

POSSIBILITĂȚI ȘI LIMITE ALE ANTIBIOTICOTERAPIEI ACTUALE ÎN MĂNIFESTĂRILE CUTANATE BACTERIENE

POSSIBILITIES AND LIMITS OF THE CURRENT ANTIBIOTIC THERAPY FOR BACTERIAL CUTANEOUS MANIFESTATIONS

D. VĂȚĂ*, LAURA GHEUCĂ SOLOVĂSTRU*, DIANA DIACONU*, A. VĂȚĂ*, CARMEN DOROBĂȚ*

Rezumat

Infecțiile bacteriene, indiferent de sediul lor (localizate sau sistemice) sunt beneficiarele antibioticoterapiei. Aceasta inițiază o nouă eră în medicină, odată cu introducerea în circuitul medical (1941) a penicilinei G, capul de serie al familiei beta-lactaminelor cu cea mai largă utilizare până în prezent.

Cuvinte cheie: antibiotic, terapie, boli cutanate bacteriene.

Summary

Bacterial infections, regardless of their premises (localized or systemic) are the beneficiaries of antibiotic therapy. This initiates a new era in medicine, with the introduction of Penicillin G in medicine (1941), head of series of beta-lactam family of widest use to date.

Key words: antibiotic, therapy, bacterial cutaneous diseases.

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 273-280

Infecțiile bacteriene, indiferent de sediul lor (localizate sau sistemice) sunt beneficiarele antibioticoterapiei. Aceasta inițiază o nouă eră în medicină, odată cu introducerea în circuitul medical (1941) a penicilinei G, capul de serie al familiei beta-lactaminelor cu cea mai largă utilizare până în prezent. Familia beta-lactamine include antibioticele cele mai utilizate în terapie. După structura chimică ele se clasifică în: monobactami (Aztreonam), dibactami (Penami, Penemi, Carbapenam, Cefemi, Carbacefeme, Inhibitorii de betalactamaze) și tribactami (Sanfetrinem).

Monobactami au în moleculă un singur inel beta-lactam. Dibactami au în moleculă un inel beta-lactam și un al doilea cu o structură chimică variată. Ele constituie cele mai folosite beta-

Bacterial infections, regardless of their premises (localized or systemic) are the beneficiaries of antibiotic therapy. This initiates a new era in medicine, with the introduction of Penicillin G in medicine (1941), head of series of beta-lactam family of widest use to date.

The beta-lactam family includes the antibiotics most commonly used in therapy. After their chemical structure they are classified into: monobactams (Aztreonam), dibactams (Penams, Penems, Carbapenems, Cephems, Carbacefemes, betalactamase inhibitors) and tribactams (Sanfetrinem).

Monobactams have a single beta-lactam ring. Dibactams have a beta-lactam ring and a second ring with a different chemical structure. They are most commonly used beta-lactams (Table I).

* U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași.

Tabelul 1. Beta-lactamine din familia penami

Peniciline biosintetice (naturale)	Peniciline G cristaline Peniciline orale Peniciline depozit	
Peniciline semisintetice	Izaxazolilpeniciline (Peniciline M)	Oxacilina Cloxacilina Dicloxacilina
	Aminopeniciline (Peniciline A)	Ampicilina Amoxicilina
	Carboxipeniciline	Ticarcilina
	Ureidopeniciline	Mezlocilina Azlocilina Piperacilina
	Inhibitorii de betalactamaze	Sulbactam Acid clavulanic Tazobactam

lactamine. (tabelul 1) Penicilina G (primul antibiotic descoperit), penicilina V și penicilinele retard s-au impus prin activitatea lor pe coci gram-pozitivi (în frunte cu *S.aureus*) și bacili gram-pozitivi. Pentru un timp, penicilina G a constituit terapia de elecție în infecțiile pielii și ale părților moi în care stafilococul are un rol dominant. Terapia infecțiilor cu stafilococ producătoare de penicilinaze a fost rezolvată prin obținerea penicinelor M: izaxazolilpeniciline (meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina). Au apărut, însă, tulpini rezistente și la izaxazolilpeniciline. În prezent în Europa 20-30% din tulpinile de stafilococ izolate de la pacienții cu infecții ale pielii și ale părților moi sunt rezistente la meticilină (SAMR=SAOR). Rezistența la meticilină a *S.aureus* se datorează genei mec A care codifică PBP2a cu o afinitate slabă pentru meticilină.(2) Rezervorul genei mec A pare a fi Stafilococul coagulazo negativ și Streptococul hemoliticus. În timp ce SASM este sensibil la numeroase alte antibiotice, SAMR=SAOR a devenit frecvent multirezistent, rămânând sensibil doar la glicopeptide (vancomicina sau teicoplanina).(6) De curând s-a izolat *S. aureus* cu o sensibilitate redusă la vancomicină. Fenomenul rezistenței multiple e explicat prin facultatea genei mec A de a se asocia cu alte determinante de rezistență fie grație secvențelor de inserție fie prin capturarea de transpozoni care codifică alte rezistențe.(4)

Cele 5 limite imputate penicilinei G au fost: administrarea parenterală exclusivă, necesitatea administrării dozelor la intervale scurte, ineficiența pe bacili gram-negativi, ineficiența pe

Table I. Beta-lactams from Penams family

Biosynthetic Penicillin	Crystalline penicillin G Oral penicillins Deposit penicillins	
Semi-synthetic penicillins	Isoxazolyl-penicillin (M Penicillin)	Oxacillin Cloxacillin Dicloxacillin
	Aminopenicillin (A Penicillin)	Ampicillin Amoxicillin
	Carboxipenicillin	Ticarcillin
	Ureidopeniciline	Mezlocillin Azlocillin Piperacillin
	Betalactamase inhibitors	Sulbactam Clavulanique Acid Tazobactam

Penicillin G (the first antibiotic discovered), penicillin V and retard penicillin were imposed by their activity on-positive cocci (headed by *S. aureus*) and Gram-positive bacilli. For a while penicillin G was the therapy of choice in infections of skin and soft tissue in with *S. aureus* plays a dominant role.

Therapy of staphylococcus infection producing penicillinase was resolved by obtaining penicillin M: isoxazolyl penicillin (methicillin, oxacillin, cloxacillin, dicloxacin).

However strains resistant to isoxazolyl penicillin appeared. Currently in Europe 20-30% of the staphylococcus strains isolated from patients with skin and soft infections are resistant to methicillin (MRSA).

Methicillin resistance of *S. aureus* is due to mecA gene encoding PBP2a with low affinity for methicillin.(2) The reservoir of mecA gene seems to be coagulase negative staphylococcus and streptococcus hemoliticus. While MSSA is sensitive to many other antibiotics, MRSA has become multi-resistant and remains sensitive only to glycopeptides (vancomycin or teicoplanin).(6)

Recently *S. aureus* with reduced susceptibility to vancomycin was isolated. The multiple resistance phenomenon is explained by the faculty of gene mec A to associate with other determinants of resistance or by capturing other transposons that encode resistance. (4)

The 5 limits of penicillin G were: exclusive parenteral administration, the need for dosing at short intervals, gram-negative bacilli inefficient, ineffective on penicillinase producing staphylo-

stafilococ producător de penicilinază, potențialul alergizant. Aceste limite au fost depășite rând pe rând prin: obținerea de peniciline orale (Penicilina V), prin obținerea de peniciline semiretard și retard, prin obținerea penicilinei A active pe gram-negativi și a penicilinei M active pe *S. aureus* producător de betalactamaze, prin obținerea unor produse purificate mai puțin alergizante. În afară de SARP și SARM s-a constatat existența unor tulpini de stafilococ producătoare de mari cantități de betalactamaze cu o rezistență „border-line” la meticilină în absența genei *mec A*. Mecanismul acestei rezistențe este neclar; se presupune că sunt producătoare de meticilinază, gena căreia nu este încă cunoscută. Slaba activitate a penicilinei G asupra bacteriilor gram negative a fost remediată prin obținerea de: ►Peniciline A – aminopeniciline: ampicilina și amoxicilina, active, în special, pe enterobacteriacee, ►Carboxipeniciline care fac parte dintre primele beta-lactamine active pe *P. aeruginosa*. Dintre acestea singurul folosit azi este ticarcilina în asociere cu acidul clavulanic (ticarcilina +acidul clavulanic =timentin) care este activ și pe SAMR, ►Ureidopeniciline: azlocilina, mezlocilina și piperacilina (folosită în special în asociere cu tazobactam- un inhibitor de beta-lactamaze sub denumirea de Tazlocilină) sau în asociere cu aminoglicozide. Sunt active și pe *b. piocianic*, ►Carbapenemi (imipenem, meropenem, ertapenem), antibiotice deosebit de importante pentru spectrul lor antibacterian ultralarg. Bactericide, similar penicinelor, sunt stabile la betalactamaze fiind active pe aerobi și anaerobi gram-pozitivi și gram-negativi. Sunt de utilizat în infecțiile dermatologice severe mono și pluribacteriene, rezistente la alte antibiotice.

Un alt progres în domeniul antibioticelor betalactamice, recomandate și în infecțiile dermatologice îl constituie familia cefemelor=cefalosporine. În cadrul cefemelor se disting 4 generații de molecule. Cefalosporinele (CEF) de generația I sunt cele mai active dintre cefalosporine pe bacteriile sensibile la penicilinele G și M. Sunt active și pe stafilococ (cu excepția SAMR), pe *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* (cu excepția celui rezistent la penicilina G). CEF I sunt inactive pe enterococ, legionella, enterobacteriaceae și pe *B. fragilis*.

coccus, allergy potential. These limits have been exceeded in turn by: obtaining oral penicillin (penicillin V), by obtaining semi-retard and retard penicillins, by getting penicillin A active on gram-negatives, and penicillin M active on *S. aureus* producing betalactamase, and by obtaining purified products less allergenic. In addition it has been found the existence of MRSA strains producing large amounts of resistance betalactamase in the absence of *mec A* gene. The mechanism of this resistance is unclear, and they are supposed to be producing meticilinase, and his gene is not known yet.

Low activity of penicillin G on gram-negative bacteria was remedied by obtaining: ►Penicillin A - aminopenicillin: ampicillin and amoxicillin active especially on Enterobacteriaceae, ►Carboxipenicillin - the first beta-lactams active on *P. aeruginosa*. Of these only one used today is ticarcillin combined with clavulanic acid (ticarcillin + clavulanic acid = Timentin), which is active on MRSA, ►Ureidopenicillin: azlocillin, mezlocillin and piperacillin (used particularly in combination with tazobactam, a beta-lactamase inhibitor as the Tazlocilin) or in combination with aminoglycosides active on *piocianic*, ► Carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem), antibiotics critical by their ultra wide antibacterial spectrum. Bactericidal, like penicillin, are stable at betalactamase, being active on aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative bacteria. They are used in severe pluribacterial skin infections resistant to other antibiotics.

Another development in beta-lactam antibiotics recommended in skin infections is the family cephemes = cephalosporins with four generations of distinguished cefemes molecules. Cephalosporins (CEF) of first generation are the most active on bacteria sensitive to penicillin G and M. They are active on staphylococcus (except MRSA), on *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* (except penicillin G resistant). CEF I are inactive on enterococci, legionella, enterobacteriaceae and *B. fragilis*. CEF II has a broader spectrum, including gram-negative bacteria sensitive to gentamicin and metronidazole, but are less active on gram positive flora. CEF III (ultra wide spectrum cephalosporins) because of higher stability to

CEF II au un spectru mai larg, incluzând bacteriile gram-negative sensibile la genta și metronidazol, dar sunt mai puțin active pe flora gram pozitivă. CEF III (cefalosporine cu spectru ultralarg), datorită unei stabilități mai mari la beta-lactamaze și cefalosporinaze sunt mai active pe bacili gram-negativi, inclusiv *P. aeruginosa* (cea mai activă fiind cefaperazona) pe unele tulpini de *S. pyogenes* și *S. pneumoniae*. Toate cefalosporinele sunt inactice pe SAMR, enterococi, *Listeria*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Cefamicinele reprezintă o categorie aparte de cefalosporine, având o activitate intermediară între CEF II și CEF III, fiind active și pe anaerobi.

CEF IV (Cefpiroma și Cefepima) sunt active pe enterococ și unele tulpini de SAMR. În dermatologie, CEF se recomandă atât în infecțiile primare ale tegumentului și ale părților moi cât și în cele secundare.

În infecțiile cutanate primare, cu coci gram pozitivi, sunt recomandate CEF I orale. În cele cu gram negativi (*H. Influenzae*, enterobacteriacee) sunt recomandate CEF II sau CEF III (ceftazidima activă și pe *b. piocianic*) cu aceleași rezultate.(6,7)

Carbacefemele (loracarbef), betalacatmine cu structură intermediară între cefeme și carbapeneme, stabile la beta-lactamaze – au un spectru larg de acțiune.

Monobactami. Primul și singurul produs - Aztreonam, administrat i.v. și i.m., activ pe bacili gram negativi, incluzând *P.aeruginosa*, este inactiv pe gram pozitivi și pe anaerobi.

Tribactami. Primul produs Sanfetrinem, bactericid, cu un spectru ultra larg, rezistent la betalactamaze, activ pe bacterii aerobe și anaerobe gram pozitive și gram negative, se află în curs de studiu clinic.

În familia beta lactaminelor sunt incluși și inhibitorii beta-lactamazelor. Aceștia nu au eficiență antibacteriană directă însă în asociere cu beta-lactami acționează sinergic fiind eficienți în infecțiile cu *S. aureus*, enterobacterii și saprofitii gram negativi producători de beta-lactamaze. În dermatologie infecțiile polibacteriene ale plăgilor profunde (ulcere de decubit, arsuri, plăgi mușcate) beneficiază de asocierea beta-lactaminelor cu inhibitori de beta-lactamaze (sulbactam+ampicilină, acid clavulanic+amoxicilină, acid clavulanic + ticarcilină).(1)

beta-lactamases and cephalosporinases are active on gram-negative bacilli, including *P. aeruginosa* (the most active being cefoperazone) on some strains of *S. pyogenes* and *S. pneumoniae*. All cephalosporins are inactive on MRSA, enterococci, *Listeria*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Cephamicins is a special category of cephalosporins, with an intermediate activity between CEF II and III, being active on anaerobes. CEF IV (Cefpiroma and Cefepima) are active on enterococcs and some strains of MRSA. In dermatology, CEF is recommended both in primary infections of skin and soft tissue and in the secondary ones.

Oral CEF are recommended in primary skin infections with gram-positive cocci CEF II or CEF III are recommended In those with gram-negative (*H.influenzae*, Enterobacteriaceae) with the same results. (6.7)

Carbacephems (loracarbef), intermediate in structure between cephemes and carbapenems, stable at beta-lactamase – have a broad spectrum of action.

Monobactams. The first and only product – Aztreonam administered iv and im, active on gram negative bacilli, including *P.aeruginosa*, is inactive on anaerobes and gram positive bacteria.

Tribactams. The first product Sanfetrinem, bactericidal, with a broad spectrum, resistant to betalactamase, active on aerobic and anaerobic bacteria gram positive and gram negative, is under clinical study.

In the betalactam family are also included beta-lactamase inhibitors. They do not have direct antibacterial efficiency but in combination with beta-lactams act synergistically being effective in infections with *S.aureus*, gram-negative bacteria, enterobacteria and beta-lactamase producers saprophytes. In dermatology, deep wound infections (decubitus ulcers, burns, bites) benefit from association beta-lactam with betalactamase inhibitors (sulbactam +ampicillin, amoxicillin + clavulanic acid, ticarcillin + clavulanic acid).(1)

Aminoglycosides – bactericidal substances are, after beta-lactams, the most widely used antibiotics, making synergistic association with them. They are active on enterococcs, aerobic gram negative bacteria and inactive on the anaerobic gram-positive and gram-negative

Aminoglicozide – substanțe bactericide reprezintă, după beta-lactamine, antibioticele cu cea mai largă utilizare, realizând cu acestea asociații sinergice. Sunt active pe SAPS, enterococi, aerobi gram negativi. Sunt inactice pe anaerobi gram-pozitivi și gram-negativi, pe pneumococ, leptospire și treponeme. Aminoglicozidele includ substanțe bactericide biosintetice (naturale) (de generația I și II) și de semisinteză (de generația III).

Familia Polipeptidelor ciclice: Polimixinele B și E (Colestina) biosintetice, bactericide pe bacili gram negativi, în prezent rar utilizate pe cale orală sau parenterală din cauza nefro și neurotoxicității. În dermatologie și oftalmologie, Colestina, activă pe majoritatea bacteriilor gram pozitive cât și pe unii coci gram negativi, este folosită în terapia topică singură sau în asociație cu bacitracina.

Familia Rifampicine include: rifampicina și rifabutina molecule bactericide cu spectru antibacterian larg, cu o bună penetrabilitate tisulară și intracelulară dar pentru a diminua apariția de tulpini rezistente se asociază cu antibiotice din alte familii.

Acidul fusidic (extras din *Fusidium*) bacteriostatic și în doze mari bactericid, administrabil per os și i.v. este activ pe SASM și SAMR, anaerobi gram-pozitivi, actinomicete (*Nocardia*), *Corynebacterium* și *Neisseria*.

Fosfomicina, antibiotic bactericid, oral activ pe *P. aeruginosa*, enterobacter, enterococ inclusiv cei vancomicinorezistenți.

Lipoptide ciclice sunt o nouă familie de antibiotice având drept cap de serie pe Daptomicina - un bactericid al cocilor gram pozitivi, stafilo- și enterococilor inclusiv cei rezistenți la metilicilină și vancomicină. Sunt utile în infecțiile pielii și ale părților moi, având totuși efecte adverse hepatice și musculare.

Apariția tulpinilor de *S. aureus* rezistente la penicilina G au stimulat cercetarea pentru obținerea de antibiotice active pe flora gram pozitivă.

În paralel cu antibioticele bactericide au intrat în circuitul medical familiile antibioticelor bacteriostatice ca: Familia Cloromicetina (reprezentată azi de substanța sintetică Cloramfenicol), Familia Tetraciline, Familia Macrolidelor (include substanțe bacteriostatice

bacteria, pneumococci, treponema, and leptospirs. Aminoglycosides includes biosynthetic substances (natural) (generation I and II) and semi synthetic substances (generation III).

Cyclic polypeptide family: Polimixines B and E (Colestina), biosynthetic, bactericidal to gram-negative bacilli, now rarely used orally or parenterally because of nephro and neurotoxicity. In dermatology and ophthalmology, Colestin, active on most gram positive and some gram negative cocci, is used in topical therapy alone or in combination with bacitracin.

Rifampicin family includes rifampin and rifabutin molecule bactericidal broad-spectrum antibacterial with good tissue and intracellular penetration but to diminish the appearance of antibiotic resistant strains they are associated with other families.

Fusidic acid (extracted from *Fusidium*) bacteriostatic and bactericidal at high doses, orally administrable and iv is active on MRSA, anaerobic gram-positive bacteria, actinomycetes (*Nocardia*), *Corynebacterium* and *Neisseria*.

Phosphonates are bactericidal antibiotics, active on *P. aeruginosa*, enterobacter, enterococci including those vancomycin resistant.

Cyclic Lipopeptides (Daptomycin) are a new family of antibiotics bactericidal on gram positive bacteria *S. aureus* and enterococci including methicillin and vancomycin resistant organisms. Are useful in skin and soft tissue infections, but with liver and muscle side effects.

The emergence of strains of *S. aureus* resistant to penicillin has stimulated research to obtain active antibiotics gram positive flora.

In parallel with bactericidal antibiotics, bacteriostatic antibiotics families entered the medical circuit as: Chloromycetin family (represented today by synthetic substance Chloramphenicol) Tetracyclines family, Macrolide family (including semi-synthetic bacteriostatic bio and 14, 15, 16 and 17 carbon atoms). Erythromycin is characterized by: variable gastrointestinal absorption reduced gastric tolerability, short half-life, requiring dosing every 6 hours. Gram positive antibacterial spectrum is dominant. Antibacterial spectrum semi-synthetic derivatives have a 2-4 times wider gram negative (clarithromycin). Azalides

de bio și semisinteză cu 14, 15, 16 și 17 atomi de carbon): Eritromicina se caracterizează prin: resorbție digestivă variabilă, tolerabilitate gastrică redusă, timp de înjumătățire scurt, necesitând administrare la 6 ore. Spectrul antibacterian dominant este gram pozitiv. Derivații semisintetici au un spectru antibacterian de 2-4 ori mai larg pe gram negativi (claritromicina). Azalidele (azitromicina) e mai puțin activă pe coci gram pozitivi dar mai activă pe *Listeria*, pe *Pasteurella multocida*, *B. burdorferi*. Claritromicina și Azitromicina sunt active și pe micobacteriile atipice (*Mycobacterium leprae*, *M. Avium*, complex MAC). Tulpinile rezistente la eritromicină sunt rezistente la toate macrolidele.

O altă familie de antibiotice cu structură chimică, spectru antibacterian înrudit și modul de acțiune asemănător macrolidelor, cu denumirea de Pseudomacrolide include sinergestine și lincosamide. ► Sinergestinele sunt antibiotice constituite din 2 molecule, fiecare cu o activitate bacteriostatică proprie, care prin asociere devin bactericide. ► Lincosamidele, deși din punct de vedere clinic diferă de macrolide, au un spectru antibacterian similar cu acestea. Ele includ : Lincomicina (mai des folosită) și Clindamicina activă pe coci gram pozitivi aerobi și anaerobi, pe *S. aureus*, *Propionibacterium* și *Clostridium perfringens*. Aerobi gram negativi sunt rezistenți (*B. fragilis* are 5-15% tulpini rezistente).

În deceniul trecut au apărut noi familii de antibiotice bacteriostatice, active în special pe bacterii gram pozitive rezistente la diferite antibiotice „clasice”:

Familia Streptograminelor reprezentată de quinupristina/dalfopristina activă pe SAMR și intermediar rezistent la vancomicină (SAIV), *Enterococcus faecium* rezistent la vancomicină (ERV) și *S. pneumoniae* multirezistent la antibiotice.(3)

Familia Oxazolidinone reprezentată de Linezolid administrabil per os la 12 ore, intens activ pe bacterii gram pozitive rezistente la antibiotice (SAMR, *S. pneumoniae* rezistent la penicilina G și macrolide, enterococ). Este inactiv pe enterobacteriaceae.(5)

Aceste familii, inclusiv familia glicopeptide sunt considerate de rezervă.

(azithromycin) is less active on gram positive cocci but active *Listeria* on *Pasteurella multocida*, *B. burdorferi*. Clarithromycin and azithromycin are active on atypical mycobacteria (*Mycobacterium leprae*, *M. avium*, complex MAC). Erythromycin-resistant strains are resistant to all macrolides.

Another family of antibiotics with chemical structure, related antibacterial spectrum and similar mode of action with macrolides, is named Pseudomacrolide composed of sinergestine and lincosamides. ► Sinergestinele are antibiotics consisting of two molecules, each with its own bacteriostatic activity, which by association become bactericidal. ► Lincosamides, although clinically different from macrolides, have an antibacterial spectrum similar to them. They include: lincomycin (often used) and Clindamycin active on gram positive cocci, aerobic and anaerobic, *S. aureus*, *Propionibacterium* and *Clostridium perfringens*. Gram negative bacteria are resistant (*B. fragilis* resistant strains are 5-15%).

In the past decade new family of bacteriostatic antibiotics appeared mainly active on gram positive bacteria resistant to various „classical” antibiotics

Streptogramins family represented by quinupristin/dalfopristin active on MRSA and vancomycin intermediate resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (ERV) and multi-resistant to antibiotics *S. pneumoniae*. (3)

Oxazolidinone family represented by Linezolid administrable orally at 12 hours interval is highly active on Gram-positive bacteria resistant to antibiotics (MRSA, *S. pneumoniae* resistant to penicillin G and macrolides, enterococci). It is inactive on enterobacteriaceae. (5)

These families, including family glycopeptides are considered the reserve.

Association of antibiotics

In principle it is considered that monotherapy with an antibiotic with a narrow spectrum is the best option. The combination of antibiotics is indicated in the following circumstances: delivering a wider antibacterial spectrum, in infection with unknown etiology, in pluribacterien infections, in order to enhance

Tabelul 2. Compararea principalelor asociații de antibiotice antistafilococice

Sinerjie	Adiție sau indiferență	Antagonism
Oxacilină + gentamicină	Glicopeptide + fosfomicină sau rifampicină	Rifampicină + amoxicilină sau fluorochinolone sau glicopeptide
Glicopeptide + gentamicină	Fluorochinolone + glicopeptide sau aminoside sau β -lactamine	Acid fusidic + fluorochinolone
β -lactamine + fosfomicină	Acid fusidic + rifampicină sau fosfomicină	Clindamicină + gentamicină
Glicopeptide + β -lactamine		
Cefalosporine + β -lactamine		
Streptogramine		Eritromicină + clindamicină
Amoxicilină + acid clavulanic		
Piperacilină + tazobactam		

Asociația de antibiotice

În principiu se consideră că monoterapia cu un antibiotic cu spectru redus, „țintit” constituie opțiunea optimă. Asocierea de antibiotice este indicată în următoarele circumstanțe: realizarea unui spectru antibacterian mai extins, în cazul infecției cu etiologie neprecizată, în infecțiile pluribacteriene, în scopul intensificării efectului antibacterian (prin sinergie), pentru prevenirea apariției tulpinilor rezistente. (tabelul II)

Contraindicații: asocierea antibioticelor bactericide cu cel bacteriostatice, asocierea celor cu potențial toxic pe același organ și asocierea antibioticelor cu spectru larg (pentru evitarea disbacteriozei). În dermatologie asocierile de antibiotice cu administrare orală sunt prescrise de obicei în forme grave ale manifestărilor cutanate primare de etiologie bacteriană, în cele sistemice, la imunodeprimați.

Au devenit clasice asocierile beta-lactaminelor cu aminoglicozide, a beta-lactaminelor sau aminoglicozidelor cu fluorochinolone. De asemenea asocierea vancomicinei cu rifampicina sau cu fosfomicina are avantaje. Deși in vitro asocierea vancomicină + aminoglicozide este sinergică aceasta este in vivo evitată datorită sporirii riscului nefrotoxicității. Asocierea β -lactamine cu imipenem e sinergică față de SAMR,

Tabelul 2. Comparison of the main associations of antistaphylococcal antibiotics

Sinergy	Additive or Indifferent	Antagonism
Oxacillin + gentamicin	Glycopeptides + Phosphomycin or Rifampicin	Rifampicin + amoxicillin or fluoroquinolones or glycopeptides
Glycopeptides + gentamicin	Fluoroquinolones + glycopeptides or aminoside β -lactams	Acid fusidic + fluoroquinolones
β -lactams + phosphomycin	Fusidic acid + rifampicin or glycopeptides or phosphomycin	Clindamycin + gentamicin
Glycopeptide + β -lactamine		
Cephalosporins + β -lactams		
Streptogramines		Erythromycin + clindamycin
Amoxicillin + clavulanic acid		
Piperacillin + tazobactam		

the antibacterial effect (through synergy), to prevent emergence of resistant strains. (Table II)

Contraindications: association of bactericidal and bacteriostatic antibiotics, the association of potentially toxic combination and the association of broad-spectrum antibiotics (to prevent dysbacteriosis). In dermatology association of oral antibiotics are usually prescribed for severe forms of primary cutaneous manifestations of bacterial etiology, in the systemic infections and in immunocompromised patients.

Beta-lactams with aminoglycosides, beta-lactams or aminoglycosides with fluoroquinolones have become classical combinations. The association of vancomycin with phosphomycin or rifampicin has advantages. Although in vitro vancomycin + aminoglycoside combination is synergistic in vivo is avoided due to the increase risk of nephrotoxicity.

The association of beta-lactams with imipenem is synergistic against MRSA, explained by the decrease of PBP2a expression. Combination of glycopeptides with β -lactams is synergistic, as the combination of the cephalosporins and carbapenems. (7)

The use of topical antibiotic combination includes neomycin and polymyxin + bacitracin ointments. For topical applications is

explicabilă prin diminuarea expresiei PBP2a. Sinergică este și asocierea de glicopeptide cu β -lactami; ca și carbapenemi cu cefalosporine. (7) Utilizarea topică a asocierii de antibiotice include unguente cu neomicină sau polimixină + bacitracină. Pentru aplicațiile topice se recomandă asocierea gentamicinei, netilmicinei sau polimixinei B, cu gramicidina și bacitracina.

Alegerea antibioticului

Alegerea antibioticului, a dozei zilnice, a ritmului de administrare și a duratei terapiei este în funcție de: etiologia infecției, tabloul clinic (gravitate), proprietățile farmacocinetice ale antibioticului, particularitățile fiziopatologice ale pacientului.

Terapia de elecție în infecțiile cutanate realizate de bacteriile gram pozitive o constituie, penicilina G urmată de penicilina A și M.

Excepțiile privesc infecțiile cu SARM, cu *Staphylococcus coagulans* negativ și cu *Corynebacterium J.K.*- pentru care este indicată vancomicina.

Dintre antibioticele alternative cele mai frecvente sunt CEF I/II, macrolide, rifampicină și fluorochinolone.

Intrat în redacție: 15.07.2011

recommended the combination of gentamicin, netilmicin or polymyxin B with bacitracin.

The antibiotic choice

The choice of antibiotic, the daily dose, rate of administration and duration of therapy depends on: the etiology of infection, clinical presentation (severity), the pharmacokinetics of the antibiotic, the patient's physiological characteristics.

Therapy of choice in skin infections made by Gram positive bacteria is penicillin G followed by penicillin A and M. Vancomycin is indicated in MRSA infections, infections with coagulase negative staphylococcus and *Corynebacterium JK*.

Among the most common alternative antibiotics are CEF I/II, macrolides, rifampicin and fluoroquinolones.

Received: 15.07.2011

Bibliografie/Bibliography

1. Benea V, Benea Elisabeta. Antibioticele în infecțiile cutanate și ale părților moi în „Terapia cu antibiotice” Angelescu M, Ed. Med. Buc 1998.
2. Besnier J.M, Bastides F, Choutel P. Thérapeutique des infections à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline *Méd Mal Infect* 1997; 27 (spécial): 225-40.
3. Bush K. Antibacterial drug discovery in the 21st century *Clin Microb Infect* 2004; 10; suppl 4:10-17.
4. Livermore DM. Bacterial resistance origins, epidemiology and impact *Clin Infect Dis* 2003; 36 supplement I :S11-S23
5. Livermore DM. The need for new antibiotics *Clin microb Infect* 2004; 10 supplement : 1-9.
6. Mainardi JL. Associations d'antibiotiques pour le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* *Méd Mal Infect* 1997; 27(spécial): 237-24
7. Parish JC, Witkowski JA. Cefalosporin therapy in dermatological practice *Clin Dermatol* 1992; 9: 459-69.

Adresă de corespondență: (Isolovastru13@yahoo.com ; 0722321377)
Corresponding address: