductiv

Preparatele antibacteriene reprezintă un grup esențial de medicamente prescrise practic de medicii din toate specialitățile. Descoperirea preparatelor antibacteriene la începutul secolului XX a constituit o revoluție în medicină ce a deschis posibilități uriașe de a lupta cu infecțiile. A urmat apoi „epoca de aur” a antibioticoterapiei prin introducerea în practica medicală a majorității grupelor de preparate antibacteriene cunoscute până în prezent. Următoarea perioadă a fost una de stagnare relativă în cercetarea preparatelor antibacteriene noi.

Tratamentul antimicrobian al maladiilor infecțioase reprezintă o problemă stringentă de sănătate publică datorită creșterii periculoase a rezistenței microorganismelor la preparatele antibacteriene existente, în timp ce introducerea în practica medicală a unor noi medicamente este dificilă și de lungă durată. Numărul de antibiotice și chimioterapice sintetice înregistrate este în descreștere și constituie de regulă 1-2 preparate pe an datorită mai multor factori: costul destul de mare de elaborare și punere pe piață (circa 2,6 mlrd. dolari); durata relativ mică a patentului (20 de ani, dintre care circa jumătate din acest timp se reduce la studiile preclinice și clinice); cure scurte ale tratamentului antibacterian, spre deosebire de preparatele utilizate în tratamentul maladiilor cronice ce determină profitul mic pentru companii; includerea preparatelor noi elaborate în lista celor de rezervă (datorită costului mare și pentru preîntâmpinarea dezvoltării rezistenței). Problemele în domeniul cercetării și dezvoltării medicamentelor antibacteriene sunt recunoscute la nivel global, fiind determinate în principal de condițiile nefavorabile ale pieței, apariția inevitabilă a rezistenței la medicamente și dificultatea de a identifica noi medicamente potențiale. Există o conștientizare tot mai mare a necesității pentru sistemul de sănătate a utilizării de medicamente antibacteriene esențiale pentru menținerea și îmbunătățirea rezultatelor în tratamentul infecțiilor. În acest context, în ultimul deceniu s-a înregistrat o stimulare a dezvoltării medicamentelor antibacteriene prin diverse mecanisme.

Prescrierea argumentată și folosirea rațională a preparatelor antibacteriene constituie una din direcțiile principale în stoparea dezvoltării rezistenței și eficientizarea tratamentului infecțiilor. În acest context, considerăm oportun informatizarea și perfecționarea continuă a medicilor practicieni în domeniul farmacologiei clinice a medicamentelor antibacteriene. Actualizarea informațiilor în domeniul farmacocineticii și farmacodinamiei antibioticelor și chimioterapicelor sintetice va contribui la selectarea adecvată și utilizarea rațională a acestora, cu beneficii pentru pacienți. Culegerea actuală de articole are drept scop sistematizarea și prezentarea de date recente și relevante în domeniul preparatelor antibacteriene cu accent pe specificul spectrului și mecanismelor de acțiune, principiilor de selectare și administrare, reacțiilor adverse specifice și proprietăților farmacocinetice a grupelor de antibacteriene.

Bacinski Nicolae, profesor universitar

Cuprins

PERSPECTIVE ÎN CERCETAREA ȘI ELABORAREA PREPARATELOR ANTIBACTERIENE NOI	8
MECANISMELE REZISTENȚEI LA ANTIMICROBIENE	26
ACTUALITĂȚI ÎN NOMENCLATURA MICROBIANĂ ȘI SUBTILITĂȚILE TRATAMENTULUI ANTIMICROBIAN	47
RELAȚIA FARMACOCINETICĂ/FARMACODINAMICĂ ȘI IMPACTUL ASUPRA EFICACITĂȚII ȘI SIGURANȚEI TRATAMENTULUI ANTIBACTERIAN.....	60
PARTICULARITĂȚILE DE ACȚIUNE ȘI UTILIZARE ÎN PRACTICA MEDICALĂ A CEFALOSPORINELOR.....	80
FARMACOLOGIA PENICILINELOR – DE LA CONCEPTE CLASICE LA PERSPECTIVE MODERNE	101
AMINOGLICOZIDE DE NOUA GENERAȚIE CU PROFIL DE SIGURANȚA RENAL OPTIMIZAT	117
PARTICULARITĂȚILE DE ACȚIUNE ȘI UTILIZARE ÎN PRACTICA MEDICALĂ A MACROLIDELOR	129
LINCOSAMIDELE: ÎNTRE EFICACITATE CLINICĂ ȘI PROVOCĂRILE REZISTENȚEI BACTERIENE	145
ANSAMICINELE - PROGRESE RECENTE ȘI PERSPECTIVE DE VIITOR.....	158
TERAPIA CU COLISTINĂ: ÎNTRE NECESITATE ȘI LIMITĂRI FARMACOLOGICE	170
PARTICULARITĂȚI ALE UTILIZĂRII GLICOPEPTIDELOR ȘI LIPOGLICOPEPTIDELOR ÎN PRACTICA MEDICALĂ.....	184
SULFAMIDELE ȘI OXAZOLIDINONELE – PARTICULARITĂȚILE CLINICO- FARMACOLOGICE DE UTILIZARE	210
PARTICULARITĂȚILE DE ACȚIUNE ȘI UTILIZARE A TETRACICLINELOR ÎN PRACTICA MEDICALĂ.....	227

PERSPECTIVE ÎN CERCETAREA ȘI ELABORAREA PREPARATELOR ANTIBACTERIENE NOI

Nicolae Bacinski, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat. Elaborarea preparatelor antimicrobiene noi se efectuează în câteva direcții: cercetarea și obținerea unor grupe principial noi de antibacteriene; cercetarea și obținerea unor preparate cu proprietăți noi din grupele cunoscute de antibacteriene; re poziționarea preparatelor cunoscute din alte grupe pentru elucidarea proprietăților antibacteriene; elucidarea compușilor din diverse surse (marine, insecte, plante etc.). Organizația Mondială a Sănătății a stabilit următoarele criterii pentru studiul și dezvoltarea de noi preparate antibacteriene: o nouă țintă; un nou mod de acțiune; o nouă clasă de preparate antibacteriene; absența rezistenței încrucișate. Pentru facilitarea dezvoltării de preparate antibacteriene noi s-au specificat următoarele reglementări: căi adaptive și modele flexibile de studii clinice; proces de aprobare simplificat; criterii de evaluare personalizate ale studiilor clinice; îndrumări privind terapiile combinate; dezvoltarea biomarkerilor; stimulente economice; licențiere adaptive; abordări colaborative; dovezi din lumea reală; armonizare globală; educație privind gestionarea responsabilă a antibioticelor.

Cuvinte cheie: preparate antibacteriene, antibiotice, strategii cercetare, mecanisme și ținte noi.

Summary. Perspectives in the research and development of new antibacterial drugs. The development of new antimicrobial drugs is carried out in several directions: research and development of fundamentally new groups of antibacterial agents; research and development of preparations with new properties from known groups of antibacterial agents; repositioning of known preparations from other groups to elucidate their antibacterial properties; elucidation of compounds from various sources (marine, insects, plants, etc.). The World Health Organization has established the following criteria for the study and development of new antibacterial preparations: a new target; a new mode of action; a new class of antibacterial preparations; absence of cross-resistance. To facilitate the development of new antibacterial preparations, the following regulations have been specified: adaptive pathways and flexible clinical trial designs; simplified approval process; tailored clinical trial evaluation criteria; guidance on combination therapies; development of biomarkers; economic incentives; adaptive licensing; collaborative approaches; real-world evidence; global harmonization; education on responsible antibiotic stewardship.

Keywords: antimicrobial drugs, antibiotics, research strategies, new mechanism and target.

Резюме. Перспективы исследований и разработки новых антибактериальных препаратов. Разработка новых антимикробных препаратов осуществляется в нескольких направлениях: исследование и получение принципиально новых групп антибактериальных

средств; исследование и получение препаратов с новыми свойствами из известных групп антибактериальных средств; перепозиционирование известных препаратов из других групп с возможными антибактериальными свойствами; исследование соединений из различных источников (морские, насекомые, растения и т. д.). Всемирная Организация Здравоохранения выдвинула следующие критерии для изучения и разработки новых антибактериальных препаратов: новая мишень; новый механизм действия; новый класс антибактериальных препаратов; отсутствие перекрестной резистентности. Для обеспечения разработки новых антибактериальных препаратов были определены следующие правила: адаптивные пути и гибкие модели клинических исследований; упрощенный процесс утверждения; индивидуальные критерии оценки клинических исследований; рекомендации по комбинированной терапии; разработка биомаркеров; экономические стимулы; адаптивное лицензирование; совместные подходы; доказательства из реального мира; глобальная гармонизация; образование в области ответственного использования антибиотиков.

Ключевые слова: противомикробные препараты, антибиотики, направления исследования, новые механизмы и мишени.

Introducere. Lupta cu infecțiile s-a dovedit a fi o preocupare încă din civilizațiile antice prin utilizarea extractelor naturale, provenite din plante și mucegaiuri, până la introducerea noțiunii de “antibiotice”. Microbiologul Selman Waksman și echipa au introdus acest termen datorită studiului compușilor chimici din microorganisme pentru combaterea infecțiilor. Cercetările lui Alexander Fleming au permis a introduce în 1928 penicilina, ce a marcat începutul erei antibioticoterapiei. S-a constatat că până la admiterea penicilinei pe piață a fost identificată penicilinaza, capabilă să hidrolizeze penicilina. Descoperirea preparatelor antibacteriene s-a considerat cea mai mare descoperire a secolului XX, care a progresat mult după al II-lea război mondial, considerată “epoca de aur”. Următoarele 2 decenii au fost cele mai eficiente în elaborarea antibacterienelor și au dat naștere aminoglicozidelor (streptomcina – al II-lea antibiotic), amfenicolilor, tetraciclinelor, macrolidelor, glicopeptidelor, cefalosporinelor. Ulterior a urmat o perioadă mai puțin productivă. Progresele în domeniul antibacterienelor s-a confruntat paralel cu dezvoltarea rezistenței la antibiotice cu ritmuri alarmante în ultimele decenii, ce a necesitat o reevaluare a utilizării antibacterienelor, o abordare minuțioasă a rezistenței, o implementarea a programelor de gestionare a antibioticelor, explorarea unor strategii noi de elaborare și implementare a medicamentelor antibacteriene (fig.1) [12, 16].

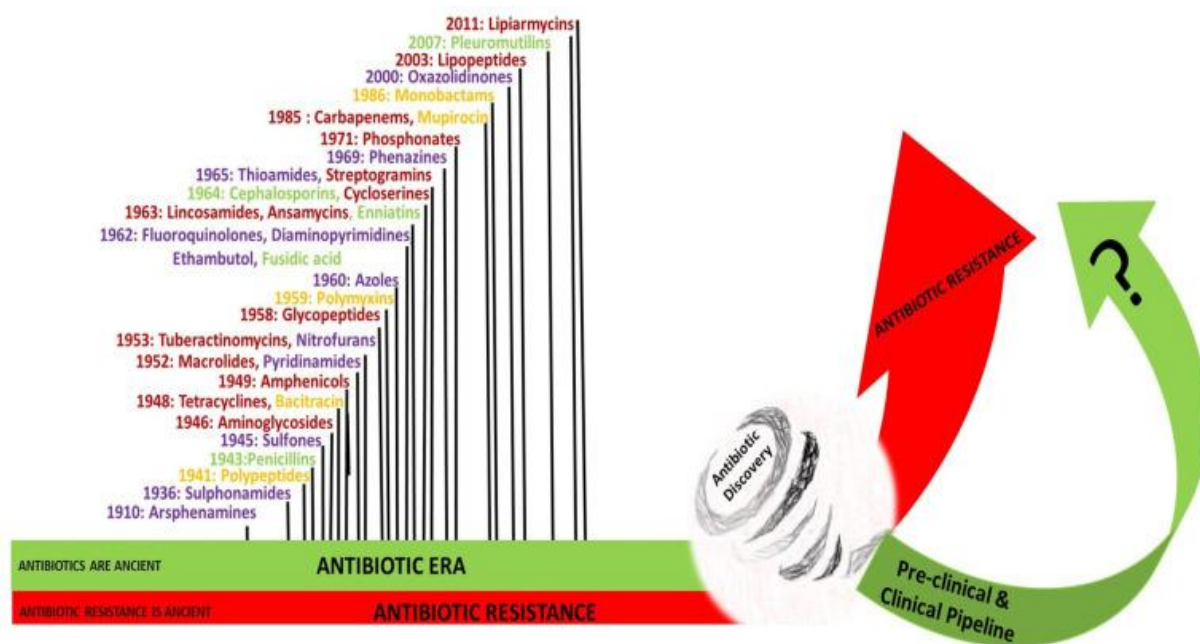


Fig. 1. Evoluția preparatelor antibacteriene [12].

Notă: culoare violet - antibacteriene sintetice; culoare auri - antibiotice din alte bacterii; culoare verde - antibiotice din fungi; culoare roșie - antibiotice din actinomicete.

Tratamentul antimicrobian al bolilor infecțioase reprezintă o problemă stringentă de sănătate publică datorită creșterii periculoase a rezistenței microorganismelor la preparatele antibacteriene existente, în timp ce introducerea în practica medicală a unor noi medicamente este dificilă și de lungă durată. Numărul de antibiotice și chimioterapice sintetice înregistrate este în descreștere și constituie de regulă 1-2 preparate pe an datorită mai multor factori: costul destul de mare de elaborare și punere pe piață; durata relativ mică a patentului (20 ani, dintre care circa jumătate din acest timp se reduce la studiile preclinice și clinice); descurajările economice datorită curelor scurte ale tratamentului antibacterian spre deosebire de preparatele utilizate în tratamentul bolilor cronice ce determină profitul mic pentru companii; includerea preparatelor noi elaborate în lista celor de rezervă (datorită costului mare și pentru preîntâmpinarea dezvoltării rezistenței); , cerințele de reglementare stricte (evaluări extinse ale siguranței, evaluări ale eficacității și supraveghere post-comercializare) ce cresc substanțial costurile de dezvoltare și prelungesc termenele de aprobare; barierele structurale din cadrul industriei farmaceutice. Acești factori au determinat în mare parte reducerea descoperirii și elaborării antibacterienelor noi și au contribuit la exacerbarea crizei rezistenței antimicrobiene la nivel global. În contextul situației create se consideră necesară o acțiune globală coordonată pentru a aborda criza dezvoltării preparatelor antibacteriene. E necesar de a implementa măsuri politice cheie care să încurajeze inovarea în domeniul antibacterienelor printr-o colaborare eficientă și multilaterală a guvernelor, sistemelor de sănătate, mediului academic, sectorului privat și industriei farmaceutice privitor la stimulentele fiscale și angajamentele de achiziție în avans pot oferi o motivație financiară

companiilor farmaceutice pentru a reinvesti în cercetarea și dezvoltarea antibioticelor. Concomitent, eficientizarea proceselor de reglementare, cu menținerea standardelor riguroase de siguranță și eficacitate, poate contribui la accelerarea aprobării noilor antibiotice, iar finanțarea sporită și colaborarea internațională vor fi cruciale pentru consolidarea producției globale de antibiotice [1].

Materiale și metode. S-a efectuat analiza literaturii de specialitate din perioada 2015-2025 în domeniul elaborării antibacterienelor noi cu sistematizarea materialului, evidențierea grupelor și preparatelor noi, descrierea proprietăților unor antibacteriene recente, elucidarea perspectivelor elaborărilor în tratamentul infecțiilor și combaterii rezistenței microbiene.

Rezultate și discuții. Conștientizarea necesității elaborării și introducerii unor preparate antibacteriene noi devine esențială pentru controlul, prevenirea și tratamentul infecțiilor în perspectiva menținerii și îmbunătățirii rezultatelor în domeniul sănătății. În ultimul deceniu s-a constatat o stimulare a dezvoltării medicamentelor antibacteriene prin diverse mecanisme ce a contribuit la creșterea numărului de candidați la medicamente antibacteriene (de la 34 în 2011 la 51 în 2022) în stadiile incipiente ale dezvoltării clinice, inclusiv a antibacterienelor netradiționale. Astfel, o analiză din 2024 a studiilor clinice dedicate microorganismelor gram-negative a evidențiat 28 de substanțe cu masa moleculară mică (jumătatea constituind inhibitori de beta-lactamaze și asocieri cu beta-lactaminele) și 21 de agenți antimicrobieni netradiționali. Acțiunea preparatelor antimicrobiene netradiționale se reduce în principal prin afectarea indirectă a creșterii sau virulenței bacteriilor printr-o varietate de mecanisme, precum legarea toxinelor, reducerea aderenței celulare, inhibarea țintelor antivirulență și modificarea rezistenței la medicamente, care poate fi reprezentată de molecule mici, anticorpi monoclonali (mAb), proteine sau bioterapice vii (bacteriile, bacteriofagii). Concomitent cu provocările standard asociate cu dezvoltarea medicamentelor (optimizarea farmacocineticii și farmacodinamicii, evitarea metabolismului și toxicității nedorite) e necesar să se identifice noi antibacteriene care acționează asupra unor ținte noi sau subexploatare. Elaborarea medicamentelor antibacteriene cu mecanisme noi de acțiune s-a direcționat în categorii majore, precum sinteza peretelui celular, sinteza proteinelor, sinteza ADN-ului, sinteza ARN-ului și mecanisme complexe. Preparatele antibacteriene „noi sau inovatoare” pot face parte din variate clase de compuși: care se leagă de exact același situs țintă ca un medicament antibacterian existent, dar au o structură chimică diferită; care acționează pe un situs de legare diferit în cadrul aceleiași molecule țintă; care acționează asupra unei alte componente țintă a aceleiași căi; care perturbă o țintă complet nouă într-o nouă cale [4].

Actualmente sursele de obținere a preparatelor antibacteriene se consideră a fi din: microorganisme (actinomicete, streptomicete, bacterii etc.); derivați semisintetici și/sau sintetici;

insecte; surse marine; asocieri de antibacteriene; repoziționarea medicamentelor deja cunoscute; ingineria genetică; nanotehnologii (fig. 2) [20].

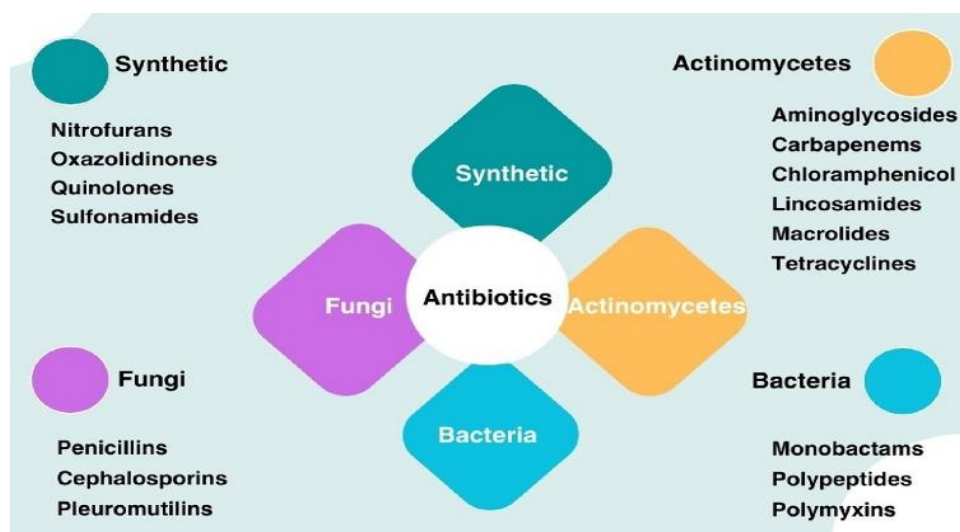


Fig. 1. Sursele de obținere a antibacterienelor [20].

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) subliniază lipsa de noi antibiotice pentru a aborda situația și a atenua rezistența antimicrobiană. OMS stabilește patru criterii pentru dezvoltarea de noi preparate antibacteriene: o nouă țintă; un nou mod de acțiune; o nouă clasă de preparate antibacteriene; absența rezistenței încrucișate [20].

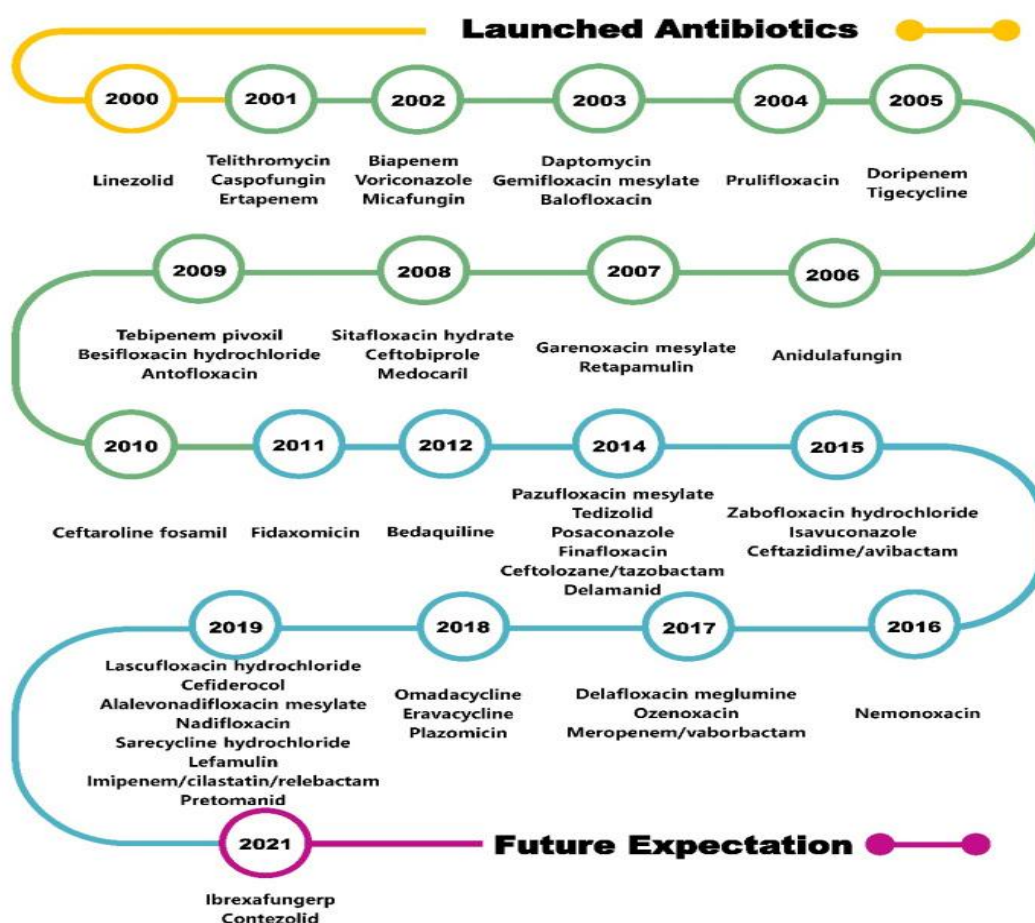


Fig. 3. Preparatele antibacteriene introduce în ultimele 2 decenii [22].

Actualmente elaborarea preparatelor antimicrobiene noi se efectuează în câteva direcții: I – cercetarea și obținerea unor grupe principal noi de antibacteriene; II - cercetarea și obținerea unor preparate cu proprietăți noi din grupele cunoscute de antibacteriene; repoziționarea preparatelor cunoscute din alte grupe pentru elucidarea proprietăților antibacteriene; elucidarea compușilor din diverse surse (marine, insecte, plante etc.). Prima direcție, de regulă, se realizează printr-un screening general sau ținut al compușilor noi sintetizați sau naturali. Screening-ul general este o metodă comodă pentru a obține un număr mare de compuși cu utilizarea unor metode simple și obținerea rapidă a rezultatelor, dar care se caracterizează prin productivitate mică. Screening-ul ținut prevede căpătarea unor compuși mai activi și inofensivi cu eforturi mai mici datorită studiului proprietăților biologice ale microorganismelor și omului. Odată cu descifrarea genomului microbilor a devenit posibil de a elucidă ținte noi pentru acțiunea antibioticelor. Concomitent, studiul genomului microorganismelor (actinomicetelor, fungilor), utilizate pentru producerea de antibacteriene, a permis de a folosi și modifica metaboliții acestora pentru obținerea unor noi preparate. În acest aspect în decursul a decenii s-au descoperit așa grupe noi de antibacteriene precum: lipopeptidele ciclice (daptomicina); pleuromutilinele (lefamulina, retapamulina); streptograminele (quinopristina/dalfopristina); oxazolidinonele (linesolid, tedizolid, eperezolid, sutezolid, delpazolid etc.); peptide macrociclice (zosurabalpina); peptide antimicrobiene (nisina, muperavadina, melitina, omiganan, voxvoganan brilacidina, reltecimod etc.) (fig. 3). Concomitent, o dezvoltare mai intensă continuă să evalueze prin dezvoltarea de antibacteriene noi din grupele deja cunoscute: cefalosporinele IV gen (cefepim, cefpirom, cefclidina, cefozopran); cefalosporine V gen (ceftobiprol, ceftarolina, ceftolozan, cefditoren); siderofori – cefiderocol; carbapeneme (ertapenem, biapenem, razupenem, faropenem, doripenem, tebipenem, tonopenem); monobactami (tigemonam, carumonam); macrolide (fidaxomicina, telitromicina, cetromicina, solitromicina, nafitromicina, etc.); aminoglicozide (isepamicina, arbecacina, plazomicina, dibekacina); tetraciclina (eravaciclina; omadaciclina, tigeciclina, sareciclina, zifanociclina); glicopeptide (lipoglicopeptide-dalbavancina, oritavancina, telavancina); fluorochinolone IV generație (delafloxacină, avarofloxacină, clinafloxacină, zabofloxacină, ozenoxacină, gatigloxacină, besifloxacină, gepotidacină, zoliflodacină etc.); derivații de nitroimidazol: secnidazol. O direcție prioritară și destul de intensă constituie elaborarea inhibitorilor de beta-lactamaze și asocierile dintre beta-lactamine și inhibitori de beta-lactamaze. Actualmente inhibitorii de beta-lactamaze se subdivizează în: a) inhibitori de beta-lactamaze cu structură beta-lactamică (clasa A și C): acidul clavulanic, sulbactam, tazobactam, avibactam, vaborbactam, taniborbactam, vaborbactam, xeruborbactam, zidebactam; b) inhibitori de beta-lactamaze de structură non-beta-lactamică: durlobactam, enmetazobactam, relebactam, nacubactam; c) inhibitori de metalo-beta-lactamaze: aspergilomarasmina A. Concomitent, s-au elaborate sau se află la diferite faze de studii clinice

asocierile dintre beta-lactamine + inhibitori beta-lactamaze: a) inhibitori de beta-lactamaze+peniciline: acid clavulanic+amoxicilină, sulbactam+ampicilină, tazobactam+piperacilină; b) inhibitori de beta-lactamaze + cefalosporine: avibactam + ceftazidim, avibactam + ceftolozan, enmetazobactam + cefepim, tazobactam + cefoperazonă, nacubactam + cefepim, tazobactam + cefepim, taniborbactam + cefepim, zidebactam + cefepim; xeroborbactam + cefiderocol; c) inhibitori de beta-lactamaze + carbapeneme: meropenem + vaborbactam, nacubactam + meropenem, relebactam + imipenem + cilastatina, funobactam + imipenem + cilastatina, zidebactam + ertapenem; d) inhibitori de beta-lactamaze + monobactami: avibactam + aztreonam, nacubactam + aztreonam. [2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 17, 21, 22, 24, 25].

Un loc aparte în cercetările actuale îl ocupă cefalosporinele de V generație și preparatele combinate dintre inhibitorii de beta-lactamaze și beta-lactamine sunt elucidate în tabelul 1. Printre cefalosporinele de V generație se disting ceftarolina, ceftobiprol, cefditoren.

Ceftarolina fosamil se consideră un promedicament al ceftarolinei, cefalosporină de V-a generație, care prin intermediul fosfatazelor plasmatică este hidrolizată în forma activă. Spectrul de acțiune include:

- a) flora Gram-pozitivă: *S. aureus* sensibil la meticilină (MSSA) și rezistent la meticilină (MRSA); *S. aureus* intermediar rezistent, heterorezistent și rezistent la vancomicină (VRSA); *S. aureus*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae* și *Str. pneumoniae* nesensibil la daptomicină și rezistent la linezolid (inclusiv tulpini cu polirezistență); agenților anaerobi Gram-pozitivi (*Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium spp.*);
- b) flora Gram-negativă dobândită în comunitate: *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacteriales* producătoare de beta-lactamaze cu spectru neextins.

S-a constatat că ceftarolina prezintă activitate modestă împotriva *E. faecalis* și nu este activă împotriva *E. faecium*, precum și activitate limitată împotriva majorității bacililor Gram-negativi anaerobi și nefermentanți (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) [2, 5].

Mecanismul de acțiune s-a demonstrat a fi cauzat de cuplarea și inactivarea proteinelor ce leagă penicilina (PBP), în special PBP 2A, PBP 1, 2 și 3, situate pe membrana internă a peretelui celular bacterian și implicate în etapele periplasmatică și membranare ale biosintezei peptidoglicanului, componenta principală a peretelui celular bacterian. Astfel, prin inactivarea PBP-urilor se afectează rețicularea lanțurilor de peptidoglicani cu diminuarea rezistenței peretelui celular și liza bacteriilor [5, 7, 26].

Indicațiile principale (aprobate de EMA și FDA) ale ceftarolinei stabilite la moment se consideră: infecțiile bacteriene acute ale pielii și structurilor pielii (IAP) și pneumonia bacteriană dobândită în comunitate (PDC). Utilizarea empirică a ceftarolinei în monoterapie în cazul pneumoniei nosocomiale datorită activității reduse împotriva bacteriilor Gram-negativ, în special

Pseudomonas. Ceftarolina a fost utilizată cu succes ca adjuvant la daptomicină pentru bacteremia MRSA persistentă. Ceftarolina, în afara indicațiilor documentate, a fost utilizată în cazul de bacteremie, endocardită, infecții osteoarticulare, pneumonii intraspitalicești și meningită [5, 26].

Ceftarolina se consideră un antibiotic, eficacitatea cărui depinde de timpul în care nivelul în sânge depășește concentrația minimă inhibitoare (CMI) la un interval de dozare. După administrarea intravenoasă concentrația maximă (C_{max}) crește proportional la dozele de 50-100 mg. Ceftarolina se cuplează neînsemnat cu proteinele plasmatice (20%) și are un volum de distribuție de 20,3L. Studiile pe pacienți și voluntari sănătoși au raportat că ceftarolina s-a distribuit bine în mușchi (50%), țesuturile subcutanate (50%) și în lichidul epitelial (22%), dar cu o penetrare mai mică în țesuturile osoase (10%) și în lichidul cefalorahidian (6%). Ceftarolina se elimină prin filtrare glomerulară (90%) cu un timp de înjumătățire de 2,6 ore la subiecții cu funcție renală normală și 6 ore la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală moderată și severă, precum și la persoanele peste 65 ani ar fi necesară ajustarea dozelor. Concomitent la bolnavii cu clearance renal crescut ar fi necesare doze mai mari pentru a asigura eficacitatea, în special în cazul MRSA [5].

Ceftobiprolul medocaril, cefalosporină de a V-a generație, se consideră un promedicament ceftobiprolului care este convertit rapid de esterazele plasmatice în forma sa activă. Preparatul prezintă activitate extinsă împotriva unui spectru larg de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative. Ceftobiprolul a demonstrat o activitate majoră împotriva MRSA, *Str. pneumoniae* rezistent la penicilină și *E. faecalis* sensibil la ampicilină, dar nu este activ față de *E. faecium*. Activitatea față de bacteriile Gram-negative include *Pseudomonas aeruginosa*, a majoritatea agenților din ordinul *Enterobacteriales* și a unele bacterii anaerobe. S-a constatat că ceftobiprolul este degradat de β-lactamazele cu spectru extins dobândite, carbapenemaze (serin-carbapenemaze, metallo-carbapenemaze) și de unele enzime din clasa D [2, 5].

Mecanismul de acțiune se datorează capacității înalte de atașare la proteinele PBP, inclusiv PBP2a dobândită din tulpinile MRSA, PBP2a din *S. epidermidis* și PBP2x din *Str. pneumoniae* rezistent la penicilină, cu blocarea sintezei peptidoglicanului și liza bacteriilor. Ceftobiprolul nu se leagă de PBP5 din care considerente nu este activ pe *E. faecium* [5, 22].

Ceftobiprolul a fost aprobat de principalele țări europene și de mai multe țări non-europene (cu excepția SUA) pentru tratamentul PDC și pneumoniile intraspitalicești (PIS). Concomitent, în practica reală ceftobiprolul a fost frecvent utilizat pentru endocardită, infecții osoase și articulare. Ceftobiprolul slab se cuplează de proteine plasmatice (16%) și are un volum de distribuție de 18-20 L. Studiile pe voluntari sănătoși au raportat o bună penetrare în mușchi (69%), țesutul adipos (49%) și în lichidul epitelial (26%), dar cu o penetrare mai mică în țesuturile osoase (22%). Ceftobiprolul se elimină prin filtrare glomerulară cu un timp de înjumătățire prin eliminare de circa

3 ore. Clearance-ul preparatului este redus la pacienții cu funcție renală afectată ce va necesita reducerea dozei. Ceftobiprolul, ca și alte cefalosporine, prezintă activitate antibacteriană dependentă de timp [5, 22].

Tabelul 1. Beta-lactamine și combinate cu inhibitori de beta-lactamaze noi aprobate și în curs de cercetare [10].

Denumirea generică	Anul aprobării de FDA	Indicațiile clinice	Activitatea antibacteriană a compuşilor Enmterobacteriales				Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii	
			EB SL	Clasa A (KPC)	Clasa B (NDM)	Clasa D (OXA-48)	CRP A	CPAB
Beta-lactamine+inhibitori de beta-lactamaze								
Ceftazidime+avibactam	2015	ITUc, IAIC	+	+	-	+	+	-
Ceftolozan+tazobactam	2014	ITUc, IAIC	+	-	-	-	+	-
Imipenem/cilastatină+relebactam	2019	ITUc, IAIC	+	+	-	-	-	-
Meropenem+vaborbactam	2017	ITUc	+	+	-	-	-	-
Sulbactam+durlobactam	2023	PDS, PAV	+	-	-	-	-	+
Aztreonam+avibactam	2025	ITUc, IAIC, PDS, PAV	+	+	+	+	+	-
Cefepim+enmetazobactam	2024	ITUc	+	-	-		+	-
Cefepim+taniborbactam	Faza 3	ITUc, IAIC, PDS, PAV	+	+	+	?	-	+
Cefepim+zidebactam	Faza 3	ITUc, IAIC, PDS, PAV	+	+	+	?	-	-
Cefepim+nacubactam	Faza 3	ITUc, IAIC, PDS, PAV	+	+	-	+		-
Meropenem+nacubactam	Faza 3	ITUc, IAIC, PDS, PAV	+	+	+	?	-	-
Ceftibuten+ledaborbactam	Faza 3	ITUc, IAIC, PDS, PAV, IPTM,	+	+	+	-	-	-
Ertapenem+zidebactam	Faza 3	ITUc, IAIC, PDS, PAV	+	+	+	-	-	-
Aztreonam+nacubactam	Faza 2	ITUc, IAIC, PDS, PAV	+	+	+	+	-	-
Cefpodoxim+etazo-bactam	Faza 1	În investigații	+	+	+	-	-	-
Cefiderocol+xeroborbactam	Faza 1	În investigații	+	+	+	+	+	+
Imipenem/cilastatină+funobactam	Faza 1	În investigații	+	+	?	-	?	-
Meropenem+ANT3310	Faza 1	În investigații	+	+	+	-	+	-
Meropenem+KSP-1007	Faza 1	În investigații	?	?	?	?	?	?
Cefiderocol	2019	ITUc, PDS, PAV	+	+	+	+	+	+
Sulobactam	Faza 3	ITUc, IAIC, IPTM	+	-	-	-	-	-

Notă: ITUc - infecții ale tractului urinar complicate, IAIC - infecții intraabdominale complicate; PDS - pneumonie dobândită în spital; PAV - pneumonie asociată ventilatorului; IPTM - infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi; CRPA - Pseudomonas aeruginosa rezistentă la carbapenemi; CRAB - Acinetobacter baumannii rezistent la carbapenemi; “+” - active; “-” - neactive; ? - necunoscut.

Un grup promițitor în combaterea rezistenței bacteriene constituie lipoglicopeptidele (oritavancina, dalbavancina, telavancina etc.).

Oritavancina, o glicopeptidă semisintetică, corelată structural cu vancomicina, extrem de hidrofobă. Spectrul de acțiune include flora gram-pozitivă: stafilococii MSSA și MRSA; intermediar sensibili și rezistenți la vancomicină; stafilococii coagulazo-negativ sensibil la vancomicină, sensibil și rezistent la meticilină; enterococii, inclusiv rezistenți la vancomicină; streptococii β -hemolitici; streptococii viridans. Bacilii Gram-negativi sunt intrinsec rezistenți la oritavancină și la alte lipoglicopeptide, deoarece prezența membranei externe împiedică aceste molecule să intre în celulă și să se lege de locurile lor țintă [2, 5, 20, 26].

Mecanismul de acțiune se reduce la inhibarea sintezei peretelui celular prin blocarea etapelor de transglicozilare (polimerizare) și transpeptidare (reticulare). Oritavancina s-a constatat că se leagă de capetele peptidoglicanului d-alanil-d-alanină și inhibă transpeptidarea, care este cealaltă etapă enzimatică esențială în polimerizarea peptidoglicanului. Cuplarea oritavancinei la lanțurile peptidoglicanice matriță nou formate și prin gruparea hidrofobă inhibă transpeptidaza bacteriană ce provoacă reticularea lanțurilor peptidoglicanice adiacente cu dereglarea integrității peretelui celular și supraviețuirea microorganismelor. Oritavancina, în comparație cu vancomicina și teicoplanina, s-a constatat că inhibă sinteza ARN-ului bacterian, produce colapsul potențialului electrochimic transmembranar și crește permeabilitatea membranei [5, 20, 26].

Indicațiile oritavancinei. Oritavancina a fost aprobată în Statele Unite (2014) și Europa (2015) la adulți pentru tratamentul infecțiilor bacteriene acute ale pielii și structurilor cutanate. Totuși, indicațiile oritavancinei mai includ infecțiile parenchimatoase și sanguine, infecțiile osteoarticulare. Oritavancina se caracterizează printr-o lipofilitate mare cu o farmacocinetică liniară. Se cuplează 85% cu preoteinele și are un volum de distribuție de 80L ce permite o penetrare extinsă în țesuturi. Se elimină prin rinichi și are un $T_{0,5}$ de 250 ore. Preparatul nu necesită ajustarea dozelor la pacienții obezi sau la cei cu insuficiență renală sau hepatică moderată. Poate fi administrat în doză unică sau cu repetarea unei doze la 7 zile, iar concentrația se menține peste CMI timp de 8 săptămâni. S-a raportat un synergism interesant între oritavancină și fosfomicină, combinând astfel un medicament lipofil și unul hidrofil. Utilizarea heparinei nefracționată intravenoasă este contraindicată timp de 5 zile după administrarea oritavancinei. S-a arătat că oritavancina este un inhibitor slab al CYP2C9/2C19 și un inductor slab al CYP3A4 și 2D6, din care considerente nu prezintă importanță clinică. Oritavancina s-a dovedit a prezenta cu circa 30% mai puține reacții adverse ca vancomicina [5].

Dalbavancina, un antibiotic lipoglicopeptidic semisintetic de a II generație, cu un lanț lateral lipofil lung ce îi crește potența. Spectrul de acțiune include cocci gram-pozitivi: *S. aureus* (MRSA, MSSA, intermediar VISA, VISA), *S. epidermidis*, streptococi β -hemolitici, streptococi din grupul viridans, *E. faecalis* și *E. faecium* sensibil la vancomicină. Bacteriile gram-negative sunt intrinsec rezistente. Mecanismul de acțiune. Dalbavancina se atașează puternic de porțiunea D-

ala-D-ala a lanțurilor peptidoglicanice, un situs diferit de cel al penicilinelor și cefalosporinelor, cu prevenirea alungirii peptidoglicanului și sintezei peretelui celular cu liza celulelor bacteriene [5, 20, 26].

Indicațiile dalbavancinei. Dalbavancina a fost aprobată în Statele Unite (2014) și Europa (2015) la adulți pentru tratamentul infecțiilor bacteriene acute ale pielii și structurilor cutanate. Inițial s-a recomandat doza de 1000mg urmată de 500mg la o săptămână, iar ulterior administrarea într-o priză a 1500mg. S-au efectuat studii cu privire la eficacitatea în osteomielită și endocardită, precum și în bacteremia cauzată de *S.aureus*. Dalbavancina prezintă o farmacocinetică liniară, proporțională cu doza și caracterizată printr-o cuplare ridicată de proteine. Are un volum de distribuție de circa 16 l cu o diminuare rapidă în primele 48 ore a nivelului plasmatic ale medicamentului scad rapid în primele 48 de ore datorită distribuției în țesutul osos și articular, lichidul epitelial. Dalbavancina se elimină circa o treime prin urină sub formă nemodificată, o treime prin tubul digestiv și 12% sub formă de hidroxil-dalbavancină. Nu s-a determinat necesitatea de ajustare a dozei pentru pacienții cu clearance al creatininei > 30 ml/min, pacienții aflați în hemodializă sau cei cu insuficiență hepatică ușoară [5, 22].

Printre grupa de antibiotice bine cunoscută din anii 50-70 ai secolului XX constituie tetracilinele. Tetracilinele se consideră un grup de antibiotic ce au urmat după penicilină, descoperite în anii 1940. Primul compus evidențiat din *Streptomyces aureofaciens* (bacteria aurie) a fost clortetraciclina sau aureomicina (culoare galbenă), aprobat în 1948 de Administrația Alimentelor și Medicamentelor (FDA) din SUA ca antibiotic cu spectru larg. Ulterior, în 1950-51, a fost aprobată de FDA oxitetraciclina sau terramicina (din *Streptomyces rimosus*), un compus mai solubil ca aureomicina. Aceste tetraciline aveau o biodisponibilitate redusă, iar odată cu descifrarea structurii tetracilinelor cercetătorii au modificat structura aureomicinei pentru a obține în 1953-54 tetraciclina sau teracina, considerat un derivat semisintetic. Cercetările au continuat cu aprobarea în 1967 a doxiciclinei, antibiotic semisintetic de generația a II-a, care a devenit cea mai utilizată tetraciclina. Minociclina, o altă tetraciclina de a II-a generație, a fost recomandată în principal pentru tratamentul acneei vulgaris și maladiilor cu transmisie sexuală. Ulterior FDA a remarcat posibilitatea utilizării minociclinei pentru tratamentul infecțiilor cauzate de *Acinetobacter* cu polirezistență, precum și a fost studiată pentru proprietățile non-antibiotice (efect antioxidant, antiapoptotic, reglarea activării și proliferării celulelor immune). Dezvoltarea rapidă a rezistenței a determinat cercetătorii să intensifice studiile în domeniul tetracilinelor cu elaborarea preparatelor de a III-a generație printre care glicilciline (tigeciclina -2005, eravaciclina - 2018) și aminometilciline (omadaciclina - 2018). [13, 14, 18, 19, 25].

Cercetările printre tetracilinele noi sunt axate pe: tetraciline (minociclina, tetraciclina, oxitetraciclina) asociate prin formaldehidă și amină secundară (piperazină) cu unele

fluorochinolone (norfloxacină, lomefloxacină, ciprofloxacină, gatifloxacină), propuse ca antimicobacteriene și antivirale (inhibarea integraziei HIV-1) – hibrid de tetraciclină cu lomefloxacină (SIDA, TBC); hexacicline – analogi de tetracicline cu 6 inele (C7-fluorohexaciclina și C7-trifluorometoxihexaciclina) active pe bacterii gram-pozitive și gram-negative, inclusiv tulpini rezistente la tetracicline sau multirezistente; fluorocicline - împotriva bacteriilor care cauzează infecții respiratorii, pneumonie comunitară, antrax, ciumă bubonică și tularemia; tetracicline trisubstituite - activitate crescută in vitro împotriva agenților patogeni (*Acinetobacter baumannii*, Enterobacteriaceae) rezistenți la carbapeneme [19].

Reutilizarea sau repoziționarea medicamentelor existente - o abordare nouă de obținere a preparatelor cu proprietăți antibacteriene. Avantajele acestei direcții constă în: strategie ce economisește timp; extrem de eficientă; costuri reduse; risc minim de eșec; cale mai scurtă până ajunge în practică (fig. 4). Pentru repoziționarea medicamentelor industria farmaceutică a alocat în 2015 24,4 mld dolari, iar în 2020- 31,1 mld. Repoziționarea s-a dezvoltat în 2 direcții: o nouă indicație pentru utilizare; aprobarea pentru tratamentul anumitor infecții cu germeni rezistenți. Prima direcție s-a concretizat cu recomandarea sildenafilului și talidomidei pentru tratamentul eritemului nodos leproso, amfotericinei B – leishmaniozei viscerale; clorochina – amebiazei, pirimetamina – toxoplasmozei. A doua direcție s-a concretizat prin folosirea niclosamidei în infecțiile cu *Ps.aeruginosa*, pentmidinei – *E.coli*, 5-fluorouracilului – *Ps.aeruginosa*, *E.coli*, *Staph.aureus*, mitomicinei C - *Ps.aeruginosa*, *E.coli*, *Staph.aureus*, A.baumani, tamoxifenului – tuberculozei [15, 20].

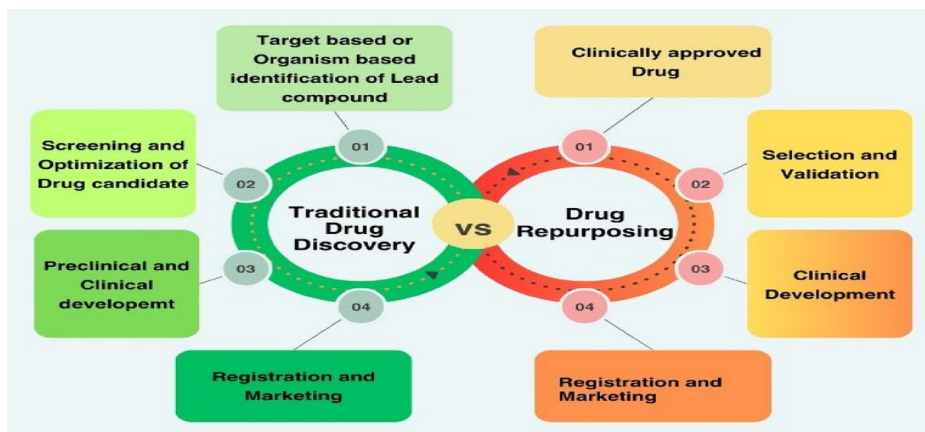


Fig. 4. Repoziționarea preparatelor existente ca antibacteriene noi [15, 20].

Strategia de repoziționare sau reutilizarea a preparatelor din grupe deja cunoscute oferă un șir de avantaje, precum: economia de timp; extrem de eficientă; costuri reduse; risc minim de eșec (fig. 4) [15, 20]. Studiile în domeniul repoziționării preparatelor din grupele deja existente sunt sumarizate în tabelul 2.

Tabelul 2. Medicamente repoziționate ca antibacteriene [23].

Medicamentul	Clasa de medicamente	Țintă cunoscută	Țintă nouă	Indicație nouă prevăzută
Nitrofurul	Nitrofurani	Glutation reductaza	Inhibă proteinele micobacteriilor	Antituberculos, antimicobacterian
Stavudina	antiretroviral	Revers transcriptaza	Inhibă proteinele micobacteriilor	Antituberculos, antimicobacterian
Chinidina	Antiaritmic	Canalele de sodiu	Inhibă proteinele micobacteriilor	Antituberculos, antimicobacterian
Verapamil	Antagonist Ca	Blochează canalele Ca	Inhibă proteinele micobacteriilor	Antituberculos, antimicobacterian
Loperamida	Antidiareic	Opioide	Inhibă proteinele micobacteriilor	Antituberculos, antimicobacterian
Glimepirida, Flecainida Nifedipina, Amlodipina	Antidiabetic Antiaritmic Antihipertensiv antihipertensiv	Sulfonilureice Canalele de sodiu Canalele de Ca Canalele de Ca	Inhibă proteinele micobacteriilor	Antituberculos, antimicobacterian
Amlodipina	Antihipertensiv	Canalele Ca	Subunitatea beta al ARN-polimerazei Str. pyogenes	Infecții Str.pyogenes
Ranitidina	H2- antihistaminic	H2- histaminoreceptorii	Subunitatea beta al ARN-polimerazei Str. pyogenes	Infecții Str.pyogenes
Nebivolol	Beta-1-AB	Beta-1-receptorii	Inhibă proteinele micobacteriilor	Antituberculos, antimicobacterian
Paroxetina	Antidepresiv	Inhibitor selectiv al recaptării serotoninei	Inhibă proteinele micobacteriilor	Antituberculos, antimicobacterian
Disulfiram	Tratamentul alcoolismului	Inhiba aldehiddehidro- genaza	Aldehiddehidrogenaza Cryptococcus neoformans	Infecții cu Cryptococcus neoformans
Lisinopril	IECA	Inhibă ECA	Inhibă glucozamin- hidrolaza PBP al Ps.aeruginosa	Infecții Pe.aeruginosa
Valsartan	Blocant AT1- receptorilor	Bloracrea receptorilor angiotensinici	Inhibă deacetilaza peptidoglicanului Str.pneumoniae	Infecții Str.pneumoniae
Olmesartan	Blocant AT1- receptorilor	Bloracrea receptorilor angiotensinici	Inhibă flipaza acizilor lipoteicoici S.aureus	Infecții S.aureus
Atorvastatina	Statine	Inhibă HMG-CoA- reductaza	Inhibă flipaza acizilor lipoteicoici S.aureus	Infecții S.aureus
Nitroglicerina	Antianginos	Activarea guanilatciclazei	Inhibă aldolaza Gardenerella vaginalis	Infecții Gardenerella vaginalis
Leflunomida	Antiinflamator		Inhibă dihidrofolat dehidrogenaza	Infecții Acinetobacter baumani
Tiabendazol	Antihelmintic	Inhibă metabolismul glucozei	Inhibă succinat dehidrogenaza	Infecții Acinetobacter baumani

Tabelul 3. Preparatele de origine marina cu proprietăți antibacteriene [3].

Tipul de derivați	Compusul	Sursa marină	Proprietățile	Mecanismul de acțiune
Alcaloizi	Zamamidina D	<i>Amphimedon</i> sp.	Activitate antibacteriană și antifungică	Inhibarea topoisomazei IV și a ADN-girazei bacteriene și a perturbării membranei, inhibarea sintezei ergosterolului și perturbării peretelui celular fungic.
	Manzamină	<i>Acanthostron gylophora</i> sp.	Activitate antibacteriană	Inhibarea sintezei peretelui celular bacterian.
	Bromoageliferină	<i>Agelas dilatata</i>	Activitate antibacteriană	Inhibarea sintezei proteinelor bacteriene, perturbării integrității membranei și prevenirii formării biofilmului.
	Caulerpină	<i>Caulerpa</i> sp.	Activitate antibacteriană	Perturbarea membranelor celulare bacteriene și inhibarea activității enzimatice.
	Streptoindole	<i>Streptomyces</i> sp.	Activitate antibacteriană	Inhibarea sintezei proteinelor și întreruperea integrității membranei, a legării ADN-ului și a interferenței.
Amino-acizi	Halicilindramide	<i>Halichondria cylindruta</i>	Activitate antifungică	Alterarea integrității membranei, a activității enzimatice de rezervă și inducerea stresului oxidativ.
	Rodopeptine	<i>Rhodococcus</i> sp.	Activitate antifungică	Perturbarea integrității membranei celulare, inhibarea activității enzimatice și inducerea stresului oxidativ.
Peptide	Ilamicine	<i>Streptomyces atratus</i>	Activitate antibacteriană	Perturbarea sintezei proteinelor și inhibarea sintezei ARN-ului.
	Kahalalida F	<i>Elysia rufescens</i>	Activitate antifungică	Destabilizarea membranei celulare, inducerea apoptozei și inhibarea activității enzimatice.
	Didemnins	<i>Trididemnum</i> sp	Activitate antibacteriană	Inhibarea sintezei ADN-ului, interferența cu sinteza proteinelor și inducerea apoptozei la bacterii.
	Friulimicină	<i>Actinoplanes friuliensis</i>	Activitate antibacteriană	Inhibarea sintezei peretelui celular și a interacțiunii cu membranele celulare.
	Asperversiamide	<i>Aspergillus versicolor</i>	Activitate antibacteriană	Deteriorarea integrității membranei, suprimarea sintezei proteinelor și inhibarea sintezei peretelui celular.
	Martiapep-tide	<i>Marinactinospora thermotolerans</i>	Activitate antibacteriană	Deteriorarea integrității membranei, inhibarea sintezei proteinelor și inhibarea sintezei peretelui celular.
Poliketide	Dicitrinonă	<i>Penicillium</i> sp.	Activitate antifungică	Perturbarea integrității membranei celulare, inhibarea activității enzimatice și inducerea stresului oxidativ.
	Talarominină	<i>Talaromyces minioluteus</i>	Activitate antibacteriană	Inhibarea sintezei proteinelor, deteriorarea integrității membranei celulare și inhibarea sintezei acizilor nucleici.
	Aspulvinonă	<i>Aspergillus flavus</i>	Activitate antibacteriană	Perturbarea integrității membranei celulare, inhibarea activității enzimatice și inducerea stresului oxidativ.
Naftochi-none	Mersaquinonă	<i>Streptomyces</i> sp.	Activitate antibacteriană	Inhibarea sintezei proteinelor, perturbarea integrității membranei celulare și inhibarea sintezei ADN-ului.
	Avaron	<i>Dysidea avara</i>	Activitate antibacteriană și antifungică	Perturbarea integrității membranei celulare, prevenirea activității enzimatice și inducerea stresului oxidativ.
	Nafterpină	<i>Streptomyces</i> sp.	Activitate antibacteriană	Perturbarea integrității membranei celulare și perturbarea sintezei peretelui celular.
Terpenoide	Penicisteroid	<i>Penicillium chrysogenum</i>	Activitate antifungică	Perturbarea integrității membranei celulare, inhibarea activității enzimatice și inducerea stresului oxidativ.
	Ofiobolina K	<i>Emericella varicolor</i>	Activitate antibacteriană	Perturbarea membranei celulare, inhibarea proteinelor, enzimelor și ADN-ului și generarea de ROS.

Tipul de derivați	Compusul	Sursa marină	Proprietățile	Mecanismul de acțiune
Polizaharide	Chitină	Shrimp shell	Activitate antibacteriană	Compromiterea integrității membranei și perturbarea sintezei peretelui celular.
	Chitosan	Crustaceans	Activitate antibacteriană și antifungică	Perturbarea membranei celulare, suprimarea sintezei proteinelor și ADN-ului și chelarea nutrienților esențiali.
	Celuloză	<i>Ulva lactuca</i>	Activitate antibacteriană	Compromiterea integrității membranei celulare, generarea de ROS și inhibarea activității enzimatic.
	Fucoidan	Brown algae	Activitate antibacteriană și antifungică	Perturbarea integrității membranei celulare, inhibarea activității enzimatic și legarea la structurile de suprafață bacteriene.
	Alginat	Seaweed	Activitate antibacteriană	Perturbarea integrității membranei celulare, inhibarea activității enzimatic și inducerea stresului oxidativ.

Preparate antibacteriene din surse marine. O direcție promițătoare pentru cercetarea și elaborarea de noi agenți antimicrobieni constituie biodiversitatea mediilor marine, în special microorganismele, care au dezvoltat o varietate de căi biochimice unice pentru a supraviețui în condiții extreme (presiune ridicată, lumină slabă, temperaturi variabile, salinitate ridicată etc.). S-a constatat că microorganismele marine produc o gamă largă de compuși cu activități biologice remarcabile care nu se găsesc de obicei în mediile terestre și/sau sintetizează metaboliți secundari. Metaboliți secundari nu sunt implicați direct în creșterea, dezvoltarea sau reproducerea normală a organismului, dar ajută adesea funcțiile ecologice, precum mecanismele de apărare împotriva dăunătorilor, competiția cu alte microorganisme sau comunicarea în cadrul comunităților lor.

Microorganismele marine produc diverșii compuși bioactivi cu proprietăți antimicrobiene, inclusiv: alcaloizi, aminoacizi, peptide, policetide, naftochinone, terpenoide și polizaharide (tab.3). Explorarea și caracterizarea acestor compuși s-au considerat esențiale pentru extinderea spectrului de agenți antimicrobieni și pentru combaterea rezistenței antimicrobiene. Compușii marini, în comparație cu antibioticele tradiționale, pot oferi diferite moduri de acțiune și pot reduce probabilitatea rezistenței încrucișate datorită conținutului unor sisteme inelare neobișnuite, compuși halogenați, molecule puternic ramificate și polizaharide sulfatate. Produsele din microorganismele marine prin atomii de halogen pot stabili interacțiuni necovalente cu biomoleculele, ce asigură legarea, specificitatea și eficacitatea față de agenții patogeni rezistenți. Concomitent, unii compuși pot crește eficacitatea antibioticelor existente prin lărgirea spectrului de acțiune și inhibarea unor mecanisme de rezistență (pompele de eflux etc.) [3].

Pentru facilitarea dezvoltării antibacterienelor s-au înaintat un șir de reglementări: căi adaptive și modele flexibile de studii clinice; proces de aprobare simplificat; criterii de evaluare personalizate ale studiilor clinice; îndrumări privind terapiile combinate; dezvoltarea biomarkerilor; stimulente economice; licențiere adaptive; abordări collaborative; dovezi din lumea reală; armonizare globală; educație privind gestionarea responsabilă a antibioticelor [16].

Concluzii. Elaborarea preparatelor antibacteriene noi constituie o claborarea preparatelor antibacteriene noi constituie o strategie și o necesitate stridentă la nivel global pentru a face față creșterii virtuginoase a rezistenței bacteriene și pericolului de decese în creștere alarmantă. În pofida dificultăților de ordin metodologic, intelectual și economic cercetările continua cu tempouri mai intense, îndeosebi în ultimul deceniu. Un aspect important în acest context constituie diversificarea surselor de obținere, dezvoltarea de noi tehnologii (ingineria genetică, nanotehnoplogii etc.), precum și a unor noi strategii de luptă cu microorganismele, îndeosebi cu polirezistență (terapia cu bacteriofagi, bacteriocine, lantibiotice, preparate antivirulență, peptide antimicrobiene, compuși vegetali etc.).

Bibliografie

1. Angeles Flores G, Cusumano G, Venanzoni R, Angelini P. Advancements in Antibacterial Therapy: Feature Papers. *Microorganisms*. 2025 Mar 1;13(3):557. doi:10.3390/microorganisms13030557.
2. Bacinschi N, Guțu I. Strategii de obținere a antibioticelor noi. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2018;(4):68–78.
3. Bharathi D, Lee J. Recent Advances in Marine-Derived Compounds as Potent Antibacterial and Antifungal Agents: A Comprehensive Review. *Mar Drugs*. 2024 Jul 29;22(8):348. doi:10.3390/md22080348.
4. Butler MS, Vollmer W, Goodall ECA, et al. A Review of Antibacterial Candidates with New Modes of Action. *ACS Infect Dis*. 2024 Oct 11;10(10):3440–3474. doi:10.1021/acsinfecdis.4c00218.
5. Carcione D, Intra J, Andriani L, et al. New Antimicrobials for Gram-Positive Sustained Infections: A Comprehensive Guide for Clinicians. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Sep 15;16(9):1304. doi:10.3390/ph16091304.
6. Collins JA, Osheroff N. Gyrase and Topoisomerase IV: Recycling Old Targets for New Antibacterials to Combat Fluoroquinolone Resistance. *ACS Infect Dis*. 2024 Apr 12;10(4):1097–1115. doi:10.1021/acsinfecdis.4c00128.
7. Cruz-López F, Martínez-Meléndez A, Morfin-Otero R, et al. Efficacy and In Vitro Activity of Novel Antibiotics for Infections With Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 May 20;12:884365. doi:10.3389/fcimb.2022.884365.
8. Foti C, Piperno A, Scala A, Giuffrè O. Oxazolidinone Antibiotics: Chemical, Biological and Analytical Aspects. *Molecules*. 2021 Jul 14;26(14):4280. doi:10.3390/molecules26144280.
9. Fukuda D, Handa Y, Kayama Y, et al. The Current Landscape of Antibiotic Use and Antimicrobial Resistance in Japan: Focusing on Common Infections Including

- Uncomplicated Urinary Tract Infection and Gonorrhea. *Antibiotics* (Basel). 2025 Aug 8;14(8):813. doi:10.3390/antibiotics14080813.
10. Gajic I, Tomic N, Lukovic B, et al. A Comprehensive Overview of Antibacterial Agents for Combating Multidrug-Resistant Bacteria. *Antibiotics* (Basel). 2025 Feb 21;14(3):221. doi:10.3390/antibiotics14030221.
 11. Heimann D, Kohnhäuser D, Kohnhäuser AJ, Brönstrup M. Antibacterials with Novel Chemical Scaffolds in Clinical Development. *Drugs*. 2025 Mar;85(3):293–323. doi:10.1007/s40265-024-02137-x.
 12. Iskandar K, Murugaiyan J, Hammoudi Halat D, et al. Antibiotic Discovery and Resistance: The Chase and the Race. *Antibiotics* (Basel). 2022 Jan 30;11(2):182. doi:10.3390/antibiotics11020182.
 13. Kounatidis D, Dalamaga M, Grivakou E, et al. Third-Generation Tetracyclines: Current Knowledge and Therapeutic Potential. *Biomolecules*. 2024 Jun 30;14(7):783. doi:10.3390/biom14070783.
 14. LaPlante KL, Dhand A, Wright K, Lauterio M. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):1686–1700. doi:10.1080/07853890.2022.2085881.
 15. Lorente-Torres B, Llano-Verdeja J, Castañera P, et al. Innovative Strategies in Drug Repurposing to Tackle Intracellular Bacterial Pathogens. *Antibiotics* (Basel). 2024 Sep 2;13(9):834. doi:10.3390/antibiotics13090834.
 16. Muteeb G, Rehman MT, Shahwan M, Aatif M. Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. *Pharmaceutics* (Basel). 2023 Nov 15;16(11):1615. doi:10.3390/ph16111615.
 17. Niño-Vega GA, Ortiz-Ramírez JA, López-Romero E. Novel Antibacterial Approaches and Therapeutic Strategies. *Antibiotics* (Basel). 2025 Apr 15;14(4):404. doi:10.3390/antibiotics14040404.
 18. Pearson JC, Gillett E, Gadri ND, Dionne B. Tetracyclines, the old and the new: A narrative review. *CMI Communications*. 2025;2(1):105059. doi:10.1016/j.cmicom.2025.105059.
 19. Rusu A, Buta EL. The Development of Third-Generation Tetracycline Antibiotics and New Perspectives. *Pharmaceutics*. 2021 Dec 5;13(12):2085. doi:10.3390/pharmaceutics13122085.
 20. Saikia S, Chetia P. Antibiotics: From Mechanism of Action to Resistance and Beyond. *Indian J Microbiol*. 2024 Sep;64(3):821–845. doi:10.1007/s12088-024-01285-8.
 21. Sargianou M, Stathopoulos P, Vrysis C, et al. New β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combination Antibiotics. *Pathogens*. 2025 Mar 24;14(4):307. doi:10.3390/pathogens14040307.

22. Shi Z, Zhang J, Tian L, et al. A Comprehensive Overview of the Antibiotics Approved in the Last Two Decades: Retrospects and Prospects. *Molecules*. 2023 Feb 13;28(4):1762. doi:10.3390/molecules28041762.
23. Tarín-Pelló A, Fernández-Álvarez S, Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Novel Antimicrobials from Computational Modelling and Drug Repositioning. *Molecules*. 2025 May 24;30(11):2303. doi:10.3390/molecules30112303.
24. Turban A, Guérin F, Dinh A, Cattoir V. Updated Review on Clinically-Relevant Properties of Delafloxacin. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jul 28;12(8):1241. doi:10.3390/antibiotics12081241.
25. Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022 Jul;41(7):1003–1022. doi:10.1007/s10096-020-04121-1.
26. Wolie ZT, Roberts JA, Gilchrist M, McCarthy K, Sime FB. Current practices and challenges of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a narrative review. *J Antimicrob Chemother*. 2024 Sep 3;79(9):2083–2102. doi:10.1093/jac/dkae177.

MECANISMELE REZISTENȚEI LA ANTIMICROBIENE

Nicolae Bacinschi, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Dabija Maria, medic rezident

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat. Bacteriile au dezvoltat rezistență printr-o varietatea de mecanisme, care includ mecanisme genetice și biochimice: mutații genetice; mutații porine care determină o reducere a permeabilității; achiziționarea de gene de rezistență de la alte bacterii (rezistență cooperativă comunitară); creșterea numărului de pompe de eflux; creșterea producerii de enzime de inactivare și/sau hidrolaze; modificări ale morfologiei celulare; reglare metabolică; inițierea sistemelor de auto-reparare în cadrul bacteriilor; interacțiunea dintre proteina de rezistență și ținta antibioticului; modificarea țintei medicamentului; formarea și protecția biofilmului; evitarea antibioticelor; modificarea lipidelor; alterarea proteinelor țintă.

Cuvinte cheie: rezistența, mecanismele rezistenței, beta-lactamaze, pompe de eflux, biofilm, modificarea țintei, modificarea permeabilității.

Summary. Mechanisms of antimicrobial resistance. Bacteria have developed resistance through a variety of mechanisms, including genetic and biochemical mechanisms: genetic mutations; porin mutations that cause a reduction in permeability; acquisition of resistance genes from other bacteria (community-acquired resistance); increase the number of efflux pumps; increased production of inactivating enzymes and/or hydrolases; changes in cell morphology; metabolic regulation; initiation of self-repair systems within bacteria; interaction between the resistance protein and the antibiotic target; modification of the drug target; biofilm formation and protection; antibiotic avoidance; lipid modification; alteration of target proteins.

Keywords: resistance, resistance mechanisms, beta-lactamases, efflux pumps, biofilm, target modification, permeability modification.

Резюме. Механизмы резистентности к антимикробным препаратам. Бактерии развили резистентность различными механизмами, включая генетические и биохимические: генетические мутации; мутации поринов, приводящие к снижению проницаемости; приобретение генов резистентности от других бактерий (общественная кооперативная резистентность); увеличение количества насосов выведения; увеличение выработки инактивирующих ферментов и/или гидролаз; изменения морфологии клеток; изменение метаболической регуляции; запуск систем самовосстановления в бактериях; взаимодействие между белком резистентности и мишенью антибиотика; изменение мишени для антибиотиков; образование защитных биопленок; избегание антибиотиков; изменение строения липидов; изменение белков-мишеней.

Ключевые слова: резистентность, механизмы резистентности, бета-лактамазы, насосы выведения, биопленка, изменение мишени, изменение проницаемости.

Introducere. Testarea sensibilității la antibiotice se consideră o procedură de laborator utilizată pentru a evalua rezistența bacteriană. Aceasta se poate realiza printr-un test genotipic și fenotipic. Testul genotipic determină rezistența pe baza disponibilității unor gene rezistente specifice, dar se consideră costisitor și limitat la o serie definită de gene. Testul fenotipic, standardul de referință în practica clinică, se realizează pe o microdiluție în bulion pe un test de difuzie pe disc. Testul de microdiluție în bulion permite aprecierea semicantitativă a concentrației minime inhibitorii (CMI) pentru un antibiotic, iar CMI estimează celei mai mici concentrații de antibiotice care inhibă creșterea bacteriană. E necesar de reținut că CMI nu prezice neapărat corect eficacitatea clinică a antibioticului *in vivo*. În literature de specialitate s-au recomandat termenii de rezistență, toleranță și persistență. Rezistența s-a definit ca capacitatea moștenită a bacteriei de a crește fiind expusă la concentrații mari de antibiotice. Toleranța s-a caracterizat ca capacitatea bacteriei de a supraviețui expunerii la concentrații crescute de antibiotice fără modificări ale CMI, datorită diminuării proceselor bacteriene esențiale. S-a estimat că toleranța poate fi dobândită (prin mutație genetică) sau conferită (condiții de stres din mediu). Toleranța s-a constatat că se dezvoltă prin două căi: creștere lentă (moștenită sau nu), care apare într-o stare stabilă; întârziere, o stare tranzitorie indusă de înfometare sau stres. S-a arătat că pentru a liza bacteriile tolerante mai degrabă e necesară o expunere prelungită, decât la o concentrație mai mare de antibiotic. Pentru aprecierea toleranței s-a utilizat durata minimă de ucidere (MDK99) sau impulsul necesar pentru a distruge 99% din cultură. Termenii „rezistență” și „toleranță” sunt atribuibili unei întregi populații bacteriene. Rezistență este caracteristică antibacterienelor bactericide și bacteriostatice, în timp ce toleranța doar celor bactericide. Persistența se referă la o subpopulație a populației bacteriene clonale, tolerantă la tratamentul cu antibiotice, care rămâne latentă și inactivă metabolic [17, 23, 26, 28].

Materiale și metode. S-a efectuat o analiză a literaturii de specialitate din perioada 2020-2025 din baze de date PubMed, Scopus și Web of Science prin utilizarea termenilor de căutare precum „rezistență antimicrobiană”, „agenți patogeni cu polirezistență”, „mecanismele rezistenței”, „inactivare enzimatică”, „pompe de eflux”, „alterarea proteinelor” și „modificarea sau evitarea țintei”. Studiul a evidențiat și caracterizat mecanismele rezistenței la grupele de antibacteriene ce va permite noi abordări terapeutice, și strategii de combatere a rezistenței.

Rezultate și discuții. Rezistența la antibacteriene – problemă majoră de sănătate. În funcție de modul de dezvoltare rezistența la preparatele antimicrobiene poate fi naturală (înnăscută), dobândită și fenotipică (adaptivă). Rezistența înnăscută poate fi intrinsecă sau indusă. Rezistența naturală se realizează prin mecanisme codificate genetic în genomul bacterian și

transmise vertical prin informații genetice (mutații) în cadrul unei specii. Caracteristicile rezistenței naturale intrinseci se reduc la: nu este cauzată de transferul genetic orizontal; nu depinde de contactul cu un antibiotic specific. Rezistența naturală indusă (mediată) se caracterizează prin gene ce apar în mod natural la bacterii și sunt activate numai după expunerea la un antibiotic adecvat [29].

Rezistența naturală intrinsecă se consideră o trăsătură specifică genomului speciei bacteriene, care survine independent de expunerile anterioare la antibiotice și nu este cauzată de transferul orizontal de gene. S-a constatat că mecanismele rezistenței intrinseci sunt fixate în structura genetică centrală a microorganismului și sunt codificate cromozomial. Aceste mecanisme se pot realiza prin: pompe de eflux active nespecifice ca răspuns la toxinele din mediu; permeabilitatea limitată a membranei externe. S-a arătat că gene și loci genetici suplimentari par să contribuie la acest fenotip. Mecanismele intrinseci conferă de obicei un nivel scăzut de rezistență la gazda originală. Bacteriile gram-negative s-a demonstrat ca fiind mai rezistente intrinsec decât bacteriile gram-pozitive. Astfel, bacteriile gram-negative prin structura glicoproteinelor membranei externe (proteinele porinelor, operoni) determină impermeabilitate pentru anumite clase sau preparate antibacteriene (peniciline naturale, polimixine). Depășirea rezistenței intrinseci se consideră dificilă datorită prezenței unei bariere de permeabilitate a membranei externe la influxul de antibiotice sau la multiplele pompe de eflux care reduc concentrația intracelulară a antibioticelor [1, 5, 17].

Rezistența dobândită la preparatele antibacteriene survine în urma mutațiilor prin transfer orizontal de gene și a ADN-ului cromozomial bacterian. Mutațiile care contribuie la rezistența la antibiotice apar de obicei în genele care codifică ținte antibiotice, genele care codifică transportorii acestora și genele care codifică regulatorii care reprimă expresia transportorilor. Transferului materialului genetic are loc prin mutații spontane sau transfer pe linie orizontală prin transformare, transducție și conjugare. Procesul de transformare constă în transmiterea de un donator al fragmentelor de ADN, care în microorganism se recombina și integrează cu ADN-ul gazdei cu moștenirea proprietăților de rezistență. Acest proces este limitat la câteva specii de microorganism. Transducția se caracterizează prin transferul materialului genetic bacteriei prin intermediul unui bacteriofag (virus ce infectează bacteriile). Conjugarea, cel mai semnificativ mecanism de transfer de gene pe orizontală, se realizează prin contactul direct între celulele bacteriene cu formarea unui pilus sexual prin care se transmite o plasmidă ce poate conține câteva gene de rezistență la mai multe antibiotice. Transferul de gene prin conjugare contribuie la răspândirea globală a factorilor determinanți rezistenți în comunitate și în mediul spitalicesc și apare în medii cu densitate mare, precum intestinul uman sau animal, biofilmele și condițiile de co-infecție. Mecanismele rezistenței dobândite includ, de asemenea, inactivarea antibioticelor,

modificarea țintei și efluxul de antibiotice. Achiziționarea de material genetic poate fi temporară sau permanentă [1, 5].

Rezistența dobândită se consideră, de regulă, permanentă și constituie un proces de acaparare a materialului genetic prin transfer de gene prin conjugare, transformare și transducție. Conjugarea constituie calea cea mai comună de transfer a materialului genetic prin plasmide de agentul rezistent la cel sensibil în timpul împerecherii. În procesul transformării bacteria preia ADN-ul extracelular de la bacteria donatoare. Procesul de transducție se caracterizează prin transferul ADN-ului de la bacteria donatoare la cea ce primește și este mediată de virusurile bacteriene cu atașarea bacteriofagului la un receptor de pe suprafașa celulei și captarea ADN-ului în patogenul sensibil. S-a raportat că bacteriofagii pot transmite și plasmide, ce conțin ADN extracromozomial comune în multe bacterii cu replicarea independentă de cromozom. Concomitent cu plasmidele în procesul de dobândire a rezistenței se pot implica și alte structuri precum elemente genetice mobile (transpozoni, casete (integroni) de gene, secvențe de inserție). Elementele genetice mobile sunt responsabile de captarea, cumulare și diseminarea genelor de rezistență și le pot activa la diferite specii de bacterii. Transpozonii și secvențele de inserție conțin segmente de ADN ce se pot muta ele însuși și genele de rezistență asociate către alte locații în aceleași molecule de ADN sau diferite într-o singură celulă. Transmiterea de material genetic poate fi realizat prin transfer pe verticală și transfer pe orizontală. Rezistența poate fi dobândită prin mutații în propriul ADN cormozomial prin substituție, ștergere și adăugarea de nucleotide, precum și prin duplicarea și inversarea segmentului de ADN în genom. Transferul genetic pe orizontală poate realiza transfer de gene diferite între bacteriile aceleiași specii sau diferite. Rezistența adaptivă se dezvoltă ca răspuns la factorii de mediu și stimulii externi ce se reflectă asupra factorilor de creștere a bacteriilor, nutriției, concentrației ionilor și pH-ului sau care induc un stres. Cel mai frecvent se dezvoltă la expunerea microbilor la concentrații subinhibitorii de antimicrobiene. Rezistența adaptivă, de regulă, se consideră tranzitorie. Mecanismele posibile de dezvoltare a rezistenței adaptive pot fi considerate moștenirea epigenetică, mutațiile, amplificarea genelor, formarea de pompe de eflux și biofilme, instalarea persistenței, structura și eterogenitatea populației [1, 5, 29].

În caz de rezistență fenotipică bacteriile sensibile devin temporar rezistente prin dezvoltarea persistenței, creșterea în biofilme sau adaptarea în colonii (colonizarea). Bacteriile persistente constituie o subpopulație în stare latentă, care încetează să crească activ și intră într-o fază de creștere staționară. Astfel de bacterii nu sunt consecința modificărilor genetice, nu posedă gene rezistente și pot fi contribuie la infecțiile cronice. Bacteriile persistente pot supraviețui o perioadă mai lungă după expunerea la concentrații ridicate de antibiotice. Biofilmul constituie un complex de colonii bacteriene înglobate într-o matrice polimerică de polizaharide, proteine și ADN extracelular, ce conferă o rezistență la antibiotice de circa 1000 de ori mai mare decât bacteriile

libere. Bacteriile din biofilme s-a estimat a fi cauza principală a infecțiilor cronice și a celor legate de dispozitive, în timp ce bacteriile libere sunt responsabile de infecțiile acute. Populațiile de bacterii din biofilme au o mare capacitate de a tolera antibioticele, sistemele de apărare imună ale gazdei, forțele de forfecare și condițiile dificile, ce determină la infecții polirezistente și cronice. Colonizarea se consideră un proces complex de adaptare fiziologică care depinde de disponibilitatea nutrienților și prezența moleculelor de semnalizare ce permit bacteriilor să obțină informații despre densitatea celulară și compoziția speciilor din comunitatea lor vecină și să-și regleze profilurile de expresie genică. S-a raportat că moleculele de semnalizare reglează creșterea și metabolismul celular și sunt corelate cu formarea biofilmului și colonizarea. Moleculele de semnalizare pot promova secreția substanțe polimerice suplimentare, esențiale pentru formarea biofilmului [17].

Mecanismele rezistenței la antibacteriene. Organizația Mondială a Sănătății consideră problema rezistenței microorganismelor la preparatele antibacteriene o amenințare pentru sănătate la nivel global, iar din 2017 a inițiat o campanie amplă și ghidată de elaborare și dezvoltare a noi medicamente antimicrobiene prin stratificarea agenților patogeni. Astfel, s-a publicat o listă largă de microbi în funcție de gradul de rezistență la antibacteriene cu evidențierea unui grup cu un grad foarte înalt de rezistență numit ESKAPE ce include *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter species* (fig.1). Această grupă de microbi a dezvoltat rezistență la beta-lactamine (peniciline, cefalosporine, carbapenemi), asocieri de beta-lactamine cu inhibitori de beta-lactamaze, macrolide, fluorochinolone, lipopeptide, oxazolidindione, tetracicline și polimixine cu dezvoltarea polirezistenței (rezistența la mai mult de 3 grupe de antibacteriene) [10, 23, 26, 30].

Studiul problemei rezistenței s-a axat pe determinarea mecanismelor genetice (mutații, conjugare, transformare, transducție) și molecular-biochimice de dezvoltarea a insesnsibilității microorganismelor la antibacteriene. S-au stipulat mai multe grupe ale mecanismelor molecular-biochimice, inclusiv: inactivarea sau alterarea moleculei preparatului antimicrobian; modificarea permeabilității/cumulării antibacterieneleor; alterarea țintelor bactriene pentru antibiotice; formarea biofilmelor bacteriene (fig.1) [4, 10, 23, 25, 26, 29, 31,35].

S-a raportat că rezistența intrinsecă se dezvoltă prin absorbție, inactivare și efluxul antibacterienelor din celulă, iar rezistența dobândită prin inactivare, modificarea țintei și permeabilității, activarea pompelor de eflux. Bacteriile gram-pozitive și gram-negative dezvoltă aceste mecanisme în funcție de structură. Astfel, cele gram-pozitive, din cauza lipsei membranei externe, mai rar dezvoltă mecanisme de penetrabilitate a antibioticului și de formare a pompelor de eflux, în timp ce pentru bacteriile gram-negative, îndeosebi ESKAPE, sunt caracteristice toate mecanismele descrise [29].

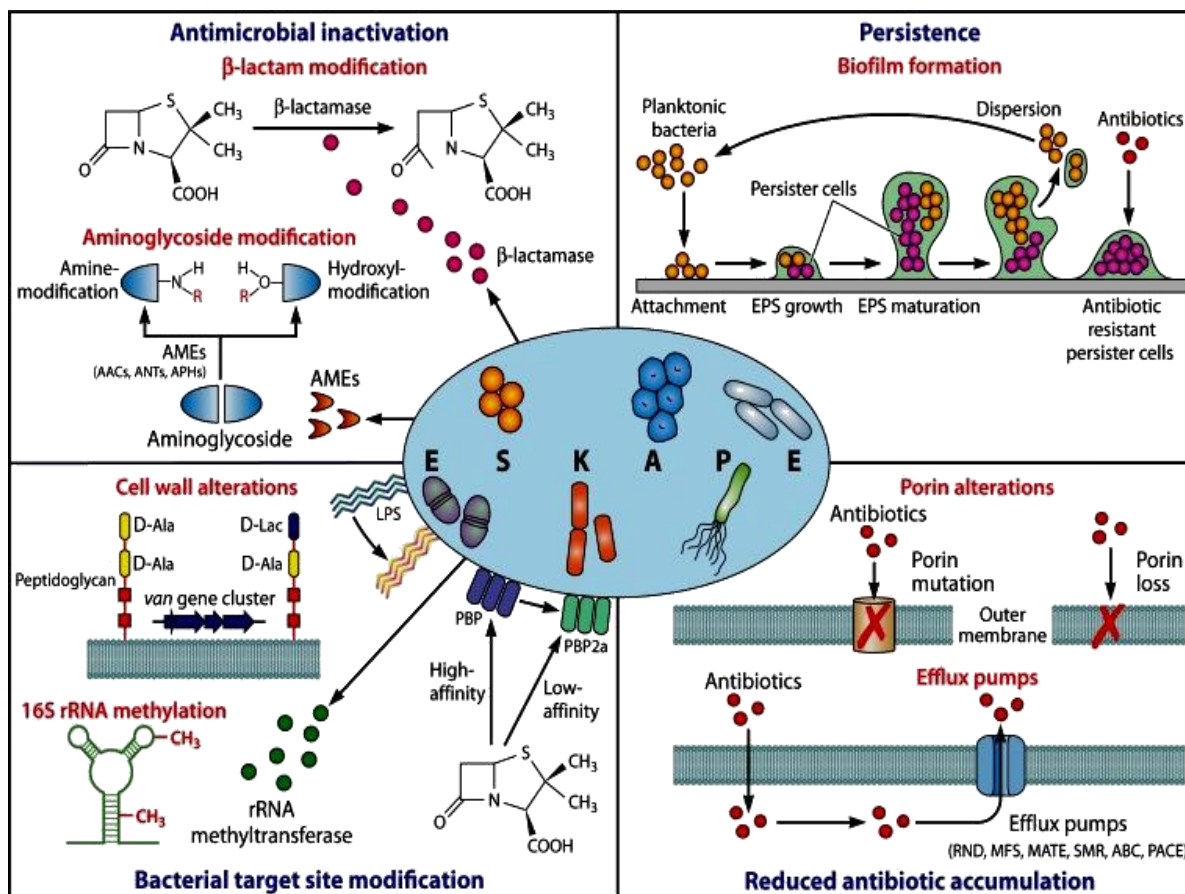


Fig. 1. Mecanisme de rezistență la grupul de agenți patogeni ESKAPE [10].

Agenții patogeni bacterieni prezintă o adaptabilitate excepțională sub presiunea antibioticelor, utilizând o varietate de mecanisme de rezistență care reprezintă provocări semnificative pentru medicina modern (tab.1) [2].

Bacteriile au dezvoltat rezistență printr-o varietate mare de mecanisme, care includ mecanisme genetice și biochimice: 1) mutații genetice; 2) mutații porine care determină o reducere a permeabilității; 3) achiziționarea de gene de rezistență de la alte bacterii denumite rezistență cooperativă comunitară; 4) creșterea numărului de pompe de eflux; 5) creșterea producerii de enzime de inactivare și/sau hidrolaze; 6) modificări ale morfologiei celulare; 7) reglare metabolică sau auxotrofie; 8) inițierea sistemelor de auto-reparare în cadrul bacteriilor; 9) interacțiunea dintre proteina de rezistență și ținta antibioticului; 10) modificarea țintei medicamentului; 11) formarea și protecția biofilmului; 12) evitarea antibioticelor [18, 19, 20, 35].

Mecanismele rezistenței la antibiotice depinde și de structura bacteriilor gram-pozitive și gram negative. Interacțiunile bacterii-antibiotice au contribuit la dezvoltarea mecanismelor de apărare realizate prin: sinteza de enzime ce inactivează (hidrolizează) antibioticele; diminuarea penetrării antimicrobiene în celula bacteriană; modificarea țintei pentru antibiotice; modificarea antibioticului însuși; dezvoltarea pompelor de eflux pentru antibacteriene (fig.2) [1, 5].

Tabelul 1. Mecanisme de rezistență la antibacteriene [2].

Mecanismele rezistenței	Antibioticele vizate	Detalii și explicații
Alterarea proteinelor țintă	Beta-lactamine (peniciline, cefalosporine, carbapeneme, monobactami); Glicopeptide (vancomicina, teicoplanina)	<i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la meticilină (MRSA) dezvoltă rezistență prin expresia genei <i>mecA</i> , care codifică o proteină alternativă de legare a penicilinei (PBP2a) cu afinitate redusă pentru antibioticele β -lactamice cu reducerea eficacității. În mod similar, rezistența la vancomicină la <i>Enterococcus faecium</i> și <i>Enterococcus faecalis</i> este mediată de clustere de gene <i>van</i> cu substituirea D-Ala-D-Ala terminală din precursorii peptidoglicanului cu D-Ala-D-Lac, ce reduce semnificativ eficacitatea de legare a vancomicinei, conferind astfel un nivel ridicat de rezistență.
Inactivarea enzimatică	Beta-lactamine (peniciline, cefalosporine) Aminoglicozide (amikacina, gentamicina, kanamicina)	Producția de β -lactamază este un mecanism de rezistență răspândit, în special la bacteriile Gram-negative. β -lactamazele cu spectru extins (BLSE), precum TEM, SHV și CTX-M, hidrolizează oximinocefalosporinele (cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon). În plus, Enterobacteriile rezistente la carbapeneme (CRE) produc carbapenemaze precum KPC (carbapenemaza <i>Klebsiella pneumoniae</i>), NDM (metalo- β -lactamază New Delhi) și OXA-48, care degradează chiar și carbapenemele de ultimă instanță, ce determină eșecuri terapeutice și eficiență terapeutică limitată.
Producerea de pompe de eflux	Macrolide (eritromicina, claritromicina, azitromicina); Fluorochinolone (ciprofloxacina, levofloxacină)	Pompele de eflux contribuie semnificativ la rezistența la antibiotice prin reducerea concentrațiilor intracelulare de medicamente. Sistemul de eflux AcrAB-TolC la <i>Escherichia coli</i> și sistemul MexAB-OprM la <i>Pseudomonas aeruginosa</i> expulzează o gamă largă de antibacteriene, inclusiv fluorochinolone, macrolide, tetraciline și β -lactamine. În plus, pompa de eflux NorA la <i>Staphylococcus aureus</i> este responsabilă de rezistența la fluorochinolone, în timp ce familia de eflux Tet, inclusiv Tet(A) și Tet(K), conferă rezistență la tetraciline prin transportul activ al antibioticului în afara celulei bacteriene.
Reducerea permeabilității	Beta-lactamine, aminoglicozide	Bacteriile gram-negative pot restricționa penetrarea antibioticelor prin modificarea porinelor membranei externe. Pierderea sau reglarea în jos a porinelor, precum OmpF și OmpC, la <i>Enterobacteriaceae</i> reduce susceptibilitatea la β -lactamine, în special la carbapeneme, cu rezistență la <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> și <i>Acinetobacter baumannii</i> . Mutațiile genelor care codifică porinele sporesc și mai mult rezistența prin scăderea influxului de medicamente, adesea în conjuncție cu supraexprimarea pompei de eflux, ce exacerbează eșecul tratamentului cu antibiotice.
Eviatarea țintei	Sulfamide combinate (co-trimoxazol)	Bacteriile pot dezvolta rezistență la inhibitorii sintezei folatului, precum trimetoprim și sulfamide prin supraproducerea de dihidrofolat reductază (DHFR) sau prin dobândirea de mutații în gena <i>dhfr</i> . Supraexprimarea unei enzime DHFR insensibile permite celulei bacteriene să mențină biosinteza folatului chiar și în prezența medicamentului. În plus, variantele DHFR rezistente codificate de plasmidă, precum DHFR tip I și tip II la <i>Escherichia coli</i> și <i>Staphylococcus aureus</i> , prezintă o afinitate redusă pentru trimetoprim, menținând în același timp activitatea enzimatică, ocolind efectiv mecanismul inhibitor al acestor agenți antimicrobieni. Unii agenți patogeni gram-negativi, inclusiv <i>Klebsiella pneumoniae</i> , dobândesc, de asemenea, gene de rezistență transferate orizontal, cum ar fi <i>dfrA</i> , exacerband și mai mult rezistența la tratamentul cu trimetoprim-sulfametoxazol.
Formarea de biofilm	Antibiotice (beta-lactamine, aminoglicozide) fluorochinolone etc.	Biofilmele bacteriene sunt comunități multicelulare, extrem de structurate, încapsulate într-o matrice de substanță polimerică extracelulară (EPS) autoprodusă, care le protejează de agenții antimicrobieni. Matricea biofilmului, compusă din polizaharide, proteine și ADN extracelular, restricționează fizic penetrarea antibioticelor, ce determină concentrații subletale de medicamente în straturile mai profunde. În plus, bacteriile din biofilme prezintă o stare metabolică alterată, inclusiv rate reduse de creștere și activarea căilor de răspuns la stres, ceea ce sporește toleranța la antibiotice. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , un agent patogen major care formează biofilme în infecțiile cronice, utilizează cvarum sensing (QS) pentru a regla dezvoltarea biofilmului și a crește rezistența la β -lactamine, aminoglicozide și fluorochinolone. În mod similar, biofilmele de <i>Staphylococcus epidermidis</i> contribuie la infecții persistente în implanturile medicale prin creșterea

Mecanismele rezistenței	Antibioticele vizate	Detalii și explicații
		toleranței la vancomicină și rifampicină, ce necesită abordări terapeutice alternative.
Modificarea țintei ribozomale	Tetraciclina (tetracilina, doxiciclina); Oxazolidinone (linezolid etc.)	Bacteriile evită antibioticele care vizează ribozomii fie prin modificarea ARN-ului ribozomal (ARNr), fie prin utilizarea proteinelor de protecție ribozomală (RPP) pentru a preveni legarea antibioticelor. La bacteriile rezistente la tetraciclina, RPP-urile precum Tet(O) și Tet(M) dislocă tetraciclinele din subunitatea ribozomală 30S, restabilind activitatea normală de translație. În plus, mutațiile din gena ARNr 23S conferă rezistență la oxazolidinone (linezolid). La <i>Staphylococcus aureus</i> și <i>Enterococcus faecium</i> , mutațiile din domeniul V al ARNr 23S (G2576T) perturbă legarea linezolidului cu reducerea efectului inhibitor. Achiziționarea genelor cfr (rezistență cloramfenicol-florfenicol) a metiltransferazei modifică în continuare ARNr 23S, ce determină rezistență nu numai la linezolid, ci și la amfenicoli, streptogramine și lincosamide, ce reprezintă o provocare semnificativă în mediul clinic.
Modificarea lipidelor	Polimixine (polimixina B, colistina)	Modificarea lipopolisaharidelor (LPS) la bacteriile gram-negative reduce afinitatea de legare a antibioticelor polipeptidice, precum colistina și polimixina B. <i>Acinetobacter baumannii</i> și <i>Klebsiella pneumoniae</i> obțin această rezistență prin adăugarea de grupări cationice (fosfoetanolamină sau 4-amino-4-deoxi-L-arabinoză) la lipida A, ancora lipidică a LPS, prin intermediul sistemelor de reglare a operonilor pmrAB și arn. Aceste modificări neutralizează sarcina negativă a LPS cu diminuarea interacțiunilor electrostatice cu polipeptidele și reducerea activității lor antimicrobiene. În plus, mutațiile din genele lpxC, lpxD și lpxM pot duce la pierderea completă a biosintezei LPS, conferind o rezistență ridicată la colistina în anumite tulpini de <i>A. baumannii</i> . Acest mecanism de rezistență este deosebit de îngrijorător, deoarece limitează eficacitatea polimixinelor de ultimă instanță în tratarea infecțiilor rezistente la carbapeneme.

Diminuarea penetrării antimicrobiene în celula bacteriană. Bacteriile gram-negative, prin stratul de lipopolizaharidă, creează o barieră împotriva anumitor antibiotice, ce determină rezistență naturală la aceste antibacteriene. Membrana externă a bacteriilor constituie o barieră pentru penetrarea substanțelor nedorite, dar și celor nutritive. Cu acest scop bacteriile folosesc porinele care permit mișcarea moleculelor hidrofile de anumite dimensiuni. Porinele constituie proteine care traversează membrana celulară și acționează ca un por, prin care pot difuza și trece moleculele de antibacteriene. Rezistența bacteriilor la antibiotice poate fi determinată de micșorarea numărului de porine în membrană sau de expresia redusă a proteinelor porinelor. Mutația în porina *Klebsiella pneumoniae* determină la dezvoltarea rezistenței la carbapenemi. Diminuarea pătrunderii antibioticelor în bacterii poate fi cauzată și de dezvoltarea biofilmelor de către anumite microorganisme (*Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*). Biofilmele pot oferi rezistență crescută la antibiotice apărarea și atașare la celulele bacteriene cu o creștere mai lentă și o utilizare limitată de nutrienți și oxigen. Biofilmele pot reduce numărul de antibiotice în biofilme ce face mai dificilă eliminarea eficientă a bacteriilor din biofilm prin agenții antimicrobieni. Astfel, bacteriile din biofilme pot evita acțiunea antibioticelor cu dezvoltarea infecțiilor persistente care sunt o provocare pentru tratament (fig.2) [1, 5].

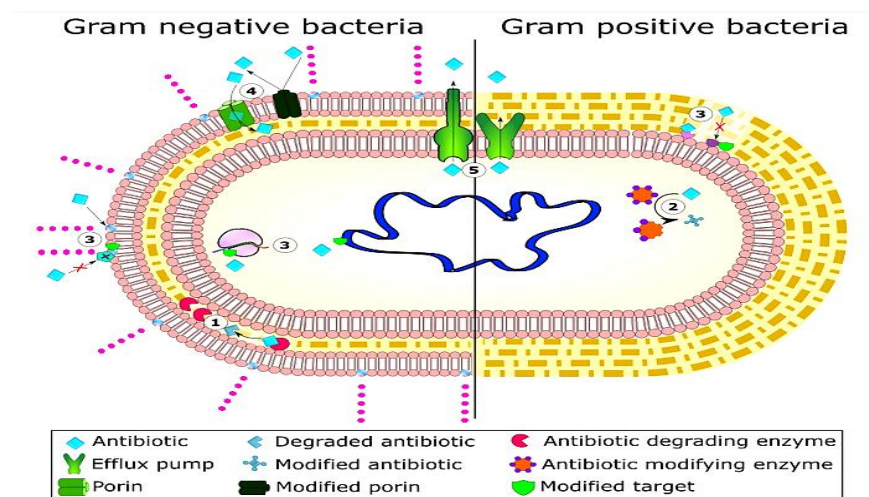


Fig. 2. Mecanisme bacteriene de rezistență la preparatele antimicrobiene [1].

Mecanismele frecvente de rezistență la antibiotice observate la bacterii include: 1) hidroliza enzimatică; 2) modificări enzimatiche de antibiotice prin transfer de grup și proces redox; 3) modificarea țintelor pentru antibiotice; 4) scăderea permeabilității antibioticelor în celula bacteriană prin alterarea porinelor; 5) efluxul activ de antibiotice prin pompe de eflux.

Unul din mecanismele ce determină diminuarea penetrării și acumulării antibioticelor se consideră dereglarea numărului și funcțiilor porinelor sau canalelor proteice ale membranei exterioare, care cel mai frecvent sunt determinate de mutații. Acest tip de rezistență este caracteristică pentru beta-lactamine și fluoroquinolone, ce survine pe parcursul tratamentului și poate contribui la alte mecanisme de rezistență (pompe de eflux, enzime de inactivare). Pierderea sau inactivarea porinelor poate determina rezistența bacilului piocianic la carbapeneme, *Acinetobacter baumannii* la imipenem, precum și pentru *Klebsiella pneumoniae* și unele *Enterobacter* spp. [10, 14].

Pompele de eflux a preparatelor antibacteriene. S-a constatat, că membrana externă (plasmatică) a bacteriilor are o structură proteică specializată ce conține pompe de eflux, care identifică particulele străine, le expulzează și preven cumularea lor în bacterii. Prima pompă de eflux, ca mecanism de rezistență, a fost identificată la tetracicline, care și constituie mecanismul principal de rezistență la această clasă de antibiotice. Pompele de eflux pot prezenta rezistență pentru o gamă largă de antibiotice (bacteriile cu polirezistență) sau sunt specifice substratului. Sistemele de eflux sunt caracteristice bacteriilor gram-pozitive și gram-negative, iar rezistența clinică la antibiotice, de regulă, corelează cu supraexprimarea pompei de eflux. Microorganisme din grupele ESKAPE se caracterizează prin formarea pompelor de eflux localizate pe cromozomii sau plasmide (elemente genetice mobile). S-au descris 6 familii de pompe de eflux, precum rezistență-nodulare-diviziune, superfamilii facilitatoare majore, casetă de legare ATP, rezistență la multe medicamente, extrudare cu mai multe medicamente și compuși toxici, familiile eflux de

compuși antimicrobieni proteobacteriene. Pompa de eflux rezistență-nodulare-diviziune s-a depistat la bacteriile gram-negative ESKAPR, îndeosebi la *Pseudomonas aeruginosa*, ce conferă rezistență la fluorochinolone, aminoglicozide și beta-lactamine [1, 5, 9, 10, 11, 12, 14, 24, 27].

Pompele de eflux, responsabile de expulzarea medicamentelor și toxinelor din celulele bacteriene, sunt proteine de transport bacteriene clasificate în transportori primari și secundari. Transportorii primari aparțin familiei de casete de legare ATP (ABC) și sunt activați prin legarea și hidroliza ATP pentru a asigura cu energie efluxul. Transportatorii secundari asigură procesul de eflux prin energia generată de potențialul electrochimic al membranei. În această clasă de transportori sunt incluse superfamilia facilitatoare majoră (MFS), familia diviziei de modulare a rezistenței (RND), familia de rezistență mică multiplă la medicamente (SMR) și familia de extrudare cu mai multe medicamente și compuși toxici (MATE). Mutațiile de reglare determină o expresie crescută a pompelor de eflux și pot fi responsabile de generarea de bacterii cu polirezistență, fenomen constatat predominant în sistemele de eflux al familiei de eflux RND. Aceste mutații de reglare pot majora activitatea pompelor de eflux ce permit bacteriilor să expulzeze mai multe tipuri de antibacteriene și să dezvolte rezistență la diferite antibiotice. Astfel, supraexprimarea pompei AdeABC din familia RND s-a dovedit a fi responsabilă de rezistența multiplă a *Acinetobacter baumannii* la aminoglicozide sau cu reducerea sensibilității la fluorochinolone, tetraciclină, tigeciclină, cloramfenicol, eritromicină, trimetoprim, netilmicină și meropenem. În studiile clinice s-a demonstrat, că pompa de eflux AdeABC în tulpinile de *Acinetobacter baumannii* cu polirezistență a fost determinantă pentru rezistența la antibacteriene, ce limitează semnificativ posibilitățile de tratament al infecțiilor cu acest agent patogen al infecțiilor asociate asistenței medicale. În aceste condiții, tigeciclina se consideră antibioticul de ultimă instanță pentru abordarea infecțiilor cauzate de bacteriile gram-negative cu polirezistență [1, 5, 8, 31, 33].

Inactivarea sau alterarea moleculei preparatelor antibacteriene. Se consideră unul din primele mecamisme constatate și unul din cele mai comune și largi mecanisme de rezistență, inclusiv pentru ESKAPE, care se reduce la producerea de enzime care inactivează sau neutralizează antibioticele. Acest mecanism se poate realiza prin: producerea și secreția de enzime care scindează centrul activ al antimicrobienele; induc modificări ale elementelor structurale cheie ale preparatelor și împiedică interacțiunea cu situsul țintă al stucturii bacteriene. Producerea și secreția de enzime cu capacitatea de a inactiva antibioticele, ca mecamism al rezistenței, a fost elucidat la scurt timp după descoperirea penicilinei, urmând ca în prezent să fie descrise peste 2600 de beta-lactamaze (penicilinaze, cefalosporinaze, carbapenemaze etc.), responsabile de rezistența la unul sau mai multe beta-lactamine (penicline, cefalosporine, monobactami, carbapenemi). Beta-lactamazele sunt enzime localizate în spațiul periplasmatic și prin hidroliza beta-lactaminelor

împiedicăca acestea să ajungă la proteinele ce cuplează penicilinele (PBP) pentru a inhiba sinteza peretelui celular. Aceste enzime au fost subdivizate după 2 criterii: structura moleculară primară (schema Ambler) și proprietățile funcționale hidrolitice și de inhibiție combinate (sistemul Bush-Jacoby). După sistemul Ambler se disting 4 clase de beta-lactamaze: A, B, C, și D, care conțin diferite tipuri sau subtipuri de enzime (tab.2). Enzimele din clasa A, numite și serin-proteaze datorită că conțin în centrul activ aminoacidul serina, includ penicilinaze, cefalosporinaze, beta-lactamaze cu spectru îngust și larg, iar în ultimul timp și beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL) și carbapenemaze. Producerea de astfel de enzime determină rezistența la penicilinele și cefalosporinele de primele generații, cefalosporinele de III generație, monabaztami, cefamicine și carbapeneme. Beta-lactamazele din clasa A sunt depistate la agenții patogeni, inclusiv ESKAPE, gram negativi și gram-pozitivi. Astfel, penicilinazele se disting la circa 85% din tulpinile de *Staphylococcus aureus* și unele de *Enterococcus spp.*, beta-lactamazele cu spectru îngust (tip TEM), care hidrolizează penicilinele și cefalosporinele de primele generații, s-au depistat la *Klebsiella pneumoniae* și *Enterobacter*, iar mai recent și la *Acinetobacter baumannii* și *Pseudomonas aeruginosa*. Aceste beta-lactamaze sunt variabil inactivate de acidul clavulanic și tazobactam, dar sunt inhibitate practic de inhibitorii beta-lactamazelor noi (avibactam, relebactam, vaborbactam). Beta-lactamazele din clasa A au evaluat spre ESBL cu spectru extins, depistate la patogenii ESKAPE și sunt responsabile de hidroliza beta-lactaminelor de generațiile noi. Acest tip de beta-lactamaze pot necesita asocierea de diferite beta-lactamaze asociate cu inhibitorii de beta-lactamaze, inclusiv de generații mai noi. Beta-lactamazele din clasa B, conțin în centrul activ ionii de zinc, sunt prezentate de metalo-beta-lactamaze, care sunt capabile să metabolizeze majoritatea antibioticelor beta-lactamice, inclusiv carbapenemele. S-a constatat că aceste beta-lactamaze sunt mediate prin plasmide, prezente la majoritatea agenților patogeni gram negativi din grupul ESKAPE. Problema majoră o constituie posibilitatea de a transmite rezistența și la alte grupe de antibiotice în afara beta-lactaminelor. Beta-lactamazele din clasa C, codificate cormozomial, s-au depistat în *Enterobacteriales*, *Acinetobacter baumannii* și *Pseudomonas aeruginosa* și responsabile de inactivarea cefalosporinelor de generația I, II, posibile și III, precum și monobactami. Concomitent, aceste enzime sunt rezistente la acidul clavulanic, prezintă o rezistență inductibilă în timpul tratamentului și se transmite pe scară largă prin intermediul plasmidelor. Beta-lactamazele din clasa D se caracterizează prin capacitatea de hidroliză a oxacilinei și derivaților, prezintă proprietăți de substrat pentru ESBL și rezistența variabilă la inhibitorii de beta-lactamaze. Această clasă de beta-lactamaze pot determina rezistența la carbapeneme, sunt localizate pe cromosom ce determină rezistența la *Acinetobacter baumannii*, iar prin intermediul plasmidelor impune rezistența la *Klebsiella pneumoniae* și *Enterobacter* [3, 6, 7, 10, 13, 15, 36].

Mecanismul rezistenței referitor la modificări ale elementelor structurale cheie ale preparatelor și împiedicarea interacțiunii cu situsul țintă al stucturii bacteriene se consideră caracteristic pentru aminoglicozide, antibiotice efective față de majoritatea agenților ESKAPE. Aminoglicozidele necesită a fi transportați prin membrana citoplasmatică în celulă pentru a interacționa cu subunitățile ribozomilor, iar acest transport poate fi influențat de un șir de enzime care pot modifica grupările hidroxil și amino ale aminoglicozidelor. Din punct de vedere biochimic s-a descris 3 tipuri de enzime, precum acetiltransferaze (ACT), fosfotransferaze (FT) și nucleotidtransferaze (NT), care pot fi subdivizate în funcție de poziția locului de modificare, profilul de rezistență și denumirea specifică a proteinei. Genele responsabile de codificarea enzimelor pot fi localizate pe cromozimi, plasmide și transpozoni, iar pentru agenții patogeni din grupul ESKAPE e caracteristică transmiterea rezistenței prin transfer de gene orizontale. Cea mai mare clasă de enzime ce modifică aminoglicozidele sunt AAC dependente de acetil coenzima A care catalizează acetilarea aminogrupelor. S-au descris 4 subclase de AAC (AAC1, AAC2, AAC3, AAC6) în funcție de poziția aminogrupei în structurile de bază. Astfel, la agenții patogeni ESKAPE cel mai frecvent s-au identificat subclasele AAC3 și AAC6 ce determină rezistență la gentamicină, tobramicină și ampicilină. Fosfotransferazele constituie a doua clasă frecvent depistată pentru inactivarea aminoglicozidelor și sunt responsabile de diminuarea afinității de cuplare a aminoglicozidelor prin catalizarea fosforilării ATP-dependente a grupelor hidroxil. Astfel, printre FT se disting subclasele FT3, FT4, FT6, FT7 și FT9, dintre care FT3 și FT7 sunt cele mai răspândite în izolatele clinice constatate la *Staphylococcus aureus* și *Enterococcus spp.* Cu transmisie plasmidică. Nucleotidtransferazele determină diminuarea toxicității aminoglicozidelor pentru microbi prin transferul dependent de magneziu al unui nucleotid fosfat la grupările hidroxil. S-au identificat mai multe subclase, inclusiv NT2, NT3, NT4, NT6 și NT9, dintre care NT4 determină rezistența *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa* la ampicilină și tobramicină, iar NT2 rezistența tuturor agenților ESKAPE la gentamicină și tobramicină. Concomitent, au fost descrise enzime bifuncționale (AAC6-FT2), localizată pe transpozon, sau variante noi mediate de plasmide cu rezistență la aminoglicozide și ciprofloxacina a agenților ESKAPE [10, 34].

Producerea de enzime, responsabile pentru inactivarea antibioticelor, ce consideră unul din primele și cele mai răspândite mecanisme ale rezistenței. Beta-lactamazele pot hidroliza o gamă largă de antibiotice β -lactamice (peniciline, cefalosporine, monobactami, carbapeneme) care conțin legături esterice și amidice. La moment s-au identificat circa 300 de β -lactamaze, subdivizate după structură și funcții. Conform clasificării structurale se disting: clasa A, serin β -lactamaze cu situsuri active; clasa B, metalo- β -lactamaze bazate pe un ion metalic divalent

(Zn²⁺); clasă C sau AmpC, o nouă formă de serin β-lactamaze; clasa D, un set de serin β-lactamaze sau oxacilinaze (OXA) β-lactamaze (tab.2).

Tabelul 2. . Clasificarea beta-lactamazelor, inhibitori ai beta-lactamazelor și spectrul lor de activitate [13].

Beta-lactamaze	Enzime	Rezidul situsului activ	Bacterii gazdă	Țintă	Inhibitor de beta-lactamază						
					Generația II				Generația I		
					Avibactam	Enmetazobactam	Vaborbactam	Relebactam	Tazobactam	Clavulanic acid	Sulbactam
A	Spectru îngust (SHV-1, TEM-1)	Situs activ care conține serină	G ⁺ și G ⁻	Peniciline, cefalosporine, monobactami							
	ESBL (CTX-M, TEM-tip, SHV-tip)		G ⁻	Cefalosporine și monobactami cu spectru extins (excepție - carbapeneme, cefamicine)							
	Carbapenemaze (KPC)		G ⁻	AB BL inclusiv carbapenemi							
B	Carbapenemaze (NDM, IMP, VIM)	Situsul activ conține Zn (MBLs)	G ⁻	AB BL inclusiv carbapenemi (excepție monobactami)							
C	AmpC	Situs activ care conține serină	În principal G ⁻	Peniciline, monobactami și cefalosporine, inclusiv ceftarolina și ceftobiprol (excepție cefepim)							
D	Carbapenemaze (OXA-48, alte OXAs)	Situs activ care conține serină	În principal G ⁻	AB BL, inclusiv cefalosporine, cefeme și/sau monobactami unele enzime de tip OXA sunt, de asemenea, capabile să hidrolizeze carbapeneme							

Notă: BLSE - beta-lactamaze cu spectru extins; MBL - metalo-beta-lactamaze; verde - indică activitatea inhibitorului beta-lactamazei; roșie - indică lipsa de activitate; cu roșu - sunt evidențiate carbapenemazele; G⁺, bacterii gram-pozitive; G⁻, bacterii gram-negative.

Rezistența la aminoglicozide este cauzată de producerea enzimelor ce modifică structura aminoglicozidelor cu reducerea afinității și legării de subunitatea 30S a ribozomilor. Enzimele specifice neutralizează enzimele de modificare a aminoglicozidelor prin desfășurarea reacțiilor fosforil-transferaze, nucleotidil transferaze, adenilil-transferaze și acetiltransferaze. Astfel de enzime au fost identificate la *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* și *Streptococcus pneumoniae* și determină rezistență cu spectru extins la aminoglicozide și fluorochinolone. Rezistența la cloramfenicol în principal este cauzată de cloramfenicol acetiltransferază, care acetilează grupările hidroxil. Molecula modificată de cloramfenicol pierde capacitatea de a se lega de subunitatea ribozomală 50S. Bacteriile gram-pozitive și gram-negative, îndeosebi unele tulpini de *Haemophilus influenzae*, manifestă rezistență prin acest mecanism [1, 5, 13, 15, 21].

Trecerea antibioticului într-o formă neactivă este caracteristică pentru aminoglicozide (kanamicina, gentamicina, streptomicina), cloramfenicol și β -lactame. S-au identificat bacterii producătoare de N-acetil transferase, O-fosfotransferaze și O-adeniltransferaze, enzime care modifică aminoglicozidele prin acetilarea, fosforilarea sau adenilizarea acestora. Rezistența la streptomicină este o excepție, deoarece include enzimele implicate atât calea de biosinteză a antibioticelor, cât și enzima aferentă responsabilă de modificarea autorezistenței. Specia *Streptomyces* produce aceste enzime care sunt implicate în biosinteza streptomicinei, precum și prezente în tulpinile clinice rezistente la antibiotic, dar legătura dintre enzimele de modificare și biosinteza aminoglicozidei în gazdă nu este clară. Autorezistența streptomicinei în *Streptomyces griseus* este realizată de 6-fosfotransferaza care poate transfera produsul activ într-o formă inactivă de streptomicină-6-fosfat, precum și 6-fosfotransferaza este implicată în ultima etapă în sinteza streptomicinei, iar producția sa este afectată de genele implicate în calea de sinteză [5].

Modificarea țintei pentru antibacteriene reprezintă un mecanism răspândit de rezistență, care se poate realiza prin: modificarea proteinei sau enzimei țintă pentru antibiotice; alterarea locului la nivelul ribozomilor; dereglarea formării precursorilor peretelui celular [10].

Modificarea proteinelor ce cuplează beta-lactaminele (PBP) determină reducerea ancorării antibioticelor la aceste proteine, moment crucial pentru inhibarea sintezei peretelui celular. Acest mecanism, mediat de exprimarea de gene străine *mecA*, a fost descris pentru stafilococii meticilirezistenți ce prezintă rezistență la beta-lactamine. S-a constatat că rezistența la meticilină s-a asociat cu stafilococii meticilirezistenți depistați în spital și pot fi determinate de expresia genei *mecA* ce codifică PBP2a sau un ortolog PBP5. Modificarea proteinelor PBP s-a estimat a fi un mecanism de rezistență la *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* și, mai rar, la *Acinetobacter baumannii*. Rezistența agenților patogeni ESKAPE a fost determinată și față de fluorochinolone (ciprofloxacină, nrofloxacină etc.) determinate de modificări ale genei *gyrA* ce vizează ADN-giraza și topoizomeraza IV cu modificări ale aminoacizilor în situsul de cuplare cu

chinolonele. Rezistența la chinolone poate fi mediată de palsmide cu alterări ale proteinelor din familia Qnr (QnrQ, QnrB, QnrS) care se cuplează cu ADN-giraza, ținta fluorochinolonei. Acest mecanism poate coopera cu alte mecanisme și se constată la microorganismele producătoare de enzime ESBL [10].

Bacteriile, prin mutațiile genelor pentru expresia proteinei ce constituie situsul țintă pentru antibiotic, pot modifica locurile țintă de legare a antibioticelor. Astfel, mutațiile în ADN-girază va determina rezistența la fluorochinolone, iar metilarea genelor poate fi responsabilă de rezistența la macrolide, lincosamide și antibioticele streptogramin B în bacteriile gram-pozitive și gram-negative. Modificările situsurilor proteinelor de legare a penicilinelor determină rezistența *Staphylococcus spp.* la beta-lactamine. Un alt mecanism de modificare a țintei constituie alterarea ribozomilor cu influențarea expresiei proteinelor. Acest mecanism poate fi responsabil de rezistența la aminoglicozide (legarea de subunitatea 30S) sau la cloramfenicol, macrolide, lincosamide și streptogramina B (legarea de subunitatea 50S) [1, 5].

Alterarea locului ținta la nivelul ribozomilor s-a dovedit a fi un mecanism caracteristic pentru macrolide, lincosamide și streptogramine la agenții gram-pozitivi (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*). Mecanismul este determinat de ARNr-metiltransferaze, mono-sau dimetilaze ale ARBr 23S al subunității 50S ce afectează legarea țintei la stafilococii metilicilirezistenți. Expresia acestor metiltransferaze poate fi constitutivă (determină rezistență încrucișată la toate preparatele active față de acești stafilococi) și inductibilă, ce conferă rezistență doar la macrolidele cu 14 și 15 inele (eritromicină, claritromicină, azitromicină). S-au descris circa 42 clase de gene ce codifică astfel de metiltransferaze ce determină rezistența la stafilococi metilicilirezistenți și la enterococi. Mecanisme de alterare la nivelul ribozomilor au fost descrise și pentru rezistența la stafilococi și enterococi la aminoglicozide și linezolid [10, 36].

O atenție deosebită în ultimele decenii a prezentat rezistența stafilococilor metilicilirezistenți și enterococilor din grupul ESKAPE la antibioticele glicopeptide (vancomicina etc.). S-au evidențiat circa 9 grupe de gene van, majoritatea fiind selectate de la *Enterococcus faecium* și *Enterococcus faecalis*, rezistenți la vancomicină (vanA și vanB). Aceste gene coordonează sinteza precursorilor de peptidoglicani alterați cu substituirea celor naturali. Rezistența cauzată de vanA determină un nivel înalt de rezistență la vancomicină și teicoplanină și este asociată cu transpozonii, localizați pe palsmide și ADN-ul cromozomial. În același timp gena vanB determină rezistența la vancomicină, fiind transportată de transpozonii localizați pe cromozom [10, 32].

Rezistența *Staphylococcus aureus* la vancomicină s-a constatat a fi cauzată de gena vanA pe transpozomi și se dobândește prin transferul conjugativ al plasmidelor enterococice. Infecțiile cu stafilococi vancomicinerezistenți cel mai frecvent s-au constatat la pacienții cu infecții anterioare sau actuale cu enterococi vancomicinerezistenți. Acest tip de rezistență s-a dovedit a avea o

incidență mică, posibil, datorită instabilității plasmidei și a prevalenței mici a tulpinilor donatoare de enterococi. Mai frecvent s-au depistat tulpini de stafilococi cu o rezistență intermediară la vancomicină, relevată prin concentrația minimă inhibitoare între 4-8 $\mu\text{g/ml}$. Astfel de rezistență se constată la expunerea prelungită la vancomicină cu generarea unui fenotip eterogen de stafilococi vancomicinrezistenți. Mecanismele posibile ale rezistenței se consideră a fi cauzate de modificări genetice ale genelor de reglare și epigenetice cu îngroșarea peretelui celular, precum și scăderea legăturilor peptidoglicanilor și a activității autolitice [10, 32].

Crearea de biofilme. Acțiunea antibioticelor poate fi redusă prin creșterea microorganismelor în biofilme, formațiuni capsulate constituite dinmatrice extracelulară, atașată la suprafața celulei, în care cresc comunități microbiene. Biofilmele le asigură o supraviețuire și toleranță la preparatele antibacteriene de geneză multifactorială în funcție de: specia și structura microorganismelor; particularitățile agentului microbial; stadiul de dezvoltare a biofilmului; factorii de mediu. Microbii prezenți în biofilme pot prezenta rezistență la antibiotice comparativ cu microbii din afara biofilmului, atașați direct la suprafață. Această rezistență poate fi determinată de: micșorarea permeabilității antibioticului în biofilm; activitatea metabolică a microorganismelor diferită de cea obișnuită; secreția în biofilm a enzimelor ce modifică antibioticele, ADN extracelular și alte macromolecule; creșterea frecvenței mutațiilor și transferului pe orizontală a genelor; cumulara de bacteriofagi, care promovează formarea de structuri cristaline lichide; persistența sub nivelul celulelor; reglarea ascendentă a efluxului bacterian; interacțiunile diferitor specii bacteriene din biofilme cu posibilitatea transmisiei genelor prin intermediul plasmidelor. S-a raportat că biofilmele pot avea un rol important în infecțiile cronice, îndeosebi la pacienții cu infecții respiratorii, precum fibroza chistică (*Pseudomonas aeruginosa*) și/sau infecții asociate dispozitivelor medicale (*Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*) [10, 16, 27, 29].

Formarea biofilmelor se consideră un proces complex ce se realizează în mai multe etape (figura 3). Inițial are loc atașarea bacteriilor libere cu participarea multiplilor factori (pili, flageli, chemotaxiesedimentare, compoziția materialului, temperatura etc.) care este reversibilă, care ulterior ireversibilă prin formarea de exopolizaharide și cumulara de celule multistratificate. Următoarea etapă include agregarea, multiplicarea și diviziunea celulară cu formarea de microcolonii, care secretă o matrice de substanțe polimerice extracelulare. Aceasta din urmă determină în aderența la suprafață, în formarea biofilmelor și structurilor interne, recunoașterea reciprocă a celulelor, transducția semnalelor, captarea de nutrienți și întreținerea celulelor și schimbul de informații genetice. În biofilme se pot asocia diferite bacterii care lucrează în simbioză prin utilizarea diferitor nutrienți și substraturi care determină în cele din urmă maturarea biofilmului și evită acțiunea preparatelor antimicrobiene. Procesul de dispersie se caracterizează

prin eliberarea bacteriilor ce au obținut mai multe gene ale rezistenței pentru a se deplasa și răspândi colonii de microorganisme rezistente în alte regiuni ale organismului [16, 27, 29].

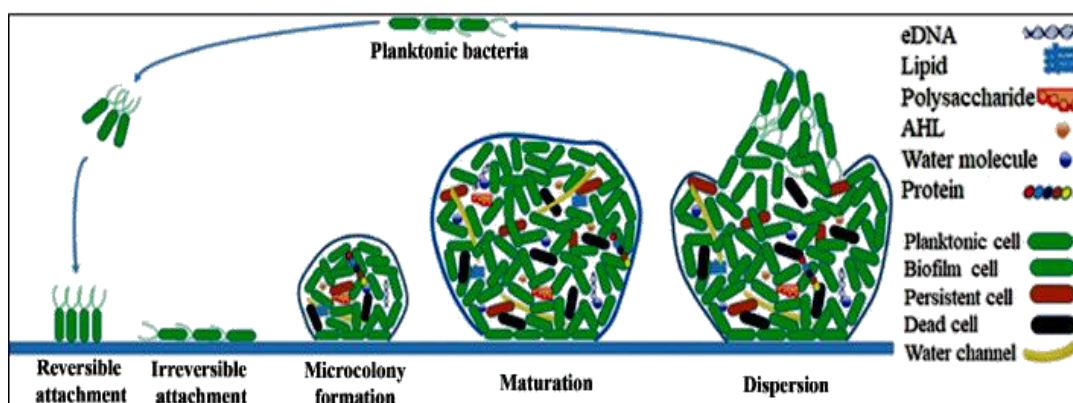


Fig. 3. Etapele formării biofilmului [27].

Toleranța la antibiotice. Toleranța la antibiotice constă în faptul că populațiile de microorganisme pot rezista la expunerea tranzitorie la doze mari de antimicrobiene bactericide (beta-lactamine, fluorochinolone) fără modificarea concentrației minime inhibitorii. Rezistența la antibiotice se caracterizează prin moștenirea genelor rezistente sau mutațiilor care determină creșterea concentrațiilor minime inhibitorii. Acest mecanism survine în absența factorilor de rezistență și se datorează unei stări altente sau de stopare în creștere, dar care se reactivează după excluderea antibioticului. Toleranța poate surveni din mutații genetice, dar poate fi determinată și de condiții externe stresante, precum temperatura, tratamentul cu antibiotice, limitarea nutrienților, factorii gazdei. S-a constatat că unele microorganisme, îndeosebi ESKAPE, supraviețuiesc la tratamentul cu antibiotice fără a prezenta rezistență. Toleranța cantitativ poate fi determinată prin aprecierea timpului necesar pentru a inhiba 99% din populația bacteriană la concentrații ce depășesc substanțial concentrația minimă inhibitoare. Fenomenul înrudit cu toleranța poate fi constatat în subpopulațiile de microorganisme persistente, îndeosebi în cadrul biofilmelor. În aceste cazuri se determină o crubă bifazică de liză a bacteriilor, care arată o apariție a populației persistente. Microorganismele persistente nu se divid și nu răspund la antibiotice, dar ulterior își pot relua creșterea cu recidiuarea infecției cronice. Fenomenul de toleranță s-a observat la tulpinile de stafilococi metilicilinrezistenți, ce poate contribui la apariția rezistenței mutaționale [10].

Concluzii generale.

1. Microorganismele pot determina rezistență prin mecanisme genetice și biochimice: mutații genetice; mutații porine care determină o reducere a permeabilității; achiziționarea de gene de rezistență de la alte bacterii denumite rezistență cooperativă comunitară; creșterea numărului de pompe de eflux; creșterea producerii de enzime de inactivare și/sau hidrolaze; modificări ale morfologiei celulare; reglare metabolică sau auxotrofie; inițierea sistemelor de auto-

- reparare în cadrul bacteriilor; interacțiunea dintre proteina de rezistență și ținta antibioticului; modificarea țintei medicamentului; formarea și protecția biofilmului; evitarea antibioticelor.
2. Rezistența la antibioticele beta-lactamice se datorează: sintezei beta-lactamazelor (clasa A, B, C, D); modificării proteinelor ce se cuplează cu penicilinele; dereglarea sintezei precursorilor de peptidoglicani; producerea pompelor de eflux.
 3. Rezistența la aminoglicozide se realizează prin modificarea enzimelor ce asigură transportul antibioticelor prin membrana citoplasmatică (acetiltransferaze, fosfotransferaze, nucleotidtransferaze), producerea pompelor de eflux.
 4. Pentru macrolide, lincosamide și streptogramine s-a demonstrat că rezistența este cauzată de alterarea locului ținta la nivelul ribozomilor, iar la glicopeptide prin dereglarea sintezei precursorilor peptidoglicanilor.
 5. Biofilmele, ca mecanism de rezistență, poate determina: micșorarea permeabilității antibioticului în biofilm; activitatea metabolică a microorganismelor diferită de cea obișnuită; secreția în biofilm a enzimelor ce modifică antibioticele, ADN extracelular și alte macromolecule; creșterea frecvenței mutațiilor și transferului pe orizontală a genelor; cumulara de bacteriofagi, care promovează formarea de structuri cristaline lichide; persistența sub nivelul celulelor; reglarea ascendentă a efluxului bacterian; interacțiunile diferitor specii bacteriene din biofilme cu nposibilitatea transmisiei genelor prin intermediul mplasmidelor.

Bibliografie.

1. Almutairy B. Extensively and multidrug-resistant bacterial strains: case studies of antibiotics resistance. *Front Microbiol.* 2024 Jul 4;15:1381511. doi:10.3389/fmicb.2024.1381511.
2. Angeles Flores G, Cusumano G, Venanzoni R, Angelini P. Advancements in antibacterial therapy: feature papers. *Microorganisms.* 2025 Mar 1;13(3):557. doi:10.3390/microorganisms13030557.
3. Arer V, Kar D. Biochemical exploration of β -lactamase inhibitors. *Front Genet.* 2023 Jan 17;13:1060736. doi:10.3389/fgene.2022.1060736.
4. Belay WY, Getachew M, Tegegne BA, et al. Mechanism of antibacterial resistance, strategies and next-generation antimicrobials to contain antimicrobial resistance: a review. *Front Pharmacol.* 2024 Aug 16;15:1444781. doi:10.3389/fphar.2024.1444781.
5. Bo L, Sun H, Li Y-D, Zhu J, Wurpel JND, Lin H, Chen Z-S. Combating antimicrobial resistance: the silent war. *Front Pharmacol.* 2024;15:1347750. doi:10.3389/fphar.2024.1347750.
6. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(2):1-37. doi:10.1128/CMR.00047-19.

7. Calderwood SB. Beta-lactam antibiotics: mechanisms of action and resistance and adverse effects. *UpToDate*. 2024:459-461.
8. Castanheira M, Mendes RE, Gales AC. Global epidemiology and mechanisms of resistance of *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex. *Clin Infect Dis*. 2023;76(Suppl 2):S166-S178. doi:10.1093/cid/ciad109.
9. De Gaetano GV, Lentini G, Famà A, et al. Antimicrobial resistance: two-component regulatory systems and multidrug efflux pumps. *Antibiotics*. 2023;12(6):965. doi:10.3390/antibiotics12060965.
10. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020 May 13;33(3):e00181-19. doi:10.1128/CMR.00181-19.
11. Ding Y, Hao J, Xiao W, et al. Role of efflux pumps, their inhibitors, and regulators in colistin resistance. *Front Microbiol*. 2023;14:1207441. doi:10.3389/fmicb.2023.1207441.
12. Dulanto Chiang A, Dekker JP. Efflux pump-mediated resistance to new beta-lactam antibiotics in multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Commun Med*. 2024;4(1):591. doi:10.1038/s43856-024-00591-y.
13. Gajic I, Tomic N, Lukovic B, et al. A comprehensive overview of antibacterial agents for combating multidrug-resistant bacteria: the current landscape, development, future opportunities, and challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2025 Feb 21;14(3):221. doi:10.3390/antibiotics14030221.
14. Halawa EM, Fadel M, Al-Rabia MW, et al. Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches. *Front Pharmacol*. 2023;14:1305294. doi:10.3389/fphar.2023.1305294.
15. Husna A, Rahman MM, Badruzzaman ATM, et al. Extended-spectrum β -lactamases (ESBL): challenges and opportunities. *Biomedicines*. 2023 Oct 30;11(11):2937. doi:10.3390/biomedicines11112937.
16. Iaconis A, De Plano LM, Caccamo A, et al. Anti-biofilm strategies: a focused review on innovative approaches. *Microorganisms*. 2024 Mar 22;12(4):639. doi:10.3390/microorganisms12040639.
17. Iskandar K, Murugaiyan J, Hammoudi Halat D, et al. Antibiotic discovery and resistance: the chase and the race. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jan 30;11(2):182. doi:10.3390/antibiotics11020182.
18. Kakoullis L, Papachristodoulou E, Panagiotidis P, Gogos C. Mechanisms of antibiotic resistance in important bacterial pathogens. *Antibiotics*. 2021;10:25. doi:10.3390/antibiotics10010025.

19. Kumar V, Yasmeen N, Pandey A, et al. Antibiotic adjuvants: synergistic tool to combat multi-drug-resistant pathogens. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Dec 20;13:1293633. doi:10.3389/fcimb.2023.1293633.
20. Li Y, Kumar S, Zhang L. Mechanisms of antibiotic resistance and developments in therapeutic strategies to combat *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Drug Resist.* 2024;17:1107-1119. doi:10.2147/IDR.S453025.
21. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2024;12(10):1221-1236. doi:10.1586/14787210.2014.956092.
22. Mlynarczyk-Bonikowska B, Kowalewski C, Krolak-Ulinska A, Marusza W. Molecular mechanisms of drug resistance and epidemiology of multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10499. doi:10.3390/ijms231810499.
23. Muteeb G, Rehman MT, Shahwan M, Aatif M. Origin of antibiotics and antibiotic resistance and their impacts on drug development: a narrative review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Nov 15;16(11):1615. doi:10.3390/ph16111615.
24. Novelli M, Bolla JM. RND efflux pump induction: a crucial network unveiling adaptive antibiotic resistance mechanisms of Gram-negative bacteria. *Antibiotics.* 2024;13(6):501. doi:10.3390/antibiotics13060501.
25. Oliveira M, Antunes W, Mota S, et al. An overview of recent advances in antimicrobial resistance. *Microorganisms.* 2024 Sep 21;12(9):1920. doi:10.3390/microorganisms12091920.
26. Pulingam T, Parumasivam T, Gazzali AM, et al. Antimicrobial resistance: prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *Eur J Pharm Sci.* 2022;170:106103. doi:10.1016/j.ejps.2021.106103.
27. Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance and control strategies. *Braz J Microbiol.* 2021 Dec;52(4):1701-1718. doi:10.1007/s42770-021-00624-x.
28. Ralhan K, Iyer KA, Diaz LL, et al. Navigating antibacterial frontiers: a panoramic exploration of antibacterial landscapes, resistance mechanisms, and emerging therapeutic strategies. *ACS Infect Dis.* 2024;10(5):1483-1519. doi:10.1021/acsinfecdis.4c00115.
29. Sakalauskiene GV, Radzeviciene A. Antimicrobial resistance: what lies beneath this complex phenomenon? *Diagnostics (Basel).* 2024 Oct 18;14(20):2319. doi:10.3390/diagnostics14202319.
30. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, et al. Antimicrobial resistance: a growing serious threat for global public health. *Healthcare (Basel).* 2023 Jul 5;11(13):1946. doi:10.3390/healthcare11131946.

31. Shi J, Cheng J, Liu S, et al. *Acinetobacter baumannii*: an evolving and cunning opponent. *Front Microbiol.* 2024;15:1332108. doi:10.3389/fmicb.2024.1332108.
32. Stogios PJ, Savchenko A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. *Protein Sci.* 2020;29(3):654-669. doi:10.1002/pro.3819.
33. Yamasaki S, Zwama M, Yoneda T, et al. Drug resistance and physiological roles of RND multidrug efflux pumps in *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology.* 2023;169(6):001322. doi:10.1099/mic.0.001322.
34. Yang W, Hu F. Research updates of plasmid-mediated aminoglycoside resistance 16S rRNA methyltransferase. *Antibiotics.* 2022;11(7):906. doi:10.3390/antibiotics11070906.
35. Ungureanu V. Rezistența la antibiotice – mecanisme, cauze și măsuri de prevenire și combatere. *Medic.ro.* 2024;160(4):22-28. doi:10.26416/Med.160.4.2024.10042.
36. Zahari NIN, Engku Abd Rahman ENS, Irekeola AA, et al. A review of the resistance mechanisms for β -lactams, macrolides and fluoroquinolones among *Streptococcus pneumoniae*. *Med.* 2023;59(11):1927. doi:10.3390/medicina59111927.

ACTUALITĂȚI ÎN NOMENCLATURA MICROBIANĂ ȘI SUBTILITĂȚILE TRATAMENTULUI ANTIMICROBIAN

Oana-Simina Iaconi, doctorandă

Greta Bălan, dr. hab. șt. med., conf. univer.

Disciplina de microbiologie și imunologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat: Articolul examinează evoluțiile recente în domeniul nomenclaturii microbiene, accentuând impactul tehnologiilor genomice de ultimă generație asupra clasificării și redefinirii relațiilor filogenetice dintre microorganisme. Introducerea secvențierii genomice complete și a analizelor metagenomice a permis identificarea unui număr semnificativ de specii noi și a condus la revizuirea profundă a criteriilor taxonomice tradiționale. Sunt discutate dificultățile metodologice și conceptuale asociate integrării datelor genomice în sistemele existente de nomenclatură, precum și necesitatea standardizării procedurilor de denumire și clasificare. În plan aplicativ, articolul evidențiază relevanța acestor transformări pentru medicina clinică, arătând cum cunoașterea detaliată a structurii, funcțiilor și metabolismului microbial facilitează selecția rațională a tratamentelor antimicrobiene. Lucrarea subliniază interdependența dintre progresele în taxonomia microbială și eficiența strategiilor terapeutice, contribuind la consolidarea unei perspective integrate asupra relației dintre genomică, microbiologie și practica medicală.

Cuvinte-cheie: nomenclatură microbială, clasificare, genom, antibiotice, rezistență antimicrobială

Summary. Updates in microbial nomenclature and the subtitles of antimicrobial treatment.

The article examines recent developments in microbial nomenclature, emphasizing the impact of next-generation genomic technologies on the classification and redefinition of phylogenetic relationships between microorganisms. The introduction of whole genome sequencing and metagenomic analyses has enabled the identification of a significant number of new species and led to a profound revision of traditional taxonomic criteria. The methodological and conceptual difficulties associated with integrating genomic data into existing nomenclature systems are discussed, as well as the need to standardize naming and classification procedures. On an applied level, the article highlights the relevance of these transformations for clinical medicine, showing how detailed knowledge of microbial structure, functions, and metabolism facilitates the rational selection of antimicrobial treatments. The paper emphasizes the interdependence between advances in microbial taxonomy and the effectiveness of therapeutic strategies, contributing to the consolidation of an integrated perspective on the relationship between genomics, microbiology, and medical practice.

Keywords: microbial nomenclature, classification, genome, antibiotics, antimicrobial resistance.

Аннотация: В статье рассматриваются последние достижения в области микробиологической номенклатуры, особое внимание уделяется влиянию новейших геномных технологий на классификацию и пересмотр филогенетических отношений между микроорганизмами. Внедрение полного геномного секвенирования и метагеномного анализа позволило идентифицировать значительное количество новых видов и привело к глубокому пересмотру традиционных таксономических критериев. Обсуждаются методологические и концептуальные трудности, связанные с интеграцией геномных данных в существующие системы номенклатуры, а также необходимость стандартизации процедур наименования и классификации. В прикладном плане статья подчеркивает значимость этих преобразований для клинической медицины, показывая, как детальное знание структуры, функций и метаболизма микроорганизмов облегчает рациональный выбор антимикробных препаратов. В работе подчеркивается взаимозависимость между прогрессом в микробной таксономии и эффективностью терапевтических стратегий, что способствует укреплению интегрированного подхода к взаимосвязи между геномикой, микробиологией и медицинской практикой.

Ключевые слова: микробная номенклатура, классификация, геном, антибиотики, антимикробная резистентность

Introducere. Microbiologia studiază microorganismele (bacterii, virusuri, fungi, protozoare și alge) și modul în care interacționează cu mediul lor natural și cu gazdele biologice, fiind fundamentul diagnosticul bolilor infecțioase în sănătatea umană și animală. Nomenclatura microbiană, care urmează principii precum cele din Codul Internațional de Nomenclatură a Procariotelor (ICNP) pentru bacterii, revizuit periodic, oferă un cadru standardizat de denumire și clasificare, indispensabil pentru comunicarea între cercetători, clinicieni și instituții de sănătate publică. [14, 19] Datorită tehnologiilor molecular-biologice și genomice avansate, cum ar fi secvențierea completă a genomului, analiza identității genomice (ANI) și filogenomica extinsă, identificarea taxonomică a speciilor microbiene și delimitarea lor se bazează tot mai mult pe datele genomice. Acest lucru a dus la revizuri taxonomice semnificative. [8, 38]

Aceste modificări nomenclaturale au implicații directe pentru practica clinică: o schimbare în denumirea sau clasificarea unui microorganism poate afecta interpretarea rezultatelor de laborator, selecția agenților antimicrobieni și strategiile de stewardship. De exemplu, dacă un agent patogen este reclasificat într-un gen sau specie care este cunoscută pentru profiluri diferite de sensibilitate sau rezistență la antibiotice, clinicianul trebuie să știe echivalența nomenclaturală pentru a alege un tratament adecvat. [32]

Prin urmare, această revistă a literaturii își propune să analizeze modul în care evoluțiile recente în nomenclatura și taxonomia microbiană – influențate de genomica microbiană –

influențează selecția rațională a tratamentelor antimicrobiene și să identifice lacunele și provocările existente în implementarea acestor transformări în practica clinică și în sănătatea publică.

Clasificarea microorganismelor și implicațiile clinice. În dependență de structura celulei, morfologie, ciclul vital și metabolismul microorganismelor, acestea se clasifică în 8 grupe mari, conform sistemului celor 5 regnuri, dezvoltat de Robert Whittaker în 1969, urmat de actualizări prin introducerea grupeii Archaea (1977) și a virusurilor. [17] Folosind principiile de mai sus, microbiologii clasifică microorganismele în următoarele grupe (fig.1) [30].

La această clasificare se adaugă conceptul de „specie” deși, nu este întocmai identic cu definiția dată de Linneus în 1735. În microbiologie, *specia* este totalitatea organismelor care au aceleași caractere morfo-tinctoriale și fiziologice și sunt înrudite strâns la nivel genetic (o rată a mutațiilor redusă), fiind produse prin diviziune binară (reproducere clonală). Sistemul clasificării biologice este completat de conceptul de *tulpină*, specific doar microbiologiei și ramurilor ei. Tulpina constituie unitatea practică utilizată în diagnostic și cercetare, fiind alcătuită din descendenții proveniți dintr-o singură izolare a unui microorganism din mediul natural, menținută în cultură pură. De obicei, ea este formată dintr-o serie de culturi care derivă dintr-o colonie inițială unică. [11, 31]

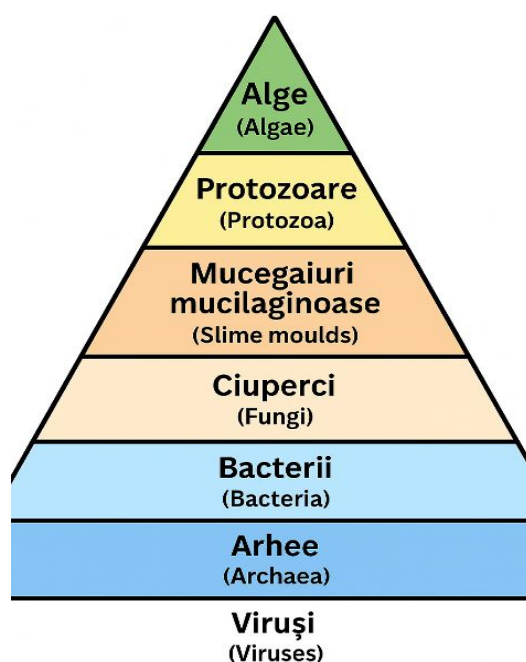


Fig. 1. Clasificarea microorganismelor conform sistemului celor 5 regnuri (cu completări ulterioare) [30]

Trebuie de menționat că microorganismele au și antigene specifice de suprafață care la fel pot servi drept mijloc al identificării și clasificării lor. De exemplu, Antigenul HBs diferențiază virusul hepatitei virale B de ale virusuri ale hepatitei; proteina Spike a virusului COVID-19 a clasat

acest virus ca o specie nouă, diferită de celelalte coronavirusuri. Însă cel mai prominent exemplu al rolului serologiei în identificarea și clasificarea microorganismelor pe principii antigenice este reacția Widal, reacția serologică folosită în diagnosticul febrei tifoide (cauzate de *Salmonella typhi*) și clasificarea Kauffmann–White, conform căreia genul *Salmonella* poate fi clasificat în serotipuri în dependență de antigenul O de suprafață și H – flagelar. [9, 28]

Aceste particularități ale clasificării au fost introduse pentru a optimiza dezvoltarea și aplicarea standardelor de diagnostic, comunicare inter-specialiști, tratament și raportare a maladiilor comunicabile la nivel global.

Tabelul 1. Diferențele între cele mai importante grupuri de agenți patogeni umani [35, 37, 39].

Caracteristici	Virusuri	Bacterii	Fungi (ciuperci)
Dimensiune	Minusculare (20–300 nm)	Microscopice (0,2–10 μ m)	Mai mari (2 μ m – câțiva mm în culturi)
Organizare structurală / morfologie	Acelulare; constau din acid nucleic (ADN sau ARN) învelit într-o capsidă proteică $\pm$ anvelopă lipidică	Celule procariote; diferite forme: coci, bacili, spirili	Celule eucariote; unicelulare (drozdii) sau filamentoase (mucegaiuri)
Structura celulară	Fără celulă propriu-zisă; fără organite	Perete celular din peptidoglican, fără nucleu delimitat. Prezintă ribozomi 70S	Perete celular din chitină și glucani; nucleu adevărat și organite (ribozomi 80S, mitocondrii, Aparat Golgi, reticol endoplasmatic)
Material genetic	ADN sau ARN (nu ambele)	ADN dublu catenar, circular	ADN dublu catenar, liniar
Metabolism	Lipsă totală de metabolism propriu; depind complet de celula gazdă	Metabolism propriu (aerob, anaerob sau facultativ)	Metabolism complex, eucariot; în general aerob sau facultativ anaerob
Mod de viață / parazitism	Paraziți obligatorii intracelulari	Pot fi liberi sau paraziți; unele forme intracelulare	Saprofite, oportuniste sau paraziți; extracelulare sau intracelulare
Ciclul vital	Se replică doar în interiorul celulei gazdă, prin sinteza și asamblarea componentelor virale	Diviziune binară (scindare directă)	Prin înmugurire, fragmentare sau formare de spori
Forme de rezistență	Capsidă și uneori anvelopă lipidică; pot forma forme latente	Sporii bacterieni (la unele specii)	Sporii fungici (conidii, sporangiospori etc.)
Sensibilitate la antibiotice / antivirale	Rezistenți la antimicrobiene; sensibili la antivirale specifice	Sensibili sau rezistenți la antimicrobiene (ex. β -lactamine, macrolide etc.)	Sensibili sau rezistenți la antifungice (ex. azoli, amfotericină B)
Răspuns imun gazdă	Predominant antiviral: interferoni, limfocite T citotoxice	Inflamație acută, neutrofile, anticorpi	Imunitate celulară (Th1/Th17), macrofage, anticorpi
Rol ecologic / medical	Exclusiv paraziți; pot cauza infecții acute, cronice sau latente	Unele sunt comensale, altele patogene	Majoritatea sunt saprofite, unele oportuniste patogene

De mare importanță în practica medicală, rămân a fi virusurile, bacteriile și fungii – grupuri de microorganisme în care se regăsesc cele mai multe specii patogene pentru om. Fiecare din aceste grupuri are particularități morfologice și structurale care influențează patogenitatea și virulența agenților patogeni pentru organismul gazdă. În tabelul 1 sunt arătate câteva dintre diferențele majore dintre aceste 3 grupuri de microorganisme. [35, 37, 39]

Implicațiile clinice și rolul apartenenței unui atare microorganism la un grup rezidă din specificitatea interacțiunii cu organismul sau celula-gazdă (după caz), specificitatea și tipul răspunsului imun și sensibilitatea macroorganismului față de agentul patogen. Acești factori se traduc în simptome, sindroame și tablouri clinice distincte și măsuri de tratament și prevenție specifice.

Subtilitățile tratamentului antibiotic

În contextul diferențelor prezente în tabelul 1, este esențial să se evidențieze următoarele:

1. Antimicrobienele nu sunt doar antibiotice;
2. Sensibilitatea unui microorganism față de un antibiotic este în mare măsură determinat de particularitățile sale structurale, fiziologice și metabolice;
3. Antimicrobienele nu au efect asupra virusurilor sau fungilor.
4. Tratamentul eficient al infecțiilor presupune corelarea datelor de clasificare cu mecanismele de acțiune ale antibioticelor.

Primul postulat poate fi explicat prin definirea următorilor termeni: *agent antimicrobial*, *antibiotic (antibacteriene)*, *agent antiviral* și *agent antifungic*. Conform organismelor internaționale – Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC), antimicrobienele sunt un grup de substanțe chimice de origine naturală, semi-sintetică sau sintetică care au efect asupra tuturor microorganismelor (virusuri, bacterii, fungi și paraziți). [6, 42] *Antibioticele* sunt o clasă de antimicrobiene care au efect doar asupra bacteriilor. În mod similar, antiviralele sunt o subclasă de antimicrobiene cu efect virucid, iar antifungicele – fungicid.

Următoarele postulate fac referire la mecanismele de acțiune a fiecărei subclase de antimicrobiene. Antibacterienele pot acționa la 3 nivele esențiale: structural, metabolic și genetic. Într-o manieră laconică, structura celulei bacteriene se compune din următoarele elemente: 1. Perete celular; 2. Membrană citoplasmatică; 3. Genom microbial; 4. Ribosomi – numite și elemente esențiale și alte structuri precum: flagelii, fimbriile, plasmidele, care sunt neesențiale (non-obligatorii). În figura 2 este prezentat rolul fiecărei structuri esențiale a celulei bacteriene, descrierea ei succintă și mecanismul de acțiune al antibacterienelor asupra lor. În contrast, virusurile sunt structuri acelulare, fapt pentru care, mecanismele de acțiune a antiviralelor se concentrează asupra etapelor ciclului vital (replicării) ale virusurilor (Tabelul 2).

Tabelul 2. Etapele replicării virale și mecanismele de acțiune a principalilor agenți antivirali.
[35, 37, 39]

Etapa replicării	Descriere	Mecanism de acțiune al antiviralelor	Exemple de antivirale
Atașarea și pătrunderea	Virusul se leagă de receptorul celular și intră în celulă prin endocitoză sau fuziune	Blocarea receptorului viral sau a fuziunii	Enfuvirtid (HIV), Maraviroc (HIV)
Decapsidarea	Virusul își eliberează genomul în citoplasmă	Inhibitori de decapsidare	Amantadină (Virusul gripal A)
Replicarea genomică	Sinteza ARN sau ADN viral folosind enzime virale	Inhibitori de polimerază	Acyclovir (HSV), Remdesivir (SARS-CoV-2)
Transcripția și sinteza proteinelor	ARN viral este transcris și tradus în proteine virale	Inhibitori de transcriptază sau protează	Zidovudină (HIV, inhibitor transcriptază inversă), Lopinavir (HIV, inhibitor protează)
Asamblarea virionilor	Componentele virale se assemblează în particule complete	Inhibitori de asamblare (mai rar)	-
Eliberarea	Virusul părăsește celula, prin liza celulară sau butoni de exocitoză	Inhibitori de neuraminidază sau de eliberare virală	Oseltamivir (Virusul gripal)

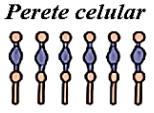
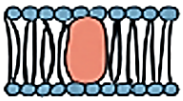
Element celular	Compoziție chimică	Rol în celula bacteriană	Exemple de antimicrobiene și mecanismul de acțiune
Perete celular 	Peptidoglican (polizaharide + peptide) 	Oferă formă, protecție mecanică și contra presiunii osmotice	<i>Peniciline, cefalosporine</i> – inhibă sinteza peretelui celular prin blocarea formării legăturilor chimice în peptidoglican
Membrană citoplasmatică 	Fosfolipide, proteine, glicolipide 	Reglează transportul substanțelor în și din celulă, participă la respirația celulară și sinteza de energie	<i>Polimixine</i> – perturbă permeabilitatea membranei citoplasmatică, ducând la liza celulei
Genom bacterian 	ADN circular dublu catenar (nucleotid + fosfat+ azot) 	Depozitează informația genetică necesară pentru replicarea și viabilitatea celulei	<i>Rifampicina</i> – inhibă ARN-polimeraza ADN-dependentă, blocând sinteza ARN-ului mesager
Ribozomi 	ARN ribozomal + proteine ribozomale	Sinteza proteinelor necesare pentru metabolismul și replicarea celulei bacteriene	<i>Tetraciclinele</i> – blochează atașarea ARNt la ribozomi
Aparatul enzimatic 	Proteine (enzime) + cofactori (vitamine) (metale,	Participă la metabolismul bacterian, sinteza peretelui celular și alte reacții biochimice vitale	<i>Cloramfenicol</i> – inhibă peptidil-transferaza ribozomală

Fig. 2. Componentele esențiale ale celulei bacteriene și mecanismele de acțiune a antibacterienelor.

Tabelul 3. Scurtă comparație între bacterii și fungi [35, 37, 39]

Caracteristică	Celulă Bacteriană	Celulă Fungică
Compoziția Peretelui Celular	Principal: Peptidoglican. Acesta este un polimer complex de zaharuri (N-acetilglucozamină și acid N-acetilmuramic) și lanțuri scurte de aminoacizi. Structura sa variază între bacteriile Gram-pozitive (strat gros de peptidoglican) și Gram-negative (strat subțire de peptidoglican, cu membrană externă).	Principal: Chitină. Chitină este un polimer de N-acetilglucozamină, similar structural cu celuloza. Poate fi prezentă și sub formă de glucani și alte polizaharide.
Asemănări	- Ambii pereți celulari oferă suport structural și protecție mecanică celulei. - Ambii protejează celula împotriva lizei osmotice (ruperea din cauza intrării excesive a apei). - Ambii sunt esențiali pentru menținerea formei celulare.	- Ambii pereți celulari oferă suport structural și protecție mecanică celulei. - Ambii protejează celula împotriva lizei osmotice. - Ambii sunt esențiali pentru menținerea formei celulare.
Structura Celulei	Procariotă: - Fără nucleu definit (materialul genetic este într-o regiune numită nucleoid). - Fără organite membranare (mitocondrii, reticul endoplasmic, aparatul Golgi etc.). - Ribozomi prezenți (70S). - Membrană celulară lipoproteică. - Adesea posedă plasmide (ADN circular extranuclear).	Eucariotă: - Nucleu definit cu membrană nucleară. - Organite membranare prezente (mitocondrii, reticul endoplasmic, aparatul Golgi, vacuole etc.). - Ribozomi prezenți (80S în citoplasmă, 70S în mitocondrii) - Membrană celulară sterică (cu ergosterol, spre deosebire de colesterolul din celulele animale).
Asemănări	- Ambii au membrană celulară. - Ambii au citoplasmă. - Ambii au ribozomi pentru sinteza proteinelor. - Ambii au ADN ca material genetic.	
Deosebiri	Simplă, procariotă, lipsită de compartimentare internă complexă.	Complexă, eucariotă, cu compartimentare internă (organite membranare).
Cicluri de Reproducere	Asexual: - Binară (sciziune): Cea mai comună metodă, unde o celulă se divide în două celule fiice identice. Sexual (indirect): - Conjugare: Transfer de material genetic între două celule prin contact direct. - Transformare: Preia ADN liber din mediu. - Transducție: Transfer de ADN prin intermediul unui bacteriofag (virus).	Asexual: - Spori asexuați: Producerea de spori (ex: conidii, sporangiospori) care germinează în noi fungi. - Fragmentare: Porțiuni de miceliu se pot desprinde și crește. Sexual: - Fuziunea gametangiorilor (gametangio gamie). - Fuziunea hifelor (somatogamie). - Fuziunea celulelor sexuale (gametogamie). Rezultă spori sexuați (ex: zigospori, ascospori, bazidiospori).
Asemănări	- Ambele tipuri de organisme se pot reproduce asexual .	
Deosebiri	Reproducerea asexuată binară este predominantă și eficientă. Mecanismele de recombinare genetică (conjugare, transformare, transducție) sunt distincte de reproducerea sexuală fungică.	Complexitate sporită a reproducerii sexuale, implicând fuziunea unor celule sau structuri specializate, ducând la formarea unor spori sexuați. Reproducerea asexuată prin spori este foarte importantă pentru diseminare.

În mod similar antibacterienelor, antifungicele acționează la nivel structural și metabolic în celula fungică, doar că, țintele antifungicelor sunt diferite, întrucât și compoziția chimică a elementelor celulare fungice diferă de cea a bacteriilor (Tabelul 3). Literatura științifică și cercetările farmaceutice și farmacologice arată că antifungicele deja existente și alți compuși chimici cu acțiune fungicidă pot interfera cu următoarele procese de la nivel structural, genetic și metabolic [10, 15, 20, 23]:

- A. La nivel de perete celular: sinteza chitinei și/sau a β -glucanului
- B. La nivel de membrană celulară: sinteza și/sau formarea legăturilor între moleculele de ergosterol (azolii și polienele)
- C. La nivel intracelular (genetic): sinteza acizilor nucleici
- D. La nivel metabolic: activitatea mitocondriilor.

Actualități în nomenclatura microorganismelor

Deși este de ajutor, clasificarea microorganismelor după criterii de structură, morfologie, metabolism și ciclu vital îngreunează recunoașterea speciilor și tulpinilor (mai ales bacteriene și virale). Prin urmare, la fel ca în biologie, botanică și zoologie, în microbiologie a fost adoptat sistemul binominal de clasificare (gen și specie) introdus de Linneus în sec. XVIII. Un consensus larg asupra nomenclurii microorganismelor s-a stabilit abia începând cu 1923, la inițiativa Comitetului pentru Clasificarea Bacteriilor, creat pe lângă Asociația Americană a Microbiologilor. Acest organism actualizează periodic clasificările existente ale microorganismelor în dependență de evoluția tehnologiilor și metodelor de identificare a acestora. [3] În lucrarea sa, De Vos et al. au descris în detaliu procedura prin care se realizează actualizările de clasificare și nomenclatură a microorganismelor (conform Prokaryotic Code). [5] După aceleași principii sunt clasificate și virusurile emergente sau anterior necunoscute, activitate realizată de un comitet internațional separat. Astfel, actualizările taxonomiei virusurilor este realizată de Comitetul Internațional pentru Taxonomia Virusurilor (ICTV), iar cea a bacteriilor – de Comitetul Internațional de Sistematică a Procariotelor.

Cele mai prominente modificări în nomenclatură s-au făcut în grupul procariotelor. În tabelul 4 sunt arătate câteva modificări esențiale ale nomenclurii bacteriilor realizate în perioada 2005-2024. [21, 24, 25, 26]

În ultimul secol, atribuirea și gruparea microorganismelor în genuri și specii se făcea pe criterii de similaritate fenotipică, morfologică și structurală. Zhu H. și autorii (2020) au ajuns la concluzia că după introducerea reacției de polimerizare în lanț și a variantelor sale, identificarea speciilor și tulpinilor a fost mai ușoară. [42] În ultimul deceniu au fost dezvoltate metode de diagnostic și identificare bazate pe secvențierea genomului bacterian, viral și fungic. Introducerea secvențierii genomice, în variantele sale – Next Generation Sequencing (NGS) și Whole Genome Sequencing (WGS) a revoluționat clasificarea bacteriilor și virusurilor.

Taxonomia microorganismelor s-a reorientat prin introducerea conceptului de taxonomie bazată pe genomică (*engl.* Genome-based Taxonomy), fiind introduse criterii suplimentare de apartenență la specie. Acest criteriu poartă denumirea de *Identitate medie a nucleotidelor (ANI)* și trebuie să existe o similaritate mai mare de 95% a genomului tulpinii sau coloniei pentru ca aceasta să fie atribuită unei specii X. Jain C. et al. (2018) și Richter M et. al (2008) prezintă inovațiile în

materie de secvențiere ca viitor „standard de aur” în materie de diagnostic și clasificare. [5, 16, 34] Acest nou standard de taxonomie completează datele obținute prin tehnologiile PCR și de hibridizare a ADN-ului. În lucrarea lui Olm M.R et al. (2020), s-a determinat că standardul ANI >95% confirmă similitudinea intraspecie de 70% și mai mult obținută prin testele de corelare ADN-ADN hibridizare. [27]

Tabelul 1. Actualizările nomenclaturii procariotelor în perioada 2005-2024 [21, 24, 25, 26]

<i>Anul publicării</i>	<i>Modificări esențiale: specii sinonime</i>		<i>Modificări esențiale: corecții</i>		<i>Modificări esențiale: specii emergente</i>
	<i>Prima atestare</i>	<i>Alte denumiri</i>	<i>Prima atestare</i>	<i>Alte publicații</i>	
2005	<i>Streptomyces distallicus</i> (Locci et al. 1969)	<i>Streptomyces colombiensis</i> Pridham et al. 1958	<i>Streptomyces vinaceus</i> (Jones 1952)	Lanoot et al. 2004	
2008	-	-	<i>Streptomyces sparsogenes</i> (Owen et al. 1963)	(Goodfellow et al. 2007)	
2015	-	-	<i>Chlamydia</i> (Jones et al. 1945)	Sachse et al. 2015, 102	
2024					<i>Candidatus 'Burkholderia theae' GS2Y</i> <i>Candidatus 'Methylobacterium flocculans' FF17</i> <i>Candidatus Ochrobactrum gallinarum Sa2BUA5</i>

Deși studiile de mai sus sugerează lipsa unor modificări majore în taxonomia procariotelor, există și genuri bacteriene care au suferit schimbări esențiale. Doar genul *Lactobacillus* a fost reorganizat în 25 de genuri, iar numărul de specii identificate a crescut de aproape 4 ori în perioada 1995-2020. [18, 33, 36] Analiza genomică a speciei *Klebsiella pneumoniae*, a demonstrat de fapt că aceasta este un cluster care este compus din mai multe specii. [12]

La nivel mai larg, ord. *Enterobacterales* și familia *Enterobacteriaceae* au suferit și ele modificări taxonomice odată cu introducerea tehnologiilor "-omics". Modificările au început în 2016, cu divizarea ordinului în mai multe familii: *Enterobacteriaceae*, *Yersiniaceae* (de novo), *Morganellaceae* (de novo), etc. [1]

Provocări și controverse actuale în materie de clasificare a microorganismelor emergente

Inovațiile în identificarea microorganismelor vine la pachet cu unele provocări. De Vos P. et al. (2017) a accentuat încă acum aproape un deceniu că practicile de clasificare bazată exclusiv pe date genetice ridică probleme de interpretare pe mai multe dimensiuni [5]:

1. Organisme neculturable sunt desemnate provizoriu cu prefixul *Candidatus*.
2. Redenumirile frecvente pot genera confuzie în baze de date și literatură (tabelul 4).
3. Dificultăți apar în corelarea datelor filogenetice cu trăsăturile fenotipice.

4. Persistă dispute între adepții metodelor clasice (morfologice, biochimice) și cei ai metodelor moleculare.

Ca atare, introducerea termenului *Candidatus* a fost o necesitate pentru a cuantifica speciile sau clusterelor de microorganisme emergente pentru care nu se pot crea condiții artificiale optime pentru cultivare. Pallen M.J. și Uzun M. et al. au adus argumente în susținerea acestor necesități care au apărut în ultimul deceniu (tabelul 4). [29, 40]

A doua provocare este confuzia creată în comunicarea și literatura de specialitate. Hugenholtz P., et al. (2021) a arătat în lucrarea sa că schimbările frecvente de nomenclatură produce erori în literatură, traduse prin completări ale articolelor sau erate frecvente. [13] Un compromis propus este combinarea datelor fenotipice cu cele filogenetice – și pentru a elimina posibilele neînțelegeri între adepții diferitor standarde de identificare, abordare folosită în prezent. [40] Munson E. extinde această provocare și asupra practicii clinice, unde un microorganism emergent inofensiv poate fi confundat cu un microorganism patogen [22], în contextul în care viteza de identificare a noilor specii (filogenetice) depășește (în unele cazuri) viteza de aprobare a noilor modificări (tabelul 4). În aceeași ordine de idei, postulatul 3 impune standardizarea aplicării tehnologiilor genomice în taxonomie pentru a minimiza erorile științifice și de comunicare prin aplicarea algoritmilor disponibile pe diverse platforme de specialitate și posibilitatea dezvoltării unui sistem de nomenclatură și pentru procariotele non-culturable. [4, 41]

Astfel, validarea noilor denumiri ale speciilor, genurilor și a reorganizării taxonilor este necesară și necesită un consens larg care să acopere atât speciile patogene de microorganisme, cât și cele comensale și saprofite pentru a asigura supravegherea corectă și deplină a populațiilor bacteriene, pentru a elimina riscurile pentru sănătatea publică. [1, 2, 7, 12]

Concluzii. Microbiologia, în lumina inovațiilor tehnologice este un sistem dinamic, ce contrazice statica științei Taxonomia, însă nu se exclud reciproc. Specialiștii în microbiologie au introdus principii de clasificare specifice care completează standardele de nomenclatură existente încă din sec. XVIII. Evoluțiile recente în taxonomia microbiană impun o actualizare continuă a cunoștințelor medicale și modificări ale practicilor clinice și de prescriere a tratamentelor antimicrobiene.

Integrarea datelor genomice în practica clinică reprezintă direcția viitorului în microbiologie și farmacologie antimicrobiană, dar impune standardizarea metodelor și algoritmilor de identificare și nomenclatură pentru a elimina erorile de comunicare și a ușura supravegherea sănătății publice.

Bibliografie.

1. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, et al. Genome-based phylogeny and taxonomy of the “Enterobacteriales”: proposal for *Enterobacterales* ord. nov. divided into the families

- Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae* fam. nov., *Pectobacteriaceae* fam. nov., *Yersiniaceae* fam. nov., *Hafniaceae* fam. nov., *Morganellaceae* fam. nov., and *Budviciaceae* fam. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016;66(12):5575–99. doi:10.1099/ijsem.0.001485.
2. Barco RA, Garrity GM, Scott JJ, et al. A genus definition for Bacteria and Archaea based on a standard genome relatedness index. *mBio.* 2020;11(1). doi:10.1128/mBio.02475-19.
 3. Boudouresque C-F, Caumette P, Bertrand J-C, et al. Systematic and evolution of microorganisms: General concepts. In: *Environmental Microbiology: Fundamentals and Applications*. Dordrecht: Springer; 2015. p. 107–44.
 4. Chun J, Oren A, Ventosa A, et al. Proposed minimal standards for the use of genome data for the taxonomy of prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2018;68(1):461–6. doi:10.1099/ijsem.0.002516.
 5. De Vos P, Thompson F, Thompson C, et al. A flavor of prokaryotic taxonomy: Systematics revisited. In: *Microbial Resources*. Elsevier; 2017. p. 29–44.
 6. European Union. Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health [Internet]. 2017. Available from: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701(01)).
 7. Ferraz Helene LC, Klepa MS, Hungria M. New insights into the taxonomy of bacteria in the genomic era and a case study with rhizobia. *Int J Microbiol.* 2022;2022:4623713. doi:10.1155/2022/4623713.
 8. Gan JH. Bacterial taxono-genomics and comparative genomics: A new era in microbial classification. *J Bacteriol Infect Dis.* 2025;9(2).
 9. Grimont P, Weill F-X. *Antigenic formulae of the Salmonella serovars*. WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella; 2007.
 10. Gutierrez-Perez C, Cramer RA. Targeting fungal lipid synthesis for antifungal drug development and potentiation of contemporary antifungals. *NPJ Antimicrob Resist.* 2025;3(1):27. doi:10.1038/s44259-025-00093-4.
 11. Hagen JB. Five kingdoms, more or less: Robert Whittaker and the broad classification of organisms. *Bioscience.* 2012;62(1):67–74. doi:10.1525/bio.2012.62.1.11.
 12. Herlea V. *Microbiologie generală*. 1998. Romanian.
 13. Holt KE, Wertheim H, Zadoks RN, et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(27):E3574–81. doi:10.1073/pnas.1501049112.
 14. Hugenholtz P, Chuvpochina M, Oren A, et al. Prokaryotic taxonomy and nomenclature in the age of big sequence data. *ISME J.* 2021;15(7):1879–92. doi:10.1038/s41396-021-00941-x.

15. International Code of Nomenclature of Prokaryotes. Prokaryotic code (2022 revision). *Int J Syst Evol Microbiol*. 2023;73(5a). doi:10.1099/ijsem.0.005585.
16. Ivanov M, Ćirić A, Stojković D. Emerging antifungal targets and strategies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2756. doi:10.3390/ijms23052756.
17. Jain C, Rodriguez-R LM, Phillippy AM, et al. High throughput ANI analysis of 90K prokaryotic genomes reveals clear species boundaries. *Nat Commun*. 2018;9(1):5114. doi:10.1038/s41467-018-07641-9.
18. Kahraman Ilkkan Ö. Lactobacillomics as a new notion in lactic acid bacteria research through omics integration. *World J Microbiol Biotechnol*. 2025;41(2):68. doi:10.1007/s11274-025-04285-y.
19. Lapage SP, Sneath P, Lessel EF, et al. *International Code of Nomenclature of Bacteria: Bacteriological Code*. Washington (DC): ASM Press; 1990.
20. Mazu TK, Bricker BA, Flores-Rozas H, Ablordeppey SY. The mechanistic targets of antifungal agents: An overview. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(7):555–78. doi:10.2174/1389557516666160118112103.
21. Mousavi SA, Young JPW. ICSP Subcommittee on the Taxonomy of Rhizobia and Agrobacteria: minutes of the 2024 closed annual meeting. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2025;75(2). doi:10.1099/ijsem.1.0.006680.
22. Munson E, Carroll KC. What's in a name? New bacterial species and changes to taxonomic status from 2012 through 2015. *J Clin Microbiol*. 2017;55(1):24–42. doi:10.1128/JCM.01379-16.
23. Nahar D, Mohite P, Lonkar A, et al. An insight into new strategies and targets to combat antifungal resistance. *Eur J Med Chem Rep*. 2024;10.
24. Notification of changes in taxonomic opinion previously published outside the IJSEM. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2005;55(Pt1):7–8. doi:10.1099/ijms.0.63578-0.
25. Notification of changes in taxonomic opinion previously published outside the IJSEM. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2008;58.
26. Notification of changes in taxonomic opinion previously published outside the IJSEM. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2015.
27. Olm MR, Crits-Christoph A, Diamond S, et al. Consistent metagenome-derived metrics verify and delineate bacterial species boundaries. *mSystems*. 2020;5(1). doi:10.1128/mSystems.00731-19.
28. Olopoenia LA, King AL. Widal agglutination test – 100 years later: still plagued by controversy. *Postgrad Med J*. 2000;76(892):80–4. doi:10.1136/pmj.76.892.80.

29. Pallen MJ. The status *Candidatus* for uncultured taxa of Bacteria and Archaea: SWOT analysis. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2021;71(9). doi:10.1099/ijsem.0.005000.
30. Pitt TL, Barer MR. Classification, identification and typing of micro-organisms. In: *Medical Microbiology*. Elsevier; 2012. p. 24–38.
31. PRINCIPLES of Microbial Classification; a report of the discussion meeting... *J Gen Microbiol*. 1955;12(2):314–86. doi:10.1099/00221287-12-2-314.
32. Prinzi AM, Moore NM. Change of plans: Overview of bacterial taxonomy, recent changes of medical importance, and potential areas of impact. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(7). doi:10.1093/ofid/ofad269.
33. Qiao N, Wittouck S, Mattarelli P, et al. After the storm: Perspectives on the taxonomy of *Lactobacillaceae*. *JDS Commun*. 2022;3(3):222–7. doi:10.3168/jdsc.2021-0183.
34. Richter M, Rosselló-Móra R. Shifting the genomic gold standard for the prokaryotic species definition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(45):19126–31. doi:10.1073/pnas.0906412106.
35. Sekhon AS, Satish Gupte MD. *The Short Textbook of Medical Microbiology: Including Parasitology*. 10th ed. New Delhi: P) Ltd; 2010.
36. Thapa B. *The Short Textbook of Medical Microbiology*. *Kathmandu Univ Med J*. 1970;8(2):287. doi:10.3126/kumj.v8i2.3579.
37. Thompson CC, Chimetto L, Edwards RA, et al. Microbial genomic taxonomy. *BMC Genomics*. 2013;14:913. doi:10.1186/1471-2164-14-913.
38. Trivedi PC, Pandey S, Bhadauria S. *Textbook of Microbiology*. 2010.
39. Uzun M, Koziaeva V, Dziuba M, Alekseeva L, et al. Recovery and genome reconstruction of novel magnetotactic *Elusimicrobiota* from bog soil. *ISME J*. 2023;17(2):204–14. doi:10.1038/s41396-022-01339-z.
40. Whitman WB, Chuvochina M, Hedlund BP, et al. Development of the SeqCode: A proposed nomenclatural code for uncultivated prokaryotes with DNA sequences as type. *Syst Appl Microbiol*. 2022;45(5):126305. doi:10.1016/j.syapm.2022.126305.
41. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance Factsheet [Internet]. 2025. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-factsheet.pdf>.
42. Zhu H, Zhang H, Xu Y, et al. PCR past, present and future. *Biotechniques*. 2020;69(4):317–25. doi:10.2144/btn-2020-0057.

RELATIA FARMACOCINETICĂ/FARMACODINAMICĂ ȘI IMPACTUL ASUPRA EFICACITĂȚII ȘI SIGURANȚEI TRATAMENTULUI ANTIBACTERIAN

Ina Guțu, dr. șt. med., conf. univ.¹

Nicoale Bacinschi, dr. hab. șt. med., profesor universitar¹

Lucia Țurcan, dr. șt. med., conf. univ.¹

Anastasia Caracaș, asist. univ.¹

Eugenia Vasilache, asist. univ.^{1, 2}

¹ Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

² IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”

Rezumat. Rezistența antimicrobiană (RAM) reprezintă una dintre cele mai grave amenințări la adresa sănătății publice globale, impunând utilizarea optimă a antibioticelor existente. Relația farmacocinetică/farmacodinamică (PK/PD) oferă cadrul științific necesar pentru optimizarea terapiei antimicrobiene și adaptarea acesteia la modelele evolutive de rezistență. Interacțiunea dintre expunerea la medicament și răspunsul antimicrobian, poate fi definită prin trei tipuri principale de corelații: dependente de timp (eficacitatea este determinată de durata în care concentrația rămâne peste CMI – $fT > CMI$), dependente de concentrație (efectul crește odată cu raportul C_{max}/CMI) și dependente de expunerea totală (activitatea corelează cu AUC_{0-24h}/MIC). Fenomenele *in vivo* (efectul postantibiotic, sub-CMI, Eagle, inoculului), precum și factorii clinici (obezitatea, insuficiența renală sau hepatică, clearance-ul renal augmentat) modifică parametrii farmacocinetici și impun ajustări individualizate ale dozei și monitorizare terapeutică (TDM). Integrarea principiilor PK/PD în practica clinică și în programele de stewardship antimicrobian reprezintă direcția esențială pentru optimizarea tratamentului antibacterian modern.

Cuvinte-cheie: farmacocinetică, farmacodinamică, relație PK/PD, optimizarea dozei, rezistență microbiană.

Abstract. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship and its impact on the efficacy and safety of antibacterial therapy. Antimicrobial resistance (AMR) represents one of the most serious global public health threats, requiring the optimal use of existing antibiotics. The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship provides the scientific framework necessary for optimizing antimicrobial therapy and adapting it to evolving resistance patterns. The interaction between drug exposure and antimicrobial response can be defined by three main types of correlations: time-dependent (efficacy determined by the duration during which the concentration remains above the MIC – $fT > MIC$), concentration-dependent (effect increasing with the C_{max}/MIC ratio), and exposure-dependent (activity correlated with AUC_{0-24h}/MIC). *In vivo* phenomena (post-antibiotic effect, sub-MIC effect, Eagle effect, inoculum effect), as well as

clinical factors (obesity, renal or hepatic impairment, augmented renal clearance), significantly modify pharmacokinetic parameters and require individualized dose adjustments and therapeutic drug monitoring (TDM). Integrating PK/PD principles into clinical practice and antimicrobial stewardship programs represents a key strategy for optimizing modern antibacterial therapy.

Keywords: pharmacokinetics, pharmacodynamics, PK/PD relationship, dose optimization, antimicrobial resistance.

Резюме. Фармакокинетическая/фармакодинамическая взаимосвязь и её влияние на эффективность и безопасность антибактериальной терапии. Антимикробная резистентность является одной из самых серьёзных угроз для глобального общественного здравоохранения, что требует оптимального использования существующих антибиотиков. Фармакокинетико/фармакодинамическая (PK/PD) взаимосвязь обеспечивает научную основу для оптимизации антимикробной терапии и её адаптации к эволюционирующим моделям резистентности. Взаимодействие между экспозицией лекарственного средства и антимикробным ответом может быть охарактеризовано тремя основными типами корреляций: зависящими от времени (эффективность определяется длительностью, в течение которой концентрация остается выше минимальной подавляющей концентрации – $fT > MIC$), зависящими от концентрации (эффект усиливается с ростом отношения C_{max}/MIC) и зависящими от общей экспозиции (активность коррелирует с AUC_{0-24h}/MIC). *In vivo*-феномены (постантибиотический эффект, суб-МПК эффект, эффект Игла, эффект инокулюма), а также клинические факторы (ожирение, почечная или печеночная недостаточность, усиленный почечный клиренс) значительно изменяют фармакокинетические параметры и требуют индивидуальной коррекции доз и терапевтического мониторинга лекарственных средств (TDM). Интеграция принципов PK/PD в клиническую практику и программы антимикробного надзора (stewardship) является ключевым направлением для оптимизации современной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: фармакокинетика, фармакодинамика, PK/PD-взаимосвязь, оптимизация дозы, антимикробная резистентность.

Introducere. Utilizarea rațională a preparatelor antimicrobiene reprezintă una dintre marile provocări ale medicinei moderne, în contextul creșterii continue a rezistenței antimicrobiene la nivel global. În pofida eforturilor depuse la elaborarea noilor agenți antimicrobieni, ritmul introducerii lor în practica medicală rămâne mult inferior, comparativ cu cel al apariției tulpinilor rezistente. Astfel, optimizarea administrării și sporirea eficacității medicamentelor antibacteriene existente, reprezintă un imperativ al timpului. Eficacitatea tratamentelor antimicrobiene depinde în mare măsură de corelarea proprietăților farmacocinetice (PK) ale medicamentului cu efectele

sale farmacodinamice (PD) asupra microorganismului țintă. Înțelegerea și integrarea principiilor farmacocinetice/farmacodinamice (PK/PD) oferă un cadru științific pentru optimizarea schemelor de dozare a antimicrobienelelor (AM), minimizarea și managementul reacțiilor adverse, precum și prevenirea sau încetinirea dezvoltării rezistenței bacteriene cu creșterea ratei de succes terapeutic.

Scopul. Obiectivul prezentului articol constă în reviu și sinteza literaturii de specialitate referitor la cele mai relevante principii farmacocinetice/farmacodinamice (PK/PD) pentru antibacterienele utilizate în practica medicală, precum și evidențierea variațiilor farmacocinetice în diferite situații clinice (insuficiență renală și/sau hepatică, clearance renal crescut, obezitate, condiții fiziologice dependente de vârstă, etc.); precum și argumentarea strategiilor moderne de dozare și monitorizare terapeutică pentru asigurarea eficacității și siguranței tratamentului cu preparatele antibacteriene.

Materiale și metode. Articolul a fost elaborat sub forma unei sinteze narative, bazată pe analiza literaturii recente (2015–2025), cu accent pe lucrările de referință și pe ghidurile actuale ale societăților științifice internaționale (IDSA, ESCMID, ECDC). Au fost selectate articole din bazele de date PubMed, Frontiers in Pharmacology, Antibiotics (MDPI) și Clinical Pharmacokinetics, utilizând cuvinte-cheie precum PK/PD relationship, antibiotic efficacy, therapeutic drug monitoring, prolonged infusion, T/MIC, C/MIC, AUC/MIC. S-au inclus doar sursele care oferă date cantitative privind corelația PK/PD pentru antibiotice uzuale și dovezi clinice privind ajustarea dozelor în funcție de parametrii farmacocinetici. De asemenea, au fost analizate exemple clinice din ghidurile de tratament și practica spitalicească curentă.

Rezultate și discuții

Importanța clinică a relației farmacocinetice/farmacodinamice

Relația farmacocinetice/farmacodinamice (PK/PD) reprezintă elementul fundamental al utilizării raționale a antibioticelor, oferind legătura directă între expunerea medicamentului în organism și efectul său antibacterian. Parametrii farmacocinetici (absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea) determină concentrațiile efective ale medicamentului în sânge și țesuturi, în timp ce farmacodinamia descrie modul în care aceste concentrații se raportează la sensibilitatea microorganismului. Printre antibacterienele bactericide există medicamente care distrug microorganismele în funcție de concentrație și altele în dependență de timpul de expunere, adică relativ independent de concentrația atinsă. Activitatea antimicrobiană față de un microorganism se determină *in vitro* prin măsurarea concentrației minime inhibitorii (CMI). Totodată, chiar și pentru antibioticele cu acțiune dependentă de timpul de expunere, este necesar ca nivelurile plasmatice să atingă valori de aproximativ 4-5 ori mai mari decât CMI pentru ca efectul bactericid să se manifeste - aceasta este denumită „concentrație bactericidă medie”. În schimb, pentru antibioticele cu acțiune dependentă de concentrație, eficacitatea optimă se obține

atunci când vârful de concentrație (C_{max}) depășește de 8-10 ori valoarea CMI, asigurând un efect rapid de distrugere a bacteriilor [5]. Această interacțiune este exprimată printr-o serie de indici PK/PD care prezic cel mai bine eficacitatea clinică și bacteriologică a diferitelor clase de antibiotice: raportul C_{max}/CMI (pentru antibiotice dependente de concentrație), procentul de timp în care concentrația liberă rămâne peste CMI ($fT > CMI$, pentru antibiotice dependente de timp), și raportul $fAUC_{24}/CMI$ (raportul dintre aria de sub curba concentrație-timp a medicamentului liber în 24 de ore și CMI) pentru antibioticele dependente de concentrație și timp, adică de expunerea totală). Acești indici sunt validați atât experimental, cât și clinic, fiind folosiți astăzi în ghidurile internaționale pentru stabilirea regimurilor de dozare. Studii ample au demonstrat că atingerea țintelor PK/PD corelate cu fiecare clasă de antibiotice se asociază cu rate mai mari de vindecare, reducerea mortalității și scăderea riscului de apariție a rezistenței [34].

Antibioticele beta-lactamice se numără printre cele mai frecvent prescrise medicamente antibacteriene în mediul spitalicesc și ambulator, datorită eficienței ridicate și profilului de siguranță favorabil. Cu toate acestea, creșterea CMI ca urmare a apariției rezistenței bacteriene, precum și variabilitatea intra- și interindividuală semnificativă a expunerii la medicament, au evidențiat necesitatea optimizării regimurilor de dozare pe baza parametrilor farmacocinetici (PK) și farmacodinamici (PD), pentru creșterea ratei succesului terapeutic. În cazul beta-lactaminelor, eficacitatea bactericidă este cel mai bine corelată cu durata de timp în care concentrația liberă a medicamentului rămâne peste valoarea CMI în intervalul dintre doze ($fT > CMI$). Numeroase studii au arătat că, în practica clinică, acest parametru este adesea suboptimal în diverse patologii și contexte clinice, ceea ce explică eșecurile terapeutice raportate la pacienții critici [34, 29]. Prin urmare, eficacitatea acestor antibiotice depinde de menținerea unei expuneri plasmatice constante, motiv pentru care se recomandă administrarea frecventă a dozelor sau utilizarea perfuziilor prelungite/continue, care asigură valori ale concentrației peste CMI pentru majoritatea intervalului dintre administrări [5].

Aminoglicozidele, chinolonele și fluoroquinolonele, spre deosebire de β -lactamine, își exercită efectul antibacterian în funcție de vârful de concentrație, eficacitatea lor fiind strâns corelată cu raporturile C_{max}/CMI și AUC/CMI . Pentru a valorifica această particularitate farmacodinamică, aceste antibiotice se administrează, de regulă, în doze mari cu intervale mai lungi între administrări (ex. o dată pe zi pentru majoritatea aminoglicozidelor și fluoroquinolonelor), permițând atingerea unor concentrații plasmatice de vârf (C_{max}) ridicate în raport cu CMI. Această strategie, denumită dozare extinsă sau cu interval prelungit, optimizează efectul bactericid și reduce riscul de nefrotoxicitate pentru aminoglicozide, dar poate necesita ajustări individuale la pacienții cu insuficiență renală, endocardită, arsuri extinse sau alte condiții care modifică farmacocinetica medicamentului [47, 5].

Pentru glicopeptide (vancomicină) și alte antibacteriene (linezolid, fosfomicină, daptomicină) a căror eficacitate este dependentă de expunerea totală la medicament (de tip $fAUC_{24}/CMI$) răspunsul antibacterian nu depinde predominant nici de vârful de concentrație (C_{max}), nici de durata exactă în care concentrațiile depășesc CMI, ci de aria totală de sub curba concentrație - timp (AUC) raportată la CMI. Cu alte cuvinte, ceea ce contează este cantitatea totală de antibiotic la care bacteriile sunt expuse în 24 de ore, în raport cu pragul lor de susceptibilitate. În cazul vancomicinei, ajustarea dozelor pe baza AUC și nu a concentrației minime („trough”) a redus semnificativ incidența nefrotoxicității fără a compromite eficacitatea [41].

Relația PK/PD are, totodată, implicații directe asupra controlului rezistenței bacteriene. Conform teoriei ferestrei de selecție a mutațiilor (MSW - Mutant Selection Window), concentrațiile suboptimale – între CMI și concentrația de prevenire a mutațiilor (CPM) – favorizează selecția tulpinilor rezistente. Regimurile care mențin concentrațiile plasmatice peste CPM, precum perfuziile prelungite pentru β -lactamine sau dozele unice mari de aminoglicozide, reduc riscul de apariție a mutațiilor rezistenți [12, 23].

În ansamblu, adaptarea terapiei antibacteriene la parametrii PK/PD – atât în funcție de particularitățile pacientului, cât și de farmacocinetica clasei medicamentoase constituie o modalitate importantă pentru creșterea eficacității clinice și limitarea toxicității. Înțelegerea și implementarea acestor principii în practica spitalicească și în protocoalele de stewardship antimicrobian reprezintă una dintre cele mai eficiente măsuri de combatere a rezistenței la antimicrobiene [3].

Eficacitatea in vitro vs in vivo. Rolul efectului postantibiotic (EPA) și al factorilor de mediu

Eficacitatea unui antibiotic este de obicei evaluată *in vitro*, în condiții standardizate, prin parametri precum concentrația minimă inhibitorie (CMI), concentrația minimă bactericidă (CMB) sau curbele de ucidere bacteriană. Acești indicatori oferă o imagine simplificată asupra sensibilității bacteriilor și nu reproduc complexitatea mediului biologic *in vivo*. În organism, eficiența unui antibiotic depinde nu doar de activitatea sa intrinsecă, ci și de o serie de factori farmacocinetici și fiziologici: difuzia tisulară, perfuzia locală, pH-ul, prezența biofilmului, densitatea inoculului bacterian și răspunsul imun al gazdei. De aceea, parametrii *in vitro* trebuie interpretați cu prudență și integrați în contextul variabilității farmacocinetice observate la pacienți [1].

Unul dintre fenomenele care ilustrează diferențele dintre activitatea *in vitro* și *in vivo* este efectul postantibiotic (EPA) – perioada de timp în care creșterea bacteriană rămâne inhibată chiar după ce concentrația antibioticului scade sub CMI. Acest fenomen se datorează persistenței unor modificări metabolice și structurale reversibile induse de antibiotic asupra celulei bacteriene.

Durata EPA diferă în funcție de clasa agentului antimicrobian, de tipul bacteriei și de condițiile de mediu. Un studiu efectuat de Craig a investigat EPA utilizând șase modele experimentale de infecție la animale, demonstrând că toate antibacterienele testate-penicilinele, cefalosporinele, carbapenemele (ex. imipenem), glicopeptidele (ex. vancomicină), aminoglicozidele, chinolonele și fluorochinolonele, macrolidele (ex. eritromicină), lincosamidele (ex. clindamicină), tetraciclonele și cloramfenicolul, prezentau un EPA prelungit *in vivo* împotriva stafilococilor, iar imipenemul, precum și antibioticele care inhibă sinteza proteinelor și a acizilor nucleici, manifestă un EPA semnificativ împotriva streptococilor și bacililor Gram-negativi. În schimb, penicilinele și cefalosporinele au indus efecte postantibiotice scurte sau absente asupra bacteriilor Gram-negative. Prezența neutrofilelor a prelungit semnificativ durata EPA observat la aminoglicozide și fluorochinolone, iar în studiile de simulare a farmacocineticii umane acest efect a fost amplificat, mai ales pentru aminoglicozide. În toate modelele, durata EPA *in vivo* a fost mai mare decât cea determinată *in vitro*, ceea ce evidențiază importanța condițiilor fiziologice ale organismului în manifestarea activității antibacteriene. Concluziile acestor studii au fundamentat aplicarea clinică a regimurilor cu doză unică zilnică de aminoglicozide, care valorifică EPA prelungit pentru a asigura eficiența terapeutică ridicată și riscul redus de toxicitate [1, 10].

La concentrații sub valoarea CMI, antibioticele pot exercita un efect sub-CMI (SME), manifestându-se prin încetinirea ratei de creștere bacteriană și printr-o serie de modificări morfologice reversibile care diminuează viabilitatea populației, fără a provoca mutații permanente la nivel genomic. Efectul SME prelungeste durata totală a supresiei bacteriene și se combină cu efectul postantibiotic, dând naștere unui fenomen sinergic denumit efect EPA-SME. Este de remarcat că această combinație de efecte persistă mai mult *in vivo* decât *in vitro*, deoarece intervin factorii fiziologici ai gazdei (perfuzia tisulară, micro-mediul biochimic, mecanisme imune) care prelungesc activitatea antibacteriană chiar și atunci când concentrațiile plasmatice scad sub CMI [1, 7].

Un mecanism complementar ce amplifică eficacitatea antibioticelor *in vivo* este efectul postantibiotic leucocitar (EPAL). Astfel, după expunerea la antibiotice, bacteriile devin mai susceptibile la acțiunea leucocitelor (în special neutrofilele), ceea ce prelungeste perioada de inhibiție bacteriană chiar după scăderea concentrației plasmatice sub CMI. În experimente, prezența neutrofilelor a fost asociată cu o dublare a duratei activității antibacteriene pentru aminoglicozide și fluorochinolone împotriva bacililor Gram-negativi, printr-o cooperare între antibiotic și mecanismele imune. Acest efect variază între clasele de antibiotice: pentru β -lactame, de exemplu, implicarea leucocitelor pare să nu influențeze semnificativ durata EPA, sugerând că EPAL este mai relevant pentru antibioticele care induc modificări persistente ale bacteriilor ce le fac vulnerabile la fagocitoză. Fenomenul EPAL reflectă complexitatea relației dintre

farmacodinamică și răspunsul imun, evidențiind rolul sinergic al tratamentului antibiotic și al mecanismelor naturale de apărare ale gazdei [1, 50].

La fenomenele descrise mai sus se adaugă o serie de factori farmacocinetici relevanți *in vivo*, care determină expunerea reală a microorganismelor la antibiotic. Procesele de absorbție, distribuție, metabolizare și excreție influențează direct durata și intensitatea expunerii la medicament. Antibioticele β -lactamice ating concentrații ridicate în compartimentul interstițial, în timp ce nivelurile intracelulare rămân reduse, pe când fluorochinolonele au distribuție mult mai largă și se acumulează intens intracelular [1, 13].

Un fenomen paradoxal este efectul Eagle, caracterizat prin scăderea activității bactericide a unui antibiotic la concentrații foarte mari, contrar relației clasice doză-răspuns. Acesta a fost descris inițial de Harry Eagle (1948), care a observat că penicilina G era mai puțin eficientă împotriva *Streptococcus pyogenes* la doze crescute decât la cele moderate [14]. Studiile ulterioare au confirmat existența efectului Eagle pentru mai multe antibiotice, în special pentru β -lactamine și glicopeptide (ex. vancomicină), fenomenul fiind explicat prin inhibarea autolizei bacteriene, scăderea expresiei proteinelor de legare a penicilinei (PBP) și formarea subpopulațiilor bacteriene tolerante. Date recente au arătat că în infecțiile cu *Clostridium difficile*, vancomicina a prezentat un efect Eagle clar, cu supraviețuirea bacteriilor la concentrații de până la $64 \times \text{CMI}$, în timp ce metronidazolul și fidaxomicina și-au menținut activitatea bactericidă completă [20].

Interesant este faptul că efectul Eagle devine mai pronunțat la inocule bacteriene mari, unde densitatea celulară crescută, limitarea nutrienților și modificările microambientului (pH, oxigen, metaboliți) determină o încetinire a metabolismului bacterian și reduc sensibilitatea la antibiotic [36, 20]. Această corelație între efectul Eagle și efectul inoculului explică observațiile conform cărora ambele fenomene se manifestă în infecțiile cu încărcătură bacteriană mare – cum sunt endocarditele, abcesele sau infecțiile tisulare profunde. În aceste contexte, antibioticele pot prezenta o activitate bactericidă paradoxal redusă la doze mari, ceea ce evidențiază importanța optimizării expunerii PK/PD, a terapiilor combinate și, acolo unde este posibil, a reducerii masei bacteriene prin drenaj chirurgical [36, 28].

Efectul inoculului se referă la scăderea sensibilității bacteriilor la antibiotice odată cu creșterea densității inoculului bacterian, fenomen frecvent observat *in vitro* la cefalosporine și, într-o măsură mai mică, la peniciline, în infecțiile cauzate de *E. coli*, *K. pneumoniae* și *S. aureus*. Mecanismul principal este producția crescută de β -lactamaze la densități bacteriene mari, dar pot contribui și factori precum formarea biofilmului sau modificările metabolice. Clinic, efectul inoculului poate duce la reducerea eficienței β -lactaminelor în infecțiile cu încărcătură bacteriană mare, necesitând doze optimizate și, uneori, utilizarea carbapenemelor, mai puțin afectate de acest fenomen [28, 24].

Astfel, eficacitatea antibacteriană *in vivo* rezultă dintr-o combinație complexă între expunerea suficientă a microorganismelor la antibiotic, durata efectului postantibiotic și sub-CMI (EPA-SME) și interacțiunea cu sistemul imun al gazdei (EPAL). Totodată, fenomenele precum efectul Eagle și efectul inoculului, influențate de densitatea bacteriană și condițiile micromediului infecțios, pot afecta sensibilitatea microbiană și eficacitatea tratamentului. Prin urmare, înțelegerea acestor fenomene este esențială pentru optimizarea strategiilor PK/PD și pentru individualizarea dozelor în funcție de contextul clinic, asigurând un echilibru între eficacitate și prevenirea rezistenței bacteriene

Țintele PK/PD pentru principalele clase de antibiotice

Determinarea țintelor farmacocinetice/farmacodinamice (PK/PD) reprezintă un element central în optimizarea tratamentului antibacterian. Relația dintre parametrii farmacocinetici (C_{max} , AUC, $T > CMI$) și concentrația minimă inhibitorie (CMI) a agentului infecțios permite adaptarea regimului terapeutic pentru maximizarea eficacității și limitarea selecției rezistenței bacteriene.

Antiinfecțioasele pot fi grupate, din punct de vedere farmacodinamic, în trei categorii majore:

1. Dependente de timp ($\%T > CMI$) – eficacitatea crește odată cu durata expunerii peste CMI;
2. Dependente de concentrație (C_{max}/CMI) – eficacitatea depinde de atingerea unui vârf plasmatic ridicat;
3. Dependente de concentrație și de timp – expunere totală (AUC/MIC) – eficacitatea rezultă din expunerea totală integrată în timp.

Relația PK/PD ghidează alegerea regimului de dozare, iar țintele terapeutice diferă între clase. Eficacitatea beta-lactaminelor (penicilinele, cefalosporinele și carbapenemele) depinde de durata în care concentrațiile plasmatice rămân peste CMI. Pentru peniciline, este necesar ca valorile plasmatice să depășească CMI cel puțin 50% din intervalul de dozare (ideal până la 70% în infecțiile severe). Cefalosporinele necesită o expunere mai lungă, cu 60–70% $T > CMI$, iar carbapenemele pot obține efect bactericid chiar la 40% $T > CMI$, datorită afinității crescute pentru proteinele de legare a penicilinei și stabilității lor față de β -lactamaze. În context clinic, perfuziile prelungite sau continue cresc semnificativ probabilitatea de atingere a acestor ținte, în special la pacienții critici sau cu clearance renal accelerat [16].

Aminoglicozidele prezintă activitate dependentă de concentrație; un raport $C_{max}/CMI \geq 8-10$ prezice răspuns clinic superior și timp mai scurt până la rezoluție. Administrarea într-o singură doză mare zilnică maximizează efectul bactericid și reduce toxicitatea renală [18, 11, 37].

Fluorochinolonele sunt dependente de expunere (AUC/CMI), iar eficacitatea lor este strâns corelată cu doza totală administrată. Țintele terapeutice sunt $AUC/CMI \geq 125$ pentru patogeni

Gram-negativi și $\geq 30-50$ pentru Gram-pozitivi. Subexpunerea favorizează selecția rezistenței, în special la *Pseudomonas aeruginosa* [35, 39].

Din perspectivă PK/PD, macrolidele clasice sunt adesea descrise ca dependente de timp, eficacitatea corelând cu $\%T > CMI$ (de regulă se vizează aprox. 50–80% din intervalul de dozare), în timp ce azalidele (ex. azitromicina), având timp de înjumătățire lung și efect postantibiotic prelungit, se comportă practic ca dependente de expunere, unde AUC/CMI descrie mai bine răspunsul terapeutic. Această dualitate este reflectată în sintezele PK/PD, care includ macrolidele în zona „dependent de timp”, dar subliniază că pentru subgrupuri precum azitromicina, AUC/CMI al medicamentului liber corelează mai bine cu eficacitatea *in vivo* [31, 48, 6]. În consecință, principiul de dozare este: menținerea $\%T > MIC$ adecvat pentru macrolidele clasice (intervale mai scurte sau forme cu eliberare adaptată) și asigurarea unei expuneri totale suficiente (AUC/CMI) pentru azalide (doză zilnică unică, cure scurte, dar cu încărcare rapidă a țesuturilor). Practic, pentru macrolide/azalide, datele studiilor de modelare și cele clinice indică, orientativ, ținte AUC/CMI în jurul a 25–50 (în dependență de specie și localizarea infecției), iar pentru prevenirea dezvoltării rezistenței unele surse sugerează că țintele bazate pe AUC/MPC trebuie neapărat luate în calcul. În practică, selectarea și fracționarea dozei trebuie să țină cont de distribuția intracelulară masivă (concentrații tisulare > plasmatică), PAE și interacțiunile (de ex. prin CYP3A4 pentru eritro/claritromicină), astfel încât regimurile să atingă ținta PK/PD fără expuneri inutile care cresc riscul de reacții adverse, cât și selecția de mutații rezistenți [1, 6, 33].

Tetraciclina prezintă o activitate antibacteriană dependentă de expunere, dar care se amplifică la creșterea dozelor. Doxyciclina prezintă o acțiune dependentă de timp la concentrații mici ($2-4 \times CMI$), dar dependentă de doză la expuneri mai mari ($8-16 \times CMI$). Toate tetraciclina, inclusiv omadaciclina, tigeciclina și eravaciclina, manifestă un efect postantibiotic (PAE) semnificativ, a cărui durată depinde de concentrație și de tipul patogenului. Datorită acestui efect postantibiotic prelungit, raportul fAUC/CMI (aria sub curba concentrației pentru forma liberă raportată la CMI) este principalul predictor al eficacității *in vivo*. Studiile experimentale au arătat că pentru doxyciclină, fAUC/CMI de aproximativ 24-25 asigură efect inhibitor împotriva *S. pneumoniae* și *S. aureus*. Aceste antibiotice prezintă o difuzie tisulară și intracelulară extinsă, ceea ce le permite să atingă concentrații eficiente la nivel pulmonar, cutanat și în fluidele seroase. Principiul de dozare al tetraciclinelor urmărește asigurarea unei expuneri totale suficiente (AUC/CMI țintă), nu a concentrațiilor maxime, ceea ce justifică administrarea în doze constante, la intervale regulate, fără a necesita perfuzii prelungite. Efectul lor este în principal bacteriostatic, însă prelungirea expunerii peste CMI determină inhibiția completă a creșterii bacteriene [1, 26].

Tigeciclina, derivat semisintetic de minociclină, păstrează același mecanism de acțiune, dar are afinitate crescută pentru ribozomi și stabilitate față de mecanismele de eflux și protecția

ribozomală care conferă rezistență la tetraciclinele clasice. Pragurile eficiente diferă în funcție de tipul infecției și de agentul patogen, valorile orientative fiind $AUC_{0-24h}/MIC \sim 6,96-12,8$ pentru răspuns microbiologic și clinic favorabil, respectiv $fAUC_{0-24h}/MIC > 2,8-4$ în infecții severe sau cu germeni multirezistenți. Acest parametru reflectă necesitatea obținerii unei expuneri tisulare susținute, având în vedere volumul mare de distribuție și concentrațiile plasmatice relativ reduse ale tigeciclinei [27, 53, 52].

Glicopeptidele sunt antibiotice dependente de timp și de concentrație, cu un efect bactericid moderat și persistent, active împotriva tulpinilor sensibile de stafilococi metilino-rezistenți. Vancomicina, o moleculă mare și hidrofilă, are absorbție orală foarte redusă, fiind administrată intravenos pentru tratamentul infecțiilor sistemice. Se leagă de proteine plasmatice în proporție de 30–55%, eliminarea este aproape exclusiv renală, prin filtrare glomerulară și parțial prin secreție tubulară activă, cu un timp de înjumătățire de 4-6 ore. Activitatea clinică este influențată de distribuția tisulară variabilă, mărimea inoculului bacterian și apariția rezistenței.

Cea mai bună corelație între expunerea medicamentoasă și eficacitate este dată de raportul AUC_{0-24h}/MIC , iar studiile arată că un $AUC_{0-24h}/MIC > 400$ se asociază cu rezultate clinice optime în infecțiile invazive cu *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA).

Glicopeptidele ocupă o poziție intermediară între antibioticele dependente de timp și cele dependente de expunere, deși inițial a fost considerată un antibiotic dependent de timp ($\%T > CMI$), studiile recente și consensurile clinice actuale (IDSA 2020, ASHP 2020) confirmă că raportul AUC_{0-24h}/MIC este parametru ce prezice mai exact eficacitatea și siguranța. Ținta terapeutică recomandată este $AUC_{0-24h}/MIC \sim 400-600$ (pentru $CMI = 1 \text{ mg/L}$), asociată cu probabilitate maximă de răspuns clinic și risc redus de nefrotoxicitate [41, 17].

Oxazolidindione. Linezolidul este un antibiotic cu activitate dependentă de timp și un efect postantibiotic moderat. Linezolidul acționează în principal bacteriostatic, iar eficacitatea clinică este asociată cu $T > CMI$ de cel puțin 82–99% sau AUC/CMI între 80–120. Aceste ținte sunt de obicei atinse, în condiții standard de dozare (600 mg i.v. la 12 ore), pentru tulpini cu CMI de 1–2 mg/L la pacienți spitalizați în secții generale. Totuși, la pacienții critici, variațiile inter- și intraindividuale ale clearance-ului și/sau ale volumului de distribuție pot conduce fie la subexpunere (ineficacitate terapeutică), fie la expunere excesivă (risc de toxicitate hematologică sau neurologică). În aceste cazuri, perfuzia continuă de linezolid este o strategie recomandată pentru a asigura o expunere stabilă și un profil farmacodinamic optim [49, 4].

Polimixine. Terapia cu polimixine prezintă multiple provocări farmacocinetice și clinice. Colistina i.v. se administrează sub forma de promedicament – colistimetat sodic (CMS) care necesită hidroliză în colistină activă, ceea ce generează o variabilitate semnificativă a expunerii și o penetrare pulmonară adesea suboptimă [46]. În schimb, polimixina B, administrată în formă

activă, are un profil farmacocinetic mai predictibil și poate permite o doză mai precis ajustată. Cu toate acestea, ambele au o fereastră terapeutică îngustă: ghidurile internaționale recomandă o țintă de expunere ($AUC_{(ss,24h)}$) aproximativ 50 mg·h/L (echivalent $C_{(ss,avg)}$ aprox. 2 mg/L) pentru colistină pentru a limita riscul de leziune renală acută, și $AUC_{(ss,24h)}$ de 50-100 mg·h/L pentru polimixina B, datorită toxicodinamiei ușor diferite [46]. În cazul pneumoniilor această țintă poate fi insuficientă, iar escaladarea dozei este adesea contraindicată din cauza toxicității; de aceea, strategiile adjuvante, cum ar fi administrarea inhalatorie a colistinei și terapiei combinate, devin elemente critice pentru optimizare terapeutică [42, 46]. Schema practică de dozare, în absența monitorizării plasmatică, prevede pentru CMS o doză de încărcare de aproximativ 9 MIU, urmată de circa 9 MIU/zi (divizate), cu ajustare la funcția renală, în timp ce pentru polimixina B se utilizează regimuri bazate pe greutatea corporală și pe expunerea (AUC -țintă), deși datele sunt încă limitate [46, 2].

În pofida rolului central al indicilor clasici (C/CMI , AUC/CMI , $fT > CMI$) în ghidarea dozelor, aceștia prezintă limitări importante. Determinarea concentrației minime inhibitoare (CMI) este o metodă statică, efectuată *in vitro*, care nu reflectă variabilitatea dinamică a concentrațiilor medicamentoase și a mediului infecțios *in vivo*. Modelele moderne farmacocinetice/farmacodinamice tind să integreze parametri dinamici, precum curbele timp-efect bactericid, expunerea bacteriană cumulativă și efectul inoculului, oferind o predicție mai realistă a eficacității clinice [25].

Viitorul optimizării tratamentului antimicrobian presupune trecerea de la o abordare bazată exclusiv pe CMI la una de dozare de precizie bazată pe modele farmacocinetice individualizate, care combină datele de farmacocinetică populațională, monitorizarea terapeutică a concentrațiilor (TDM) și instrumente de inteligență artificială, pentru ajustarea personalizată a dozelor [25].

Factori clinici care modifică parametrii farmacocinetici

Farmacocinetica antibioticelor este profund influențată de particularitățile fiziopatologice ale pacientului. Factori precum obezitatea, insuficiența renală sau hepatică, clearance-ul renal augmentat, hipoalbuminemia și procedurile extracorporeale pot modifica semnificativ distribuția, metabolizarea și eliminarea medicamentelor, alterând expunerea la nivelul țintelor terapeutice. În absența ajustărilor dozelor conform principiilor PK/PD, aceste modificări pot conduce fie la expunere joasă și eșec terapeutic, fie la toxicitate. Recunoașterea și integrarea acestor factori în decizia terapeutică reprezintă un criteriu important în personalizarea terapiei antimicrobiene. În infecțiile severe, în cazul tratamentelor cu antibacteriene cu indice terapeutic îngust ajustarea dozelor în funcție de parametrii fiziopatologici ai pacientului este esențială pentru atingerea țintelor PK/PD optime și pentru prevenirea toxicității sau a subexpunerii terapeutice [1, 38].

Obezitatea modifică semnificativ farmacocinetica antibioticelor, prin creșterea volumului de distribuție (Vd) și, în unele cazuri, a clearance-ului (CL), ceea ce poate duce la scăderea Cmax și la risc de subdozare. Creșterea masei adipoase poate determina o creștere a volumului de distribuție (Vd) pentru medicamentele liposolubile, în timp ce creșterea masei corporale slabe și creșterea volumului sanguin pot duce la o creștere a Vd pentru medicamentele hidrosolubile. Aceste modificări, împreună cu variabilitatea clearance-ului renal, explică diferențele mari de expunere observate la pacienții obezi. Aminoglicozidele sunt antibiotice hidrosolubile, cu eliminare renală și activitate dependentă de concentrație (C/CMI). În obezitate, creșterea Vd și a filtrării glomerulare poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice, de aceea doza inițială se calculează folosind greutatea corporală ajustată ($\text{greutatea ideală} + 0,4 \times [\text{greutatea totală} - \text{greutatea ideală}]$), urmată de ajustare prin monitorizare terapeutică (TDM). Beta-lactaminele, antibiotice dependente de timp (țintă: $100\% \text{ fT} > \text{CMI}$ la pacienții critici), se elimină preponderent renal, de aceea la acești pacienții, creșterea masei slabe și a clearance-ului renal poate duce la scăderea concentrațiilor tisulare și variabilitate farmacocinetică crescută. Astfel, se recomandă doze inițiale mai mari la pacienții cu infecții severe sau $\text{ClCr} > 100 \text{ mL/min}$, preferabil prin perfuzie extinsă sau continuă. La pacienții supraponderali, medicamentele liposolubile (ex. fluorochinolone, macrolide, oxazolidindionele -linezolid) prezintă de obicei un volum de distribuție crescut datorită acumulării în țesutul adipos și o eliminare mai lentă, ceea ce poate duce la expunere totală (AUC) mai mare și risc de acumulare tisulară, necesitând uneori monitorizarea concentrațiilor plasmatice pentru a evita toxicitatea.

Pentru antibioticele cu indice terapeutic mic (glicopeptide vancomicină, aminoglicozide, polimixine), se recomandă monitorizarea terapeutică a concentrațiilor (TDM) și individualizarea regimului prin modelare farmacocinetică [8].

Tabelul 1. Ținte PK/PD validate și implicații clinice

Clasă, exemple	Relația PK/PD	Ținta PK/PD	Implicații practice
β -lactamine (peniciline, cefalosporine (CS), carbapeneme (CP))	Dependente de timp ($\text{fT} > \text{CMI}$)	Peniciline $\geq 50\%$ (în infecții severe $60\text{--}70\%$); CS: $\geq 60\text{--}70\%$; CP: $\geq 40\%$; În infecții severe ținte mai „agresive” precum $100\% \text{ fT} > \text{CMI}$ sau $100\% \text{ fT} > 4\text{--}6 \times \text{CMI}$ în unele protocoale pediatrice/critici [32].	Se preferă perfuzie prelungită/continuă pentru a crește $\text{fT} > \text{CMI}$; TDM ¹ acolo unde disponibil [29, 30].
Vancomicina (glicopeptide)	Dependentă de timp și de concentrație, ținta clinică este AUC/MIC	$\text{AUC}_{24} / \text{CMI}$ $400\text{--}600$ ($\text{CMI} = 1 \text{ mg/L}$, metoda BMD ²) pentru infecții MRSA severe; ghidurile recomandă monitorizare bazată pe AUC [40, 17].	Dozare orientată pe AUC (primele 24–48 h), ajustare după CMI măsurat standardizat prin BMD [40, 17].
Aminoglicozide (gentamicină, tobramicină, amikacină)	Dependente de concentrație (C/MIC)	$\text{Cmax}/\text{MIC} \geq 8\text{--}10$; uneori se folosesc concomitent ținte $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ (≥ 110) [18, 11].	Dozare extinsă (1/zi) pentru Cmax mare și EPA; a se ajusta la CMI și funcție renală [37].

Clasă, exemple	Relația PK/PD	Ținta PK/PD	Implicații practice
Fluorochinolone (ciprofloxacină, levofloxacină, moxifloxacină)	Dependente de concentrație (C/CMI; AUC ₂₄ /CMI)	AUC ₂₄ / CMI: ținte orientative: ≥ 125 pentru bacili Gram-negativi; depinde de patogen și locație [35].	Doze/intervale care cresc expunerea totală; util și Cmax/CMI; atenție la toxicitate [39].
Daptomicină	Dependentă de concentrație, dar corelată în practică cu AUC/CMI	AUC ₀₋₂₄ /MIC de 500-1000 a determinat eradicare 99% în modele murine; în studii clinice AUC/MIC sub 666 a fost asociată cu mortalitate crescută [22].	Doze mai mari (8–10 mg/kg) în infecții severe; TDM tot mai folosit [45]
Linezolid (oxazolidinone)	AUC/CMI (și %T> CMI >~82-99% în unele serii) [4]	Ținte frecvent citate: AUC ₂₄ /CMI ~80–120; diverse contexte raportează praguri mai ridicate (ex. TB: aprox. 125)	Risc de mielosupresie la expuneri mari → TDM/ajustare, perfuzie continuă explorată la critici [49, 4].
Tigeciclină (glicilciclină)	Dependentă de expunere (AUC/CMI)	Ținte AUC/CMI în dependență de patogen/loc; doze mari pot fi necesare la critici [53].	Atenție la expunere pulmonară variabilă (agenți cu CMI mare; localizare extracelulară pot impune doze mari); individualizarea dozei [52].
Macrolide / Lincosamide (azitro, claritro, eritro/ clindamicină)	Dependente de timp (T > CMI); azitromicina – EPA mai lung 4-7h și corelează mai bine cu AUC/CMI;	Unele date sugerează relevanță pentru AUC/CMI, țintele concrete variază (de ex. pentru azitromicină, investigații recente se axează pe AUC/ CMI); localizarea e crucială [51, 31].	Concentrații tisulare pot prezice mai bine răspunsul decât concentrația plasmatică [31, 48, 6].
Tetraciclina (doxiciclină, minociclină)	Dependente de timp și concentrație (mai ales la creșterea dozelor) (AUC/CMI)	AUC/CMI folosit ca descriptor; PAE moderat [1].	Doxiciclină, minociclină- cele mai lipofile; eficacitatea corelează cu AUC/CMI [44, 21].
Polimixine (colistină/polimixină B)	Dependente de expunerea totală; AUC/CMI corelat cu eficacitatea și toxicitatea	Ținte AUC (ex. 50–100 mg·h/L pentru polimixină B, în consens 2019), dar există incertitudini de eficacitate, mai ales IV în pneumonii [46].	Conversie lentă a CMS → variabilitate și penetrare pulmonară redusă (se asociază cu administrare inhalatorie [46, 43].
Metronidazol	Dependent de concentrație; AUC/CMI ca driver	Ținte AUC/MIC orientative (ex. ≥ 70 pentru B. fragilis; în CDI fecal AUC/CMI ≥ 188 – date experimentale) [9].	Eficacitate dependentă de expunere totală: menținerea unui raport AUC/CMI suficient (nu doar Cmax/CMI) → justifică doze de 500 mg q8–12h IV sau PO. PAE - aprox. 3 h. Administrare IV și orală echivalentă: biodisponibilitate $\approx 100\%$; se poate comuta rapid la oral fără pierdere de eficacitate [15].

¹TDM – Therapeutic drug monitoring (monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor); ²BMD-Broth Microdilution (metoda microdiluției în mediu lichid).

În insuficiența renală, majoritatea antibioticelor hidrosolubile fiind eliminate predominant pe cale renală, pot determina acumularea medicamentului, risc crescut de nefrotoxicitate sau ototoxicitate, în special pentru glicopeptide - vancomicină și aminoglicozide. Ajustarea dozei trebuie individualizată în funcție de valorile ClCr estimate prin formulele Cockcroft–Gault sau CKD-EPI, menținând parametrii farmacodinamici țintă, precum fracția de timp peste concentrația minimă inhibitorie (fT>CMI) pentru β -lactamine și raportul AUC/CMI pentru vancomicină. În

infecțiile severe, monitorizarea terapeutică (TDM) rămâne standardul de aur pentru optimizarea echilibrului între eficacitate și siguranță, prevenind atât subexpunerea cât și toxicitatea [5, 1].

În insuficiența hepatică, reducerea clearance-ului metabolic și creșterea fracției libere a medicamentelor datorită hipoalbuminemiei conduc la expuneri plasmatice imprevizibile, ascita poate crește volumul de distribuție pentru medicamentele hidrosolubile. Antibacterienele metabolizate hepatic - linezolidul, clindamicina, eritromicina și metronidazolul pot necesita ajustări de doză sau prelungirea intervalelor de administrare la pacienții cu afectare hepatică moderată sau severă (Child–Pugh B/C) [5]. Pentru linezolid, o expunere plasmatică crescută ($AUC > 120 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$) s-a asociat cu risc de mielosupresie și acidoză lactică, ceea ce impune monitorizarea atentă a hemogramei și, dacă este necesar, reducerea dozei [49, 4].

Fenomenul de clearance renal augmentat (ARC), definit printr-un clearance al creatininei $>130 \text{ mL/min/1,73m}^2$, apare frecvent la pacienți tineri, posttraumatici sau în stări de hiperdinamică circulatorie, cum ar fi sepsisul. Acest fenomen determină o eliminare accelerată a antibioticelor hidrosolubile, ceea ce conduce la subexpunere semnificativă pentru β -lactamine, carbapeneme și aminoglicozide. Pentru compensare, se recomandă administrarea β -lactaminelor prin perfuzie prelungită sau continuă, creșterea dozelor de încărcare și, atunci când este posibil, monitorizarea concentrațiilor plasmatice. Neidentificarea ARC în timp util poate contribui la eșec terapeutic și selecția de tulpini rezistente, prin expunerea insuficientă a bacteriilor la niveluri bactericide [16, 19].

Orice scădere a funcției renale prelungește timpul de înjumătățire al medicamentelor eliminate renal, crescând $T > MIC$ și AUC/MIC dacă schema de dozare nu este ajustată. În astfel de cazuri, pentru antibioticele dependente de timp, prelungirea $T > MIC$ este benefică, astfel că se poate utiliza o doză mai mică la același interval pentru a menține eficacitatea. În schimb, pentru antibioticele dependente de concentrație, este esențială menținerea aceleiași doze cu extinderea intervalului de administrare pentru a evita toxicitatea [5].

În concluzie, factorii clinici precum obezitatea, insuficiența renală sau hepatică, clearance-ul renal augmentat, pot influența semnificativ farmacocinetica antibioticelor, necesitând ajustări individualizate ale dozelor pentru atingerea eficacității terapeutice și reducerea riscului de toxicitate. Aceste variații fiziopatologice impun o tranziție de la dozarea fixă la dozarea personalizată, bazată pe parametrii PK/PD și pe monitorizarea terapeutică, integrată în protocoalele de stewardship antimicrobian.

Concluzii

Relația farmacocinetică/farmacodinamică (PK/PD) reprezintă fundamentul științific al utilizării raționale a antibioticelor și al optimizării tratamentelor antiinfecțioase. Atingerea țintelor

PK/PD specifice fiecărei clase antimicrobiene maximizează eficacitatea clinică, reduce mortalitatea și limitează riscul apariției rezistenței bacteriene.

Variabilitatea farmacocinetică determinată de factori individuali – obezitate, insuficiență renală sau hepatică, clearance renal augmentat – impune adaptarea regimurilor de dozare și utilizarea monitorizării terapeutice (TDM).

În contextul creșterii rezistenței microbiene și al complexității pacienților critici, abordarea modernă a terapiei antimicrobiene trebuie să se bazeze pe dozare personalizată, ghidată de PK/PD, completată de instrumente de modelare farmacocinetică și tehnologii digitale de tip model-informed precision dosing (MIPD).

Integrarea principiilor PK/PD în programele de antimicrobial stewardship și educația medicală reprezintă una dintre cele mai eficiente strategii pentru asigurarea eficacității tratamentelor și conservarea resurselor antibacteriene pentru viitor.

Bibliografie.

1. Alikhani, M.S., Nazari, M., Hatamkhani, S. Enhancing antibiotic therapy through comprehensive pharmacokinetic/pharmacodynamic principles. In: *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1521091. Published 2025 Feb 25. doi:10.3389/fcimb.2025.1521091.
2. Caracaș, A., Latus, S., Corețchi Ia. et al. Rolul colistinei inhalatorii în managementul infecțiilor cu *Pseudomonas aeruginosa* în fibroza chistică la copii – review al literaturii. In: *Farmacist.ro*. 2025. Vol. 222, no. 3, p. 12–15.
3. Barlam, Tamar F., Cosgrove, Sara E., et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. In: *Clinical Infectious Diseases*. 2016. Vol. 62, no. 10, p. e51–e77. DOI 10.1093/cid/ciw118.
4. Barrasa, Helena, Valdazo, Carlos, et al. Continuous infusion of linezolid for critically ill patients: toward a new standard of care. In: *Intensive Care Medicine*. 2025. Vol. 51, no. 6, p. 1157–1160. DOI 10.1007/s00134-025-07889-y.
5. Bergman, Scott J, Speil, Cristian, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects of Antibiotic Use in High-Risk Populations. 2007. Vol. 21, p. 821–846. DOI 10.1016/j.idc.2007.07.004.
6. Burgess, D.S., Frei, C.R., et al. The contribution of pharmacokinetic–pharmacodynamic modelling with Monte Carlo simulation to the development of susceptibility breakpoints for *Neisseria meningitidis*. In: *Clinical Microbiology and Infection*. 2007. Vol. 13, no. 1, p. 33–39. DOI 10.1111/j.1469-0691.2006.01617.x.
7. Cars, O., Odenholt-Tornqvist, I. The post-antibiotic sub-MIC effect in vitro and in vivo. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1993. Vol. 31, no. suppl D, p. 159–166. DOI

- 10.1093/jac/31.suppl_D.159.
8. Castro-Balado, Ana, Varela-Rey, Iria, et al. *Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients*. 2024. American Society for Microbiology.
 9. Child, Jason, Chen, Xinhui, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Metronidazole in Pediatric Patients With Acute Appendicitis: A Prospective Study. In: *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2019. Vol. 8, no. 4, p. 297–302. DOI 10.1093/jpids/piy040.
 10. Craig, W. A. Post-antibiotic effects in experimental infection models: relationship to in-vitro phenomena and to treatment of infections in man. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1993. Vol. 31, no. suppl D, p. 149–158. DOI 10.1093/jac/31.suppl_D.149.
 11. Dose, Determining, Strategies, Aminoglycoside Dosing. Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline aminoglycoside dosing strategies. P. 1–11.
 12. Drlica, K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003. Vol. 52, no. 1, p. 11–17. DOI 10.1093/jac/dkg269.
 13. Drusano, George, Labro, Marie Thérèse, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. In: *Clinical Microbiology and Infection*. Blackwell Publishing Ltd, 1998. p. 2S27-2S41. DOI 10.1111/j.1469-0691.1998.tb00692.x.
 14. Eagle, Harry, Musselman, A. D. The rate of bactericidal action of penicillin in vitro as a function of its concentration, and its paradoxically reduced activity at high concentrations against certain organisms. In: *Journal of Experimental Medicine*. 1948. Vol. 88, no. 1, p. 99–131. DOI 10.1084/jem.88.1.99.
 15. Galante, S., Castillo, R. et al. Assessing Clinical Outcomes of Metronidazole for Intra-Abdominal Infections When Dosed Every 12 h Versus Every 8 h in a Multi-Center Health System. In: *Antibiotics*. 2025. Vol. 14, no. 7. DOI 10.3390/antibiotics14070688.
 16. Gatti, M., Cojutti, P.G., et al. Impact of attaining aggressive vs . conservative PK / PD target on the clinical efficacy of beta - lactams for the treatment of Gram - negative infections in the critically ill patients : a systematic review and meta - analysis. In: *Critical Care*. 2024. P. 1–18. DOI 10.1186/s13054-024-04911-5.
 17. Murphy, M., Girdwood, S.T., Scheetz, M.H. Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: Therapeutic Monitoring of Vancomycin. In: *J Hosp Med*. 2020 Dec;15(12):740-742. doi: 10.12788/jhm.3507. PMID: 33231544; PMCID: PMC8034673..
 18. Hodiamont, C.J., van den Broek, A.K., de Vroom, S.L. et al. Clinical Pharmacokinetics of Gentamicin in Various Patient Populations and Consequences for Optimal Dosing for Gram-Negative Infections: An Updated Review. In: *Clin Pharmacokinet*. 2022 Aug;61(8):1075-1094. doi: 10.1007/s40262-022-01143-0. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35754071; PMCID:

PMC9349143.2022. Adis.

19. Hong, Lisa T., Downes, Kevin J., et al. International consensus recommendations for the use of prolonged- infusion beta- lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. In: *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2023. Vol. 43, no. 8, p. 740–777. DOI 10.1002/phar.2842.
20. Jarrad, Angie M., Blaskovich, Mark A.T., et al. Detection and investigation of eagle effect resistance to vancomycin in *Clostridium difficile* With an ATP-bioluminescence assay. In: *Frontiers in Microbiology*. 2018. Vol. 9, no. JUL. DOI 10.3389/fmicb.2018.01420.
21. Jean, Shio-Shin, Liu, Chia-Ying, et al. Potentially effective antimicrobial treatment for pneumonia caused by isolates of carbapenem-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex species: what can we expect in the future? In: *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2024. Vol. 22, no. 12, p. 1171–1187. DOI 10.1080/14787210.2024.2412637.
22. Jones, T.W., Jun, A.H., Michal, J.L., Olney, W.J. High-Dose Daptomycin and Clinical Applications. In: *Ann Pharmacother*. 2021;55(11):1363-1378. doi:10.1177/1060028021991943.
23. Krajewska, J., Tyski, S., et al. Mutant Prevention Concentration, Frequency of Spontaneous Mutant Selection, and Mutant Selection Window—a New Approach to the In Vitro Determination of the Antimicrobial Potency of Compounds. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2023. Vol. 67, no. 5. DOI 10.1128/aac.01373-22.
24. Krajewska, J., Tyski, S., et al. Mutant Prevention Concentration, Frequency of Spontaneous Mutant Selection, and Mutant Selection Window—a New Approach to the In Vitro Determination of the Antimicrobial Potency of Compounds. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2023. Vol. 67, no. 5. DOI 10.1128/aac.01373-22.
25. Landersdorfer, Cornelia B, Nation, Roger L. Limitations of Antibiotic MIC-Based PK-PD Metrics: Looking Back to Move Forward. . 2021. Vol. 12, no. October, p. 1–9. DOI 10.3389/fphar.2021.770518.
26. LaPlante, Kerry L., Dhand, Abhay, et al. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance. In: *Annals of Medicine*. 2022. Vol. 54, no. 1, p. 1686–1700. DOI 10.1080/07853890.2022.2085881.
27. Leng, Bing, Yan, Genquan, et al. Dose optimisation based on pharmacokinetic/pharmacodynamic target of tigecycline. In: *Journal of Global Antimicrobial*

- Resistance*. 2021. Vol. 25, p. 315–322. DOI 10.1016/j.jgar.2021.04.006.
28. Lenhard, Justin R., Bulman, Zackery P. Inoculum effect of β -lactam antibiotics. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019. Vol. 74, no. 10, p. 2825–2843. DOI 10.1093/jac/dkz226.
 29. Hong, L.T., Downes, K.J., FakhriRavari, A. et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. In: *Pharmacotherapy*. 2023;43(8):740-777. doi:10.1002/phar.2842.
 30. Liu, Jiao, Zhang, Sheng, et al. Rationality of Time-Dependent Antimicrobial Use in Intensive Care Units in China: A Nationwide Cross-Sectional Survey. In: *Frontiers in Medicine*. 2021. Vol. 8. DOI 10.3389/fmed.2021.584813.
 31. Mattoes, Holly M., Nightingale, Charles H. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of macrolides. In: *Macrolide Antibiotics*. Basel : Birkhäuser Basel, 2002. p. 25–36.
 32. Morales Junior, Ronaldo, Pereira, Gabriela Otofui, et al. *Beta-Lactams Therapeutic Monitoring in Septic Children–What Target Are We Aiming for? A Scoping Review*. 2022. Frontiers Media S.A.
 33. Nightingale, C.H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides. In: *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(4):438-443. doi:10.1097/00006454-199704000-00027.
 34. Onita, T., Ishihara, N., Yano, T. PK/PD-Guided Strategies for Appropriate Antibiotic Use in the Era of Antimicrobial Resistance. In: *Antibiotics*, 2025 Jan 14;14(1):92. doi: 10.3390/antibiotics14010092. PMID: 39858377; PMCID: PMC11759776.
 35. Pham, T. D. M., Ziora, Z. M., & Blaskovich, M. A. T. (2019). Quinolone antibiotics. In: *MedChemComm*, 10(10), 1719–1739. <https://doi.org/10.1039/c9md00120d>.
 36. Prasetyoputri, A., Jarrad, A.M., et al. The Eagle Effect and Antibiotic-Induced Persistence: Two Sides of the Same Coin? In: *Trends in Microbiology*. 2019. Vol. 27, no. 4, p. 339–354. DOI 10.1016/j.tim.2018.10.007.
 37. Roberts, J.A., Norris, R., Paterson, D.L. and Martin, J.H. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. In: *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012 73: 27-36. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04080.x>
 38. Roberts, Jason A, Abdul-Aziz, Mohd H, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. In: *The Lancet Infectious Diseases*. 2014. Vol. 14, no. 6, p. 498–509. DOI 10.1016/S1473-3099(14)70036-2.
 39. Rodrigues, C.F, Silva, F. The Rise, Fall, and Rethink of (Fluoro)quinolones: A Quick

- Rundown. In: *Pathogens*. 2025;14(6):525. Published 2025 May 24. doi:10.3390/pathogens14060525
40. Rybak, Michael J, Le, Jennifer, et al. Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. In: *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, no. 6, p. 1361–1364. DOI 10.1093/cid/ciaa303.
 41. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Executive Summary: Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections: A Revised Consensus Guideline and Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of A. In: *Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 40(4), p. 363–367. DOI doi:10.1002/phar.2376.
 42. Sorlí, Luisa, Luque, Sonia, et al. Colistin plasma concentrations are not associated with better clinical outcomes in patients with pneumonia caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* . In: *Microbiology Spectrum*. 2023. Vol. 11, no. 6. DOI 10.1128/spectrum.02967-23.
 43. Tang, Tiantian, Li, Ying, et al. Optimization of polymyxin B regimens for the treatment of carbapenem-resistant organism nosocomial pneumonia: a real-world prospective study. In: *Critical Care*. 2023. Vol. 27, no. 1. DOI 10.1186/s13054-023-04448-z.
 44. Tarazi, Ziad, Sabet, Mojgan, et al. Pharmacodynamics of Minocycline against *Acinetobacter baumannii* in a Rat Pneumonia Model. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019. Vol. 63, no. 2. DOI 10.1128/AAC.01671-18.
 45. Tee, C., Ngai, M., See, K.C. Antimicrobial dosing considerations in critically ill patients with acute kidney injury: A review. In: *World J Nephrol*. 2025;14(3):102667. doi:10.5527/wjn.v14.i3.10266746. Tsuji, Brian T., Pogue, Jason M., et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). In: *Pharmacotherapy*. 2019. Vol. 39, no. 1, p. 10–39. DOI 10.1002/phar.2209.
 47. WA, Craig. Optimizing aminoglycoside use. In: *Crit Care Clin*. 2011. Vol. 27(1), p. 107–121. DOI doi:10.1016/j.ccc.2010.11.006.
 48. Wang, J., Zhou, X., Elazab, S.T., Park, S.C. et al. Should Airway Interstitial Fluid Be Used to

- Evaluate the Pharmacokinetics of Macrolide Antibiotics for Dose Regimen Determination in Respiratory Infection?. In: *Antibiotics* (Basel). 2023;12(4):700. Published 2023 Apr 3. doi:10.3390/antibiotics1204070049.
49. Wicha, Sebastian G., Mair, Andrea, et al. Population pharmacokinetics and toxicodynamics of continuously infused linezolid in critically ill patients. In: *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2022. Vol. 59, no. 5, p. 106572. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2022.106572.
 50. Wu, Yifan, Gong, Xiaoxia, et al. Postantibiotic leukocyte enhancement-mediated reduction of intracellular bacteria by macrophages. In: *Journal of Advanced Research*. 2024. Vol. 58, p. 117–128. DOI 10.1016/j.jare.2023.05.010.
 51. Zhang, L., Xie, H., Wang, Y., Wang, H., Hu, J., & Zhang, G. Pharmacodynamic Parameters of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Integration Models. In: *Frontiers in veterinary science*. 2022, 9, 860472. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.860472.A>.
 52. Zhang, Xiaonan, Liu, Feiyan, et al. Evaluating tigecycline dosing for hospital-acquired pneumonia patients: insights from physiologically-based pharmacokinetic modeling of lung exposure. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2025. Vol. 69, no. 7. DOI 10.1128/aac.00004-25.
 53. Zhou, C.C, Huang, F., Zhang, J.M., Zhuang, Y.G. Population Pharmacokinetics of Tigecycline: A Systematic Review. In: *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:1885-1896. Published 2022 Jun 17. doi:10.2147/DDDT.S365512 Ltd.

PARTICULARITĂȚILE DE ACȚIUNE ȘI UTILIZARE ÎN PRACTICA MEDICALĂ A CEFALOSPORINELOR

Lucia Țurcan, dr. șt. med., conf. univ.

Ina Guțu, dr. șt. med., conf. univ.

Tatiana Covalschi, asist. univ.

Svetlana Latus, asist. univ.

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat. În ultima decadă, tratamentul maladiilor infecțioase a devenit o adevărată provocare pentru sistemele de ocrotire a sănătății la nivel global. Dezvoltarea vertiginoasă a rezistenței agenților patogeni la arsenalul de preparate antimicrobiene existente, ridică probleme fundamentale în reevaluarea utilizării cât mai judicioase a acestora și, respectiv, cercetarea și elaborarea noilor medicamente antimicrobiene. Un instrument actual și esențial în combaterea fenomenului dezvoltării rezistenței antimicrobiene rămâne studierea și aplicarea în practică a principiilor farmacodinamice și farmacocinetice ale fiecărui preparat antimicrobian prescris, optimizând utilizarea acestora, pentru asigurarea unui tratament eficient și inofensiv. Cefalosporinele, reprezintă o grupă mare de antibiotice, izolate în anul 1945 din specii de fungi genul *Cephalosporium* (*Acremonium*), cu obținerea primei autorizații de punere pe piața farmaceutică în anul 1964. Actualmente, grupa dată de antibiotice numără un arsenal impunător de preparate semi-sintetice, care prezintă un interes clinic deosebit și merită efortul de a le menține activitatea antibacteriană pentru o perioadă de timp cât mai îndelungată.

Cuvinte cheie: preparate antimicrobiene, cefalosporine, reacții adverse medicamentoase, rezistență antimicrobiană, cefazolina, ceftriaxona, ceftarolina.

Summary. Peculiarities of action and use in medical practice of cephalosporins. In the last decade, the treatment of infectious diseases has become a challenge for global health protection systems. The vertiginal development of the resistance of the pathogens to the arsenal of existing antimicrobial preparations raises fundamental problems in re-evaluating their more judicious use and, respectively, the research and elaboration of the new antimicrobial drugs. A current and essential tool in combating the phenomenon of developing antimicrobial resistance remains studying and applying in practice the pharmacodynamic and pharmacokinetic principles of each prescribed antimicrobial preparation, optimizing their use, to ensure an effective and harmless treatment. Cephalosporins represent a large group of antibiotics, isolated in 1945 from the species species of fungus, genus *Cephalosporium* (*acremonium*), with obtaining the first marketing authorization in 1964. Currently, this group of antibiotics includes a rich arsenal of semi-synthetic

preparations, which are of particular clinical interest and deserve the effort to maintain their antibacterial activity for as long period of time as possible.

Keywords: antimicrobial preparations, cephalosporins, adverse drug reactions, antimicrobial resistance, cephalazolin, ceftriaxone, ceftarolin.

Резюме. Особенности действия и применения в медицинской практике цефалоспоринов. В последнее десятилетие лечение инфекционных заболеваний стало настоящим вызовом для систем здравоохранения во всем мире. Стремительное развитие резистентности возбудителей к арсеналу существующих антимикробных препаратов ставит фундаментальные проблемы переоценки наиболее рационального их применения и, соответственно, поиска и разработки новых антимикробных препаратов. Актуальным и важнейшим инструментом в борьбе с феноменом развития антимикробной резистентности остается изучение и практическое применение фармакодинамических и фармакокинетических принципов каждого назначаемого антимикробного препарата, оптимизация их применения для обеспечения эффективного и безопасного лечения. Цефалоспорины представляют собой большую группу антибиотиков, выделенных из грибов рода *Cephalosporium* (*Acremonium*) в 1945 году, а первое разрешение для размещения на фармацевтическом рынке поступило в 1964 году. В настоящее время эта группа антибиотиков включает в себя богатый арсенал полусинтетических препаратов, которые представляют особый клинический интерес и заслуживают должных усилий по сохранению их антибактериальной активности в течение как можно более длительного периода времени.

Ключевые слова: антимикробные препараты, цефалоспорины, побочные реакции, резистентность к антимикробным препаратам, цефазолин, цефтриаксон, цефтаролин.

Introducere.

Cefalosporinele, de rând cu penicilinele, aparțin aceleiași clase mari de antibiotice beta-lactamice. Cefalosporinele au fost descoperite în 1945, fiind isolate initial din specii de fungi genul *Cephalosporium* (*Acremonium*), însă autorizația de punere pe piața farmaceutică a fost obținută abea în anul 1964. Ambele clase de antibiotice, penicilinele și cefalosporinele, au același inel beta-lactamic „central” cu patru membri, însă cefalosporinele au un atom suplimentar în inelul lateral. Modificările operate în structura chimică a inelului beta-lactamic conduc la diferențele caracteristice activității antimicrobiene, mecanismelor dezvoltării rezistenței antimicrobiene (RAM), particularităților farmacocinetice, precum și a profilului de siguranță a cefalosporinelor.

Scopul: Caracteristica mecanismului și spectrului de acțiune al cefalosporinelor în dependență de generație; analiza particularităților farmacocinetice și al profilului de siguranță al

clasei date de antibiotice. Descrierea celor mai frecvente mecanisme de dezvoltare a rezistenței la cefalosporine și evidențierea căilor de combatere a RAM.

Material și metode: Au fost studiate datele bibliografice naționale și internaționale din baze de date Pubmed, Google și Google scholar, inclusiv articole din reviste indexate, manuale de farmacologie clinică și ghiduri de tratament din anul 2000 până în prezent, cu referire la mecanismul și spectrul de acțiune al cefalosporinelor în dependență de generație, mecanisme de dezvoltare a rezistenței la cefalosporine, precum și profilul de siguranță al cefalosporinelor. Datele prezentate au fost analizate și integrate comparativ pentru evidențierea eficacității clinice, profilului de siguranță, precum și a diverselor mecanisme de dezvoltarea a rezistenței antimicrobiene și a căilor de combatere a acestui flagel.

Rezultate și discuții. Cefalosporinele, de rând cu penicilinele, aparțin aceleiași clase mari de antibiotice beta-lactamice. Mecanismul de acțiune comun pentru antibioticele beta-lactamice constă în inhibarea sintezei peretelui celular, cu dezvoltarea unui efect bactericid degenerativ. Pentru elucidarea mecanismului de acțiune al cefalosporinelor, trebuie să menționăm, că bacteriile își sintetizează peretele celular, fortificat prin reticularea unităților de peptidoglican, utilizând proteinele de legare a penicilinei (PLP), enzime necesare procesului de replicare. Anume aceste enzime, PLP, sunt țintele antibioticelor beta-lactamice. Obținute inițial din ciuperca *Cephalosporium sp.*, cefalosporinele funcționează prin intermediul inelelor beta-lactamice prezente în structura lor chimică. Inelele beta-lactamice se leagă de proteina de legare a penicilinei (PBP) inhibând activitatea normală a acesteia, determinând liza și moartea bacteriilor. Modificările operate în structura nucleului de bază al cefalosporinelor - cefamul, explică diversitatea proprietăților farmacologice și dezvoltarea noilor generații de cefalosporine [12, 13, 14, 21, 23, 26, 31].

Caracteristica mecanismului, spectrului de acțiune și al proprietăților farmacocinetice a Cefalosporinelor în dependență de generație

Actualmente, Cefalosporinele sunt divizate în cinci generații, reieșind din particularitățile microbiologice (spectrul de acțiune antibacterian) și farmacologice:

I generație (cefalosporine parenterale: Cefaloridina, Cefalotina, Cefadroxil, Cefradina, Cefazolina, etc.; cefalosporine perorale: Cefalexina, Cefadroxil, Cefradina) – se atribuie la antibioticele ce influențează preponderent microflora gram-pozitivă, manifestând un spectru de acțiune de tip penicilinic+oxacilină+ampicilină.

Toate cefalosporinele de prima generație (C1G) au spectru de acțiune similar:

- active împotriva germenilor gram-pozitivi, însă sunt mai active ca penicilinele (sunt eficace chiar față de stafilococii sensibili la metilpenicilină (MSSA), dar nu-i inhibă pe cei meticilinorezistenți (MRSA);

- adițional mai inhibă: streptococii, pneumococii, meningococii, gonococii, *Clostridium perfringens*, bacilul difteric, actinomicetele;
- activitate modestă împotriva germenilor gram- negativi (salmonellele, *Pr. mirabilis*, *E. coli*, *H. Influenzae*);

Din cauza dezvoltării rezistenței înalte în ultimii ani:

- sunt rezistente: *Ps. aeruginosa*, *Pr. vulgaris*, seratiile, enterococii, enterobacter, bacterioizii, stafilococii meticilinorezistenți și *Listeria*.

Cefalosporinele orale de primă generație sunt bine absorbite și creiază concentrații terapeutice în majoritatea țesuturilor, inclusiv pleura, lichidul sinovial și os, dar penetrează slab în lichidul cefalorahidian (LCR), precum și în lichidul urechii medii. Cefadroxilul are un timp de înjumătățire mai mare de o oră ($T_{1/2} = 1.4$ ore) și se administrează la fiecare 12 ore, în compatație cu Cefalexina, pentru care timpul de înjumătățire este mai mic de o oră ($T_{1/2} = 0.8$ ore) și se administrează la fiecare 6 - 8 ore. Indicațiile principale pentru cefalosporinele de generația a I-a: Infecțiile pielii și țesuturilor moi (celulita, abcese cutanate, răni infectate, etc.). Agentul patogen causal (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*): Cefazolina, de regulă, este utilizată pentru tratamentul pacienților spitalizați, iar Cefalexina pentru tratamentul de ambulator, sau când se face escaladarea la tratamentul pe cale orală [14, 17, 22, 25].

- Tonsilite și faringite streptococice. Agentul patogen causal (*Streptococcus pyogenes*): Cefadroxil sau Cefalexin sunt preparate de alternativă, în cazul dat Amoxicilina reprezintă antibioticul de elecție.
- Profilaxia preoperatorie în chirurgie. Agentul patogen causal (*Staphylococcus aureus*): Cefazolina parenteral.
- Osteomielita acută. Agentul patogen causal (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus Pneumoniae*): Cefazolina parenteral, urmat de Cefalexin per os. Tratament alternativ combinat recomandat de experți în caz de prevalență a agentului patogen *Staphylococcus Aureus* meticilinrezistent (MRSA): Cefazolin+Clindamicina [22, 25].

Cefalosporine de generația a II-a

Cefalosporinele de generația a II-a (cefalosporine parenterale: Cefaclor, Cefamandol, Cefoxitin, Cefuroxim, Cefotetan, Cefotiam, etc.; cefalosporine perorale: Cefaclor, Cefuroxim axetil, Cefprozil) se atribuie la clasa de antibiotice cu influență peponderent asupra microflorei gram-negative (bacilii și cocii gram-negativ, cocii gram-pozitiv). Datorită unei stabilități mai mari împotriva beta-lactamazelor bacteriilor gram-negative, cefalosporinele de generația a II-a, manifestă o activitate sporită împotriva bacteriilor gram-negative din familia *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis*, dar au o activitate gram-negativă mai mică decât cefalosporinele de generația a III-a. Cefalosporinele de generația a II-a își păstrează activitatea

împotriva microorganismelor gram-pozitive, inclusiv a unor tulpini de *Streptococcus pneumoniae* rezistent la peniciline (PNSP), dar au o activitate mai mică asupra *Staphylococcus aureus* în comparație cu medicamentele din prima generație.

Similar cefalosporinelor din prima generație, cefalosporinele de generația a II-a sunt rareori medicamente de primă elecție. Cu toate acestea, ele sunt utilizate ca opțiuni de linia a doua pentru infecțiile pielii, țesuturilor moi și respiratorii, inclusiv otita medie acută, pneumonia și sinuzita bacteriană acută.

Cefoxitina, este atribuită cefalosporinelor de generația a II-a, dar demonstrează o activitate anaerobă mai mare, în special pentru *Bacteroides fragilis* și împotriva micobacteriilor nontuberculoase cu creștere rapidă, și este adesea inclusă în scheme de tratament cu combinații multiple de medicamente pentru tratarea infecțiilor micobacteriene nontuberculoase grave. Cefalosporinele de generația a II-a nu sunt active împotriva enterococilor, *Listeria*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* metilicilinrezistent sau *Staphylococcus epidermidis*. Referitor la parametrii farmacocinetici este de menționat faptul, că cefalosporinele de generația a II-a ating concentrații terapeutice în majoritatea țesuturilor, inclusiv în lichidele pleurale și sinoviale și în os. Dintre cefalosporinele parenterale, cefuroxima penetrează lichidul cefalorahidian (LCR), dar nu este recomandată pentru tratarea meningitei, deoarece dezvoltă un efect de sterilizare al LCR întârziat, ce contribuie la o rată înaltă a eșecului terapeutic, precum și afectarea mai frecventă a auzului, comparativ cu ceftriaxona, reprezentat al cefalosporinelor de generația a III-a [32]. Activitatea anaerobă a cefoxitinei determină selectarea rațională a acesteia pentru profilaxia intervențiilor chirurgicale intraabdominale și/sau intrapelvine.

Cefalosporine de generația a II-a perorale, cefaclor, cefprozil și cefuroximul axetil, după administrarea per os, sunt bine absorbite, însă biodisponibilitatea diferă: pentru cefrozil – cca 90%, cefaclor - cca 50-90 %, nemodificată de alimente, iar pentru cefuroxim axetil este mai mică de 50%, fiind crescută dacă este administrată cu alimente. Totodată, suspensia de cefuroximă axetil manifestă o biodisponibilitate mai joasă decât forma de comprimate, astfel încât ajustarea dozei între aceste două forme farmaceutice este necesară. Cefuroxima axetil este hidrolizată rapid în tractul gastrointestinal și în ser pînă la compusul său activ – cefuroxime [38, 39].

Un alt reprezentant pentru administrare internă este cefprozilul [47]. Eficacitatea clinică a cefprozilului este similară cu cea a cefaclorului la pacienții cu amigdalită sau faringită, dar eficacitatea bacteriologică a cefprozilului este semnificativ mai mare decât cea a cefaclorului. Cefprozilul este clinic mai eficient decât cefuroxima axetil în tratamentul infecțiilor tractului respirator inferior și a demonstrat o eficacitate mai mare decât cefaclorul într-unul din 2 studii comparative atunci când este administrat de două ori pe zi la pacienții cu infecții pielii și țesuturilor moi. La copiii cu otită medie acută, cefprozilul 15 mg/kg de două ori pe zi a demonstrat o eficiență

similar cu cea a cefaclorului sau amoxicilină/clavulanat 13,3 mg/kg de 3 ori pe zi și la fel de eficient ca cefixima 8 mg/kg o dată pe zi [47].

Cefalosporine de generația a III-a

Cefalosporinele de generația a III-a (cefalosporine parenterale: Cefixim, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefoperazon, Ceftazidim, Cefpodoxim, Cefetamet, etc.; cefalosporine perorale: Cefexim, Cefpodoxim proxetil, Ceftamet pivoxil) se atribuie la clasa de antibiotice cu spectrul “ultralarg” de acțiune (active în special față de microorganismele gram-negative, microorganismele cu polirezistență, agenții patogeni intraspitalicești, etc.). Cefalosporinele de generația a III-a sunt rezistente la beta-lactamaze, spectrul este lărgit, în special, față de agenții patogeni gram-negativi, manifestă activitate înaltă față de *Haemophilus influenza*, *Enterobacteriaceae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Proteus vulgaris*, *Shigella*, *Citobacter*, *Serratia*, etc. Activitatea asupra florei anaerobe este comparabilă cu cea a cefalosporinelor din prima generație [15, 23].

Cefalosporine parenterale de generația a III-a, cel mai frecvent utilizate, Cefotaxim și ceftriaxon, practic nu prezintă deosebiri în spectrele lor de acțiune, dar parametrii farmacocinetici variază esențial (timp de înjumătățire mai lung (cca 8 ore) plus excreție mixtă (renală/biliară) pentru ceftriaxon, versus timp de înjumătățire mai scurt - 1.1 ore (cu prelungirea pînă la 2.0-2.5 la vârstnici și pînă la 2.5-3.6 ore la pacienții cu insuficiență renală severă) și excreție renală pentru cefotaxim. Ceftazidima, prima cefalosporină „antipseudomonală”, are o farmacocinetică similară cu cea a cefotaximei [14, 23].

Cefalosporină perorale de generația a III-a: Cefixima și ceftibutenul sunt similar după spectru de acțiune, doze și scheme de administrare, dar cefixima este mai activă împotriva bacteriilor gram-pozitive. Ceftibutenul este mai puțin activ împotriva *Moraxella catarrhalis*. Ambele au o activitate excelentă împotriva bacteriilor gram-negative și sunt mai stabile la beta-lactamaze decât alte cefalosporine orale. Cefixima, administrată oral, se absoarbe rapid. În urma administrării unei doze unice de 200 mg, concentrația serică maximă este cca 3 μg /ml, dar poate fi mai înaltă după administrarea preparatului sub forma de suspensie. După administrarea unei doze de 400 mg, concentrația serică maximă atinge 3,4-5 μg /ml, dar nu se mărește proporțional cu creșterea dozei. Biodisponibilitatea cefiximei este în jur de 50% și nu se modifică în urma administrării alimentelor. Timpul de atingere a concentrației serice maxime este de aproximativ o oră, iar timpul de înjumătățire este de cca 3 ore. Cefixima se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 70% și se elimină prin mecanisme renale și non-renale. Cefpodoxima proxetil are un spectru de acțiune echilibrat față de flora gram-pozitivă și gram-negativă. Manifestă activitate împotriva SAMR (MSSA) și o activitate limitată față de *Streptococcus pneumoniae* rezistent la peniciline (PNSP).

Astfel, indicațiile principale pentru cefalosporinele de generația a III-a sunt infecțiile grave: infecțiile asociate asistenței medicale (IAAM) provocate de bacterii gram-negative multirezistente; meningită bacteriană; pneumonie comunitară dobândită; otită medie acută; infecții intraabdominale; infecții complicate ale tractului urinar (inclusiv pielonefrită); infecții ale oaselor și articulațiilor; infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi provocate de agenți patogeni multirezistenți. Pentru profilaxia preoperatorie a infecțiilor locale asociate intervențiilor chirurgicale. În controlul neutropeniei la pacienții cu febră, care este suspectată a fi determinată de o infecție bacteriană [14, 15, 23].

Cefalosporine de generația a IV-a

Cefalosporinele de generația a IV-a se atribuie, ca și cefalosporinele de generația a III-a, la antibioticele cu spectru “ultralarg” de acțiune, active în special față de microorganismele gram-negative și microorganismele polirezistente. Activitatea antimicrobiană a cefalosporinelor este relatată în tabelele de mai jos.

Tabelul 1. Activitatea comparativă a cefalosporinelor (in vitro) [14 cu propriile modificări].

Generația cefalosporinelor	Activitatea față de bacteriile gram-pozitive	Activitatea față de bacteriile gram-negative	Rezistența C1-5G la beta-lactamazele bacteriilor gram-negative
C1G	++	±	-
C2G	++	+	±
C3G	+	++	+
C4G	++	++	++
C5G	++	+++	+++

Tabelul 2. Spectrul antimicrobian al unor cefalosporine (C1G-C4G) împotriva microorganismelor gram-pozitive (excepție activitate în LCR) [9 cu propriile modificări].

C1G-C5G	SAMS	SAMR	Staph. epidermidis	Str. pneumoniae (CMI: <0.1 mg/L)	Str. pneumoniae (CMI: 0.1-1 mg/L)	Str. pneumoniae (CMI: >1 mg/L)	Str. agalactiae
C1G (toate)	4	0	1	4	1	0	2
Cefalosporinele de generația a II-a							
Cefaclor	4	0	0	4	1	0	2
Cefoxetin	4	0	0	4	1	0	2
Cefuroxim i.v.	4	0	1	4	3	1	3
Cefuroxim axetil	4	0	1	4	2	0	2
Cefprozil	4	0	1	4	2	0	2
Cefalosporinele de generația a III-a							
Cefixim	0	0	0	4	0	0	1
Cefdinir	4	0	0	4	2	0	2
Cefotaxim	4	0	1	4	4	4	4
Cefpodoxim proxetil	4	0	0	4	2	0	2
Ceftazidim	2	0	0	4	0	0	2
Ceftibuten	0	0	0	3	0	0	1
Ceftriaxon	3-4	0	0	4	4	4	4
Cefalosporinele de generația a IV-a							
Cefepim	4	0	2	4	4	4	4

Notă. Interpretate: 4= >90% S (sensibil); 3= 75% S; 2= 50-74% S; 1= < 50% S; 0= activitate slabă sau lipsa activității; CIM – concentrație minimă inhibitory; LCR- lichidul cefalorahidian; SAMS- *Staphylococcus aureus* meticilin-sensibil; SAMR- *Staphylococcus aureus* meticilin- rezistent.

Cefepima este reprezentantul principal al generației date [33]. Cefepima prezintă o afinitate foarte mare pentru proteinele care leagă penicilina (PBP), în special pentru PBP3 din *Escherichia coli* și *Enterobacter cloacae*, dar și pentru PBP2. Afinitatea moderată pentru PBP1a și 1b contribuie la acțiunea bactericidă absolută a cefepimei. Totodată, afinitatea pentru beta-lactamaze, este mai mică comparativ cu cefalosporinele de generația a III-a. Din cauza biodisponibilității joase Cefepima se administrează parenteral, se leagă de proteinele plasmatică în proporție de cca 17 %, penetrează în lichidul cefalorahidian și se elimină preponderant pe cale renală. Cu toate că este eficientă împotriva bacteriilor gram-pozitive și gram-negative, cefepima este rezervată pentru tratarea infecțiilor sistemice grave și infecțiile cauzate de agenți patogeni cu grad înalt de rezistență la antibiotice [40].

Cefalosporine de generația a V-a

Ceftobiprolul și Ceftarolina reprezintă Cefalosporine de generația a V-a, cu spectru “ultralarg” de acțiune, dar sunt rezervate pentru tratamentul infecțiilor provocate în special de microorganismele gram-negative și microorganismele polirezistente. Ceftobiprolul medocaril, este un precursor medicamentos al porțiunii active a ceftobiprolului. După administrarea intravenoasă, Ceftobiprolul medocaril se transformă în ceftobiprol. Este un preparat antibacterian cu activitate *in vitro* împotriva unui spectru larg de bacterii gram-pozitive, inclusiv specii de stafilococi rezistenți la meticilină (MRSS), *S. aureus* rezistent la vancomicină (VRSA), *Enterococcus faecalis* susceptibil la ampicilină și *S. pneumoniae* rezistent la penicilină și ceftriaxon (PRSP). Ceftobiprolul are o activitate slabă împotriva *Enterococcus faecium* și *Proteus vulgaris*, precum și o activitate limitată împotriva bacteriilor anaerobe productoare de beta-lactamaze, inclusiv și specii noi de bacterioizi. Spre deosebire de Ceftobiprol, Ceftarolina nu este activă împotriva *Pseudomonas aeruginosa* [27, 28, 46, 49].

Ceftolozanul, un reprezentant al clasei de cefalosporine și peneme (cod ATC: J01DI54), este adesea descris ca un reprezentant al generației a V-a de cefalosporine. Ceftolozanul este comercializat și utilizat doar în asociere cu Tazobactamul-inhibitor al beta-lactamazelor de Clasă moleculară A, inclusiv a enzimelor CTX-M, SHV și TEM. Această combinație este autorizată sub denumirea comercială Zerbaxa. Ținta elaborării acestui medicament - tratamentul infecțiilor provocate de agenți patogeni gram-negativ, cu un grad foarte înalt de rezistență față de preparatele antimicrobiene disponibile. Indicațiile terapeutice pentru care acest medicament combinat a obținut autorizație de punere pe piață sunt următoarele: administrată în perfuzie intravenoasă (durata perfuziei 1 oră) în funcție de tipul de infecție la pacienții cu clearance-ul creatininei > 50

ml/min: - Infecții intraabdominale complicate – 1g ceftolozan / 0,5g tazobactam la fiecare 8 ore perfuzie intravenoasă, durata tratamentului 4-14 zile; a se utiliza în asociere cu metronidazol atunci când se suspectează prezența microorganismelor patogene anaerobe; Pielonefrita acută, infecțiile tractului urinar complicate - 1g ceftolozan / 0,5g tazobactam, la fiecare 8 ore perfuzie intravenoasă, durata tratamentului 7 zile [10, 16, 21, 26].

Tabelul 3. Spectrul antimicrobian al unor cefalosporine (C1G-C5G) împotriva microorganismelor gram-negative și anaerobe. [9 cu propriile modificări].

C1G-C5G	E.coli	H.inf Beta-lactamaze -	H.inf Beta-lactamaze +	Proteus sp.	Enterobacter sp.	Serratia ss	Pseudomonas aeruginosa	Acine-tobacter sp	Bacteroides fragilis
C1G (toate)	2-3	2	1-1.5	0	0	0	0	0	0
Cefalosporinele de generația a II-a									
Cefaclor	2	3	0	0	0	0	0	0	0
Cefoxetin	3	3	2	2	0	0	0	0	3
Cefuroxim i.v.	3	4	4	0	2	0	0	0	0
Cefuroxim axetil	2	4	3	0	2	0	0	0	0
Cefprozil	2	3	0	0	0	0	0	0	0
Cefalosporinele de generația a III-a									
Cefixim	4	4	4	3	3	0	0	0	0
Cefdinir	3	3	3	1	2	1	0	0	0
Cefotaxim	4	4	4	3	3	4	0	0	1
Cefpodoxim proxetil	2	4	3	0	2	1	0	0	0
Ceftazidim	4	4	4	4	3	4	4	3	0
Ceftibuten	4	4	4	3	3	3	0	0	0
Ceftriaxon	4	4	4	3	3	4	0	0	1
Cefalosporinele de generația a IV-a									
Cefepim	4	4	4	4	4	4	4	0-1	1

Notă. Interpretate: 4= >90% S (sensibil); 3= 75% S; 2= 50-74% S; 1= < 50% S; 0= activitate slabă sau lipsa activității; **H.inf Beta-lactamaze-** - *Haemophilus influenzae* non-producătoare de betalactamaze; **H.inf Beta-lactamaze+** - *Haemophilus influenzae* producătoare de betalactamaze

Cefiderocolul este o cefalosporină sideroforă nouă, care prezintă o înaltă activitate antibacteriană. Acest medicament a fost aprobat de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) pentru tratamentul infecțiilor complicate ale tractului urinar, pneumonia asociată ventilatorului cauzată de bacterii gram-negative extrem de rezistente, inclusiv *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii*. Cefiderocolul are activitate redusă sau nu este activ împotriva bacteriilor Gram-pozitiv sau anaerobe, din cauza rezistenței intrinsece [13, 45].

Analizând datele prezentate mai sus, putem menționa că activitatea antimicrobiană a cefalosporinelor diferă de la generație la generație, dar sunt variații și între preparatele antimicrobiene pe interiorul aceleiași generații. Cunoașterea particularităților spectrului de acțiune și a capacității de dezvoltare a rezistenței la preparatul antimicrobian servește drept un instrument

esențial în inițierea unui tratament empiric argumentat. Tot odată vom accentua câteva situații când cefalosporinele nu se vor administra: *Listeria monocytogenes* (Listeria are proteine de legare a penicilinei (PBP) cu afinitate redusă pentru cefalosporine – manifestă rezistență intrinsecă.

Mecanisme de dezvoltare a rezistenței la cefalosporine și evidențiere căilor de combatere a RAM. Rezistența bacteriană la antibiotice reprezintă, la momentul actual, o problema prioritara pentru toate sistemele de sanatate din intreaga lume, fiind considerată principala amenințare la sanatatea publică [1, 2, 8, 11, 12, 34, 35, 41].

Rezistența antimicrobiană este capacitatea unui microorganism de a supraviețui și a se multiplica în prezența unui agent antimicrobian (antibiotic), care în mod normal l-ar inhiba sau omorî. Acest fenomen a fost remarcat și descris de savanții pioneri, numele cărora este asociat cu startul erei moderne a antibioticelor: Paul Ehrlich și Alexander Fleming. Paul Ehrlich, creditat cu conceptul așa-numitului „glonț magic”, bazat pe toxicitatea selectivă - compuși chimici capabili să își exercite acțiunea farmacologică exclusiv asupra agentului patogen și descoperirea tratamentului împotriva sifilisului (salvarsan), a observat apariția rezistenței tripanosomelor. Pe când Alexander Fleming, care a descoperit accidental penicilina, a remarcat și descris rezistența stafilococilor.

Efectele antibioticelor, atât cel bacteriostatic, cât și cel bactericid, pot fi contracarate de agenții patogeni prin diferite mecanisme de rezistență [35].

Sunt descrise următoarele mecanisme de dezvoltare a rezistenței antimicrobiene:

1. Reducerea capacității antibioticului de a pătrunde în celula bacteriană și de a-și atinge ținta- acest mecanism afectează în special germenii gram-negativi, prin următoarele mecanisme:
 - lipopolizaharidul (LPZ) membranei externe nu permite penetrarea antibioticelor, dar porinele permit trecerea moleculelor hidrofile (penicilinele cu spectru extins, cefalosporinele, aminozidele, amfenicolii, tetraciclinele);
 - mutații ce determină modificarea frecvenței, mărimii și selectivității porinelor de la nivelul membranei celulare, împiedicând astfel agenții antimicrobieni să pătrundă în celula bacteriană și să-și atingă ținta (exemple: țintele pentru aminoglicozide sunt ribozomii, iar pentru antibioticele beta-lactamice - proteinele de legare a penicilinelor – PLP).

Aceste mutații pot fi responsabile de rezistență dobândită, adesea încrucișată, la mai multe clase de antibiotice. Acest mecanism a fost observat la: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes* și *Klebsiella* spp față de carbopeneme, bacteriile gram-negative față de aminoglicozide, chinolone.

2. Expulsia agentului antimicrobian din celula bacteriană prin pompe specifice de eflux.

Unele bacterii posedă proteine de membrană care acționează ca un instrument de export - pompa de eflux - pentru anumite antibiotice și expulzează antibioticul în afara celulei bacteriene

imediat ce acesta a penetrat, scăzând concentrația intracelulară a antibioticului, respectiv, anihilându-i acțiunea antibacteriană.

Unele pompe de eflux scot în mod selectiv din celula bacteriană antibiotice, precum macrolide, lincozamide, streptogramine și tetraciclina, în timp ce alte pompe (pompe „multi-drug-rezistente”) expulzează o varietate de antibiotice cu diferite mecanisme de acțiune. Acest mecanism a fost observat la: *E. coli* și alte *Enterobacteriaceae* față de tetraciclina și cloramfenicol, stafilococi față de macrolide și streptogramine, *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pneumoniae* față de fluorochinolone.

Acest mecanism de rezistență antibacteriană nu este specific față de cefalosporine sau alte antibiotice beta-lactamice.

3. Inactivarea agentului antimicrobian prin modificarea sau degradarea acestuia.

Acest mecanism prin care bacteriile se apără împotriva antibioticelor constă în distrugerea componentei active a antibioticului, prin intermediul enzimelor inactivatoare ale antibioticelor. Aceste enzime sunt produse de bacteriile gram-pozitive și gram-negative. Ele inactivează antibioticul prin modificarea și/sau hidrolizarea acestuia. Substraturile acestor enzime sunt: antibioticele beta-lactamice, aminoglicozidele, cloramfenicolul și/sau antibioticele din familia macrolide-lincosamide-streptogramine (MLS).

Un exemplu clasic este dezactivarea hidrolitică a inelului beta-lactamic al penicilinelor și cefalosporinelor de către enzime bacteriene numite *beta-lactamaze* (*penicilinaze* și, respectiv, *cefalosporinaze*). Penicilinazele au substratul preferențial: penicilinele G, aminopenicilinele, carboxypenicilinele și ureidopenicilinele, iar cefalosporinazele hidrolizează în principal cefalosporinele de primă generație, anumite cefalosporine de generația a doua, penicilinele G și aminopenicilinele. În acest fel acidul peniciloic nu se poate lega la PLP și procesul de sinteză al peretelui bacterian nu mai este afectat de către antibiotic.

4. Modificarea țintei agentului antimicrobian din celula bacteriană.

Unele bacterii rezistente își modifică sau camuflează situsurile-țintă pentru ca preparatele antimicrobiene să nu le mai recunoască, astfel nu se mai pot lega la aceste situsuri, făcând imposibilă acțiunea antibioticului. Astfel, se pot scoate în evidență următoarele mecanisme:

1). modificarea proteinelor de legare a penicilinelor (PLP-enzime care intervin în asamblarea peptidoglicanului din peretele celulei bacteriene). Diminuarea afinității acestor PLP se poate produce prin creșterea producției lor sau prin sinteza de noi PLP cu afinitate scăzută. Acest mecanism a fost observat la stafilococi față de meticilină (SAMR) și alte beta-lactamine (stafilococii prezintă modificări ale diferitelor proteine de legare a penicilinelor, făcând imposibilă legarea beta-lactaminelor pentru a inhiba sinteza peretelui celular); la pneumococi („rezistență anormală la penicilină” prin modificări ale PLP); 2). *modificări ale subunităților ARN-*

polimerazei, ducând la rezistența față de rifampicină; 3). *alterări ale subunităților ADN-girazei*, care reduc activitatea fluorochinolonei etc. [41, 48].

Capacitatea *bacteriilor* de a utiliza diferite strategii pentru a rezista acțiunii agenților antibacterieni este codificată genetic. Bacteriile pot prezenta o *rezistență intrinsecă* – înăscută și o *rezistență dobândită*.

Rezistența intrinsecă este capacitatea înăscută a unei specii bacteriene de a rezista acțiunii unui antibiotic prin caracteristicile sale structurale și funcționale, care-i permit toleranța față de un antibiotic sau o clasă de antibiotice. Această rezistență intrinsecă poate fi din următoarele cauze: lipsei afinității unui antibiotic față de ținta bacteriană; inaccesibilității antibioticului în celula bacteriană; expulzării antibioticului de către exportatori activi codificați cromozomal; producției înăscute a unor enzime care inactivează specific antibioticele. Rezistența intrinsecă este un tip de rezistență naturală codificată și exprimată de toate tulpinile care aparțin aceleiași specii bacteriene; ea este programată în genomul bacterian și constituie un criteriu de identificare. Exemple de rezistență intrinsecă: rezistența naturală a anaerobilor la aminoglicozide, a bacteriilor aerobe la metronidazol, a bacteriilor gram-negative la vancomicină. Cunoașterea rezistenței intrinsece a unui agent patogen este foarte importantă în practica medicală pentru a evita terapiile incorecte și ineficiente [8, 48].

Analizând mecanisme de dezvoltarea a rezistenței antimicrobiene, putem menționa cele mai specifice și des întâlnite mecanisme ale rezistenței față de cefalosporine.

Rezistența bacteriană la cefalosporine se datorează unuia dintre mecanisme descrise mai sus sau asocierea câtorva mecanisme:

- hidroliza, prin beta-lactamaze cu spectru larg și/sau enzime de tip AmpC, care poate fi indusă sau derepresată la anumite specii de bacterii aerobe Gram-negativ; (spre exemplu: cefazolina are o stabilitate ridicată împotriva penicilinazelor bacteriilor gram-pozitive, dar o stabilitate scăzută împotriva beta-lactamazelor codificate cu plasmidă, de exemplu beta-lactamaze cu spectru extins sau beta-lactamaze cu cod cromozomial de tip AmpC).
- reducerea afinității proteinelor care leagă penicilina;
- reducerea permeabilității membranelor anumitor microorganisme aerobe Gram-negativ, limitând legarea de proteinele care leagă penicilina;
- activarea pompei de eflux a medicamentului.

Există o rezistență încrucișată parțială sau totală pentru cefalosporinele din diferite generații și peniciline. Este posibil, ca microorganismele care au dobândit rezistență la un antibiotic dintr-o anumită generație, să fie rezistente la toate preparatele din generația data. În funcție de mecanismul de rezistență, microorganismele cu rezistență dobândită la peniciline pot prezenta sensibilitate scăzută sau să prezinte rezistență la cefalosporinele de prima generație și de generația a II-a.

Cefalosporinele de generația a V-a, spre exemplu Ceftarolina – nu manifestă activitate împotriva tulpinilor de Enterobacteriaceae, care secretă beta-lactamaze cu spectru extins (BLSE) din familiile TEM, SHV sau CTX-M, carbapenemaze pe bază de serine (cum ar fi KPC), metallo-beta-lactamaze clasa B sau cefalosporinaze clasa C (AmpC). Frecvența de apariție a tulpinilor care secretă aceste enzime și care sunt, prin urmare, rezistente la terapia cu ceftarolină, variază, atât de la o țară la alta, cât și de la o instituție medico-sanitară la alta, pe teritoriul aceleiași țări. În cazul în care s-a inițiat tratamentul cu o cefalosporină de generația a IV-V, înaintea obținerii rezultatelor la testele de susceptibilitate, se vor lua în considerare recomandările locale referitoare la riscul de apariție a tulpinilor rezistente. Rezistența poate fi, de asemenea, mediată de impermeabilitatea bacteriană sau prin mecanismul pompei de eflux pentru medicament. Este posibil ca unul sau mai multe dintre aceste mecanisme să co-existe într-un singur izolat bacterian [35].

O măsură importantă întreprinsă de către OMS, ca răspuns la problema dezvoltării vertiginoase a rezistenței antimicrobiene (RAM), este și sistematizarea tuturor preparatelor antimicrobiene conform Clasificării AwaRe (*Access, Watch, Reserve*). Comitetul de Experți OMS, a propus clasificarea antimicrobienele incluse în lista medicamentelor esențiale în trei categorii – AwaRe, definite pe baza utilizării acestora în tratamentul infecțiilor frecvente și a riscului de selecție a speciilor de microorganism rezistente la antibiotice. Conform acestei clasificări antibioticele sunt repartizate în trei grupe: Acces, Supraveghere /Atenționare/Urmărire și Rezervă, pentru a sublinia importanța utilizării optime și a potențialului de rezistență antimicrobiană. Această clasificare și-a extins Lista cu majoritatea antibioticelor disponibile în anul 2019, fiind reevaluată la fiecare 2 ani. În clasificarea dată se pot regăsi informații despre grupa farmacoterapeutică, codurile ATC (Anatomic Therapeutic Chemical) și statutul acestora în Lista medicamentelor esențiale ale OMS (LME OMS) [1, 8, 35, 41, 48]. **Grupa de acces (ACCESS)** - În această grupă sunt incluse antibioticele, care au acțiune împotriva unei game largi de agenți patogeni susceptibili întâlniți în mod obișnuit, prezentând, de asemenea, un potențial de rezistență mai scăzut decât antibioticele din celelalte grupe. Conform reevaluării clasificării din anul 2023 - Grupul Acces include 87 de AB, dintre care 26 sunt prezente în Lista de Medicamente Esențiale OMS. **Grupa de Supraveghere (WATCH)** - Preparatele antimicrobiene din această grupă au un potențial de dezvoltarea a rezistenței mai mare și includ majoritatea medicamentelor prioritare în situații critice și/sau antibioticele, care prezintă un risc relativ ridicat de selecție pentru dezvoltarea rezistenței bacteriene. Antibioticele din această grupă trebui să fie prioritizate ca ținte ale programelor de Stewardship antimicrobian – monitorizarea consumului de antimicrobiene și asigurarea administrării rationale. Categoria dată (Watch de Supraveghere/Așteptare) include 142 antibiotice, dintre care 14 sunt incluse în LME OMS - ca opțiuni de tratament empiric de prima sau a doua alegere pentru patologii infectioase specifice. **Grupa de rezervă (RESERVE)** -

Această grupă include antibiotice și clase de antibiotice, care ar trebui rezervate pentru tratamentul infecțiilor confirmate sau suspectate, determinate de microorganisme multirezistente. Antibioticele din grupa Rezervă prezintă opțiunea de „ultimă” alegere – să fie accesibile, dar administrate doar la pacienții cu patologii specifice, atunci când toate alternativele au eșuat sau nu sunt adecvate. Aceste medicamente ar putea fi protejate și prioritizate ca ținte ale programelor naționale și internaționale de stewardship antimicrobian, ce implică monitorizarea și raportarea utilizării, pentru a le păstra eficacitatea. Grupul de Rezervă include 29 de AB, dintre care 10 sunt incluse în Lista Model OMS de Medicamente Esențiale.

Astfel, Clasificarea AWARe, actualizată în anul 2023, constituie 258 de antibiotice [48]. Printre care, în tabelul de mai jos am selectat doar cefalosporinele.

Tabelul 4. Cefalosporine. Clasificarea AWARe OMS [35, 48 cu propriile modificări].

Grupa farmacoterapeutică (Clasa AB) /Cod ATC	Denumirea Comuna Internațională a Medicamentului (AB)	Grupa AWARe	Statutul în LME OMS
Cefalosporine / Generația I			
J01DB10	Cefacetril	Acces	-
J01DB05	Cefadroxil	Acces	-
J01DB01	Cefalexin	Acces	+
J01DB02	Cefaloridin	Acces	-
J01DB03	Cefalotin	Acces	-
J01DB08	Cefapirin	Acces	-
J01DB07	Cefatrizin	Acces	-
J01DB06	Cefazedon	Acces	-
J01DB04	Cefazolin	Acces	+
J01DB09	Cefradin	Acces	-
J01DB11	Cefroxadin	Acces	-
J01DB12	Ceftrezol	Acces	-
	GRUPA Supraveghere/Watch	Watch	
Cefalosporine, Generația II			
J01DC03	Cefamandol	Watch	-
J01DC13	Cefbuperazon	Watch	-
J01DC09	Cefmetazol	Watch	-
J01DC12	Cefminox	Watch	-
J01DC06	Cefonucid	Watch	-
J01DC11	Ceforanid	Watch	-
J01DC05	Cefotetan	Watch	-
J01DC07	Cefotiam	Watch	-
J01DC01	Cefoxitin	Watch	-
J01DC10	Cefprozil	Watch	-
J01DC02	Cefuroxim	Watch	+
J01DC14	Flomoxef	Watch	-
J01DC08	Loracarbef	Watch	-

Cefalosporine, Generația III			
J01DD17	Cefcapene-pivoxil	Watch	-
J01DD15	Cefdinir	Watch	-
J01DD16	Cefditoren-pivoxil	Watch	-
J01DD10	Cefetamet-pivoxil	Watch	-
J01DD08	Cefixim	Watch	-
J01DD05	Cefmenoxim	Watch	-
J01DD09	Cefodizim	Watch	-
J01DD12	Cefoperazon	Watch	-
J01DD01	Cefotaxim	Watch	+
J01DD11	Cefpiramid	Watch	-
J01DD13	Cefpodoxim-proxetil	Watch	-
J01DD03	Cefsulodin	Watch	-
J01DD02	Ceftazidim	Watch	+
J01DD18	Cefteram-pivoxil	Watch	-
J01DD14	Ceftibuten	Watch	-
J01DD07	Ceftizoxim	Watch	-
J01DD04	Ceftriaxon	Watch	+
J01DD06	Latamoxef	Watch	-
Cefalosporine, Generația IV			
J01DE01	Cefepim	Watch	-
NU ESTE ATRIBUIT	Cefoselis	Watch	-
J01DE03	Cefozopran	Watch	-
J01DE02	Cefpirom	Watch	-
	GRUPA de REZERVA	R	
Cefalosporine, alte Cefalosporine	Cefiderocol	R	+
Cefalosporine, Generația V			
J01DI02	Ceftarolin-fosamil	R	-
J01DI01	Ceftobiprol-medocaril	R	-
Cefalosporine/ Inhibitori Beta-lactamaze			
J01DD52 (gen III)	Ceftazidim/avibactam	R	+
J01DD54 (gen V)	Ceftolozan/tazobactam	R	-

Analizând tabelul dat observăm că, Cefalosporinele de prima generație sunt incluse în categoria de Acces, iar Cefalexina și Cefazolina sunt prezente și în LME OMS. Cefalosporinele de generația a II-IV-a – fac parte din categoria Watch-de atenționare/supraveghere, adică fac parte din preparate de linia a II-a. Cefuroximul din generația a II-a și Cefotaximul, Ceftazdimul și Ceftriaxonul din generația a III-a sunt incluse și în LME OMS. Cefalosporinele de generația a V-a, precum și preparatele combinate cu inhibitori noi de beta-lactamaze, se regăsesc în categoria de Rezervă (vezi tabelul 4). Identificarea locului fiecărui preparat antimicrobian conform clasificării date, servește drept călăuză pentru asigurarea utilizării raționale și monitorizarea consumului acestora în vederea reducerii rezistenței antimicrobiene.

Profilul de siguranță al cefalosporinelor

Reacții de hipersensibilitate: Incidența raportării reacțiilor alergice la cefalosporine este rară, fiind de 1-4%, și este mai frecventă la cefalosporinele de prima și a doua generație. Reacții alergice de tip anafilactic; reacții alergice ce se pot manifesta prin febră medicamentoasă, hiperemie, edem, erupții cutanate însoțite de prurit; Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) – afecțiune rară, dar gravă a pielii și mucoaselor, raportată mai des după administrarea ceftriaxonului și a cefepimei; reacții alergice asemănătoare cu Boala serului-mai frecvent asociate cu administrarea cefaclorului. Pacienții alergici la penicilină pot prezenta, de asemenea, o reacție de hipersensibilitate la cefalosporine. Această reactivitate încrucișată este mai frecventă la cefalosporinele de prima și a doua generație, deoarece acestea au grupări R mai similare cu penicilina G. Cefalosporinele de generația a III, precum și ulterioarele generații, prezintă o reactivitate încrucișată minimă. [23, 30].

Dereglări digestive: ocazional pot apărea simptome gastrointestinale ușoare, cum ar fi greața, voma, diareea, creșterea enzimelor hepatice, care sunt asociate mai frecvent cu cefalosporinele din prima generație; se poate dezvolta colită pseudomembranoasă, mai des raportată după administrarea cefalosporinelor cu spectru ultralarg; staza biliară asociată cu administrarea ceftriaxonei, care are capacitatea de a elibera bilirubina din legăturile cu proteinele plasmatică (albumina) și sporește riscul hiperbilirubinemiei în special la nou-născuți, fapt ce determină evitarea administrării ceftriaxonei la categoria dată de pacienți; disbioza și/sau suprainfecția - majoritatea cefalosporinelor de generația a II și a III-a manifestă activitate scăzută față de bacteriile gram-pozitive (spre exemplu enterococi, stailococi), astfel, după administrarea acestor preparate se poate dezvolta suprainfecția, ca rezultat al proliferării tulpinelor rezistente [5, 6, 19].

Reacție disulfiramică. Cefalosporinele care conțin un lanț lateral metil-tetrazol-tiol pot inhiba enzima aldehiddehidrogenaza, rezultând acumularea de acetaldehidă. Cefamandolul și cefoperazona sunt cele mai frecvente cefalosporine care manifestă această reacție [43].

Nefrotoxicitatea. Nefrotoxicitatea la cefalosporine este sub formă ușoară dar poate fi potențată la asocierea u alte medicamente nefrotoxice (aminoglicozide, polimexine, furasemid, etc.). Utilizarea cefaloridinei este limitată din cauza nefrotoxicității sporite (nefrita interstițială, necroza tubulară), cefalotina și ceftriaxona sunt mai frecvent asociate cu nefrotoxicitatea, comparativ cu alte preparate din această clasă [37, 38, 39, 42, 43].

Dereglări hematologice. Anemia hemolitică autoimună indusă de medicamente: mecanismul de acțiune presupus este capacitatea medicamentului de a se leaga de membrana eritrocitelor; acest lucru nu dăunează direct hematiile, însă dacă pacientul începe să producă

anticorpi IgG împotriva medicamentului, se declanșează anemia hemolitică autoimună. Cefotetanul și ceftriaxona sunt cefalosporinele cel mai des asociate cu această reacție adversă [4].

Deficit de vitamina K: Anumite cefalosporine pot inhiba vitamina K epoxid reductaza, împiedicând producerea vitaminei K activă. Prin urmare, poate apărea o sinteză scăzută a factorilor de coagulare, iar pacientul este predispus la hipoprotrombinemie cu posibile hemoragii – mai des după administrarea cefotetanului, cefamandolului, cefoperazonei; alte reacții hematologice-includ trombocitopenie, leucopenie și eozinofilie [4, 20, 36, 43].

Reacții adverse neurologice. Convulsii (ceftriaxona), anxietate, depresie (C3-5G) - (factori de risc- dereglarea microbiotei, modificarea funcției de barieră intestinală, reducerea nivelurilor de factor neurotrofic derivat din creier sau oxitocină și alterarea tonusului vagal, etc.) [7, 18, 24].

Reacții locale. Dureri și infiltrate la administrarea intramusculară, dureri și flebite la administrarea intravenoasă.

Interacțiuni medicamentoase clinic semnificative.

Warfarina: Cefalosporinele care conțin un lanț lateral N-metil-tiotetrazol (NMTT)-cefotetan, cefamandol și cefoperazonă. Cefalosporinele NMTT induc anomalii hemostatice, cum ar fi sângerări, prelungirea timpului de protrombină și hipoprotrombinemia, din cauza structurii chimice a NMTT care interferează cu metabolismul vitaminei K. Aceste cefalosporine pot interacționa cu warfarina, potențând riscul de hipoprotrombină și crescând probabilitatea incidentelor de sângerare.[3, 44] În plus, analiza literaturii de specialitate sugerează că ceftarolina prezintă un risc sporit de hemoragii la administrarea concomitentă cu warfarina, indicând niveluri crescute de INR. Tot odată acest fenomen a fost observat și pentru ceftriaxone, fapt ce sugerează prudență în utilizarea cefalosporinelor la pacienții aflați sub terapie cronică cu warfarină [44].

Furosemidul: Utilizarea concomitentă a cefalosporinelor și furosemidului poate crește riscul de nefrotoxicitate [29].

Aminoglicozidele: Utilizarea concomitentă a cefepimei cu alte antibiotice aminoglicozidice crește riscul de nefrotoxicitate [37, 38, 39, 42, 50].

Contraindicații absolute: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții prezenți în forma medicamentoasă. Hipersensibilitate la orice preparat antibacterian din clasa cefalosporinelor. Hipersensibilitate severă (de exemplu, șoc anafilactic, reacție cutanată severă) la orice alt tip de medicamente antibacteriene beta-lactamice (de exemplu, peniciline, monobactami sau carbapeneme).

În concluzie: Cefalosporinele reprezintă un grup divers și indispensabil de antibiotice din clasa beta-lactamicelor, care își manifestă acțiunea prin inhibarea sintezei peretelui celular, cu dezvoltarea unui efect bactericid degenerativ. Modificările operate în structura nucleului de bază al cefalosporinelor – cefamul, explică diversitatea proprietăților farmacologice și dezvoltarea

noilor generații de cefalosporine. Spectrul de acțiune al cefalosporinelor este sistematizat în cinci generații. Activitatea gram-negativă a cefalosporinelor este în creștere cu fiecare generație superioară. În schimb, activitatea gram-pozitivă, scade odată cu creșterea generației, cu excepția medicamentelor din prima și a patra generație, care au o activitate gram-pozitivă similară. Principalele mecanisme prin care bacteriile dezvoltă rezistență la cefalosporine includ mutații ale țintei antibioticului (PLP) și/sau inactivarea medicamentului prin producerea de beta-lactamaze. Cu toate că cefalosporine au un profil de siguranță favorabil, acestea nu reprezintă medicamente de prima alegere, chiar și cefalosporinelor de prima generație, care fac parte din categoria de Acces, conform clasificării AWaRe OMS, sunt recomandate pentru tratamentul infecțiilor la pacienții care sunt alergici sau au dezvoltat rezistență la peniciline. Însușirea și aplicarea în practica medicală a particularităților farmacocinetice, spectrului de acțiune, măsurilor de prevenție a reacțiilor adverse reprezintă piatra de temelie în asigurarea utilizării raționale a antibioticelor și monitorizarea consumului acestora în vederea reducerii rezistenței antimicrobiene.

Bibliografie.

1. Amadeo B, Zarb P, Muller A, et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(10):2247-52.
2. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010;1:134.
3. Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, et al. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *Am J Med.* 2012;125(2):183-9.
4. Barcellini W, Fattizzo B. Novel pharmacotherapy for drug-induced immune hemolytic anemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(18):1927-31.
5. Bickford CL, Spencer AP. Biliary sludge and hyperbilirubinemia associated with ceftriaxone in an adult: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2005;25(10):1389-95.
6. Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics.* 2009;123(4):e609-13.
7. Bora I, Demir AB, Uzun P. Nonconvulsive status epilepticus cases arising in connection with cephalosporins. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2016;6:23-7.
8. Centres for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. *Antibiotic resistance threats in the United States.* Atlanta: CDC; 2013. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
9. Christopher J Harison, Denise Bratcher. Cephalosporins: a review: *Pediatr Rev.* Aug;29(8):264-7.

10. Cluck D, Lewis P, Stayer B, Spivey J, Moorman J. Ceftolozane-tazobactam: A new-generation cephalosporin. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(24):2135-46.
11. Davey P, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD003543.
12. DeWith K, Allerberger F, Amann S, et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016;44(3):395-439.
13. Domingues S, Lima T, Saavedra MJ, Da Silva GJ. An Overview of Cefiderocol's Therapeutic Potential and Underlying Resistance Mechanisms. *Life (Basel)*. 2023;13(7).
14. Ghicavî V, Bacinschi N, Guşuilă Gh. *Farmacologie (îndrumar)*. 3rd ed. Chişinău: Tipografia Centrală; 2012.
15. Ghicavî V, Ceban E, Bernic J, et al. *Farmacoterapia rațională în urologie și nefrologie (îndrumar)*. Chişinău: Tipografia Print-Caro; 2022.
16. Giacobbe DR, Bassetti M, De Rosa FG, et al. Ceftolozane/tazobactam: place in therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(4):307-20.
17. Griffith RS. The pharmacology of cephalexin. *Postgrad Med J*. 1983;59 Suppl 5:16-27.
18. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother*. 2008;42(12):1843-50.
19. Gulian JM, Gonard V, Dalmaso C, Palix C. Bilirubin displacement by ceftriaxone in neonates: evaluation by determination of 'free' bilirubin and erythrocyte-bound bilirubin. *J Antimicrob Chemother*. 1987;19(6):823-9.
20. Haba Y, Akizuki H, Hashiguchi N, Naito T. Hypoprothrombinemia During Cefmetazole Treatment: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2022;23:e936712.
21. Hong MC, Hsu DI, Bounthavong M. Ceftolozane/tazobactam: a novel antipseudomonal cephalosporin and beta-lactamase-inhibitor combination. *Infect Drug Resist*. 2013;6:215-23.
22. Hsieh WC, Ho SW. Evaluation of antibacterial activities of cephalosporin antibiotics: cefazolin, cephaloridine, cephalothin, and cephalexin. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Xue Za Zhi*. 1975;8(1):1-11.
23. Klein NC, Cunha BA. Third-generation cephalosporins. *Med Clin North Am*. 1995;79(4):705-19.
24. Lacroix C, Kheloufi F, Montastruc F, et al. Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance Database. *J Neurol Sci*. 2019;398:196-201.

25. Latus S, Covalschi T, Țurcan L. Rezistența microbiană la preparatele antibacteriene în spitalul clinic municipal Valentin Ignatenco, anul 2023. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, Ed 4, 16-18 octombrie 2024; Chișinău: 2024. p. 62.
26. Long TE, Williams JT. Cephalosporins currently in early clinical trials for the treatment of bacterial infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(10):1375-87.
27. Lupia T, Pallotto C, Corcione S, Boglione L, De Rosa FG. Ceftobiprole Perspective: Current and Potential Future Indications. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(2).
28. Mahmoud E, Al Mansour S, Bosaeed M, et al. Ceftobiprole for Treatment of MRSA Blood Stream Infection: A Case Series. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2667-72.
29. Maideen NMP, Balasubramanian R, Muthusamy S. A Comprehensive Review of the Pharmacologic Perspective on Loop Diuretic Drug Interactions with Therapeutically Used Drugs. *Curr Drug Metab*. 2022;23(3):188-99.
30. Moreno E, Macías E, Dávila I, et al. Hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(3):295-304.
31. Moya B, Zamorano L, Juan C, Ge Y, Oliver A. Affinity of the new cephalosporin CXA-101 to penicillin-binding proteins of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(9):3933-7.
32. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(4):858-83.
33. Okamoto MP, Nakahiro RK, Chin A, Bedikian A, Gill MA. Cefepime: a new fourth-generation cephalosporin. *Am J Hosp Pharm*. 1994;51(4):463-77.
34. O'Neill J. *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations*. London: World Health Organization; 2014.
35. Paraschiv A, Spătaru D, Berdeu I, et al. *Ghidul pentru prevenirea și controlul infecțiilor asociate asistenței medicale în instituția medico-sanitară spitalicească*. Chișinău: Continental grup; 2024.
36. Park GH, Kim S, Kim MS, et al. The Association Between Cephalosporin and Hypoprothrombinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(20).
37. Silverblatt F. Pathogenesis of nephrotoxicity of cephalosporins and aminoglycosides: a review of current concepts. *Rev Infect Dis*. 1982;4 Suppl:S360-5.
38. Spyker DA, Thomas BL, Sande MA, Bolton WK. Pharmacokinetics of cefaclor and cephalexin: dosage nomograms for impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 1978;14(2):172-7.

39. Tartaglione TA, Polk RE. Review of the new second-generation cephalosporins: cefonicid, ceforanide, and cefuroxime. *Drug Intell Clin Pharm*. 1985;19(3):188-98.
40. Tchapyjnikov D, Luedke MW. Cefepime-Induced Encephalopathy and Nonconvulsive Status Epilepticus: Dispelling an Artificial Dichotomy. *Neurohospitalist*. 2019;9(2):100-104.
41. World Health Organization. Ten Health Issues WHO Will Tackle This Year. Available from: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019> (accessed October 1, 2019).
42. Tune BM, Fravert D. Cephalosporin nephrotoxicity. Transport, cytotoxicity and mitochondrial toxicity of cephaloglycin. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980;215(1):186-90.
43. Uri JV, Parks DB. Disulfiram-like reaction to certain cephalosporins. *Ther Drug Monit*. 1983;5(2):219-24.
44. Vega AJ, Smith C, Matejowsky HG, et al. Warfarin and Antibiotics: Drug Interactions and Clinical Considerations. *Life (Basel)*. 2023;13(8).
45. Wang C, Yang D, Wang Y, Ni W. Cefiderocol for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: A Systematic Review of Currently Available Evidence. *Front Pharmacol*. 2022;13:896971.
46. Hsu CK, Lai CC, et al. Ceftobiprole medocaril for the treatment of pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(6):551-63.
47. Wiseman LR, Benfield P. Cefprozil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs*. 1993;45(2):295-317.
48. World Health Organization. *AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use*. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04>
49. Zhanel GG, Snizek G, Schweizer F, et al. Ceftaroline: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs*. 2009;69(7):809-31.
50. Zhang Q, Matsumura Y, Teratani T, et al. The application of an institutional clinical data warehouse to the assessment of adverse drug reactions (ADRs). Evaluation of aminoglycoside and cephalosporin associated nephrotoxicity. *Methods Inf Med*. 2007;46(5):516-22.

FARMACOLOGIA PENICILINELOR – DE LA CONCEPTE CLASICE LA PERSPECTIVE MODERNE

Maria Mihalachi–Anghel, asist. univer.

Galina Spînosu, asist. univer.

Vladimir Topciu asist. univer.

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat. Penicilinele sunt un grup de antibiotice β -lactamice care joacă un rol cheie în tratamentul infecțiilor bacteriene și rămân a fi pilonul principal al terapiei antimicrobiene. Acestea acționează prin perturbarea sintezei peretelui celular bacterian: blochează enzimele implicate în formarea peptidoglicanului, ducând la distrugerea și moartea celulei microbiene. Penicilinele sunt active împotriva majorității bacteriilor gram-pozitive și a unora gram-negative. Cu toate acestea, eficacitatea lor scade din cauza creșterii rezistenței asociate cu producerea de β -lactamaze de către bacterii și a structurilor proteice țintă (PBP – penicillin binding proteins) alterate. În ciuda apariției tulpinilor rezistente, penicilinele continuă să ocupe un loc important în practica clinică datorită tolerabilității bune, toxicității reduse și eficacității dovedite. Cercetările actuale se concentrează pe optimizarea proprietăților farmacocinetice și farmacodinamice ale penicinelor și pe dezvoltarea de noi derivați semisintetici cu acțiune prelungită și activitate îmbunătățită împotriva tulpinilor rezistente. Cea mai importantă sarcină continuă să fie utilizarea rațională a penicinelor, introducerea și implementarea programelor de control al utilizării antibioticelor și monitorizarea epidemiologică continuă a rezistenței.

Cuvinte – cheie: *“peniciline”, “spectru de acțiune”, “rezistență bacteriană”, “peniciline anti-*Pseudomonas*”*

Abstract. Pharmacology of Penicillins: From Classical to Contemporary Perspectives.

Penicillins are a group of β -lactam antibiotics that play a key role in the treatment of bacterial infections and remain the mainstay of antimicrobial therapy. They act by disrupting the synthesis of the bacterial cell wall: they block enzymes involved in the formation of peptidoglycan, leading to the destruction and death of the microbial cell. Penicillins are active against most gram-positive and some gram-negative bacteria. However, their efficacy decreases due to the increase in resistance associated with the production of β -lactamases by bacteria and altered target protein structures (PBPs – penicillin binding proteins). Despite the emergence of resistant strains, penicillins continue to occupy an important place in clinical practice due to their good tolerability, low toxicity and proven efficacy. Current research focuses on optimizing the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of penicillins and on the development of new semi-synthetic derivatives with prolonged action and improved activity against resistant strains. The most

important task continues to be the rational use of penicillins, the introduction and implementation of antibiotic use control programs, and the continuous epidemiological monitoring of resistance.

Keywords: “*penicillins*”, “*spectrum of action*”, “*bacterial resistance*”, “*anti-Pseudomonas penicillins*”

Резюме. Фармакология пенициллинов – от классических концепций к современным взглядам. Пенициллины – группа β -лактамных антибиотиков, которые играют важную роль в лечении *бактериальных* инфекций и остаются основой антимикробной терапии. Их действие связано с нарушением синтеза бактериальной клеточной стенки: препараты блокируют ферменты, участвующие в образовании пептидогликана, что приводит к разрушению и гибели микробной клетки. Пенициллины активны против большинства грамположительных и некоторых грамотрицательных бактерий. Однако их эффективность снижается из-за роста устойчивости, *связанной с выработкой бактериями β -лактамаз и изменением структуры белков-мишеней (ПСБ)*. Несмотря на появление резистентных штаммов, пенициллины продолжают занимать важное место в клинической практике благодаря хорошей переносимости, низкой токсичности и доказанной эффективности. Современные направления исследований сосредоточены на оптимизации фармакокинетических и фармакодинамических свойств пенициллинов, создании новых полусинтетических производных с пролонгированным действием и улучшенной активностью против резистентных штаммов. Важнейшей задачей остаётся рациональное использование пенициллинов, внедрение и реализация программ контроля за использованием антибиотиков и постоянный эпидемиологический мониторинг резистентности.

Ключевые слова: «пенициллины», «спектр действия», «бактериальная резистентность», «антипсевдомонадные пенициллины»

Introdúcere

Descoperirea penicilinei de către Alexander Fleming în anul 1928 a revoluționat medicina modernă, marcând începutul erei antibioticelor și transformând radical evoluția bolilor infecțioase [43]. Penicilinele fac parte din clasa β -lactamelor, cea mai importantă și utilizată categorie de antibiotice la nivel global, având un rol esențial în terapia antiinfecțioasă contemporană. Penicilinele exercită un efect bactericid prin inhibarea sintezei peptidoglicanului ce este parte componentă esențială a peretelui celular bacterian, mecanism care duce la destabilizarea membranei și liza osmotică a celulei [13, 16, 30].

De-a lungul ultimelor decenii, prin modificări structurale succesive ale nucleului β -lactamic, au fost dezvoltate multiple subclase de peniciline: cele naturale (penicilina G și V), aminopenicilinele (ampicilină, amoxicilină), penicilinele rezistente la penicilinază (oxacilină,

cloxacilină) și penicilinele cu spectru extins (piperacilină, ticarcilină) [23]. Acești derivați prezintă diferențe majore de stabilitate, spectru antimicrobian și farmacocinetică, adaptate nevoilor clinice actuale.

După aproape un secol de utilizare clinică, penicilinele continuă să fie prezente în ghidurile terapeutice internaționale datorită eficacității demonstrate, profilului de siguranță favorabil și costului redus [38]. Importanța lor este confirmată de includerea pe Lista Medicamentelor Esențiale a Organizației Mondiale a Sănătății și de clasificarea în categoriile Access și Watch din cadrul sistemului WHO AWaRe, reflectând utilizarea extinsă și valoarea strategică în prevenirea rezistenței antimicrobiene [39].

Totuși, utilizarea intensă și uneori neadecvată a penicinelor a favorizat selecția și răspândirea tulpinilor rezistente, prin mecanisme precum producerea de β -lactamaze, modificarea proteinelor de legare a penicilinei (PBP) și scăderea permeabilității membranei externe la bacteriile Gram-negative [9, 31]. Aceste procese limitează eficacitatea terapeutică și impun utilizarea combinațiilor cu inhibitori de β -lactamază (acid clavulanic, sulbactam, tazobactam, avibactam) sau, în infecțiile severe, a altor β -lactame stabile enzimatic, precum carbapenemele [31].

Înțelegerea aprofundată a relației structură-activitate (SAR), a proprietăților farmacocinetice și farmacodinamice, precum și a mecanismelor de rezistență bacteriană este fundamentală pentru utilizarea rațională a penicinelor. Clasificarea lor, realizată pe baza sursei de proveniență, căii de administrare, spectrului de activitate și stabilității chimice (Fig. 1), permite o abordare terapeutică personalizată și o corelare directă între parametrii farmacologici și eficacitatea clinică [8, 19].

Clasificarea penicinelor evidențiază corelația directă dintre modificările structurale ale nucleului β -lactamic și comportamentul farmacodinamic specific fiecărui compus. Structura chimică nu doar determină mecanismul de acțiune, ci și proprietățile farmacocinetice, stabilitatea față de enzimele bacteriene și spectrul de activitate [3, 4]. Toate penicilinele împărtășesc același nucleu fundamental format din inelul β -lactamic și inelul tiazolidinic, iar diferențele între subclase derivă din variațiile lanțului lateral acilamido (R-group), care modulează afinitatea pentru proteinele de legare a penicilinei (PBP) și susceptibilitatea la hidroliza enzimatică [42].

Molecula de penicilină prezintă patru elemente structurale esențiale:

- Nucleul β -lactamic, un inel tensionat cu patru atomi, care acționează prin acilarea covalentă a enzimelor PBP, blocând sinteza peretelui celular;
- Inelul tiazolidinic, care stabilizează arhitectura biciclică și asigură poziționarea corectă a nucleului β -lactamic;
- Lanțul lateral acilamido (R), determinant major al stabilității chimice, al spectrului antimicrobian și al permeabilității la nivelul membranei bacteriene;

- Gruparea carboxilică liberă, care conferă caracter acid moleculei și influențează solubilitatea, biodisponibilitatea și gradul de legare de proteinele plasmatică [12, 20, 36].

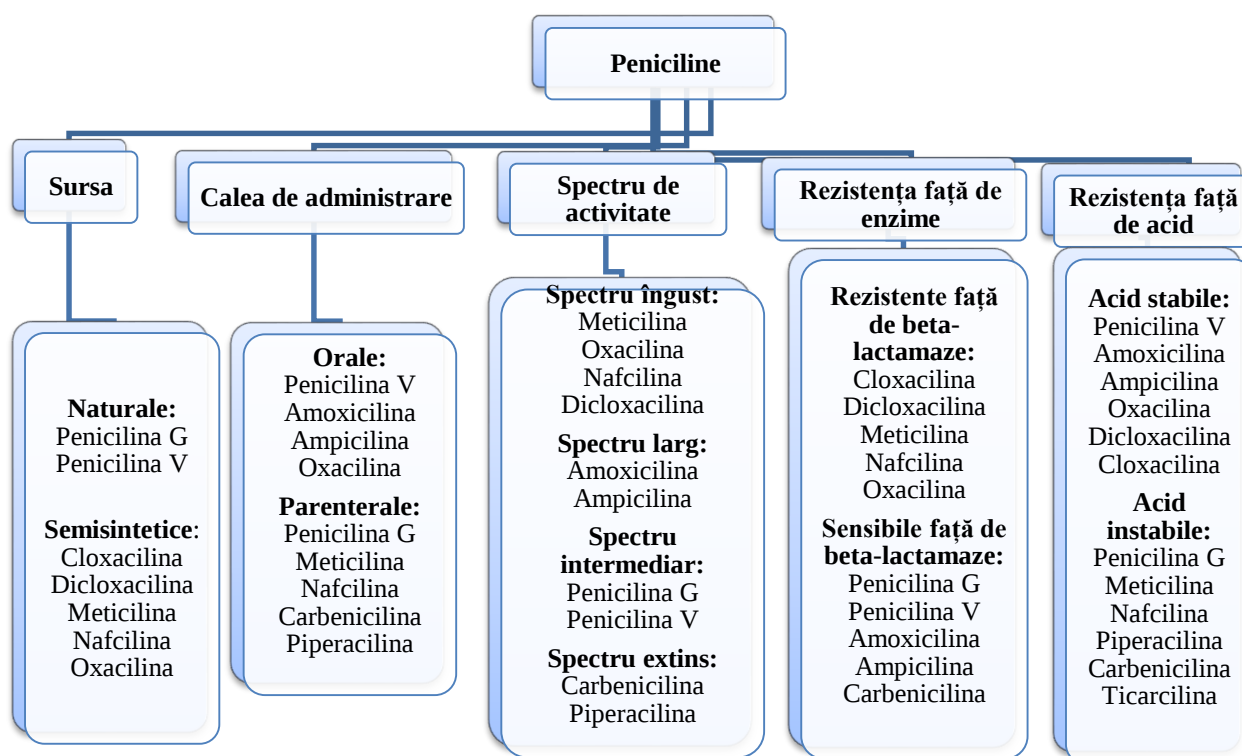


Fig. 1. Clasificarea penicilinelor. [8]

Variabilitatea lanțului lateral R este esențială pentru modularea proprietăților farmacologice. Substituenții voluminoși în poziția α a nucleului conferă protecție împotriva hidrolizei enzimatică, așa cum se observă la izoxazolilpeniciline (de exemplu, oxacilina și cloxacilina). În schimb, grupările polare ($-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$) facilitează difuziunea prin porinele bacteriilor Gram-negative, explicând spectrul extins al aminopenicinelor (ampicilină, amoxicilină). Adăugarea grupărilor ureidice crește activitatea împotriva bacililor Gram-negativi, justificând utilizarea piperacilinei în infecțiile nozocomiale cauzate de *Pseudomonas aeruginosa* [20, 36, 42].

Astfel, relația structură-activitate (SAR) demonstrează că toate penicilinele împărtășesc același nucleu β -lactamic activ, însă lanțul lateral determină specificitatea farmacologică și stabilitatea enzimatică. Caracterul acid-bazic influențează totodată stabilitatea în mediul gastric: penicilina G este acid-labilă, necesitând administrare parenterală, în timp ce penicilina V și amoxicilina sunt stabile la acid și pot fi administrate oral [3, 34].

Din perspectiva designului molecular, introducerea substituenților steric voluminoși sau a grupărilor electronegative în vecinătatea inelului β -lactamic conferă protecție față de degradarea enzimatică, însă poate reduce afinitatea pentru situsul activ al PBP, afectând eficiența inhibitorie. Această balanță structurală („trade-off”) între rezistență la hidroliză, permeabilitate bacteriană și

afinitate enzimatică stă la baza dezvoltării penicilinelor semisintetice moderne. Modificările fine ale lanțului lateral au permis clasificarea acestor derivați în subgrupe terapeutice distincte – peniciline rezistente la β -lactamază, aminopeniciline și peniciline cu spectru extins, fiecare având indicații clinice și proprietăți farmacocinetice specifice [3, 29, 36].

Structura chimică a penicilinelor se bazează pe nucleul penam, un sistem biciclic format dintr-un inel β -lactam (cu patru atomi) fuzionat cu un inel tiazolidinic (care conține sulf și azot) (fig. 2). Această arhitectură rigidă și tensionată conferă moleculei o reactivitate chimică deosebită, esențială pentru interacțiunea sa cu enzimele bacteriene implicate în sinteza peretelui celular. Inelul β -lactam, supus unei tensiuni interne semnificative, face legătura amidelică extrem de susceptibilă la atacul nucleofil, facilitând formarea unei legături covalente între antibiotic și situsul activ al proteinelor de legare a penicilinei (PBP). În plus, nucleul penamic mimează structura dipeptidului D-Ala-D-Ala, substratul natural al transpeptidazelor bacteriene, permițând formarea unui complex acilat-enzimă stabil, care blochează ireversibil sinteza peptidoglicanului și conduce la moarte celulară [20, 29, 34].

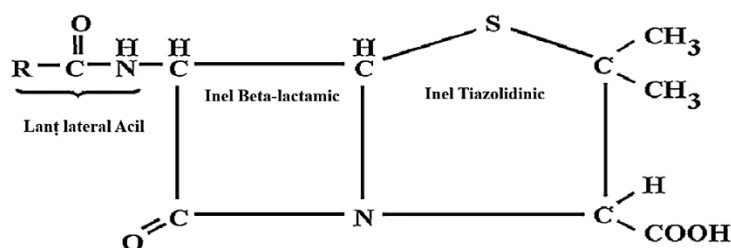


Fig. 2. Structura chimică a penicilinelor. [3, 8, 11]

Modificările chimice la nivelul lanțului lateral acilamido, situat pe atomul C-6 al acidului 6-aminopenicilanic (6-APA), reprezintă fundamentul diversificării penicilinelor. Aceste variații determină spectrul antibacterian, stabilitatea la acțiunea β -lactamazelor și rezistența la degradarea acidă [20]. În funcție de structura substituenților, se pot influența următoarele proprietăți farmacologice:

Penetrarea prin membrana bacteriilor Gram-negative: introducerea unor grupări polare (de exemplu, amine sau hidroxili, ca în cazul aminopenicilinelor) crește permeabilitatea prin canalele porinelor, extinzând acțiunea asupra bacililor Gram-negativi [10, 34].

Rezistența la β -lactamaze: substituenții steric voluminoși sau cu densitate electronică ridicată pot crea o barieră spațială care împiedică accesul β -lactamazelor la nucleul β -lactamic, conferind protecție enzimatică – fenomen observat la izoxazolilpeniciline (oxacilină, cloxacilină).

Afinitatea pentru PBP: modificările trebuie să păstreze compatibilitatea sterică și electronică cu situsul activ al enzimei; substituțiile necorespunzătoare pot reduce eficacitatea inhibitorie sau pot modifica specificitatea pentru anumite PBP.

Stabilitatea la acid și biodisponibilitatea orală: substituenții care stabilizează legătura β -lactamică față de hidroliza acidă permit administrarea orală (penicilina V, amoxicilina), în timp ce compușii acid-labili (penicilina G) necesită administrare parenterală [3, 10, 40].

Astfel, relația structură-activitate (SAR) în cadrul penicilinelor reflectă un compromis farmacochimic delicat între trei obiective majore: obținerea unui spectru antibacterian extins, menținerea afinității optime pentru PBP și protecția nucleului β -lactamic față de hidroliza enzimatică. Derivații semisintetici moderni sunt rezultatul unor ajustări structurale fine, concepute pentru a atinge acest echilibru și pentru a genera subclase terapeutice distincte – naturale, aminopeniciline, peniciline rezistente la penicilinază și peniciline cu spectru extins. Această evoluție structurală explică diferențele funcționale și clinice dintre clase și fundamentează designul antibioticelor β -lactamice moderne [2, 36].

Spectrul de acțiune al penicilinelor. Spectrul antimicrobian al penicilinelor este amplu și variabil, reflectând modificările structurale ale lanțului lateral și afinitatea diferită pentru proteinele de legare a penicilinei (PBP). Aceste variații moleculare determină activitatea antibacteriană, stabilitatea la β -lactamaze și proprietățile farmacocinetice.

Peniciline naturale, penicilina G (benzilpenicilina) și penicilina V (fenoximetilpenicilina) reprezintă forma originală a acestei clase și prezintă un spectru relativ îngust, orientat preponderent împotriva bacteriilor Gram-pozitive. Ele sunt foarte active împotriva speciilor de *Streptococcus* (inclusiv *S. pyogenes* și *S. pneumoniae*), *Neisseria meningitidis*, spirochetelor (*Treponema pallidum*), precum și a unor anaerobi sensibili, cum ar fi *Clostridium perfringens*.

Penicilina G rămâne a fi un agent de referință pentru tratamentul infecțiilor severe (endocardite, meningite, sifilis), în timp ce penicilina V, stabilă la acid gastric, este utilizată în infecții ușoare până la moderate ale tractului respirator superior, faringite streptococice sau profilaxia reumatismului articular acut. Limitarea principală a acestor compuși constă în inactivarea rapidă de către β -lactamaze și instabilitatea în mediu acid (penicilina G), care restrâng utilizarea acestei grupe în practica medicală.

Penicilinele semisintetice precum meticilina, oxacilina, nafcilina, cloxacilina și dicloxacilina au fost dezvoltate pentru a contracara rezistența produsă de stafilococii secretanți de penicilinaze. Acestea sunt stabile la hidroliza β -lactamică, dar posedă un spectru restrâns, acționând predominant împotriva *Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus epidermidis* sensibili la meticilină (MSSA) [32, 41]. Datorită rezistenței emergente a tulpinilor meticilino-rezistente (MRSA), utilizarea lor este în prezent limitată la infecțiile produse de stafilococi sensibili.

Aminopenicilinele – ampicilina și amoxicilina – sunt derivați hidrofilii ai penicilinei care pătrund mai eficient prin canalele porinice ale bacteriilor Gram-negative. Ele acoperă un spectru lărgit, incluzând *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*,

Salmonella spp., *Shigella* spp. și unele tulpini de *Escherichia coli*. Amoxicilina are o biodisponibilitate orală superioară și o tolerabilitate mai bună comparativ cu ampicilina, fiind frecvent utilizată în infecțiile respiratorii, otite medii și infecții urinare necomplicate.

Carboxipenicilinele (ticarcilina) și ureidopenicilinele (piperacilina, mezlocilina) reprezintă generații ulterioare, create pentru combaterea bacililor Gram–negativi rezistenți. Acestea prezintă activitate remarcabilă împotriva *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobacterales* și unor anaerobi, menținând în același timp eficacitatea față de majoritatea bacteriilor Gram–pozitive [18, 32].

Pentru a contracara rezistența enzimatică, penicilinele sunt frecvent administrate în combinație cu inhibitori de β -lactamază (acid clavulanic, sulbactam, tazobactam, avibactam). Aceste combinații extind acoperirea antibacteriană, restabilind activitatea împotriva tulpinilor producătoare de β -lactamaze și consolidând eficiența terapeutică în infecțiile Gram–negative și anaerobe.

Tabelul 2. Spectrul orientativ al principalelor peniciline

Subclasă	Gram-pozitive	Gram-negative	Anaerobi	Note
Naturale	+++	+	++	Penicilină G, V
Aminopeniciline	+++	++	++	Amoxicilină, Ampicilină
Rezistente la penicilinază	++	–	+	Oxacilină, Cloxacilină
Anti-Pseudomonas	++	+++	+	Piperacilină, Ticarcilină
Combinat cu inhibitor β -lactamază	+++	+++	++	Amoxicilină + clavulanat

Factori care influențează spectrul de acțiune. Spectrul antimicrobian al penicinelor este determinat de relația structură–activitate (SAR), care explică modul în care modificările chimice ale nucleului β -lactamic influențează penetrarea bacteriană, afinitatea pentru țintă și stabilitatea față de enzimele hidrolitice [41]. Dimensiunea moleculară, gradul de liposolubilitate și polaritatea substituenților determină diferențele majore de activitate între subclase. În general, penicilinele hidrofiele manifestă o activitate mai mare asupra bacteriilor Gram–negative, în timp ce cele mai lipofile tind să fie mai eficiente împotriva bacteriilor Gram–pozitive [14].

Prezența grupărilor polare, cum este gruparea aminică la aminopeniciline, facilitează trecerea prin porinele membranei externe a bacteriilor Gram–negative, extinzând spectrul antibacterian către *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* sau *Proteus mirabilis*. În schimb, substituenții donori de electroni favorizează activitatea împotriva bacteriilor Gram–pozitive, iar cei atrăgători de electroni orientează activitatea către bacili Gram–negativi. Penicilinele sunt inactive asupra microorganismelor lipsite de perete celular, precum *Mycoplasma pneumoniae* sau

Chlamydia trachomatis, care nu dispun de substratul-țintă al β -lactamelor – peptidoglicanul [15, 32, 41].

Mecanismul de acțiune. Penicilinele exercită efectul bactericid prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian, interacționând specific cu proteinele de legare a penicilinei (PBP) – enzime transpeptidazice și carboxipeptidazice responsabile de reticularea lanțurilor de peptidoglican. Inelul β -lactamic al penicilinei formează o legătură covalentă stabilă cu situsul activ al PBP, blocând reacțiile de transpeptidare și transglicozilare implicate în formarea rețelei structurale a peretelui celular. Această inhibiție determină slăbirea peretelui bacterian, pierderea integrității osmotice și, în final, liza celulară [8].

Eficiența antimicrobiană a penicinelor este maximă în faza de creștere activă a bacteriilor, când sinteza peretelui celular este intensă. În fazele de latență sau de repaus, activitatea scade semnificativ. Din punct de vedere farmacodinamic, penicilinele sunt antibiotice dependente de timp ($T > MIC$ (concentrația minimă inhibitorie)), ceea ce înseamnă că eficacitatea lor depinde de durata intervalului în care concentrația plasmatică depășește valoarea MIC [18, 41].

Particularități farmacocinetice. Farmacocinetica penicinelor este bine caracterizată și relativ uniformă între subclase, deși fiecare derivat prezintă variațiile sale privind absorbția, distribuția și eliminarea. Toate penicilinele sunt molecule hidrofile, cu masă moleculară mică (350 – 550 Da) și clearance renal predominant, caracteristici care explică eliminarea rapidă și dependența marcată de funcția renală. Aceste proprietăți, corelate cu farmacodinamica timp-dependentă ($fT > MIC$), reprezintă baza ajustării terapeutice individualizate în funcție de tipul infecției și de caracteristicile pacientului [18, 41].

Absorbția penicinelor depinde de stabilitatea lor față de acid și de lanțul lateral. Penicilina G (benzilpenicilina), instabilă în mediul gastric, necesită administrare parenterală, în timp ce penicilina V (fenoximetilpenicilina), stabilă la acid, permite administrarea orală, cu o biodisponibilitate de 60–70%. Dintre aminopeniciline, amoxicilina prezintă o absorbție aproape completă (~95%), neafectată de alimente, spre deosebire de ampicilină, a cărei biodisponibilitate scade cu până la 40% în prezența acestora. Penicilinele antistafilococice (oxacilina, cloxacilina) au o absorbție orală moderată (~50%) și se administrează de preferință între mese. Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) sunt atinse la 1 – 2 ore după administrarea orală și la 15 – 30 minute după administrarea parenterală [14].

Penicilinele se distribuie extensiv în compartimentele extracelulare, atingând concentrații terapeutice în majoritatea țesuturilor și lichidelor biologice. Gradul de legare de proteinele plasmatice variază semnificativ: 17% pentru amoxicilină și până la 95% pentru oxacilină sau dicloxacilină [18, 32].

Pătrunderea în sistemul nervos central este limitată în condiții normale, dar crește în prezența inflamației meningeale, permițând atingerea concentrațiilor terapeutice în lichidul cefalorahidian (LCR) – esențial pentru tratamentul meningitelor cauzate de *Neisseria meningitidis* și *Streptococcus pneumoniae* [14, 41]. Concentrații eficiente se obțin și în lichidul pleural, peritoneal, sinovial, osos, endocardic și în secrețiile bronșice (50–70% din valorile plasmatice).

Penicilinele traversează placenta fără efecte teratogene și se excretă în laptele matern în proporție sub 5%, fiind considerate sigure în sarcină și alăptare [32, 41].

Majoritatea penicilinelor sunt eliminate sub formă nemodificată. Excepție fac penicilinele antistafilococice (oxacilina, cloxacilina), care suferă o biotransformare hepatică parțială (20–40%), formând metaboliți inactivi. Eliminarea se realizează preponderent pe cale renală (80–90%), prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă (transportori OAT1/OAT3). Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) este variat, iar în insuficiența renală severă ($ClCr < 30$ mL/min), $t_{1/2}$ poate crește de 3–5 ori, necesitând ajustarea dozelor pentru prevenirea acumulării și a neurotoxicității. [14, 36].

Utilizarea rațională a penicilinelor impune o corelare între farmacocinetică, farmacodinamică și particularitățile pacientului. Alegerea preparatului optim depinde de agentul patogen, localizarea infecției și severitatea bolii. În infecțiile determinate de *Streptococcus* sau *Enterococcus*, penicilina G și amoxicilina rămân terapii de primă linie. Infecțiile cu *Staphylococcus aureus* metilicilino-sensibil (MSSA) se tratează cu peniciline rezistente la penicilinază (oxacilină, cloxacilină), în timp ce infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa* sau alți bacili Gram-negativi necesită peniciline cu spectru extins asociate cu inhibitori de β -lactamază (piperacilină-tazobactam) [22, 35].

La nivel clinic, localizarea infecției ghidează suplimentar selecția antibiotică: amoxicilina este preferată în infecțiile respiratorii comunitare datorită penetrării pulmonare excelente; penicilinele antistafilococice sunt indicate în infecțiile cutanate, iar cele cu spectru larg se utilizează în infecțiile nosocomiale severe, administrate intravenos.

În infecțiile ușoare sau moderate se preferă administrarea orală, iar în cele severe – administrarea intravenoasă, asigurând menținerea fracției timp $>MIC$, esențială pentru antibioticele timp-dependente. Durata tratamentului variază între 5 – 7 zile pentru infecțiile necomplicate și 10 – 14 zile pentru infecțiile severe sau profunde, fiind ajustată în funcție de răspunsul clinic și antibiogramă [33, 41].

Aplicarea principiilor farmacocinetice și farmacodinamice permite optimizarea terapiei antimicrobiene, menținând echilibrul între eficacitate, siguranță și prevenirea rezistenței. Alegerea rațională a antibioticului, ajustarea corectă a dozei și respectarea principiilor antimicrobial stewardship sunt elementele definitorii ale unei farmacoterapii moderne, centrate pe pacient.

Mecanisme de dezvoltare a rezistenței bacteriene la peniciline. Rezistența bacteriană la peniciline constituie una dintre cele mai importante provocări ale farmacoterapiei antimicrobiene moderne, limitând eficacitatea clinică și crescând semnificativ morbiditatea și mortalitatea infecțioasă. Aceasta poate fi intrinsecă (naturală) – determinată de particularitățile structurale ale microorganismului – sau dobândită, prin mutații genetice sau transfer orizontal de gene între bacterii. Evoluția rezistenței este strâns legată de utilizarea intensă, uneori empirică, a penicinelor, care a favorizat apariția unor mecanisme moleculare complexe de adaptare [6, 28].

În contextul recentelor crize sanitare globale, inclusiv al pandemiei COVID-19, s-a constatat o creștere semnificativă a consumului de antibiotice, în special din grupa β -lactamelor și macrolidelor, adesea utilizate în mod necontrolat. Această tendință a amplificat presiunea selectivă asupra florei bacteriene și a contribuit la accelerarea dezvoltării rezistenței antimicrobiene [5].

Mecanisme de dezvoltare a rezistenței bacteriene la peniciline include: producerea de β -lactamaze, enzime care hidrolizează inelul β -lactamic și inactivează antibioticul; modificarea proteinelor de legare a penicilinei (PBP), cu reducerea afinității pentru antibiotic; scăderea permeabilității membranei externe, în special la bacteriile Gram-negative; activarea pompelor de eflux, care reduc concentrația intracelulară a antibioticului. Aceste mecanisme pot coexista în tulpinile multirezistente, potențând efectele de protecție bacteriană și reducând răspunsul la tratament [1].

Cel mai frecvent și relevant mecanism de rezistență este sinteza de β -lactamaze, enzime care catalizează hidroliza legăturii amide a inelului β -lactamic, transformând antibioticul într-un compus inactiv. Aceste enzime variază structural și funcțional și sunt clasificate în mai multe grupe: β -lactamaze cu spectru extins (ESBL) – conferă rezistență penicinelor și cefalosporinelor de generațiile I–II (*E. coli*, *Klebsiella spp.*); AmpC β -lactamaze – produse în special de *Enterobacterales*, determinând rezistență la aminopeniciline și cefalosporine; Carbapenemaze (KPC, NDM, OXA) – capabile să inactiveze penicilinele cu spectru extins și carbapenemele [6, 37]. Genele care codifică aceste enzime pot fi localizate pe plasmide, transpozoni sau integroni, facilitând transferul orizontal între bacterii și diseminarea rapidă a rezistenței în mediul clinic.

În practică, asocierea penicinelor cu inhibitori de β -lactamază (acid clavulanic, sulbactam, tazobactam, avibactam) poate restabili activitatea antibioticului față de tulpinile producătoare de penicilinaze și unele ESBL, însă eficiența este limitată în cazul carbapenemazelor.

Un alt mecanism major de rezistență îl constituie alterarea structurii PBP, enzime-țintă pentru β -lactame. Modificările la nivelul situsurilor de legare reduc afinitatea penicinelor pentru PBP, împiedicând formarea complexului acilat-enzimatic necesar inhibării transpeptidazelor.

Acest mecanism este tipic bacteriilor Gram-pozitive, în special: *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA), care exprimă o PBP suplimentară, PBP2a, codificată de gena *mecA*,

cu afinitate scăzută pentru β -lactame; *Streptococcus pneumoniae*, unde recombinările genetice determină apariția PBP mozaic, cu creșterea valorilor MIC și scăderea eficienței clinice [11, 28, 37]. Aceste modificări limitează eficiența penicilinelor clasice și impun utilizarea altor clase antimicrobiene – glicopeptide (vancomicină), lipopeptide (daptomicină) sau oxazolidinone (linezolid). Bacteriile Gram-negativ posedă o membrană externă care limitează difuzia moleculelor hidrofile, inclusiv a penicilinelor. Rezistența se dezvoltă prin scăderea expresiei porinelor sau modificarea structurii acestora, reducând influxul antibioticelor în spațiul periplasmatic. *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter spp.* pot pierde sau altera porina OprD, ceea ce determină o permeabilitate scăzută la ureidopeniciline și carbapeneme [1, 37]. Acest mecanism este frecvent asociat cu sinteza de β -lactamaze, rezultând o rezistență cumulativă și un răspuns terapeutic limitat.

Un mecanism suplimentar, frecvent la tulpinile multirezistente Gram-negativ, este activarea sistemelor de eflux, complexe proteice transmembranare care expulzează activ antibioticele din celulă. Exemple tipice includ AcrAB-TolC la *E. coli* sau MexAB-OprM la *P. aeruginosa* [11, 28]. Sistemele de eflux pot fi codificate cromozomial sau plasmidic și contribuie la apariția rezistenței multiple (MDR) la peniciline, cefalosporine, chinolone și aminoglicozide. Din perspectivă farmacologică, acest mecanism reduce eficiența chiar și a combinațiilor β -lactam/inhibitor, necesitând reevaluarea dozelor și a duratei terapiei [6].

Tulpinile multirezistente prezintă adesea mecanisme combinate – β -lactamaze, PBP modificate și pompe de eflux – ceea ce duce la o rezistență complexă și dificil de depășit terapeutic. Identificarea rapidă a acestor mecanisme, prin teste fenotipice și moleculare (PCR, MALDI-TOF, secvențiere genetică), este esențială pentru alegerea terapiei adecvate și pentru prevenirea eșecurilor clinice [11, 28].

Aplicarea principiilor de antibiotic stewardship – utilizarea rațională a penicilinelor, de-escaladarea după antibiogramă și evitarea tratamentului empiric prelungit – reprezintă cea mai eficientă strategie de limitare a expansiunii rezistenței. În paralel, dezvoltarea de noi inhibitori de β -lactamază (relebactam, vaborbactam, avibactam) și a penicilinelor semisintetice stabile enzimatic constituie direcții promițătoare în restabilirea eficacității terapeutice.

Rezistența bacteriană la peniciline reflectă o adaptare evolutivă complexă a microorganismelor la presiunea exercitată de antibioticele β -lactamice. Înțelegerea acestor mecanisme – de la hidroliza enzimatică până la modificarea țintelor și scăderea permeabilității membranare – este esențială pentru optimizarea farmacoterapiei, prevenirea răspândirii rezistenței și ghidarea utilizării raționale a penicilinelor în practica clinică [1, 11, 28, 37].

Penicilinele au un profil de siguranță favorabil, dar pot produce reacții adverse variabile ca severitate, de la manifestări ușoare și autolimitate până la evenimente sistemice amenințătoare de

viață. Din perspectivă farmacologică, acestea se grupează în reacții de hipersensibilitate (imunologice), reacții non–alergice și toxicitate de organ, fiecare cu mecanisme fiziopatologice distincte [24, 25]. Reacțiile imediate, mediate IgE, se manifestă de regulă în primele 72 de ore prin urticarie, eritem pruriginos, angioedem și, rar, anafilaxie ($\approx 0,01\text{--}0,05\%$), care impune întreruperea imediată a antibioticului și tratament de urgență (epinefrină, antihistaminice, corticosteroizi, suport hemodinamic). Reacțiile întârziate includ exantem morbiliform, DRESS ((Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) – reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice) și vasculite mediate celular, apărând tipic la 1–2 săptămâni de la expunere. Din punct de vedere practic, evaluarea alergiei la penicilină (testare cutanată urmată, când e cazul, de provocare orală controlată) permite delabeling–ul în siguranță, lărgind opțiunile terapeutice și reducând expunerea inutilă la alternative cu spectru mai larg [24, 26, 27].

Din dereglările gastrointestinale sunt cele mai frecvente și tranzitorii greața, vărsăturile și diareea, reflectând disbioza indusă de tratament. În contexte de expunere prelungită la peniciline cu spectru larg, poate apărea colita asociată *Clostridioides difficile*, determinată de proliferarea bacteriană și eliberarea toxinelor A și B; necesită diagnostic și management prompt (dezescaladare/întrerupere, terapie specifică) [21].

Rar, pot surveni anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie tranzitorie (în special la administrări IV îndelungate) și eozinofilie, uneori în cadrul DRESS. Se recomandă monitorizarea hemogramei în terapiile de durată sau la pacienți cu risc hematologic [25, 27].

Aminopenicilinele (amoxicilină, ampicilină) se pot asocia cu colestază tranzitorie sau hepatotoxicitate idiosincrazică; semnele clinico–biochimice (icter, creșterea transaminazelor) remit de obicei după întreruperea medicamentului [17]. Afectarea renală este de regulă nefrită interstițială acută cu mecanism imun (febră, eozinofilurie, creșterea creatininei); în doze mari sau clearance redus, acumularea poate precipita neurotoxicitate, ceea ce impune ajustarea dozei după funcția renală. Nefrotoxicitatea este rară și apare mai ales în supradozaj sau insuficiență renală necorectată: cefalee, agitație, iritabilitate și, în cazuri severe, convulsii (descrise mai frecvent la penicilina G/piperacilină în context de clearance scăzut) [7, 41].

Reacțiile locale la locul injectării (durere, eritem, edem) sunt obișnuite și benigne. Poate surveni febră medicamentoasă tranzitorie, fără alte semne infecțioase.

Concluzii:

Penicilinele rămân un pilon al terapiei antimicrobiene datorită eficacității, profilului de siguranță favorabil și costului redus, în pofida presiunii crescânde a rezistenței bacteriene. Relația structură–activitate (SAR) explică diversitatea clinică a subclaselor (naturale, aminopeniciline, antistafilococice, anti-Pseudomonas și combinații cu inhibitori de β -lactamază) și permite o potrivire fină între agentul cauzal, localizarea infecției și proprietățile farmacocinetice/

farmacodinamice ($fT > MIC$). Optimizarea dozelor ghidată de particularitățile farmacocinetice și farmacodinamice (inclusiv perfuzii prelungite la infecții severe), ajustarea în dependență de funcția renală și particularitățile pacientului (vârsta, indice de masă corporală, sarcină, comorbidități) cresc probabilitatea de răspuns și reduc toxicitatea.

Rezistența – mediată prin β -lactamaze, modificări PBP, scăderea permeabilității și eflux – impune utilizarea rațională a penicilinelor, utilizarea lor în combinație cu inhibitori de β -lactamază acolo unde este justificat, precum și de-escaladarea precoce conform antibiogramelor. Delabeling-ul alergiei la penicilină, realizat corect (testare cutanată/expunere controlată), extinde opțiunile terapeutice și scade recursul la alternative cu spectru larg. Monitorizarea epidemiologică continuă, integrarea diagnosticului rapid (inclusiv metode moleculare) și auditul programelor de stewardship sunt esențiale în practica medicală.

Direcțiile contemporane – inhibitori de β -lactamază, strategii de dozare personalizată – demonstrează consecvența penicilinelor în medicina modernă. Abordare bazată pe dovezi, centrată pe pacient, selecția antibioticului, doza, calea și durata antibioterapiei în concordanță cu profilul microbiologic local, oferă cel mai bun echilibru între eficacitate, siguranță și limitarea rezistenței.

Bibliografie:

1. Abbas A, Barkhouse A, Hackenberger D et al. Antibiotic resistance: a key microbial survival mechanism that threatens public health. *Cell Host Microbe*. 2024;32(6):837-851. doi:10.1016/j.chom.2024.05.015.
2. Bertonha AF, Silva CCL, Shirakawa KT et al. Penicillin-binding protein (PBP) inhibitor development: a 10-year chemical perspective. *Exp Biol Med* (Maywood). 2023;248(19):1657-1670. doi:10.1177/15353702231208407.
3. De Rosa M, Verdino A, Soriente A, Marabotti A. The odd couple(s): an overview of beta-lactam antibiotics bearing more than one pharmacophoric group. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):617. doi:10.3390/ijms22020617.
4. Diamantis S, Chakvetadze C, De Pontfarcy A, Matta M. Optimizing beta-lactam clinical response by using a continuous infusion: a comprehensive review. *Antibiotics* (Basel). 2023;12(6):1052. doi:10.3390/antibiotics12061052.
5. Ciocoi A, Topciu V. Фармакоэпидемиологический мониторинг антибиотикотерапии в условиях пандемии (COVID-19) [Pharmacoepidemiological monitoring of antibiotic therapy during the COVID-19 pandemic]. In: X Annual International Scientific-Practical Conference «Актуальные вопросы медицины» и «IV Спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения», Baku, Azerbaijan; 2023. p. 12–13. Russian.

6. Elshobary ME, Badawy NK, Ashraf Y et al. Combating antibiotic resistance: mechanisms, multidrug-resistant pathogens, and novel therapeutic approaches: an updated review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(3):402. doi:10.3390/ph18030402.
7. Finnigan NA, Rout P, Leslie SW et al. Allergic and drug-induced interstitial nephritis [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482323/>.
8. Ghicavii V, Bacinschi N, Gușuila Gh. *Farmacologie*. 3rd ed. Chișinău: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; 2019. Romanian.
9. Glen KA, Lamont IL. β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: current status, future prospects. *Pathogens*. 2021;10(12):1638. doi:10.3390/pathogens10121638.
10. Haque MA, Nath ND, Johnston TV et al. Harnessing biotechnology for penicillin production: opportunities and environmental considerations. *Sci Total Environ*. 2024;946:174236. doi:10.1016/j.scitotenv.2024.174236.
11. Ho CS, Wong CTH, Aung TT et al. Antimicrobial resistance: a concise update. *Lancet Microbe*. 2025;6(1). doi:10.1016/j.lanmic.2024.07.010.
12. Hujer AM, Kania M, Gerken T et al. Structure-activity relationships of different beta-lactam antibiotics against a soluble form of *Enterococcus faecium* PBP5. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(2):612-618. doi:10.1128/AAC.49.2.612-618.2005.
13. Jacobs LMC, Consol P, Chen Y. Drug discovery in the field of β -lactams: an academic perspective. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13:59. doi:10.3390/antibiotics13010059.
14. Jiménez-Vázquez HA et al. Correlation study of antibacterial activity and spectrum of penicillins. *Med Chem Res*. 2019;28(12):2024-2033. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/334404948>.
15. Ketikidis I, Banti CN, Kourkoumelis N et al. Conjugation of penicillin-G with silver(I) ions expands its antimicrobial activity against Gram negative bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(1):25. doi:10.3390/antibiotics9010025.
16. Kim D, Kim S, Kwon Y et al. Structural insights for β -lactam antibiotics. *Biomol Ther (Seoul)*. 2023;31(2):141-147. doi:10.4062/biomolther.2023.008.
17. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Amoxicillin and Ampicillin [Internet]. NIDDK; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
18. Melchiorri D, Rocke T, Alm RA et al. Addressing urgent priorities in antibiotic development: insights from WHO 2023 antibacterial clinical pipeline analyses. *Lancet Microbe*. 2025;6(3). doi:10.1016/j.lanmic.2024.100992.

19. Merck Manuals. Penicillins [Internet]. Merck & Co., Inc.; 2023. Available from: <https://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-medications/penicillins>.
20. Moreno-Latorre M, De La Torre MC, Cabeza JA et al. Attaching metal-containing moieties to β -lactam antibiotics: the case of penicillin and cephalosporin. *Inorg Chem*. 2024;63(27):12593-12603. doi:10.1021/acs.inorgchem.4c01548.
21. Mullish BH, Williams HR. Clostridium difficile infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):237-241. doi:10.7861/clinmedicine.18-3-237.
22. Neuville M, El-Helali N, Magalhaes E et al. Systematic overdosing of oxa- and cloxacillin in severe infections treated in ICU: risk factors and side effects. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):34. doi:10.1186/s13613-017-0255-8.
23. Pandey N, Cascella M. Beta-lactam antibiotics [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan [updated 2023 Jun 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545311/>.
24. Patterson RA, Stankewicz HA. Penicillin allergy [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan [updated 2023 Jun 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459320/>.
25. Peechakara BV, Basit H, Gupta M. Ampicillin [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls, 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519569/>.
26. Powell N, West R, Sandoe JAT. The impact of penicillin allergy de-labelling on the WHO AWaRe antibiotic categories: a retrospective cohort study. *J Hosp Infect*. 2021;115:10-16. doi:10.1016/j.jhin.2021.04.011.
27. Rahel M, Regev-Yochay G, Meltzer E et al. Antibiotic use and the risk of hospital-onset Clostridioides difficile infection. *JAMA Netw Open*. 2025;8(8):e2525252. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.25252.
28. Rajput P, Nahar KS, Rahman KM. Evaluation of antibiotic resistance mechanisms in Gram-positive bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(12):1197. doi:10.3390/antibiotics13121197.
29. Rusu A, Oancea OL, Donici E, Uncu L. Recent developments in penem antibiotics: structural and therapeutic perspectives. *Molecules*. 2025;30(10):2126. doi:10.3390/molecules30102126.
30. Salleh MZ, Banga Singh KK, Deris ZZ. Structural insights into substrate binding and antibiotic inhibition of enterobacterial penicillin-binding protein 6. *Life*. 2022;12:1022. doi:10.3390/life12071022.

31. Sethuvel DPM, Bakthavatchalam YD, Karthik M et al. β -lactam resistance in ESKAPE pathogens mediated through modifications in penicillin-binding proteins: an overview. *Infect Dis Ther.* 2023;12(3):829-841. doi:10.1007/s40121-023-00771-8.
32. Song Q, Yan J, Bu N, Qian Y. Efficacy and safety of broad-spectrum penicillin with or without beta-lactamase inhibitors vs cephalosporins as prophylaxis during cesarean section: meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2023;43(1). doi:10.1080/01443615.2023.2195946.
33. Tannous E, Lipman S, Tonna A et al. Time above the MIC of piperacillin-tazobactam as a predictor of outcome in *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(8):e02571-19. doi:10.1128/AAC.02571-19.
34. Tayeb SM, Alharbi JA, Alattas BB et al. Promising future of novel beta-lactam antibiotics against bacterial resistance. *Drug Des Devel Ther.* 2025;19:9185-9197. doi:10.2147/DDDT.S551862.
35. Thomas P, Lodise G, Lomamestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):357-363. doi:10.1086/510590.
36. Turner J, Muraoka A, Bedenbaugh M et al. The chemical relationship among beta-lactam antibiotics and potential impacts on reactivity and decomposition. *Front Microbiol.* 2022;13:807955. doi:10.3389/fmicb.2022.807955.
37. Vivekanandan KE, Vinoth Kumar P, Jaysree RC, et al. Exploring molecular mechanisms of drug resistance in bacteria and progressions in CRISPR/Cas9-based genome expurgation solutions. *Glob Med Genet.* 2025;12(2):100042. doi:10.1016/j.gmg.2025.100042.
38. World Health Organization (WHO). WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>.
39. WHO's essential medicines and AWaRe: recommendations for antibiotic use. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(2):101-110. Available from: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.org/article/S1198-743X\(24\)00059-4/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.org/article/S1198-743X(24)00059-4/fulltext).
40. Yarahmadi A, Najafiyan H, Yousefi MH et al. Beyond antibiotics: exploring multifaceted approaches to combat bacterial resistance in the modern era: a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1493915. doi:10.3389/fcimb.2025.1493915.
41. Yip DW, Gerriets V. Penicillin [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554560/>.
42. Zango UU, Ibrahim M, Shawai SAA et al. A review on β -lactam antibiotic drug resistance. *MOJ Drug Des Dev Ther.* 2019;3(2):52-58. doi:10.15406/mojddt.2019.03.00080.
43. Zhang Z. The history, present, and future of β -lactam antibiotics. *Theor Nat Sci.* 2025;116:37-51.

AMINOGLICOZIDE DE NOUA GENERAȚIE CU PROFIL DE SIGURANȚA RENAL OPTIMIZAT

Stratu Ecaterina, dr. șt. med, conf. univer.

Latus Svetlana, asist. univer.

Misic Octavian, dr. șt. med.

Stratu Iana, medic

Rezumat. Caracteristica farmacologică a aminoglicozidelor noi, în contextul tratamentului infecțiilor cauzate de bacterii multirezistente, punând în evidență avantajele clinice și profilul favorabil de siguranță renală.

Aminoglicozidele (AG) sunt antibiotice bactericide esențiale în tratamentul infecțiilor severe cauzate de bacterii Gram-negative, însă utilizarea lor este limitată de potențialul toxic, în special nefrotoxicitatea și ototoxicitatea. Gentamicina este frecvent utilizată, deși are cel mai ridicat profil nefrotoxic, afectând în special tubii renali și declanșând mecanisme complexe care implică stres oxidativ, inflamație, disfuncție mitocondrială, activare apoptotică și alterări ale fluxului sanguin renal. În acest context, a fost intensificată cercetarea pentru dezvoltarea unor aminoglicozide de nouă generație cu profil toxicologic ameliorat. Plazomicina, derivat sintetic al sisomicinei, prezintă activitate bactericidă rapidă și extinsă asupra Enterobacteriaceae multirezistente, inclusiv tulpini producătoare de carbapenemaze. Evaluările clinice sugerează o eficiență superioară și o nefrotoxicitate redusă comparativ cu AG tradiționale și colistina, fără manifestări ototoxice. Deși nu este eficientă împotriva tulpinilor cu metiltransferaze 16S-ARNr, plazomicina se remarcă prin potențial sinergic cu alte antibiotice și un profil farmacocinetic favorabil. Astfel, plazomicina reprezintă o opțiune promițătoare în terapia infecțiilor cu bacterii multirezistente, susținând necesitatea continuă de inovare în domeniul antibioticelor.

Cuvinte cheie: aminoglicozide noi, mecanismele nefrotoxicității, plazomicina, profil de siguranță renal.

Summary. Next-generation aminoglycosides with optimized renal safety profile.

Aminoglycosides (AG) are essential bactericidal antibiotics in the treatment of severe infections caused by Gram-negative bacteria, but their use is limited by their potential toxicity, especially nephrotoxicity and ototoxicity. Gentamicin is frequently used, despite having the highest nephrotoxic profile, particularly affecting renal tubules and triggering complex mechanisms involving oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction, apoptotic activation, and alterations in renal blood flow. In this context, research has intensified to develop next-generation aminoglycosides with an improved toxicological profile. Plazomicin, a synthetic derivative of sisomicin, exhibits rapid and broad bactericidal activity against multidrug-resistant

Enterobacteriaceae, including carbapenemase-producing strains. Clinical evaluations suggest superior efficacy and reduced nephrotoxicity compared to traditional AGs and colistin, with no ototoxic manifestations. Although ineffective against strains with 16S rRNA methyltransferases, plazomicin stands out for its potential synergy with other antibiotics and a favorable pharmacokinetic profile. Thus, plazomicin represents a promising option in the treatment of multidrug-resistant bacterial infections, supporting the ongoing need for innovation in the field of antibiotics.

Keywords: New aminoglycosides, nephrotoxicity mechanisms, plazomicin, renal safety profile.

Резюме. Представлена фармакологическая характеристика новых аминогликозидов в контексте лечения инфекций, вызванных мультирезистентными бактериями, с акцентом на их клинические преимущества и благоприятный профиль почечной безопасности.

Аминогликозиды (АГ) – это бактерицидные антибиотики, важные для лечения тяжёлых инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. Однако их использование ограничено токсичностью, особенно нефротоксичностью и ототоксичностью. Гентамицин применяется чаще всего, хотя он обладает наибольшей нефротоксичностью. Он преимущественно повреждает почечные канальцы и запускает сложные механизмы, включающие окислительный стресс, воспаление, митохондриальную дисфункцию, активацию апоптоза и нарушения почечного кровотока.

В этом контексте были активизированы исследования, направленные на разработку аминогликозидов нового поколения с улучшенным токсикологическим профилем. Плазომидин – синтетический производный сисомицин – демонстрирует быстрое и выраженное бактерицидное действие против мультирезистентных Enterobacteriaceae, включая штаммы, продуцирующие карбапенемазы. Клинические данные свидетельствуют о более высокой эффективности и сниженной нефротоксичности по сравнению с традиционными аминогликозидами и колистином, при отсутствии ототоксических проявлений.

Хотя он неэффективен против штаммов, содержащих метилтрансферазы 16S-pРНК, плазомидин выделяется синергизмом с другими антибиотиками и благоприятным фармакокинетическим профилем. Таким образом, плазомидин представляет собой перспективный вариант терапии инфекций, вызванных мультирезистентными бактериями, подчёркивая необходимость дальнейших инноваций в области антибиотиков.

Ключевые слова: новые аминогликозиды, механизмы нефротоксичности, плазомидин, профиль почечной безопасности.

Introducere. Aminoglicozidele (AG) reprezintă o clasă importantă de antibiotice bactericide, utilizate de decenii în tratamentul infecțiilor severe, în special cele cauzate de bacterii Gram-negative. Structura lor cationică – determinată de numărul și distribuția grupărilor amino din moleculă – joacă un rol esențial în apariția efectelor toxice, concentrându-se în principal în rinichi (producând nefrotoxicitate) și în urechea internă (generând ototoxicitate), unde tind să se acumuleze. Cu toate că prezintă riscuri toxice semnificative, aminoglicozidele rămân adesea singura opțiune terapeutică eficientă împotriva agenților patogeni rezistenți la alte clase de antibiotice [12, 13, 19]. Această eficiență se datorează proprietăților lor chimice stabile, acțiunii bactericide rapide, efectului sinergic cu beta-lactaminele, frecvenței scăzute a apariției rezistenței și costurilor accesibile. Gentamicina, deși este recunoscută ca fiind printre cele mai nefrotoxice dintre AG-uri, continuă să fie utilizată frecvent, atât ca primă cât și ca a doua alegere în numeroase contexte clinice.

Chiar și atunci când pacienții sunt atent monitorizați, afectarea renală se produce în 10–25% dintre cazuri. În general, se consideră că toxicitatea renală asociată acestor antibiotice provine în principal din leziunile produse la nivelul tubilor renali. Aceste leziuni, fie că sunt ireversibile sau nu, compromit funcția de reabsorbție tubulară și, în formele severe, pot genera obstrucții semnificative ale tubilor. Cu toate acestea, pentru apariția simptomelor clinice de insuficiență renală este necesară și o diminuare a filtrării glomerulare. Această scădere nu este explicată doar prin disfuncția tubulară sau obstrucție, ci presupune și activarea răspunsului tubuloglomerular, acompaniată de vasoconstricție renală și contracția celulelor mezangiale [19]. În ciuda profilului toxic cunoscut al aminoglicozidelor clasice, în special în ceea ce privește nefrotoxicitatea și ototoxicitatea, dezvoltarea de noi molecule din această clasă rămâne o direcție prioritară în cercetarea antimicrobiană. Acest interes este justificat de necesitatea stringentă de a combate infecțiile cauzate de bacterii Gram-negative multirezistente, pentru care opțiunile terapeutice convenționale devin din ce în ce mai limitate [7].

Noile aminoglicozide sunt concepute rațional pentru a conserva activitatea bactericidă rapidă și stabilitatea chimică caracteristică clasei, reducând în același timp toxicitatea prin modificări structurale care limitează acumularea în țesuturile sensibile. Totodată, acestea pot oferi un avantaj farmacocinetic și farmacodinamic superior, facilitând administrarea și optimizarea dozelor. Astfel, cercetarea în domeniul aminoglicozidelor de nouă generație se înscrie într-un efort mai larg de dezvoltare a unor agenți antimicrobieni eficienți, siguri și rezistenți la degradarea enzimatică, adaptabili nevoilor clinice actuale și viitoare [13].

În acest context, cercetările recente s-au concentrat pe sinteza a unei noi generații de aminoglicozide – cum ar fi **plazomicina** sau **apramicina** – care să păstreze eficacitatea terapeutică, dar să depășească barierele de rezistență și să reducă profilul toxic [1, 7].

Această lucrare își propune să exploreze atât caracteristicile fundamentale ale aminoglicozidelor, cât și progresele recente privind noile substanțe dezvoltate, cu accent pe potențialul lor terapeutic în era rezistenței antimicrobiene.

Factori de risc care conduc la nefrotoxicitatea aminoglicozidelor sunt multipli: vârsta înaintată, sarcina, funcție renală redusă, deshidratare, reducerea masei renale, hipotiroidism, disfuncție hepatică, acidoză metabolică, depleția de sodiu etc. [17]. Nefrotoxicitatea asociată aminoglicozidelor se manifestă printr-o creștere progresivă a nivelului seric al creatininei, necroză tubulară și o reducere semnificativă atât a ratei de filtrare glomerulară, cât și a coeficientului de ultrafiltrare. Acest coeficient este reglat în principal prin activitatea celulelor mezangiale din glomerul. Deși mecanismele implicate în afectarea tubulilor renali au fost studiate în detaliu, impactul aminoglicozidelor asupra compartimentului glomerular a fost investigat într-o măsură mai redusă [20].

Toate aminoglicozidele prezintă un anumit grad de nefrotoxicitate, însă datele provenite atât din studii experimentale, cât și din observații clinice sugerează că acest efect advers nu este uniform între diferitele molecule. La nivelul celulelor tubulare renale, atât la om cât și la diverse specii animale, cele mai timpurii și pronunțate alterări structurale se observă în compartimentul lizozomal. În cadrul unei comparații între gentamicină, tobramicină, netilmicină și amikacină, au fost analizate: (a) modificările structurale ale lizozomilor, (b) activitatea enzimatică a unor markeri lizozomali și a enzimelor din marginea în perie a tubului proximal și (c) acumularea de corpi mieloizi în lizozomi. Rezultatele au evidențiat că gentamicina determină cele mai profunde modificări la acest nivel, în timp ce amikacina are un impact semnificativ mai redus. Netilmicina și tobramicina prezintă un profil toxic intermediar, apropiat de cel al amikacinei. Aceste constatări sunt susținute și de alte cercetări, care confirmă potențialul nefrotoxic ridicat al gentamicinei comparativ cu celelalte aminoglicozide [6, 11, 23].

Mecanismele nefrotoxicității induse de aminoglicozide implică diverse căi patologice la nivel renal, evidențiate de datele actuale din literatura de specialitate ca:

1. Mecanisme celulare tubulare (nefrotoxicitate tubulară): aminoglicozidele sunt filtrate la nivel glomerular și ulterior internalizate activ în celulele epiteliale ale tubului proximal prin endocitoză mediată de receptori specifici, precum megalina și cubilina. Odată internalizate, se acumulează predominant în compartimentul lizozomal, inducând formarea de corpi mieloizi și destabilizarea membranei lizozomale, cu eliberarea enzimelor proteolitice în citoplasmă. În paralel, aceste antibiotice afectează funcția mitocondrială, cresc producția de specii reactive de oxigen (ROS), inducând stres oxidativ și activând căile de moarte celulară (necroză și/sau apoptoză). De asemenea, interferează cu proteinele și enzimele intracelulare esențiale, perturbând homeostazia celulară [6, 11, 19,21,].

2. Mecanisme glomerulare (nefrotoxicitate glomerulară): Deși mai puțin explorată comparativ cu afectarea tubulară, toxicitatea glomerulară implică reducerea ratei de filtrare glomerulară (RFG), determinată de contracția celulelor mezangiale și vasoconstricția arteriolei aferente, procese ce limitează suprafața activă de filtrare. Totodată, disfuncția celulelor mezangiale compromite coeficientul de ultrafiltrare și fluxul sanguin glomerular. Modificările la nivel tubular pot activa bucla de feedback tubuloglomerular, perturbând semnalizarea către aparatul juxtaglomerular și accentuând hipoperfuzia glomerulară [6, 19].

3. Mecanisme vasculare: nefrotoxicitatea aminoglicozidelor include și afectarea perfuziei renale prin vasoconstricție, mediată de activarea sistemului renină–angiotensină și creșterea sensibilității la agenți vasoconstrictori. Dereglarea echilibrului dintre factorii vasodilatatori (ex. oxid nitric) și cei vasoconstrictori (ex. endotelină) determină alterări hemodinamice intrarenale, cu impact asupra distribuției fluxului sanguin între cortexul și medula renală [4, 18, 19,].

4. Mecanisme inflamatorii și imunologice: Aminoglicozidele pot induce un răspuns inflamator prin activarea celulelor imune și eliberarea de citokine, chemokine și alți mediatori proinflamatori locali, care amplifică leziunile tisulare.

5. Mecanism apoptotic sau necrotic - inflamația cronică și stresul oxidativ persistent pot stimula căi de apoptoză imun-mediate, contribuind la degradarea suplimentară a parenchimului renal [4, 6, 8, 16, 18, 21, 22].

Având în vedere complexitatea și gravitatea mecanismelor implicate în nefrotoxicitatea aminoglicozidelor clasice, precum și impactul semnificativ asupra funcției renale, există o necesitate stringentă pentru dezvoltarea unor alternative terapeutice care să mențină eficacitatea bactericidă, dar să prezinte un profil toxicologic ameliorat. În acest context, cercetarea recentă s-a concentrat asupra generării de noi molecule aminoglicozidice cu un profil de siguranță renală optimizat, care să reducă captarea tubulară, să limiteze acumularea intracelulară dăunătoare și să diminueze activarea căilor inflamatorii și vasculare. Aceste noi structuri chimice reprezintă un pas important în direcția obținerii unui echilibru între eficiența antimicrobiană și minimizarea riscului de leziuni renale, oferind perspective promițătoare în tratamentul infecțiilor produse de bacterii multirezistente [22].

Plazomicina, cunoscută anterior ca ACHN-490, este un derivat sintetic de ultimă generație al sisomicinei, modificat structural prin introducerea unui grup hidroxi-aminobutiric în poziția 1 și a unui radical hidroxietil în poziția 6'. Aceste modificări conferă o rezistență sporită la inactivarea enzimatică și extind spectrul antibacterian. Această moleculă și-a demonstrat eficiența bactericidă în fața tulpinilor multirezistente de *Enterobacterales*, inclusiv a celor producătoare de carbapenemaze. Plazomicina acționează prin inhibarea sintezei proteice bacteriene, având un efect bactericid dependent de concentrație [29]. Evaluările preclinice și clinice au evidențiat un risc

nefrotoxic inferior comparativ cu gentamicina și amikacina, susținând utilizarea sa în tratamentul infecțiilor severe și a fost aprobată de către FDA în anul 2018.

In vitro plazomicina a prezentat o activitate sporită împotriva Enterobacteriaceae, incluzând atât izolatele producătoare de β -lactamază cu spectru extins, cât și cele rezistente la carbapeneme. Această se datorează rezistenței plazomicinei față de enzimele modificatoare de aminoglicozide, care afectează eficacitatea aminoglicozidelor tradiționale. Rezistența la plazomicină la Enterobacteriaceae apare prin modificarea locului de legare ribozomal, datorită metiltransferazelor ARNr 16S. Totuși sustine Eljaaly K, si autorii că plazomicina nu prezintă o activitate mai mare în fața altor bacterii Gram-negative rezistente, precum *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii*. În cadrul a două studii clinice randomizate și controlate de fază III, plazomicina a fost evaluată comparativ cu alte preparate. Studiul EPIC a comparat plazomicina cu meropenemul în tratamentul infecțiilor urinare complicate, demonstrând superioritatea plazomicinei în ceea ce privește vindecarea completă (81,7% față de 70,1%). Studiul CARE a evaluat combinațiile de plazomicină și colistină la pacienții cu infecții grave cauzate de Enterobacteriaceae rezistente la carbapeneme (CRE), iar rezultatele au arătat o scădere semnificativă a mortalității și a complicațiilor grave în cazul tratamentului cu plazomicină, față de colistină (23,5% față de 50%). În plus, plazomicina a fost asociată cu o incidență mai mică a nefrotoxicității comparativ cu colistina. Cu toate acestea, dimensiunile reduse ale eşantioanelor din studiul CARE limitează interpretarea rezultatelor. Plazomicina reprezintă astfel o opțiune terapeutică valoroasă pentru gestionarea infecțiilor cu CRE, având o eficacitate superioară aminoglicozidelor tradiționale și o toxicitate mai redusă față de colistină [10].

Aceast preparat prezintă activitate antimicrobiană atât față de bacterii Gram-negative, cât și Gram-pozitive, incluzând tulpinile ce exprimă enzime modificatoare de aminoglicozide relevante clinic. Totuși, similitudinea cu alte aminoglicozide este reflectată de lipsa activității împotriva bacteriilor ce exprimă metiltransferaze ribozomale, mecanism ce conferă rezistență încrucișată la această clasă. Datele in vitro evidențiază o activitate sinergică marcată a plazomicinei în combinație cu daptomicină sau ceftobiprol împotriva tulpinilor rezistente de *Staphylococcus aureus*, inclusiv cele heterorezistente sau cu rezistență intermediară la vancomicină. În plus, combinații cu cefepim, doripenem, imipenem sau piperacilin-tazobactam s-au dovedit sinergice împotriva *Pseudomonas aeruginosa*. Farmacocinetica plazomicinei, administrată intravenos în doză unică de 15 mg/kg, arată un vârf plasmatic de 113 μ g/ml, o expunere totală (AUC_{0-24}) de 239 h· μ g/ml, un timp de înjumătățire de 4 ore și un volum de distribuție de 0,24 l/kg. Într-un studiu randomizat de fază II, controlat și dublu-orb, desfășurat pe pacienți cu infecții urinare complicate și pielonefrită acută, inclusiv cazuri cu bacteriemie, plazomicina administrată o dată pe zi timp de 5 zile a fost comparată cu levofloxacină. Studiile clinice de până acum nu au raportat manifestări

de nefrotoxicitate sau ototoxicitate la om, iar evaluările preclinice pe modele animale (cobai) au confirmat absența ototoxicității. În contextul creșterii globale a rezistenței bacteriene și a lipsei unor antimicrobiene noi cu mecanisme inovatoare, plazomicina reprezintă o opțiune promițătoare, în așteptarea validării clinice extinse [29].

Plazomicina a fost concepută pentru a ocoli enzimele modificatoare de aminoglicozide relevante din punct de vedere clinic. Totuși, aceasta nu își menține activitatea asupra tulpinilor bacteriene ce produc metiltransferaze 16S-ARNr, enzime care conferă rezistență crescută la aminoglicozide. Cu toate acestea, plazomicina are un spectru antibacterian larg, demonstrând o activitate semnificativă împotriva Enterobacteriaceae producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL), majorității carbapenemazelor și unor bacili Gram-negativi nefermentativi. În tratamentul infecțiilor complicate ale tractului urinar și pielonefrita acută, eficacitatea sa in vivo a fost similară sau chiar superioară celei a levofloxacinii. În ceea ce privește siguranța, studiile de fază I și II nu au evidențiat efecte adverse semnificative asupra funcției renale sau auzului (vestibular și cohlear), iar reacțiile adverse au fost, de regulă, ușoare până la moderate, legate de doză. Totuși, impactul complet al plazomicinei asupra tratamentului infecțiilor cu tulpini MDR și XDR va fi pe deplin înțeles abia după finalizarea studiilor clinice de fază III aflate în curs [15].

Bilinskaya A, și autorii susțin că plazomicina este o alternativă promițătoare, care economisește carbapenemele sau inhibitorii de β -lactamază/ β -lactamază, pentru tratamentul infecțiilor complicate ale tractului urinar cauzate de Enterobacterias MDR. Deși lipsesc date solide privind infecțiile sanguine și pneumoniile bacteriene, plazomicina poate fi luată în considerare în scenarii clinice individuale dacă este justificată terapia combinată, cu condiția să fie disponibile date microbiologice suplimentare și monitorizarea terapeutică a medicamentelor [3].

Plazomicina aminoglicozidă de generație nouă, prezintă activitate semnificativă împotriva Enterobacteriaceae multirezistente (MDR), pentru care, de obicei, sunt utilizate terapii combinate în tratamentele infecțiilor cauzate de acești patogeni. În scopul evaluării sinergiei cu alte antibiotice, plazomicina a fost testată prin teste tip checkerboard, în combinație cu diverse antibiotice, împotriva Enterobacteriaceae MDR, incluzând izolate rezistente la aminoglicozide și β -lactamice; au fost evaluate 10 izolate de *Escherichia coli*, 8 izolate de *Klebsiella spp.*, 10 izolate de *Enterobacter spp.* și 2 izolate de *Citrobacter freundii*. Plazomicina a demonstrat o activitate puternică împotriva Enterobacteriaceae MDR, inclusiv împotriva tulpinilor rezistente la aminoglicozide, cu intervale ale concentrațiilor minime inhibitorii (CMI) variind între 0,5 și 2 $\mu\text{g/ml}$ pentru *E. coli*, 0,12 și 8 $\mu\text{g/ml}$ pentru *Klebsiella spp.*, 0,25 și 2 $\mu\text{g/ml}$ pentru *Enterobacter spp.* și 0,06 și 0,25 $\mu\text{g/ml}$ pentru *C. freundii*. Studiile de tip checkerboard și testele de eliminare în timp au demonstrat sinergie între plazomicină și piperacilină/tazobactam sau ceftazidimă, fără a se observa efecte de antagonism. Aceste rezultate sugerează că plazomicina ar putea fi eficientă

atât ca monoterapie, cât și în cadrul terapiei combinate, pentru tratarea infecțiilor grave cauzate de Enterobacteriaceae MDR [27].

Cercetările realizate de Denervaud-Tendon V și echipa sa evidențiază faptul că plazomicina a avut o activitate remarcabilă împotriva izolatilor clinici enterobacteriene rezistente, inclusiv față de colistină, chiar și în cazurile în care se exprimă gena *mcr-1*. În comparație cu alte aminoglicozide, plazomicina a arătat o eficiență mai mare împotriva acestor tulpini. Aceste constatări susțin necesitatea continuării dezvoltării plazomicinei ca terapie pentru infecțiile cauzate de Enterobacteriaceae multirezistente (MDR) [9].

În vederea aprofundării mecanismelor patogenetice implicate în nefrotoxicitatea asociată administrării aminoglicozidelor, precum și pentru evidențierea diferențelor dintre compușii clasici și aminoglicozidele de generație nouă, tabelul 1 oferă o sinteză a principalelor căi de afectare renală. Sunt ilustrate mecanismele de toxicitate la nivel tubular, glomerular, vascular și inflamator, cu accent pe variațiile în funcție de structura și proprietățile farmacologice ale fiecărui agent [6, 11, 19, 21, 23].

Cercetările disponibile sugerează că plazomicina prezintă un profil de siguranță superior comparativ cu aminoglicozidele clasice. În ceea ce privește nefrotoxicitatea, atât studiile clinice, cât și cele preclinice indică un risc scăzut de inducere a leziunilor renale, ceea ce o diferențiază de aminoglicozidele tradiționale, precum gentamicina și amikacina, care prezintă un risc mai mare de nefrotoxicitate. Un factor esențial al profilului de siguranță al plazomicinei este faptul că în cadrul studiilor clinice de fază I și II nu au fost observate efecte semnificative asupra funcției renale. De asemenea, în modelele preclinice, plazomicina a demonstrat o acumulare redusă în celulele tubulare renale și o afectare minimă a lizozomilor, aspecte care contribuie la scăderea riscului de nefrotoxicitate. Cu toate acestea, pentru a valida aceste observații și pentru a evalua riscurile potențiale pe termen lung, în special în cazul tratamentelor prelungite sau al pacienților cu factori de risc pentru insuficiență renală, sunt necesare studii suplimentare. Putem menționa în baza analizei acestui studiului că activitatea plazomicinei are o gamă largă de față de *Enterobacteriaceae*, inclusiv tulpini rezistente la carbapeneme (CPE) și reprezintă o opțiune terapeutică valoroasă în combaterea infecțiilor multirezistente în special tulpini purtătoare de carbapenemază [5].

Un alt aminoglicozid – **apramicina**, antibiotic natural din clasa 4,4-disubstituită, s-a remarcat printr-un profil toxicologic renal semnificativ ameliorat și printr-o puternică activitate bactericidă împotriva patogenilor Gram-negativi cu rezistență înaltă. Spre deosebire de aminoglicozidele convenționale, apramicina prezintă o afinitate redusă pentru receptorii tubulari de endocitoză, ceea ce limitează acumularea intracelulară nocivă și formarea de corpi mieloizi în lizozomi. Datele preclinice obținute în studii in vivo arată că apramicina exercită efecte bactericide

rapide și dependente de doză împotriva unor tulpini *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacterales* producătoare de ESBL și carbapenemaze, menținând în același timp o toxicitate renală comparabil redusă în raport cu gentamicina. În modelele animale, gradul de afectare tubulară și oxidative este minim, iar parametrii funcției renale (creatinină serică, RFG) rămân aproape neschimbați chiar și după administrări repetate [14].

Tabelul 1. Mecanismele toxicității renale induse de aminoglicozide clasice și noi [1, 6, 7, 25, 26, 28].

Nivelul renal de afectare	Mecanism	Descrierea mecanismului	Aminoglicozide clasice	Aminoglicozide noi
Tubulară	Endocitoză megalină/cubilină	Preluare activă în celulele tubulare proximale; principală cale de acumulare	Gentamicină, amikacină	Redusă la apramicină ¹
	Acumulare lizozomală	Corpi mieloizi, destabilizare membrană, eliberare enzimatică citotoxică	Gentamicină > netilmicină ≈ tobramicină > amikacină	Scăzută la apramicină, moderată la plazmomicină
	Stres oxidativ sau disfuncție mitocondrială	Creștere ROS, afectare mitocondrială, apoptoză	Toate aminoglicozidele clasice	Redusă la apramicină
	Inhibarea enzimelor celulare	Afectează transportul și metabolismul tubular	Studii pe animale (gentamicină)	Puțin studiat la AG noi
Glomerulară	Contracție mezangială	Diminuare suprafață de filtrare glomerulară	Gentamicină (modele animale)	Necunoscut / neconfirmat la AG noi
	Feedback tubuloglomerular	Răspuns maladadaptativ la afectarea tubului proximal	Observat la expuneri cronice	Neraportat la AG noi
	Vasoconstricție & scădere RFG	Prin scăderea fluxului aferent și a debitului glomerular	Gentamicină	Absent la apramicină, redus la plazmomicină
Vasculară	Dezechilibru NO/endotelină	Hipoperfuzie renală secundară activării RAAS și vasoconstricției	Corelat cu doze cumulative	Neraportat încă la AG noi
Inflamatorie	Activare citokine / chemokine	IL-6, TNF- α cresc, induc inflamație cronică	Evidentă în rinichi tratați cu gentamicină	Nescos în evidență la apramicină
Apoptotică / Necrotică	Căi de moarte celulară	Activarea caspazelor, fragmentare nucleară, afectare ADN	Gentamicină, amikacină	Scăzută la apramicină

În prezent, apramicina este supusă evaluării în studii clinice de fază I și II, pentru a stabili profilul său farmacocinetic, siguranța și eficacitatea în populații umane. Datele inițiale indică un volum de distribuție moderat și o eliminare renală eficientă, fără semne timpurii de nefro- sau ototoxicitate, sugerând că apramicina ar putea completa arsenalul antimicrobian împotriva infecțiilor cu bacterii [2, 24].

Concluzii:

1. Plazomicina prezintă o eficiență superioară față de aminoglicozidele tradiționale împotriva Enterobacteriaceae multirezistente (MDR), inclusiv a tulpinilor producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL) și de carbapenemaze, dar are eficacitate limitată împotriva unor patogeni nefermentativi precum *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii*, fiind conceput pentru a evita inactivarea de către enzimele modificatoare de aminoglicozide, dar nu este activă împotriva bacteriilor care exprimă metiltransferaze 16S rARN, ceea ce generează rezistență încrucișată și prezintă rezistență la enzime modificatoare.
2. Comparativ cu gentamicina și amikacina, plazomicina prezintă un risc semnificativ mai scăzut de nefrotoxicitate, confirmat atât în studiile preclinice, cât și în cele clinice de fază I și II. Aceasta se datorează, printre altele, unei acumulări reduse în celulele tubulare renale și unei toxicități lizozomale diminuate.
3. Plazomicina a demonstrat superioritate față de meropenem în tratamentul infecțiilor complicate ale tractului urinar (studiul EPIC) și a fost asociată cu mortalitate mai scăzută și nefrotoxicitate redusă comparativ cu colistina în tratamentul infecțiilor cu Enterobacteriaceae rezistente la carbapeneme (studiul CARE), deși datele din acest din urmă studiu trebuie interpretate cu prudență din cauza dimensiunii reduse a eșantionului.

Bibliografia.

1. Alfieri A, Di Franco S, Donatiello V, et al. Plazomicin against multidrug-resistant bacteria: a scoping review. *Life*. 2022;12(12):1949. doi:10.3390/life12121949.
2. Becker K, Cao S, Nilsson A, et al. Antibacterial activity of apramycin at acidic pH warrants wide therapeutic window in the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *EBioMedicine*. 2021;73:103652.
3. Bilinskaya A, Linder KE, Kutti JL. Plazomicin: an intravenous aminoglycoside antibacterial for the treatment of complicated urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(8):705-720.
4. Campbell RE, Chen CH, Edelstein CL. Overview of antibiotic-induced nephrotoxicity. *Kidney Int Rep*. 2023;8:2211–2225.
5. Castanheira M, Deshpande LM, Woosley LN, et al. Activity of plazomicin compared with other aminoglycosides against isolates from European and adjacent countries. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(12):3346-3354.
6. Chou CL, Chuang NC, Chiu HW, et al. Aminoglycosides use has a risk of acute kidney injury in patients without prior chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2022;12:17212.

7. Clark JA, Burgess DS. Plazomicin: a new aminoglycoside in the fight against antimicrobial resistance. *Ther Adv Infect Dis.* 2020;7:2049936120952604. doi:10.1177/2049936120952604.
8. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2004;114(1):e111-e118.
9. Denervaud-Tendon V, Poirel L, Connolly LE, Krause KM, Nordmann P. Plazomicin activity against polymyxin-resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(10):2787-2791.
10. Eljaaly K, Alharbi A, Alshehri S, et al. A novel aminoglycoside for resistant Gram-negative infections. *Drugs.* 2019;79(3):243-269.
11. Fillastre JP, Hemet J, Tulkens P, et al. Comparative nephrotoxicity of four aminoglycosides. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1983;12:253-275.
12. Ghicavî V, Bacinschi N, Stratu E, et al. *Farmacologie fundamentală rezumativă.* Chișinău; 2024. 824 p.
13. Ghicavî V, Ceban E, Bernic J, et al. *Farmacoterapia rațională în urologie și nefrologie.* Chișinău; 2022. 291 p.
14. Hernández-Lozano I, Liepinsh E, Hughes D, et al. Model-informed drug development for antimicrobials. *J Antimicrob Chemother.* 2025;80:301–310.
15. Karaiskos I, Souli M, Giamarellou H. Plazomicin: investigational therapy for urinary tract infections. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(11):1501-1511.
16. Karimzadeh I, Abdollahpour-Alitappeh M, Ghaffari S, et al. Aminoglycosides: single- or multiple-daily dosing? *Curr Mol Med.* 2024;24(11):1358-1373.
17. Kays SE, Crowell WA, Johnson MA. Iron supplementation increases gentamicin nephrotoxicity in rats. *J Nutr.* 1992;121:1869-1872.
18. Le TA, Hiba T, Chaudhari D, et al. Aminoglycoside-related nephrotoxicity and ototoxicity. *Adv Ther.* 2023;40(4):1357-1365.
19. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2011;79(1):33-45.
20. Martínez-Salgado C, López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;223(1):86-98.
21. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(11):2015-2025.
22. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(5):1003-1012.

23. Picard W, Bazin F, Clouzeau B, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in severe sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(12):7468-7474.
24. Prayle A, Watson A, Fortnum H, Smyth A. Side effects of aminoglycosides. *Thorax*. 2010;65(7):654-658.
25. Stathopoulos P, Romanos LT, Loutradis C, Falagas ME. Nephrotoxicity of new antibiotics: a systematic review. *Toxics*. 2025;13(7):606. doi:10.3390/toxics13070606.
26. Tang HJ, Lai CC. Plazomicin-associated nephrotoxicity. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):1130–1131. doi:10.1093/cid/ciz1064.
27. Thwaites M, Hall D, Stoneburner A, et al. Activity of plazomicin in combination with other antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;92(4):338-345.
28. Yamada T, Fujii S, Shigemi A, Takesue Y. A meta-analysis of the target trough concentration of gentamicin and amikacin for reducing the risk of nephrotoxicity. *J Infect Chemother*. 2021;27(2):256-261. doi:10.1016/j.jiac.2020.09.033.
29. Zhanel GG, Lawson CD, Zelenitsky S, et al. Comparison of next-generation plazomicin to classic aminoglycosides. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(4):459-473.

PARTICULARITĂȚILE DE ACȚIUNE ȘI UTILIZARE ÎN PRACTICA MEDICALĂ A MACROLIDELOR

Pogonea Ina, dr. șt. med., conf. univ.

Barcaru Ana, asis. univ.

Chiriac Tatiana, asis. univ.

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat: Particularitățile de acțiune și utilizare în practica medicală a macrolidelor

Introducere. Macrolidele sunt o clasă de antibiotice cu un spectru larg de acțiune, având un efect bacteriostatic. Sunt frecvent utilizate în tratamentul infecțiilor tractului respirator, al pielii și al organelor genitale, precum și în cazul infecțiilor recurente asociate alterarea centrului peptidil-transferazei și canalului de ieșire al proteinei nascente cu inflamația cronică. Cu toate acestea, rezistența unor bacterii la antibioticele macrolide scoate în evidență necesitatea aprofundării cercetării până la nivel genomic, pentru a înțelege mai bine modul de acțiune al acestor medicamente. Înțelegerea detaliată a mecanismului de acțiune face posibilă dezvoltarea unor agenți chimioterapeutici mai eficienți și formularea unor strategii terapeutice inovatoare.

Materiale și metode. A fost realizată o revizuire sistematică a literaturii utilizând baze de date precum PubMed Central, Cochrane Library, Medline, HINARI și Google Scholar, în număr de 34 din perioada anilor 2000-2025. Studiile incluse au fost selectate pe baza relevanței și calității, cu un accent special pe mecanismele de acțiune descrise în contextul afecțiunilor studiate. **Rezultate și discuții.** Conform literaturii studiate, macrolidele acționează prin inhibarea sintezei proteice bacteriene, în mod special, prin blocarea procesului de formare a lanțului polipeptidic. Acest lucru se realizează prin îngustarea canalului de ieșire a peptidului nou format (NPET - nascent peptide exit tunnel). În cazul unor proteine scurte, macrolidele blochează ribozomul prin interacțiunea directă cu acestea. Totodată, studiile au demonstrat că sinteza proteinelor este influențată atât de momentul în care proteina în formare interacționează cu macrolidele aflate în NPET, cât și de porțiunea de codoni care este translatată în acel timp. Dezvoltarea rezistenței antimicrobiene la macrolide implică mai multe mecanisme, inclusiv: modificarea structurii locului de acțiune a macrolidelor; expulzarea macrolidelor din celula prin intermediul pompelor de eflux; modificări enzimatice ale moleculei antibiotice; alterarea centrului peptidil-transferazei și canalului de ieșire al proteinei nascente etc. Înțelegerea mecanismului de formare a rezistenței poate contribui la optimizarea tratamentelor bazate pe macrolide și la dezvoltarea de noi agenți antimicrobieni cu eficiență crescută. **Concluzii.** Macrolidele acționează prin blocarea sintezei proteice bacteriene, dar sunt expuse dezvoltării rapide a rezistenței microbiene. Înțelegerea detaliată a mecanismelor

de acțiune și de rezistență contribuie la optimizarea tratamentelor actuale și la dezvoltarea unor terapii noi, cu eficiență sporită.

Cuvinte cheie: macrolide, antibiotice, antibioticorezistență, infecție, mecanism de acțiune, bacteriostatic, terapie antimicrobiană.

Summary: Specific features of the Mechanism of Action and Clinical use of Macrolides

Introduction. Macrolides are a class of antibiotics with a broad spectrum of activity and primarily bacteriostatic effects. They are commonly used in the treatment of respiratory tract infections, skin infections, and genital infections, as well as recurrent infections associated with chronic inflammation. However, the emergence of bacterial resistance to macrolide antibiotics highlights the need for in-depth research, including at the genomic level, to better understand their mechanisms of action. A detailed understanding of these mechanisms enables the development of more effective chemotherapeutic agents and the formulation of innovative therapeutic strategies.

Materials and Methods. A systematic review of the literature was conducted using databases such as PubMed Central, Cochrane Library, Medline, HINARI, and Google Scholar. A total of 34 sources from the period 2000–2025 were analyzed. The selected studies were chosen based on relevance and scientific quality, with a special focus on the mechanisms of action described in the context of the targeted conditions. **Results and Discussion.** According to the literature, macrolides act by inhibiting bacterial protein synthesis, particularly by blocking the formation of the polypeptide chain. This is achieved by narrowing the nascent peptide exit tunnel (NPET). In the case of short peptides, macrolides block the ribosome through direct interaction. Research also shows that protein synthesis is influenced both by the timing of the interaction between the nascent peptide and the macrolide located in the NPET and by the specific codon sequence being translated at that time. The development of antimicrobial resistance to macrolides involves several mechanisms, including: structural modification of the binding site; efflux of macrolides from the bacterial cell; enzymatic modifications of the antibiotic molecule; and alterations in the peptidyl transferase center and the exit tunnel of the nascent protein. Understanding the mechanisms underlying resistance can support the optimization of macrolide-based therapies and the development of new, more effective antimicrobial agents. **Conclusions.** Macrolides inhibit bacterial protein synthesis but are increasingly subject to microbial resistance. A thorough understanding of both their mechanisms of action and resistance is essential for optimizing current treatments and developing new, more effective therapeutic options.

Keywords: macrolides, antibiotics, antibiotic resistance, infection, mechanism of action, bacteriostatic, antimicrobial therapy.

Резюме: Особенности действия и применения макролидов в медицинской практике

Введение. Макролиды - это класс антибиотиков широкого спектра действия с преимущественно бактериостатическим эффектом. Они широко применяются для лечения инфекций дыхательных путей, кожи и половых органов, а также при рецидивирующих инфекциях, сопровождающихся хроническим воспалением. Тем не менее, устойчивость некоторых бактерий к макролидам подчёркивает необходимость углублённого изучения этих препаратов, включая на геномном уровне, для лучшего понимания их механизма действия. Подробное понимание этих механизмов способствует разработке более эффективных химиотерапевтических агентов и формированию инновационных терапевтических стратегий. **Материалы и методы.** Была проведена систематическая проверка научной литературы с использованием баз данных PubMed Central, Cochrane Library, Medline, HINARI и Google Scholar. Всего было проанализировано 34 источников за период 2000–2025 годов. Отобранные исследования основывались на их научной значимости и качестве, с особым вниманием к описанным механизмам действия в контексте изучаемых заболеваний. **Результаты и обсуждение.** Согласно изученной литературе, макролиды действуют путем ингибирования бактериального синтеза белка, в частности, блокируя формирование полипептидной цепи. Это достигается за счёт сужения канала выхода формирующегося пептида (NPET). В случае коротких белков макролиды блокируют рибосому за счёт прямого взаимодействия с пептидом. Также установлено, что синтез белка зависит как от времени взаимодействия формирующегося пептида с макролидом в NPET, так и от конкретной кодонной последовательности, транслируемой в этот момент. Развитие антимикробной резистентности к макролидам происходит по нескольким механизмам, включая: изменение структуры места связывания антибиотика; выведение макролидов из клетки с помощью эффекторов; ферментативные модификации антибиотика; а также изменения в центре пептидилтрансферазы и канале выхода белка. Понимание этих механизмов может способствовать оптимизации терапии на основе макролидов и разработке новых, более эффективных противомикробных препаратов. **Выводы.** Макролиды ингибируют бактериальный синтез белка, однако подвержены быстрому развитию устойчивости со стороны микроорганизмов. Подробное изучение механизмов действия и резистентности имеет важное значение для улучшения существующих терапий и создания новых, более эффективных подходов. **Ключевые слова:** макролиды, антибиотики, антибиотикорезистентность, инфекция, механизм действия, бактериостатик, противомикробная терапия.

Introdúcere. Macrolidele sunt a treia clasă majoră de produse microbiene, după β -lactamice și aminoglicozide, la care s-au depistat proprietăți antimicrobiene [16]. Activitatea farmacologică a macrolidelor este influențată de structura lor chimică, în special de numărul de atomi de carbon

care formează inelul lactonic caracteristic. Astfel, în funcție de dimensiunea acestui inel, macrolidele pot fi clasificate în mai multe subgrupe. Cele cu inel lactonic format din 14 atomi includ antibiotice precum eritromicina și claritromicina, care sunt printre primele și cele mai utilizate reprezentante ale clasei. O categorie aparte o constituie azalidele, cum este azitromicina, care posedă un inel de 15 atomi, modificare structurală ce îi conferă anumite avantaje farmacocinetice și o toleranță mai bună. De asemenea, există macrolide cu inel de 16 atomi, precum josamicina, midecamicina și roxitromicina, recunoscute pentru eficiența lor terapeutică și pentru spectrul antimicrobian ușor diferit [23]. Acestea au un spectru larg de acțiune, însă acționează cel mai potent împotriva bacteriilor gram-pozitive (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, și *Diplococcus spp.*), gram-negative (*Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, și *Neisseria meningitidis*) și cele atipice (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, and *Chlamydia pneumoniae*). În așa mod, acestea reprezintă adesea tratamentul de elecție în afecțiunile sistemului respirator, tractului gastrointestinal, a pielii și a infecțiilor organelor genitale [15, 20].

Terapia prelungită cu macrolide în doze reduse a câștigat popularitate în practica pulmonară pentru a trata pacienții cu infecții recurente care au afecțiuni inflamatorii cronice, cum ar fi bronșiectazia non-fibrochistică, sinuzita și panbronhiolita difuză [9, 34]. O situație problematică constă în faptul că rezistența bacteriilor la macrolide a fost observată la scurt timp după introducerea clinică a acestor antibiotice în 1953, la *Staphylococcus aureus* [7]. În mod evident, acest fenomen a evoluat, mai multe tipuri de bacterii dezvoltând rezistență împotriva antibioticelor date, cum ar fi: alte specii de *Staphylococcus*, specii de *Streptococcus*, specii de *Bacteroides*, specii de *Enterococcus*, specii de *Clostridium*, specii de *Bacillus*, specii de *Lactobacillus*, *Mycoplasma pneumoniae*, specii de *Campylobacter*, *Corynebacterium diphtheriae*, specii de *Propionibacterium* și membrii ordinului *Enterobacterales* [7]. Acest aspect reprezintă o importanță deosebită întrucât infecțiile determinate de bacterii rezistente la multiple antibiotice duc la rate mai mari de deces și generează costuri economice considerabile în comparație cu infecțiile produse de bacterii sensibile [24]. S-a observat că expunerea bacteriilor la macrolide cu structură lactonică de 14 sau 15 membri conduce la apariția unor mutanți caracterizați printr-un profil de rezistență extins, care se manifestă față de întreaga clasă a macrolidelor [32]. În contrast, mutațiile induse de macrolidele cu inel de 16 membri, precum midecamicina și josamicina, nu conferă aceeași amploare a rezistenței, ci permit păstrarea sensibilității bacteriene la macrolidele cu inel de 14 și 15 membri [32]. Această diferență structural-funcțională subliniază rolul critic al tipului de macrolid în determinarea mecanismelor de rezistență și are implicații directe asupra strategiei de alegere a tratamentului antibiotic.

Prin urmare, realizarea unei investigații aprofundate asupra mecanismelor de acțiune ale macrolidelor, desfășurată până la nivel molecular și genomic, precum și analiza paralelă a asemănarilor structurale și funcționale dintre acestea și alte clase de antibiotice, reprezintă o etapă esențială din perspectiva relevanței clinice. Înțelegerea detaliată a strategiilor multiple prin care bacteriile procariote dezvoltă și transmit rezistența la această categorie de agenți antimicrobieni are potențialul de a furniza informații fundamentale pentru practica medicală modernă. Pe baza acestor cunoștințe, devine posibilă atât optimizarea structurilor existente ale macrolidelor, prin ajustări care să le sporească eficiența și stabilitatea, cât și conceperea unor noi agenți chimioterapici capabili să depășească barierele actuale impuse de rezistența bacteriană. În acest fel, macrolidele și derivații lor pot fi transformați în veritabili „soldați” ai arsenalului terapeutic antiinfecțios contemporan, contribuind semnificativ la lupta globală împotriva fenomenului de antibioticorezistență.

Material și metode. Au fost selectate și analizate 34 articole din bazele de date *PubMed Central*, *Cochrane Library*, *Medline*, *HINARI*, *Google Scholar* din perioada 2000-2025. Studiile incluse au evaluat atât mecanismele de acțiune ale macrolidelor, cât și impactul acestora asupra funcțiilor imune și inflamației. Selecția a fost bazată pe relevanța și calitatea studiilor privind modul de acțiune actualizat al macrolidelor, mecanismelor de formare a rezistenței și utilizarea practică a acestora.

Scopul cercetării. Realizarea unei analize comprehensive a mecanismelor de acțiune ale macrolidelor, concomitent cu elucidarea principalelor căi implicate în dezvoltarea rezistenței bacteriene la această clasă de antibiotice pentru fundamentarea unor politici terapeutice raționale și optimizarea utilizării clinice a macrolidelor, având în vedere atât eficacitatea lor, cât și limitările impuse de fenomenele de rezistență. Totodată, lucrarea își propune să contureze perspective de cercetare și direcții terapeutice inovatoare, menite să contribuie la dezvoltarea unor soluții eficiente pentru contracararea problematicii emergente a antibioticorezistenței la nivel global.

Rezultate și discuții. În vederea unei înțelegeri complete a efectelor terapeutice și limitărilor macrolidelor, este necesar să fie explorate fundamentele *mecanismului lor de acțiune*. Ținta macrolidelor reprezintă nucleotidele A2058 și A2059 a domeniului 23S a subunității ribozomale bacteriene, locul canalului de ieșire a peptidului nou format (NPET). Astfel, acestea îngustează parțial canalul și abolește procesul de formare a lanțului polipeptidic, când atinge lungimea de 5-11 aminoacizi, rezultând în disocierea peptidil-ARNt de pe ribozom [29]. Cu toate acestea, pentru un număr mic de proteine scurte, macrolidele pot induce blocarea ribozomului prin interacțiunea cu proteina nascentă propriu-zisă. În acest caz, peptidil-ARNt rămâne atașat la ribozom, însă este împiedicată formarea noii legături a aminoacil-ARNt din site-ul A al ribozomului [25]. Totuși, analiza profilului ribozomal la nivelul întregului genom suplinește semnificativ conceptul

cunoscut despre modul de acțiune al macrolidelor: sinteza proteinelor nu este dependentă doar de momentul când proteina nascentă ajunge la macrolidele aflate în NPET, dar și de secțiunea de codoni care sunt translați în acel moment, semnificând combinații specifice de aminoacizi [4, 13].

Secvențele de aminoacizi care au fost cel mai frecvent întâlnite în locurile unde translația este oprită de antibioticele **eritromicină (ERY)** și **telitromicină (TEL)** respectă, în general, un model tipic de tipul **[R/K]X[R/K]** [13]. Acest model apare în apropierea codonului unde ribozomul se blochează din cauza medicamentului. În acest tipar: primul aminoacid din secvență (aflat probabil în penultima poziție a lanțului polipeptidic în curs de sinteză) este **arginină (R)** sau **lizină (K)** și aminoacidul următor care intră este tot **arginină (R)** sau **lizină (K)**. În schimb, aminoacidul central din motiv („X”), care se află în **site-ul P al ribozomului** (adică la capătul lanțului peptidic), variază mai mult și nu are o structură atât de bine conservată [13]. Așadar, aminoacizii pozitivi (Arg și Lys) au capacitatea mai mare de a interacționa cu canalul îngustat de către macrolide, ceea ce duce la oprirea temporară sau permanentă a translației, dat fiind faptul că lanțul polipeptidic nou format nu mai poate ieși atât de liber din tunel. Acest fapt determină o acumulare de ribozomi în regiunile date ale ARNm, explicând termenul de „codon de densitate ridicată” [17]. Mai mult de atât, unele peptide au capacitate de ocolire a antibioticului, ceea ce duce la sinteza unor polipeptide lungi, în pofida macrolidelor atașate, sau la oprirea procesului de translație la o stadiu mai tardivă. Telitromicina, ketolidă care are efect bactericid, lucrează după acest mecanism. Prin comparație, eritromicina, care este bacteriostatică, nu permite by pass-ul la atât de multe proteine ca telitromicina [5]. Acest lucru se datorează afinității specifice a diferitor tipuri de macrolide la anumite secvențe de aminoacizi: situsurile unde telitromicina induce blocarea translației conțin mai des arginină, decât lizina. Acestea fiind spuse, în dependență de frecvența expunerii secvenței specifice de codoni și afinității chimioterapeuticului utilizat, vor fi și rezultatele caracteristice producerii proteinelor nascente [13, 14]. Cunoașterea acestor detalii reprezintă un moment esențial în lupta cu provocările care apar în procesul utilizării macrolidelor, una din cele mai anevoioase fiind rezistența formată împotriva lor.

Utilizarea practică a macrolidelor

Proprietățile antimicrobiene remarcabile ale macrolidelor le conferă un rol deosebit de important în practica clinică, în special în gestionarea infecțiilor căilor respiratorii. Aceste antibiotice sunt utilizate atât în tratamentul patologiilor tractului respirator superior – precum faringitele, sinuzitele, amigdalitele și bronșitele acute – cât și în afecțiunile tractului respirator inferior, inclusiv pneumonia comunitară, bronșitele cronice și utilizarea după standardele GOLD în prevenirea exacerbarii bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) [21]. În ceea ce privește pneumoniile, valoarea terapeutică a macrolidelor derivă din faptul că acestea prezintă activitate asupra unei game largi de agenți etiologici. Astfel, sunt eficiente împotriva bacteriilor tipice

(*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*), dar și împotriva celor atipice, precum *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* și *Chlamydia pneumoniae*, ceea ce le face indispensabile în terapia empirică inițială a pneumoniilor comunitare [21].

De asemenea, claritromicina ocupă un loc central în cadrul schemei de tratament cunoscute sub denumirea de „triplă terapie” pentru eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*, însă succesul acesteia depinde într-o mare măsură de nivelul de rezistență dobândit la nivel populațional. În practica pediatrică, macrolidele și-au demonstrat eficiența și în tratamentul otitelor medii acute, precum și al infecțiilor cutanate necomplicate, unde constituie o alternativă utilă, mai ales în cazurile în care alte clase de antibiotice sunt contraindicate sau mai puțin eficiente [21].

Pentru atingerea rezultatelor terapeutice optime, o înțelegere aprofundată a particularităților farmacocinetice și farmacodinamice ale macrolidelor se dovedește esențială. Această clasă de antibiotice se caracterizează printr-o absorbție intestinală relativ modestă, a cărei eficiență poate fi influențată semnificativ de prezența alimentelor în tractul digestiv, fapt ce impune atenție la momentul administrării. După absorbție, macrolidele sunt supuse unui proces intens de metabolizare hepatică, mediat în special de izoenzima citocromului P450 CYP3A4 [30]. Această particularitate nu doar că determină modul de biotransformare și clearance al moleculei, dar condiționează și o serie de interacțiuni medicamentoase importante, ceea ce face necesară evaluarea atentă a terapiei asociate la pacienții politratați.

Eliminarea macrolidelor și a metaboliților lor are loc predominant prin bilă, ceea ce implică faptul că funcția hepatică reprezintă un determinant major al farmacocineticii acestora. În consecință, insuficiența hepatică poate altera în mod considerabil profilul de absorbție, metabolizare și excreție, cu posibile repercusiuni clinice asupra eficacității și siguranței tratamentului [30]. Cert este faptul că penetrarea în țesuturi, cu excepția LCR și țesutul cerebral, a macrolidelor este excelentă, ceea ce le oferă un avantaj în eradicarea patogenilor intracelulari (*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*) [30].

În dozarea macrolidelor, principalii factori luați în considerare sunt **timpul de înjumătățire plasmatică** și **retenția tisulară**. Aceste valori diferă între diferitele molecule ale clasei, determinând și frecvența administrării. Astfel, eritromicina are un timp de înjumătățire de aproximativ **2 ore** și necesită administrare frecventă (250mg / 500mg de patru ori pe zi), claritromicina prezintă un timp de înjumătățire de circa **4 ore**, fiind administrată de regulă de trei ori pe zi (125mg / 250mg / 500 mg), în timp ce azitromicina, cu un timp de înjumătățire mult mai lung, de aproximativ **68 de ore**, permite administrarea o dată pe zi (100 mg / 250mg / 500mg / 600mg), ceea ce îi conferă un avantaj major în complianța terapeutică [6, 21].

Un alt aspect interesant este că prin ajustarea atentă a dozelor de administrare, macrolidele pot deveni agenți **imunomodulatori și antiinflamatori**, ce depășesc rolul lor clasic de inhibitori ai proliferării bacteriene și agenți antibacterieni cu acțiune eradicatoare. Numeroase studii experimentale și clinice au demonstrat că terapiile bazate pe doze suboptimale de macrolide exercită un impact semnificativ asupra proceselor inflamatorii și asupra cascadelor imunologice activate ca răspuns la interacțiunea dintre gazdă și agentul patogen. În acest context, macrolidele acționează nu doar asupra bacteriei, ci și asupra relației complexe pe care aceasta o stabilește cu organismul infectat [23].

Pe de o parte, aceste antibiotice interferează cu principalele mecanisme de apărare bacteriană, reducând capacitatea microorganismului de a-și asigura supraviețuirea și persistența. Printre aceste mecanisme inhibitate se numără sinteza toxinelor și a factorilor de virulență, procese esențiale pentru agresivitatea patogenului. De asemenea, macrolidele reduc eficiența mecanismului de comunicare interbacteriană prin inhibarea cvorumului (quorum sensing). Ele perturbă formarea și menținerea biofilmului – un element crucial pentru rezistența bacteriană – limitează mobilitatea microorganismelor prin afectarea structurii flagelinei și a pili-lor de tip IV și scad capacitatea de aderență a bacteriilor la celulele gazdă, prin interferența cu molecule precum hemaglutininele [8, 23].

Pe de altă parte, macrolidele influențează în mod direct și modul de funcționare al sistemului imun al organismului gazdă, atât înăscut, cât și dobândit. Din perspectiva răspunsului imun celular și molecular, s-a demonstrat că acestea inhibă activarea unor căi de semnalizare intracelulară esențiale, precum MAPK/ERK, și reduc activitatea unor factori de transcripție proinflamatori importanți, precum NF- κ B și AP-1. La nivelul căilor respiratorii, un efect notabil îl reprezintă creșterea eficacității clearance-ului mucociliar, prin diminuarea hipersecreției de mucus și prin stabilizarea funcției cililor, fapt care contribuie la îmbunătățirea eliminării patogenilor și a particulelor nocive. Totodată, macrolidele contribuie la reglarea homeostaziei imunologice prin inducerea diferențierii celulelor dendritice tolerogene și stimularea expansiunii limfocitelor T reglatoare (T-reg), mecanisme ce atenuează răspunsul inflamator excesiv [8, 23].

Un alt aspect important constă în efectul asupra celulelor efectorii ale inflamației, precum neutrofilele și eozinofilele. Administrarea macrolidelor favorizează reducerea numărului acestor celule la locul infecției prin accelerarea proceselor de apoptoză, creșterea eficienței fagocitozei și diminuarea chemotaxisului, ceea ce duce la scăderea intensității inflamației tisulare. Prin cumulul acestor acțiuni – antibacteriene, imunomodulatoare și antiinflamatorii – macrolidele se conturează nu doar ca agenți antimicrobieni, ci și ca veritabile molecule cu rol pleiotropic, având un potențial terapeutic considerabil în tratamentul bolilor infecțioase și inflamatorii cronice [23].

Unul dintre exemplele de importanță a efectelor farmacologice ale macrolidelor expuse este utilizarea în tratamentul bronșiectaziei non-fibrochistice, o afecțiune caracterizată prin dilatarea patologică, permanentă și ireversibilă a bronhiilor de calibru mic și mediu, generată de inflamația cronică și de colonizarea bacteriană persistentă. Administrarea unor cure terapeutice cu roxitromicină (4mg/kg, de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni), eritromicină (500mg, de două ori pe zi, pe durata a 8 săptămâni) sau claritromicină (15mg/kg pe zi, timp de 12 săptămâni) a demonstrat efecte benefice semnificative. Acestea s-au concretizat prin îmbunătățirea atât a cantității, cât și a proprietăților sputei, reducerea gradului de inflamație al căilor respiratorii și scăderea reactivității bronșice, contribuind astfel la ameliorarea simptomatologiei și la creșterea calității vieții pacienților [34].

Astfel, utilizarea macrolidelor trebuie privită printr-un echilibru între indicațiile clinice și particularitățile lor farmacocinetice și farmacodinamice. O bună înțelegere a acestor aspecte permite alegerea regimului optim de tratament și menținerea eficienței acestei clase de antibiotice în practica medicală. O problemă majoră în acest sens este dezvoltarea rezistenței, determinată de dozarea și administrarea incorectă sau, mai mult de atât, utilizarea macrolidelor “off-label” în tratamentul bolilor cronice.

Mecanismul dezvoltării rezistenței la macrolide

Rezistența antimicrobiană constituie un fenomen complex și inevitabil, rezultat al interacțiunilor continue dintre numeroase organisme microbiene și mediul lor înconjurător. În literatura de specialitate sunt descrise două tipuri fundamentale de rezistență: intrinsecă și dobândită. Rezistența intrinsecă reprezintă un mecanism evolutiv natural prin care bacteriile și-au dezvoltat capacitatea de a se apăra împotriva moleculelor antimicrobiene produse spontan de alte microorganisme sau chiar de către gazdă, această adaptare având ca scop primordial asigurarea supraviețuirii într-un mediu competitiv [12]. În schimb, rezistența dobândită are o natură mai dinamică și apare ca urmare a acumulării unor mutații la nivel cromozomial sau prin achiziția unor determinanți genetici externi, transferați de la alte organisme microbiene. Adesea, aceste gene provin de la bacterii cu rezistență intrinsecă aflate în același habitat, ceea ce facilitează răspândirea rapidă a mecanismelor de apărare în comunitățile bacteriene. În acest mod, rezistența dobândită amplifică semnificativ capacitatea patogenilor de a contracara tratamentele antimicrobiene convenționale, complicând considerabil gestionarea infecțiilor la nivel clinic [12]. Mecanismele specifice macrolidelor sunt: modificare situsului de aderare a agentului chimioterapic la ribozomul bacterian; diminuarea cantității intracelulare a macrolidelor; modificarea structurii antibioticului; protecția ribozomului [20].

Modificarea situsului de aderare a macrolidelor.

Studiile demonstrează că prin inhibarea procesului de translație ribozomală, macrolidele activează genele *erm* de rezistență. Sunt cunoscute 32 de clase ale acestor gene, însă studiile se bazează preponderent pe 6 dintre acestea A, B, C, F, T și X [18, 26]. ErmB se găsește frecvent în izolatele rezistente la macrolide ale bacteriilor gram-pozitive, precum stafilococi, streptococi, enterococi și clostridii, însă este tot mai des întâlnit și la bacterii gram-negative. În mod fiziologic, expresia genelor *erm* nu are loc constant la un nivel ridicat, deoarece activitatea acestora este controlată printr-un mecanism de reglare fină exercitat de anumite secvențe de codoni denumite cadre de citire reglatoare, cum sunt ErmBL și ErmCL, asociate respectiv genelor ErmB și ErmC. Aceste secvențe au rolul de a bloca sau „sechestra” inițierea procesului de translație, prevenind astfel sinteza continuă a proteinelor metiltransferazice codificate de genele Erm. În momentul în care eritromicina se leagă de ribozom, are loc o modificare conformațională a complexului ribozomal, ceea ce determină eliberarea situsurilor de inițiere a translației acestor gene [33].

Modificarea situsului de legare al macrolidelor are loc prin mono- sau dimetilarea adeninei, proces mediat de adenil-N-metiltransferazei rezistentă la eritromicina (Erm), codat pe gena *erm*. Adenina metilată produce modificări post-transcripționale a 23S ARNr, astfel împiedicând atașarea macrolidelor [17].

Un alt mecanism de modificare conformațională a ribozomului constă în modificarea proteinelor L4 și L22 ale unității mari ribozomale. Structura acestor proteine este caracterizată prin prezența unor domenii globulare situate la nivelul suprafeței, asociate cu extensii filamentoase, asemănătoare unor „tentacule”, care se prelungesc în interiorul nucleului subunității mari ribozomale. Aceste proeminențe nu au doar un rol structural pasiv, ci participă activ la delimitarea și organizarea arhitecturii interne a ribozomului, contribuind în mod direct la formarea pereților canalului prin care noul lanț polipeptidic este ghidat și eliberat în cursul sintezei proteice [27].

Mutațiile localizate la nivelul proteinei ribozomale L4, în special în regiunea care conectează cele două α -helixuri, esențială pentru interacțiunea proteinei cu subunitatea 23S a ARN-ului ribozomal, au fost demonstrate la *Escherichia coli* ca având un impact semnificativ asupra arhitecturii tridimensionale a ribozomului. Aceste modificări structurale nu doar că alterează conformația optimă a complexului ribozomal, dar conferă bacteriei un mecanism particular de dobândire a rezistenței antimicrobiene, evidențiind importanța critică a proteinei L4 în menținerea sensibilității la macrolide și alte antibiotice cu țintă ribozomală [2]. Prin comparație cu proteina L4, care determină o îngustare a canalului de ieșire a peptidelor, ceea ce împiedică pătrunderea moleculei de eritromicină și, implicit, blocarea sintezei proteice, mutațiile localizate în proteina L22 au un efect diferit, prin lărgirea acestui canal. În această situație, antibioticul reușește să se

lege de situsul ribozomal, însă procesul de translație nu este complet inhibat, deoarece lanțul polipeptidic în formare (nascent) poate traversa canalul și continua elongarea [27].

Diminuarea concentrației intracelulare a macrolidelor are loc prin intermediul pompelor de eflux. Acest mecanism de rezistență s-a dovedit a avea o relevanță majoră din punct de vedere clinic și epidemiologic, fiind identificat cu o frecvență crescută la anumiți patogeni de importanță critică, precum *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, precum și la numeroase specii de bacterii Gram-negative [22].

În prezent, se cunosc două subfamilii principale de pompe de eflux implicate în eliminarea macrolidelor din celulele bacteriene: *Mef*, responsabilă pentru efluxul specific al macrolidelor, și *Msr*, asociată cu rezistența la macrolide și streptogramine. Pompa *MefA* este, în mod obișnuit, codificată într-un transpozon denumit Tn1207, care se află localizat în cromozomul bacterian, facilitând astfel mobilitatea și transferul genetic al determinantului de rezistență. În schimb, gena *MefE* este integrată într-un segment ADN cunoscut sub denumirea de „MEGA-element” (*Macrolide Efflux Genetic Assembly*), un element de asamblare genetică dedicat mecanismelor de eflux al macrolidelor. Acest MEGA-element poate fi inserat în diverse regiuni ale cromozomului bacterian, oferind bacteriilor o flexibilitate genetică semnificativă, care contribuie la răspândirea rezistenței la macrolide și la adaptarea rapidă la presiunea selectivă exercitată de utilizarea antibioticelor [12]. Inițial, gena *Mef (A)* a fost identificată în *Streptococcus pyogenes*, în timp ce gena *MefE* a fost descoperită în *Streptococcus pneumoniae*. Deși proveneau din specii diferite, cele două gene prezintă o structură practic identică, motiv pentru care au fost adesea considerate împreună și denumite colectiv *Mef (A)* [22]. În prezent, gena *Mef (A)* a fost identificată într-o gamă mult mai largă de bacterii, atât gram-pozitive, cât și gram-negative. Printre bacteriile gram-pozitive care o posedă se numără *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus salivarius*, precum și *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Micrococcus* și *Staphylococcus*. De asemenea, această genă a fost descoperită și în mai multe specii gram-negative, incluzând *Acinetobacter*, *Bacteroides* și *Neisseria*. Această răspândire extinsă reflectă mobilitatea genetică a determinantului de rezistență și sugerează un potențial semnificativ de propagare a rezistenței la macrolide între diferite specii bacteriene [11].

Gena *Msr(D)* se află în imediata vecinătate a genei *Mef(A)*, cele două funcționând într-un mod sinergic. Această proximitate genomică permite cooperarea lor în medierea efluxului macrolidelor, sporind eficiența mecanismului de rezistență bacteriană [11].

Proteina codificată de gena *Mef(A)* este alcătuită din 12 segmente transmembranare, în timp ce *Msr(D)* prezintă două domenii de legare a ATP-ului, caracteristice proteinelor din familia ABC. Împreună, aceste două gene formează un transportor de tip ABC, în care *Mef(A)* funcționează ca un canal responsabil de captarea și transportul macrolidelor, iar *Msr(D)* acționează ca o proteină

citoplasmatică care furnizează energia necesară pentru modificările conformaționale ale canalului în timpul transportului. Cu toate acestea, la anumite specii bacteriene, precum *Escherichia coli*, transportul macrolidelor se realizează prin transport secundar, neimplicând ATP, energia necesară fiind obținută prin gradientul de protoni [11, 31].

A fost demonstrat că funcționalitatea principală a sistemului de transport al macrolidelor, mediat de pompele ABC, depinde în mod preponderent de gena Msr(D). Astfel, în absența genei Mef(A), Msr(D) este capabilă să utilizeze canale alternative pentru expulzarea antibioticelor, menținând rezistența bacteriană. În schimb, deleția genei Msr(D) conduce la pierderea aproape completă a eficienței pompei. Prin urmare, Msr(D) se conturează ca factor esențial în mecanismul de rezistență la macrolide și reprezintă o țintă potențială pentru dezvoltarea strategiilor terapeutice menite să contracareze rezistența bacteriană [11].

Modificări enzimatice. La momentul actual, sunt cunoscute doar câteva enzime, care reprezintă ținta de atac a celulelor procariote asupra macrolidelor. Spre exemplu:

- Tioesteraza catalizează ultima reacție de formare a inelului lactonic al macrolidelor. Bacteriile au dezvoltat capacitatea să reverseze această reacție prin inactivarea hidrolitică, prin intermediul esterazelor [19].
- Fosfotransferaza este o enzimă care transporta gruparea γ -fosfat de pe GTP pe macrolide, astfel inactivându-le [10].
- Glicoziltransferaza este o enzimă prezentă în bacteriile producătoare de macrolide (*Streptomyces*) care participă la glicozilarea intracelulară a acestora, astfel inactivându-le. În momentul secreției lor extracelulare, macrolidele sunt reactivate cu ajutorul glicozidazelor. În mod dezavantajos, unele bacterii patogene au dobândit gene pentru glicoziltransferaze, astfel pot stopa antibioticele din a-și exercita efectul asupra ribozomilor bacterieni [5].

Un aspect deosebit de important de subliniat este faptul că situsul de legare ribozomal utilizat de macrolide nu este specific exclusiv acestei clase de antibiotice, ci reprezintă o regiune comună și pentru alte grupe de agenți antimicrobieni, precum lincosamidele și streptograminele de tip B. Această suprapunere a locului de legare are consecințe clinice și terapeutice semnificative, deoarece mecanismele de rezistență care intervin la nivelul ribozomului – prin metilarea situsului țintă sau prin modificări structurale similare – nu afectează doar eficacitatea unei singure clase, ci pot compromite concomitent acțiunea tuturor celor trei. În consecință, dezvoltarea rezistenței bacteriene la un antibiotic aparținând uneia dintre aceste grupe determină, în mod frecvent, apariția unei rezistențe încrucișate, ceea ce limitează considerabil opțiunile terapeutice disponibile și impune o gestionare mult mai atentă a tratamentului antiinfecțios. Astfel, înțelegerea acestor interacțiuni la nivel molecular are un rol esențial în elaborarea strategiilor de utilizare rațională a antibioticelor și în prevenirea răspândirii rezistenței multidrug [28].

Perspectivile macrolidelor

Utilizând cunoștințele cu specificul formării rezistenței împotriva macrolidelor, pot fi formate strategii cu scopul combaterii acestora. O posibilitate este de a proiecta derivați care evită recunoașterea de către proteinele de rezistență, dar își mențin afinitatea pentru ribozom. O altă abordare este utilizarea de inhibitori ai acestor proteine, ca adjuvanți ai antibioticelor existente – similar cu asocierea amoxicilinei cu sulbactam în terapia β -lactamică [10]. Întrucât atât schimbările ribozomale, cât și activitatea fosfotransferazei este dependent de gruparea hidroxil din regiunea A2058 a 23s ARNr, o cale de explorare cu scopul combaterii rezistenței ar fi acest moment. O perspectivă interesantă reprezintă crearea unor noi generații de macrolide care cu o legătura mai puternică la etapa formării inelului macrolactonic sau blocarea interacțiunii dintre esterază și macrolide, așadar acestea nu vor mai fi susceptibile la acțiunea acestor grup de enzime [10].

Mai mult de atât, studiile recente testează ideea de sintetizarea unor molecule hibrid prin combinarea a doi farmacofori, cum ar fi macrolidele și chinolonele, obținând așa numitele macrolone. Strategia data se arată a fi promițătoare în cazul rezistenței formate prin modificarea situsului de aderare a macrolidelor, deoarece chinolonele creează un situs nou de aderare, departe de poziția A2058 metilată, așa încât antibioticul își poate executa funcția [3].

Au fost obținute progrese semnificative în dezvoltarea unui nou macrolid, nafitromicina. Aceasta aparține clasei ketolidelor și se remarcă printr-un spectru extrem de larg de acțiune, incluzând eficacitate împotriva patogenilor care prezintă rezistență la telitromicină. Datorită mecanismului său unic de acțiune, capacității ridicate de penetrare în țesuturi și activității antimicrobiene extinse, nafitromicina reprezintă o completare valoroasă a arsenalului terapeutic împotriva infecțiilor bacteriene [1].

Există totuși paradigma dezvoltării rezistenței care zice că în anumite condiții selective, celulele bacteriene pot acumula mutații care le conferă capacitatea de a supraviețui în prezența agenților antimicrobieni. Totuși, menținerea acestor modificări genetice implică un cost biologic considerabil, manifestat prin reducerea vitezei de creștere și diminuarea competitivității în absența presiunii selective a antibioticelor. Pentru a evita acest dezechilibru metabolic și a-și restabili avantajul adaptativ, bacteriile pot elimina inserțiile genetice responsabile de rezistență atunci când se află într-un mediu lipsit de antibiotice. Prin urmare, o expunere moderată sau controlată la macrolide poate nu doar să limiteze apariția de noi mutații de rezistență în populațiile bacteriene, ci și să contribuie la scăderea proporției de celule care au dobândit deja mecanisme de rezistență [27]. Astfel, pe lângă prevenirea selecției de noi mutanți rezistenți, acest tip de strategie terapeutică poate diminua încărcătura bacteriană rezistentă, reducând impactul clinic al infecțiilor dificile de tratat și favorizând restabilirea echilibrului microbial în mediul gazdei. Această abordare

subliniază importanța optimizării dozelor și a duratei tratamentului cu macrolide, cu scopul de a combina eficacitatea antimicrobiană cu minimizarea riscului de dezvoltare și propagare a rezistenței bacteriene.

Studiile cu privire la metodele de combatere a rezistenței încă sunt în dezvoltare, însă cert este faptul că detaliile cunoscute cu privire la mecanismele de acțiune și rezistență, oferă o nișă vitală în identificarea răspunsurilor [10].

Concluzie

1. Macrolidele exercită un efect bacteriostatic prin blocarea formării lanțului polipeptidic la nivelul ribozomului, acționând în mod specific asupra canalului de ieșire a peptidei nascentă (NPET).
2. Administrând doze optime, macrolidele servesc în calitate de terapii antibacteriene extrem de eficiente, iar în doze suboptimale devin agenți imunomodulatori și antiinflamatori.
3. Terapia de lungă durată cu macrolide în doze mici evidențiază un potențial terapeutic important în bolile inflamatorii cronice, atât prin efectele antimicrobiene, cât și prin cele imunomodulatoare. Dezvoltarea unor macrolide lipsite de acțiune antibacteriană, dar cu rol imunoregulator, ar putea deschide noi perspective în managementul acestor afecțiuni.
4. Mecanismele de rezistență includ modificări ribozomale, activarea pompelor de eflux, modificări enzimatice și protecția ribozomială, ceea ce reduce eficiența terapeutică a macrolidelor.
5. Cunoașterea secvențelor de aminoacizi implicate în blocarea ribozomală și interacțiunea specifică dintre macrolide și ribozomi oferă perspective pentru dezvoltarea unor antibiotice de nouă generație.
6. Progresele în înțelegerea genomică și biochimică a acestor mecanisme pot ghida optimizarea structurală a macrolidelor existente și identificarea unor adjuvanți capabili să depășească rezistența bacteriană.

Bibliografie

1. Akshata Gore, A. H. (2025). Nafithromycin: advancements in antibiotic therapy against community-acquired pneumonia-resistant pathogens. *Pneumology - Reviews*.
2. Anne-Laure Prunier, H. N. (2005). Mutation of L4 Ribosomal Protein Conferring Unusual Macrolide Resistance in Two Independent Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus*. *Microbial drug resistance*, 18-20.
3. Cong-Xuan Ma, Y. L.-T.-T.-M.-P.-Z.-Y.-R.-T.-Z.-H. (2024). Synthetic macrolides overcoming MLSBK-resistant pathogens. *Cell Discovery*.

4. Davis AR, Gohara DW, Yap MNF. Sequence selectivity of macrolide-induced translational attenuation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(43):15379–15384. doi:10.1073/pnas.1410356111.
5. Dinos GP. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol*. 2017;174(18):2967–2983. doi:10.1111/bph. 13936.
6. Françoise Van Bambeke, Paul M. Tulkens (2001). Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *International Journal of Antimicrobial Agents* .
7. Fyfe C, G T. Resistance to macrolide antibiotics in public health pathogens. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6:10.
8. Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2008). Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 12-20.
9. Godinho, D. F. (2024). What do we know about macrolides immunomodulatory therapeutic potential in respiratory disease in 2023. *Pulmonology*, 30(6), 509–511.
10. Golkar T, Z. M. (2018). Look and Outlook on Enzyme-Mediated Macrolide Resistance. *Front Microbiol.*, 1942.
11. Iannelli Francesco, S. F.-D. (2018). Type M Resistance to Macrolides Is Due to a Two-Gene Efflux Transport System of the ATP-Binding Cassette (ABC) Superfamily. *Frontiers in Microbiology*.
12. Jose M. Munita, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*, 5th Edition(15).
13. Kannan K, K. P. (2014). The general mode of translation inhibition by macrolide antibiotics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111, 15958-15963.
14. Kannan K, V.-L. N. (2012). Selective protein synthesis by ribosomes with drug-obstructed exit tunnel. *Cell*, 151, 508-520.
15. Kiersten D. Lenz, K. E.-S. (2021). Macrolides: From Toxins to Therapeutics. *Toxins* 2021, 13(5).
16. Lewis, K. (2013). Platforms for antibiotic discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* , 12, 371-387.
17. Marks J, K. K. (2016). Context-specific inhibition of translation by ribosomal antibiotics targeting the peptidyl transferase center. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(43), 12150-12155.
18. Mikłasińska-Majdanik, M. (2021). Mechanisms of Resistance to Macrolide Antibiotics among *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics* , 10(11), 1406.
19. Morar M, P. K. (2012). Mechanism and diversity of the erythromycin esterase family of enzymes. *Biochemistry*, 51, 1740-1751.
20. Nur Asyura Nor Amdan, N. A. (2024). Understanding the evolution of macrolides resistance: A mini review. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 38, 368-375.

21. Patel, P. H., & Hashm, M. F. (2023). Macrolides. *StatPearls [Internet]*.
22. Ping Zhong, V. D. (2000). The role of efflux in macrolide resistance. *Drug Resistance Updates* , 325–329.
23. Pogonea Ina, B. A. (2024). Efectele imunomodulatoare și antiinflamatoare ale macrolidelor. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.*, 229-232.
24. Poudel AN, Z. S. (2023). The economic burden of antibiotic resistance: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 18.
25. Ramu H, V.-L. N. (2011). Nascent peptide in the ribosome exit tunnel affects functional properties of the A-site of the peptidyl transferase center. *Mol Cell*, 41, 321-330.
26. Roberts, M. (2004). Distribution of macrolide, lincosamide, streptogramin, ketolide and oxazolidinone (MLSKO) resistance genes in Gram-negative bacteria. . *Curr. Drug Targets Infect. Disord.*, 207-215.
27. Sephorah Zaman, M. F. (2007). Novel mutations in ribosomal proteins L4 and L22 that confer erythromycin resistance in Escherichia coli. *Molecular Microbiology* , 1039–1050.
28. Süleyman Durmaz, A. K. (2014). Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B Resistance Phenotypes in Staphylococcus Aureus . *Eur J Gen Med* 2014, 11(4), 217-220.
29. Tenson T, L. M. (2003). The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol*, 330, 1005-1014.
30. Tiphaine Gaillard, J. D. (2016). Macrolides and associated antibiotics based on similar mechanism of action like lincosamides in malaria. *Malaria Journal* .
31. W. Su, V. K. (2018). Ribosome protection by antiviotic resistance ATP-binding cassette protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 115(20), 5157-5162.
32. Wang Na, X. X. (2023). Novel mechanisms of macrolide resistance revealed by in vitro selection and genome analysis in Mycoplasma pneumoniae. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*.
33. Wang Shasha, J. K. (2021). Translational Attenuation Mechanism of ErmB Induction by Erythromycin Is Dependent on Two Leader Peptides. *Frontiers in Microbiology*.
34. Yalcin E, K. N. (2006). Effects of claritromycin on inflammatory parameters and clinical coniditons in children with bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther*, 31, 49-55.

LINCOSAMIDELE: ÎNTRE EFICACITATE CLINICĂ ȘI PROVOCĂRILE REZISTENȚEI BACTERIENE

Svetlana Latus, asist. univer.

Lucia Țurcan, dr. șt. med., conf. univer.

Anastasia Caracaș, asist. univer.

Eugenia Vasilache, asist. univer.

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat. Lincosamidele (lincomicină, clindamicină) reprezintă o clasă de antibiotice cu activitate predominant asupra bacteriilor Gram-pozitive și a unor agenți anaerobi, având în clindamicină cel mai important reprezentant utilizat clinic. Datorită proprietăților farmacocinetice favorabile, cu o biodisponibilitate de aproximativ 87% și o bună penetrare tisulară, clindamicina este indicată în infecții respiratorii, osoase, ale țesuturilor moi, în stomatologie, dar și ca alternativă la penicilină la pacienții alergici. Utilitatea sa se extinde și la tratamentul toxoplasmozei și pneumocistozei la pacienții cu SIDA, precum și la malarie, inclusiv în cazul tulpinilor de *Plasmodium falciparum* rezistente la alte terapii. Cu toate acestea, utilizarea clindamicinei este limitată de riscul de apariție a colitei pseudomembranoase asociate cu *Clostridium difficile*, ceea ce impune monitorizarea atentă a pacienților și aplicarea principiilor de stewardship antimicrobian. Rezistența bacteriană constituie o provocare majoră, fiind mediată prin mecanisme de metilare a ARNr 23S, inactivare enzimatică sau eflux activ, iar transmiterea plasmidică a genelor implicate (*ermA*, *ermC*, *linA*, *msrA*) facilitează răspândirea rapidă între tulpini. În pofida acestor limitări, clindamicina rămâne un antibiotic valoros, a cărui eficacitate justifică utilizarea în cazuri selectate, însă succesul terapeutic depinde de monitorizarea atentă a siguranței, reducerea riscului de suprainfecție și integrarea sa în strategii raționale de utilizare a antimicrobienelelor.

Cuvinte cheie: lincosamide; clindamicină; lincomicină; rezistență bacteriană.

Abstract. Lincosamides: between clinical efficacy and the challenges of bacterial resistance.

Lincosamides (lincomycin, clindamycin) represent a class of antibiotics with predominant activity against Gram-positive bacteria and certain anaerobes, among which clindamycin is the most widely used agent. Due to its favorable pharmacokinetic properties, including approximately 87% bioavailability and excellent tissue penetration, clindamycin is indicated for respiratory, bone, and soft tissue infections, in dentistry, and as an alternative to penicillin in allergic patients. It has also proven effective in the treatment of toxoplasmosis and pneumocystosis in HIV/AIDS patients, as well as in malaria, including *Plasmodium falciparum* strains resistant to other therapies. However, clindamycin use is limited by the risk of pseudomembranous colitis associated with *Clostridium difficile*, which requires careful patient monitoring and the application of antimicrobial

stewardship principles. Antimicrobial resistance represents a major challenge, mediated through mechanisms such as 23S rRNA methylation, enzymatic inactivation, and active efflux; plasmid-mediated transmission of resistance genes (*ermA*, *ermC*, *linA*, *msrA*) facilitates rapid dissemination among bacterial strains. Despite these limitations, clindamycin remains a valuable antibiotic whose efficacy justifies its use in carefully selected cases, provided that safety is closely monitored, the risk of superinfection is minimized, and its administration is integrated into rational antimicrobial use strategies.

Keywords: lincosamides; clindamycin; lincomycin; bacterial resistance.

Резюме. Линкозамиды: между клинической эффективностью и вызовами бактериальной резистентности. Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) представляют собой класс антибиотиков, обладающих активностью преимущественно в отношении грамположительных бактерий и некоторых анаэробов, среди которых клиндамицин является наиболее часто используемым представителем. Благодаря благоприятным фармакокинетическим свойствам, включая биодоступность около 87% и хорошее тканевое проникновение, клиндамицин применяется при инфекциях дыхательных путей, костей, мягких тканей, в стоматологии, а также как альтернатива пенициллину у пациентов с аллергией. Его эффективность также доказана при лечении токсоплазмоза и пневмоцистоза у пациентов с ВИЧ/СПИД, а также при малярии, включая штаммы *Plasmodium falciparum*, устойчивые к другим видам терапии. Однако применение клиндамицина ограничено риском развития псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, что требует тщательного мониторинга пациентов и внедрения принципов антимикробного stewardship. Антибактериальная резистентность является серьёзной проблемой, связанной с метилированием 23S рРНК, ферментативной инактивацией или активным эффлюксом; плазмидная передача генов (*ermA*, *ermC*, *linA*, *msrA*) способствует их быстрому распространению среди штаммов. Несмотря на данные ограничения, клиндамицин остаётся ценным антибиотиком, эффективность которого оправдывает применение в тщательно отобранных случаях, при условии строгого контроля безопасности, снижения риска суперинфекции и интеграции в рациональные стратегии применения противомикробных препаратов.

Ключевые слова: линкозамиды; клиндамицин; линкомицин; бактериальная резистентность;

Introducere: Lincosamidele au fost descoperite în 1962, când lincomicina a fost izolată din *Streptomyces lincolnensis*, prelevat dintr-un sol din Lincoln, Nebraska. În 1967, lincomicina a fost aprobată în Statele Unite pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii Gram-pozitive, însă utilizarea sa în medicina umană a rămas limitată. În 1970, FDA a aprobat clindamicina, un derivat

semisintetic cu activitate antimicrobiană superioară lincomicinei, cu un spectru mai larg, ce include stafilococi, streptococi, *S. pneumoniae*, bacterii anaerobe și chiar protozoare precum *Plasmodium* și *Toxoplasma*. Spre deosebire de lincomicină, clindamicina a devenit un antibiotic important în practica medicală umană, fiind totuși interzisă la animalele de fermă, dar utilizată la câini și pisici. Un alt derivat semisintetic, pirlimicina, a fost aprobat în SUA în 2000 și în Uniunea Europeană în 2001, având aplicații exclusiv veterinare. Ea este utilizată în special ca infuzie intramamară pentru tratamentul mastitei subclinice la bovine cauzate de stafilococi și streptococi. Totuși, pirlimicina este contraindicată la anumite specii, precum caii, iar la rozătoare mici poate provoca toxicitate severă [2, 25].

Iboxamicina este o lincosamidă sintetică cu spectru larg, activă atât pe bacterii Gram-pozitive, cât și Gram-negative. Asemenea clindamicinei, inhibă sinteza proteinelor prin legarea la subunitatea 50S a ribozomului, dar s-a dovedit mai puternică și concepută pentru a depăși mecanismele de rezistență uzuale (erm, cfr), inclusiv fenotipurile MLSB (macrolide-lincosamide-streptogramin B). Un alt derivat, cresomicina, cu structură macrobiciclică, amplifică efectele iboxamicinei. Ambele au toxicitate redusă in vitro, nu afectează eritrocitele sau mitocondriile și au fost eficiente în modele murine de sepsis cu agenți patogeni rezistenți. Datorită activității împotriva tulpinilor MRSA (Stafilococ auriu metilino-rezistent) multirezistente, inclusiv celor responsabile de infecții oculare severe, iboxamicina și cresomicina sunt considerați candidați promițători pentru dezvoltarea de noi terapii oftalmologice [1].

Astfel, istoria lincosamidelor reflectă o dezvoltare continuă de la lincomicină la derivați mai eficienți, cu aplicații diferențiate în medicina umană și veterinară. Dintre acestea, clindamicina este cel mai utilizat reprezentant, datorită proprietăților farmacocinetice favorabile și spectrului terapeutic extins. Totuși, utilizarea sa este asociată cu riscuri, precum colita pseudomembranoasă, și cu apariția rezistenței bacteriene de tip MLSB, ceea ce impune o monitorizare atentă și aplicarea principiilor de stewardship antimicrobian [2, 10, 19, 25]. Lucrarea își propune să sublinieze importanța monitorizării clinice și a implementării principiilor de stewardship antimicrobian, precum și necesitatea dezvoltării de noi derivați de lincosamide cu un profil de siguranță și eficacitate îmbunătățit.

Scopul a constatat în analiza eficacității clinice a lincosamidelor în tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii Gram-pozitive și anaerobe, precum și de evidențierea mecanismelor rezistenței bacteriene și riscurile asociate terapiei cu lincosamide.

Material și metode: S-a efectuat o analiza literaturii științifice privind structura, mecanismul de acțiune, spectrul antibacterian, proprietățile farmacocinetice, particularitățile utilizării clinice, reacțiile adverse și interacțiunile medicamentoase ale lincosamidelor. Au fost studiate surse bibliografice internaționale și naționale din baze de date Pubmed, Google scholar,

inclusiv articole din reviste indexate, manuale de farmacologie clinică și ghiduri de tratament. Analiza a vizat publicații apărute în perioada 2000–2025, fiind evaluate în total 25 de lucrări științifice.

Rezultate și discuții: Lincosamidele, în special clindamicina, rămân antibiotice cu utilitate clinică importantă datorită spectrului lor de acțiune asupra bacteriilor Gram-pozitive și a unor agenți anaerobi. Totuși, utilizarea lor este limitată de riscul de apariție a colitei pseudomembranoase și de dezvoltarea rezistenței bacteriene de tip MLSB. Aceasta ridică o provocare majoră pentru practica medicală, întrucât impune o abordare prudentă a prescrierii și monitorizării terapiei.

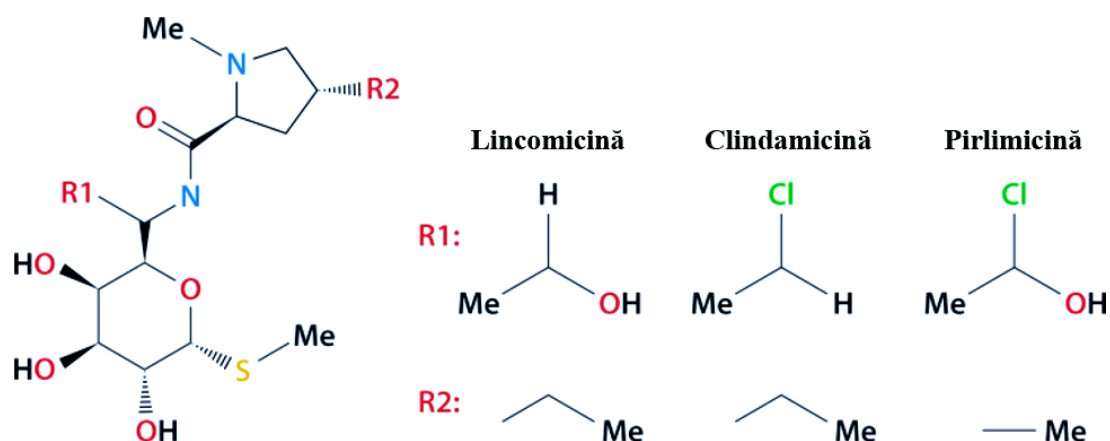


Fig. 1. Structurile chimice ale lincosamidelor [25].

Analiza datelor farmacocinetice și farmacodinamice confirmă avantajele clindamicinei privind biodisponibilitatea și penetrarea tisulară, ceea ce justifică utilizarea sa în infecții severe ale aparatului respirator, osos și țesuturilor moi. Totuși, aceste beneficii trebuie evaluate atent în raport cu profilul de siguranță, mai ales la pacienții spitalizați, la care riscul de suprainfecție cu *Clostridium difficile* este semnificativ.

Rezistența antimicrobiană constituie cea mai gravă problemă actuală. Mecanismele de metilare a ARNr 23S și genele plasmidice implicate în rezistența MLSB indică faptul că transmiterea rezistenței între tulpini bacteriene este un proces rapid și greu de controlat. Din acest motiv, lincosamidele trebuie rezervate cazurilor bine selectate și integrate în strategiile de stewardship antimicrobian.

Caracteristica lincosamidelor. Lincosamidele sunt o clasă mică, deși importantă de antibiotice, cu acțiune predominant asupra bacteriilor Gram-pozitive și a unor bacterii anaerobi. Structura lor chimică constă dintr-un fragment de aminoacid (acid propil higric) și un fragment de zahăr (α -metiltiolincozamină, α -MTL). Toți derivații semisintetici din această clasă provin din produsul natural lincomicină. Dintre un număr mare de derivați de lincosamide raportați până în prezent, clindamicina, analogul clorurat al lincomicinei, este singura lincosamidă semisintetică care este în uz clinic, accentuând astfel și mai mult nevoia de informații structurale care pot duce

la dezvoltarea de noi lincosamide [15]. Ambele antibiotice sunt bacteriostatice și inhibă sinteza proteinelor în bacteriile sensibile. Ele pot fi chiar bactericide la concentrațiile mai mari care pot fi atinse *in vivo*. [20]

Spectru de acțiune. Microorganismele Gram-pozitive (de exemplu: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* și *Streptococcus viridans*) sunt sensibile la lincomicină și clindamicină. Pe de altă parte, microorganismele Gram-negative (de exemplu: *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp*) sunt în general rezistente la lincomicină și clindamicină. Printre bacteriile anaerobe, *Clostridium tetani* și *Clostridium perfringens* sunt sensibile la clindamicină, dar unele tulpini de *C. perfringens* și tulpini de *C. sporogenes*, *C. tertium*, *C. bifermentans*, *C. novyi*, *C. ramosum* și *C. sordelli* pot fi rezistente la clindamicină. *Clostridium difficile* este acum recunoscut ca un agent patogen nosocomial major. Infecția cu *C. difficile* este observată aproape exclusiv ca o complicație a terapiei cu antibiotice și este observată în special în cazul clindamicinei și cefalosporinelor de a treia generație [7, 9]. Valorile concentrației minime inhibitorii (CMI) au fost obținute într-un număr de studii folosind diferite seturi de tulpini și izolate clinice și diferite abordări experimentale (tab 1). Acest lucru se reflectă în diferite dimensiuni ale intervalelor CMI; datele disponibile sunt doar pentru orientare generală [19].

Farmacocinetica. Proprietățile farmacocinetice ale antibioticelor se bazează în principal pe structura lor chimică, care influențează în mod decisiv biodisponibilitatea, timpul de înjumătățire, penetrarea tisulară, distribuția, metabolismul și eliminarea. Clindamicina poate fi administrată pe cale intravenoasă (IV) în cazul infecțiilor sistemice, însă este posibilă și administrarea pe cale orală (PO), deoarece medicamentul prezintă o absorbție rapidă și extensivă din tractul gastrointestinal, cu o biodisponibilitate de aproximativ 87% (valoare estimată de $87,6\% \pm 0,09$ într-un studiu de farmacocinetică populațională). Se menționează că biodisponibilitatea observată la subiecți sănătoși și la pacienți cu sindrom de imunodeficiență dobândită (SIDA) a variat între 53 și 75%. La adulți, după administrarea unei doze standard de 150 mg PO, se atinge o concentrație serică maximă medie a clindamicinei de 2,5 $\mu\text{g/mL}$ în decurs de 45 de minute. Se pare că clindamicina poate fi transportată atât prin difuzie pasivă, cât și prin intermediul transportorilor de nucleozide. Această concluzie se bazează pe capacitatea clindamicinei de a concura cu adenzina pentru captarea în fagocite (tab.2) [2, 8].

Concentrații serice ridicate de clindamicină sunt atinse în țesutul osos, lichidul sinovial, lichidul peritoneal, lichidul pleural, sputa și puroi. Următoarele concentrații concomitente ale medicamentului au fost raportate în comparație cu compartimentul sanguin: în țesutul osos 40%

(20–75%), în lichidul sinovial 50%, în lichidul peritoneal 50%, în lichidul pleural 50–90%, în spută 30–75%, iar în puroi 30% [4].

Tabelul 1. Efectul lincosamidelor asupra unor bacterii patogene [19 cu propriile modificări].

AGENT PATOGEN		Concentrația minimă inhibitorie (μg/ml)	
		LINCOMICINĂ	CLINDAMICINĂ
A E R O B E	Bacterii Gram pozitive		
	<i>Bacillus anthracis</i>	0.25–8.0	0.25–5.0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2–3.2	0.04–1.6
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.01–0.8	0.002–0.1
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.04–0.8	0.01–0.2
	<i>Streptococcus viridans</i>	0.02–1.0	0.005–0.2
	Bacterii Gram negative		
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	8-64	0.5-4.0
	<i>Neisseria meningitis</i>	>32	4
Facultativ anaerobe	Bacterii Gram pozitive		
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.4–1.8	0.1–0.2
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.1–0.2	0.02–0.1
	Bacterii Gram negative		
	<i>Campylobacter jejuni</i>		0.125 - 2
	<i>Escherichia coli</i>	1.000	64
	<i>Haemophilus influenzae</i>	4–16	0.5–16.0
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	125
	<i>Proteus vulgaris</i>	1.000	250
	<i>Salmonella schottmuelleri</i>	125	64
A N A E R O B E	Bacterii Gram pozitive		
	<i>Clostridium perfringens</i>		0.06–2
	<i>Clostridium species</i>		<0.03–4
	<i>Peptostreptococcus sp.</i>		0.06– >128
	Bacterii Gram negative		
	<i>Bacteroides caccae</i>		0.25– >128
	<i>Bacteroides fragilis</i>		0.03– >128
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>		0.5– >128
	<i>Bacteroides uniformis</i>		0.5– >128
	<i>Bacteroides vulgatus</i>		0.06– >128
	<i>Fusobacterium sp.</i>		0.25– >128
	<i>Prevotella sp.</i>		<0.03– >128
	<i>Veillonella sp.</i>		<0.03– >128

Studii recente in vitro, efectuate pe microsomi hepatici și intestinali umani, au indicat că clindamicina este oxidată predominant de enzima de fază I citocrom P450 (CYP)3A4, cu o contribuție minoră din partea enzimei de fază I CYP3A5, ducând la formarea metaboliților menționați anterior. La adulții sănătoși, clearance-ul hepatic al medicamentului (CL) este de

aproximativ 0,3–0,4 L/h/kg. Deoarece clindamicina are un raport scăzut de extracție hepatică, CL scade atunci când clearance-ul intrinsec hepatic și concentrația liberă se reduc[2, 24].

Tabelul 2. Distribuția clindamicinei în organism [8].

Organ/țesutul	Concentrare locală
Saliva	Similar cu concentrația serică
Spută	3,2–4,7 mg/ml 2 ore după o doză orală de 300 mg
Lichidul pleural	3,9–9,3 mg/ml 1–2 ore după o doză de 150 mg oral și 2 ore după o doză de 600 mg i.v., respectiv
Sucul gastric	de 1,5–2 ori concentrația serică după o singură doză de 300 mg clindamicină i.v.
Bilă	de 2-3 ori concentrația serică după 600 mg clindamicină i.v. în neobstrucționate căile biliare
Gastric și intestinal mucoasa, apendix	Mucoasa gastrică: asemănătoare cu sucul gastric. Mucoasa intestinală: 9,69 mg/g sau de 1,2 ori concentrația serică după o doză de 600 mg i.v. Apendix: 7,2 mg/g la copii după o singură doză de clindamicină 10 mg/kg i.v.
Lichidul peritoneal și ascitic	7,7 mg/ml la copii după o singură doză de clindamicină 10 mg/kg i.v.
Lichidul pelvin	4,3 mg/ml la 1 h după 600 mg clindamicină i.v.;
Trompele uterine	1,4 mg/ml 1,5–5 ore după 300 mg clindamicină i.m. 0,4 mg/ml 2 ore după 150 mg clindamicină orală
Prostată	1,7 mg/mg 1–2 ore după 150 mg clindamicină orală
Spermă	2,6 mg/mg 1–2 ore după 150 mg clindamicină orală
Uter (miometrul)	1,5 mg/ml 3 h după 300 mg clindamicină i.m. 0,4 mg/ml 2 ore după 150 mg oral clindamicină
Exudatul plăgii	4,5 mg/ml aproape constant de la 1 la 5,5 ore după 300 mg clindamicină i.v. la fiecare 6 ore
Osul și lichidul sinovial	0,40 +/-0,30 ori concentrația serică 1 h după 300 mg clindamicină i.m.
Lichidul cefalorahidian	Penetrare slabă, chiar și cu meninge inflamate. La bolnavii de SIDA, LCR clindamicină concentrații de 0,091–0,429 mg/ml au fost atinse după o singură doză de 1200 mg clindamicină i.v. Aceste niveluri sunt suficiente pentru tratarea cerebrală toxoplasmoza.

După metabolizarea hepatică și în decurs de 24 de ore de la administrare, doar aproximativ 10% dintr-o doză orală de clindamicină este excretată în urină sub formă de medicament activ și metaboliți, ~3,6% în fecale, restul fiind excretat sub formă de metaboliți inactivi. Timpul de înjumătățire biologică ($T_{1/2}$) la adulții sănătoși cu funcție renală normală este de aproximativ 2-3 ore. $T_{1/2}$ poate fi prelungit la pacienții cu disfuncție hepatică sau renală moderată până la severă,

dar nu se recomandă o ajustare specifică a dozei. Ajustarea dozei și monitorizarea sunt recomandate numai la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau insuficiență hepatică, dar nu există ghiduri specifice pentru clindamicina. Deoarece clindamicina este eliminată hepatic, ajustarea pentru disfuncția renală nu este, în general, necesară [3, 4].

Mecanismul de acțiune. Lincosamidele își manifestă activitatea antibacteriană prin inhibarea biosintezei proteinelor bacteriene, prin legarea cu peptidil transferază al subunității ribozomale 50S și interferând cu inițierea lanțului peptidic (fig.2) [25]. Structurile cristaline ale subunităților ribozomale 50S ale *Deinococcus radiodurans*, *Haloarcula marismortui*, *Escherichia coli* și *Staphylococcus aureus* în complex cu lincomicina A sau clindamicină au indicat că sunt legate în despicarea site-lui A al centrului peptidil transferazei prin formarea unei rețele de legături de hidrogen cu ARNr 23S. În structura complexă a subunității ribozomale *S. aureus* 50S cu lincomicina A, trei grupări hidroxil (2-OH, 3-OH, 4-OH) interacționează cu ARNr 23S. Mai mult decât atât, fragmentul propil-prolină interacționează cu ARNr prin interacțiunile van der Waals și iese spre t-ARN-ul site-ul A. Astfel, acești compuși dereglează legarea aminoacil-ARNt la site-ul A ribozomal. O analiză spectroscopică RMN și un experiment de amprentă chimică a sugerat, de asemenea, că clindamicina se leagă mai întâi de site-ul A ribozomal și apoi se deplasează lent spre site-ul P ribozomal [16].

S-a observat că lincosamidele au arătat, în general, o afinitate puțin mai mică pentru ținta ribozomului 70S decât eritromicina, dar au afișat o activitate antibiotică generală semnificativ bună. Constantele de disociere pentru legarea strânsă a lincomicinei și clindamicinei au fost estimate a fi 5×10^6 și, respectiv, 8×10^6 M. Lucrările anterioare privind interacțiunile puternice ale lincomicinei au dat naștere la concluzia că lincomicina și streptogramina A interacționează doar cu ribozomii liberi și subunitățile 50S și blochează primele runde de formare a legăturilor peptidice înainte de formarea polizomului, în timp ce eritromicina și streptogramina B se leagă și blochează elongarea ribozomului [21].

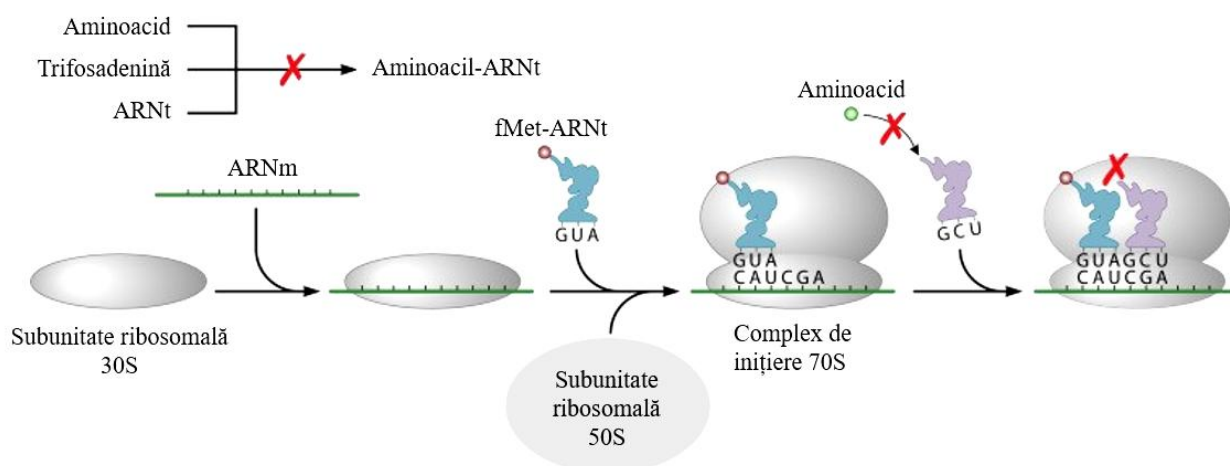


Fig. 2. Reprezentare schematică a mecanismului de acțiune al lincosamidelor [25].

Aplicarea clinică. Lincosamidele sunt utilizate terapeutic în special în situațiile în care se anticipează efecte sinergice ale unei microflore mixte, anaerobe și aerobe (în special în infecțiile osoase și articulare, în profilaxia infecțiilor intraabdominale postoperatorii, în infecțiile stomatologice, în sepsisul anaerob, precum și în infecțiile cutanate și ale mucoaselor).

Lincomicina și clindamicina reprezintă, de asemenea, o alternativă utilă la penicilină și derivații acesteia în tratamentul infecțiilor tractului respirator superior la pacienții alergici la penicilină. Comparativ cu lincomicina, clindamicina este foarte eficientă în tratamentul toxoplasmozei și pneumocistozei la pacienții cu SIDA. De asemenea, clindamicina și unii dintre derivații săi par promițători în tratamentul malariei cauzate de *Plasmodium falciparum*, inclusiv al tulpinilor care au dezvoltat rezistență la clorochină, sulfonamide și pirimetamină [1, 5, 10, 18, 22].

Reacțiile adverse. Clindamicina este un medicament prescris pe scară largă de mulți profesioniști din domeniul sănătății, inclusiv medici de familie, interniști, specialiști în boli infecțioase, medici din departamentele de urgență și practicieni avansați. Toți lucrătorii din domeniul sănătății care prescriu acest agent trebuie să monitorizeze pacientul pentru modificări ale frecvenței scaunelor, apariția colitei și rezoluția simptomelor. Clindamicina este cunoscută pentru capacitatea sa de a provoca colită cu *Clostridium*, ceea ce prelungește durata spitalizării și crește costurile medicale. Dacă apare diaree, gestionarea adecvată a reechilibrării hidro-electrolitice este esențială la acești pacienți. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să limiteze durata terapiei cu clindamicină și să se abțină de la prescrierea empirică a acestui agent. Ghidurile comune elaborate de SHEA/IDSA/APIC sugerează că clindamicina și un alt antibiotic joacă un rol semnificativ în dezvoltarea colitei asociate *Clostridium difficile* (CDAD). Prin urmare, clinicienii trebuie să acorde prioritate practicilor de stewardship antimicrobian pentru a reduce riscul de CDAD. Gestionarea terapiei cu clindamicină va beneficia de eforturile unei echipe interprofesionale de îngrijire a sănătății, care include medicii prescriptori, practicienii avansați, specialiștii, personalul de nursing și farmaciștii, toți coordonându-și activitatea și implicându-se într-o comunicare deschisă despre caz și monitorizarea medicamentului, cu scopul optimizării rezultatelor clinice ale pacientului (tab.3) [11, 14, 17].

Rezistența. Rezistența la preparatele antimicrobiene reprezintă o problemă de sănătate publică, actualmente fiind o amenințare majoră pentru sănătatea globală, ducând la creșterea mortalității și la sporirea costurilor de asistență medicală [12]. Mecanismele majore ale rezistenței la antibiotice includ transformarea enzimatică, modificarea țintei moleculare, sechestrarea medicamentului, efluxul activ din interiorul celulei și, dimpotrivă, prevenirea intrării compusului în celulă. Rezistența apare fie pasiv, ca urmare a mecanismelor înnăscute preexistente, fie activ prin achiziția de material genetic nou prin intermediul elementelor genetice mobile, cum ar fi plasmidele sau transpozoni [23].

Principalul tip de rezistență la lincomicină și clindamicină este rezistența care conferă unui microorganism sensibil rezistență concomitentă la macrolide, lincosamide și streptogramina B (rezistența MLSB). Acest tip de rezistență este asociat cu gene ce codifică metiltransferaze care modifică situsul-țintă comun al macrolidelor și lincosamidelor, respectiv ARN-ul ribozomal 23S (de exemplu, genele ermA și ermC). Expresia rezistenței MLSB la cocci Gram-pozitivi poate fi constitutivă sau inductibilă. Inducerea rezistenței MLSB variază în funcție de specie, iar la majoritatea speciilor Gram-pozitive eritromicina este un inductor mai eficient decât clindamicina. [6]

Tabelul 3. Reacțiile adverse lincosamidelor [11]

Localizarea și tipul reacției adverse	Simptomele
Tractul gastrointestinal	dureri abdominale, diaree, greață, vărsături, colită pseudomembranoasă (mai frecventă la clindamicină)*
Hipersensibilitate	erupție cutanată, roșeață a pielii, mâncărime
Reacții hematologice	neutropenia se poate manifesta cu dureri în gât sau febră, trombocitopenia se poate manifesta cu sângerări sau hemoragii neobișnuite
Sarcină, alăptare, nou-născut	Clindamicina se poate concentra în ficatul fătului. Fosfatul de clindamicină pentru injecție conține alcool benzilic, care este asociat cu dezvoltarea sindromului de asfixie fatală la nou-născuți. Nu s-au detectat reacții adverse în timpul alăptării.
Analgezice opioide	depresie respiratorie până la apnee
Medicamentele antidiareice care conțin caolin și atapulgat	reduc absorbția lincosamidelor în tractul gastrointestinal, intervalele necesare de 3-4 ore între administrările
Cloramfenicol sau macrolide	antagonism

* Colita pseudomembranoasă poate apărea atât în timpul administrării de clindamicină, cât și la 2-3 săptămâni după terminarea tratamentului. Administrarea intravenoasă rapidă a medicamentului poate duce la dezvoltarea insuficienței ventriculare stângi acută și la scăderea tensiunii arteriale, stop cardiac.

Stafilococii pot manifesta rezistență la lincosamide și prin inactivare enzimatică. Inactivarea (rezistența) lincosamidelor la *Staphylococcus aureus* se bazează pe transformarea catalizată de produsul enzimatic al genelor linA, și anume 3-lincomicin 4-clindamicin O-nucleotidiltransferaza.

Al treilea mecanism de rezistență la clindamicină implică efluxul activ al antibioticului din spațiul periplasmatic. Acest fenomen apare în special la bacteriile Gram-negative. La stafilococi a fost descrisă gena msrA, care codifică proteina responsabilă de efluxul activ al acestor antibiotice.

Prevalența genelor implicate în rezistența MLSB la tulpinile metilino-rezistente de *S. aureus* poate varia între țări. În Republica Cehă, genele ermC și ermA reprezintă cei mai frecvenți determinanți ai rezistenței MLSB, în timp ce gena msrA, ce codifică proteina responsabilă de excreția activă a macrolidelor și streptograminelor (dar nu a lincosamidelor) este mai rar întâlnită.

Gena *linA*, al cărei produs proteic modifică și inactivează exclusiv antibioticele din clasa lincosamidelor, este chiar mai puțin frecventă. [9,10, 12, 19, 23]

Rezistența la lincomicină în izolatele clinice de stafilococi și streptococi a fost raportată de câteva decenii. Această rezistență este mediată de plasmide și codificată pe transpozoni. [13] Plasmidele care mediază rezistența la lincomicină la streptococi și stafilococi prezintă o similaritate structurală ridicată, ceea ce sugerează posibilitatea transferului facil între tulpinile acestor specii [6]. Această rezistență este mediată plasmidic și este codificată pe transpozoni. Rezistența rezultă din inducerea unei enzime care este în mod normal reprimată. ARN-ul metilat se leagă de medicamentele de tip lincomicină mai puțin bine decât ARN-ul nemetat. Inducerea rezistenței variază în funcție de specie, iar la majoritatea speciilor Gram-pozitive, eritromicina este un inductor de rezistență mai eficient decât clindamicina. Plasmidele care mediază rezistența la lincomicină la streptococi și stafilococi sunt foarte similare din punct de vedere structural, indicând faptul că ar fi putut fi transferate ușor între tulpinile acestor specii [13].

Concluzii.

1. Lincosamidele reprezintă o clasă de antibiotice cu eficacitate demonstrată împotriva infecțiilor produse de bacterii Gram-pozitive și anaerobe.
2. Clindamicina este principalul reprezentant clinic, apreciat pentru proprietățile farmacocinetice și spectrul terapeutic extins.
3. Riscul de colită pseudomembranoasă și emergența rezistenței bacteriene limitează utilizarea pe termen lung și impun monitorizare strictă.
4. Implementarea măsurilor de stewardship antimicrobian este esențială pentru menținerea eficacității clinice a acestei clase de antibiotice.
5. Direcțiile viitoare de cercetare ar trebui să se concentreze pe dezvoltarea de noi derivați de lincosamide cu profil de siguranță îmbunătățit și rezistență bacteriană redusă.

Bibliografia.

1. André C, Wu KJY, Myers AG, Bispo PJM. Synthetic lincosamides iboxamycin and cresomycin are active against ocular multidrug-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying *erm* genes. *J Glob Antimicrob Resist*. 2024 Dec;39:144-8.
2. Armengol Álvarez L, Van de Sijpe G, Desmet S, et al. Ways to improve insights into clindamycin pharmacology and pharmacokinetics tailored to practice. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(5):701. doi:10.3390/antibiotics11050701.
3. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015 Nov;35(11):1052-62. doi:10.1002/phar.1649. PMID: 26598097.

4. Bouazza N, Pestre V, Jullien V, et al. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Dec;74(6):971-7. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04292.x. PMID: 22486719; PMCID: PMC3522810.
5. Cervelli MJ, Russ GR. Principles of drug therapy, dosing, and prescribing in chronic kidney disease and renal replacement therapy. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2010:871-93.
6. Doktor SZ, Shortridge VD, Beyer JM, Flamm RK. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;49:47.
7. Freeman J, Wilcox MH. Antibiotics and *Clostridium difficile*. *Microbes Infect*. 1999;1:377-84.
8. Grayson ML, Crowe SM, et al. *Kucers' The use of antibiotics*. 6th ed. 2010.
9. Hawkins PA, Law CS, Metcalf BJ, et al. Cross-resistance to lincosamides, streptogramins A and pleuromutilins in *Streptococcus agalactiae* isolates from the USA. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:1886–92. doi:10.1093/jac/dkx077.
10. Huzum B, Aprotosoiaie AC, Alexa O, et al. Antimicrobials in orthopedic infections: overview of clinical perspective and microbial resistance. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Dec 2;60(12):1988. doi:10.3390/medicina60121988. PMID: 39768868; PMCID: PMC11728363.
11. Kukes VG, editor. *Klinicheskaya farmakologiya* [Clinical pharmacology]. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 1056 p. Russian. ISBN 978-5-9704-2714-9.
12. Latus S, Covalschi T, Țurcan L. Rezistența microbiană la preparatele antibacteriene în spitalul clinic municipal Valentin Ignatenco, anul 2023. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, Ed. 4; 16-18 oct 2024; Chișinău, Republica Moldova. 2024. p. 62. ISSN 2345-1467.
13. Loeza-Lara PD, Soto-Huipe M, Baizabal-Aguirre VM, et al. *Plasmid*. 2004;52:48.
14. Luchian I, Goriuc A, Martu MA, Covasa M. Clindamycin as an alternative option in optimizing periodontal therapy. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jul 4;10(7):814. doi:10.3390/antibiotics10070814. PMID: 34356735; PMCID: PMC8300806.
15. Matzov D, Eyal Z, Benhamou RI, et al. Structural insights of lincosamides targeting the ribosome of *Staphylococcus aureus*. *Nucleic Acids Res*. 2017 Sep 29;45(17):10284-92. doi:10.1093/nar/gkx658.
16. Mori T, Abe I. Lincosamide antibiotics: structure, activity, and biosynthesis. *Chembiochem*. 2024 Mar 15;25(6):e202300840. doi:10.1002/cbic.202300840. PMID: 38165257.
17. Murphy PB, Bistas KG, Patel P, et al. Clindamycin. [Updated 2024 Feb 28]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
18. Pradillo-Gallego D, Manzano-Moreno FJ, Ocaña-Peinado FM, Olmedo-Gaya MV. Effects of clindamycin and amoxycillin as prophylaxis against early implant failure: double-blinded

- randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2024 Nov 16;28(12):643. doi:10.1007/s00784-024-06050-1. PMID: 39548015.
19. Rezanka T, Spizek J, Sigler K. Medicinal use of lincosamides and microbial resistance to them. *Anti-Infect Agents Med Chem*. 2007;6(2):133-44. doi:10.2174/187152107780361670.
 20. Spizek J, Rezanka T. Lincomycin, clindamycin and their applications. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2004 May;64(4):455-64. doi:10.1007/s00253-003-1545-7.
 21. Verdier L, Bertho G, Gharbi-Benarous J, Girault JP. Lincomycin and clindamycin conformations: a fragment shared by macrolides, ketolides and lincosamides determined from TRNOE ribosome-bound conformations. *Bioorg Med Chem*. 2000;8:1225–43.
 22. Weber VR. *Klinicheskaya farmakologiya* [Clinical pharmacology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 784 p. Russian. ISBN 978-5-9704-6909-5. doi:10.33029/9704-6909-5-KFU-2023-1-784.
 23. Wright GD, Sutherland AD. New strategies for combating multidrug-resistant bacteria. *Trends Mol Med*. 2007;13(6):260–7. doi:10.1016/j.molmed.2007.04.004.
 24. Wynalda MA, Hutzler JM, Koets MD, Podoll T, Wienkers LC. In vitro metabolism of clindamycin in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Dispos*. 2003;31:878–87. doi:10.1124/dmd.31.7.878.
 25. Yang Y, Xie S, He F, et al. Recent development and fighting strategies for lincosamide antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2024 Jun 13;37(2):e0016123. doi:10.1128/cmr.00161-23. PMID: 38634634; PMCID: PMC11237733.

ANSAMICINELE - PROGRESE RECENTE ȘI PERSPECTIVE DE VIITOR

Tatiana Chiriac, asist. univ.

Ina Pogonea, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat. Introducere. Odată cu descoperirea proprietăților antibacteriene ale rifamicinei B în 1959, ansamicinele au devenit o clasă semnificativă de compuși bioactivi naturali, revoluționând tratamentul tuberculozei rezistente la medicamente și evidențiind necesitatea terapiei combinate pentru a preveni dezvoltarea rapidă a rezistenței. **Materiale și metode.** Au fost analizate mai multe publicații științifice și științifico-didactice care oferă informații despre tratamentele medicamentoase actuale cu antibiotice din grupul ansamicinelor. Ca surse, au fost utilizate publicații naționale și internaționale accesate prin intermediul platformelor online PubMed și Google Scholar. **Rezultate.** Au fost identificate 42 surse ce relevă informații actuale referitor la particularitățile farmacoterapeutice ale medicamentelor din grupul ansamicinelor și strategii de cercetare. **Concluzii.** Ansamicinele continuă să fie o clasă valoroasă de medicamente, cu aplicabilități extinse în tratamentele: antibacterian, antitumoral și antiviral.

Cuvinte cheie: ansamicine, rifampicină, rifabutină, rifapentină, rifaximină.

Summary. Ansamycins – recent advances and future perspectives. Introduction. Since the discovery of the antibacterial properties of rifamycin B in 1959, ansamycins have become a significant class of natural bioactive compounds, revolutionizing the treatment of drug-resistant tuberculosis and highlighting the need for combination therapy to prevent the rapid development of resistance. **Materials and Methods.** Several scientific and didactic publications providing information on current drug treatments with antibiotics from the ansamycin group were analyzed. National and international publications accessed through the PubMed and Google Scholar platforms were used as sources. **Results.** A total of 46 publications were identified, providing up-to-date information on the pharmacotherapeutic features of drugs from the ansamycin group and ongoing research strategies. **Conclusions.** Ansamycins continue to represent a valuable class of drugs with broad applications in antibacterial, antitumor, and antiviral therapies.

Keywords: ansamycins, rifampicin, rifabutin, rifapentine, rifaximin.

Резюме. Ансамицины – последние достижения и перспективы на будущее. Введение. С открытием в 1959 году антибактериальных свойств рифамицина В ансамицины стали значимым классом природных биоактивных соединений, революционизировав лечение лекарственно-устойчивого туберкулёза и подчеркнув необходимость комбинированной терапии для предотвращения быстрого развития резистентности. **Материалы и методы.** Были проанализированы несколько научных и учебно-методических публикаций,

содержащих информацию о современных лекарственных препаратах из группы ансамицинов. В качестве источников использовались национальные и международные публикации, доступные через платформы PubMed и Google Scholar. **Результаты.** Было выявлено 46 публикаций, содержащих актуальную информацию о фармакотерапевтических особенностях препаратов группы ансамицинов и стратегиях исследований. **Выводы.** Ансамицины продолжают оставаться ценным классом лекарственных средств с широким спектром применения в антибактериальной, противоопухолевой и противовирусной терапии.

Ключевые слова: ансамицины, рифампицин, рифабутин, рифапентин, рифаксимин.

Introducere. La mijlocul anilor '60, erau disponibile mai mult de 30 de antibiotice, iar această cifră a crescut la peste 60 până la sfârșitul anilor '70. În 2019, estimările arată că existau în jur de 180 de antibiotice aprobate pentru utilizare [41].

Această creștere continuă a numărului de antibiotice reflectă atât dezvoltarea de noi clase de antibiotice, cât și diversificarea formelor acestora [2].

Totuși, este important să subliniem că o parte din aceste antibiotice pot fi variante sau combinații ale aceluiași substanțe active și nu toate sunt disponibile pe scară largă sau în toate regiunile lumii [17].

Odată cu descoperirea proprietăților antibacteriene ale rifamicinei B în 1959, antibioticele ansamicinice au devenit o clasă semnificativă de compuși bioactivi naturali [12].

Descoperirea rifampicinei a reprezentat un moment semnificativ în tratamentul tuberculozei începând cu anii 1960. Cu toate acestea, similar cu alte terapii pentru tuberculoză, s-a constatat rapid că utilizarea monoterapiei cu rifampicină a condus la dezvoltarea rapidă a rezistenței [11].

Rifampicina a fost inițial studiată ca antiviral, dar nu a progresat din studiile de laborator [28].

În anii '60, au fost publicate mai multe rapoarte de caz și s-au efectuat studii in vitro privind terapiile combinate ce implicau rifampicina și alte antibiotice totuși, s-au realizat foarte puține studii clinice prospective umane în acea perioadă [29].

Scopul articolului este de a analiza principalele progrese realizate în studiul ansamicinelor, de la descoperirea lor până în prezent, și de a evidenția perspectivele actuale și viitoare de cercetare privind utilizarea acestora în tratamente antibacteriene, antitumorale și antivirale.

Materiale și metode. Revizuirea a inclus peste 40 surse și a fost realizată pe baza literaturii științifice și științifico-didactice accesibile public, publicate până în 2024, cu includerea selectivă a surselor istorice esențiale pentru contextualizare. Căutările au fost efectuate în principal în bazele de date PubMed și Google Scholar, completate de manuale de farmacologie și ghiduri clinice relevante. Au fost luate în calcul studii preclinice și clinice, articole de sinteză, precum și ghiduri

și protocoale clinice. Criteriile de includere au vizat relevanța directă pentru mecanisme de acțiune, spectru antimicrobian, rezistență, utilizări clinice actuale sau emergente, forme farmaceutice și perspective de cercetare. Datele au fost extrase narativ și organizate tematic pe: structură chimică, mecanism de acțiune, rezistență, indicații clinice și direcții de dezvoltare.

Rezultate și discuții.

Structura chimică. Ansamicinele sunt antibiotice lipofile care difuzează ușor prin membrane [7]. Ele cuprind două inele aromatice (de naftalină, naftochinonă, benzen sau benzochinonă), conectate printr-un lanț lung (din latină „ansa”- mâner), care conferă un caracter rigid întregii molecule. Ansamicinele sunt o familie de antibiotice polyketide, care reprezintă metaboliți secundari produși de bacterii, ciuperci și plante. Mulți dintre acești compuși metabolici au o activitate biologică semnificativă și sunt utilizați în practica medicală ca antibiotice, antifungice, imunodepresive sau antitumorale [7].

Ansamicinele sunt subdivizate în funcție de structura aromatică în două tipuri: **naftalenice** (rifamicine, streptovaricina, naftomicina) și **benzochinonice** (geldanamicină, erbimicină, trienomicină). Ansamicinele naftalenice, exemplificate de rifamicine (fig.1), au demonstrat activități antimicrobiene marcate, în timp ce unele ansamicine benzochinonice au prezentat activități antitumorale remarcabile [9, 31].

Ansamicinele naftalenice. Rifamicinele, constituie o subclasă de ansamicine, compuși bacterieni macrociclici produși de *Streptomyces mediterranei*/*Nocardia mediterranea*/*Amycolatopsis mediterranei* [26, 30].

Primul antibiotic dezvoltat și important clinic din această clasă a fost rifampicina. Succesorii de succes au fost rifapentina, rifaximina și rifabutina [38].

2. Bacterii gram-pozitive (infecții sisteme):

- Pentru *Staphylococcus aureus* și *S. pyogenes*, toate rifamicinele testate au valori MIC mici → **activitate excelentă.**
- Rifaximina prezintă eficiență comparabilă sau chiar superioară, mai ales împotriva *S. aureus*.

3. Gram-negative (profilaxia meningitei):

- Rifampicina are o bună activitate împotriva *Neisseria meningitidis* și *H. influenzae* (MIC ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$).
- Celelalte rifamicine nu au fost testate sau nu sunt eficiente (date lipsă).

4. Clostridium difficile (colită pseudomembranoasă):

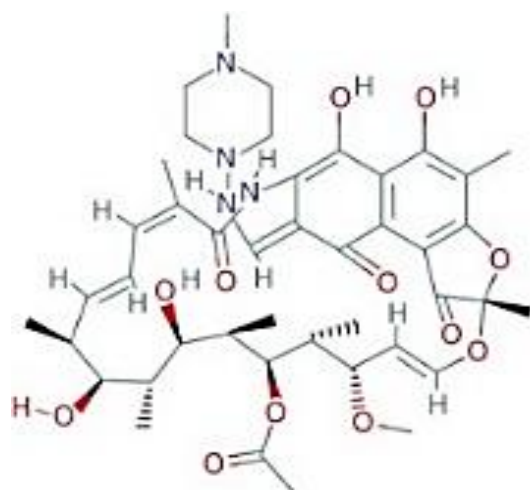
- Rifampicina are MIC50 extrem de mic ($<0,002$ $\mu\text{g/ml}$), dar MIC90 este mare (4 $\mu\text{g/ml}$), sugerând variație între tulpini.
- Rifaximina are MIC50 de 0,008 $\mu\text{g/ml}$, dar MIC90 de 256 $\mu\text{g/ml}$ – posibilă **rezistență dobândită** în unele tulpini.

5. Enterobacterii și alte bacterii enterice:

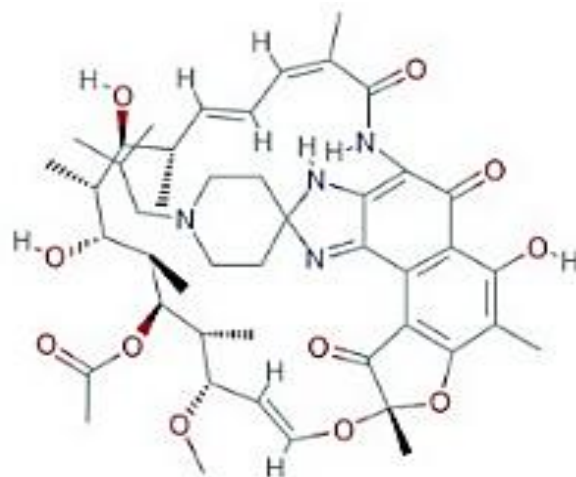
- MIC-urile sunt ridicate pentru *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* → rifamicinele au **activitate slabă sau inconsistentă**.
- *Enterococcus faecalis* are MIC crescut, deci sensibilitate scăzută.

6. *Helicobacter pylori* (ulcer gastric):

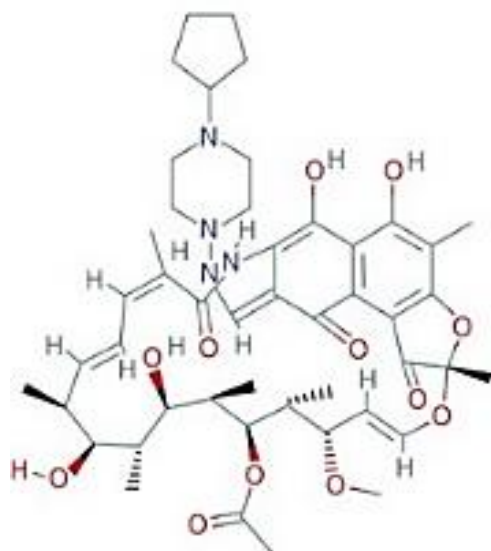
- Rifabutină are MIC₉₀ foarte scăzut (0,0078 μg/ml), ceea ce indică o **potențială utilizare terapeutică**.



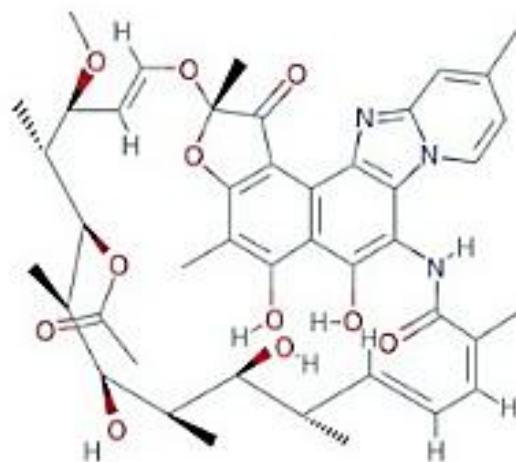
Rifampicin



Rifabutin



Rifapentine



Rifaximin

Fig. 1. Structura chimică ale ansamicinelor: rifampicină, rifabutină, rifapentină și rifaximină [35].

Tabelul 4. Spectrul de acțiune și concentrațiile minime inhibitorii (CMI în $\mu\text{g/ml}$) ale rifamicinelor împotriva bacteriilor asociate cu afecțiunile menționate [35].

Spectrul de acțiune	Rifampicină		Rifabutină		Rifapentină		Rifaximină	
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀
Micobacterii								
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,5	0,5	0,125	0,125	0,125			
<i>M. avium</i> complex	1		0,125		0,25			
Bacterii gram pozitive								
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,015	0,015	0,01		0,05	0,2	$\leq 0,015$	0,015
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,12	0,12	0,005		0,1	0,2	0,12	0,25
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,007							
Clostridium difficile								
<i>C. difficile</i>	$<0,002$	4					0,008	256
Bacterii gram negative (utilizare posibilă în profilaxia meningitei)								
<i>Hemophilus influenzae</i>	1.0	1.0						
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,03	0,5						
Bacterii enterice gram negative								
<i>Escherichia coli</i>	16	16	12.5				16	32
<i>Salmonella</i>	16	16					4	16
<i>Shigella</i>	16	32					8	32
Bacterii enteropatogene								
<i>Enterococcus faecalis</i>	2.0	8.0					4	16
<i>Campylobacter</i>	≥ 128	≥ 128					≥ 128	≥ 128
<i>Helicobacter pylori</i>		0,5		0,0078				

Activitatea antibacteriană a rifamicinelor se bazează pe legarea subunității β ($\alpha 1$, β , $\beta 1$ și $\beta 2$) a ARN polimerazei dependente de ADN bacterian (fig. 2). Subunitatea β este locul de legare pentru rifampicină care este codificată de gena *rpoB*. Activitatea sa inhibitoare este maximă asupra enzimelor libere (nelegate de ADN), prin urmare, rifamicinele inhibă mai degrabă etapa de inițiere decât de alungire a sintezei ARN și au puțină sau deloc activitate împotriva ARN polimerazei umane [1, 5, 29].

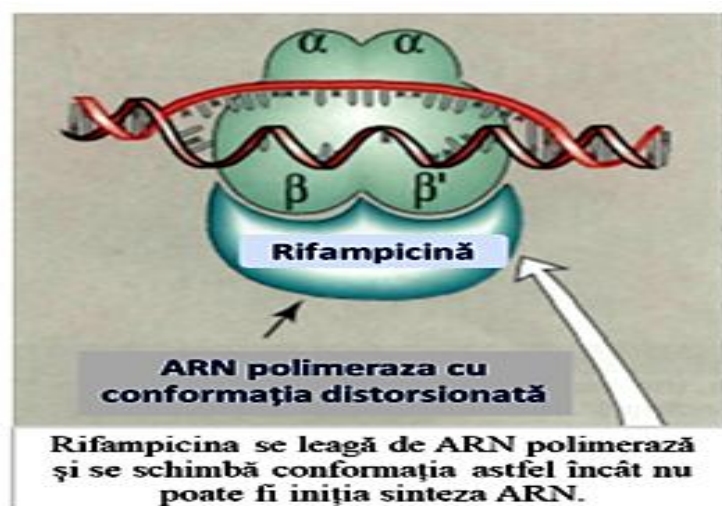


Fig. 2. Inactivarea ARN polimerazei de rifampicină [25].

Mecanisme de rezistență la rifamicine. Rezistența la medicamentele din grupul rifamicinelor se datorează mutațiilor în gena *rpoB*, care reduc eficacitatea tratamentului. Aceste mutații sunt de obicei mutații punctiforme, care determină înlocuirea unui aminoacid specific în proteina enzimei țintă. Aceste modificări pot fi fie inserții, fie deleții. Aminoacizii H406, S411 și D396 sunt printre cei mai importanți, deoarece sunt implicați în interacțiunile cu oxigenul și hidrogenul la pozițiile 8 și 21 ale moleculei. Alte locuri din gena *rpoB* sunt, de asemenea, susceptibile la mutație. Mutația acestei gene duce la o scădere a afinității enzimei față de antibiotic (cel fără modificări genetice). Această reducere a afinității explică sensibilitatea scăzută a agenților patogeni la tratamentul cu rifampicină [15, 10].

Indicațiile ansamicinelor.

- **Tratarea tuberculozei:** Ansamicinele, în special rifapentina, a fost studiată și utilizată pentru a îmbunătăți tratamentul tuberculozei. Rifapentina, a fost identificată ca având o activitate bacterică puternică împotriva *Mycobacterium tuberculosis* și un potențial de tratament pentru tuberculoza multirezistentă [34].

Într-un studiu sa constatat că, după o perioadă de două luni de tratament, utilizarea de rifapentină de două ori pe săptămână, împreună cu moxifloxacină și pirazinamidă, a demonstrat o activitate semnificativ mai eficace decât terapia standard zilnică sau de două ori pe săptămână cu rifampicină, izoniazidă și pirazinamidă. O vindecare stabilă a fost obținută în urma a patru luni de terapie cu rifapentină de două ori pe săptămână, în combinație cu izoniazidă sau moxifloxacină, dar numai după șase luni de terapie standard zilnică. De asemenea, s-a observat că administrarea rifapentinei de două ori pe săptămână, la o doză de 15 mg/kg, a avut un profil farmacodinamic mai favorabil decât rifampicina administrată zilnic, la o doză de 10 mg/kg [34].

Datorită creșterii expunerii la rifampicină, terapiile de două ori pe săptămână care includ rifapentină (la doze de 15 sau 20 mg/kg) ar putea permite o scurtare a duratei tratamentului curent cu până la 2 luni. Aceste regimuri merită să fie investigate în studii clinice pentru validare [34].

- **Explorarea utilizării în alte afecțiuni:** Ansamicinele, cum ar fi rifampicina, au fost studiate și pentru utilizarea în alte condiții medicale, cum ar fi boala inflamatorie intestinală și infecțiile cu *stafilococi* rezistente la meticilină (MRSA).

Se cunoaște în general că terapia combinată cu antibiotice este esențială pentru eradicarea *Helicobacter pylori*. Rifabutina, datorită capacității sale de a penetra în țesuturi, a demonstrat eficacitate în asociere cu amoxicilina și alte antibiotice în mai multe studii clinice mici [18].

O abordare practică constă în utilizarea rifabutinei în asociere ca o opțiune de rezervă atunci când terapia inițială nu reușește, având în vedere că rezistența la rifampicină este în prezent rar întâlnită în tulpinile de *H. pylori* [19].

Rifamicinele sunt eficiente împotriva *stafilococilor* și *streptococilor*, acești agenți patogeni fiind frecvent implicați în infecțiile sistemice precum bacteriemia, abcesele, endocardita și infecțiile asociate cu corpuri străine.

Dacă un alt medicament ar putea împiedica apariția mutațiilor care conferă rezistență la rifampicină, atunci combinarea acestora ar putea aduce un beneficiu considerabil [37].

Datele disponibile nu au fost suficiente pentru a fi considerate convingătoare, deoarece beneficiul inițial al terapiei cu un singur medicament a fost semnificativ [36].

Rifaximina are o biodisponibilitate orală redusă, limitat la tractul gastro-intestinal, cu concentrații crescute în scaun după administrare orală [22].

Are un spectru de activitate similar cu rifampicina, fiind eficientă împotriva *stafilococilor* și *streptococilor* Gram (+), *C. difficile* și *Neisseria*, dar cu activitate modestă împotriva *H. influenza* și a altor bacterii Gram (-) [6].

Cu toate acestea, concentrația mare a rifaximinei în tractul gastro-intestinal depășește de obicei concentrațiile minime inhibitorii (CMI) pentru bacteriile Gram (-), deși acestea ar fi considerate rezistente în alte condiții. Având puține efecte adverse identificabile și o lipsă de interacțiuni medicamentoase semnificative, rifaximina a fost utilizată cu succes în diverse afecțiuni gastro-intestinale, cu aprobări din partea FDA pentru diareea călătorului, reducerea recurenței encefalopatiei hepatice și sindromul colonului iritabil [33].

- **Combinații de medicamente:** Cercetările continuă pentru a evalua combinații de ansamicine cu alte antibiotice sau medicamente în scopul de a îmbunătăți eficacitatea tratamentului și de a reduce rezistența bacteriană [16].

Terapia combinată care include rifampicina prezintă beneficii mai evidente în tratamentul infecțiilor la nivelul articulațiilor protetice, care sunt în mare parte cauzate de infecții stafilococice, în urma intervențiilor chirurgicale de înlocuire a articulațiilor de șold sau genunchi.

Obiectele străine oferă o suprafață care nu beneficiază de apărarea naturală a organismului gazdă, furnizând astfel un mediu propice pentru formarea de biofilme. Bacteriile produc exopolizaharide care se pot atașa la suprafața dispozitivului, creând o barieră care le protejează împotriva fagocitelor, anticorpilor și antibioticelor [23].

Studiile clinice au arătat că tratamentul combinat cu rifampicină poate fi eficient în tratarea acestor infecții, având un rol central în abordarea lor [40].

De exemplu, într-un studiu, terapia cu o combinație de rifampicină și ciprofloxacină a fost eficientă la majoritatea pacienților cu infecție a articulațiilor protetice, care nu au necesitat îndepărtarea implantului. Rezultatele au fost suficient de promițătoare pentru a justifica un studiu ulterior, care a confirmat eficacitatea terapiei adjuvante cu rifampicină în tratarea infecțiilor precoce cu infecțiilor articulațiilor protetice [42].

Rifampicina a fost utilizată cu succes și în tratamentul endocarditei valvulare protetice. Ghidurile actuale ale Societății Europene de Cardiologie recomandă utilizarea combinată a rifampicinei în astfel de cazuri, subliniind eficacitatea sa în tratarea acestor infecții [20].

- **Rezistența la antibiotice:** Ca și alte clase de antibiotice, ansamicinele se confruntă cu probleme legate de rezistența bacteriană. Cercetările continuă pentru a înțelege mecanismele de rezistență și pentru a dezvolta strategii pentru a preveni și gestiona această problemă.

Conform unor studii rezistența la rifaximină se dezvoltă prin trei mecanisme. Cel mai frecvent, mutațiile apar în timpul replicării ADN-ului, generând erori care afectează ARN polimeraza și reduc legarea rifamicinelor. Acest tip de rezistență conferă protecție împotriva tuturor rifamicinelor aprobate. Alte două mecanisme includ pompele de eflux, care elimină rifamicinele din bacteriile Gram-negative, și enzimele modificate, deși acestea sunt mai rare [24].

Deși rifaximina pare să fie mai puțin susceptibilă la dezvoltarea rezistenței în comparație cu alte rifamicine, există preocupări cu privire la selecția rezistenței în afara tractului gastrointestinal [8].

Studiile au arătat că tratamentul cu rifaximină poate selecta tulpini rezistente pe piele, ceea ce ar putea pune în pericol pacienții cu risc de infecție. Deși expunerea sistemică la rifaximină este scăzută în mod normal la pacienții sănătoși, la cei cu afecțiuni precum ciroza, biodisponibilitatea poate crește semnificativ [32].

Astfel, medicul trebuie să ia în considerare riscul de selecție a rezistenței în afara tractului gastro-intestinal atunci când prescrie tratamentul cu rifaximină, mai ales pe termen lung sau la pacienții cu comorbidități [14].

De asemenea, trebuie avută în vedere diferența dintre rifaximina originală și cea generică [13], deoarece forma amorfă poate avea o absorbție sistemică mai mare decât cea cristalină, ceea ce poate influența decizia terapeutică [3].

- Cercetările se concentrează și pe îmbunătățirea formelor farmaceutice, dar și pe dezvoltarea căilor de administrare mai eficiente a ansamicinelor.

Ansamicine benzochinonice. Geldanamicina (1970) și erbimicina sunt primele ansamicine benzochinonice care au fost studiate pentru proprietățile lor antitumorale [21].

Geldanamicina este un compus natural produs de o specie de bacterie *Streptomyces*. Este o ansamicină benzochinonică care a fost studiat pentru proprietățile sale antitumorale și ca inhibitor al complexului de chaperonă proteică Hsp90. Această moleculă a fost investigată pentru potențialul său în tratarea unor afecțiuni precum cancerul și infecțiile virale. Studiile au arătat că administrarea de geldanamicină poate avea efecte benefice în reducerea inflamației, îmbunătățirea supraviețuirii și scăderea încărcăturii virale în anumite modele experimentale.

Există studii asupra geldanamicinei care demonstrează reducerea sindromul de detresă respiratorie acută și promovează supraviețuirea șoarecilor infectați cu virusul gripal H5N1 extrem de virulent. Administrarea de geldanamicină a prelungit supraviețuirea la șoareci și a redus leziunile și inflamația pulmonară. De asemenea, a redus încărcăturile virale, dar nu în măsura oseltamivirului. Geldanamicina a scăzut producția de citokine și chemokine proinflamatorii și a atenuat activarea celulelor imune, fără a afecta generarea de anticorpi neutralizanți. Aceste constatări sugerează că geldanamicina are un rol important în tratarea infecțiilor virale și ar putea fi utilă în tratamentul clinic [39].

Trienomicina A a fost izolat pentru prima dată din *Streptomyces sp.* și se remarcă prin structura sa, care conține un fenol activ nonredox în puntea aromatică, spre deosebire de alți membri ai familiei ansamicinei. Deși trienomicina A nu prezintă activitate antifungică, antimicrobiană, antivirală sau imunosupresoare semnificativă, ea este eficientă în inhibarea creșterii celulelor canceroase de col uterin HeLa. Studiile au arătat că trienomicina A este mai puțin toxică pentru celulele netransformate în comparație cu alte compuși anticancerigeni. Cu toate acestea, cercetările privind structura-activitate pentru trienomicina A sunt limitate, iar mecanismul exact de acțiune rămâne necunoscut. O abordare promițătoare pentru dezvoltarea de analogi ai trienomicinei A este utilizarea unei strategii bazate pe modelare moleculară și conformație, care poate furniza compuși mai simpli, dar activi biologic [4].

Concluzie. Ansamicinele, atât naftalenice cât și benzochinonice, continuă să fie subiecte de interes major în cercetarea medicală. Acestea oferă perspective valoroase pentru îmbunătățirea tratamentului tuberculozei, explorarea de noi aplicații terapeutice și combinații de medicamente. De asemenea, dezvoltarea de noi strategii pentru gestionarea rezistenței la antibiotice și clarificarea

mecanismelor lor de acțiune rămân priorități esențiale. Studiile viitoare ar putea conduce la descoperirea de noi compuși terapeutici eficienți și mai puțin toxici, cu aplicații în oncologie, infecții virale și inflamații.

Bibliografie.

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular biology of the cell. 4th ed. New York: Garland Science; 2002. From DNA to RNA. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26887/>
2. Bacinschi N, Alexandru S, Donica A et al. Directions for research and development of anti-tuberculosis drugs. *Farmacist.ro*. 2019;190(5):28–36.
3. Blandizzi C, Viscomi GC, Scarpignato C. Impact of crystal polymorphism on the systemic bioavailability of rifaximin in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1–11.
4. Brandt GE, Blagg BS. Monoenomycin: a simplified trienomycin A analogue that manifests anticancer activity. *ACS Med Chem Lett*. 2011;2(10):735–40. doi:10.1021/ml200108y.
5. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*. 2001;104(6):901–12. doi:10.1016/S0092-8674(01)00286-0.
6. Chang JY, Kim SE, Kim TH, et al. Emergence of rifampin-resistant staphylococci after rifaximin administration in cirrhotic patients. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186120. doi:10.1371/journal.pone.0186120.
7. Delcour AH. Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1794(5):808–16. doi:10.1016/j.bbapap.2008.11.005.
8. DuPont HL. The potential for development of clinically relevant microbial resistance to rifaximin- α : a narrative review. *Clin Microbiol Rev*. 2023;36(4):e0003923. doi:10.1128/cmr.00039-23.
9. Fan Y, Wang C, Wang L, et al. New ansamycins from the deep-sea-derived bacterium *Ochrobactrum* sp. OUCMDZ-2164. *Mar Drugs*. 2018;16(8):282. doi:10.3390/md16080282.
10. Floss HG, Yu TW. Rifamycin: mode of action, resistance, and biosynthesis. *Chem Rev*. 2005;105(2):621–32. doi:10.1021/cr030112j.
11. Forrest GN, Tamura K. Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):14–34. doi:10.1128/CMR.00034-09.
12. Furesz S, Tti RS. Rifomycin IV: some laboratory and clinical experiences with rifomycin B. *Antibiot Ann*. 1959;60(285):1960.
13. Ghicavii V, Chiriac T. Tratamentul medicamentos eficient si de calitate – consecinta a selectarii si utilizarii rationale a medicamentelor. *Sanatate Publica Economie si Management in Medicina*. 2021;1(88):41–9.

14. Ghicavii V, Chiriac T, Stratu E. Cand medicamentele obisnuite devin periculoase sau sunt ineficiente? Sanatate Publica Economie si Management in Medicina. 2022;1(92):61–74. doi:10.52556/2587-3873.2022.1(92).10.
15. Ghicavii V, Chiriac T, Caracas A. Farmacologia clinica – baza reala a farmacoterapiei eficiente si inoffensive. Sanatate Publica Economie si Management in Medicina. 2021;4(91):45–51.
16. Ghicavii V, Chiriac T, Stratu E, Pogonea I. Tratament medicamentos pervertit si/sau ineficient. Arta Medica. 2022;2(83):47–57. doi:10.5281/zenodo.6850878.
17. Ghicavii V, Chiriac T, Bacinschi N. Farmacoterapia inofensiva si calitativa deficitara. Sanatate Publica Economie si Management in Medicina. 2022;Zilele Medicale ale Spitalului Clinic Municipal Sf. Arhanghel Mihail:199–203.
18. Gisbert JP, Calvet X. Rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(2):209–21. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04937.x.
19. Gisbert JP. Rifabutin for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review. Pathogens. 2020;10(1):15. doi:10.3390/pathogens10010015.
20. Habib G, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J. 2015;36(44):3075–128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
21. He W, Wu L, Gao Q, et al. Identification of AHBA biosynthetic genes related to geldanamycin biosynthesis in *Streptomyces hygroscopicus* 17997. Curr Microbiol. 2006;52(3):197–203. doi:10.1007/s00284-005-0203-y.
22. Jiang ZD, et al. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44(8):2205–6.
23. Jacqueline C, Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. J Antimicrob Chemother. 2014;69 Suppl 1:i37–40. doi:10.1093/jac/dku254.
24. Kothary V, Scherl EJ, Bosworth B, et al. Rifaximin resistance in *Escherichia coli* associated with inflammatory bowel disease. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(2):811–7. doi:10.1128/AAC.02163-12.
25. Lippincott Illustrated Reviews: *Pharmacology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
26. Margalith P, Beretta G. Rifomycin XI: taxonomic study on *Streptomyces mediterranei* nov sp. Mycopathol Mycol Appl. 1960;13(4):321–30.
27. Minakhin L, Bhagat S, Brunning A, et al. Bacterial RNA polymerase subunit omega and eukaryotic RNA polymerase subunit RPB6 are homologs. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(3):892–7. doi:10.1073/pnas.98.3.892.
28. Moss B, Rosenblum EN, Katz E, Grimley PM. Rifampicin: a specific inhibitor of vaccinia virus assembly. Nature. 1969;224(5226):1280–4. doi:10.1038/2241280a0.

29. Nessi R, Fowst G. Clinical use of rifampicin in combination for non-mycobacterial infections. *J Int Med Res.* 1979;7(3):179–86. doi:10.1177/030006057900700304.
30. Pyta K, Janas A, Skrzypczak N, et al. Specific interactions between rifamycin antibiotics and water influencing antibacterial potency. *ACS Infect Dis.* 2019;5(10):1754–63. doi:10.1021/acsinfecdis.9b00176.
31. Rascher A, Hu Z, Buchanan GO, Reid R, Hutchinson CR. Insights into biosynthesis of benzoquinone ansamycins geldanamycin and herbimycin. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(8):4862–71. doi:10.1128/AEM.71.8.4862-4871.2005.
32. Rivkin A, Gim S. Rifaximin: new therapeutic indication and future directions. *Clin Ther.* 2011;33(7):812–27.
33. Robertson KD, Nagalli S. Rifaximin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562329/>
34. Rosenthal IM, Williams K, Tyagi S, et al. Potent twice-weekly rifapentine-containing regimens in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(1):94–101. doi:10.1164/rccm.200602-280OC.
35. Rothstein DM. Rifamycins, alone and in combination. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(7):a027011. doi:10.1101/cshperspect.a027011.
36. Schrenzel J, Harbarth S, Schockmel G, et al. A randomized clinical trial to compare fleroxacin–rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for staphylococcal infection. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1285–92. doi:10.1086/424506.
37. Seung KJ, Keshavjee S, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(9):a017863. doi:10.1101/cshperspect.a017863.
38. Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, et al. Rifamycins compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(7):CD007545. doi:10.1002/14651858.CD007545.pub2.
39. Wang C, Liu P, Luo J, et al. Geldanamycin reduces acute respiratory distress syndrome and promotes survival of mice infected with H5N1 influenza virus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:267. doi:10.3389/fcimb.2017.00267.
40. Widmer AF, et al. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations. *Clin Infect Dis.* 1992;14(6):1251–3.
41. World Health Organization. WHO releases the 2019 AWaRe classification antibiotics. Geneva: WHO; 2019. Available from: <https://www.who.int/news/item/01-10-2019-who-releases-the-2019-aware-classification-antibiotics>
42. Zimmerli W, et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;279(19):1537–41.

TERAPIA CU COLISTINĂ: ÎNTRE NECESITATE ȘI LIMITĂRI FARMACOLOGICE

¹Anastasia Caracaș, asist. univer.

¹Ina Guțu, dr. șt. med., conf. univer.

²Victoria Babcinețchi, farmacolog clinician

¹Svetlana Latus, asist. univer.

¹Carolina Catcov, asist. univer.

¹ - Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

² - IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

Rezumat. Rezistența microbiană globală a determinat reevaluarea colistinei ca antibiotic de ultimă linie în tratamentul infecțiilor severe cu bacili Gram-negativi multirezistenți. Administrată sub formă de promedicament (colistimetat de sodiu), aceasta prezintă farmacocinetică variabilă și penetrare insuficientă în anumite compartimente, ceea ce impune utilizarea dozei de încărcare, ajustarea regimului în funcție de funcția renală și explorarea unor căi alternative de administrare (inhalatorie, intratecală). O provocare majoră o constituie apariția rezistenței, prin mecanisme ce includ modificări ale lipopolizaharidului (LPS), activarea sistemelor de eflux sau pierderea completă a LPS. În acest context, terapia combinată este investigată pentru creșterea eficacității și întârzierea dezvoltării rezistenței. Colistina rămâne un antibiotic indispensabil în tratamentul infecțiilor severe cu bacterii Gram-negative, dar utilizarea sa necesită o abordare individualizată, ghidată de principiile farmacocineticii și farmacodinamicii, pentru a maximiza efectul antibacterian și a limita apariția rezistenței.

Резюме. Терапия колистином: между необходимостью и фармакологическими ограничениями. Глобальная антимикробная резистентность привела к переоценке колистина как антибиотика последней линии для лечения тяжелых инфекций, вызванных мультирезистентными грамотрицательными бактериями. Применяемый в виде пролекарства (натрия колестиметат), он характеризуется вариабельной фармакокинетикой и недостаточным проникновением в определённые компартменты, что требует использования нагрузочной дозы, коррекции режима в зависимости от функции почек и изучения альтернативных путей введения (ингаляционного, интратекального). Серьёзной проблемой остаётся развитие резистентности, механизмами которой являются модификации липополисахаридов, активация систем эффлюкса или полная утрата ЛПС. В этом контексте комбинированная терапия рассматривается как способ повышения эффективности и замедления развития резистентности. Таким образом, колистин остаётся незаменимым антибиотиком в лечении тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, однако его использование требует

индивидуализированного подхода, основанного на принципах фармакокинетики и фармакодинамики, с целью максимизации антибактериального эффекта и ограничения появления резистентности.

Abstract. Colistin therapy: between necessity and pharmacological limitations. Global antimicrobial resistance has led to the reevaluation of colistin as a last-line antibiotic for the treatment of severe infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli. Administered as a prodrug (colistimethate sodium), it demonstrates variable pharmacokinetics and insufficient penetration into certain compartments, which necessitates the use of a loading dose, regimen adjustment based on renal function, and exploration of alternative routes of administration (inhalation, intrathecal). A major challenge is the emergence of resistance through mechanisms that include lipopolysaccharide modifications, efflux system activation, or complete loss of LPS. In this context, combination therapy is being investigated to enhance efficacy and delay resistance development. Therefore, colistin remains an indispensable antibiotic in the treatment of severe Gram-negative infections, but its use requires an individualized approach guided by pharmacokinetic and pharmacodynamic principles to maximize antibacterial efficacy and limit the emergence of resistance.

Introducere. În ultimele decenii, incidența infecțiilor cauzate de agenți patogeni Gram-negativi multidrog-rezistenți (MDR), precum *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* și *Klebsiella pneumoniae*, a cunoscut o creștere alarmantă. Aceste infecții reprezintă o amenințare majoră la adresa sănătății publice, deoarece implică tulpini rezistente la multiple clase de antibiotice utilizate frecvent, inclusiv peniciline, cefalosporine antipseudomonale, aminoglicozide, tetracicline, fluorochinolone și chiar carbapeneme. Eliminarea rapidă și eficientă a agentului patogen rămâne esențială pentru succesul terapeutic, însă apariția și răspândirea tulpinilor MDR au determinat reconsiderarea unor antibiotice vechi ca opțiuni de ultimă linie. Colistina, cunoscută și sub denumirea de polimixina E, a redevenit relevantă ca alternativă pentru tratamentul infecțiilor severe cauzate de bacterii MDR și extensiv rezistente (XDR) [1, 26].

Evoluția utilizării sale poate fi împărțită în trei perioade distincte: între anii 1950–1970, colistina era administrată împotriva infecțiilor cu bacili Gram-negativi; între 1990–2000, a fost utilizată mai ales la pacienții cu fibroză chistică infectați cu tulpini MDR; iar după anul 2000, a redevenit un pilon în tratamentul infecțiilor nosocomiale cauzate de agenți Gram-negativi [17, 30].

Scopul acestui studiu narativ a fost de a analiza datele actuale din literatura de specialitate privind utilizarea colistinei în tratamentul infecțiilor cauzate de bacili Gram-negativi MDR și extensiv rezistenți (XDR), cu accent pe proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice, mecanismele de rezistență bacteriană și rolul terapiei combinate în optimizarea rezultatelor clinice și reducerea emergenței rezistenței.

Materiale și metode: S-a realizat o analiză narativă a literaturii utilizând baza de date PubMed, Hinari și surse suplimentare din literatura de specialitate, publicate în perioada anilor 2010-2025. Pentru căutare au fost folosite cuvinte-cheie precum *colistin*, *polymyxins resistance mechanisms*, *PK/PD colistin*, *colistin combination therapy*. Criteriile de includere au vizat: studii clinice randomizate, meta-analize, studii farmacocinetice/farmacodinamice, precum și articole de tip review publicate în limba engleză, disponibile în format integral. Au fost excluse: articole fără versiune integrală, rapoarte de caz unic, scrisori către editor, studii experimentale fără relevanță clinică directă. Din totalul de articole identificate inițial, după evaluarea titlului, rezumatului și aplicarea criteriilor de includere/excludere, au fost selectate 30 de articole care au constituit baza pentru elaborarea acestui review.

Rezultate și discuții

Proprietăți farmacodinamice ale colistinei

Acțiunea polimixinelor asupra bacteriilor depinde de interacțiunea electrostatică dintre antibioticul încărcat pozitiv și gruparea fosfat încărcată negativ a lipidului A, localizat pe membrana externă a bacteriilor gram-negative. După legare, acesta difuzează prin membrana externă, spațiul periplasmic și interacționează cu membrana internă. Polimixinele determină destabilizarea membranei externe, formarea de pori, creșterea permeabilității, scurgerea conținutului citoplasmatic, urmată de liza celulară [1]. Pe lângă aceasta, au fost descrise mecanisme secundare: 1) neutralizarea activității moleculelor de lipopolizaharide (LPS) cu întârzierea declanșării șocului și eliberarea consecutivă de citokine de către celulele imune, cum ar fi factorul de necroză tumorală- α și interleukina 8, 2) legarea de fosfolipidele de pe membrana externă a bacteriilor, provocând epuizarea fosfolipidelor și ducând la moartea bacteriilor, 3) producerea de specii reactive de oxigen (ROS) care deteriorează ADN-ul, lipidele și proteinele, 4) inhibarea activității enzimelor respiratorii (figura 1) [10, 13, 30].

Acțiunea bactericidă a colistinei este considerată în principal dependentă de concentrație, cu un efect postantibiotic ușor la concentrații mai mari; cu toate acestea, colistina este clasificată drept un antibiotic dependent atât de concentrație, cât și de timp [11].

Spectru de acțiune și sensibilitatea bacteriană. Polimixinele sunt antimicrobiene cu spectru îngust, active predominant împotriva bacteriilor Gram-negative, în special în cazul tulpinilor rezistente la carbapeneme precum *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii*. Aceste antibiotice nu prezintă activitate împotriva bacteriilor Gram-pozitive sau anaerobe, cu excepția unor specii izolate precum *Prevotella spp.* și *Fusobacterium spp.* (tabelul 1). [13, 16].

Determinarea susceptibilității bacteriene la colistină se realizează prin stabilirea concentrației minime inhibitorii (CMI), care reprezintă cea mai mică concentrație la care un

antibiotic poate inhiba creșterea bacteriană vizibilă. Metoda standard pentru determinarea CMI este microdiluția în bulion (BMD), recomandată de Comitetul European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) și Institutul pentru standarde clinice și de laborator (CLSI). Pentru obținerea unor rezultate fiabile, este necesară utilizarea unei culturi bacteriene pure, iar probele prelevate direct din mediul clinic nu sunt adecvate. În plus, este indicată evitarea plăcilor din polistiren, substituirea colistimetatului cu sulfatul de colistină și excluderea adjuvanților precum polisorbata 80 [5].

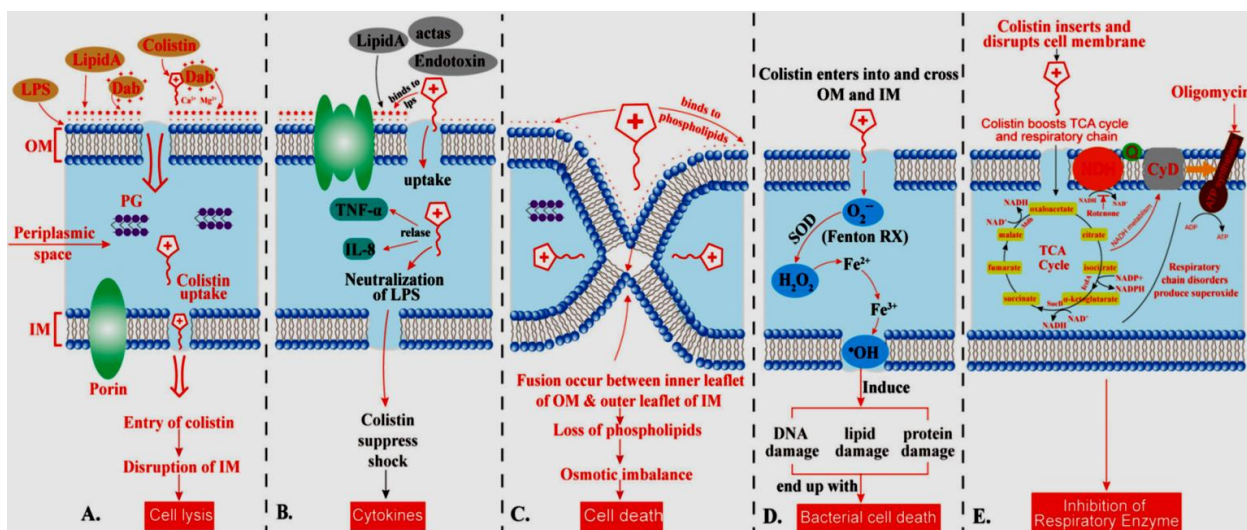


Figura 1. Mecanismele de acțiune a polimixinelor (A) Rezidul Dab al colistinei interacționează electrostatic cu gruparea fosfat anionică din membrana externă a bacteriilor, ducând la întreruperea structurală a membranei bacteriene. (B) Colistina neutralizează activitatea moleculelor LPS, inhibând inducerea șocului și eliberarea consecutivă de citokine de către celulele imune, cum ar fi factorul de necroză tumorală- α și interleukina 8. (C) Colistina se leagă de fosfolipidele de pe membrana externă a bacteriilor, provocând epuizarea fosfolipidelor și ducând la moartea bacteriilor. (D) Colistina declanșează producerea de specii reactive de oxigen (ROS) care deteriorează ADN-ul, lipidele și proteinele, ducând în final la moartea bacteriană. (E) Colistina inhibă activitatea enzimelor respiratorii. [10]

Metoda BMD, deși precisă, este laborioasă, consumatoare de timp și susceptibilă la variabilitate între testări. Această complexitate a condus la dezvoltarea unor sisteme comerciale automate sau semiautomate, precum Sensititre, Vitek 2 și BD Phoenix, care permit determinarea rapidă a CMI. Totuși, rezultatele obținute prin aceste sisteme pot fi diferite semnificativ față de cele obținute prin BMD, afectând acuratețea evaluării rezistenței [20].

Testele bazate pe difuzia în agar, precum difuzia pe disc, sunt considerate inadecvate pentru colistină, din cauza difuziei slabe a moleculei și a greutății sale moleculare ridicate. Aceste caracteristici determină o corelație deficitară între diametrul zonei de inhibiție și valorile reale ale CMI, ducând la rezultate fals-susceptibile. Astfel, EUCAST și CLSI nu recomandă aceste metode pentru evaluarea susceptibilității la colistină și susțin exclusiv utilizarea metodei BMD.

Discrepanțele dintre metodele de testare afectează raportarea globală a rezistenței. Studiile arată că valorile CMI obținute prin microdiluție indică o rată de rezistență la colistină mai precisă, comparativ cu alte metode. În plus, variațiile între breakpoints EUCAST (>2 mg/L) și CLSI (≤ 4 $\mu\text{g/mL}$) pot duce la raportări discordante ale susceptibilității, subliniind necesitatea unei standardizări internaționale a metodelor de evaluare a sensibilității [2, 20].

Tabelul 1. Spectrul de acțiune a Colistinei [11].

	Specii sensibile	Specii rezistente
Enterobacteriaceae	<i>Citrobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter</i> <i>Klebsiela</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	<i>Brucella</i> <i>Campyobacter</i> <i>Morganella</i> <i>Nocardia</i> <i>Proteus</i> <i>Providencia</i> <i>Serratia</i>
Pseudomonas	<i>P.aeruginosa</i> <i>P.fluorescens</i> <i>P.maltophilia</i> <i>P.putida</i>	<i>P.Pseudomalle</i> <i>P.cepacia</i> <i>P.picketti</i>
Altele	<i>Acinetobacter</i>	<i>Vibrio cholera</i>
Bacteriile Gram-negative	<i>Bordetella</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moxarella</i> <i>Pasteurella</i>	

Unii factori clinici pot limita, de asemenea, utilizarea colistinei la pacienții în stare critică inclusiv obezitatea, clearance-ul renal crescut, volumul crescut de distribuție. În consecință, utilizarea colistinei în infecțiile CR-GNB ar trebui să fie specifică fiecărui pacient (tabelul 2) [2, 20].

Parametri farmacocinetici ai colistinei

Colistina este administrată sub formă de promedicament inactiv, colistimetat de sodiu (CMS), care necesită bioactivare *in vivo*. Diferențele marcante de natură fizico-chimică dintre CMS (polianionic) și colistină (policationic) explică comportamentul farmacocinetic distinct, mai ales la nivel renal. După filtrarea glomerulară, CMS este secretat extensiv în tubii renali, în timp ce colistina este supusă unei reabsorbții tubulare pronunțate [13, 26, 28].

Pentru a atinge concentrații terapeutice sistemice, CMS trebuie administrat intravenos, deoarece absorbția orală este neglijabilă, cu excepția nou-născuților sau a pacienților cu leziuni severe ale mucoasei intestinale. CMS atinge rapid concentrația plasmatică maximă, însă conversia în colistină întârzie apariția vârfului plasmatic al acesteia. Bioactivarea CMS este spontană și constituie una dintre căile de eliminare non-renală, alături de procese precum hidroliza legăturilor peptidice. Eliminarea CMS este în principal renală (filtrare glomerulară și secreție tubulară),

existând o relație inversă între funcția renală și gradul de conversie a CMS în colistină. Astfel, pacienții cu insuficiență renală prezintă expunere crescută la colistina activă, în timp ce cei cu funcție renală normală pot elimina promedicamentul înainte de conversia eficientă. Studiile farmacocinetice au arătat că, în lipsa unei doze de încărcare, colistina atinge concentrații serice terapeutice abia după 36–48 de ore [13, 28].

Tabelul 2. Rolul colistinei în tratamentul infecțiilor cu bacterii Gram-negative carbapenem-rezistente în funcție de localizare [2]

Localizarea infecției	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CR	<i>Acinetobacter baumannii</i> CR	<i>Enterobacterales</i> (ex. <i>K. pneumoniae</i>)
Infecție sistemică, primară sau legată de cateter	De rezervă (<i>primă linie</i> - <i>Ceftolozan-tazobactam</i>)	Colistină în terapie combinată (<i>prima linie</i>) pentru infecții severe Monoterapie cu colistină (alternativă)	Colistina în monoterapie sau terapie combinată, în funcție de severitatea infecției (<i>primă linie</i> - <i>Ceftazidim-avibactam</i>)
Pneumonie	De rezervă <u>Administrare inhalatorie</u> (<i>primă linie</i> - <i>Ceftolozan-tazobactam</i>)	Colistina în terapie combinată și <u>administrarea inhalatorie</u> complementară	Colistina în terapie combinată și administrarea inhalatorie complementară (<i>primă linie</i> - <i>Ceftazidim-avibactam</i>)
Infecție intraabdominală	De rezervă (<i>primă linie</i> - <i>Ceftolozan-tazobactam</i>)	Colistină în terapie combinată (<i>prima linie</i>) pentru infecții severe Monoterapie cu colistină (alternativă)	Colistina în monoterapie sau terapie combinată, în funcție de severitatea infecției (<i>primă linie</i> - <i>Ceftazidim-avibactam</i>)
Infecția tractului urinar	De rezervă (<i>primă linie</i> - <i>Ceftolozan-tazobactam</i>)	Monoterapie cu colistină (<i>prima linie</i>)	Colistina în monoterapie (<i>primă linie</i> - <i>Ceftazidim-avibactam</i>)
Infecție SNC	+ <u>administrare intratecală</u> (<i>primă linie</i> - <i>Ceftolozan-tazobactam</i>)	Colistina în terapie combinată și <u>administrarea intratecală</u>	Colistina în terapie combinată și administrarea intratecală (<i>primă linie</i> - <i>Ceftazidim-avibactam</i>)

Doar aproximativ 7% din doza administrată de CMS este convertită la colistină sistemică. Concentrațiile urinare crescute de colistină se explică prin conversia CMS la 37 °C în celulele tubulare, în vezica urinară sau chiar *ex vivo*, în recipientele de colectare. Timpul de înjumătățire terminal al colistinei ($55,7 \pm 19,3$ min) este de circa două ori mai mare decât al CMS ($23,6 \pm 3,9$ min), sugerând că eliminarea colistinei nu este limitată de rata formării și este comparabilă cu cea a colistinei administrate direct. Fără doză de încărcare, acumularea lentă a colistinei în plasmă determină expunere suboptimală în primele 1–2 zile de tratament, cu risc de apariție a rezistenței [4].

Colistina se leagă slab și variabil de proteinele plasmatice: în medie 34% la pacienții critici (interval 26–41%), dar au fost raportate valori între 6–72%, în funcție de nivelul proteinelor de fază acută. Molecula prezintă afinitate atât pentru albumină, cât și pentru glicoproteina α 1-acidă. Volumul aparent de distribuție este redus la voluntarii sănătoși (14 L pentru CMS și 12,4 L pentru colistină), corespunzând lichidului extracelular, dar crește semnificativ la pacienții critici (0,3–0,4 L/kg). După administrare parenterală, circa 60% din CMS se elimină neschimbat în urină, 30% se hidrolizează în colistină, iar clearance-ul renal mediu este de 103 mL/min; excreția biliară este practic absentă. Mai puțin de 1% din colistina formată este excretată urinar, ceea ce reflectă reabsorbția tubulară extensivă. Timpul mediu de înjumătățire este de 2,3 h pentru CMS și 14,4 h pentru colistină. La pacienții cu boală renală cronică sau insuficiență renală acută, excreția CMS este redusă și o proporție mai mare se convertește în colistină. În aceste condiții, pentru pacienții cu funcție renală normală s-a recomandat administrarea unei doze de încărcare de 6–9 milioane UI CMS, urmată de 4,5 milioane UI la fiecare 8–12 ore, pentru atingerea rapidă a concentrațiilor țintă și menținerea expunerii terapeutice [9, 13, 16].

Expunerea la colistină prezintă o variabilitate interindividuală considerabilă, C_{max} fiind raportată între 0,6 și 13 mg/L în funcție de regimul de dozare, administrarea sau nu a unei doze de încărcare, clearance-ul creatininei și utilizarea terapiei de substituție renală [28]. Deoarece nivelurile plasmatice de colistină depind puternic de funcția renală, ajustarea dozelor de CMS este esențială pentru obținerea unei expuneri adecvate. La pacienții hemodializați, ședința de dializă trebuie programată spre sfârșitul intervalului de dozare, pentru a evita eliminarea excesivă a CMS, iar ulterior se recomandă administrarea unei doze de 1,7 milioane UI pentru a compensa pierderile [29]. Până în prezent, există date limitate privind farmacocinetica CMS și a colistinei la nivel extravascular.

Colistina este un antibiotic a cărui eficacitate antibacteriană este corelată în principal cu raportul dintre aria sub curba concentrației plasmatice pe 24 de ore în stare de echilibru și concentrația minimă inhibitoare (AUC₂₄/MIC). Studiile farmacocinetice și farmacodinamice au demonstrat că acest indice reprezintă cel mai fiabil predictor al activității bactericide, evidențiind o relație puternică între expunerea la colistină și efectul său antimicrobian. Ținta terapeutică recomandată pentru AUC₂₄ la starea de echilibru (AUC_{SS,24h}) este de aproximativ 50 mg·h/L, ceea ce corespunde unei concentrații plasmatice medii la starea de echilibru (c_{SS,AVG}) de 2 mg/L. Acești parametri sunt definiți pentru monoterapie și se referă la concentrația totală de colistină din plasmă. Deși acest model PK/PD oferă o bază solidă pentru optimizarea terapiei, factori precum legarea de proteine plasmatice, variațiile în determinarea CMI și diferențele dintre modelele *in vitro* și *in vivo* pot influența precizia estimărilor. Prin urmare, atingerea unei expuneri plasmatice adecvate pe parcursul a 24 de ore este esențială pentru maximizarea eficacității terapeutice și

reducerea riscului de selecție a rezistenței bacteriene. Aceste concluzii sunt susținute de multiple studii recente, care subliniază importanța monitorizării riguroase a expunerii la colistină și a individualizării dozelor în funcție de profilul PK/PD al pacientului [9, 11, 28].

Bergen et al. (2008) au examinat impactul a 3 regimuri diferite de dozare a colistinei împotriva *P. aeruginosa* într-un model dinamic *in vitro*. Cele 3 regimuri de tratament au simulat profilurile concentrație-timp plasmatic ale colistinei formate după administrarea intravenoasă de CMS o dată, de două ori sau de trei ori pe zi (colistină C_{max} de 9,0, 4,5 sau 3,0 μg/mL, respectiv); regimurile, care au furnizat în esență aceeași doză zilnică de colistină, au fost evaluate împotriva a 2 tulpini de *P. aeruginosa*. Cu toate regimurile împotriva ambelor tulpini, uciderea inițială rapidă dependentă de concentrație a fost urmată de regenerare/restabilirea bacteriană. Deși nu s-a constatat nicio diferență în ceea ce privește distrugerea bacteriană globală, regimul de 8 ore a părut cel mai eficient pentru întârzierea apariției rezistenței [4].

Pentru pneumoniile cu BGN-MDR (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterobacterales*), datele PK/PD sugerează eficacitate limitată a polimixinelor administrate exclusiv intravenos, în principal din cauza penetrării insuficiente din plasmă în focarul pulmonar. CMS este un promedicament și conversia neenzimatică în colistină este relativ lentă vs. absorbția pulmonară, astfel că sunt necesare doze suficient de mari pentru a atinge concentrații eficiente în ELF. Escaladarea dozei intravenoase este limitată de riscul de nefro- și neurotoxicitate. Terapia inhalatorie cu CMS este utilizată ca adjuvant pentru a crește expunerea locală și a reduce toxicitatea sistemică [19, 26].

Soluțiile CMS pentru nebulizare prezintă stabilitate excelentă ($\leq 1\%$ conversie la colistină pe 24 h la ~21 °C; stabilitate până la 1 an la 4–25 °C în întuneric). Diluții mai concentrate (de ex., 4 MIU/6 mL) generează particule inițial mai mari, dar rămân în intervalul de depunere distală. Osmolalitatea vehiculului (hipotonă/izotonă/hipertonă) influențează bronhoconstricția tranzitorie; soluțiile hipertone sunt cel mai puțin tolerate. Bronhospasmul poate fi favorizat și de proprietățile de tip detergent ale colistinei [28].

Penetrarea în LCR după administrare intravenoasă este foarte scăzută, ducând la nivele bactericide inadecvate [4, 22, 24, 29]. Administrarea intraventriculară/intratecală a colistinei a permis obținerea efectului de sterilizare a LCR cu mediană de 5 zile; reacțiile adverse locale au fost raportate la aproximativ 15% dintre pacienți. Regimul combinat CMS intravenos+intraventricular a crescut substanțial concentrațiile în LCR [26, 29].

Tendința de apariție a rezistenței la colistină în funcție de intervalul de dozare selectat pare să difere de la o specie bacteriană la alta și poate depinde de mecanismele de rezistență implicate. Diferitele regimuri de dozare din cadrul studiilor date sugerează că expunerea în timp la polimixine este importantă pentru distrugerea bacteriilor, după cum se menționează, studii recente mai ample de fracționare a dozei atât în modele dinamice *in vitro*, cât și în modele de infecție animală au

demonstrat că aria liberă sub curbă (AUC)/MIC (fAUC/MIC) este indicele PK/PD care corelează cu eficacitatea terapiei/acțiunea antibacteriană [4]

Mecanisme de rezistență la polimixine

Ținta inițială a polimixinelor este membrana externă a bacteriilor Gram-negative, unde interacțiunea electrostatică dintre sarcina pozitivă a polimixinei și sarcina negativă a lipopolizaharidului (LPS) este esențială pentru efectul bactericid. Rezistența apare printr-o serie de adaptări farmacologice care reduc permeabilitatea membranei sau blochează legarea polimixinei [16]

1. Modificări ale LPS – reducerea interacțiunii electrostatice

Cel mai comun mecanism constă în modificarea lipidului A prin adăugarea de resturi cationice, precum 4-amino-L-arabinoza (L-Ara4N) sau fosfoetanolamina (pEtN). Aceste substituții reduc sarcina negativă a LPS și, implicit, afinitatea pentru polimixine. Modificările sunt catalizate de enzime specifice (ArnA–F pentru L-Ara4N, EptA/EptB/EptC pentru pEtN) și conduc la creșterea pragului CMI pentru polimixine. În cazul infecției cu *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa*, aceste modificări determină fenotipuri clinice de rezistență cu relevanță terapeutică directă [5, 15, 26].

2. Reglarea prin sisteme cu doi componenți (TCS)

Expresia enzimelor implicate în biosinteza L-Ara4N și pEtN este controlată de sisteme de semnalizare bacteriene. PhoPQ, PmrAB și, în unele specii, CrrAB modulează răspunsul adaptativ la stimuli (Mg^{2+} scăzut, acidifiere, expunere la polimixine). Inactivarea regulatorilor negativi (ex. MgrB în *K. pneumoniae*) duce la hiperactivarea PhoPQ și supraexpresia genelor de rezistență. Din perspectivă farmacologică, aceste sisteme pot fi considerate „switch-uri adaptative” care, odată activate, reduc sensibilitatea la polimixine fără modificări genetice majore [5, 15, 26].

3. Remodelarea membranei externe

Alte mecanisme implică palmitoilarea lipidului A (PagP), care crește hidrofobicitatea membranei și împiedică inserția polimixinei. La *Acinetobacter baumannii*, în lipsa L-Ara4N, lipidul A este substituită cu galactozamină prin enzima NaxD. Aceste mecanisme reduc permeabilitatea și scad acumularea intracelulară a antibioticului [5, 15, 26].

4. Pierderea completă a LPS

Un mecanism particular descris la *A. baumannii* constă în pierderea LPS prin mutații în genele lpxA, lpxC și lpxD. Aceasta elimină complet ținta de legare a polimixinei, determinând rezistență extremă ($MIC > 256$ mg/L). Din punct de vedere farmacologic, aceste tulpini devin refractare la polimixine, dar simultan devin mai permeabile pentru alte antibiotice (rifampicină, cefepim, azitromicină), deschizând oportunitatea terapiei [5, 15, 26].

5. Pompe de eflux și proteine membranare

Expresia crescută a pompelor de eflux (MexAB-OprM la *P. aeruginosa*, EmrB la *A. baumannii*, KpnGH la *K. pneumoniae*) contribuie la scăderea concentrației intracelulare de polimixină. În paralel, proteine membranare precum OmpU (*Vibrio* spp.) sau PorB (*Neisseria meningitidis*) modulează stresul periplasmic și bariera de permeabilitate. Aceste mecanisme reduc expunerea farmacologică a bacteriei la concentrații eficiente de antibiotic [5, 15, 26].

6. *Capsula și neutralizarea extracelulară*

Polizaharidele capsulare pot lega direct polimixinele, reducând fracția activă care ajunge la membrana externă. Acest fenomen farmacologic de „sechestrare extracelulară” este descris în *K. pneumoniae* și *P. aeruginosa*, explicând fenotipuri de rezistență înaltă chiar și în prezența concentrațiilor plasmatice corespunzătoare [5, 15, 26].

7. *Mecanisme rare*

Au fost descrise cazuri de *A. baumannii* LPS-deficiente care cresc doar în prezența polimixinelor („dependență de polimixină”), un fenomen greu de detectat prin testele standard de sensibilitate. În paralel, bacterii producătoare de polimixine (*Paenibacillus polymyxa*) exprimă o colistinază care inactivează medicamentul, un mecanism de autoprotecție cu relevanță ecologică și potențial impact asupra rezistenței clinic [5, 15].

Terapia combinată

Utilizarea colistinei în tratamentul infecțiilor cauzate de bacili Gram-negativi rezistenți la carbapeneme (CR-GNB) a generat o dezbatere de lungă durată privind eficacitatea monoterapiei comparativ cu terapia combinată. Argumentul principal în favoarea combinațiilor este dublu: pe de o parte, se urmărește obținerea unui efect sinergic care să îmbunătățească răspunsul clinic, iar pe de altă parte se dorește prevenirea apariției rezistenței, un fenomen raportat frecvent în contextul monoterapiei cu colistină, unde s-au observat izolate heterorezistente și re-creșterea bacteriană după expunerea inițială [2].

Datele provenite din studii *in vitro* sugerează că asocierea unei polimixine cu un carbapenem, fosfomicină sau un aminoglicozid determină un efect aditiv sau chiar sinergic împotriva tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa*. La *Klebsiella pneumoniae* rezistentă la carbapeneme au fost demonstrate interacțiuni favorabile cu carbapeneme, rifampicină sau cloramfenicol, iar în cazul *Acinetobacter baumannii* s-au raportat sinergii cu glicopeptide, tigeciclină și rifampicină. Cu toate acestea, transpunerea rezultatelor *in vitro* în practica clinică rămâne dificilă, întrucât concentrațiile atinse la nivelul focarului de infecție nu sunt întotdeauna suficiente pentru a reproduce efectul sinergic observat experimental, iar interacțiunea gazdă-patogen adaugă variabilitate suplimentară [2, 18].

În cazul infecțiilor cu *A. baumannii* carbapenem-rezistente (CRAB), caracterizate prin mortalitate mare, nu există încă un consens privind schema optimă de tratament. Trialurile clinice

randomizate, nu au evidențiat beneficii clare ale terapiei combinate cu colistină și meropenem comparativ cu monoterapia cu colistină, deși rata de eradicare microbiologică a fost mai ridicată în cazul utilizării combinației. Localizarea infecției rămâne un determinant esențial al alegerii terapiei: pentru infecțiile tractului urinar inferior, colistina în monoterapie este considerată adecvată datorită eliminării urinare crescute și concentrațiilor locale ridicate. În schimb, pentru pneumonii, în special cele asociate ventilației mecanice, monoterapia intravenoasă este insuficientă, din cauza penetrării limitate în parenchimul pulmonar. În acest context, asocierea administrării intravenoase cu cea inhalatorie și combinarea cu un alt antibiotic activ par să ofere beneficii superioare, cu scăderea mortalității și creșterea ratei de răspuns clinic, fără a amplifica riscul de nefrotoxicitate. Totuși, utilizarea nebulizată este limitată de faptul că o proporție majoritară de colistină se leagă de mucină, reducând fracția liberă activă, și de riscul de reacții adverse respiratorii [2].

O serie de antibiotice adiționale-tigeciclină, rifampicină, fosfomicină, amikacină, ampicilină/sulbactam, minociclina, eravaciclina, trimetoprim/sulfametoxazol, ceftazidim/avibactam, rifabutin și azitromicina-au demonstrat, de asemenea, potențial sinergic în combinație cu colistina, extinzând arsenalul terapeutic împotriva tulpinilor colistin-rezistente de *A. baumannii* [17].

Concluzii

1. Colistina, redescoperită în contextul crizei globale a rezistenței antimicrobiene, rămâne un antibiotic indispensabil pentru tratamentul infecțiilor severe determinate de bacili Gram-negativi multirezistenți și extensiv rezistenți. Administrarea sa sub formă de promedicament, implică o farmacocinetică complexă. Limitările farmacologice majore-variabilitatea expunerii sistemice, penetrarea inadecvată în anumite compartimente (plămân, sistem nervos central), riscul de nefro- și neurotoxicitate, restrâng utilizarea colistinei ca monoterapie.
2. Terapia combinată, ghidată de principiile farmacocineticii și farmacodinamicii, reprezintă în prezent abordarea optimă pentru a maximiza eficacitatea clinică și a întârzia emergența rezistenței. În infecțiile tractului urinar inferior, unde se ating concentrații locale ridicate, colistina poate fi utilizată în monoterapie, însă pentru pneumonii, infecții sistemice sau ale SNC este necesară asocierea cu alți agenți activi și/sau administrarea pe căi alternative (inhalatorie, intratecală).
3. Colistina nu este un antibiotic „universal”, ci un instrument terapeutic de rezervă, a cărui eficacitate depinde de alegerea atentă a indicației, individualizarea dozelor în funcție de funcția renală, integrarea în scheme combinate și monitorizarea atentă a toxicității.

Bibliografie

1. Abd El-Baky RM, Masoud SM, Mohamed DS, et al. Prevalence and some possible mechanisms of colistin resistance among multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Drug Resist*. 2020; 13:323–332. doi:10.2147/IDR.S238811.
2. Aslan AT, Akova M. The role of colistin in the era of new β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(2):277. doi:10.3390/antibiotics11020277.
3. Azad MAK, Nation RL, Velkov T, Li J. Mechanisms of polymyxin-induced nephrotoxicity. In: Li J, Nation R, Kaye K, editors. *Polymyxin Antibiotics: From Laboratory Bench to Bedside*. Adv Exp Med Biol. 2019;1145. Cham: Springer. doi:10.1007/978-3-030-16373-0_18.
4. Bergen PJ, Smith NM, Bedard TB, Bulman ZP, Cha R, Tsuji BT. Rational combinations of polymyxins with other antibiotics. In: Li J, Nation R, Kaye K, editors. *Polymyxin Antibiotics: From Laboratory Bench to Bedside*. Adv Exp Med Biol. 2019;1145. Cham: Springer. doi:10.1007/978-3-030-16373-0_16.
5. Bzazou El Ouazzani Z, Zine El Abidine, Reklaoui L, El Madany M, Benaicha H, Barrijal S. Comprehensive insights into colistin and colistin resistance: updated regulations and policies on colistin usage and alternative strategies for mitigation and prevention of colistin resistance. *Novel Res Microbiol J*. 2024;8(5):2632–52.
6. Cai Y, Lee W, Kwa AL. Polymyxin B versus colistin: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(12):1481–97. doi:10.1586/14787210.2015.1093933.
7. Couet W, Grégoire N, Marchand S, Mimoz O. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(1):30–9. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03667.x.
8. Diani E, Bianco G, Gatti M, Gibellini D, Gaibani P. Colistin: lights and shadows of an older antibiotic. *Molecules*. 2024;29:2969. doi:10.3390/molecules29132969.
9. Dijkmans AC, Wilms EB, Kamerling IMC, et al. Colistin: Revival of an Old Polymyxin Antibiotic. *Ther Drug Monit*. 2015;37(4):419–27. doi:10.1097/ftd.000000000000000.
10. El-Sayed Ahmed MAE, Zhong LL, Shen C, et al. Colistin and its role in the era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):868–85. doi:10.1080/22221751.2020.1754133.
11. Fiaccadori E, Antonucci E, Morabito S, et al. Colistin use in patients with reduced kidney function. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(2):296–306. doi:10.1053/j.ajkd.2016.03.421.
12. Finazzi S, Luci G, Olivieri C, et al. Tissue penetration of antimicrobials in intensive care unit patients: a systematic review-Part I. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11:1164. doi:10.3390/antibiotics11091164.

13. Garcia RCL, Rodrigues RD, Garcia ECL, et al. Comparison between colistin and polymyxin B in the treatment of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12:1317. doi:10.3390/antibiotics12081317.
14. Gharaibeh MH, Shatnawi SQ. An overview of colistin resistance, mobilized colistin resistance genes dissemination, global responses, and alternatives to colistin: a review. *Vet World*. 2019;12(11) doi: 10.14202/vetworld.2019.1735-1746.
15. Gogry FA, Siddiqui MT, Sultan I, et al. Current update on intrinsic and acquired colistin resistance mechanisms in bacteria. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:677720. doi:10.3389/fmed.2021.677720.
16. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J Intensive Care*. 2015;3:3. doi:10.1186/s40560-015-0072-9.
17. Islam MM, Jung DE, Shin WS, et al. Colistin resistance mechanism and management strategies of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Pathogens*. 2024;13(12):1049. doi:10.3390/pathogens13121049.
18. Katip W, Oberdorfer P, Kasatpibal N. Effectiveness and nephrotoxicity of loading dose colistin–meropenem versus loading dose colistin–imipenem in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Pharmaceutics*. 2022;14:1266. doi:10.3390/pharmaceutics14061266.
19. Landa G, Alejo T, Sauzet T, et al. Colistin-loaded aerosolizable particles for bacterial respiratory infections. *Int J Pharm*. 2023;635:122732. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.122732.
20. Li N, Ebrahimi E, Sholeh M, et al. A systematic review and meta-analysis: rising prevalence of colistin resistance in ICU-acquired Gram-negative bacteria. *APMIS*. 2025;133:e13508. doi:10.1111/apm.13508.
21. Ma XL, Guo YZ, Wu YM, et al. *In vivo* bactericidal effect of colistin-linezolid combination in a murine model of MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Sci Rep*. 2020;10:17518. doi:10.1038/s41598-020-74503-0.
22. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, et al. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:. doi:10.1128/aac.00345-09.
23. Marrs ECL, Milburn O, Eltringham GJ, et al. Use of CHROMID® Colistin R for detection of colistin-resistant Gram-negative bacteria in positive blood cultures. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13:246. doi:10.3390/antibiotics13030246.
24. Michalopoulos AS, Falagas ME. Colistin: recent data on pharmacodynamic properties and clinical efficacy in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011;1:30. doi:10.1186/2110-5820-1-30.

25. Min KL, Son ES, Kim JS, et al. Risk factors of colistin safety according to administration routes: intravenous and aerosolized colistin. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207588. doi:10.1371/journal.pone.0207588.
26. Nang SC, Azad MAK, Velkov T, et al. Rescuing the last-line polymyxins: achievements and challenges. *Pharmacol Rev*. 2021;73(2):679–728. doi:10.1124/pharmrev.120.000020.
27. Rabi R, Enaya A, Sweileh MW, et al. Comprehensive assessment of colistin-induced nephrotoxicity: incidence, risk factors and time course. *Infect Drug Resist*. 2023;16:3007–17. doi:10.2147/IDR.S409964.
28. Rychlíčková J, Kubičková V, Suk P, et al. Challenges of colistin use in ICU and therapeutic drug monitoring: a literature review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12:437. doi:10.3390/antibiotics12030437.
29. Thien B. Tran, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *Int J Antimicrob Agents*. 2016. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.09.010.
30. Yang S, Wang H, Zhao D, Zhang S, Hu C. Polymyxins: recent advances and challenges. *Front Pharmacol*. 2024;15:1424765. doi:10.3389/fphar.2024.1424765.

PARTICULARITĂȚI ALE UTILIZĂRII GLICOPEPTIDELOR ȘI LIPOGLICOPEPTIDELOR ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Vladimir Topciu, asist. univer.

Maria Mihalachi-Anghel, asist. univer.

Ianoș Corețchi dr. șt. med., conf. univer.

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat. Antibioticele glicopeptidice și lipoglicopeptidice joacă un rol esențial în tratamentul infecțiilor severe cauzate de bacterii Gram-pozitive, inclusiv MRSA (*Staphylococcus aureus* metilino-rezistent) și VRE (*Enterococcus vancomicino-rezistent*). Vancomicina și teicoplanina rămân agenți principali, în timp ce noile lipoglicopeptide (dalbavancin, oritavancin, telavancin) oferă farmacocinetică îmbunătățită, timp de înjumătățire mai lung și scheme de dozare mai convenabile. Mecanismul principal de acțiune este inhibarea sintezei peretelui celular bacterian, unele lipoglicopeptide având și efect asupra funcției membranei. Apariția rezistenței, în principal prin modificarea precursorilor peptidoglicanici (VanA/VanB), este mai redusă la noii agenți. Utilizarea rațională a antibioticelor, programele de antibiotic stewardship și metodele rapide de diagnostic de laborator sunt esențiale pentru menținerea eficacității și îmbunătățirea rezultatelor tratamentului.

Summary. Features of Glycopeptide and Lipoglycopeptide Use in Medical Practice.

Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics are essential for treating severe Gram-positive infections, especially those caused by MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) and VRE (vancomycin-resistant *Enterococcus*). Vancomycin and teicoplanin remain key agents, while newer lipoglycopeptides, such as dalbavancin, oritavancin, and telavancin, offer improved pharmacokinetics, longer half-life, and more convenient dosing regimens. Their main mechanism is inhibition of bacterial cell wall synthesis, with some lipoglycopeptides also affecting membrane function. Resistance, mainly via VanA/VanB-mediated peptidoglycan modification, is less pronounced with newer agents. Rational use, antimicrobial stewardship, and rapid diagnostics are crucial to preserve efficacy and optimize patient outcomes in clinical practice.

Резюме. Особенности применения гликопептидов и липогликопептидов в медицинской практике. Гликопептидные и липогликопептидные антибиотики играют ключевую роль в лечении тяжёлых инфекций, вызванных грамположительными бактериями, включая MRSA (метициллинрезистентный золотистый стафилококк) и VRE (ванкомицин-резистентный энтерококк). Ванкомицин и тейкопланин остаются основными препаратами, а новые липогликопептиды (далбаванцин, оритаванцин, телаванцин) обеспечивают улучшенную фармакокинетику, длительный период полувыведения и

удобные схемы дозирования. Основной механизм действия – ингибирование синтеза клеточной стенки, у некоторых липогликопептидов дополнительно нарушается функция мембраны. Развитие устойчивости, в основном через модификацию предшественников пептидогликана (VanA/VanB), у новых препаратов выражено меньше. Рациональное использование антибиотиков, программы антибиотикостюардшипа и быстрые лабораторные методы диагностики необходимы для сохранения эффективности и улучшения исходов терапии.

Introducere. Antibioticele glicopeptidice și lipoglicopeptidice ocupă un loc important în terapia antimicrobiană modernă, în special în tratamentul infecțiilor severe cauzate de microorganisme Gram-pozitive. Importanța lor clinică a crescut semnificativ odată cu apariția tulpinilor rezistente la β -lactamine, în primul rând *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA). Primul reprezentant al clasei glicopeptidelor, vancomicina, a devenit disponibil pentru utilizarea clinică acum mai bine de 60 de ani. Inițial, utilizarea sa era limitată din cauza toxicității relativ ridicate și a apariției unor antibiotice β -lactamice mai sigure. Totuși, creșterea rezistenței stafilococilor și dezvoltarea enterocolitei pseudomembranoase au făcut ca vancomicina să revină ca medicament de primă alegere în tratamentul infecțiilor rezistente [5, 16]. Astăzi, ea este inclusă în lista-model a medicamentelor esențiale a OMS și continuă să fie utilizată în practica clinică. Vancomicina, un produs natural, a fost izolată în 1953 din tulpina *Amycolatopsis orientalis*, descoperită într-un eșantion de sol, și a fost utilizată pentru prima dată în practica clinică în 1955, cu aprobarea Food and Drug Administration (FDA), pentru tratarea stafilococilor rezistenți la penicilină [3].

Dezvoltarea ulterioară a grupului a dus la descoperirea unui produs natural înrudit, teicoplanina, izolată la 30 de ani după aceea din *Actinoplanes*, care conține un substituent lipofil, diferențiind semnificativ proprietățile sale față de vancomicină și oferind astfel baza pentru crearea unei subclase separate – lipoglicopeptidele.

Progresele ulterioare în chimia medicală și organică au condus la crearea unor noi derivați semisintetici lipoglicopeptidici ai teicoplaninei, vancomicinei și compușilor înrudiți, care prezintă activitate crescută împotriva MRSA și acțiune bactericidă asupra enterococilor. Astfel de derivați lipoglicopeptidici clinici semnificativi, medicamente de generația a doua, cum ar fi dalbavancina și oritavancina, precum și agentul de generația a treia telavancina, se remarcă prin farmacocinetică îmbunătățită, spectru de acțiune extins și activitate mai mare împotriva agenților patogeni rezistenți [3, 14, 16, 21].

Astfel, evoluția de la moleculele naturale la analogii semisintetici a asigurat menținerea importanței clinice ridicate a antibioticelor glicopeptidice și lipoglicopeptidice.

Material și metode. S-a realizat o analiză narativă a literaturii de specialitate, având ca scop evidențierea particularităților farmacologice și clinice ale utilizării glicopeptidelor și lipoglicopeptidelor în practica medicală modernă. Cercetarea a fost efectuată utilizând bazele de date PubMed, Scopus și Cochrane Library, precum și recomandările oficiale ale Societății Europene de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase (ESCMID). Pentru procesul de căutare au fost aplicate cuvinte-cheie precum *“glycopeptides”, “lipoglycopeptides”, “vancomycin”, “dalbavancin”, “oritavancin”, “resistance mechanisms”, “pharmacokinetics”, “pharmacodynamics”, “clinical efficacy”*. Intervalul de publicare a fost limitat la ultimii 5 ani (2020–2025) pentru a asigura actualitatea informațiilor. Criteriile de includere au vizat: studii clinice randomizate, meta-analize, studii farmacocinetice/farmacodinamice, articole de tip review și recomandări de ghid publicate în limba engleză sau română, disponibile integral. Criteriile de excludere au fost: articole fără acces la text complet, rapoarte de caz unice, scrisori către editor și studii experimentale fără relevanță clinică directă. În total, au fost identificate peste 100 de articole, dintre care, după evaluarea titlului, rezumatului și aplicarea criteriilor de selecție, 22 de publicații au fost incluse în analiza finală. Acestea au constituit baza pentru elaborarea prezentei recenzii, axată pe mecanismele de acțiune și rezistență, farmacocinetică, eficacitate clinică și profilul de siguranță al acestor clase de antibiotice

Rezultate și discuții.

Spectrul de activitate antibacteriană

Glicopeptidele și lipoglicopeptidele prezintă activitate pronunțată împotriva majorității patogenilor Gram-pozitivi (tabelul 1):

Staphylococcus aureus (inclusiv MRSA) – activitate ridicată menținută pentru toate medicamentele din grup.

Streptococcus spp. (inclusiv *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*) – sensibile chiar și la concentrații mici ale medicamentelor.

Enterococcus faecium – activitatea depinde de sensibilitate: tulpinile sensibile la vancomicină și teicoplanină (VSE) sunt bine supresate, însă pentru enterococii rezistenți la vancomicină (VRE) este necesară utilizarea lipoglicopeptidelor de generație nouă (de exemplu, oritavancin). [11, 24]

Clostridioides difficile – vancomicina se utilizează oral pentru tratamentul colitei asociate antibioterapiei.

Această activitate bactericidă a dus la creșterea utilizării vancomicinei, deoarece incidența MRSA multidrog-rezistente a crescut semnificativ în practica clinică, mai ales înainte de aprobarea unor medicamente noi eficiente, cum ar fi linezolidul și lipoglicopeptidele de generație următoare.

Proprietățile fizico-chimice ale medicamentelor determină o biodisponibilitate orală extrem de scăzută, astfel că efectul sistemic este posibil în principal prin administrare parenterală. Excepția o reprezintă tratamentul infecțiilor intestinale (de exemplu, *Clostridioides difficile*), unde acțiunea locală a vancomicinei în lumenul intestinal asigură efectul clinic.

Tabelul 1. Spectrul antibacterian al glicopeptidelor și lipoglicopeptidelor [3]

Spectrul	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (μg/mL), ECOFF sau valoarea de referință (breakpoint)				
	Vancomicină	Teicoplanină	Telavancină	Oritavancină	Dalbavancină
<i>Staphylococcus aureus</i>	1/1	0.5/1	0.06/0.06	0.03/0.06	0.06/0.06
<i>S. aureus</i> (MRSA)	1/2	1/2	0.06/0.06	0.03/0.06	0.06/0.06
<i>S. aureus</i> (VISA)	4–8	2	0.12/0.25	–/1	0.5/–
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25/0.5	0.12/0.12	0.008/0.015	0.002/0.004	0.015/0.03
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.5/1	0.5	0.03/0.03	0.03/0.25	≤0.03/≤0.03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.25/0.5	0.12/0.12	0.03/0.06	0.03/0.12	≤0.03/0.12
<i>Streptococcus anginosus</i>		0.12/0.12		≤0.008/0.015	≤0.03/≤0.03
<i>Enterococcus faecium</i> VSE	0.5/1	0.25/1	≤0.015/0.03	≤0.008/0.015	0.06/0.12
<i>E. faecium</i> VRE	512/512	64/>64 ⁱ	1/>1	0.008/0.06	>4/>4

VRE – *Enterococcus* rezistent la vancomicină; VSE – *Enterococcus* sensibil la vancomicină.

Mecanismul de acțiune. Mecanismul principal bactericid al glicopeptidelor constă în blocarea sintezei peretelui celular al microorganismelor (tabelul 2). Nucleul glicopeptidic al antibioticelor se leagă de resturile terminale D-alanină-D-alanină ale monomerilor de peptidoglican (lipid II) prin formarea de legături de hidrogen și interacțiuni hidrofobe, ceea ce conduce la perturbarea legăturilor transversale dintre lanțurile de peptidoglican. Astfel, se inhibă transglicozilarea (polimerizarea) prin crearea unor bariere sterice în stadiul final al biosintezei peretelui celular bacterian. Necesitatea accesului direct al glicopeptidelor la precursorul țintă al peptidoglicanului explică acțiunea selectivă împotriva microorganismelor Gram-pozitive. Pe suprafața membranei citoplasmatică a acestor bacterii se află precursori de peptidoglican, în timp ce bacteriile Gram-negative sunt protejate de membrana externă de lipopolisaharide, impermeabilă pentru biomolecule mari [4].

La interacțiunea vancomicinei cu peretele celular bacterian, antibioticul inhibă restaurarea peretelui celular sau induce autoliza [15]. Activitatea vancomicinei este influențată semnificativ de capacitatea sa de auto-asociere ne-covalentă prin legături de hidrogen, ceea ce conduce la formarea de homodimeri. Dimerizarea sporește legarea resturilor D-alanină–D-alanină cu nucleul

glicopeptidic prin apropierea antibioticelor de locul biosintezei peretelui celular. Este interesant de menționat că această proprietate de formare a dimerilor lipsește la teicoplanină [24].

Tabelul 5. Mecanismul de acțiune al vancomicinei, teicoplaninei și al derivaților semisintetici [3, 24]

Medicament	Blocarea sintezei peretelui celular			Inhibarea autolizei	Perturbarea funcției barierei membranare
	Legarea de D-alanină–D-alanină	Dimerizare	Fixarea pe membrană		
Vancomicină	+	+	–	+	–
Teicoplanină	+	–	+	+	–
Telavancină	+	+	+	–	+
Oritovancină	+	+	+	+	+
Dalbavancină	+	–	+	–	–

Notă: „+” – prezent, „–” – absent.

Totuși, fragmentul hidrofob al moleculei teicoplaninei (lanțul lateral de acizi grași) interacționează cu bistratul lipidic al membranei bacteriene, ceea ce conduce de asemenea la fixarea agentului pe membrană.

Glicopeptidul semisintetic oritavancin are un mecanism suplimentar de acțiune. Datorită lanțului lateral 4'-clorobifenilmetil prezent în structura sa, oritavancin se poate lega de puntea pentaglicină, un situs secundar în peptidoglican, ceea ce permite inhibarea biosintezei enterococilor rezistenți la vancomicină. Lanțul lateral 4'-clorobifenilmetil contribuie, de asemenea, la creșterea permeabilității membranei și la depolarizarea acesteia [3, 8, 16, 24].

Se cunoaște că telavancina este implicată și în perturbarea funcției barierei membranare, însă mecanismul exact rămâne neelucidat. Este posibil ca legarea telavancinei de lipidul II să localizeze lanțul său lateral lipofil pe membrană.

Particularități ale utilizării clinice. În Republica Moldova sunt înregistrate pentru utilizare clinică două antibiotice glicopeptidice principale: Teicoplanină (®Teklonin) și Vancomicină (®Vancomicină Rompharm). ®Teklonin este disponibil sub formă de pulbere și solvent pentru prepararea soluției pentru injecții, perfuzii sau soluție orală. Producătorul este compania World Medicine LTD (Georgia), iar producția are loc la fabrica Mefar Ilac Sanayii A.S. (Turcia). Vancomicina este disponibilă sub formă de pulbere pentru concentrat de soluție pentru perfuzii și este produsă de S.C. Rompharm Company S.R.L. (România) [1].

Aceste medicamente sunt utilizate în infecții severe cauzate de microorganisme Gram-pozitive, inclusiv tulpini rezistente MRSA și *Enterococcus spp.* Glicopeptidele constituie baza terapiei antibacteriene a acestei grupe în practica clinică din Moldova, asigurând un tratament eficient al infecțiilor bacteriene grave.

Principiile prescrierii, dozarea și monitorizarea terapiei cu glicopeptide (vancomicină și teicoplanină) (tabelul 3).

Principii de prescriere. Antibioticele glicopeptidice (vancomicină și teicoplanină) sunt utilizate în tratamentul infecțiilor severe cauzate de microorganisme Gram-pozitive, inclusiv stafilococi metilicilin-rezistenți și enterococi. Ele se prescriu în special în spital, predominant pe cale intravenoasă, atunci când β -lactaminele nu pot fi utilizate sau când există rezistență demonstrată a agentului patogen. Alegerea medicamentului depinde de profilul pacientului, situația clinică și tolerabilitatea acestuia. [22]

Dozare. Vancomicină la adulți: doza standard este de 2 g/zi intravenos, împărțită în 2–4 administrări (500 mg la fiecare 6 ore sau 1 g la fiecare 12 ore). La copii: doza zilnică se calculează în funcție de greutate (40 mg/kg/zi) și se administrează în 4 prize. Nou-născuți și sugari: doza inițială este de 15 mg/kg, apoi 10 mg/kg la fiecare 8–12 ore, în funcție de vârstă. Pacienți vârstnici și cei cu insuficiență renală: necesită ajustarea individuală a dozei în funcție de clearance-ul creatininei sau de concentrația serică a medicamentului. [1, 5]

Tabelul 6. Caracteristica comparativă [1, 5]

Parametru	Vancomicină	Teicoplanină
Principii de prescriere	Medicament de primă alegere în infecții cu MRSA, infecții enterococice, endocardite stafilococice severe.	Alternativă la vancomicină în caz de intoleranță sau risc crescut de toxicitate; utilizată în endocardite, osteomielită, sepsis.
Dozare (adulți)	15–20 mg/kg la fiecare 8–12 ore IV (de obicei 1 g la fiecare 12 ore).	Doză de încărcare: 6–12 mg/kg la fiecare 12 ore (3–5 administrări), apoi doza de întreținere 6–12 mg/kg/zi.
Dozare (copii)	10–15 mg/kg la fiecare 6–8 ore.	10 mg/kg la fiecare 12 ore (încărcare), apoi 6–10 mg/kg/zi.
Monitorizare	TDM obligatoriu: $C_{\min}$ 15–20 mg/L (în infecții severe). Monitorizarea funcției renale și auditive. Precauție la asocierea cu aminoglicozide.	TDM posibil: $C_{\min} \geq 20$ mg/L (în endocardite). Monitorizarea funcției renale. Nefrotoxicitate mai redusă comparativ cu vancomicina.
Particularități	Frecvență mai mare a nefro- și ototoxicității.	$T_{1/2}$ mai lung, posibilitate de administrare o singură dată pe zi.

TDM – monitorizarea terapeutică a medicamentului

Monitorizare. Terapia cu vancomicină necesită monitorizarea funcției renale (creatinină serică, clearance-ul creatininei) și, în cazul administrării prelungite, monitorizarea parametrilor hematologici. La asocierea cu medicamente nefro- și ototoxice (aminoglicozide, amfotericină B etc.) este necesară o supraveghere deosebită. Un component esențial al siguranței terapiei este monitorizarea terapeutică a medicamentului (determinarea concentrației vancomicinei în ser) pentru ajustarea unei doze eficiente și sigure. Pacienții trebuie monitorizați pentru posibile tulburări auditive și semne de toxicitate. Administrarea trebuie realizată lent, pe o durată de cel puțin 60 de minute, pentru a preveni apariția sindromului „omului roșu”.

Algoritmul prescrierii și monitorizării glicopeptidelor.

1. Determinarea indicațiilor. Infecție confirmată sau suspectată cauzată de MRSA, VRE sau alți agenți Gram-pozitivi rezistenți la β -lactamine. Alegerea între vancomicină și teicoplanină se face în funcție de severitatea infecției, profilul pacientului și posibilitățile de monitorizare.

2. Alegerea dozei inițiale. Se calculează individual, în funcție de greutatea corporală și funcția renală. Pentru infecții severe, se preferă dozele de încărcare.

3. Începerea terapiei. Administrarea primei doze intravenos (preferabil în spital). În cazul endocarditei sau sepsisului, se utilizează scheme combinate cu aminoglicozide (monitorizare riguroasă a funcției renale) sau β -lactamine (după indicații).

4. Monitorizarea siguranței. Funcția renală (creatinină, clearance al creatininei). Auditiv (în cazul terapiei prelungite cu vancomicină). Observarea clinică a reacțiilor alergice.

5. Corecția terapiei. La concentrații subterapeutice: creșterea dozei sau a frecvenței administrării. La semne de nefrotoxicitate: reducerea dozei sau trecerea la teicoplanină. La apariția alergiilor sau intoleranței: înlocuirea medicamentului.

Glicopeptidele moderne lipoglicopeptidice – telavancin, dalbavancin și oritavancin – au un spectru similar de acțiune împotriva microorganismelor Gram-pozitive, dar diferă semnificativ în ceea ce privește principiile prescrierii, regimul de dozare și cerințele de ajustare în insuficiența renală sau hepatică (tab. 4) [12, 21].

Telavancina se administrează în doza de 10mg/kg o dată pe zi, timp de 7–21 zile. La scăderea moderată a clearance-ului creatininei (30–50ml/min), doza se reduce la 7,5mg/kg. Medicamentul este contraindicat în insuficiența renală severă (ClCr <30 ml/min) și la pacienții aflați în hemodializă. Insuficiența hepatică ușoară și moderată nu necesită ajustarea dozei; însă în caz de afectare severă a funcției hepatice, datele sunt insuficiente, deci administrarea necesită prudență. Infuzia se realizează exclusiv intravenos, pe durata a 60 de minute, cu soluție diluantă corespunzătoare. [3, 5, 7, 9]

Dalbavancina are un regim de dozare mai convenabil: schema standard constă în 1000mg intravenos, cu o a doua doză de 500mg după o săptămână, sau administrare unică de 1500mg. Ajustarea dozei este necesară doar în insuficiența renală cronică severă (ClCr <30 ml/min fără hemodializă), când doza se reduce la 750mg, cu administrarea ulterioară a 375mg după o săptămână. La pacienții vârstnici și în cazul insuficienței hepatice ușoare, nu este necesară ajustarea dozei. În insuficiența hepatică moderată și severă datele sunt insuficiente, astfel încât se recomandă prudență. Infuzia se realizează intravenos timp de 30 de minute, folosind exclusiv glucoză 5% ca solvent (NaCl este contraindicat). [3, 5, 9]

Oritavancina prezintă cel mai convenabil regim de administrare: 1200mg se administrează o singură dată intravenos, pe durata a 3 ore. Nu necesită ajustarea dozei la pacienții vârstnici, în insuficiența hepatică ușoară și moderată, precum și în insuficiența renală ușoară și moderată. În

insuficiența renală sau hepatică severă datele sunt insuficiente, astfel încât administrarea este posibilă doar cu prudență. Diluanții trebuie să fie exclusiv glucoză 5%, deoarece NaCl provoacă precipitare. [3, 9, 20]

Astfel, lipoglicopeptidele diferă prin regimurile de dozare și cerințele de ajustare pentru anumite categorii de pacienți. Telavancin necesită administrare zilnică și monitorizare strictă a funcției renale, dalbavancin oferă un regim „o dată pe săptămână”, iar oritavancin permite terapia printr-o singură infuzie, fiind cel mai convenabil pentru practica clinică. [12]

Tabelul 7. Tabel comparativ: caracteristici ale prescrierii lipoglicopeptidelor [9, 12, 21]

Medicament	Regim de dozare	Insuficiență renală	Insuficiență hepatică	Particularități ale administrării
Telavancin	10 mg/kg o dată pe zi (7–21 zile)	ClCr 30 – 50 ml/min – 7,5 mg/kg; <30 ml/min și hemodializă contraindicat	Ușoară/moderată – fără corecție; severă – precauție	Infuzie intravenoasă 60min; diluare (glucoză 5%, NaCl)
Dalbavancin	1000mg, apoi 500mg după o săptămână; alternativă – 1500mg o singură dată	ClCr <30 ml/min (fără dializă) – 750mg + 375mg	Ușoară – fără corecție; moderată/gravă – precauție	Infuzie intravenoasă 30min; numai în glucoză 5% (NaCl este contraindicat)
Oritavancin	1200 mg o singură dată intravenos în 3 ore	Ușoară/moderată – fără corecție; severă – nu există date disponibile	Ușoară/moderată – fără corecție; severă – precauție	Infuzie intravenoasă 3 ore; numai în glucoză 5% (NaCl este contraindicat)

Rezistența la glicopeptide și lipoglicopeptide. Una dintre cele mai stringente provocări ale terapiei antibiotice moderne rămâne creșterea rezistenței bacteriene. Această problemă este frecvent asociată cu utilizarea irațională a agenților antimicrobieni – alegerea incorectă a medicamentului, a dozei sau a duratei tratamentului. Fenomenul a devenit deosebit de evident în perioada pandemiei de COVID-19, când, pe fondul panicii și al cunoașterii limitate a naturii bolii, antibioticele au fost deseori prescrise empiric, fără confirmare microbiologică, accelerând apariția tulpinilor rezistente [7]. În acest context general al crizei rezistenței antimicrobiene, o atenție deosebită trebuie acordată glicopeptidelor și lipoglicopeptidelor, clase esențiale în tratamentul infecțiilor severe cu bacterii Gram-pozitive. Rezistența la antibiotice este recunoscută de OMS (Organizația Mondială a Sănătății) drept una dintre principalele amenințări pentru sănătatea globală, iar în ultimele decenii s-a înregistrat o creștere constantă a tulpinilor Gram-pozitive rezistente. Acest fenomen complică tratamentul infecțiilor căilor respiratorii, pielii și țesuturilor moi, precum și al endocarditelor și sepsisului. Deși glicopeptidele (vancomicină, teicoplanină) și lipoglicopeptidele (dalbavancin, oritavancin, telavancin) au oferit mult timp o eficacitate stabilă împotriva patogenilor Gram-pozitivi, au început să fie documentate mecanisme de rezistență,

reflectând presiunea terapeutică crescută și adaptabilitatea microorganismelor. Astfel, înțelegerea și monitorizarea acestor mecanisme devine esențială pentru optimizarea terapiei și pentru dezvoltarea de noi strategii antimicrobiene. Spre deosebire de microorganismele Gram-pozitive, bacilii Gram-negativi sunt inițial insensibili la aceste medicamente din cauza barierei membranei externe. Prima tulpină clinică rezistentă la vancomicină a fost izolată în 1987, la peste 30 de ani după introducerea medicamentului. Astăzi, în secțiile de terapie intensivă, peste 30% dintre infecțiile cauzate de *Enterococcus faecalis* sunt asociate cu enterococi rezistenți la vancomicină (VRE) [14, 16, 21, 23]. Ulterior, mecanismele de rezistență s-au extins și la *Staphylococcus aureus* (VRSA), în principal prin transfer genetic orizontal.

Principalele mecanisme de rezistență

1. Rezistența la glicopeptide

Ținta glicopeptidelor o constituie precursorii peptidoglicanului (fragmente ale peretelui celular). Bacteriile dezvoltă rezistență prin modificarea structurii acestor precursori. Cele mai importante mecanisme:

VanA și VanB – formarea precursorilor modificați (înlocuirea D-alanină–D-alanină cu D-alanină–D-lactat), ceea ce reduce semnificativ afinitatea pentru vancomicină.

VanC, VanE, VanG – formarea precursorilor cu D-alanină–D-serină, ceea ce scade de asemenea afinitatea, însă într-o măsură mai mică.

VanD – modificare cromozomială care conferă rezistență prin sinteza constantă a precursorilor modificați [11].

VISA (Vancomycin Intermediate *S. aureus*) – rezistență fără transfer de gene străine, care se formează în timpul tratamentului prin mutații ce duc la îngroșarea peretelui celular, modificarea autolizei și acumularea de „ținte false” pentru vancomicină [15, 16].

Astfel, bacteriile fie înlocuiesc țintele (D-Ala–D-Ala → D-Ala–D-Lac sau D-Ser), fie creează „capcane” pentru antibiotic în interiorul peretelui celular.

2. Rezistența la lipoglicopeptide

Lipoglicopeptidele semisintetice au mecanisme suplimentare de acțiune, astfel că rezistența la ele apare mai lent.

Telavancin este activ împotriva majorității tulpinilor, dar sensibilitatea scade la izolatele cu fenotip VanA.

Dalbavancin își menține activitatea ridicată; în 10 ani de monitorizare globală nu s-au înregistrat creșteri semnificative ale rezistenței [16, 20].

Oritavancin rămâne activ împotriva majorității izolatelor clinice, deși în laborator poate apărea rezistență la fenotipurile VanA/VanB [10, 16].

Rezistența la vancomicină și lipoglicopeptide se dezvoltă în principal prin remodelarea țintelor peretelui celular. Cel mai frecvent și clinic relevant este tipul VanA, întâlnit la enterococi și care poate fi transferat către *S. aureus*. Spre deosebire de glicopeptidele clasice, lipoglicopeptidele noi prezintă un potențial mai scăzut de dezvoltare a rezistenței, ceea ce le face resurse terapeutice importante pentru tratamentul infecțiilor severe.

Discuție. Glicopeptidele clasice (vancomicină și teicoplanină) își păstrează importanța clinică, dar au anumite limitări. Vancomicina necesită monitorizarea concentrației serice și este asociată cu nefrotoxicitate, iar eficiența sa scade în infecțiile cauzate de VISA și VRSA [17]. Teicoplanina are un timp de înjumătățire mai lung și o tolerabilitate mai bună.

Lipoglicopeptidele au spectru extins și farmacocinetică îmbunătățită. Dalbavancin a demonstrat eficiență ridicată în infecțiile pielii și țesuturilor moi, inclusiv MRSA, datorită administrării unice sau săptămânale [19]. Oritavancin este activ împotriva tulpinilor cu gena VanA și permite administrare unică [23]. Telavancin este eficient în pneumonia nosocomială și sepsis, dar necesită prudență din cauza nefrotoxicității potențiale. [21]

Studii recente arată că lipoglicopeptidele pot reduce semnificativ durata spitalizării și pot îmbunătăți rezultatele terapeutice la pacienții cu infecții complicate.

Atenție suplimentară trebuie acordată dezvoltării diagnosticelor de laborator, inclusiv metodelor rapide de detectare a MRSA și VRE, pentru a permite alegerea promptă a terapiei optime. De asemenea, sunt promițătoare strategiile de asociere a glicopeptidelor cu alte antibiotice (de exemplu, linezolid sau daptomicină) pentru reducerea riscului de rezistență.

Concluzii:

1. Glicopeptidele și lipoglicopeptidele reprezintă o componentă indispensabilă a arsenalului antimicrobian modern, în special în tratamentul infecțiilor severe cauzate de coci Gram-pozitivi rezistenți, precum *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA) și *Enterococcus faecium* rezistent la vancomicină (VRE). Evoluția acestor clase de antibiotice reflectă o tranziție semnificativă de la structurile tradiționale, cu profil farmacocinetic limitat, la molecule modificate lipofilic, capabile să ofere o eficiență terapeutică superioară și o durată prelungită a acțiunii [8, 10, 12].
2. În contextul rezistenței bacteriene tot mai accentuate, dezvoltarea și utilizarea rațională a lipoglicopeptidelor – dalbavancină, oritavancină și telavancină – constituie un pas esențial în asigurarea continuității eficienței tratamentului antiinfecțios. Aceste antibiotice oferă o combinație favorabilă între activitatea bactericidă rapidă, profilul de siguranță și posibilitatea administrării simplificate, reducând astfel durata spitalizării și riscul reacțiilor adverse [4, 9, 12, 20, 21].

3. Totodată, rămâne imperativă monitorizarea permanentă a mecanismelor de rezistență mediate genetic (vanA, vanB), care pot compromite eficacitatea terapiei și impun adaptarea strategiilor de utilizare în funcție de sensibilitatea locală a tulpinilor bacteriene [17, 23]. Implementarea testării microbiologice rapide și a principiilor PK/PD în practica clinică poate optimiza rezultatele terapeutice și reduce selecția rezistenței microbiene [15, 19].
4. În Republica Moldova, integrarea treptată a lipoglicopeptidelor în protocoalele clinice și în Catalogul național de prețuri la medicamente [1] indică o direcție pozitivă spre modernizarea terapiei antibacteriene. Totuși, utilizarea acestor preparate trebuie să se bazeze pe principii de stewardship antibiotic și pe o supraveghere riguroasă a eficacității și siguranței lor clinice. Consolidarea acestor măsuri reprezintă cheia menținerii eficacității antibacteriene pe termen lung și a reducerii impactului rezistenței microbiene la nivel populațional.

Bibliografie.

1. Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din Republica Moldova. Catalogul național de prețuri de producător la medicamente [Internet]. Chișinău: AMDM; Available from: <https://amdm.gov.md/ro/page/catalog-nationalde-preturi-de-producator-la-medicamente>.
2. Baiardi G, Cameran Caviglia M, Piras F, et al. The clinical efficacy of multidose oritavancin: a systematic review. *Antibiotics*. 2023;12:1498. doi:10.3390/antibiotics12101498.
3. Cafaro A, Barco S, Pigliasco F, et al. Therapeutic drug monitoring of glycopeptide antimicrobials: an overview of liquid chromatography–tandem mass spectrometry methods. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab*. 2024;31:33–39. doi:10.1016/j.jmsacl.2023.12.003.
4. Carcione D, Intra J, Andriani L, et al. New antimicrobials for Gram-positive sustained infections: a comprehensive guide for clinicians. *Pharmaceutics*. 2023;16:1304. doi:10.3390/ph16091304.
5. Cartes-Velásquez R, Morales-León F, Valdebenito-Maturana F, et al. Structural innovations in vancomycin: overcoming resistance and expanding the antibacterial spectrum. *Organics*. 2025;6(3):28. doi:10.3390/org6030028.
6. Carvalhaes CG, Sader HS, Streit JM, et al. Activity of oritavancin against Gram-positive pathogens causing bloodstream infections in the United States over 10 years. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66:e01667-21. doi:10.1128/AAC.01667-21.
7. Ciocoi A, Torciu V. Фармакоэпидемиологический мониторинг антибиотикотерапии в условиях пандемии (COVID-19) [Pharmacoepidemiological monitoring of antibiotic therapy during the COVID-19 pandemic]. In: X Annual International Scientific-Practical Conference «Актуальные вопросы медицины» и «IV Спутниковый форум по

- общественному здоровью и политике здравоохранения»; 2023; Baku, Azerbaijan. p. 12–13. Russian.
8. Durante-Mangoni E, Gambardella M, Iula VD, et al. Current trends in the real-life use of dalbavancin: report of a study panel. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(4):106107. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106107.
 9. Gavaruzzi F, Granata G, Capone A, et al. Long-term therapy with long-acting lipoglycopeptide antibiotics in the treatment of cardiovascular prosthetic infections: a systematic review. *Antibiotics*. 2025;14(11):1130. doi:10.3390/antibiotics14111130.
 10. Goodman-Meza D, Weiss RE, Poimboeuf ML, et al. Comparative effectiveness of long-acting lipoglycopeptides vs standard-of-care antibiotics in serious bacterial infections. *JAMA Netw Open*. 2025;8(5):e2511641. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.11641.
 11. Hemapanairoa J, Changpradub D, Thunyaharn S, et al. Does vancomycin resistance increase mortality? Clinical outcomes and predictive factors for mortality in patients with *Enterococcus faecium* infections. *Antibiotics*. 2021;10:105. doi:10.3390/antibiotics10020105.
 12. Hussein M, Barclay J, Baker M, et al. A comparative review of the pharmacology of dalbavancin and oritavancin for Gram-positive infections: birds of a feather or apples and oranges? *Infect Dis Ther*. 2025;14(10):2221–2246. doi:10.1007/s40121-025-01215-1.
 13. Kato H. Antibiotic therapy for bacterial pneumonia. *J Pharm Health Care Sci*. 2024;10:45. doi:10.1186/s40780-024-00367-5.
 14. Lueking R, Wei W, Mang NS, et al. Evaluation of dalbavancin use on clinical outcomes, cost-savings, and adherence at a large safety net hospital. *Microbiol Spectr*. 2023;11(1):e0238522. doi:10.1128/spectrum.02385-22.
 15. Mareković I, Markanović M, Lešin J, et al. Vancomycin-resistant Enterococci: current understandings of resistance in relation to transmission and preventive strategies. *Pathogens*. 2024;13(11):966. doi:10.3390/pathogens13110966.
 16. Rajput P, Nahar KS, Rahman KM. Evaluation of antibiotic resistance mechanisms in Gram-positive bacteria. *Antibiotics*. 2024;13(12):1197. doi:10.3390/antibiotics13121197.
 17. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):835–864. doi:10.1093/ajhp/zxaa036.
 18. Sarkar P, De K, Modi M, et al. Next-generation membrane-active glycopeptide antibiotics that also inhibit bacterial cell division. *Chem Sci*. 2023;14(9):2386–2398. doi:10.1039/D2SC05600C.

19. Simonetti O, Rizzetto G, Molinelli E, et al. A safety profile of dalbavancin for on- and off-label utilization. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:223–232. doi:10.2147/TCRM.S271445.
20. Thomas G, Henao-Martínez AF, Franco-Paredes C, et al. Treatment of osteoarticular, cardiovascular, intravascular-catheter-related and other complicated infections with dalbavancin and oritavancin: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(3):106069. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106069.
21. Tran TT, Gomez Villegas S, Aitken SL, et al. New perspectives on antimicrobial agents: long-acting lipoglycopeptides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(6):e0261420. doi:10.1128/aac.02614-20.
22. van Groesen E, Innocenti P, Martin NI. Recent advances in the development of semisynthetic glycopeptide antibiotics: 2014–2022. *ACS Infect Dis.* 2022;8(8):1381–1407. doi:10.1021/acsinfecdis.2c00253.
23. Vimburg V, Zieglerová L, Buriánková K, et al. VanZ reduces the binding of lipoglycopeptide antibiotics to *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* cells. *Front Microbiol.* 2020;11:566. doi:10.3389/fmicb.2020.00566.
24. Vysochanskaya ON, Kuleshova SI, Simonova EP. Гликопептидные антибиотики: структурно–функциональные аспекты, применение в медицине и стандартизация [Glycopeptide antibiotics: structural–functional aspects, medical application and standardization]. *Vedomosti Nauchnogo Tsentra Ekspertizy Sredstv Meditsinskogo Primeneniya. Regulyatornye Issledovaniya i Ekspertiza Lekarstvennykh Sredstv.* 2023;13(2–1):261–270. doi:10.30895/1991-2919-2022-447. Russian.

FLUORCHINOLONELE: BENEFICIU ȘI RISC

Podgurschi Lilia, dr. șt .med., conf. univer.

Catedra Farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat. Fluorchinolonele reprezintă o grupă de preparate chimioterapice cu efect bactericid și cu spectrul larg de acțiune, care include flora gram pozitivă, gram negativă și flora atipică, cu absorbție înaltă în tubul digestiv și o distribuție bună în SNC, plămâni, rinichi, prostată, bilă etc. Diferențele în cinetica FCH permite selectarea unora în insuficiența hepatică, a altora în insuficiența renală. Cu toate aceste proprietăți pozitive, totuși fluorchinolonele se recomandă ca preparate de linia a doua în tratamentul infecțiilor, și aceasta datorită incidenței mari a reacțiilor adverse grave, care se dezvoltă din partea mai multor sisteme de organe, deseori persistând timp îndelungat după întreruperea tratamentului.

Cuvinte-cheie: fluorchinolone, efect bactericid, reacțiile adverse.

Summary. Fluoroquinolones: benefit and risk. Fluoroquinolones represent a group of chemotherapeutic drugs with a bactericidal effect and a broad spectrum of action, which includes gram-positive, gram-negative and atypical flora, with high absorption in the digestive tract and good distribution in the CNS, lungs, kidneys, prostate, bile, etc. Differences in FCH kinetics allow the selection of some in hepatic insufficiency, others in renal insufficiency. Despite all these positive properties, fluoroquinolones are still recommended as second-line drugs in the treatment of infections, and this is due to the high incidence of serious adverse reactions, which develop from several organ systems, often persisting for a long time after discontinuation of treatment.

Keywords: fluoroquinolones, bactericidal effect, adverse reactions.

Резюме. Фторхинолоны: польза и риск. Фторхинолоны представляют собой группу химиотерапевтических препаратов с бактерицидным действием и широким спектром действия, включающим грамположительную, грамотрицательную и атипичную флору, с высокой абсорбцией в пищеварительном тракте и хорошим распределением в ЦНС, лёгких, почках, предстательной железе, желчи и т. д. Различия в кинетике фторхинолонов позволяют выбирать одни при печёночной недостаточности, другие – при почечной недостаточности. Несмотря на все эти положительные свойства, фторхинолоны рекомендуются в качестве препаратов второй линии при лечении инфекций, что обусловлено высокой частотой серьёзных побочных реакций, которые развиваются со стороны различных органов и систем и часто сохраняются в течение длительного времени после прекращения лечения.

Ключевые слова: фторхинолоны, бактерицидное действие, побочные реакции.

Introducere. Era chinolonei a început din anul 1962, cu apariția primului reprezentant sintetizat și anume acidul nalidixic, care a constituit prima generație. Mai târziu din aceeași generație au fost sintetizate și alți reprezentanți ca acidul oxolinic și acidul pipemidic. Generația întâi a fost numită a fost numită nefluorată. Chinolonele, prin introducerea atomului de fluor în poziția C-6 a moleculei, care de altfel a determinat și activitatea antibacteriană, au primit denumirea de chinolone fluorate sau fluorochinolone, constituind generațiile 2,3 și 4. Până în prezent au fost sintetizați mai mulți reprezentanți ai fluorochinolonei, care se deosebesc după spectrul de acțiune, și prin urmare, acestea la rândul lor au fost clasificate în 4 generații [10, 12].

Toate chinolonele au în comun o structură heterociclică cu un atom de azot (poziția 1), o grupare carboxil (poziția 3) și o grupare cetonică (poziția 4). Fluorochinolonele diferă prin substituții lor, în special prin substituentul fluor din poziția 6 a inelului chinolonic, ceea ce îmbunătățește proprietățile acestora prin creșterea semnificativă a eficacității în urma penetrării mai bune a lor în celula bacteriană (Figura 1). Carbonilul grupării carboxil permite legarea cationilor bivalenți sau trivalenți, cum ar fi magneziul, fierul și zincul. Acest lucru determină influența fluorochinolonei asupra proceselor enzimatice și epigenetice - o particularitate care explică și efectele lor diverse. [1]

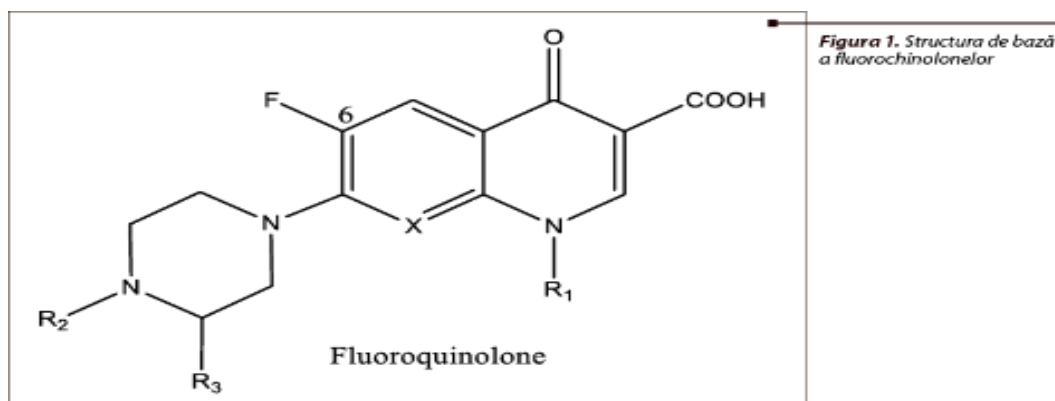


Fig. 4. Structura de bază a fluorochinolonei

Clasificarea preparatelor medicamentoase după generații se face în funcție de momentul apariției, care deseori, coincide și cu noile proprietăți ale acestora. Aceasta se referă și la chinolone. Către generația I se referă preparatele nefluorate; următoarele generații includ chinolonele ce conțin fluor, așa numitele fluorochinolone:

- I generație: acidul nalidixic, acidul oxolinic, acidul pipemidic
- II generație: Norfloxacină, Ciprofloxacină, Ofloxacină
- III generație: Levofloxacină, Moxifloxacină, Gatifloxacină, Sparfloxacină
- IV generație: Trovafloxacină

Chinolonele nefluorate de I generație nu mai sunt folosite în prezent din cauza spectrului limitat, dar și efectelor nedorite. Unele fluoroquinolone au fost eliminate din utilizare din cauza toxicității înalte [9, 17, 23].

Mecanismul de acțiune. Chinolonele sunt considerate chimioterapice cu acțiune bactericidă. Ele acționează asupra topoizomerazelor bacteriene de tip II, numită și ADN-giraza (la organismele gram-negative) și topoizomerazei IV (în organismele gram-pozitive), inhibându-le funcția și transformându-le în enzime toxice care, prin inhibarea activității ligazei produce clivajul ADN-ului fără capacitate de reparare. Prin urmare, se produc rupturi permanente dublu catenare în cromozomul bacterian, ceea ce determină moartea celulară. [2, 3, 10, 12].

Spectrul de acțiune. După cum s-a menționat mai sus I generație- acidul nalidixic care posedă spectrul limitat de acțiune, fiind eficace numai împotriva **bacteriilor Gram-negative**, distribuția relativă, dar și reacțiile adverse caracteristice, au determinat excluderea acestuia din utilizare. Generațiile următoare au un spectru mai larg ce cuprinde flora **Gram-pozitivă, tulpini bacteriene Pseudomonas sp. și flora atipică**, dar și proprietățile farmacocinetice mai bune, au determinat utilizarea în continuare. Majoritatea fluoroquinolonelor sunt foarte active împotriva bacteriilor Gram-negative. Microorganisme care intră sub influența fluoroquinolonelor sunt:

- *Enterobacterii:*
 - *Escherichia coli*
 - *Klebsiella spp.*
 - *Proteus spp.*
- *Haemophilus spp.*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Ps. aeruginosa* (ciprofloxacină > levofloxacină și delafloxacină > moxifloxacină)
- *Campylobacter*
- *Shigella*
- *Neisseria meningitidis* și *N. gonorrhoeae*

Medicamente eficiente în microorganisme aerobe gram-pozitive (incluzând germeni neproducători și producători de penicilinaze) sunt: levofloxacină, moxifloxacină, delafloxacină. Excepție- Ciprofloxacină care are un efect limitat sau inexistent împotriva acestora [2, 3, 10, 14, 17].

- Microorganisme acoperite: stafilococi
 - *Staphylococcus aureus* (MRSA doar cu delafloxacină)
 - *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*,
 - *Enterococcus faecalis*,
 - *Listeria monocytogenes*,

- *Nocardia*

Asupra organismelor atipice - medicamente eficiente se consideră: levofloxacină, moxifloxacină

○ Microorganisme acoperite:

- *Micobacterii spp. (M. tuberculosis)* - tratament de linia a doua pentru tuberculoză
- *Legionella spp.*
- *Chlamydia pneumoniae*

Microorganisme anaerobe- numai moxifloxacină acoperă agenții patogeni anaerobi ai infecțiilor respiratorii:

- *Peptococcus*
- *Peptostreptococcus*
- Nu este eficient împotriva *Bacteroides*

Alte microorganisme. Fluorochinolonele sunt, de asemenea, considerate posibile opțiuni de primă linie împotriva infecțiilor cauzate de:

- *Bacil antracis*
- *Francisella tularensis*
- *Salmonella typhi*
- *Yersinia pestis*
- *Vibrionholeră*
- tifos(*Salmonella typhi*)

Farmacocinetică. Absorbția este bună în tractul gastrointestinal superior. Biodisponibilitate (Bd) înaltă. Pentru levofloxacină constituie (99%) > Moxifloxacină (90%) > Ciprofloxacină (70%) > Norfloxacină (40%). Desigur Bd poate fi diminuată de produse lactate, suplimente minerale, preparate medicamentoase ca antacidele, adsorbantele etc. Concentrații maxime se obține peste 1-3 ore după administrarea orală. [2, 3, 10]

Volumul de distribuție mare (VD): majoritatea depășesc volumul total de apă din organism. Medicamentul cumulează în țesuturile: SNC, plămâni, rinichi (cu excepția moxifloxacinei), tesutul prostatic, bilă și fecale, neutrofilele și macrofage.

Metabolismul hepatic constituie < 15% din concentrațiile medicamentului, cu excepția moxifloxacinei, care se metabolizează aproximativ 50% din medicament. Metabolism prin glucuronidare și sulfatconjugare.

Eliminarea în principal prin secreție tubulară renală (cu excepția moxifloxacinei). Excreție fecală este minoră la ciprofloxacină, gemifloxacină și delafloxacină. Calea principală de eliminare pentru moxifloxacină este cea hepatică, ceea ce o face neefectivă în tratamentul infecțiilor tractului

urinar, dar care îi permite de a fi aplicat în infecțiile asociate cu insuficiență renală. Timpul de înjumătățire: 3–9 ore. [3, 10]

Indicații. Chinolonele sunt considerate o clasa de chimioterapice cu spectru relativ larg cu o excelentă biodisponibilitate orală și pot fi utilizate pentru a trata o mare varietate de infecții bacteriene inclusiv:

- Infecții ale tractului respirator – pentru tratamentul pneumoniei și bronșitei cronice;
- Infecții ale tractului urinar – pentru tratamentul infecțiilor complicate și necomplicate ale tractului urinar;
- Infecții gastrointestinale – pentru tratamentul diareei bacteriene;
- Infecții ale pielii și țesuturilor moi – pentru tratamentul infecțiilor pielii și țesuturilor moi;
- Infecții osoase și articulare – pentru tratamentul osteomielitei și artritei septice.

Cele două fluorochinolone, moxifloxacină sau levofloxacină, sunt considerate medicamente de rezervă sau medicamente din grupa A a **OMS pentru tratamentul tuberculozei**. Acestea sunt utilizate în combinație cu alte medicamente pentru tratamentul tuberculozei rezistente și multirezistente atunci când terapia standard cu rifampicină, izoniazidă, pirazinamidă și etambutol nu poate fi aplicată. **Moxifloxacină și levofloxacină** se administrează într-o doză fixă, indiferent de greutatea corporală. Pot fi administrate independent de mese, dar trebuie luate cu 2 ore înainte de consumul de lapte, produse lactate sau medicamente, care conțin minerale precum fier, zinc, calciu sau aluminiu [8].

Însă utilitatea lor clinică este limitată, în special, din cauza potențialului lor de reacții adverse severe. Din cauza preocupărilor ce se referă la siguranță, chinolonele nu sunt recomandate ca agenți de primă linie dacă există alte opțiuni de grupe de antibiotice sau chimioterapice disponibile cu un potențial mai mic pentru efectele adverse severe. Comparativ cu alte antibacteriene, fluorochinolonele sunt asociate cu un risc mai mare de efecte secundare potențial severe și persistente în timp. Prin urmare, fluorochinolonele **nu** sunt, în general, utilizate pentru infecții necomplicate și ar trebui utilizate doar împotriva agenților patogeni sensibili [7, 8, 9, 17, 19]. Prin urmare, ca indicații în prezent pot fi considerate infecțiile complicate ca:

- **Infecții urogenitale:**
 - Infecții urinare complicate și pielonefrită
 - Prostatită (acută și cronică)
 - Boli inflamatorii ale pelvisului
 - Utilizare în cistită necomplicată atunci când nu există opțiuni alternative
- **Infecții respiratorii:**
 - Pneumonii nosocomiale
 - Pneumonie cauzată de *S. pneumoniae* multirezistent la medicamente

- Pneumonia prin aspirație
- Abces pulmonar
- Pneumoniile atipice
- Tuberculoză (Levofloxacină și moxifloxacină (agenți de linia a doua))
- Utilizare în infecții necomplicate atunci când nu există opțiuni alternative în:
 - Sinuzită bacteriană
 - Exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC)
- **Infecții abdominale:**
 - Infecții intraabdominale complicate (în combinație cu metronidazol pentru acoperire anaerobă)
 - Peritonită și infecție asociată cu un cateter de dializă peritoneală
- **Infecțiile de piele, țesuturi moi și sistem musculo-scheletic:**
 - Infecții osoase și articulare (inclusiv infecții ale protezelor articulare)
 - Infecțiile piciorului diabetic
 - Infecții ale pielii
 - Profilaxia chirurgicală la persoanele care prezintă rezistență la medicamentele de primă linie (de exemplu, cefalosporine) sunt alergici
 - Infecții cauzate de rănilor mușcăturii
- **Infecții ale sistemului nervos:** Meningită bacteriană.
- **Alte infecții:**
 - Diareea călătorului (*E. coli* ,*Shigella* sau *Campylobacter*)
 - tifos(*Salmonella typhi*)
 - antrax(*Bacila antracis*)
 - Tularemia (*Francisella tularensis*)
 - Pesta (*Yersinia pestis*)
 - Boala zgârieturilor pisicii (*Bartonella henselae*)
 - Holeră (*Vibrio holeră*)
 - Ulcus moll (*Haemophilus ducreyi*)

Chinolonele, cum ar fi moxifloxacină, gatifloxacină și levofloxacină, înregistrează o utilizare crescută în off-label în tratamentul **tuberculozei rezistente** la medicamente sau în cazurile de intoleranță la alte medicamente antituberculoase [8, 9].

Utilizările aprobate **la copii** pentru chinolone sunt limitate din cauza potențialelor efecte adverse asupra cartilajului imatur. Prin urmare, FDA a aprobat doar utilizarea de chinolone specifice (ciprofloxacină și levofloxacină) pentru tratamentul **antraxului** prin inhalare și a **pestei**. Ciprofloxacină este, de asemenea, aprobată de FDA pentru tratamentul pediatric al infecțiilor

complicate ale tractului urinar. Alte indicații neaprobată de FDA pentru utilizarea chinolonei la copii și adolescenți includ tratarea **infecțiilor multirezistente** (în special la pacienții cu fibroza chistică), **infecții intra-abdominale** și **infecții complicate sau recurente ale tractului urinar** [7, 8, 9].

Sunt în curs de desfășurare studii suplimentare pentru a extinde utilizarea chinolonei în alte domenii terapeutice, cum ar fi tratamentul cancerului și ca agent antiprotozoic.

Reacții adverse. Pe lângă eficacitatea înaltă și spectrul larg de acțiune, fluorochinolonele sunt, din păcate, asociate și cu o serie de efecte secundare potențial grave, care sunt menționate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Reacțiile adverse la utilizarea chinolonei

	Reacții adverse
Efecte neurologice	✓ Reacții adverse frecvente, ușoare: ▪ Durere de cap ▪ Amețeală ▪ Insomnie(temporar) ✓ Reacții adverse mai puțin frecvente, mai grave: ▪ Neuropatie periferică (poate persista permanent) ▪ Delir, psihoză și/sau halucinații ▪ Convulsii ✓ Agravarea ▪ Miastenia gravis
Efecte asupra sistemului musculo-scheletic (în special la copii și adolescenții aflați în creștere)	✓ Tendinopatie, inclusiv ruptură de tendon: ▪ Cel mai frecvent tendonul lui Ahile ▪ Dacă apar durere și/sau umflături, administrarea de fluorochinolone trebuie întreruptă. ✓ Artropatie: ▪ Eroziuni ale cartilajului ▪ Revărsate neinflamatorii ✓ Mioclonii: ▪ Spasme musculare
Efecte gastrointestinale	✓ Greață, Vomită și/sau disconfort abdominal ✓ Diaree (mai puțin frecventă) ✓ <i>Infecția cu Clostridium difficile</i> ✓ Hepatotoxicitate (mai multe FCH active au fost retrase de pe piață din cauza hepatotoxicității lor) [21]
Efecte cardiovasculare	✓ Prelungirea intervalului QT ✓ Aritmii ✓ Anevrismul aortic și disecția de aortă
Efecte din partea pielii	✓ Exantem ✓ Fototoxicitate
Din partea altor organe	✓ Disglicemie ✓ Insuficiență medulară rară , dar gravă: ▪ oboseală, ▪ paloare, ▪ sângerări necontrolate ▪ febră

Reacțiile adverse la nivelul tractului gastrointestinal au fost raportate cel mai frecvent, fiind înregistrate la 3-15% dintre pacienții tratați cu FCH și se manifestă prin anorexie, greață, vome și disconfort abdominal. Diareea ușoară nu este de obicei semnificativă, dar FCH pot prezenta un risc crescut pentru diareea cauzată de *Clostridium difficile*. Leziunile hepatice acute au fost raportate la fel pe fondalul administrării FCH [22].

Reacțiile adverse la nivelul sistemului nervos central au o incidență relativ mare (10% dintre pacienții tratați cu FCH). Mulți pacienți au simptome frecvente, dar ușoare de cefalee, amețeli și insomnia, modificarea dispoziției, confuzie. Au fost descrise apariția de halucinații, delir și chiar convulsii. Pacienții tratați cu FCH prezintă un risc mai mare de a dezvolta neuropatii, care includ durere, arsură, furnicături, slăbiciune, tulburări de atenție și memorie, dezorientare, agitație sau nervozitate. Neuropatia periferică poate apărea în timpul tratamentului și poate dura mai mulți ani. FCH au activitate de blocare neuromusculară și pot acutiza și intensifica slăbiciunea musculară la pacienții cu *miastenia gravis*. Unele FCH ca levofloxacină, ofloxacină și moxifloxacină au cel mai mic potențial de a induce reacții adverse la nivelul SNC, prezentând profilul de toleranță cel mai bun, ceea ce le-a permis să se regăsească în lista preparatelor recomandate în utilizare [11]. În dezvoltarea efectelor adverse la nivelul SNC sunt responsabile mai multe mecanisme, printre care se consideră implicarea neurotransmisiei acidului g-aminobutiric, dar și buna distribuție a FCH în țesutul cerebral.

Au fost mai multe publicații în care s-a raportat incidența înaltă a convulsiilor la pacienții cărora li s-a prescris FCH [5, 11]. Desigur riscul crescut de convulsii ar putea fi determinat ca complicația infecției. Totuși, mai multe date publicate susțin conceptul dezvoltării convulsiilor ca reacție adverse la utilizarea FCH, chiar dacă acest eveniment advers se consideră rar întâlnit. Prin urmare, clinicienii trebuie să cântărească riscul și beneficiile acestor chimioterapice, în special la pacienții cu predispoziții la convulsii. Trebuie de remarcat, că în comparație cu alte preparate antibacteriene, la administrarea FCH sistemice, simptomele la nivelul SNC, psihiatrice și musculoscheletale sunt mult mai frecvente întâlnite [7, 8, 9].

Administrația Americană pentru alimente și medicamente (FDA) încă din anul 2003 a semnalizat apariția neuropatiei periferice, care debuta rapid, adesea în câteva zile, după inițierea tratamentului cu FCH. Important este, că unii pacienți care au stopat utilizarea acestor medicamente au continuat să prezinte simptome pe parcursul întregului an [12, 17].

Complicații musculoscheletale. Aceste evenimente adverse pot implica nu numai tendonul, ci și cartilajul, osul și mușchiul. Rupturile de tendon, legate de FCH, au fost raportate la nivelul umărului, la mâini și în alte zone, dar cel mai des sunt raportate rupturile tendonului lui Ahile, care se întâlnesc de 3-4 ori mai frecvent la pacienții tratați cu o fluorochinolonă, decât la restul populației și necesită intervenție chirurgicală [7, 12].

Datele literaturii descrie dezvoltarea simptomelor de tendinopatie în primele 2 ore de la inițierea administrării fluorochinolonei și care poate persista până la 6 luni după întreruperea tratamentului. Anume din aceste considerente, nu se recomandă la sportivi prescrierea și utilizarea FCH. Pe parcursul ultimilor ani a fost elucidată etiopatogenia dezvoltării toxicității FCH asupra țesuturilor musculoscheletale prin degradarea colagenului și dezvoltarea tendinitei, rupturi de aorta, dezlipirea reninei etc. La prescrierea FCH se recomandă luarea în considerare a factorilor care pot potenția această toxicitate, și anume vârsta înaintată, administrarea concomitentă de glucocorticoizilor, transplantul de organe [19].

În ultimii ani s-a raportat ca reacție adversă a levofloxacinii miocloniile, care se pot manifesta prin: spasme sau contracții musculare involuntare și care necesită întreruperea imediată a tratamentului. Pacienții vârstnici cu insuficiență renală sunt deosebit de expuși riscului, motiv pentru care se recomandă o ajustare preventivă a dozei pe baza clearance-ului creatininei [12, 13].

Cardiotoxicitatea fluorochinolonei. La administrarea FCH au fost raportate prelungirea intervalului QT și aritmii, care pot pune viața pacientului în pericol. Dintre toate FCH disponibile în prezent Moxifloxacină prezintă cel mai mare risc de prelungire a intervalului QT și trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu factori predispozanți pentru torsada vârfurilor. Experții recomandă evitarea moxifloxacinii la pacienții cu prelungirea intervalului QT cunoscut, la fel și în stările ce decurg cu hipopotasemie și hipomagneziemie. Utilizarea antiaritmicelelor de clasă 1 (chinidină, procainamidă, amiodaronă și sotalol) poate prezenta, de asemenea, un risc pentru pacient. Deși gemifloxacină, levofloxacină și ofloxacină sunt asociate cu un risc mai scăzut de prelungire a intervalului QT în comparație cu moxifloxacină, totuși și acestea trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu risc de prelungire a intervalului QT. Ciprofloxacină pare să fie asociată cu cel mai mic risc de prelungire a intervalului QT și cu cea mai mică rată de tornadă a vârfurilor [4, 8]. În decembrie 2018 a fost transmis un nou avertisment din partea FDA: FCH pot crește riscul de ruptură a aortei, cu moarte subită. Rupturile sunt mai frecvente la pacienții cu aorta slabă, cu producerea anevrismului aortic. Factorii care pot crește riscul pentru ruptura de aorta sunt: fumatul, ateroscleroza, hipertensiunea arterială, infecții ale vaselor de sânge, anumite afecțiuni genetice, precum și vârstă înaintată. Datele literaturii au arătat că persoanele care au utilizat FCH au avut rata acestor efecte adverse de două ori mai mare în comparație cu pacienții care nu au administrat FCH [4, 7, 21].

Reacții adverse la copii. Rezultatele unui studiu multicentric, experimental comparativ, efectuat între 1998 și 2000 în departamentele pediatrie din Franța, au arătat că ratele efectelor adverse au fost mai mari la grupul de copii tratați cu FCH decât la grupul-martor de copii, tratați cu alte antibiotice. Această observație, dar și artropatia cu degradarea cartilajelor, provocată de FCH în studiile pe modele de animale tinere, susțin declarația Academiei Americane de Pediatrie,

care limitează utilizarea FCH la pacienții pediatrici. Ocazional, au fost evidențiate și evenimente majore, cu probleme semnificative de tolerabilitate, cum ar fi fototoxicitatea, cardiotoxicitatea, artropatia și tendinita. Astfel, administrarea FCH la pacienții pediatrici a fost contraindicată de autoritățile de reglementare a utilizării medicamentelor din SUA și Uniunea Europeană. [20, 21, 24]

Alte reacții adverse includ toxicitate hepatică acută, insuficiență renală acută, fotosensibilitate, tulburări grave ale glicemiei (îndeosebi scăderea glicemiei) – în special la vârstnici și diabetici, efecte care pot progresa și chiar amenința viața. De asemenea, mai pot apărea probleme legate de utilizarea FCH, privind auzul sau vederea, precum și alte probleme de sănătate – unele fiind tranzitorii, iar multe dintre acestea, putând fi de lungă durată sau chiar permanente [13, 23, 24].

Pintre efectele **secundare noi** au fost raportată **insuficiență medulară** manifestată prin: simptome precum oboseală, paloare, sângerări necontrolate sau febră. Este necesar să se efectueze o hemoleucogramă și să se ajusteze imediat tratamentul dacă se suspectează această complicație rară, dar gravă.

Având în vedere aceste riscuri, autoritățile sanitare a mai multor țări (Germania, Cehia etc.), cum ar fi Institutul Federal German pentru Medicamente și Dispozitive Medicale (BfArM), Comitetul de Farmacovigilență al Agenției Europene pentru Medicamente (PRAC), Comitetul pentru Produse Medicamentoase de Uz Uman (CHMP), EMA, FDA au emis în repetate rânduri recomandări pentru utilizarea mai restrictivă a fluorochinolonei. Acestea ar trebui utilizate numai atunci când nu există opțiuni alternative de tratament sau când beneficiile depășesc riscurile potențiale [7, 8, 9].

Contraindicații. Luând în considerare reacțiile adverse posibile chinolonele au fost **relativ contraindicate** pentru utilizare la femeile însărcinate și la copii datorită naturii mecanismului lor de acțiune, precum și a potențialului înalt artropatic. În mai multe studii pe animale, chinolonele au demonstrat, ca cumulează în cartilajul articular imatur al animalelor juvenile, ducând la dezvoltarea de artropatii și deteriorarea cartilajului articulațiilor. Există îngrijorări cu privire la potențialul de deteriorare permanentă a cartilajului în creștere la copii, dar există studii limitate de siguranță, privind utilizarea chinolonei la copii și adolescenți. Luând în considerare mecanismul de acțiune a FCH de afectare a sintezei ADN-ului prin inhibarea topoizomerazelor bacteriene de tip II (ADN giraza și topoizomeraza IV), la femeile însărcinate se admite posibila inhibare a sintezei ADN-ului la fătul în creștere, ducând la ageneza organelor fetale, mutageneză și carcinogeneză [1, 3, 18, 20]. Afecțiuni precum epilepsia sunt, de asemenea, contraindicații pentru tratamentul cu fluorochinolone [5].

Concluzii. Analizând datele literaturii, luând în considerare restricțiile privind recomandările de prescriere PRAC, fluorochinolonele trebuie evitate în următoarele situații:

- pentru tratarea infecțiilor care se ameliorează fără tratament sau nu sunt grave (cum ar fi infecțiile gâtului);
- pentru prevenirea diareei călătorului sau a infecțiilor recurente ale tractului urinar inferior (infecții urinare care nu se extind dincolo de vezică);
- pentru tratarea pacienților care au prezentat anterior reacții adverse severe la o fluorochinolonă;
- pentru tratarea infecțiilor ușoare sau moderate, cu excepția cazului în care nu se pot utiliza alte medicamente antibacteriene recomandate pentru aceste infecții.

În plus, această clasă de substanțe trebuie utilizată cu precauție, în special la pacienții vârstnici, pacienții cu probleme renale, pacienții care au primit un transplant de organe sau cei tratați cu un glucocorticoid sistemic. De asemenea, PRAC recomandă întreruperea tratamentului cu un fluorochinolona la primul semn al oricărei reacții adverse, cum ar fi tendoane inflamate sau rupte, dureri sau slăbiciune musculară și dureri sau edem articular. Același lucru este valabil și pentru efectele secundare care afectează sistemul nervos, cum ar fi oboseala, depresia, confuzia, gândurile suicidare, tulburările de somn, problemele de vedere și auz și modificarea gustului și mirosului.

Un studiu recent raportat de EMA arată că, deși au fost puse restricții în prescrierea fluorochinolonei, acestea sunt încă prescrise în afara utilizărilor recomandate. Studiul a examinat date din șase țări europene între anii 2016 și 2021. Studiul a concluzionat că măsurile de restricționare a prescrierii au avut un impact redus. Prin urmare, EMA reamintește periodic medicilor, că utilizarea fluorochinolonei, administrate pe cale orală, injectabilă sau inhalatorie, este restricționată din cauza riscului de efecte secundare invalidante, de lungă durată și potențial ireversibile. Se recomandă limitarea utilizării lor la pacienții pentru care există alternative terapeutice. În plus, prescrierea trebuie făcută numai după o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu [7, 8].

Este important de menționat că fluorochinolonele trebuie evitate la pacienții care au avut anterior reacții adverse grave la un preparat fluorochinolona sau chinolonic. Acestea trebuie utilizate cu precauție specială la vârstnici, la pacienții cu boli de rinichi și la cei care au suferit un transplant de organe, deoarece acești pacienți prezintă un risc mai mare de leziuni ale tendoanelor. Întrucât utilizarea unui corticosteroid cu o fluorochinolonă crește, de asemenea, acest risc, utilizarea combinată a acestor medicamente trebuie evitată [9, 17].

Riscul de persistență a efectelor adverse grave, cu posibilitatea unor disfuncții multisistemice, chiar dacă acestea sunt rare, subliniază importanța cântăririi cu atenție a

alternativelor și, eventual, rezervarea acestor agenți antimicrobieni pentru situațiile în care nu există o alternativă sigură și eficientă pentru terapia unei infecții severe și cauzate, de obicei, de bacterii multirezistente la antibiotice.

Deși sunt rare, reacțiile adverse grave ale FCH au un impact dramatic asupra calității vieții, cum ar fi diverse infirmități, pierderea locului de muncă, probleme financiare etc [16, 18].

Bibliografia

1. Amanda Yan; Emily E. Bryant, Quinolones, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan, NIH, National Library of Medicine official website.
2. Aurelia Nicoleta Cristea, *Tratat de Farmacologie*, Editia I
3. Barbara G. Wells, Terry L. Schwinghammer, Joseph T. DiPiro, Cecily V. DiPiro, *Manual de Farmacoterapie*, Editia a X-a, Editura Prior, 2019.
4. Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology*. 2011; 120(2):103-110.
5. Chui CSL, Chan EW, Wong AYS, et al. Association between oral fluoroquinolones and seizures. *Neurology*. May 3, 2016;86:1708-1715.
6. Correia S, Poeta P, Hébraud M, Capelo JL, Igrejas G. Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand? *J Med Microbiol*. 2017 May;66(5):551-559
7. EMA - Reacțiile adverse invalidante și potențial permanente conduc la suspendarea sau la impunerea unor restricții ale antibioticelor din clasa chinolonelor și fluoroquinolonelor - 11 martie 2019; EMA/175398/2019.
8. FDA Drug Safety Communication: FDA update warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm511530.htm>
9. FDA. Limit Fluoroquinolone Use in Light of Risks. Medscape. May 12, 2016.
10. Ghicavii V., Bacinschi N., Gușuila Gh. *Farmacologie*. Chișinău, 2010. Ediția II
11. Jones SC, Sorbello A, Boucher RM. Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse event reporting system and a literature review. *Drug Saf*. 2011 Oct 1;34(10):839-47.
12. José Barberán 'Alicia de la Cuerda . Safety of fluoroquinolones. *Rev Esp Quimioter*, 2023 Dec 22;37(2):127–133. doi: [10.37201/req/143.2023](https://doi.org/10.37201/req/143.2023)
13. Hayashi PH, Chalasani NP. Afecțiuni hepatice la vârstnici cauzate de fluoroquinolone: ar trebui evitate aceste medicamente? *CMAJ*. 2012;184:1555–6.

14. Marin AC, Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Eficacitatea și siguranța terapiilor de salvare care conțin chinolone după eșecul tratamentelor cvadruple fără bismut pentru eradicarea *Helicobacter pylori*: revizuire sistematică și meta-analiză. *Drugs*. 2017;77:765–76.
15. Markham A. Delafloxacină: prima aprobare globală. *Drugs*. 2017;77:1481–6.
16. Mercola JM. Bitter Pill: The Dangerous Side Effects of Fluoridated Antibiotics. Nov 01, 2014, Available at: <https://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2014/11/01/fluoroquinolone-antibiotic-side-effects.aspx>.
17. MHRA - GOV. UK. Fluoroquinolone antibiotics: new restrictions and precautions for use due to very rare reports of disabling and potentially long-lasting or irreversible side effects. Drug Safety Update. March 2019; 12, issue 8: 1: pp. 2-6
18. Michelle R Ananda-Rajah, Fluoroquinolone antibiotics and adverse events, *Aust Prescr*. 2021 Oct;44(5): 161–164., NIH, National Library of Medicine official website
19. Mohanty SK, Khuntia A, Ayyanna C Yellasubbaiah N. “Fluoroquinolones” - Under FDA’S Strongest Warning List. Safety Issues, Red Lined antibiotic, Boxed warning, Permanent disabling side effects. Are we aware of? *Pharma Times*. 2018 January;50(1):9-11.
20. Nicolas Gumpert. Antibiotice în timpul sarcinii. <https://www.dr-gumpert.de/html/fluorchinolone.html>
21. Pasternak B, Inghammar M, Svanstrom H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: national cohort study. *BMJ*. 2018; 360:k578
22. Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, Juurlink DN, Rețeaua canadiană de cercetare pentru siguranța și eficacitatea medicamentelor Terapia cu fluoroquinolone și leziunile hepatice acute idiosincratice: un studiu bazat pe populație. *CMAJ*. 2012;184:1565–70.
23. Stahlmann R, Lode H. Toxicity of quinolones. *Drugs*. 1999; 58 (Suppl. 2):37-42.
24. Y. Tokura. Quinolone photoallergy: Photosensitivity dermatitis induced by systemic administration of photohaptenic drugs. *J Dermatol Sci* (1998)

SULFAMIDELE ȘI OXAZOLIDINONELE – PARTICULARITĂȚILE CLINICO-FARMACOLOGICE DE UTILIZARE

Carolina Catcov, asist.univer.

Tatiana Rakovskaia , asist.univer.

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat. Antimicrobienele sunt fundamentale în tratamentul infecțiilor bacteriene, însă fiecare clasă are avantaje, limite și riscuri specifice. Sulfonamidele sunt printre cele mai vechi antibiotice sintetice, în timp ce oxazolidinonele sunt terapii mai recente, folosite în special pentru infecții cu bacterii Gram-pozitive rezistente. Sulfamidele și oxazolidindionele reprezintă două clase distincte de antimicrobiene, cu importanță majoră în tratamentul infecțiilor bacteriene rezistente. Deși utilizarea sulfonamidelor a scăzut semnificativ din cauza reacțiilor adverse și a apariției rezistenței microbiene, acestea își păstrează relevanța în anumite indicații specifice, precum infecțiile oportuniste, nocardioza și infecțiile tractului urinar. Mecanismul lor de acțiune, bazat pe inhibarea sintezei acidului folic, continuă să ofere o valoare terapeutică unică, mai ales în asociere cu trimetoprim. Oxazolidindionele, în special linezolidul și tedizolidul, reprezintă o categorie mai nouă de agenți antimicrobieni, esențiali în combaterea infecțiilor determinate de bacterii Gram-pozitive multirezistente, precum MRSA și VRE. Prin mecanismul lor distinct de inhibare a sintezei proteice la nivelul ribozomului 50S, aceste medicamente au extins considerabil arsenalul terapeutic modern. Totuși, utilizarea lor trebuie atent monitorizată, din cauza posibilelor reacții adverse hematologice și neuropatice, mai ales în tratamentele de durată.

Comparativ, sulfamidele rămân o opțiune tradițională, economică și eficientă în anumite contexte clinice, în timp ce oxazolidindionele sunt o soluție de ultimă linie, rezervată cazurilor severe sau refractare. În contextul actual al rezistenței antimicrobiene, utilizarea rațională și supravegherea atentă a acestor clase de medicamente sunt esențiale pentru menținerea eficacității lor terapeutice și pentru prevenirea emergenței tulpinilor rezistente.

Summary. Sulfonamides and Oxazolidinones – Clinical and Pharmacological Aspects of Use.

Antimicrobial agents are fundamental in the treatment of bacterial infections; however, each class presents specific advantages, limitations, and potential risks. Sulfonamides are among the earliest synthetic antibiotics, whereas oxazolidinones represent more recent therapeutic agents, primarily used in infections caused by resistant Gram-positive bacteria. Sulfonamides and oxazolidinones constitute two distinct classes of antimicrobials with major importance in the management of drug-resistant bacterial infections. Although the clinical use of sulfonamides has declined significantly due to adverse reactions and the emergence of bacterial resistance, they remain relevant in specific indications such as opportunistic infections, nocardiosis, and urinary tract infections. Their

mechanism of action, based on the inhibition of folic acid synthesis, continues to provide unique therapeutic value, especially in combination with trimethoprim.

Oxazolidinones, particularly linezolid and tedizolid, represent a newer class of antimicrobial agents essential in combating infections caused by multidrug-resistant Gram-positive bacteria such as MRSA and VRE. Through their distinct mechanism of inhibiting protein synthesis at the 50S ribosomal subunit, these drugs have significantly expanded the modern therapeutic arsenal. Nevertheless, their use must be carefully monitored due to potential hematologic and neuropathic adverse effects, especially during prolonged treatment courses.

In comparison, sulfonamides remain a traditional, cost-effective, and efficient option in specific clinical contexts, whereas oxazolidinones serve as last-line agents reserved for severe or refractory infections. In the current context of antimicrobial resistance, rational use and close monitoring of these drug classes are essential to maintain therapeutic efficacy and prevent the emergence of resistant bacterial strains.

Резюме. Сульфаниламиды и оксазолидиноны – клинико-фармакологические особенности применения. Антимикробные препараты являются основой лечения бактериальных инфекций, однако каждая их группа имеет свои преимущества, ограничения и потенциальные риски. Сульфаниламиды относятся к числу самых ранних синтетических антибиотиков, тогда как оксазолидиноны представляют собой более современные лекарственные средства, применяемые преимущественно при инфекциях, вызванных устойчивыми грамположительными бактериями. Сульфаниламиды и оксазолидиноны представляют собой две различные группы антимикробных средств, имеющих важное значение в терапии устойчивых бактериальных инфекций. Несмотря на то, что использование сульфаниламидов значительно сократилось из-за побочных эффектов и роста бактериальной резистентности, они сохраняют свою клиническую значимость при определённых показаниях, таких как оппортунистические инфекции, нокардиоз и инфекции мочевыводящих путей. Их механизм действия, основанный на ингибировании синтеза фолиевой кислоты, продолжает обеспечивать уникальную терапевтическую ценность, особенно при сочетанном применении с триметопримом.

Оксазолидиноны, в частности линезолид и тедизолид, представляют собой новую категорию антимикробных средств, которые играют ключевую роль в борьбе с инфекциями, вызванными мультирезистентными грамположительными бактериями, такими как MRSA и VRE. Благодаря своему уникальному механизму действия — ингибированию синтеза белка на уровне 50S субъединицы рибосомы — эти препараты значительно расширили современный терапевтический арсенал. Тем не менее, их

применение требует тщательного контроля из-за возможных гематологических и невропатических побочных эффектов, особенно при длительном лечении.

В целом, сульфаниламиды остаются традиционным, экономичным и эффективным вариантом в определённых клинических ситуациях, тогда как оксазолидиноны служат средствами последней линии, применяемыми при тяжёлых или рефрактерных инфекциях. В условиях нарастающей антимикробной резистентности рациональное использование и тщательный мониторинг этих классов препаратов имеют решающее значение для сохранения их терапевтической эффективности и предотвращения появления устойчивых штаммов бактерий.

Introducere. Sulfamidele sunt o clasa de antimicrobiene bacteriostatice sintetice, cu spectru larg de acțiune utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene atât la oameni atât și la animale [4, 20]. Medicamentele acestei grupe sunt analogi ai acidului p-aminobenzoic (PABA) ce inhibă competitiv conversia acidului p-aminobenzoic în dihidpteroat, de care bacteriile au nevoie pentru sinteza folatului și, în cele din urmă, pentru sinteza purinelor și ADN-ului. Celulele eucariote nu sintetizează folat, ci îl dobândesc din dietă, astfel încât sinteza ADN-ului lor este mai puțin afectată [4].

Oxazolidinonele sunt o clasă de antimicrobiene sintetice relativ nouă, activă în principal împotriva bacteriilor Gram-pozitive, inclusiv tulpinilor rezistente la antibiotice de linie clasică (MRSA, VRE). Primul agent aprobat clinic a fost **linezolid**; ulterior au apărut derivați de generație următoare (ex. **tedizolid**) cu anumite avantaje farmacologice [31].

Scopul prezentului articol este de a sintetiza datele existente în literatura de specialitate privind mecanismul de acțiune, spectrul antibacterian, utilizările clinice și profilul de siguranță al acestei clase.

Material și metode. S-a efectuat o căutare narativă a literaturii științifice folosind bazele de date PubMed, Cochrane Library și Google Scholar. Au fost selectate 38 articole publicate între 2015 și 2024 care au evaluat farmacologia oxazolidinonelor și sulfanilamidelor, indicațiile clinice, rezistența bacteriană, particularitățile de utilizare și reacțiile adverse. Au fost incluse recenzii sistematice, studii clinice randomizate, ghiduri clinice și rapoarte de farmacovigilență. Criteriile de excludere au fost studiile cu date incomplete și articolele care nu priveau utilizarea clinică a oxazolidinonelor și sulfamidelor la om.

Rezultate și discuții. Sulfamidele reprezintă una dintre cele mai vechi clase de chimioterapice antibacteriene de sinteză introduse în practica medicală în anii 1930, iar primul sulfa medicament cu efect antimicrobial marcat dezvoltat la animalele de laborator a fost sulfamidocrizoidină (Pontosil). Însă descoperirea și utilizarea penicilinelor în medicină, ca fiind mai eficiente, a mai redus din entuziasmul descoperirii și introducerii de noi sulfamide. Interesul

pentru utilizarea lor a reapărut în anii 1980, odată cu epidemia de SIDA, când combinația de sulfametoxazol și trimetoprim (SMX/TMP) a fost recunoscută ca medicamentul de elecție pentru tratamentul pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PCP) [13]. Aceste medicamente chimioterapice au acțiune în general bacteriostatică (dar în concentrații mari ele devin bactericide), împiedică înmulțirea și scade vitalitatea microorganismelor. Deși utilizarea lor actuală a scăzut odată cu apariția rezistenței florei microbiene, sulfamidele rămân relevante și de elecție în anumite indicații clinice, iar asocierea lor cu trimetoprim, pirimetamină, acidul 5-aminosalicilic etc. formează combinații cu spectru larg și eficacitate crescută [20].

Sulfamidele se clasifică după câteva criterii: după locul de acțiune și după durata de acțiune (Tab.1) (Tab. 2) [11].

Tabelul 8. Clasificarea după locul de acțiune

Locul acțiunii	Medicamentele
I. Remedii cu acțiune rezorbtivă (sistemică)	- sulfadimidină (sulfadimezină) - sulfaetidol (etazol) - sulfadiazină (sulfazină) - sulfacarbamid (urosulfan) - sulfadimetoxină - sulfametoxipiridazină (sulfapiridazină) - sulfalen
II. Remedii cu acțiune intestinală	- ftalilsulfatiazol (ftalazol) - sulfaguanidină (sulgină) - sulfasalazină (salazosulfapiridină) - salazodimetoxină - salazodină (salazopiridazină) - mesalazin
III. Remedii utilizate topic	- sulfacetamidă (sulfacil de sodiu) - sulfadiazină argentică (sulfargin)

Tabelul 9. Clasificare după durata de acțiune

Durata de acțiune	Medicamentele
1. <u>Compuși cu acțiune de durată scurtă ($T_{1/2}$ -1-7 ore):</u>	- sulfametizol - sulfacarbamida; - sulfafurazolul; - sulfizomidina.
2. <u>Compuși cu acțiune de durată intermediară ($T_{1/2}$ - 8 – 24 ore):</u>	- sulfafenazolul - sulfametazolul; - sulfadiazina; - sulfamoxolul
3. <u>Compuși cu acțiune de durată lungă sau foarte lungă ($T_{1/2}$ > 24 ore și poate ajunge câteva ore):</u>	- sulfadimetoxina; - sulfametoxidiazina; - sulfalenul; - sulfadoxina

Mecanismul de acțiune. Sulfonamidele au o gamă largă de activitate antimicrobiană atât împotriva organismelor gram-pozitive, cât și a celor gram-negative. Deoarece celulele eucariote utilizează acidul folic alimentar, acestea sunt de obicei rezistente la efectele adverse ale inhibării

sintezei folatului. **Ținta principală** a sulfonamidelor este enzima **dihidropteroate sintaza (DHPS)** din calea de sinteză a folatului; sulfonamidele sunt anologi structurali ai acidului **para-aminobenzoic (PABA)** și concurează reversibil cu PABA la situsul activ al DHPS, inhibând producerea de 7,8-dihidropteroat astfel blocând sinteza de novo a folatului bacterian.

Spectrul antimicrobian al sulfamidelor este larg și cuprinde: Coci gram pozitiv (*Streptococcus pneumoniae* (majoritatea tulpinilor sensibile scad, rezistența este frecventă) *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (tulpinile metilino-sensibile), *Listeria monocytogenes*. **Bacterii Gram-negative sensibile:** *Escherichia coli* (majoritatea tulpinilor actuale prezintă rezistență crescută), *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Haemophilus influenzae* (unele tulpini), *Neisseria meningitidis* (sensibilitate limitată). **Alți agenți microbieni / paraziti** *Toxoplasma gondii* (în combinație cu pirimetamină), *Plasmodium falciparum* (în combinație cu pirimetamină, profilaxia malariei) *Pneumocystis jirovecii* (în combinație cu trimetoprim) [1].

Particularitățile de utilizare în practica medicală. Din păcate, rezistența bacteriană la sulfonamide este acum frecventă, iar utilizarea lor a scăzut odată cu introducerea unor clase mai eficiente de antibiotice. Cu toate acestea, sulfonamidele sunt încă utilizate pe scară largă, în special pentru infecțiile tractului urinar în combinație cu trimetoprim și pentru tratamentul sau prevenirea infecțiilor parazitare (toxoplasmoză, pneumocistoză jiroveci) și malariei, de obicei combinate cu trimetoprim sau pirimetamină. Sulfonamidele combinate cu acidul 5-aminosalicilic sunt componentele structurale ale sulfasalazinei, care este utilizată pe scară largă pentru gestionarea pe termen lung a bolilor inflamatorii intestinale. Combinația de sulfadoxină și pirimetamină este utilizată ca profilaxie împotriva malariei rezistente la clorochină. Dapsona este un medicament înrudit cu sulfonamide, utilizat pentru terapia leprei și a dermatitei herpetiforme (tabelul 3) [12, 35].

Combinația sulfametoxazolul și trimetoprimul rămâne a fi cea mai utilizată sulfamidă în clinică iar în unele patologii este tratamentul de elecție, precum pneumocistoza indusă de *pneumocystis jirovecii*, nocardioză (*nocardia*), prostatita, acneia vulgară. Medicamentele care se eliberează în comprimate cu administrare pe cale orală nu depend de mese. Cu toate acestea, cel mai bine este să fie administrate cu cel puțin 240 ml de apă [33].

Patologiile, dozarea, regimul de dozare a TMP/SMX la copii și adulți și observațiile clinice vezi anexa 1 [17].

Tratamentul pneumocistozei provocată de fungul *Pneumocystis jirovecii*

Adulți/adolescenți: 15-20 mg/kg/zi TMP, i/v fiecare 6-8ore Copii >2 luni: 3.75-5 mg/kg/doză TMP și 19-25 mg/kg/doză SMX, i/v la fiecare 6 ore. În formele ușoare aceleași doze pot fi administrate p/o 2-4 prize. TMP-SMX rămâne medicamentul de bază, cel mai efectiv. Pentru

menținerea funcției renale e nevoie de hidratare. Se poate lua în considerare ca adjuvați glucocorticoizii (recomandare puternică, evidență moderată) [15, 26].

Durata standard a tratamentului medicamentos este de 3 săptămâni. În cazurile ușoare, ar trebui să fie de cel puțin 2 săptămâni. În caz de ameliorare clinică lentă, tratamentul nemodificat trebuie continuat timp de cel puțin 3 săptămâni [24].

Tabelul 10.Principalele combinații cu sulfamide, denumiri comerciale și indicațiile lor clinice.

Substanțe active	Denumiri comerciale (exemple)	Indicații principale
Sulfametoxazol + Trimetoprim (Co-trimoxazol)	Biseptol, Bactrim, Septrin, Eusaprim, Oprim, Cotrimoxazol	Infecții urinare, infecții respiratorii, infecții cutanate (inclusiv MRSA comunitar), profilaxia/t ratamentul <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Sulfasalazină (derivat de sulfapiridină + acid 5-aminosalicilic)	Salazopirin, Azulfidine	Boala Crohn, colită ulcerativă, poliartrită reumatoidă
Sulfadiazină + Pirimetamină	(asociere disponibilă în unele regiuni; în practică se folosesc ca medicamente separate)	Tratamentul toxoplasmozei (mai ales la pacienți imunocompromiși)
Sulfadoxină + Pirimetamină	Fansidar	Tratament/profilaxie malarie (în special în zone endemice din Africa)
Sulfacetamidă sodică (preparate oftalmice)	Albucid, Sulfacyl	Conjunctivite bacteriene, blefarite, profilaxia infecțiilor oculare
Sulfanilamidă topică / Sulfadiazină argentică	Dermazin, Silvadene	Prevenirea și tratamentul infecțiilor la arsuri

Profilaxia Pneumocistozei provocată de fungul *Pneumocystis jirovecii*

Adulți/adolescenți: - 80 mg TMP/400 mg SMX (doză unică) sau - 160 mg TMP/800 mg SMX (doză dublă) oral (doză dublă), fie zilnic, fie de trei ori pe săptămână Copii: - TMP 5-10 mg/kg și SMX 25-50 mg/kg; p/o (doză maximă 320 mg TMP și 1600 mg SMX) administrat o dată pe zi 7 zile pe săptămână sau doza zilnică divizată și administrată de două ori pe zi de două sau trei ori pe săptămână [15; 19].TMP-SMX este agentul profilactic de primă linie pentru prevenirea PPJ la adulți și copii și singurul agent dovedit a fi mai eficient decât placebo în studiile prospective randomizate (recomandare de grad A) [19, 26, 24].

Tratamentul nocardiozei provocata de *nocardia*

Nocardioza este o infecție rară, dar potențial gravă, cauzată de bacterii din genul *Nocardia*. Tratamentul eficient depinde de tipul și severitatea infecției, precum și de starea generală a pacientului. Tratamentul standard pentru nocardioză implică administrarea de antibiotice pe o perioadă lungă, de obicei între 6 și 12 luni, în funcție de localizarea și severitatea infecției. În cazurile de infecții cerebrale sau la pacienți imunocompromiși, tratamentul poate dura mai mult. Este esențial să se efectueze teste de sensibilitate la antibiotice pentru a ghida terapia [28, 17].

Sulfonamidele au fost mult timp terapia antimicrobiană de primă linie pentru nocardioză, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) este considerată terapia de elecție de majoritatea autorităților. Dozele divizate de 5-10 mg/kg/zi din componenta trimetoprim (TMP) trebuie administrate în infecțiile pulmonare ușoare-moderate la pacienții imunocompetenți. Dozele de 10-15 mg/kg din componenta TMP ar trebui să fie necesare la pacienții imunocompromiși cu infecții pulmonare ușoare-moderate și cu infecții ale SNC. Pacienții cu alergie la sulfamide trebuie desensibilizați, dacă este posibil. Dozajul de trimetoprim-sulfametoxazol necesită ajustarea în cazul insuficienței renale. Sulfadiazina este în general preferată în afectarea SNC datorită penetrării sale bune în SNC și LCR [28].

Diareea călătorului. La adulți, 800 mg de sulfametoxazol și 160 mg de trimetoprim la fiecare 12 ore, timp de 5 zile.

Bronșită cronică. Pentru exacerbările acute cauzate de tulpini de *Streptococcus pneumoniae* sau *Haemophilus influenzae*, câte 1 comprimat de 800 mg sulfametoxazol și 160 mg trimetoprim la fiecare 12 ore, timp de 10 -14 zile [9, 15].

Shigelloza. Enterita cauzată de *Shigella flexneri* și *Shigella sonnei* câte 1 comprimat de 800 mg sulfametoxazol și 160 mg trimetoprim la fiecare 12 ore, timp de 5 zile; rezistența antimicrobiană este o preocupare tot mai mare în cazul acestei infecții [14, 15].

În infecțiile tractului urinar TMP-SMX este folosit de elecție în regiunile cu sensibilitate bună a *E. coli* la acest antibiotic, în celelalte cazuri rămâne preparat de rezervă.

Pielonefrită. Câte 1 comprimat de 800 mg sulfametoxazol și 160 mg trimetoprim la fiecare 12 ore, timp de 14 zile;

Prostatită. Câte 1 comprimat de 800 mg sulfametoxazol și 160 mg trimetoprim la fiecare 12 ore, timp de 14 zile; 2-3 luni dacă e infecția cronică [15].

Acnee Vulgaris. Câte 1 comprimat de 800 mg sulfametoxazol și 160 mg trimetoprim la fiecare 12 ore, timp de 18 zile; [2, 15].

O altă combinație de sulfamide utilizată în prezent este sulfasalazina, un promedicament care se descompune în colon sub acțiunea bacteriilor intestinale, eliberând acid 5- aminosalicilic, componenta activă, și sulfapiridină, un metabolit cu potențial toxic. Se indică în colita ulcerativă pentru inducerea și menținerea remisiunii; Boala Crohn, în formele colitice sau ileocolitice; artrită reumatoidă: ca agent modificator al bolii și spondilită ankilozantă: pentru controlul inflamației.

Regimul de dozare și dozarea practic nu variază de la o patologie la alta, astfel în colita ulcerativă pentru **inducerea remisiunii** se recomandă 2-4 g/zi, administrate în 2-4 prize. Iar pentru **menținerea remisiunii**: 1-2 g/zi, administrate în 2-4 prize. În boala Crohn pentru **inducerea remisiunii**: 2-4 g/zi, administrate în 2-4 prize iar pentru **menținerea remisiunii**: 1-2

g/zi, administrate în 2–4 prize. În artrită reumatoidă **doza inițială** este 1 g/zi iar **doza de întreținere**: 2–3 g/zi. În caz de spondilită anchilozantă aceeași doză ca în artrită reumatoidă [7, 8].

Sulfadoxina și pirimetamina (preparat combinate sub denumirea de Fansidar) dar pot fi folosite și separate. **Sulfadoxina**: sulfonamidă cu acțiune bacteriostatică, analog al acidului p-aminobenzoic, inhibă sinteza acidului folic la paraziți iar **pirimetamina**: analog al dihidrofolat reductazei, inhibă enzima și blochează sinteza folatului la paraziți. Combinația inhibă secvențial producția de folat, ceea ce conduce la efect antiparazitar puternic. Se utilizează în **profilaxia și tratamentul malariei**: rar folosit în prezent din cauza rezistenței mari, în zone cu sensibilitate cunoscută (folosit adesea în combinație cu alte antimalarice). La fel se indică în **Toxoplasmoza congenitală**: în asociere cu alte medicamente (uneori în sarcină, cu monitorizare strictă). Regimul de dozare în tratamentul malariei la **adulți**: 1 comprimat (sulfadoxină 500 mg + pirimetamină 25 mg) o dată pe zi, total 1 doză (uneori schemă de 3 zile în funcție de recomandările locale) iar la **copii**: doza calculată după greutate (~25 mg/kg sulfadoxină și 1,25 mg/kg pirimetamină). În profilaxia doza se administrează la **intervale de 1–4 săptămâni**, depinde de regiunea endemica și ghidul local [23, 34].

Mecanismele rezistenței și căile de combatere. Rezistența la sulfonamide (SMX) și la combinația TMP-SMX apare printr-o varietate de mecanisme genetice și biochimice. Genele mobile (sul1–sul4, dfr) și elementele mobile genetice (plasmide, integroni, transpozoni, ISCR) facilitează diseminarea rapidă. Alți factori includ supraproducerea de PABA, pompe de eflux, scăderea permeabilității și biofilmele. În tabelul 4 de mai jos sunt enumerate mecanismele rezistenței și recomandări terapeutice pentru evitarea acestora. [22, 32, 36].

Printre cauzele epidemiologice ale rezistenței se enumeră: presiune antibiotică: utilizare excesivă sau inadecvată (doze subterapeutice, durate insuficiente); Utilizare veterinară / agricolă: reziduurile în mediu (apele reziduale, sol) mențin și difuzează ARG (antibiotic resistance genes); Transmitere nosocomială: plasmide/integroni în mediul spitalicesc; Reservoare naturale: medii acvatice, sol, microbiota umană.

Pentru a preveni rezistența antimicrobiană la sulfamide sunt recomandate măsuri practice pentru clinicieni precum testarea susceptibilității înainte de a iniția/susține TMP-SMX în infecții severe sau la patologii cunoscute pentru rezistență (UTI complicată, bacteriemii, infecții nosocomiale). Dacă nu e posibil, se folosește ghiduri locale de rezistență. De evitat tratamentul empiric cu TMP-SMX în zone cu rate ridicate documentate de rezistență; De asemenea o importanță deosebită o are dozarea optimă și durată adecvată (subdozarea favorizează selecția).

Reacțiile adverse sunt multe și pot implica toate sistemele de organe. Le-am sistematizat într-un tabel.(tabelul 5) [18, 21, 30]

Tabelul 11. Mecanismele rezistenței și căile de combatere [22]

Mecanism	Descriere	Teste laborator	Recomandări terapeutice
Mutații în DHPS (folP) / gene cromozomiale	Mutații punctiforme ce scad afinitatea DHPS pentru sulfonamide.	Cultură + antibiogramă; secvențiere folP în cazuri critice.	Evitați TMP-SMX empiric în cazuri severe; folosiți antibiogramă; alternative conform sensibilității.
Gene sul mobilizabile (sul1, sul2, sul3, sul4)	Variante codificate pe plasmide/ integroni ce conferă rezistență transferabilă.	PCR orientat pe sul1-4; screening integroni/plasmide în outbreak-uri.	Control infecții; adaptare protocoale empirice locale; a se evita monoterapia empirică.
Gene dfr (rezistență la TMP) și co-localizare cu sul	Diferite variante de dfr (dfrA etc.) codifică DHR cu sensibilitate scăzută la TMP.	PCR pentru gene dfr; antibiogramă pentru TMP-SMX; teste fenotipice combinate.	Dacă co-rezistență -> alegeți regimuri alternative (amikacin, carbapeneme, linezolid, etc.) în funcție de agent.
Supraproducerea de PABA	Crește competiția pentru sulfonamide la nivel enzimatic.	Analize moleculare experimentale (rare în practica clinică).	Conștientizare: subdozarea selectează tulpini; optimizează dozarea și durata.
Pompe de eflux și scăderea permeabilității	Reduc concentrația intracelulară a antibioticului (mai relevant la gram-negativi).	Teste fenotipice de eflux; screening genomic pentru gene de eflux.	Considerați combinații terapeutice; nu folosiți TMP-SMX dacă mecanismele multiple prezente.
Biofilm și persistorii	Stări metabolice reduse, limitează penetrarea antibioticelor.	Culturi din biofilm; testare sensibilitate pe biofilme în centre specializate.	Drenaj/scoaterea dispozitivelor infectate; terapie combinată, durată extinsă.

Oxazolidinonele sunt o clasă mai nouă de antimicrobiene sintetice, introdusă în practica medicală în anii 2000 (comparativ cu sulfamidele, care datează din anii 1930); sunt active împotriva unui spectru larg de bacterii Gram-pozitive, inclusiv stafilococi rezistenți la meticilină și vancomicină, enterococi rezistenți la vancomicină, pneumococi rezistenți la penicilină și anaerobi. Primele și cele mai utilizate reprezentante sunt **linezolidul** și **tedizolidul**. Acestea au fost introduse în practica clinică pentru a răspunde nevoii de tratamente eficiente împotriva infecțiilor nosocomiale și comunitare severe, infecții ale pielii și țesuturilor moi, endocardită, infecții complicate ale tractului urinar precum și în tuberculoza rezistentă la multiple medicamente. Clasificarea oxazolidinonelor în dependență de generații, spectrul de acțiune și utilizare sunt reprezentate în tabelul 6 și 7 [2, 6, 38]

Mecanismul de acțiune al oxazolidinonelelor se explică prin inhibarea sintezei proteice bacteriene prin legarea de **subunitatea 50S a ribozomului bacterian**, în special la nivelul **ARN-ului ribozomal 23S**. Această legare **blochează formarea complexului inițiator de translație** (complexul 70S functional), prevenind alinierea corectă a ARNm și a tRNA-ului inițiator. Rezultatul este **inhibarea inițierii sintezei proteinelor**, ceea ce are efect **bacteriostatic**.

Mecanismul este specific bacteriilor, deoarece ribozomii umani diferă suficient de cei bacterieni. Aceasta conferă oxazolidinonelelor **selectivitate ridicată** și **toxicitate scăzută pentru celulele umane**. În general, oxazolidinonele sunt **bacteriostatice pentru majoritatea bacteriilor Gram-pozitive**, dar pot fi bactericide împotriva unor tulpini de *Streptococcus* [5, 37, 38]

Tabelul 12. Reacțiile adverse a sulfamidelor

Tip reacție adversă	Manifestări clinice	Factori de risc	Prevenire / Management
Cutaneo-mucoase (rash, urticarie, SJS, TEN, DRESS)	Erupții maculopapulare, angioedem; forme severe pot fi letale	HIV, doze mari, tratamente prelungite, insuficiență hepatică/renală	Istoric alergic detaliat; evitarea re-expunerii; oprirea imediată dacă apare rash; monitorizare atentă; desensibilizare doar în centre specializate
Alergice IgE-mediate (anafilaxie)	Anafilaxie, bronhospasm, urticarie imediată	Sensibilizare anterioară, expuneri repetate	Evitarea reexpunerii; kit de urgență (adrenalină) pentru pacienți cu istoric; identificare clară în fișa pacientului
Hematologice	Anemie hemolitică (mai ales la deficit G6PD), pancitopenie, trombocitopenie	Deficit G6PD, doze mari, tratamente lungi	Screening G6PD unde este disponibil; hemoleucogramă la tratamente >7–10 zile; întrerupere imediată dacă apar semne hematologice
Hepatice / renale	Hepatită, insuficiență renală, cristalurie, nefropatie interstițială	Afectare hepatică/renală preexistentă, deshidratare	Monitorizare ALT/AST, creatinină; ajustare doze la insuficiență renală; hidratare adecvată; evitarea la pacienți cu hepatopatii severe
Fotosensibilitate	Eritem, arsuri solare exagerate	Expunere UV crescută	Evitarea expunerii directe la soare; creme fotoprotectoare; educația pacientului
Nou-născuți / sarcină	Kernicterus (prin deplasarea bilirubinei de pe albumină), risc neonatal	Nou-născuți, sarcină avansată, lactație	Contraindicat la nou-născuți și în trimestrul III; prudență la alăptare
Pulmonare	Pneumonită de hipersensibilitate	Pacienți cu teren alergic	Oprirea imediată; corticoterapie dacă reacția este severă
Interacțiuni medicamentoase / metabolice	Hipoglicemie (cu sulfoniluree), toxicitate crescută la fenitoină, tulburări neurologice	Polimedicație, vârstnici	Revizuirea medicației concomitente; ajustarea dozelor; monitorizare glicemie / niveluri medicament în sânge

Tabelul 13. Clasificare Farmacologică a Oxazolidinonelelor după generații

Generație	Reprezentanți	Caracteristici
Prima generație	Linezolid	Introducerea în clinică în 2000; activitate bacteriostatică împotriva gram-pozitiv; utilizat pentru MRSA, VRE, infecții nosocomiale.
A doua generație / îmbunătățită	Tedizolid	Activitate similară cu linezolid, dar doză mai mică, administrare mai scurtă, profil de siguranță mai bun în tratamente prelungite.
Alte oxazolidinone în dezvoltare	Radezolid, Contezolid	Studii clinice pentru infecții rezistente; unele cu mai puține efecte hematologice adverse; dezvoltare în IBD, tuberculoză MDR/XDR.

Tabelul 14. Clasificarea oxazolidinonelelor după spectrul de acțiune

Spectru	Reprezentanți	Exemple de utilizare
Gram-pozitiv rezistent	Linezolid, Tedizolid	MRSA, VRE, Streptococcus pneumoniae rezistent
Tuberculoză rezistentă	Linezolid, sutezolid (studiu)	MDR-TB, XDR-TB
Anaerobi gram-pozitivi	Linezolid	Clostridium spp., Listeria monocytogenes

Spectrul de acțiune. Preponderent oxazolidindionele au activitate pe Bacterii Gram-pozitive precum *Staphylococcus aureus* (inclusiv tulpini meticilin-rezistente (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* (inclusiv tulpini rezistente la meticilină (MRSE), *Enterococcus faecalis* și *Enterococcus faecium* (inclusiv tulpini rezistente la vancomicină (VRE), *Streptococcus pneumoniae* (inclusiv tulpini penicilin-rezistente) *Streptococcus pyogenes* și *Streptococcus agalactiae*, *M. tuberculosis*, *Listeria monocytogenes* [5, 29].

Particularități de utilizare. Linezolid și tedizolid sunt medicamentele oxazolidindione folosite în practica medicală pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii Gram-pozitive rezistente, inclusive și MDR rezistent *M.Tuberculosis*, celelalte oxazolidindione sunt în stadiu de cercetare. Tedizolid are un profil de siguranță mai favorabil, dozare zilnică unică, cu mai puține efecte adverse hematologice și gastrointestinale comparativ cu linezolid [37].

Regimuri de dozare a medicamentelor în dependență de tipul patologie: în **infecții cutanate acute și infecții ale țesuturilor moi se recomandă tedizolid în doza** de 200 mg o dată pe zi (oral sau IV), pe o **durata** de 6 zile. **Linezolid: doza:** 600 mg de 2 ori pe zi (oral sau IV), timp de 10 zile. În **tuberculoză multirezistentă (MDR-TB) și extrem de rezistentă (XDR-TB), Linezolid în doza:** 600 mg zilnic sau 300 mg de 2 ori pe zi, timp de 6–12 luni, în combinație cu alte medicamente anti-TB. **Considerații:** utilizare în regimuri de salvare; monitorizare atentă a toxicității. Studiile sugerează că doza de 600 mg zilnic este adecvată pentru echilibrul între eficacitate și toxicitate. În **infecții severe cu bacterii Gram-pozitive rezistente, Linezolid doza:** 600 mg de 2 ori pe zi (oral sau IV), **durata:** în funcție de severitatea infecției și răspunsul clinic. **Considerații:** utilizare în infecții precum endocardită, osteomielită, bacteriemie [16, 25].

Pentru pacienții cu insuficiență renală severă, se recomandă ajustarea dozei de linezolid. De exemplu, 300 mg la fiecare 12 ore pentru insuficiență renală severă [25].

Mecanismele de rezistență la oxazolidinone, speciile bacteriene implicate și măsurile de combatere sunt redate în tabelul 8 [10, 27].

Tabelul 15. Mecanismele de rezistență la oxazolidinone

Mecanism de rezistență	Specii implicate	Gene implicate	Măsuri de combatere
Mutații în 23S rRNA	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	rrl, rplC	Monitorizare a MIC, teste de sensibilitate, evitarea utilizării excesive a oxazolidinonelelor
Gene mobile de rezistență	Diverse specii Gram-pozitive	cfr, optrA, poxtA	Controlul infecțiilor, igienă riguroasă, utilizarea judicioasă a antibioticelor
Mutații în proteine ribozomale	<i>Staphylococcus aureus</i>	rplC	Supraveghere epidemiologică, identificarea rapidă a tulpinilor rezistente
Mutații în genele rplC, rrl și tsnR	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	rplC, rrl, tsnR	Tratament combinat, monitorizare a efectelor adverse, ajustarea dozelor
Mutații în fadD32	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	fadD32	Supraveghere genetică, utilizarea de noi agenți antimicrobieni

Măsuri de combatere a rezistenței la oxazolidinone

1. **Supraveghere și monitorizare continuă:** Implementarea unor programe eficiente de monitorizare a rezistenței bacteriene la oxazolidinone.
2. **Utilizarea judicioasă a antibioticelor:** Limitarea utilizării oxazolidinonelelor la cazurile strict necesare și evitarea utilizării empirice nejustificate.
3. **Controlul infecțiilor:** Aplicarea riguroasă a măsurilor de control al infecțiilor, inclusiv igiena mâinilor și izolare adecvată a pacienților infectați.
4. **Educație și formare continuă:** Instruirea personalului medical privind riscurile asociate cu utilizarea excesivă a antibioticelor și importanța respectării protocoalelor de tratament.
5. **Dezvoltarea de noi agenți antimicrobieni:** Investiții în cercetare pentru descoperirea și dezvoltarea de noi antibiotice care să poată combate tulpinile rezistente [10; 27]

Reacțiile adverse sunt diverse și pot implica toate sistemele, printre ele se enumeră reacțiile hematologice (trombocitopenie, leucopenie, anemie megaloblastică) care apare mai frecvent după mai mult de 2 săptămâni de tratament; se indică o monitorizare regulată a hemoleucogramei. Reacții gastro-intestinale (diaree, greață, vomă, disgeuzie) sunt de obicei ușoare și tranzitorii. Utilizarea oxazolidinonelor poate induce dereglări din partea SNC precum cefalee, neuropatie periferică, neuropatie optică. Riscul crește la tratamente mai îndelungat de 4 săptămâni; poate fi ireversibilă în cazuri severe. Mai poate apărea erupții cutanate, pruri, hipoglicemie. O

reacție rară poate apărea la interacțiunea acestora cu inhibitorii MAO – apariția neuropatiei auditive.

Printre măsurile de prevenire și monitorizare a reacțiilor adverse se enumeră monitorizare regulată a hemoleucogramei la tratamente mai lungi de 2 săptămâni (linezolid), evaluare periodică a funcției neurologice și vizuale la tratamente prelungite, evitarea combinației cu inhibitori MAO sau alte medicamente serotonergice, ajustarea dozei la insuficiență renală sau hepatică (dacă este necesar), educarea pacientului despre simptomele posibile: neuropatie, erupții cutanate, tulburări digestive [5, 37, 38].

Concluzii.

Sulfamidele rămân o categorie importantă de agenți antimicrobieni, datorită mecanismului lor specific de inhibare a sintezei acidului folic, care le conferă activitate asupra unui spectru larg de bacterii. Deși utilizarea lor s-a redus în practica clinică modernă, aceste medicamente continuă să joace un rol semnificativ în tratamentul unor infecții determinate de germenii sensibili, precum cele cu *Nocardia spp.* sau *Pneumocystis jirovecii*. Administrarea lor necesită o monitorizare atentă a reacțiilor adverse și o evaluare corectă a riscului de rezistență bacteriană, pentru a menține eficacitatea terapeutică și siguranța pacientului.

Oxazolidindionele reprezintă o clasă modernă de antimicrobiene, caracterizată printr-un mecanism unic de inhibare a sintezei proteice bacteriene la nivelul ribozomului 50S. Linezolidul și tedizolidul s-au dovedit eficiente în tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii Gram-pozitive multirezistente, constituind opțiuni terapeutice de importanță majoră în medicina contemporană. Cu toate acestea, utilizarea lor necesită prudență, dat fiind riscul de reacții adverse hematologice și neuropatice, în special în cazul tratamentelor prelungite.

Implementarea principiilor utilizării raționale a antibioticelor, monitorizarea farmacovigilenței și aplicarea ghidurilor clinice actualizate sunt esențiale pentru menținerea eficienței acestor clase terapeutice. Cercetarea continuă asupra mecanismelor de rezistență și dezvoltarea unor molecule noi vor contribui la extinderea opțiunilor terapeutice și la consolidarea răspunsului global împotriva infecțiilor bacteriene rezistente.

Patologiile în care se indica TMP-SMX, dozarea, regimul de dozare și observațiile clinic
[17]

Patologie / Infecție	Doza adulți	Doza copii	Ajustare insuficiență renală	Durata tratamentului	Administrare	Observații clinice / efecte adverse
Nocardioză pulmonară / sistemică	15 mg TMP/kg/zi în 2–4 prize	8–15 mg TMP/kg/zi	Reducere 50% la CrCl 15–30 mL/min; evitat dacă CrCl <15	6–12 luni	Oral / IV	Monoterapie sau combinată; hepatotoxicitate, erupții cutanate, neutropenie
Pneumocystis jirovecii (PCP) – tratament	15–20 mg TMP/kg/zi + 75–100 mg SMX/kg/zi	15–20 mg TMP/kg/zi	Reducere la insuficiență renală; monitorizare funcție renală	21 zile	Oral / IV	Reacții cutanate, hiperkaliemie, trombocitopenie
Pneumocystis jirovecii – profilaxie	1 comprimat DS/zi sau 3x/săpt	5 mg TMP/kg/zi	Ajustare dacă CrCl <30 mL/min	Continuă pe perioada imunodeprimării	Oral	Prevenție PCP; rar: neutropenie, erupții cutanate
Cistită necomplicată	1 comprimat DS de 2x/zi	8 mg TMP/kg/zi 2x/zi	Ajustare dacă CrCl <30	3–7 zile	Oral	Monitorizare funcție renală; reacții GI
Pielonefrită	1 comprimat DS de 2x/zi	10–15 mg TMP/kg/zi 2x/zi	Ajustare dacă CrCl <30	7–14 zile	Oral / IV	Monitorizare funcție renală; rash, leucopenie
Infecții cutanate cu MRSA comunitar	1–2 comprimate DS de 2x/zi	8 mg TMP/kg/zi 2x/zi	Ajustare dacă CrCl <30	5–14 zile	Oral	Forme ușoare-moderate; reacții cutanate, GI, neutropenie
Shigeloză	1 comprimat DS de 2x/zi	8 mg TMP/kg/zi 2x/zi	Ajustare dacă CrCl <30	5 zile	Oral	Doar tulpini sensibile; rar erupții cutanate
Infecții respiratorii cu H. influenzae / S. pneumoniae	1 comprimat DS de 2x/zi	8–10 mg TMP/kg/zi 2x/zi	Ajustare dacă CrCl <30	7–14 zile	Oral	Rezistență crescută în anumite regiuni; monitorizare GI
Infecții diseminate la imunocompromiși	15 mg TMP/kg/zi	10–15 mg TMP/kg/zi	Reducere 50% la CrCl 15–30 mL/min	6–12 luni	Oral / IV	Ajustare doza după test de sensibilitate; hepatotoxicitate, neutropenie
Profilaxie post-transplant / chimioterapie	1 comprimat DS de 1–3x/săpt	5 mg TMP/kg/zi	Ajustare dacă CrCl <30	Pe perioada imunodeprimării	Oral	Prevenție PCP și infecții bacteriene oportuniste

Particularitățile comparative între linezolid și tedizolid [37, 38]

Caracteristică	Linezolid	Tedizolid
Spectru de acțiune	Gram-pozitive: MRSA, MRSE, VRE, pneumococi rezistenți; <i>M. tuberculosis</i> (MDR/XDR)	Similar cu linezolid; activitate principală Gram-pozitive, inclusiv MRSA, VRE; activitate limitată împotriva <i>Mycobacteria</i>
Indicații clinice	Infecții severe Gram-pozitive, pneumonie, bacteriemie, endocardită, ABSSSI, MDR/XDR-TB	Infecții cutanate și țesuturi moi acute (ABSSSI), Gram-pozitive rezistente, studii în MDR-TB
Dozaj adulți	600 mg de 2 ori/zi (oral/IV); TB MDR/XDR: 600 mg zilnic sau 300 mg de 2 ori/zi	200 mg o dată/zi (oral/IV), durată 6 zile pentru ABSSSI
Dozaj copii	10 mg/kg la 8 h	Limitat – recomandări pentru studii clinice; de obicei doză ajustată pe greutate
Durata tratament	10–14 zile infecții acute; 6–12 luni TB MDR/XDR	6 zile pentru ABSSSI; alte indicații în studii clinice
Reacții adverse frecvente	Trombocitopenie, anemie, leucopenie, neuropatie periferică și optic, diaree, greață, cefalee, erupții cutanate, interacțiuni MAO	Mai puține efecte hematologice; diaree, greață, cefalee; neuropatie rară, mai sigur la tratamente scurte
Monitorizare recomandată	Hemoleucogramă (mai ales >2 săptămâni), funcție neurologică și vizuală la tratamente prelungite, monitorizare medicamente serotonergice	Hemoleucogramă recomandată la tratamente >6 zile; monitorizare limitată datorită toxicității mai reduse
Limitări	Toxicitate mai mare la tratamente prelungite, interacțiuni medicamentoase, cost	Dozare zilnică unică, profil de siguranță mai bun, utilizare limitată pentru TB

Bibliografie:

1. Ajeet A, Mishra AK, Kumar A. Recent advances in development of sulfonamide derivatives and their pharmacological effects: a review. *J Pharmacol Sci.* 2015.
2. Behera D, et al. Clinical use of TMP-SMX in bacterial and opportunistic infections. 2022.
3. Bassetti M, Castaldo N, Canelutti A, Peghin M, Giacobbe DR. Tedizolid phosphate for the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections: an evidence-based review. *Core Evid.* 2019;14:31–40.
4. Bhattacharyya J, Ovung A. Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *Biophys Rev.* 2021;13(2):259–272. doi:10.1007/s12551-021-00837-x.
5. Brier M, et al. Oxazolidinones: mechanism of action and resistance. *Front Microbiol.* 2021;
6. Brian J, Tesini BL. Sulphonamides. *MSD Manual.* 2024. [Internet].

7. Carena A, Stryjewski ME. Tedizolid for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(6):577–592. doi:10.1080/17512433.2020.1760015.
8. Choi J, et al. Sulfasalazine. *StatPearls Publishing*; 2024. [Internet].
9. Cochrane Review. Oral 5-aminosalicylic acid compounds for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020.
10. Falcon M, Iberico C, Guerra F, et al. Safety of sulfamethoxazole, trimethoprim and guaifenesin in pediatric and adult bronchitis. *BMC Res Notes*. 2019;12:119.
11. Gan WC, Ng HF, Ngeow YF. Mechanisms of linezolid resistance in mycobacteria. *Pharmaceuticals*. 2023;16(6):784.
12. Ghicavii V, Bacinschi N, Gușuila G. *Farmacologie*. Ed. III. Chișinău; 2019. Romanian.
13. Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 14th ed. McGraw-Hill; 2023.
14. Hassanein MM. Sulfonamides: far from obsolete. *Int J Contemp Pediatr*. 2019;6(6):2740–2745.
15. Hosseini Nave H, Mansouri S, Sadeghi A, Moradi M. Molecular diagnosis and antimicrobial resistance patterns in *Shigella* spp. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016;9(3):205–210.
16. Kemnic TR, Coleman M. Trimethoprim–Sulfamethoxazole. *StatPearls*. 2022. [Internet].
17. Liu T, Yaping Y, Chao W. Therapeutic drug monitoring of linezolid in elderly: multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(8):1938–1950.
18. Margalit I, Lebeaux D, Tishler O, et al. Management of nocardiosis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):550–558.
19. Mazumder S, Bronze SM. Nocardiosis medication. *Infectious Diseases*. 2024. [Internet].
20. Mizoguchi H, et al. Hypersensitivity reactions to TMP–SMX: features and risks. *Allergol Int*. 2021;70:500–508.
21. Nicholas J, Pranatharthi H. Pneumocystis jirovecii pneumonia: overview. *Medscape*. [Internet].
22. Park JH, et al. Risk factors for adverse reactions to SMX–TMP prophylaxis in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2024.
23. Peng K, et al. Emergence of the fourth mobile sulfonamide resistance gene (sul4). *Front Microbiol*. 2023.
24. Peters W, et al. Sulfadoxine and pyrimethamine in malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016;110:350–356.
25. Protocol Clinic Național „Pneumocistoza la copii”. Chișinău; 2022. Romanian.

26. Qiu H, Li H, Lingti K. Optimizing dosing of linezolid in critically ill patients. *J Chemother.* 2024.
27. Salzer HJF, et al. Differences between HIV and non-HIV *Pneumocystis pneumonia*. *Respiration.* 2018;96:52–65.
28. Saxena S, Spaink HP, Forn-Cuní G. Drug resistance in nontuberculous mycobacteria. *Biology (Basel).* 2021;10(2):96.
29. Sotgiu G, et al. Linezolid for resistant tuberculosis: meta-analysis. *Eur Respir J.* 2020;55:1901787.
30. TP AME Groups. TMP/SMX-related acute kidney injury in pediatric patients. *Transl Pediatr.* 2024.
31. Tsai K, Stojković V, Lee DJ, et al. Structural basis for translation inhibition by oxazolidinones. *Nat Struct Mol Biol.* 2022;29:162–171.
32. Venkatesan M, et al. Molecular mechanism of plasmid-borne sulfonamide resistance. *Nat Commun.* 2023;14:1234. doi:10.1038/s41467-023-XXXXX.
33. Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, Lau C, Cervera C. *Pneumocystis jirovecii*: prevention and treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(12):1579–1592.
34. White NJ, et al. Antimalarial therapy with sulfadoxine–pyrimethamine. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(8):877–888.
35. World Health Organization (WHO). *Model List of Essential Medicines: 23rd List.* Geneva; 2023.
36. Yao J, et al. Recent advances in strategies to combat bacterial drug resistance. *Pharmaceutics.* 2023.
37. Zhanel G, et al. Linezolid: properties and clinical use. *Drugs.* 2021;81:1057–1086.
38. Zhanel GG, Love R, Adam H, Golden A, et al. Tedizolid: pharmacokinetics and activity against MDR pathogens. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(8):873–892.

PARTICULARITĂȚILE DE ACȚIUNE ȘI UTILIZARE A TETRACICLINELOR ÎN PRACTICA MEDICALĂ.

Spînosu Galina, asist. univer.

Mihalachi-Anghel Maria, asist. univer.

Bacinschi Nicolae, dr. hab. șt. med., profesor. univer.

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat. Tetraciclina reprezintă un grup de antibiotice cu spectru larg, descoperite în anii 1940, care acționează prin inhibarea sintezei proteinelor bacteriene la nivelul subunității ribozomale 30S,6 având un spectru antimicrobian larg asupra bacteriilor gram-pozitive, gram-negative, atipice. Dezvoltarea rapidă a rezistenței a determinat cercetătorii să intensifice studiile în domeniul tetraciclinelor cu elaborarea preparatelor de a III-a generație printre care glicilciclina (tigeciclina - 2005, eravaciclina - 2018) și aminometilciclina (omadaciclina - 2018). Modificările structurale la pozițiile C7 și C9 au crescut afinitatea pentru ribozomi și au redus efectul mecanismelor de rezistență (eflux, protecție ribozomală). Farmacocinetica tetraciclinelor variază în funcție de generație, cele moderne având biodisponibilitate crescută, timp de înjumătățire mai lung și eliminare predominant biliară. Doxyciclina, minociclina, tigeciclina, eravaciclina și omadaciclina sunt utilizate în infecții respiratorii, cutanate, intraabdominale, cu transmitere sexuală și în infecții severe cu germeni rezistenți. Reacțiile adverse includ tulburări gastrointestinale, fotosensibilizare, afectarea oaselor și dinților, hepatotoxicitate, toxicitate renală, reacții alergice, tulburări hematologice și cardiovasculare. Tigeciclina și eravaciclina pot produce efecte dependente de doză asupra funcției hepatice și gastrointestinale. Mecanismele de rezistență includ efluxul activ, inactivarea enzimatică, modificarea țintei ribozomale și reducerea permeabilității membranei externe. Semnificația contemporană a tetraciclinelor continuă să contribuie la modelarea practicii așa încât în anumite situații clinice sunt de primă alegere. Tetraciclina noi continuă să fie o clasă importantă, cu aplicații extinse și potențial semnificativ în combaterea infecțiilor produse de germeni multirezistenți.

Summary. Peculiarities of action and use of tetracyclines in medical practice. Tetracyclines are a group of broad-spectrum antibiotics discovered in the 1940s that act by inhibiting bacterial protein synthesis at the 30S ribosomal subunit, having a broad antimicrobial spectrum against gram-positive, gram-negative, and atypical bacteria. Rapid development of resistance has prompted researchers to intensify studies in the field of tetracyclines with development of third-generation preparations, including glycylicyclines (tigecycline - 2005, eravacycline - 2018) and aminomethylcyclines (omadacycline - 2018). Structural changes at positions C7 and C9 have

increased affinity for ribosomes and reduced the effect of resistance mechanisms (efflux, ribosomal protection). The pharmacokinetics of tetracyclines vary depending on generation, with modern ones having increased bioavailability, longer half-life, and predominantly biliary elimination. Doxycycline, minocycline, tigecycline, eravacycline, and omadacycline are used in respiratory, skin, intra-abdominal, sexually transmitted infections, and severe infections with resistant germs. Adverse reactions include gastrointestinal disorders, photosensitivity, bone and tooth damage, hepatotoxicity, renal toxicity, allergic reactions, hematological and cardiovascular disorders. Tigecycline and eravacycline may produce dose-dependent effects on hepatic and gastrointestinal function. Resistance mechanisms include active efflux, enzymatic inactivation, ribosomal target modification, and reduced outer membrane permeability. The contemporary significance of tetracyclines continues to shape practice, making them the first choice in certain clinical situations. New tetracyclines remain an important class with broad applications and significant potential in combating infections caused by multidrug-resistant organisms.

Резюме. Особенности действия и применения тетрациклинов в медицинской практике. Тетрациклины представляют собой группу широкоспектральных антибиотиков, открытых в 1940-х годах, которые действуют путем ингибирования синтеза бактериальных белков на уровне 30S-субъединицы рибосомы, обладая широким спектром антимикробного действия в отношении грамположительных, грамотрицательных и атипичных бактерий. Быстрое развитие резистентности побудило исследователей активизировать исследования в области тетрациклинов с разработкой препаратов III поколения, среди которых глицилциклины (тигедиклин - 2005, эравациклин - 2018) и аминометилциклины (омадациклин - 2018). Структурные изменения в положениях C7 и C9 увеличили сродство к рибосомам и снизили эффект механизмов резистентности (эфлюкс, рибосомная защита). Фармакокинетика тетрациклинов варьируется в зависимости от поколения, современные препараты имеют повышенную биодоступность, более длительный период полувыведения и преимущественно желчную экскрецию. Доксидиклин, миноциклин, тигедиклин, эравациклин и омадациклин используются при респираторных, кожных, внутрибрюшных, передаваемых половым путем инфекциях и при тяжелых инфекциях, вызванных резистентными микроорганизмами. Побочные реакции включают желудочно-кишечные расстройства, фотосенсибилизацию, поражение костей и зубов, гепатотоксичность, почечную токсичность, аллергические реакции, гематологические и сердечно-сосудистые расстройства. Тигедиклин и эравациклин могут оказывать дозозависимые эффекты на функцию печени и желудочно-кишечного тракта. Механизмы резистентности включают активный вывод, ферментативную инактивацию, изменение рибосомной мишени и снижение проницаемости внешней мембраны. Современное значение тетрациклинов

продолжает влиять на практику, так что в определенных клинических ситуациях они являются препаратом первого выбора. Новые тетрациклины по-прежнему остаются важным классом препаратов с широким спектром применения и значительным потенциалом в борьбе с инфекциями, вызванными мультирезистентными микроорганизмами.

Introducere. Tetracicinele se consideră un grup de antibiotic ce au urmat după penicilină, descoperite în anii 1940. Primul compus evidențiat din *Streptomyces aureofaciens* a fost clortetraciclina sau aureomicina, aprobată în 1948 de Administrația Alimentelor și Medicamentelor (FDA) din SUA ca antibiotic cu spectru larg. Ulterior, în 1950-51, a fost aprobată de FDA oxitetraciclina sau terramicina (din *Streptomyces rimosus*), un compus mai solubil ca aureomicina. Aceste tetracicine aveau o biodisponibilitate redusă, iar odată cu descifrarea structurii tetracicinelor cercetătorii au modificat structura aureomicinei pentru a obține în 1953-54 tetraciclina sau teracina, considerat un derivat semisintetic. Cercetările au continuat cu aprobarea în 1967 a doxiciclinei, antibiotic semisintetic de generația a II-a, care a devenit cea mai utilizată tetraciclina. Minociclina, o altă tetraciclina de a II-a generație, a fost recomandată în principal pentru tratamentul acneei vulgaris și maladiilor cu transmisie sexuală. Ulterior FDA a remarcat posibilitatea utilizării minociclinei pentru tratamentul infecțiilor cauzate de *Acinetobacter* cu polirezistență, precum și a fost studiată pentru proprietățile non-antibiotice (efect antioxidant, antiapoptotic, reglarea activării și proliferării celulelor immune). Dezvoltarea rapidă a rezistenței a determinat cercetătorii să intensifice studiile în domeniul tetracicinelor cu elaborarea preparatelor de a III-a generație printre care glicilcicine (tigeciclina - 2005, eravaciclina - 2018) și aminometilcicine (omadaciclina - 2018) [2, 4, 7].

Scopul studiului a constatat în analiza particularităților spectrului și mecanismului de acțiune, farmacocineticii, indicațiilor, reacțiilor adverse și rezistenței tetracicinelor, utilizate în practica medicală.

Materiale și metode: S-a realizat o analiză narativă a literaturii utilizând baza de date PubMed, Hinari și surse suplimentare din literatura de specialitate, publicate în perioada anilor 2010-2025. Pentru căutare au fost folosite cuvinte-cheie precum *tetracicine*, *spectru de acțiune*, *efecte*, *rezistență bacteriană*. Criteriile de includere au vizat: studii clinice randomizate, meta-analize și articole publicate în limba engleză, disponibile în format integral. Au fost excluse: articole fără versiune integrală, rapoarte de caz unic, studii experimentale fără relevanță clinică directă.

Rezultate și discuții.

Tetracicinele constituie un grup de antibiotice cu activitate bacteriostatică prin inhibarea biosintezei proteinelor, cu spectru larg, ce include o gamă largă de microorganisme (bacterii gram-

pozitive și gram-negative, bacterii atipice, riketsii, protozoare etc.), inclusiv microorganisme intracelulare [5, 7].

Descoperirea structurii tetraciclinelor a constituit un moment crucial în dezvoltarea de noi compuși (fig.1). Tetraciclinele prezintă o structură specifică naftacen-carboxamidă bazată pe prezența a patru inele condensate (A, B, C, D). Concomitent, s-au constatat și unele elemente structurale comune, precum o grupare dimetil-amino la poziția C4, o grupare amidică la poziția C2, un sistem de alternanță ceto-enol (pozițiile C11, C12 și 12a) și atomi de carbon asimetrici la joncțiunea inelelor A-B (configurații stereochemice) (fig.1). Obținerea derivaților noi prin introducerea radicalilor în pozițiile C7 și C9 a sistemului tetraciclinic a determinat optimizarea proprietăților fizico-chimice și ale spectrului antimicrobian [7].

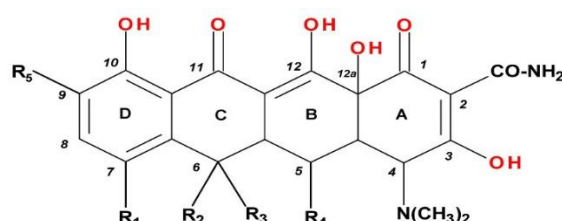


Figura 1. Structura generală a tetraciclinelor [7].

Tetraciclinele, în funcție de anul apariției pe piața farmaceutică, au fost subdivizate în 3 generații (tab.1) [2,4].

Tabelul 1. Clasificarea tetraciclinelor [4].

I generație- naturale	II generație - semisintetice	III generație – semisintetice și sintetice
Tetraciclina Clortetraciclina Oxitetraciclina Demeclociclina	Doxiciclina Metaciclina Minociclina Limeciclina Meclociclina Rolitetraciclina	semisintetice: tigeciclina, omadaciclina, sareciclina sintetică: Eravaciclina

Spectrul de acțiune (fig.2, 3, 4) [5].

Agenții patogeni	Tetraciclina	Doxiciclina	Minociclina	Tigeciclina	Eravaciclina	Omadaciclina
Gram pozitiv, aerob						
<i>Enterococcus spp.</i>	✓/✗	✓/✗	✓/✗	✓	✓	✓
<i>Staphylococcus aureus</i>	✓/✗	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Streptococcus agalactiae</i>	✗	✗	✗	✓	✓	✓
<i>Streptococcus anginosus group</i>	✓/✗	✓/✗	✓/✗	✓	✓	✓
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	✓/✗	✓/✗	✓/✗	✓	✓	✓
<i>Streptococcus pyogenes</i>	✓/✗ *	✓/✗ *	✓/✗ *	✓	✓	✓
Gram-negativ, anaerob						
<i>Actinomyces spp.</i>	✓	✓	✓	✓/✗ *	✗	✗
<i>Clostridium perfringens</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Cutibacterium acnes</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Figura 2. Spectrul de acțiune al tetraciclinelor asupra bacteriilor gram-pozitive [5].

Notă: verde – sensibile; galben – sensibilitatea variază; roșu – nu sunt sensibile.

Bacteria	Tetracycline	Doxycycline	Minocycline	Tigecycline	Eravacycline	Omadacycline
Gram-negative, aerobic, Enterobacterales						
<i>Escherichia coli</i>	✓/✗	✓/✗	✓/✗	✓	✓	✓
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	✓/✗	✓/✗	✓/✗	✓	✓	✓
<i>Klebsiella aerogenes</i>	✓/✗ *	✓/✗ *	✓/✗ *	✓	✓	✓
<i>Morganella morganii</i>	✗	✗	✗	✗	✗	✗
<i>Proteus mirabilis</i>	✗	✗	✗	✗	✗	✗
<i>Providencia</i> spp.	✗	✗	✗	✗	✗	✗
<i>Serratia marcescens</i>	✗	✓/✗ *	✓/✗ *	✓	✓	✓
Gram-negative, aerobic, non-fermenters						
<i>Acinetobacter</i> spp.	✓/✗	✗	✓/✗	✗	✓	✓
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	✓/✗	✗	✓/✗ *	✗	✓/✗	✗
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	✗	✗	✗	✗	✗	✗
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	✗	✓	✓	✓	✓	✓
Gram-negative, anaerobic						
<i>Bacteroides fragilis</i>	✓/✗	✓/✗	✓/✗	✓	✓	✓
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Prevotella</i> spp.	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Figura 3. Spectrul de acțiune al tetraciclinelor asupra bacteriilor gram-negative [5].

Notă: verde – sensibile; galben – sensibilitatea variază; roșu – nu sunt sensibile

Bacteria	Tetraciclină	Doxiciclină	Minociclină	Tigeciclină	Eravaciclină	Omadaciclină
Gram-negativ, aerobic, etc.						
<i>Bartonella</i> spp.	✓	✓✓	✓	✗	✗	✗
<i>Borrelia burgdorferi</i>	✓	✓✓	✓	✗	✗	✗
<i>Haemophilus influenzae</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Moraxella catarrhalis</i>	✓	✓	✓	✓/✗ *	✓/✗ *	✓/✗ *
<i>Neisseria meningitidis</i>	✗	✗	✗	✗	✗	✗
<i>Rickettsia rickettsii</i>	✓	✓✓	✓	✓/✗ *	✓/✗ *	✓/✗ *
<i>Vibrio vulnificus</i>	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Diverse						
<i>Chlamydia trachomatis</i>	✓	✓✓	✓	✗	✗	✗
<i>Legionella</i> spp.	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	✓✓	✓✓	✓✓	✓	✓	✓
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	✗ *	✗ *	✗ *	✗ *	✗ *	✗ *
<i>Mycobacterium abscessus</i> complex	✗ *	✓/✗ *	✗ *	✓/✗ *	✓/✗ *	✓/✗ *
<i>Nocardia</i> spp.	✗	✗	✓/✗	✗	✗	✗

Figura 4. Spectrul de acțiune ale tetraciclinelor [5].

Notă: albastru – foarte sensibile; verde – sensibile; galben – sensibilitatea variază; roșu – nu sunt sensibile

Tabelul 2. Activitatea tetraciclinelor (CMI50/CMI90) [5].

Bacteriile	Tetraci-clina	Doxiciclina	Minociclina	Tigeciclina	Eravaciclina	Omadaci-clina
Enterobacterales	2/>8	2/>8	2/>8	0.25/1	0.25/0.5	1/8
<i>Acinetobacter</i> spp.	>8/>8	2/>8	1/>8	1/4	0.5/1	4/8
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	>8/>8]	4/>8	2/>8	2/>8	8/32	–
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	>8/>8]	2/4	0.5/2	1/4	1/2	4/8
<i>Haemophilus</i> spp.	0.5/0.5	–	–	0.25/0.5	0.13/0.25	0.5/1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	–	–	–	0.25/0.5	0.13/0.25	–
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.5/1	0.5/1	0.12/0.25	–	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤0.5/≤0.5	≤0.06/0.25	≤0.06/0.12	0.06/0.12	0.06/0.12	0.12/0.25
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	≤0.5/≤0.5	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	0.03/0.06	≤0.015/0.03	0.06/0.12
<i>Enterococcus faecalis</i>	>8/>8	8/>8	8/>8	≤0.06/0.12	0.06/0.06	0.12/0.25
<i>Enterococcus faecium</i>	>8/>8	4/>8	2/>8	0.06/0.06	0.03/0.06	0.06/0.12
<i>Streptococcus agalactiae</i>	>4/>4	8/>8 [	>8/>8	0.06/0.06	0.03/0.06	0.12/0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0.5/>4	0.12/8	≤0.06/8	0.03/0.06	0.008/0.015	0.06/0.12
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤0.5/>4	0.12/8	0.12/4	0.03/0.06	0.03/0.03	0.06/0.12
<i>Streptococcus anginosus</i> group	≤0.5/>4	0.12/8	≤0.06/8	0.03/0.03	0.03/0.06	0.06/0.06

Mecanismul de acțiune. Tetraciclinele acționează asupra ribozomilor cu inhibarea sintezei proteinelor și exercită un efect bacteriostatic, deoarece interacțiunea dintre tetracicline și ribozomi este reversibilă. Studiile in vitro au demonstrat dovezi că tetraciclinele de a III-a generație pot exercita un efect bactericid. Tetraciclinele se cuplează cu situsul situsul 16S alARN ribosomal de pe subunitatea ribozomală 30S în timpul translației cu împiedicarea legării aminoacil-ARN de transport în situsul acceptor al ribozomului bacterian (fig.5). Astfel, are loc dereglarea încorporării reziduurilor de aminoacizi în timpul formării lanțului polipeptidic cu inhibarea sintezei proteinelor bacteriene și creșterii bacteriene. S-a arătat că tigeciclina și eravaciclina posedă o potență de 3-20 ori mai mare de legare cu situsul ribozomal 30S decât tetraciclina și minociclina. Omadaciclina prezintă o afinitate de legare la ribozomii 70S similară cu minociclina, iar, similar cu tigeciclina, se consideră eficientă împotriva mecanismelor de rezistență la tetraciclină (efluxul și protecția ribozomală). Realizarea mecanismului de acțiune are unele particularități pentru bacteriile gram-pozitive și gram-negative. Tetraciclinele pot penetra în citoplasmă prin difuziune pasivă sau transport activ în bacteriile gram-pozitive, deoarece membrana celulară este constituită dintr-un singur strat lipidic. Tetraciclinele, ajunse în citoplasmă, se leagă de ionii de Mg^{2+} cu facilitarea direcționării eficiente a ribozomilor. Membrana externă suplimentară, compusă din lipopolisaharide, a bacteriilor gram-negative constituie o barieră pentru penetrarea tetraciclinelor, care necesită ca tetraciclinele pătrundă în celulă prin porinele membranei externe posibil sub formă de complexe de coordonare magneziu-tetraciclină. Ulterior, tetraciclinele disociază în formă liberă

și difuzează prin bistratul lipidic al membranei citoplasmatică prin difuzie pasivă sau mecanisme de transport activ, ce necesită ATP și Mg^{2+} [2,7].

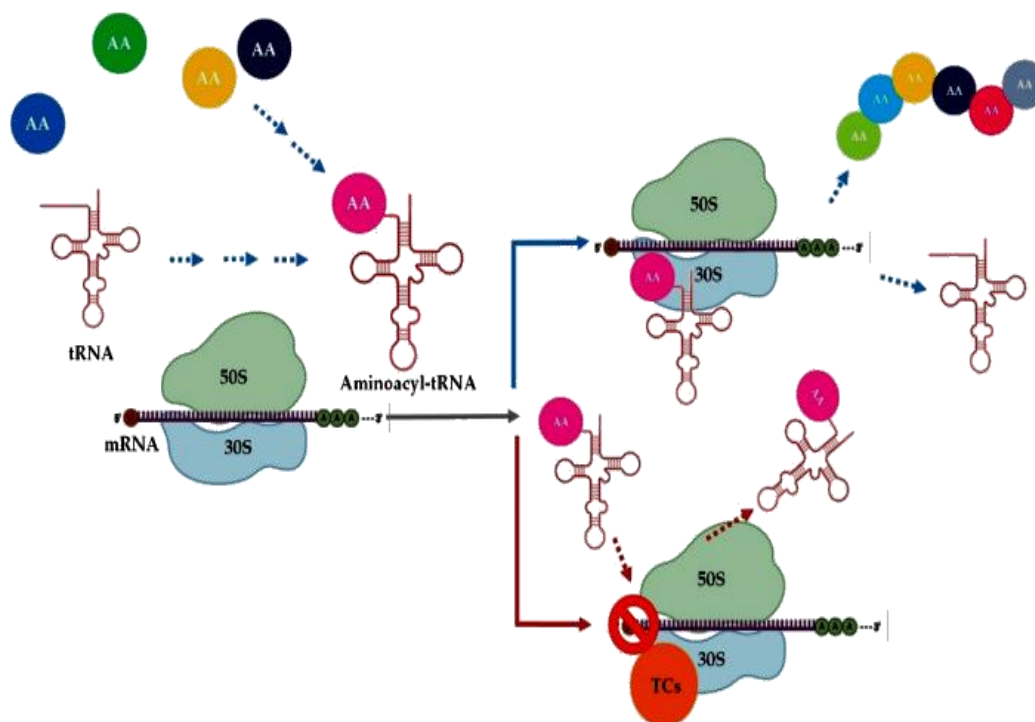


Figura 5. Mecanismul de acțiune al tetraciclinelor [7].

S-au stabilit unele relații dintre structura și activitatea biologică a tetraciclinelor. Astfel, tigeciclina prin modificarea poziției C9 a prezentat o afinitate de 5 ori mai mare pentru ribozomi decât tetraciclina și minociclina. Aceste modificări s-au dovedit responsabile de lărgirea spectrului antibacterian și combaterea protecției ribozomale, unul dintre cele 2 mecanisme de rezistență specifice tetraciclinei. Concomitent, acest radical voluminos contribuie la depășirea rezistenței prin împiedicarea efluxului din celulă. S-a constatat că pentru glicilciclone pentru menținerea activității antibacteriene sunt esențiale, precum prezența atomul de azot bazic din unitatea glicil (acil-amino) la tigeciclină sau grupării aminometil la omadaciclină. Concomitent, gruparea aminometil a oferit omadaciclinei proprietăți farmacocinetice mai avantajoase (absorbție, distribuție, metabolism, excreție). Eravaciclina, prin introducerea unui nucleu pirolidinic, a prezentat o activitate de 8-16 ori mai mare față de bacteriile gram-negative (*K. pneumoniae*, *E. coli* etc.). Sareciclina include o modificare unică la poziția C7 (cea mai lungă și mai voluminoasă din întreaga clasă), ce optimizează activitatea prin legarea de codonul situsului A și interferarea cu mișcarea ARN-ului mesager. Astfel, pentru tetracicline substituția la pozițiile C7 și C9 stă la baza compușilor cu activitate antibacteriană crescută, în timp ce orice modificare efectuată la C1-C4, C10-C12, C-11a și C-12a pot avea consecințe negative asupra acțiunii lor (fig.6) [7].

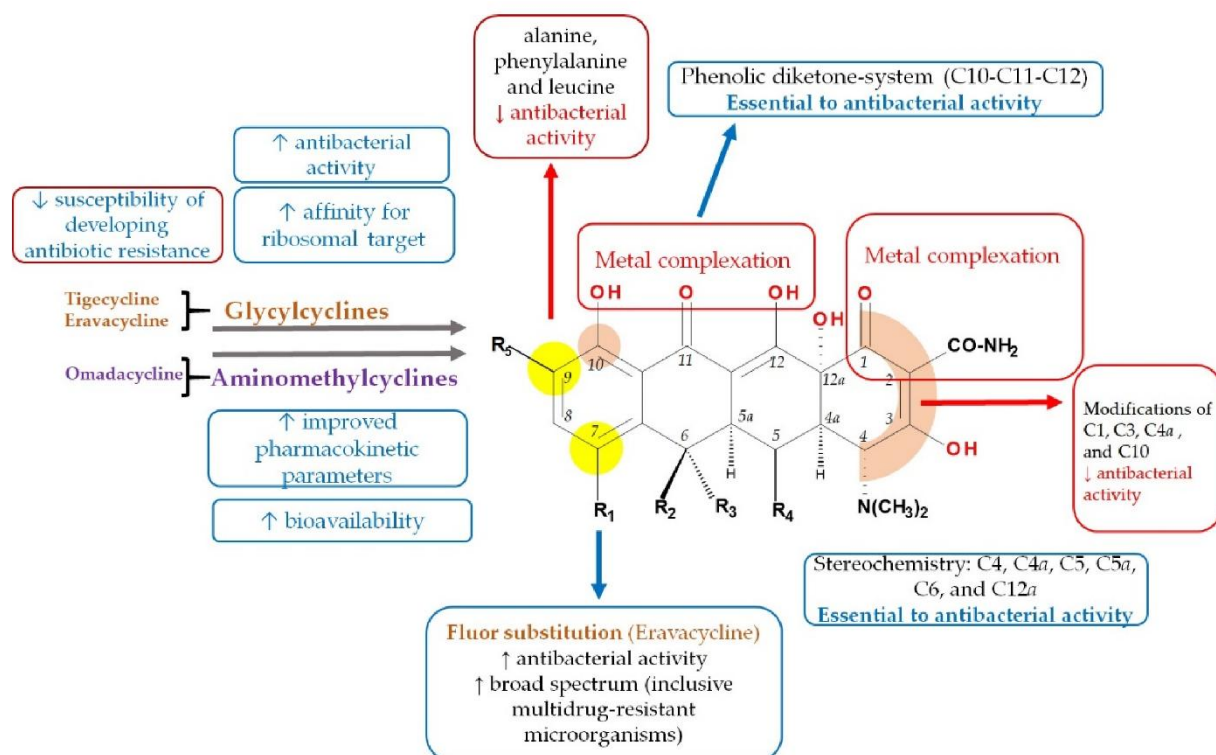


Figura 6. Corelația dintre structura chimică și activitatea tetraciclinelor [7].

Tetraciclinele conțin o grupare 4S(α)-dimetil-amino în poziția C4 foarte esențială pentru o activitate antibacteriană optimă. S-a constatat că epimerizarea acestei grupări prin formarea izomerului 4R(β) a determinat o scădere a activității antibacteriene, în special împotriva bacteriilor Gram-negative. Procesul de epimerizare din poziția C4 are loc în timpul reacțiilor chimice, fenomenelor metabolice in vivo și sub modificări ale valorilor pH-ului. Epimerii beta la C4 au proprietăți diferite în activitatea antibacteriană in vitro (doar 5% din activitatea normală a tetraciclinei) față de compușii cu o configurație normală. S-a observat că fenomenul de epimerizare are loc în diferite sisteme de solvenți, la variații ale pH-ului între 2 și 6. Tetraciclinele sunt predispuse la formarea de epimeri, în special în condiții slab acide, cu proprietăți toxicologice și antibacteriene distincte I (fig.6) [7].

Tabelul 3. Indicațiile aprobate ale tetraciclinelor [5].

Tetraciclinele	Indicațiile aprobate
Tetraciclina	❖ Infecții ale tractului respirator, ❖ Infecții acute bacteriene ale pielii și structurilor pielii, ❖ Infecții ale tractului urinar, ❖ Rickettsioze, febră recurentă, bartoneloză, șancroid, ❖ Infecții periculoase: tularemie, ciumă, holeră, bruceloză, ❖ Infecții cu <i>Campylobacter fetus</i>, amebiază intestinală, ❖ Acnee severă, ❖ Alte infecții cauzate de organisme gram-negative sensibile; ❖ Indicații de alternativă pentru: sifilis, infecția Vincent, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, antrax, <i>Listeria monocytogenes</i>, actinomicoză și <i>Clostridium spp.</i>
Doxiciclina	➤ Infecții ale tractului respirator cauzate de <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Klebsiella spp.</i> sau <i>Streptococcus pneumoniae</i>,

Tetraciclinele	Indicațiile aprobate
	➤ Limfogranulom venerian, psitacoză, granulom inguinal, ➤ Infecții oftalmice: trahom, conjunctivită incluzivă, ➤ Infecții uretrale, endocervicale sau rectale cauzate de Chlamydia trachomatis sau Ureaplasma urealyticum, ➤ Rickettsioze, febră recurentă, bartoneloză, șancroid, ➤ Infecții periculoase: ciumă, tularemie, holeră, bruceloză, ➤ Infecții cu Campylobacter fetus, Escherichia coli, Klebsiella aerogenes, Shigella spp., Acinetobacter spp., ➤ Infecții ale tractului urinar cauzate de Klebsiella spp., ➤ Antrax, acnee severă, amebiază intestinală acută (ca adjuvant); ➤ Indicații de alternativă pentru: gonoree necomplicată, sifilis, framboesie, listerioză, infecția lui Vincent, actinomicoză și Clostridium spp.
Tigeciclina	✓ Infecții intraabdominale complicate ✓ Infecții acute bacteriene ale pielii și structurilor pielii, ✓ Pneumonie bacteriană dobândită în comunitate
Eravaciclina	✓ Infecții intraabdominale complicate
Omadaciclina	✓ Infecții acute bacteriene ale pielii și structurilor pielii, ✓ Pneumonie bacteriană dobândită în comunitate

Recomandări terapeutice:

- În pneumonie comunitară forma ușoară se poate administra doxiciclină sau minociclină în monoterapie [1].
- Pacienții cu pneumonie severă sau cei cu risc de infecție cu bacterii rezistente la medicamente pot fi tratați cu o combinație de tetracicline (inclusiv doxiciclină, minociclină, tigeciclină și omadaciclina). Cura tipică de tratament pentru pneumonie ușoară până la moderată este de 5-7 zile, cu o cură de tratament mai lungă pentru pacienții cu infecții atipice, până la 10-14 zile [1].
- Pentru infecțiile urinare cu micoplasma și chlamydia, doxiciclina este tratamentul preferat, minociclina fiind o opțiune secundară, timp de 7 zile consecutiv [1].
- Pentru uretrita gonococică, trebuie inițiat tratamentul empiric pentru Chlamydia trachomatis [1].
- Tigeciclina, omadaciclina și eravaciclina pot fi utilizate pentru a trata infecțiile micobacteriene nontuberculoase cu creștere rapidă. Infecțiile cu Brucella necesită de obicei combinația de doxiciclină și alți agenți antimicrobieni [1].
- Ghidurile chineze pentru diagnosticul și tratamentul pneumoniei nosocomiale și al pneumoniei asociate ventilatorului la adulți (ediția 2018) recomandă: Pentru pneumonia cu Mycoplasma și pneumonia cu Chlamydia psittaci, doxiciclină, prima doză fiind de 200 mg oral, urmată de 100 mg oral de două ori pe zi; minociclină, 100 mg oral, de două ori pe zi [1].
- Pentru infecția cu Coxiella burnetii (febra Q), se poate utiliza doxiciclină, 200 mg oral, o dată pe zi; minociclină, 100 mg oral, de două ori pe zi. În tratamentul infecțiilor cu Chlamydia

pneumoniae, Legionella și Yersinia pestis, cele două sunt medicamente antibacteriene secundare [1].

- Pentru bărbații care pot avea epididimită acută cu gonoree, trebuie utilizat un regim de tratament combinat împotriva gonococilor și Chlamydia trachomatis: o singură doză de ceftriaxonă 500 mg intramuscular, plus o doză inițială de doxiciclină 200 mg oral, urmată de 100 mg oral de două ori pe zi timp de 10 până la 14 zile [1].
- Pentru pacienții cu pneumonie dobândită în spital /pneumonie asociată ventilatorului (VAP) cauzată de Enterobacteriaceae rezistente la carbapeneme și Acinetobacter baumannii rezistent la carbapeneme, monoterapia cu doze standard de tigeciclină este în general inefficientă din cauza distribuției insuficiente a tigeciclinei în țesutul pulmonar. Prin urmare, tigeciclina trebuie utilizată în combinație cu carbapeneme, colistină etc., cu o cură de tratament care depășește, în general, 7 zile [1].
- Pentru infecțiile cauzate de Brucella, principiul tratamentului este un tratament precoce, combinat, adecvat și suficient. Tratamentul de primă linie este doxiciclina combinată cu rifampicină sau streptomycină; se pot adăuga chinolone sau cefalosporine de generația a treia pentru cazurile refractare; Durata generală a tratamentului este de 6 săptămâni, iar unele cazuri necesită 2 până la 3 cure de tratament.
- Dozele mari de tigeciclină au avantaje în eliminarea agenților patogeni și îmbunătățirea mortalității, neobservându-se reacții adverse evidente. Conform recomandărilor „Consensului experților chinezi privind diagnosticul și tratamentul infecțiilor sistemului nervos central în neurochirurgie (ediția 2021)”, pentru infecția cronică a sistemului nervos central, se poate alege tigeciclină + amikacină sau meropenem sau fosfomicină, tigeciclină + polimixină; tigeciclină + sulbactam (sau preparate care conțin sulbactam), meropenem sau polimixină. Datorită capacității sale slabe de penetrare în lichidul cefalorahidian, tigeciclina poate fi administrată intravenos în combinație cu injecție intratecală sau intraventriculară, cu o doză de 1-10 mg/12h [1].
- O doză (40 mg/kg) de doxiciclină administrată timp de 6 luni reduce semnificativ atât acneea non-inflamatorie, cât și cea inflamatorie, fără efecte secundare. Mecanismul principal de acțiune al dozei subantimicrobiene este mecanismul antiinflamator [4].
- Minociclina are un avantaj datorită concentrației sale ridicate în unitatea pilosebacee.
- Doza recomandată este de 50-100 mg de două ori pe zi Rozacee [4].
- În eritem nodos tetraciclina suprimă necroza grăsimilor și lipoliza. S-a sugerat că speciile reactive de oxigen sunt implicate în patogenizarea acestei afecțiuni, iar tetraciclina are capacitatea de a elimina speciile reactive de oxigen din mediu. Acesta ar putea fi unul dintre motivele pentru care starea pacientului s-a îmbunătățit după administrarea tetraciclinei [4].

Farmacocinetică tetraciclinelor. Absorbția tetraciclinelor de I generație s-a constatat a fi variabilă cu creșterea biodisponibilității pentru cele de a II-a și a III-a generație (tab. 2). S-a arătat că absorbția tetraciclinelor poate fi afectată de utilizarea concomitentă cu alimentele, antiacidele care conțin aluminiu, calciu sau magneziu, preparatele de bismut și ce conțin fier. Cuplarea cu proteinele plasmatică (sub 90%) se consideră sub nivelul capabil să manifeste interacțiuni cu alte medicamente, doar cu unele considerente pentru doxiciclină și eravaciclină. Volumul aparent de distribuție (Vd) mare al tetraciclinelor determină difuzia în toate mediile lichide, inclusiv cel intracelular. Tetraciclinele, cu excepția tigeciclinei, sunt metabolizate. Excreția variază în funcție de generația tetraciclinelor cu o eliminare preponderentă biliară/fecală și o parte neînsemnată pe cale renală. Caracteristicile farmacocinetice determină dozele și frecvența administrării medicamentului. Astfel, majoritatea tetraciclinelor datorită perioadei de înjumătățire relativ mare, cu excepția tetraciclinei, permit administrarea 1-2 ori/zi (tab. 4). Eravaciclina și tigeciclina, deși au un timp de înjumătățire plasmatică prelungit, sunt administrate de 2 ori/zi pentru a îmbunătăți tolerabilitatea cauzată de reacțiile adverse gastrointestinale dependente de concentrație. Pentru tetraciclinele de a III-a generație nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Dozele pentru eravaciclină și tigeciclină trebuie ajustate la pacienții cu insuficiență hepatică severă [2, 8].

Tabelul 4 Farmacocinetica tetraciclinelor [8].

Parametrii farmacocinetici	Tetraciclina	Doxiciclina	Minociclina	Tigeciclina	Eravaciclina	Omadaciclina
Biovalabilitatea (Bd)	77–88%	~95%	95–100%	N/A	N/A	34.5%
Volumul aparent de distribuție (Vd)	100–130 L	50–80 L	80–115 L	639 L	321 L	Oral: 440 L; IV: 190 L
Cuplarea cu proteinele	24–65%	82–93%	70–80%	71–89%	79–90%	20%
Metabolizarea	da	da	da	nu	CYP3A4	da
Perioada de înjumătățire (T _{0,5})	6-11 ore	12-25 ore	11-24 ore	~42 ore	~20 ore	~16 ore
Excreția urinară (% din doză sub formă neschimbată)	30%	30–65%	8–13%	22%	20%	Oral: 14%; IV: 27%

Reacțiile adverse ale tetraciclinelor. Tetraciclinele pot fi responsabile de o gamă variată de reacții adverse, inclusiv:

- Dereglări gastrointestinale (disconfort abdominal, greață, vomă, dureri în epigastriu, diaree);
- Fotosensibilizare (eritem, vezicule cutanate);
- Afectarea oaselor (decolorarea dinților (dinții tetraciclinici), inhibarea creșterii osoase la copii);
- creșterea presiunii intracraniene (pseudotumor cerebri);
- toxicitate renală;
- dereglări hepatobiliare (creșterea bilirubinei, transaminazelor hepatice, amilazei, lipazei, gama-glutamyltransferazei, azotului ureic, creatinin fosfokinazei, fosfatazei alcaline și scăderea clearance-ului creatininei), hepatotoxicitate;

- icter colestatic și pancreatită ușoară (tigeciclina);
- infecții cu Clostridium difficile;
- reacții alergice (prurit, erupții cutanate tranzitorii, hiperhidroză, sindromul Stevens-Johnson, anafilaxie);
- sepsis și deces (tigeciclina);
- reacții locale I/V - extravazare a soluției perfuzabile, hipoestezie, durere, eritem, umflare, inflamație, iritație, flebită și tromboflebită;
- efecte cardiovasculare - hipertensiune arterială, tahicardie și fibrilație atrială (omadaciclina);
- alungirea intervalului QT;
- dereglări hematologice - anemie (tigeciclina, omadaciclina), trombocitopenie (tigeciclina), trombocitoză (omadaciclina);
- prelungirea timpului de tromboplastină parțial activat (aPTT) și a timpului de protrombină (tigeciclina);
- fetotoxicitate și teratogenitate (tigeciclina – clasa D);
- efecte nedorite asupra fertilității (afectarea producției de spermatozoizi, maturarea, morfologia și motilitatea spermatozoidelor - eravaciclina și omadaciclina);
- Tetraciclina de a III-a generație sunt intens studiate în faza III de studii clinice pentru a stabili incidența reacțiilor adverse (tab.5). [3, 4, 9, 10].

Tabelul 5. Alte reacții adverse ale tetraciclinelor III-a generație [3, 9, 10].

Dereglările	Manifestările reacțiilor adverse	Preparatele și incidența
Sistemul nervos	letargie, amețeli, disgeuzie, tinitus, vertij	Sareciclina (<1%)
Metabolismul	Hipocalcemie	Tigeciclina (<2%) Eravaciclina (<1%)
	hiponatremie, hipoglicemie	Tigeciclina (<2%)
Psihiatrice	anxietate, insomnie, depresie	Eravaciclina (<1%) Tigeciclina, omadaciclina (insomnia numai)
Urogenitale	infecții fungice vulvovaginale, candidoză vulvovaginală, moniliază vaginală, vaginită, leucoree	Sareciclina, omadaciclina (nu sunt date)
	moniliază vaginală, vaginită, leucoree	Tigeciclina (<2%)
Respiratorii	durere orofaringiană pleurită, dispnee	Omadaciclina (<2%) Eravaciclina (<1%)
Altele	Vertij Dureri abdominale	Omadaciclina (<2%) Tigeciclina (>2%), omadaciclina (<2%)

Mecanisme de rezistență la tetraciclina. S-a constatat că mecanismele de rezistență la tetraciclina se pot datora dezvoltării pompelor de eflux, inactivării enzimactice, modificării țintei, scăderii permeabilității membranei externe și mecanismelor defectuoase de reparare a ADN-ului (fig.7) [2, 3].

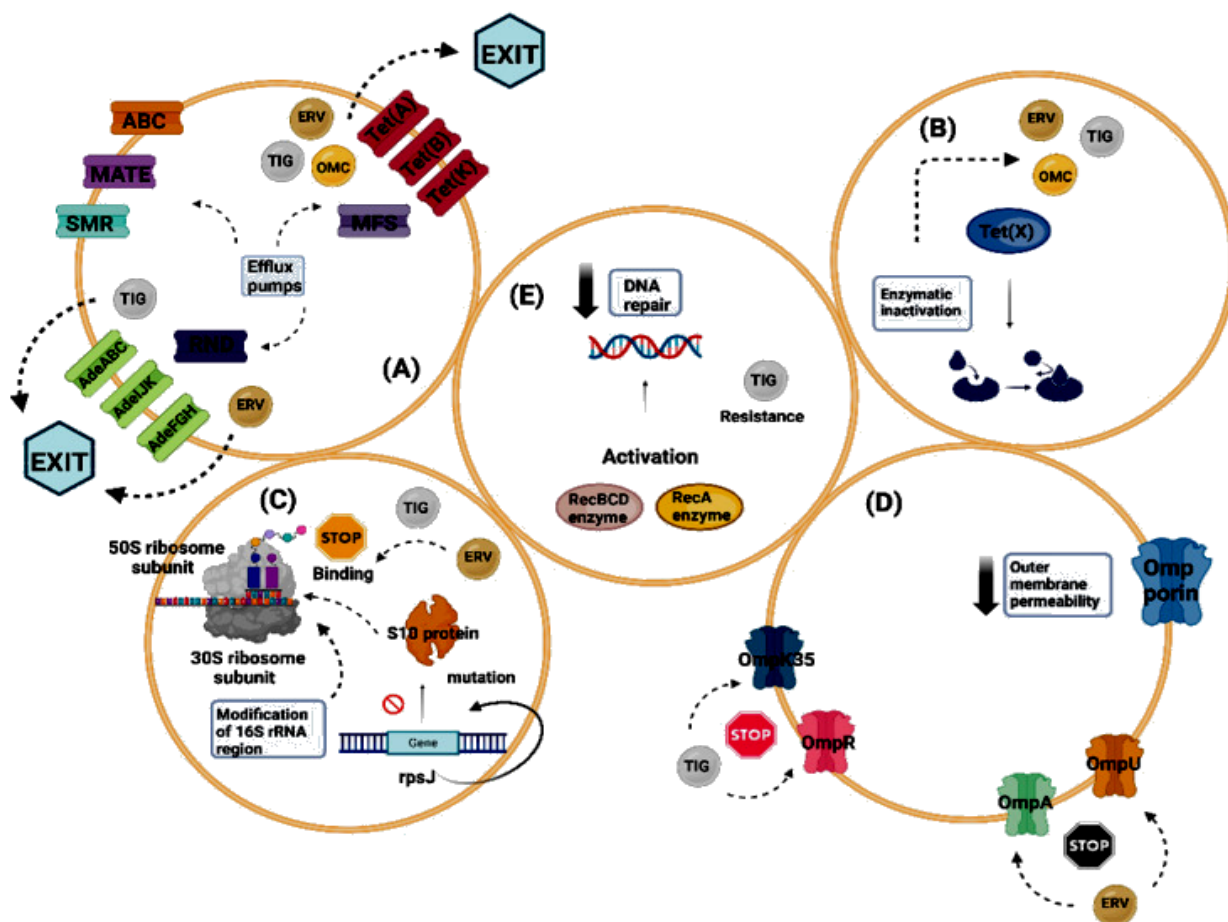


Figura 7. Mecanismele de rezistență la tetracicline și analogii de III generație [3].

(A) Pompele de eflux MFS și non-MFS (ABC, MATE, RND și SMR) facilitează efluxul tetraciclinelor din celulele bacteriene în mediul extern. (B) Familia Tet(X) mediată de plasmide codifică enzime care împiedică legarea tetraciclinelor de generația a treia la ribozomi, rezultând rezistență. (C) Mutațiile din gena *rpsJ*, care codifică reziduurile 53-60 din proteina S10, duc la o afinitate redusă de legare a analogilor de a II-a generație la situsul lor de legare de pe subunitatea ribozomului 30S. (D) Mutațiile din genele responsabile de structura OMP-urilor au fost implicate în rezistența la tetracicline. (E) Activarea RecA și RecBCD are ca rezultat un răspuns afectat la deteriorarea ADN-ului la bacterii, în special la izolatele de *Acinetobacter baumannii*. **Abrevieri:** ABC - casetă de legare a ATP; ERV - eravacilină; MATE - extrudare multi-antimicrobiană; MFS - superfamilia facilitatorilor majori; OMC - omadacyclină; OMP – protein ale membranei externe; RND - familia diviziunii celulare cu nodulare rezistentă; SMR - rezistență multiplă la medicamente mici; TIG - tigeciclină.

Compuși noi în curs de dezvoltare. Perspectivile de cercetare a tetraciclinelor noi sunt direcționate spre modificarea structurii și/sau asocierii cu alți compuși:

- Tetracicline (minociclină, tetraciclină, oxitetraciclină) se cercetează în asociere cu formaldehidă și amină secundară (piperazină) a unor fluorochinolone (norfloxacină, lomefloxacină, ciprofloxacină, gatifloxacină) – hibrid de tetraciclină cu lomefloxacină, ce au demonstrat activități antimicrobiene și anti-HIV (inhibarea integrazei HIV-1) cu posibilitatea utilizării în tratamentul SIDA și tuberculozei;
- Crearea de hexacicline, analogi de tetracicline cu 6 inele (C7-fluorohexaciclina și C7-trifluorometoxihexaciclina) active pe bacterii gram-pozitive și gram-negative, inclusiv tulpini rezistente la tetracicline sau multirezistente [2, 4];

- Obținerea de tetracicline cu activitate crescută in vitro împotriva agenților patogeni semnificativi clinic (*Acinetobacter baumannii*, Enterobacteriaceae) rezistente la carbapenemi

Bibliografie

1. Editing Group for Multidisciplinary Expert Consensus on the Rational Use of Tetracyclines Commonly Used in Clinical Practice; Hospital Infection Control Branch of Chinese Preventive Medicine Association; Clinical Pharmacology Branch of Chinese Pharmacological Society. Multidisciplinary expert consensus on the rational use of tetracyclines commonly used in clinical practice. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2023 Aug 15;103(30):2281-2296. Chinese. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20230313-00389. PMID:37503588.
2. Kounatidis D, Dalamaga M, Grivakou E, et al. Third-generation tetracyclines: current knowledge and therapeutic potential. *Biomolecules*. 2024;14(7):783. doi:10.3390/biom14070783.
3. LaPlante KL, Dhand A, Wright K, Lauterio M. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance. *Ann Med*. 2022;54(1):1686-1700. doi:10.1080/07853890.2022.2085881.
4. Manoharan D, Srinivasan S, Vignesh NR, Senthilvel A. Tetracyclines: the old, the new and the improved. *Biomed Pharmacol J*. 2023. doi:10.13005/bpj/2722.
5. Pearson JC, Gillett E, Gadri ND, Dionne B. Tetracyclines, the old and the new: a narrative review. *Curr Microbiol Commun*. 2025;2(1):105059. doi:10.1016/j.cmicom.2025.105059.
6. Ralhan K, Iyer KA, Diaz LL, et al. Navigating antibacterial frontiers: a panoramic exploration of antibacterial landscapes, resistance mechanisms, and emerging therapeutic strategies. *ACS Infect Dis*. 2024;10(5):1483-1519. doi:10.1021/acsinfecdis.4c00115.
7. Rusu A, Buta EL. The development of third-generation tetracycline antibiotics and new perspectives. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2085. doi:10.3390/pharmaceutics13122085.
8. Shi Z, Zhang J, Tian L, et al. A comprehensive overview of the antibiotics approved in the last two decades: retrospects and prospects. *Molecules*. 2023;28(4):1762. doi:10.3390/molecules28041762.
9. Warner AJ, Hathaway-Schrader JD, Lubker R, et al. Tetracyclines and bone: unclear actions with potentially lasting effects. *Bone*. 2022;159:116377. doi:10.1016/j.bone.2022.116377.
10. Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41(7):1003-1022. doi:10.1007/s10096-020-04121-1.