

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
BUCUREȘTI**

TEZĂ DE DOCTORAT

**RECONSIDERAREA TERAPIEI CU ANTIBIOTICE A
INFECȚIILOR RESPIRATORII ÎN FUNCȚIE DE
REZISTENȚĂ MICROBIANĂ ACTUALĂ. CERCETĂRI
DE LABORATOR ȘI STUDIU CLINIC.**

REZUMAT

AUTOR,

**Doctorand,
ANDREEA POPA**

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC,

**Prof.univ. consultant
MIRCEA ANGELESCU**

**BUCUREȘTI
2007**

ARGUMENT

După terminarea studiilor la Facultatea de medicină, în paralel cu rezidențiatul în psihiatrie am lucrat, timp de peste 10 ani la o companie multinațională de medicamente la care m-am ocupat de cercetarea și promovarea unor medicamente, în special antibiotice.

Având în vedere satisfacțiile pe care le-am avut în activitatea prestată, rezultatele obținute și, nu în ultimul rând, oportunitatea pe care firma la care am lucrat – și la care activez în continuare – mi le-a asigurat pentru efectuarea unei cercetări mai aprofundate în domeniul medicamentului, am hotărât, împreună cu conducătorul meu științific Prof. Dr. Mircea Angelescu – să optez pentru o temă a tezei de doctorat referitoare la experimentarea clinică și de laborator a unor antibiotice antibacteriene.

Este de notorietate astăzi, la început de mileniu trei că rezistența microbiană dobândită este “problema nr.1” a antibioterapiei.

Utilizarea irațională și abuzivă a antibioticelor, medicamente cu cea mai frecventă prescriere, a dus la schimbarea ecologiei microbiene prin apariția “germenilor de spital”, rezistenți parțial sau total la antibioticele uzuale, de rezervă și chiar la cele “de excepție”.

Apariția infecțiilor cu germeni “oportuniști de spital” justifică “căutarea febrilă” în scopul producerii de noi antibiotice și chimioterapice.

Antibioticele nou descoperite, din ce în ce mai eficiente, dar și din ce în ce mai costisitoare au creat o “junglă terapeutică”. “Inflația” de antibiotice noi, denumirile comerciale derutante, concurența între firmele de medicamente caracteristică economiei “de piață”, raportul cost/eficiență și altele, descumpănesc medicul ajuns în fața dilemei instituirii unei terapii adecvate bolnavului și bolii sale.

Pentru a beneficia în continuare de eficacitatea deosebită a antibioticelor vechi sau noi, singura condiție este folosirea lor rațională. Succesul antibioticoterapiei depinde – pe de o parte de informarea la zi a medicilor din toate specialităților și – pe de altă parte de – utilizarea și interpretarea corectă a tehnicilor bacteriologice actuale, care asigură diagnosticul infecției și câștigarea “pariului bacteriologic”.

Am intitulat teza de doctorat “Reconsiderarea terapiei cu antibiotice a infecțiilor respiratorii în funcție de rezistența microbiană actuală. Cercetări de laborator și studiu clinic”.

În esență m-am axat pe trei obiective principale:

➤ În primul rând am cercetat pe loturi semnificative statistic sensibilitatea actuală a unor baciligram-negativi și a unor coci grampozitivi față de antibioticele vechi și noi, fapt esențial în reorientarea terapiei în spital și în ambulatoriu.

➤ În al doilea rând am efectuat o experimentare complexă a 3 antibiotice – cercetare de laborator și studiu de eficacitate clinică – având drept scop optimizarea schemelor de antibioticoterapie atât în infecțiile spitalizate(comunitare sau nozocomiale) cât și în cele ambulatorii, diagnosticate și tratate de medicul de familie.

➤ În al treilea rând, în raport cu rezultatele obținute la primele 2 puncte am enunțat o serie de reconsiderări terapeutice privind antibioticoterapia și profilaxia actuală în infecțiile tractului respirator.

Îmi exprim speranța că cercetarea mea va contribui în reorientarea tratamentelor în practica de zi de zi a având în vedere modificările în dinamica ecologiei bacteriene.

Aduc mulțumirile mele, în primul rând coducătorului meu științific al tezei de doctorat, domnului prof. Dr. Mircea Angelescu care, cu răbdare dar și cu perseverență m-a îndrumat pas cu pas spre finalizarea lucrării, timp de 5 ani de zile.

De asemenea, toată gratitudinea mea pentru colectivul laboratorului de bacteriologie al Institutului de Boli Infecțioase “Prof. Dr. Matei Balș” condus de dr. Smaranda Botea, precum și întregului colectiv medical din Institut, mai ales doamnei dr. Otilia Benea și dr. Gabriel Popescu.

Totodată mulțumesc domnului dr. Vasile Benea, cercetător gr.I la Centrul dermatologic “Scarlat Login” pentru ajutorul dat privind evoluția bolnavilor cu infecții cutanate, tratați cu antibioticele incluse în studiul meu.

În final îmi exprim recunoștința pentru domnul prof. Adrian Streinu-Cercel, director al IBI “Matei Balș” instituție în care mi-am desfășurat munca timp de cinci ani de zile, dispunând de toate mijloacele tehnice pentru buna realizare a cercetării.

Dr. Andreea Popa

CERCETARE PERSONALĂ

OBIECTIVELE CERCETĂRII. MATERIAL FOLOSIT ȘI METODOLOGIA DE LUCRU

Cercetarea personală care a făcut obiectul tezei de doctorat s-a axat pe problematica actuală a tratamentului antimicrobian, având drept scop final optimizarea terapiei cu antibiotice în general, și în infecțiile tractului respirator, în special.

În acest scop, în prealabil, în partea I, generală, a tezei de am prezentat principalele aspecte actuale ale temei abordate – așa cum sunt prezentate în literatura medicală recentă de la noi din țară și din străinătate.

Prima problemă „înfățișată”, problema nr.1 a antibioticoterapiei cum este denumită se referă la sensibilitatea și rezistența actuală a bacteriilor la antibiotice și mecanismele de rezistență bacteriană. Sunt redate situațiile „la zi” privind incidența infecțiilor cu bacterii rezistente pe glob și în România (capitolele 1 și 2).

Mai departe, în capitolul 3 am socotit util să parcurg achizițiile recente în arsenalul antimicrobian – prezentând date despre 12 antibiotice noi – folosite frecvent în infecțiile cu germeni rezistenți din toate specialitățile. Printre acestea, am insistat pe cefepimă, imipenem, clindamicină, linezolid, vancomicină, moxifloxacină și altele.

În ultimele 2 capitole ale părții I generale am prezentat datele cele mai noi privind etiologia, diagnosticul și reorientările terapeutice din infecțiile de căi respiratorii superioare și mijlocii (capitolul 4) precum și din pneumoniile comunitare (capitolul 5).

Scopul principal al cercetării personale a fost orientat către trei obiective principale:

- Cercetarea de laborator privind sensibilitatea actuală la antibiotice a enterococului și a unor bacili gram negativi.
- Experimentarea în laborator și aprecierea eficacității clinice a 3 antibiotice folosite uzual în infecții cu germeni rezistenți: imipenem, azitromicină și amoxicilina clavulanat
- Reconsiderarea antibioticoterapiei în funcție de rezistența bacteriană actuală – privire critică – cu referire specială la infecțiile nozocomiale și la cele apărute la bolnavii neutropenici.

Conform acestor obiective, metodologia de lucru, materialul studiat și rezultatele obținute sunt prezentate în 3 secțiuni.

Secțiunea I

În secțiunea I, după cum am arătat mai sus mi-am propus să fac un studiu privind sensibilitatea actuală la antibiotice a unor coci gram-pozitivi și a unor bacili gram-negativi, izolați din diverse produse patologice de la bolnavi internați între anii 2003-2005 în Institutul de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș” din București. În acest scop m-am alăturat colectivului laboratorului de bacteriologie al Institutului participând personal la citirea și interpretarea unor antibiograme și corelarea datelor cu clinica, la patul bolnavilor.

În studiu, dintre cocci gram –pozitivi a fost abordat enterococul iar dintre BGN, colibacilul, Shigella, enterobacter, Klebsiella, piocianic, Salmonella a acinetobacter.

În laboratorul IBI, „Matei Balș” (șef de laborator dr. Maria Mitache și dr. Smaranda Botea) s-au făcut izolări de germeni, identificări, antibiograme cu metoda difuzimetrică și, după caz, niveluri și concentrații de antibiotic în sânge (CMI). Rezultatele au fost interpretate cu aplicarea metodelor statistice moderne.

Secțiunea a II-a

În secțiunea a II-a am prezentat studiul experimental referitor la trei antibiotice prezentate fiecare într-un capitol separat.

➤ În primul rând am experimentat **imipenem-cilastatina**, carbapenemă de largă utilizare în prezent. Studiul a fost întreprins pe loturi semnificative de bolnavi, internați sau ambulatorii, la IBI „Matei Balș”. Cercetarea de laborator s-a efectuat la IBI „Matei Balș”. Loturile de bolnavi au fost semnificative. Cercetarea a fost făcută după un protocol prestabilit, pe cât posibil în aprecierea eficacității clinice a antibioticului, respectându-se criteriile prestabilite. Experimentul de laborator a vizat: farmacocinetica și farmacodinamia antibioticului, spectrul antibacterian, antibiograma, CMI și altele: studiul clinic s-a referit la biodisponibilitate, toleranță, complianță, rezultate terapeutice (capitolul 9).

O serie de bolnavi au fost urmăriți de mine personal; altă serie a fost îndosariată cu datele din fișele de observații.

➤ Al doilea antibiotic experimentat a fost **azitromicina** (capitolul 10), macolid de ultimă generație. Eficacitatea clinică a azitromicinei a fost cercetată comparativ cu claritromicina, cu eritromicina și cu doxicilina.

➤ Al treilea antibiotic supus studiului clinic și de laborator a fost **amoxicilina clavulanat** (capitolul 11). Și aceste antibiotice au fost experimentate după un protocol indicat mai sus la imipenem.

La fiecare antibiotic studiat sunt prezentate metoda de lucru și lotul de bolnavi cercetat. De asemenea, la fiecare antibiotic sunt prezentate considerații finale și concluzii pentru medicamentul respectiv – referitoare în principal la reconsiderarea actuală a indicațiilor terapeutice.

Secțiunea a III-a

În funcție de rezultatele cercetării personale prezentate în secțiunile I și II (capitolele 7-11) în secțiunea a III-a, în 3 capitole (12, 13, și 14) sunt prezentate comentariile personale – confruntate și cu datele din literatura medicală mondială – privind reconsiderarea (reorientarea) schemelor terapeutice în raport cu rezistența dobândită în prezent a bacteriilor față de unul sau mai multe antibiotice.

Aceste capitole conțin și norme practice de utilizat pentru ghiduri adaptate situației din România, mai ales pentru serviciile ATI, dar și pentru din alte specialități sau pentru medicii de familie.

Se insistă mai ales pe atitudinea actuală în infecțiile nozocomiale și cele survenite la bolnavii neutropenici și imunodeficienți.

CERCETĂRI PRIVIND SENSIBILITATEA ACTUALĂ LA ANTIBIOTICE A ENTEROCOCULUI

Lucrarea analizează retrospectiv un număr de 266 infecții enterococice, cu diverse localizări, care au fost internate la Institutul de Boli Infecțioase „Matei Balș” în perioada 2003-2006.

Izolarea enterococilor a fost efectuată:

- prin tehnică BACT/ALERT, în cazul hemoculturii, cu identificare API și antibiogramă automată prin metoda difuzimetrică;
- prin metoda „anselor calibrate”, cu cultură pe mediu CTLB, în cazul uroculturilor, cu identificare prin reacții biochimice și antibiogramă prin metoda difuzimetrică;
- prin cultură pe medii uzuale din celelalte focare infecțioase, cu identificare prin tehnici biochimice și antibiogramă prin metoda difuzimetrică.

Pornind de la tulpinile de enterococi izolate de laboratorul de microbiologie al clinicii, am analizat ulterior foile de observație ale pacienților respectivi.

Rezultate

În perioada amintită, au fost izolate 266 de tulpini de enterococi: evoluția în timp a numărului de cazuri: 48(18,04%) în 1996; 46(17,29%) în 1997; 77(28,94%) în 1998; 95(35,71%) în 1999;

Creșterea în timp a numărului de cazuri corelează în special cu creșterea numărului de investigații invazive (în special monopere endoscopice pe tract digestiv și urinar) și de sondări urinare. Se constată creșterea numărului de pacienți transferați din alte clinici, în special în servicii de chirurgie, unde pacienții fuseseră instrumentați digestiv sau urinar: 5 din 48(10,41%) transferați în 1996, față de 20 din 95(21,05%) în 1999.

Locul de izolare al enterococilor: 186(69,92%) din urină prin urocultură; 34(12,78%) din sânge prin hemoculturi; 20(7,51%) din focare cutanate; 11(4,13%) din focare otice; 5(1,87%) din LCR; 3(1,12%) din catetere venoase; 2(0,75%) din secreții vaginale; 2(0,75%) din aspirat traheal; 2(0,75%) din lichid articular; 1(0,37%) din exudat faringian.

În marea majoritate a cazurilor, enterococii au fost izolați prin urocultură, iar prin hemocultură în infecțiile sistemice și endocardite.

Datele din literatură indică etiologia enterococică pe locul 3 între infecțiile sistemice; studiul de față, corelat cu un studiu anterior, conferă etiologiei enterococice locul 6 între infecțiile sistemice.

Corelarea locului de izolare al enterococilor cu diagnosticul de externare

(între paranteze numărul de cazuri):

- Urocultură (186): infecție urinară joasă (139), pielonefrită acută sau cronică acutizată (32), infecție sistemică cu poartă de intrare urinară (12), infecție urinară înaltă + angicocolită acută (3).
- Hemocultură (34): endocardită infecțioasă (11), infecție sistemică cu poartă de intrare digestivă (18), angicocolită acută (5).
- Focar cutanat (20): erizipel (2), celulită (6), alte(12).
- Focar otic (11): otită acută sau cronică acutizată (5), otomastoidită (2), IACRS (4).
- LCR (5): meningită acută otogenă (4), abces cerebral (1).

- Cateter venos (3): infecție sistemică (2), infecție localizată (1).
- Secreție vaginală (2): gastroenterocolită acută (1), carcinom de col uterin (1).
- Aspirat traheal (2): infecție sistemică (1), supurație bronșică (1).
- Lichid articular (2): infecție sistemică (2)
- Exudat faringian (1): IACRS.

Din cele 266 de cazuri, 56 au fost infecții sistemice, deoarece îndeplineau condițiile de sepsis; dintre acestea, doar în 60% din cazuri enterococii au fost izolați prin hemocultură, în restul situațiilor hemocultura a fost negativă, izolarea germenului fiind efectuată prin alte tehnici bacteriologice.

Enterococii au constituit subiectul unor infecții cu localizări extrem de variate, în prim plan situându-se infecțiile în sfera urinară, în special inferioare. Din cauza numărului mare de infecții digestive enterococice, în tratamentul de primă intenție al unei infecții cu punct de plecare digestiv (biliare în special), trebuie evocată și o eventuală infecție enterococică, alături de bacili gramnegativi și anaerobi.

În 2 cazuri de sepsis, enterococul a fost izolat prin puncție articulară, deși hemocultura era negativă. De remarcat existența a 5 infecții SNC cu enterococ, toate având criterii pentru infecții sistemice (4 meningite purulente și 1 abces cerebral apărut după colecistectomie complicată cu SIRS).

Testarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor izolate

Se observă din tabelul I că aminopenicilinele rămân antibioticele de elecție în tratarea infecțiilor cu enterococ. Există tulpini de enterococi rezistente la aminopeniciline, care sunt sensibile la imipenem/cilastatin și ureidopeniciline. Diferențele privind rezistența la aminopeniciline, imipenem/cilastatin și ureidopeniciline nu au semnificație statică, aparenta rezistență superioară semnalată la imipenem/cilastatin și piperacilină, datorându-se în mare parte faptului că toate tulpinile de enterococi izolate din alte focare decât cel urinar au fost testate la aceste antibiotice, în timp ce tulpinile izolate prin urocultură au fost testate în proporție de cca 64%.

Tabelul II

Sensibilitatea la antibiotice a enterococilor izolați

Antibiotic	S(%)	IS(%)	R(%)
Aminopeniciline	79,69	14,29	6,01
Gentamicina	23,44	45,45	31,11
Streptomicina	2,9	43,3	53,8
Ureidopeniciline	69,06	19,04	11,9
Imipenem/cilastatin	81,7	3,33	15
Fluorchinolone	33,38	46,62	20
Vancomicina	83,5	11,4	5,1

S – sensibile; **IS** – intermediar sensibile; **R** - rezistente

Se remarcă gradul mare de rezistență la aminoglicozide, în special la streptomicină, subliniindu-se totodată ideea necesității testării enterococilor la 3 aminoglicozide, și anume: amikacină (încrucișează cu kanamicina), gentamicina și streptomicina. Cel mai eficient aminoglicozid pare a fi gentamicina, diferențe semnificative statistice ($p < 0,05$).

Aminopenicilinele reprezintă antibioticele de elecție în infecțiile enterococice; am analizat aminopenicilinorezistența (A-R), și anume: corelarea cu rezistența la alte antibiotice, eventuali factori asociați sau determinanți.

Cele 266 tulpini de enterococ au fost împărțite în 2 subloturi: unul cu enterococi sensibili la aminopeniciline (A-S) și altul cu enterococi rezistenți la aminopeniciline (A-R).

Am analizat comparativ în cele 2 loturi: rezistența la alte antibiotice, corelarea cu locul de izolare al enterococului, cu durata de spitalizare anterior recoltării probelor, cu durata terapiei cu antibiotice anterior recoltării probelor, cu caracteristici epidemiologice ale loturilor (vârstă, sex, mediu de proveniență) etc.

Alternative terapeutice în infecții cu enterococi A-R. S-au efectuat următoarele constatări pentru cele 54 (20,3%) de tulpini de enterococi rezistenți la aminopeniciline (A-R) sau intermediar sensibile (IS):

- În 16 cazuri, enterococii erau sensibili la alte betalactamine antienterococice (imipenem/cilastatină sau piperacilină + aminoglicozide), alternativa terapeutică în aceste cazuri fiind administrarea de betalactamine active, eventual în asociere cu un aminoglicozid, înaintea utilizării glicopeptidelor.
- În 21 de cazuri, enterococii erau rezistenți și la alte betalactamine, antibioticul de ales fiind în aceste situații un glicopeptid, asociat, sau nu, cu un aminoglicozid.

CERCETĂRI PRIVIND SENSIBILITATEA ACTUALĂ LA ANTIBIOTICE A UNOR BACILI GRAM/NEGATIVI

Sensibilitatea la antibiotice a bacililor Gram negativi (BGN) nu este uniformă; ea diferă în funcție de:

- antibiotice anterioare administrate pacientului (pentru infecții cu germeni endogeni)
- internări ale pacientului în antecedentele recente (colonizări cu germeni exogeni, eventual cu multirezistență – tulpini „de spital”).

În ansamblu, rezistența bacteriilor la antibiotice este un indicator indirect destul de fidel al modului de utilizare al antibioticelor în arealul respectiv.

Obiectivele cercetării personale au vizat caracterizarea sensibilității la antibiotice a BGN izolați în IBI Matei Balș în perioada 2003-2006 și stabilirea alternativelor terapeutice utile în tratamentul infecțiilor cu diferite localizări pentru care implicarea BGN poate fi presupusă.

În acest scop au fost analizate în Institutul de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș” în anul 2003. Parametrii înregistrați au fost:

- specia/genul bacterian căroră le aparținea tulpina testată
- focarul septic din care proveneau tulpinile
- sensibilitatea/rezistența la antibioticele testate pentru tulpinile analizate
- prezența/absența multirezistenței la antibiotice a tulpinilor testate

Ponderea speciilor izolate a fost *Escherichia coli* – 57,05%, *Salmonella* – 12,88%, *Shigella* – 8,07%, *Enterobacter* – 7,05%, *Pseudomonas* 5,82%, *Klebsiella* – 3,88%, *Proteus* 2,86%, alții – 1,89%. Focarul septic preponderent a fost cel urinar – 53, 37%, urmat de cel digestiv – 32,92%, bacteriemii au fost detectate la 2,55% dintre pacienți. Rata sensibilității la antibiotice a variat de la peste 90% (imipenem 92,71%, meropenem 91,56%, colistin 91,72%, amikacina 90,36%) la aproape 50% (cotrimoxazol – 42,43%, aminopeniciline-IBL – 51,79%). 241 de tulpini au fost rezistente la mai mult de 3 clase de antibiotice (24,63%).

În anul 2003 au fost identificate și testate pentru rezistența la antibiotice un număr de 978 de tulpini de BGN neduplicate.

În raport cu proba din care s-au izolat tulpinile analizate, s-a obținut următoarea distribuție a focarelor septice din care proveneau aceștia:

- focar septic urinar: 522 tulpini
- focar digestiv: 322 tulpini
- focar respirator: 48 tulpini
- focar cutanat: 37 tulpini
- bacteriemie: 25 tulpini
- altele: 24 tulpini

După cum se putea anticipa, ponderea focarelor septice extraabdominale este redusă, sdeșea fiind focare secundare. Dintre infecțiile subdiaframatice, cele urinare au fost mai frecvente doar aproximativ 1/3 dintre pacienți nu au avut infecții digestive. Rata bacteriemiei a fost relativ redusă doar 2,55% din totalul cazurilor de infecții cu BGN. Categoria „alte” focare a cuprins secreții otice, lichide din seroase.

Distribuția germenilor în raport cu focarele septice din care proveneau pledează pentru originea predominant comunitară a infecțiilor cu germenii analizați.

Dominanța E.coli este corelabilă cu cea a focarului septic urinar și cu a originii comunitare a infecțiilor analizate. De menționat că la categoria „alți germeni” au fost incluși: Acinetobacter (11), Citrobacter (5), Stenotrophomonas (2), Yersinia (1).

Rezistența la antibiotice a BGN în cercetarea personală

Dintre antibioticele testate, aminopenicilinele și cotrimoxazolul au o eficiență care le recomandă pentru a nu mai fi testate de regulă în cazul infecțiilor BGN. În schimb, carbapenemele, amikacina și colistinul au o rată a activității care le menține drept principale resurse terapeutice.

Analiza statistică relevă superioritatea certă a carbapenemelor față de celelalte beta-lactamine cu activitate certă antiBGN (inclusiv antipiocianic), precum și a amikacinei față de gentamicină. Pondere rezistenței la cefalosporine de generațiile 3-4 este mai redusă decât pentru asocierile penicilină-inhibitor betalactamază, ceea ce este probabil consecința utilizării mai frecvente a celor din urmă.

Utilizarea extensivă și inadecvată a chinolonele erodează activitatea acestei clase. Principalul risc, reprezentat de recursul la reprezentanții cu activitate la limită, ceea ce favorizează selecția de mutanți, care au de regulă o sensibilitate diminuată și la celelalte chinolone. Eficiența semnificativ mai redusă a acidului nalidixic față de chinolonele fluourate argumentează acest risc.

Dintre antibioticele testate specific pentru anumite focare septic:

- nitrofurantoinul demonstrează o eficiență bună in vitro; chiar dacă fără diferențe certe față de fluorochinolone, pe măsură ce activitatea acestora se va eroda, nitrofurantoinul ar putea deveni alternativa principală în terapia infecțiilor urinare.

- Cloramfenicolului i s-a decelat o rată a activității în infecții digestive care justifică (alături de riscul efectelor adverse) renunțarea la utilizarea sa în prima linie de terapie.

Colistinul, deși cu o activitate excelentă in vitro, nu este utilizat în terapia de primă intenție datorită problemelor de farmacocinetică și de toxicitate.

Aproape un sfert dintre tulpini s-au dovedit a fi rezistente la >3 clase de antibiotice. Deoarece rata infecțiilor nosocomiale nu depășește 10-15% din totalul infecțiilor cu BGN este evident că și tulpinile care determină infecții comunitare pot avea un asemenea profil de rezistență.

Carbapenemele rămân soluții utile împotriva tulpinilor de BGN multirezistente la antibiotice. Există însă un număr important de tulpini rezistente și la acestea: - rata sensibilității: 84,2%

Dintre cele 42 de tulpini rezistente la carbapeneme, 33 au fost sensibile la colistin – 78,57%; atât timp cât apariția unor noi antibiotice active împotriva tulpinilor de BGN rezistente la clasele folosite în prezent, nu este previzibilă pentru următorii ani, se impun asemenea soluții de tipul „amintiri despre viitor” (reevaluare a celor antibiotice sau utilizare restrânsă sau complet ieșite din uz, dacă această lilitare a utilizării nu a fost datorată unor probleme severe de toxicitate), se pot trage unele concluzii practice:

- Sensibilitatea BGN la antibiotice rămâne variabilă, impunând efectuarea antibiogramelor ori de câte ori un asemenea germene este identificat drept cauză a unei infecții.

- Eficiența ridicată a carbapenemelor le impune drept soluții de primă intenție în infecții severe în care implicarea BGN este probabilă.
- Rata de sensibilitate extrem de redusă pentru aminopeniciline și cotrimoxazol ar impune renunțarea la testarea lor de rutină în antibiogramele BGN, precum și evitarea utilizării lor în infecții în care se suspicionează BGN.

- Parametri de farmacocinetică determină utilizarea drept soluții de rezervă a unor antibiotice extrem de active in vitro: nitrofurantoin, colistin.

Genul Shigella

A 2-a cercetare personală referitoare la rezistența actuală s-a adresat genului Shigella, cercetarea de laborator fiind corelată cu antibioticoperapia dizenteriei la copil (0-14 ani). Studiul s-a efectuat în deciziile de pediatrie ale IBI Matei Balș (șef de secție, Conf. Dr. Monica Luminos)

Obiectivul acestei cercetări a fost aprecierea chimio-rezistenței a Shigelelor în vederea alegerii antibioticelor utile în tratamentul de primă intenție al dizenteriei bacteriene la copil.

Ca material și metodă s-a efectuat un studiu retrospectiv (clinico-statistic) pe toate cazurile internate cu diagnosticul de dizenterie bacteriană, la copil, la Institutul Matei Balș în perioada 01.01.2005-31.12.2006.

Diagnosticul de laborator s-a efectuat prin:

- coprocultură pe medii selective: ADCL, MacConkey, Istrate-Meiert
- identificarea tulpinilor bacteriene după metodele standard (testul ID 32D)
- testarea sensibilității shigelelor prin metoda API-ATB5

Rezultatele au fost următoarele:

- au fost spitalizate 4191 de cazuri cu diagnosticul de boală diareică acută (BDA).
- dintre acestea 499 de cazuri (11,9%) au avut diagnosticul de „dizenterie clinic”.
- numai 37 de cazuri dintre dizenterii au fost confirmate bacteriologic (7,4%).
- În cazurile confirmate, 19 tulpini (51,3%) au fost Shigella flexneri, iar 18 tulpini (18,7%) Shigella sonnei

Sensibilitatea shigelelor izolate este prezentate în tabelul 1, fiind exprimate în procente.

Tabelul I

Sensibilitatea Shigelelor la antibiotice (%)

Antibiotic	Sh. Flexneri	Sh. Sonnei	Global
Ampicilina	26,3	18,6	21,6
Cotrimoxazol	31,5	27,7	37,8
Tetraciclina	52,6	100	72,9
Negram	84,2	94,4	89,1
Ciprofloxacina	94,7	100	97,2
Colistin	94,7	94,4	94,5
Ceftriaxona	94,7	100	97,2
Ertapenem	100	100	100

Din cercetarea noastră pot fi trase următoarele concluzii privind dizenteria la copil:

- Dizenteria bacteriană este o afecțiune pediatrică destul de frecventă: 11,9% din cazurile de BDA
- Predomină la grupa de vârstă de 1-4 ani (76,9%)
- Număr mic de tulpini izolate 37/499 (7,4%):
 - tratament cu antibiotic anterior
 - recoltarea incorectă a probelor
 - transportul și înșămânțarea tardivă

- medii de cultură necorespunzătoare
- Dintre tulpinile izolate:
 - 51,3% - Shigella Flexneri (19/37)
 - 48,7% - Shigella Sonnei (18/37)
- Recomandăm ca tratament de primă intenție pentru dizenteria bacteriană la copil:
 - acid nalidixic sau fluorchinolone atunci când toleranța digestivă și vârsta pacientului ne permit
 - colistin la nou născut sau sugar
 - ceftriaxonă în cazurile de intoleranță digestivă

IMIPENEM – CILASTATINA

Experiment de laborator și studiu clinic

Cercetarea de laborator

S-a determinat chimiosensibilitatea la betalactamine a 2.680 tulpini bacteriene, provenind din diverse produse patologice, izolate de la bolnavii internați.

Am folosit metoda diluțiilor binare în mediu lichid (pentru azlocilină, cefazolină, cefamandolă, cefuroximă, ceftriazonă, cefoperazonă și aztreonam), și tehnica antibiogrammei difuzimetrice metoda comparativă Balș (pentru amoxicilină/ac. clavulanic și imipenem).

În tabelul I, sunt prezentate tulpinile testate, iar în tabelul II – produsele patologice din care au fost izolate (numeric și %).

Tabelul I

Tulpinile bacteriene testate

Tulpini bacteriene	Nr.	%
Streptococcus pyogenes	24	0,90
Staphylococcus aureus (penicilinosensibili)	60	2,24
Staphylococcus aureus (penicilinorezistent)	500	18,67
Enterococcus faecalis	162	6,04
Streptococcus pneumoniae	76	2,84
Neisseria meningitidis	20	0,75
Escherichia coli	438	16,34
Shigella spp.	134	5,
Salmonella spp.	148	5,52
Proteus spp.	238	8,88
Pseudomonas aeruginosa	294	10,97
Klebsiella pneumoniae	312	11,64
Enterobacter spp.	238	8,88
Acinetobacter baumannii	36	1,34
Total	2.680	100

Tabelul II

Proveniența tulpinilor testate

Produse patologice	Nr.	%
Hemocultură	194	7,24
Urocultură	727	27,13
Coprocultură	511	19,07
Spută	512	19,11
LCR	111	4,14
Exudat farngian	170	6,34
Secreții otice	93	3,47
Lichid articular	28	1,05
Lichid pleural	75	2,80
Alte secreții patologice	259	9,67

S-a determinat chimiosensibilitatea la imipenem (tabelul III) a 300 de tulpini bacteriene izolate (în perioada 1990-1997) din: hemoculturi (6,67%), spută (20%), uroculturi (28,33%), coproculturi (20,33%), LCR (5%), secreții otice (2,33%) și alte produse patologice (17,33%).

Am constatat că imipenemul are un spectru larg al activității antibacteriene, fiind foarte activ pe stafilococul auriu patogen (95%), enterococ (85,71%) și pe bacili gramnegativi (100% pentru proteus; 93,33% pentru E.coli, Enterobacter și Klebsiella; 89,36% pentru piocianic și 88,88% pentru Acinetobacter).

Proporția tulpinilor sensibile la imipenem a fost superioară tuturor celorlalte betalactamine testate.

S-a cercetat evoluția rezistenței bacteriene față de imipenem, comparându-se rezultatele antibiogramelor recente din perioada anilor 1998-1999, cu cele din perioada 1990-1997. Rezultatele apar în tabelul IV.

Tabelul III

Chimiosensibilitatea la imipenem

Tulpini bacteriene (izolate în 1990-1997)	Nr. (300)	Tulpini cu CMI < 4μg/ml		Tulpini cu CMI >4μg/ml		Valori ale CMI* (μg/ml)
		n	%	n	%	
Staphilococcus aureus	40	38	95	2	5	0,06-0,12
Enterococcus faecalis	14	12	85,71	2	14,29	0,25-1
Streptococcus pneumoniae	10	10	100	-	-	0,03-0,06
Escherichia coli	30	28	93,33	2	6,67	0,25-0,5
Pseudomonas aeruginosa	94	84	89,36	10	10,64	1-4
Acinetobacter baumannii	36	32	88,88	4	11,11	0,25-1
Enterobacter spp.	30	28	93,33	2	6,67	0,5-2
Klebsiella pneumoniae	30	28	93,33	2	6,67	0,12-0,5
Proteus mirabilis	16	16	100	-	-	0,5-2

* Valori ale CMI obținute pentru tulpinile sensibile

Rezultatele arată creșteri nesemnificative statistic ale rezistenței la imipenem, care pot fi explicate și prin faptul că antibioticul a fost introdus relativ recent în practică, fiind utilizat doar în cazurile grave.

Chimiosensibilitatea la imipenem,, testată pe 14 specii bacteriene, coppedmarativ cu alte betalactamine noi, apare în tabelul V.

Din tabelul V, se constată acțiunea excelentă antibacteriană in vitro a imipenemului pe numeroși germeni rezistenți la antibiotice „clasice”, cât și la alte betalactamine „noi”. Astfel, imipenem este activ pe stafilococul meticilinosensibili (95%), pe penumococul rezistent la penicilină (100%!), pe enterococ (85,7%), colibacili (93,3%), piocianic, Klebsiella, Enterobacter (toate 93,3%), procente superioare net față de cefalosporinele generația III, ureidopeniciline și aztreonam.

Tabelul IV

Evoluția rezistenței la imipenem

Tulpini bacteriene	2004-2006		1998-2003
	Nr. Tulpini (924)	Rezistența %	Rezistența %
Staphylococcus aureus	209	6,96	5
Enterococcus faecalis	131	18,32	14,29
Escherchia coli	172	6,98	6,67
Pseudomonas aeruginosa	105	14,29	10,64
Enterobacter spp.	187	14,44	6,67
Klebsiella spp.	34	11,76	6,67
Proteus spp.	65	7,69	-
Acinetobacter	21	14,28	11,11

Tabelul V

Chimiosensibilitatea (%) la imipenem, comparativ cu alte 9 betalactamine noi

Tulpini bacteriene	Betalactamine									
	AZL	A/C	CZ	CM	CF	CT	CD	CP	IM	AZT
Str.pyogenes	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Staph.aureus- penicilinosensibil	33,3	88,9	84	82,5	84	67,5	58,3	62,5	95	-
Staph.aureus penicilinorezistent	-	-	90	-	-	-	-	-	-	-
E.faecalis	78,6	88,2	0	0	0	0	-	-	85,7	0
Str.pneumoniae	100	100	-	-	-	100	-	-	100	-
Neisseria meningitidis	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Escherchia coli	70	88,6	54	72	88,5	90	87,5	87,5	93,3	85
Shigella spp.	-	87,5	-	80	-	94	-	-	-	-
Salmonella spp.	-	91,7	-	85	-	90	100	87,5	-	90
Proteus spp.	70	87,5	68	70	83,3	90	83,3	90	83,3	85
Ps.aeruginosa	76,9	8,3	-	-	7,7	6,7	88,9	85	93,3	85
Klebsiella spp.	66,7	89,5	48	70	86,7	90	86,7	85	93,3	85
Enterobacter	70	-	30	-	76	90	84,2	80	93,3	75
Acinetovacter	-	-	-	-	-	-	-	-	88,9	-

*AZL –azlocilină, A/C-amoxicilină/acid clavulanic, CZ –cefazolină, CM – cefamandolă, CF-cefuroximă, CT-ceftazidimă, CP-cefoperazonă,AZT-aztreonam, IM-imipenem

Studiu clinic

Studiul clinic a fost realizat în perioada 1 ian.1998 – 31 dec.2006 pe un lot de 3.172 de bolnavi, internați la Institutul de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș”, cu diferite boli infecțioase, pentru care s-a instituit tratament cu betalactamine noi, incluzând și imipenemul.

Pentru o parte dintre bolnavii incluși în studiu, am folosit metoda analizei retrospective, apelând la datele înregistrate în foile de observație.

Pentru majoritatea bolnavilor am folosit metoda analizei prospective, evaluând bolnavul la internare, pe parcursul spitalizării și apoi la externare. S-a urmărit ca, la toți bolnavi cuprinși în lot, tratamentul antibiotic să nu includă unele betalactamine mai vechi (penicilina, ampicilina, amoxicilina, oxacilina), iar spectrul de betalactamine „noi” să fie cât mai larg.

Aprecierea eficacității terapeutice s-a făcut:

- Clinic, prin examinare periodică și evaluare la încheierea tratamentului, luând în discuție ca posibilități de evoluție: favorabilă, (incluzând atât vindecarea, cât și ameliorarea) și nefavorabilă (incluzând atât evoluția staționară, cât și agravarea).
- Bacteriologic, prin repetarea investigațiilor bacteriologice inițial pozitive.

Semnificația statistică a rezultatelor obținute a fost apreciată cu ajutorul testului „HI pătrat”, fiind luate în considerare doar corelațiile cu $p < 0,05$.

Agenții etiologici izolați (tabelul VI) au fost identificați la 1.511 bolnavi (47,64%).

Etiologia a fost precizată mai frecvent în infecțiile urinare (95,23%) și meningitele acute purulente (57,82%). Dintre bacteriile izolate, bacili gramnegativi au reprezentat 68,37%, iar cocii grampozitivi doar 31,63%. Cocii grampozitivi au fost izolați mai frecvent în infecțiile ORL (79,25%), endocarditele bacteriene (76%) și infecțiile cutanate și subcutanate (59,21), iar bacili gramnegativi în infecțiile urinare (86,64%) și intraabdominale (82,28%).

În cazurile tratate cu imipenem, agentul patogen a fost izolat în proporție de 45,19% (bacili gramnegativi 87,23%, coci grampozitivi 12,77%).

Tabelul VI

Bacterii izolate în funcție de tipul de infecție

Tip de infecție	Bacterii grampozitive		Bacterii gramnegative		Total	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Infecții sistemice severe	108	31,95	230	68,05	333	55,05
Endocardite	38	76	12	24	50	55,56
Infecții ORL	42	79,25	11	20,75	53	24,77
Infecții respiratorii	126	38,12	198	61,11	324	79,85
Infecții intraabdominale	14	17,72	65	82,28	79	19,85
Infecții urinare	64	13,36	415	86,64	479	95,23
Meningite	29	34,12	56	65,88	85	57,82

Infecții genitale	-	-	-	-	-	-
Infecții osteoarticulare	12	44,44	15	55,56	27	17,88
Infecții cutanate și subcutanate	45	59,21	31	40,79	76	28,46
Total	478	31,63	1.033	68,37	1.511	47,64

Imipenemul folosit la 208 bolnavi (6,56%), mai ales în forme severe (92,31%) și în monoterapie (42,79), a determinat ponderea cea mai mare a rezultatelor terapeutice favorabile (89,90) (tabelul VII). S-a dovedit mai eficient în infecțiile tractului urinar (95,24%), în infecțiile sistemice severe (94,44%), respiratorii (91,07) și intrabdominale (88,00%).

Eficiența terapeutică globală pentru fiecare betalactamină din cele 12 betalactamine „noi” studiate clinic și bacteriologic este sintetizată în tabelul VIII. Se remarcă situarea imipenemului pe primul loc, urmat de cefalosporinele gen.III. Cefalosporinele gen.I/II și aztreonamul au eficiență sub 80%, rămânând util în terapia „șintită” și nu „de primă intenție” rezervată imipenemului, mai ales în sepsis și în infecții urinare.

Studiul nostru clinic și cercetarea bacteriologic ne permit să afirmăm că imipenem/cilastatina (Tienam^R) are indicații de elecție sau/și de prima intenție în:

- infecții bacteriene sistemice (sepsis; bronhopneumonii);
- infecții la neutropenici (adulți și copii);
- infecții la polimicrobiene și mixte (aerobe și anaerobe);
- infecții grave până la identificarea agentului etiologic.

Este de preferat ca Tienam^R să fie administrat în monoterapie. Terapia bine condusă clinic și monitorizată bacteriologic duce la reducerea duratei de spitalizare prin scheme mai scurte de tratament. Eficiența antiinfecțioasă dovedită de imipenem în studiul clinic și bacteriologic, efectuat de noi pe un lot de bolnavi semnificativ statistic, ameliorează net relația cost-eficiență, comparativ cu terapia cu alte betalactamine noi incluse în cercetare.

Tabelul VII

Evoluția (favorabilă sau nefavorabilă) în infecții variate tratate cu imipenem

Infecții	Cazuri Nr.(%)	Forme severe Nr.(%)	Etiologie Nr.(%)	Asocieri Nr.(%)	Evoluție	
					Favorabilă Nr.(%)	Nevafavorabilă Nr.(%)
Sepsis	72(11,73)	72(100)	32(44,44)	48(66,67)	68(94,44)	4 (5,55)
Endocardite	12(13,33)	12(100)	6(50)	12(100)	8(66,67)	4(3,33)
Meningite	5(3,40)	5(100)	4(80)	5(100)	6(60)	2(40)
Infecții respiratori	56(9,67)	40(71,43)	29(51,78)	10 (17,86)	51(91,07)	5(8,93)
Infecții intraabdomi	25(6,28)	25(100)	-	5(20)	22(88)	3(12)

nale						
Infecții urinare	21(4,66)	21(100)	21(100)	-	20(95,24)	1(4,76)
Infecții ORL	17(11,18)	17(100)	2(11,76)	9(52,94)	15(88,24)	2(11,76)
Total bolnavi	208	192	94	89	187	21
%	6,56	92,31	45,19	42,79	89,90	10,10

Tabelul VIII

Eficiența terapeutică globală imipenem vs betalactamine noi

Betalactamine	Cazuri		Eficiența terapeutică	
	Nr.	%	Nr.	%
Azlocilina	180	5,67	113	62,78
Amoxicilina/ac.clavulanic	456	14,38	392	85,64
Ampicilina/sulbactam	142	4,48	115	80,99
Cefazolina	200	6,31	157	78,50
Cefamandola	216	6,81	164	75,93
Cefuroxima	421	13,27	332	78,86
Ceftriaxona	480	15,13	430	89,58
Ceftazidima	339	10,69	292	86,14
Cefoperazonă	167	5,26	140	83,83
Aztreonam	131	4,13	106	80,92
Cefuroxim-axetil	112	3,53	100	89,29
Imipenem	208	6,56	187	89,29

Lotul de bolnavi cercetat personal

În perioada 2003-2006 (primele 2 trimestre) au fost internați, investigați și tratați cu asocierea imipenem (Tienam) + aminoglicozide +/- fluorquinolone +/- rifampicină, 24 de pacienți, reprezentând un lot heterogen, din punctul de vedere al patologiei, dar toți pacienții au prezentat în comun următoarele caracteristici:

- Infecții acute severe:
 - 6 pacienți cu bronhopneumonii acute (5 cu stafilococ auriu coagulazopoz.; 1 cu stafilococ auriu coagulazopoz.+ piocianic);
 - 8 pacienți cu șoc septic;
 - 5 pacienți cu endocardite acute cu stafilococ auriu coagulazopoz.;
 - 3 pacienți cu meningite acute cu bacili gramnegativi (2 pacienți cu piocianic și 1 cu enterobacter);
 - 2 pacienți cu osteomielită acută cu stafilococ auriu coagulazopoz.;

- 8 pacienți cu sepsis (5 cu stafilococ auriu coagulazopoz., cu multiple determinări pulmonare, cardiace, cutanate; 3 cu etiologie polimicrobiană – stafilococ auriu coagulazopoz. + bacili gramneg., cu determinări multiple pleuropulmonare, cardiace, articulare, cutanate, meningiene).
 - Urgențe medicale quo ad vitam.
 - Terenul de imunodepresie pe care s-au grefat infecțiile acute mai sus menționate, a fost reprezentat de: diabet zaharat; boli de sânge (leucoze acute, leucemie limfatică cronică, limfoame etc.); politraumatisme cu intervenții chirurgicale succesive; boli cardiace, în special valvulopatii vechi, cunoscute.
 - Terapie anterioară, prin multiple alte secții medicale, constând din asocierea „clasică” de antibiotice uzuale, conform etiologiei și sensibilității germenilor, cu evoluție clinică nefavorabilă, care au condus la transferarea acestor cazuri într-o stare severă în clinica noastră.

Decelarea agentului sau a agenților microbieni s-a realizat prin: hemoculturi, uroculturi, culturi din puroiul leziunilor cutanate, culturi din lichidul pleural, culturi din lavaj bronhoalveolar, culturi din LCR.

În lotul celor 24 de pacienți, s-au izolat următorii agenți etiologici:

- Staphylococcus aureus (coagulazopoz.) în 21 de cazuri (hemoculturi, puroi din leziuni cutanate)
- Pseudomonas aeruginosa (piocianic) în 2 cazuri (hemoculturi, culturi din LCR și din puroi din leziuni cutanate) și în 1 caz din hemoculturi și lichid pleural
- Enterobacter în 1 caz (hemoculturi, uroculturi, cultură din LCR)

S-au izolat asocieri de germeni:

- Staph.aureus (coagulazopoz.) + bacili gramneg. (E.coli, Enterobacter) în 3 cazuri (hemocultură, urocultură, culturi din puroi).
- Staph. Aureus (coagulazopoz.) + Ps. Aeruginosa în 1 caz (hemocultură, cultură din aspirat bronhoalveolar).

Germenii izolați au avut o sensibilitate maximă față de următoarele antibiotice:

Imipenem/cilastatină; ciprofloxacina; amikacină; netilmicină; ciprofloxacina; pefloxacina; rifampicină.

Considerații finale

La cei 24 de pacienți tratați, monitorizarea eficacității terapiei s-a realizat astfel:

- Determinări de CMI, NEI/NEB, față de asocierea de antibiotice folosită.
- Date clinice (evoluția stării generale, curba termică, pulsul, TA, AV, ex. Clinic cardiac), sindromul respirator, ex. Clinic al aparatului respirator, semnele neurologice și psihice, evoluția sindromului meningian etc.
- Date biologice (evoluția hemoleucogramei; evaluarea periodică a funcției hepatice; evaluarea periodică a funcției hepatice; evaluarea microbiologică prin culturi din produsele patologice; evaluarea periodică a LCR; evaluarea periodică a funcției renale etc).
- Date paraclinice: evaluarea funcției organelor afectate prin examene periodice radiologice, ecografice și CT.

Lotul de 24 de pacienți, studiat și tratat în clinica noastră cu asocierea imipenem/cilastatină + netilmicină (uneori amikacină) + rifampicină, a cunoscut o evoluție favorabilă pentru 19 pacienți (79%), iar 5 pacienți (21%) au decedat.

Cele 5 decese au fost reprezentate de:

- 2 cazuri de endocardită bacteriană, cu stafilococ auriu coagulazopoz., cu determinări multiple secundare (bronhopulmonare, cutanate, meningiene);
- 1 caz de sepsis cu stafilococ auriu coagulazopoz.+ bacili gramneg.(E.coli și Enterobacter), cu determinări multiple secundare;
- 1 caz de bronhopneumonie cu piocianic;
- 1 caz de osteomielită cu stafilococ auriu coagulazopoz.

Eșecurile terapeutice înregistrate au fost determinate, probabil, de o asociere de factori multipli: agenți microbieni de mare patogenitate (stafilococ auriu, piocianic), germeni toleranți la terapia cu imipenem, așa cum au demonstrat NEI/NEB; stadiul avansat al infecției (pacienții în stare de șoc septic); teren de imunodepresie (diabet zaharat, valvulopatii, politraumatisme cu intervenții chirurgicale repetate).

Experiența noastră clinică pe cazurile tratate, dovedește că imipenem/cilastina, în asociere cu aminoglicozide și/sau cu fluorchinolone și/sau cu rifampicină dă rezultate terapeutice foarte bune, chiar și în infecții severe aparent depășite.

AZITROMICINA

Experiment de laborator și studiu clinic

Cercetarea personală

În perioada anilor 2003-2006 în cadrul doctoranturii am efectuat un studiu clinic și de laborator asupra azitromicinei.

Cercetarea s-a efectuat la Institutul de Boli Infecțioase”Prof.Dr. Matei Balș”

Studiul și-a propus următoarele obiective:

- determinarea chimiosensibilității la azitromicină a tulpinilor bacteriene izolate într-un spital de boli infecțioase;
- aprecierea eficienței terapeutice și toleranței la azitromicină în infecțiile cu germeni sensibili;
- compararea eficienței și toleranței cu a altor antibiotice (claritromicina, eritromicina, doxicilina) cu spectru de activitate asemănător,

Studiul a fost efectuat în 3 etape. Într-o primă etapă, a fost determinate prin antibiogramă difuzimetrică, chimiosensibilitatea față de azitromicină a 240 de tulpini bacteriene izolate de la bolnavii internați la Institutul de Boli Infecțioase”Prof.Dr. Matei Balș”(Colentina).

În etapa a doua, au fost apreciate eficiența clinică și toleranța la azitromicină pe un lot de 50 de bolnavi cu infecții acute. În ultima etapă, s-a urmărit eficiența azitromicinei, comparative cu cea a claritromicinei și a eritromicinei (pe 3 loturi de câte 35 de bolnavi cu infecții respiratorii acute și infecții cutanate și a țesuturilor moi) și cu a doxicilinei (pe 2 loturi de câte 15 bolnavi cu infecții genitale chlamydiene).

Studiul de laborator

Chimiosensibilitatea față de azitromicină a fost determinată pe 240 de tulpini bacteriene, izolate de la bolnavii internați în Clinica de Boli Infecțioase Colentina. Au fost folosite pentru testare 152 de tulpini de Staphylococcus aureus, 15 tulpini de staph.epidermis, 10 tulpini de Streptococcus pneumoniae (pneumococ), 30 de str. Faecalis (enterococ), 20 de streptococcus alfa-hemolitic, 10 tulpini de neisseria meningitidis și 2 tulpini de H.influenzae. Aceste tulpini au fost izolate din spută (31,6%), hemoculturi (20%), exudatul faringian (20%), LCR (8,3%), uroculturi (5%), diverse alte produse patologice (15%). S-a folosit antibiograma difuzimetrică, fiind considerate sensibile tulpinile cu un diametru de inhibiție mai mare de 13 mm pentru H.influenzae, de 21 mm pentru pneumococ și de 18 mm pentru alți germeni. S-a urmărit comparative chimiosensibilitatea tulpinilor testate față de claritromicină și față de eritromicină.

Deși numărul tulpinilor testate nu a fost foarte mare, se pot desprinde următoarele concluzii:

- tulpinile testate de meningococi, pneumococi și streptococi alfa-hemolitici sunt foarte sensibile la azitromicină
- stafilococii auri și staph.Epidermis sunt sensibili la azitromicină doar în proporție de 67,2%, respective 60%;
- din cele 3 tulpini de H.influenzae testate, 2 au fost sensibile la azitromicină;
- 30% din tulpinile de enterococ sunt sensibile la azitromicină;

- sensibilitatea tulpinilor testate față de azitromicină este asemănătoare cu cea față de eritromicină (datorită rezistenței încrucișate între cele 2 antibiotice) și de claritromicină.

Eficiența clinică

Studiul clinic a fost efectuat pe un lot alcătuit din 50 de bolnavi cu infecții acute, tratați la clinica de boli infecțioase Colentina. Vârsta bolnavilor a fost cuprinsă între 16 și 68 de ani (vârsta medie – 45,2 ani), iar repartitia pe sexe a fost echilibrată (48% bărbați și 52% femei)

Azitromicina a fost administrată în următoarele tipuri de infecții:

- infecții acute de căi respiratorii superioare 10 cazuri 20%
- infecții acute de căi respiratorii inferioare 15 cazuri 30%
- infecții cutanate și subcutanate 10 cazuri 20%;
- infecții genitale cu Chlamydia Trachomatis 15 cazuri 30%.

Toți bolnavi incluși în studiu prezentau semne și simptome caracteristice pentru tipul respective de infecție acută.

Pentru evaluarea eficienței clinice, au fost monitorizați următorii parametri: temperatură, simptomatologia, și semnele clinice la inițierea tratamentului, evoluția sub tratament a simptomelor și semnelor, doza și durata utilizării antibioticului, toleranța și reacțiile adverse asociate terapiei, rezultatele clinice (eventual bacteriologice) obținute.

Azitromicina a fost administrată la 10 bolnavi cu infecții acute de căi respiratorii superioare (5 angine și 5 sinuzite acute); vârsta medie a pacienților a fost de 29 de ani, iar suferința a debutat în medie cu 2,1 zile înaintea instituirii tratamentului. La bolnavi, s-a precizat etiologia episodului acut (exudatul faringian și culturi din aspiratul obținut la puncția sinuzală). Doza administrată a fost de 500mg/zi (cîte 250mg oral la 12 ore), timp de 3 zile. S-a asociat medicație simptomatică. Evoluția a fost favorabilă în toate cazurile (100%).

Azitromicina a fost administrată și la 15 bolnavi cu infecții acute de căi respiratorii inferioare (5 bronșite cronice acutizate și 10 pneumonii acute). Vârsta medie a bolnavilor a fost 41 de ani, iar simptomatologia a debutat în medie cu 4,1 zile înainte de începerea tratamentului. La 6 bolnavi, în etiologia bolii a fost implicat Mycoplasma Pneumoniae (RFC pozitiv pe seruri pereche), iar la 8 bolnavi examenul de spută (frotiu și culturi) a orientat către etiologia bacteriană. În 93,3% din cazuri, forma clinică de boală a fost medie-ușoară. La 7 bolnavi s-a administrat claritromicină în doză de 500mg/zi (250mg oral la interval de 12 ore) iar la 8 bolnavi, doza a fost de 1000mg/zi (cîte 500mg oral la 12 ore). Durata tratamentului a fost de 3 zile. S-a asociat medicație simptomatică. La 10 bolnavi evoluția clinică a fost foarte bună (66,6%), în 4 cazuri s-a observat o ameliorare a simptomatologiei (26,6%) și într-un caz s-a înregistrat eșec terapeutic (6,6%).

Infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi au fost reprezentate de erizipel (5 cazuri) și celulite (5 cazuri). Vârsta medie a bolnavilor a fost de 48 de ani, iar simptomatologia a debutat în medie cu 2,8 zile înaintea prezentării la medic. Toate cazurile incluse în studiu au fost considerate de gravitate ușoară-medie. La 8 bolnavi s-a administrat azitromicină 500mg/zi (250mg oral la 12 ore interval), iar la 12 bolnavi cîte 1000mg/zi (cîte 500mg oral la 12 ore interval), timp de 3-5 zile. S-a înregistrat un eșec terapeutic 10% la un bolnav cu celulită stafilococică a feței, care s-a remis sub tratament antistafilococic parenteral.

La centrul dermatovenerologic București a fost tratat cu azitromicină un lot de 15 bolnavi cu infecții genitale cu Chlamydia (10 uretrite și 5 cervicite). Vîrsta medie a bolnavilor a fost de 32,3 ani și 40% dintre ei aveau antecedente alte boli cu transmitere sexuală. În toate cazurile s-a confirmat etiologia chlamydiană pe baza examenului microscopic din secreția genitală. Bolnavii au fost tratați cu azitromicină în doză de 1000mg/zi (cîte 500mg oral la 12 ore); durata tratamentului a fost de 5 zile. Vindecarea clinică și bacteriologică a fost obținută în toate cazurile.

În ansamblu, s-au obținut rezultate clinice foarte bune într-o proporție de 88% din cazuri. Cele mai frecvente eșecuri terapeutice s-au înregistrat în infecțiile cutanate (10%) și în infecțiile tractului respirator inferior (6,6%).

Agenții etiologici au fost indentificați în 68% din cazuri: Chlamydia trachomatis (15), Mycoplasma pneumoniae (6), bacterii grampozitive (10), bacterii gramnegative (3).

Rezultatele sunt prezentate sintetic în următoarele 6 tabele.

Antibioticul a fost bine tolerat, înregistrîndu-se 10% reacții adverse. Au fost observate doar tulburări digestive (dureri abdominale, grețuri, diaree), în general de intensitate redusă, care nu au determinat întreruperea tratamentului.

Eficiența clinică a azitromicinei comparativ cu a altor macrolide

S-a comparat eficiența clinică azitromicinei cu cea a claritromicinei și a eritromicinei în infecții ale tractului respirator superior și inferior, în infecții cutanate și ale țesuturilor moi. În tabelele III, IV și V sunt prezentate caracteristicile loturilor, simptome, semnele clinice aspecte paraclinice și rezultate terapeutice obținute. Comparativ cu eritromicina și cu claritromicina azitromicina a prezentat următoarele avantaje: eficacitate clinică superioară 85,5%, complianță mai bună durata mai scurtă de tratament și frecvență mai redusă a reacțiilor adverse.

De asemenea, s-a comparat eficiențăclinică a azitromicinei cu cea a doxicilinei pe 2 loturi de cîte 15 bolnavi cu infecții genitale chlamydiene. În tabelul VI, sunt prezentate caracteristicile loturilor, simptome, semne clinice, și de laborator și rezultate terapeutice obținute. În tratamentul acestor infecții, azitromicina se dovedește la fel de eficientă ca și doxicilina, putînd constitui o alternativă terapeutică utilă. Ambele antibiotice prezintă un mod similar de administrare, durata terapiei este identicată, iar reacțiile adverse sunt mai reduse. Avînd în vedere numărul mic de bolnavi tratați cu azitromicină, sunt necesare studii suplimentare pentru confirmarea rezultatelor noastre.

Tabelul III

Eficiența clinică a azitromicinei în infecțiile cu germeni sensibili

Boala	Nr.de cazuri	Rezultate terapeutice		
		Vindecare	Ameliorare	Eșec
1. Infecții acute ale tractului respirator superior(angine, sinuzite)	10	10	0	0
2. Infecții acute ale tractului respirator inferior (bronșite, pneumonii)	15	10	4	1

3. Infecții cutanate și ale țesutului suncutanat (erizipel, celulite)	10	9	0	1
4. Infecții genitale (cervicite, uretrite)	15	15	0	0
Total	50	44 (88%)	4 (8%)	2 (2%)

Tabelul IV

Eficiența clinică a azitromicinei comparativ cu a claritromicinei și a eritromicinei în infecții ale tractului respirator

Caracteristici	LOT A Azitromicină nr.(%)	LOT B Claritromicină nr. (%)	LOT C Eritromicină nr.(%)
Număr bolnavi	10	10	10
Sex (masculine/feminine)	4/6	5/5	4/6
Vârsta medie	29 ani	29 ani	29 ani
Afecțiune			
- angină	5(50%)	5(50%)	6(60%)
- sinuzită acută	5(50%)	5(50%)	4(40%)
Debutul bolii (medie)	2,1 zile	2,2 zile	2 zile
Simptome și semne			
- febră	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
- cefalee	7 (70%)	6(60%)	6 (60%)
- odinofagie	5 (50%)	5 (50%)	6 (60%)
- rinoree mucoputulentă	5 (50%)	6 (60%)	5 (50%)
- puncte sinuzale dureroase	5 (50%)	5 (50%)	4 (40%)
- hipertrofie amigdaliană	5 (50%)	5 (50%)	6 (60%)
- eritem și exudat amigdalian	5 (50%)	5 (50%)	6 (60%)
Teste paraclinice pozitive			
- teste de inflamație	9 (90%)	8 (80%)	9 (90%)
- radiografie sinusuri	5 (50%)	5 (50%)	4 (40%)
- exudat faringian	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)
- culturi aspirat puncție sinuzală	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)
Tratament			
- doza/zi	500mg	300mg	1,8-2,4g
- ritm de administrare	12 ore	12 ore	3-6 ore
- durata	5 zile	7 zile	10 zile
Evoluție			
- vindecare	10 (100%)	10 (100%)	9 (90%)
- ameliorare	0	0	1 (10%)
- eșec	0	0	0

Tabelul V

Evoluția clinică a azitromicinei (lot A), comparativ cu a claritromicinei (lot B) și a eritromicinei (lot C) în infecții ale tractului respirator inferior

Caracteristici	LOT A nr.(%)	LOT B nr. (%)	LOT C nr.(%)
Număr bolnavi	15	15	15
Sex (masculine/feminine)	6/9	7/8	7/8
Vârsta medie	41 ani	44 ani	42 ani
Afecțiune			
- bronșită cronică acutizată	5 (33,3%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)
- pneumonie acută	10 (66,6%)	10 (66,6%)	10 (66,6%)
Debutul bolii (medie)	4,1 zile	4 zile	3,8 zile
Simptome și semne			
- febră	13 (86%)	11 (73,7%)	11 (73,7%)
- dispnee	7 (46,6%)	7 (46,6%)	6 (40%)
- tuse	14 (93,3%)	11 (73,7%)	13 (86,6%)
- expectorație	10 (66,6%)	8 (53,3%)	7 (46,6%)
- junghi thoracic	4 (26,6%)	1 (6,6%)	3 (20%)
- raluri	11 (73,7%)	10 (66,6%)	10 (66,6%)
- modificarea stării generale	13 886,6%)	12 (80%)	13 (86,6%)
Teste paraclinice zilnice			
- teste de inflamație	10 (66,6%)	9 (60%)	9 (60%)
- culturi spută	8 (53,3%)	8 (53,3%)	6 (40%)
- reacții serologice	6 (40%)	5 (53,3%)	5 (53,3%)
- modificări radiologice:			
- alveolo –interstițiale	4 (26,6%)	5 (53,3%)	5 (53,3%)
- interstițiale	6 (40%)	5 (53,3%)	5 (53,3%)
- reacție pleurală	4 (26,6%)	1 (6,6%)	2 (13,3%)
Tratament			
- doza/zi	500-1000mg	300mg	2,4g
- ritm de administrare	12 ore	12 ore	6 ore
- durata	3-5 zile	7 zile	10-14 zile
Evoluție			
- vindecare	10 (66,6%)	9 (60%)	9 (60%)
- ameliorare	4 (26,6%)	4 (26,6%)	12 (13,3%)
- eșec	1 (6,6%)	2 (13,3%)	4 (26,6%)

Tabelul VI

Evoluția clinică a azitromicinei (lot A), comparativ cu a claritromicinei (lot B) și a eritromicinei (lot C) în infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi

Caracteristici	LOT A nr.(%)	LOT B nr. (%)	LOT C nr.(%)
Număr bolnavi	10	10	10
Sex (masculine/feminine)	4/6	6/4	5/5
Afecțiune			
- erizipel	5 (50%)	5 (50%)	4 (40%)
- celulită	5 (50%)	5 (50%)	6 (60%)
Debutul bolii (medie)	3 zile	3 zile	2,8 zile
Simptome și semne			
- febră	10 (100%)	9 (90%)	9 (90%)
- durere	6 (60%)	7 (70%)	5 (50%)
- modificări locale caracteristice	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Teste de inflamație pozitive	6 (60%)	6 (60%)	5 (50%)
Tratament			
- doza/zi	500-1000mg	300mg	1,2-2,4g
- ritm de administrare	12 ore	12 ore	6 ore
- durata	3-5 zile	7 zile	7-10 zile
Evoluție			
- vindecare	9 (90%)	9 (90%)	8 (80%)
- ameliorare	0	0	0
- eșec	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)

Tabelul VI

Evoluția clinică a azitromicinei, comparativ cu a doxicilinei în infecțiile genitale

chlamydiene

Caracteristici	LOT A Azitromicina nr.(%)	LOT B Doxicilina nr. (%)
Număr bolnavi	15	15
Sex (masculine/feminine)	10/5	12/3
Vârsta medie	32,3 ani	35 ani
BTS în antecedente	6 (40%)	6 (40%)
Afecțiune		
- cervicită	5 (33,3%)	3 (20%)
- uretrită	10 (66,6%)	12 (80%)
Semne		
- secreție genitală seroasă	15 (100%)	15 (100%)
Teste paraclinice		

- VDRL negativ - Serologie HIV negative - Examen microscopic din secreție (incluzii celulare)	15 (100%) 15 (100%) 15 (100%)	15 (100%) 15 (100%) 15 (100%)
Tratament - doza/zi - ritm de administrare - durata	1000mg 500mg la 12 ore 7 zile	200mg 100mg la 12 ore 7 zile
Evoluție - vindecare - ameliorare - eșec	15 (100%) 0 0	15 (100%) 0 0

În concluzie, azitromicina în cercetarea întreprinsă de mine s-a dovedit a fi o macrolidă „nouă”, valoroasă în infecțiile cu germeni sensibili din sfera tractului respirator precum și în infecțiile cutanate și genitourinare.

AMOXICILINA CLAVULANT

Experiment de laborator si studiu clinic

În Institutul de Boli Infecțioase "Prof. dr. Matei Balș" am efectuat un studiu clinic și de laborator, având ca scop aprecierea activității antibacteriene și a eficienței terapeutice a amoxiclavului (asocierea amoxicilină + acid clavulanic), comparativ cu alte betalactamine noi, și anume: azlocilină, ampicilină/sulbactam, cefoperazonă, cefamandol, cefuroxim, ceftriaxonă, ceftazidimă, imipenem și aztreonam. Cercetarea are 2 secțiuni principale: de laborator (chimiosensibilitate și rezistență) și studiul clinic privind eficiența terapeutică.

Cercetarea de laborator

Aprecierea activității antibacteriene a betalactaminelor studiate s-a făcut pe 2 680 tulpini bacteriene, izolate de la bolnavii internați în Institutul de Boli Infecțioase "Prof. dr. Matei Balș" în perioada 1 ian. 2000 - 31 dec. 2005. Tulpinile izolate proveneau din diverse produse patologice (hemoculturi, uroculturi, coproculturi, sputa, LCR și altele).

Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) au fost determinate prin tehnica diluțiilor binare în mediu lichid (verificarea tehnicii s-a făcut utilizând tulpini de referință cu CMI constantă și cunoscută). Pentru anumite betalactamine, s-a folosit antibiograma difuzimetrică (metoda comparativă Balș). Aprecierea s-a făcut în conformitate cu indicațiile standard internaționale.

Cele 2 680 de tulpini testate au fost (între paranteze nr. de tulpini și procentul): *Streptococcus pyogenes* (24-0,90%), *Staphylococcus aureus* penicilinosensibil (60-2,24%), *Staphylococcus aureus* penicilinoresistent (500-18,67%), *Enterococcus faecalis* (162-6,04%), *Streptococcus pneumoniae* (76-2,84%), *Nisseria meningitidis* (20-0,75%), *E. coli* (438-16,34%), *Shigella* spp. (134-5%), *Salmonella* spp. (148-5,52%), *Proteus* spp. (238-8,88%), *Pseudomonas aeruginosa* (294-10,97%), *Klebsiella pneumoniae* (312-11,64%), *Enterobacter* (238- 8,88%), *Acinetobacter baumannii* (36-1,34%).

Produsele patologice din care au fost izolate tulpinile (între paranteze nr. produse patologice și procentul): hemocultura (194-7,24%), urocultura (727-27,03%), coprocultura (511-19,07%), sputa (512-19,11%), LCR (111-4,14%), exsudat faringian (170-6,34%), secreții otice (93-3,47%), lichid articular (28-1,05%), lichid pleural (75-2,80%), alte produse patologice (259-9,67%).

Aprecierea nivelurilor serice, urinare și în LCR ale betalactaminelor studiate s-a făcut prin tehnica diluțiilor binare în bullion, în care a fost însămânțată o tulpina de referință, cu sensibilitate mare și constantă, cunoscută anterior. În lucrare, sunt prezentate valorile medii obținute.

Activitatea antibacteriană (tabelul I) a fost apreciată pe 340 tulpini izolate din: hemoculturi (5,88%), uroculturi (29,51%), coproculturi (20,59%), sputa (22,06%), exsudat faringian (8,82%) și alte produse (13,24%). Testarea s-a făcut comparativ cu amoxicilină.

Amoxicilina are o activitate redusă asupra bacililor gramnegativi și este lipsită de acțiune pe piocianic și pe stafilococul auriu. Asocierea acidului clavulanic ameliorează spectrul antibacterian; amoxicilină/acid clavulanic este activă asupra bacililor gramnegativi, cu excepția piocianicului. Este activă și pe stafilococul auriu producător de penicilază, păstrând activitatea foarte bună a amoxicilinei asupra pneumococului, streptococului de grup A, meningococului și enterococului.

Chimiosensibilitatea la coamoxiclav comparative cu alte betalactamine. Din tabelul II se constată: coamoxiclav este antibiotic de primă alegere pe germenii sensibili, comparative cu alte betalactamine, imipenemul ramane antibiotic "de rezerva".

Evoluția rezistenței bacteriene la coamoxiclav începând din 2000 s-a constatat o creștere a numărului de tulpini bacteriene de rezistență dobândită față de betalactaminele noi incluse în studio. Această rezistență s-a dovedit variabilă în funcție de specia bacteriană și de betalactamina testată prin antibiograma difuzimetrica comparative tip Balș. Pentru a aprecia evoluția rezistenței la coamoxiclav s-a efectuat un studiu comparativ între tulpinile izolate înainte de anul 2000 și cele izolate în anii 2000-2006.

Comparând rezultatele studiului de baza cu situația actuală, putem remarca pentru amoxicilină/acid clavulanic o creștere moderată a rezistenței la bacteriile testate. Creșteri semnificative statistic s-au înregistrat pentru: E. coli, Salmonella și Shigella ($p < 0,01$), în timp ce pentru stafilococul auriu, enterococ, Klebsiella și Enterobacter creșterile sunt nesemnificative.

În același studiu, s-au constatat creșteri semnificative ale rezistenței actuale față de alte betalactamine. Creșteri moderate ale rezistenței au fost constatate și la cefalosporinele din generația II și III.

Niveluri serice și urinare de coamoxiclav. La 26 de bolnavi, s-au determinat nivelurile serice și urinare, după administrarea i.v. în bolus a unei doze unice de 1,2 g.

Nivelurile medii serice de coamoxiclav au fost: 101,02 mg/L, după 15 min.; 31,71 mg/L, după 1 ora; 3,15 mg/L, după 3 ore. În urină, după 3 ore, s-au obținut 3230,76 mg/L.

Nivelurile serice medii de acid clavulanic au fost: 25,84 mg/L, după 15 min.; 10,15 mg/L, după 1 ora; 2mg/L, după 3 ore. În urină, după 3 ore, s-au obținut 692,31 mg/L.

Studiul clinic de eficiență terapeutică.

Studiul a fost realizat în perioada 1 ian. 2000-31 dec. 2005 pe un lot de 3172 bolnavi, internați la Institutul de Boli Infecțioase "Prof. dr. Matei Balș", cu diferite boli infecțioase, pentru care s-a instituit un tratament cu betalactamine noi, printre care și coamoxiclav de uz parental și de uz oral.

Criteriile de includere în lot au fost vârsta peste 14 ani și prezența de semne și simptome sugestive pentru o boală infecțioasă, determinate de agenți etiologici potențial sensibili la betalactamine.

Tabelul I

Sensibilitatea la amoxicilină și la coamoxiclav a 340 de tulpini bacteriene

Bacterii	Nr. de tulpini	Tulpini sensibile la amoxicilină	Tulpini sensibile la coamoxiclav		Valori ale CMI* (ug/ml)
			Tulpini cu CMI < 4 ug/ml	Tulpini cu CMI > 4 ug/ml	
		Nr. %	Nr. %	Nr. %	

Str. pyogenes	24	24	100	24	-	0.06-0.12
			100			
Staph. aureus	54	8		48	6	0.5-1
		14.81		88.89	11.11	
E. faecalis	34	30		30	4	1-2
		88.24		88.24	11.76	
Str. pneumoniae	30	30	100	30	-	0.06-0.12
			100			
N. meningitidis	20	20	100	20	-	0.03-0.06
			100			
E. coli	44	16		39	5	1-2
		36.37		88.64	11.36	
Shigella spp.	24	12	50	21	3	0.5-1
				87.50	12.50	
Salmonella spp.	24	12	50	22	2	0.5-1
				91.67	8.33	
Proteus mirabilis	24	12	50	21	3	0.5-1
				87.50	12.50	
Ps. aeruginosa	24	2		2	22	8
		8.33		8.33	91.67	
Klebsiella pneumoniae	38	14		34	4	2-4
		36.84		89.47	10.53	

Valori ale CMI obținute la tulpinile sensibile

Tabelul II
Chimiosensibilitatea la coamoxiclav, comparative cu 8 betalactamine "noi"

Bacterii (nr. de tulpini testate)	Tulpini sensibile (%) la									
	AZ L	A/ C	C z	C M	CF	CT	CD	CP	IM	AZ T
Str. pyogenes (24)	-	100								
Staph. aureus penicilinorezistent(54)	33.3	88.9	84	82.5	84	67.5	58.3	62.5	95	
E. faecalis (34)	78.6	88.2	0	0	0	0	-	-	85.7	0
Str. pneumoniae (30)	100	100	-	-	-	100	-	-	100	-
N. meningitidis (20)	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-
E. coli (44)	70	88.6	54	72	88.5	90	87.5	87.5	93.3	85

Shigella spp. (24)	-	87.5	-	80	-	94	-	-	-	-
Salmonella spp. (24)	-	91.7	-	85	-	90	100	87.5	-	90
Proteus spp. (24)	70	87.5	68	70	83.3	90	83.3	90	83.3	85
Ps. aeruginosa (24)	76.9	8.3	-	-	7.7	6.7	88.9	85	93.3	85
Klebsiella spp. (38)	66.7	89.5	48	70	86.4	90	86.7	85	93.3	85
Enterobacter	70	-	30	-	76	90	84.2	80	93.3	75
Acinetobacter	-	-	-	-	-	-	-	-	88.9	-

AZL-azlocilina A/C-amoxicilina /acid clavulanic CZ-cefazolina; CM-cefamandola; CF-cefuroxima
CT-ceftriaxona; CP-cefoperazona; IM-imipenem; AZT-aztreonam.

Criteriile de excludere au fost sensibilizarea la betalactamine, vârsta sub 14 ani și orice infecție pentru care s-a demonstrat că agentul etiologic nu este sensibil la betalactamine.

Pentru o parte dintre bolnavi s-a folosit analiza retrospectivă (datele din folie de observație); pentru majoritatea bolnavilor, s-a folosit analiza prospectivă, evaluând bolnavul la internare, pe parcursul spitalizării și apoi la externare.

Aprecierea eficacității terapeutice s-a făcut: clinic (examinare periodică și evaluare la încheierea tratamentului) și bacteriologic (repetarea investigațiilor bacteriologice inițial pozitive).

Administrarea parentală de coamoxiclav a fost utilizată de 456 bolnavi (14.38%). Eficiența terapiei la acești bolnavi este prezentată în tabelul IV, din care reiese că evoluția favorabilă (vindecare sau ameliorare clinică și sau bacteriologică) a fost de 85.64%.

Numai circa 14% dintre acești bolnavi au evoluat nefavorabil, în special cei cu infecții severe (endocardite, bronhopneumonii, sepsis).

Administrarea orală de coamoxiclav a fost folosită de 120 de bolnavi (3.79%), cu infecții ușoare sau medii, determinând 85% rezultate favorabile (tabelul V). A fost foarte eficient în infecții ORL (otită medie, sinuzită, faringite, laringite) și în infecțiile urinare joase (vindecări în peste 90% din cazuri).

Rezultate bune s-au obținut și în infecțiile respiratorii mijlocii și inferioare (pneumonii comunitare) 78% din cazuri, precum și în infecțiile cutanate (erizipel, furuncul, plăgi provocate de mușcătura de câine etc.) - peste 80% din cazurile tratate.

Eficiența terapeutică a coamoxiclavului, comparativ cu alte 10 betalactamine, este prezentată în tabelul VI.

Tabelul VI

**Eficiența terapeutică a coamoxiclavului, comparativ cu cea a 10 alte
betalactamine**

BETALACTAMINE	Nr. CAZURI		EVOLUȚIE FAVORABILĂ	
	Nr.	%	Nr.	%
AZLOCILINA	180	5.67	113	62.78
COAMOXICLAV parental	456	14.38	392	85.64
AMPICILINA/SULBACTAM	142	4.48	115	80.99
CEFAZOLINA	200	6.31	157	78.50
CEFAMANDOL	216	6.81	164	75.93
CEFUROXIMA	421	13.27	332	78.86
CEFTRIAXONA	480	15.13	430	89.58
CEFTAZIDIMA	339	10.69	292	86.14
CEFOPERAZONA	167	5.26	140	83.83
IMIPENEM	208	6.56	187	89.90
AZTREONAM	131	4.13	106	80.92
COAMOXICLAV oral	120	3.7	102	85

Răspunsul terapeutic favorabil (vindecare sau ameliorare) a fost în următoarele proporții:

- între 90% și 85% pentru coamoxiclav (i.v. și oral), imipenem, ceftriaxonă și ceftazidimă;
- între 85% și 80% pentru cefoperazonă, ampicilină/sulbactam, aztreonam;
- între 80% și 75% pentru cefuroximă, cefazolină, cefamandol;
- 63% pentru azlocilină.

Spectrul coamoxiclavului de uz oral, față de cel al amoxicilinei este net superior, aceasta extinzându-se la tulpinile gramnegative (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) și grampozitive (*Staphylococcus aureus*) secretoare de betalactameze, dar și asupra anaerobilor, inclusive *Bacteroides fragilis* (tabelul VII).

Tabelul VII

**Eficacitatea coamoxiclavului de uz oral comparativ cu penicilină V și cu
amoxicilină**

Bacterii	Coamoxiclav	Penicilina V	Amoxicilină
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+++	+++	+++
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+++	+++	+++
<i>Enterococcus faecalis</i>	+++	-	+++
<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	-	+/-

Peptostreptococcus spp.	+++	+++	+++
Haemophilus influenzae	+++	-	+/-
Moraxella catarrhalis	+++	-	+/-
Klebsiella pneumoniae	+++	-	+/-
Escherchia coli	+++	-	+/-
Proteus mirabilis	+++	-	+/-
Bacteroides fragilis	+++	-	-

+++ Eficacitate buna; +/- Eficacitate variabila; - Ineficient.

Concluzii finale

Coamoxiclav pare a fi cea mai logică alegere în tratamentul infecțiilor respiratorii provocate de acești germeni, reprezentând un mijloc rațional de luptă contra tendinței continue de creștere a numărului de tulpini producătoare de betalactamază.

Spectrul de activitate al coamoxiclavului a rămas aceeași ca în 1980 (multe alte clase de antibiotice au fost "erodate" de "inventivitatea bacteriană"), deoarece nu există o creștere semnificativă a frecvenței tulpinilor rezistente ale patogenilor importanți față de acesta (Rollinson G N, J Chemother, 1994). Experiența clinică cu coamoxiclav a confirmat proprietățile lui de antibiotic sigur, cu un spectru foarte larg, fiind unul din puținele antibiotice care pot fi administrate ca monoterapie în cadrul infecțiilor polimicrobiene sau mixte (infecții cauzate de germeni aerobi și anaerobi) (25,30,106).

CONCLUZII

- Obiectivele cercetării personale au avut drept scop optimizarea tratamentului antimicrobian în infecțiile bacteriene în general, dar, mai ales, în infecțiile de tract respirator, survenite fie în ambulatoriu, fie în unități spitalicești.

- În partea I a tezei de doctorat sunt sintetizate date din literatura medicală privind: mecanisme de rezistență a bacteriilor la antibiotice; epidemiologia actuală a infecțiilor cu germeni rezistenți pe glob și în România, achiziții recente în arsenalul antibacterian, intrate în uz, infecțiile de tract respirator superior – de la diagnostic la tratament; noi orientări terapeutice în pneumoniile comunitare.

- Cercetarea personală, prezentată în partea a II-a a tezei de doctorat efectuată la IBI „Matei Balș” a fost structurată pe 3 secțiuni:

- cercetarea sensibilității actuale la antibiotice a enterococilor și a bacililor gram – negativi (BGN);

- experimentarea clinică și de laborator a trei antibiotice de uz curent în infecții cu germeni rezistenți: imipenem-cilastatină, azitromicină; amoxicilină clavulanat;

- reconsiderarea schemelor de antibioticoterapie în infecțiile respiratorii, nozocomiale și la neupenici în funcție de rezultatele cercetării bacteriologice și ale experimentării clinice a celor 3 antibiotice.

- Cercetarea sensibilității la antibiotice a 266 de tulpini de enterococ, izolate de la bolnavi în perioada 2003-2006 a arătat rezistență la: aminoglicozide 30%; fluorchinolone 20%; ureidopeniciline 5%. Antibioticele de recomandat sunt coamoxiclav sau vancomicină, fie în monoterapie, fie asociate în funcție de gravitatea bolii.

- Un număr de 978 de tulpini de BGN (colibacili 57%; salmonelle 13%; shigele 8%; enterobacter 7%; piocianic 6%; Klebsiella 3%; alții 6%), au dezvoltat rezistență în jur de 10% la imipenem, meropenem, colistină și amikacină și de peste 50% la amoxicilină clavulanat și cotrimoxazol.

- În cercetarea separată pe 37 de tulpini de Shigella rezistența a fost: ampicilină 80%, cotrimoxazol 64%; tetraciclină 17%; ciprofloxacină, colistină și ceftriaxonă – toate 5%, carbapeneme, toate tulpinile sensibile.

- Experimentarea imipenem-cilastatină s-a făcut pe 24 de bolnavii cu infecții grave respiratorii, sepsis, endocardite. S-au obținut vindecări și ameliorăricazuri (79%); 5 bolnavi au decedat.

- Experimentul azitromicinei s-a efectuat prin testarea a 240 de tulpini bacteriene izolate de la bolnavi și prin studiul clinic a 50 de pacienți tratați. S-au obținut rezultate favorabile în 88% din cazuri (vindecare sau ameliorare). Azitromicina s-a dovedit, în studiul nostru, superioară claritromicinei și eritromicinei.

- Experimentarea amoxicilină-clavulanat s-a efectuat pe 340 de tulpini bacteriene și pe 120 de pacienți. S-au obținut rezultate clinice favorabile în 85% din cazurile tratate. Antibioticul se impune ca antibiotic de primă intenție în infecțiile de căi respiratorii superioare și otorinolaringologice.

- Cercetările de laborator și studiul de eficacitate clinică asupra bacteriilor patogene și asupra antibioticelor folosite în practică, cuprinse în teza de doctorat, demonstrează încă odată necesitatea cunoașterii periodice de către medici a unui „buletin de antibiogramă”, elaborat periodic de laboratoare specializate. În finalul cercetării personale sunt prezentate reconsiderările obținute, în infecțiile de tract respirator, în cele nozocomiale pulmonare precum și cele apărute la pacienții neutropenici. În cazurile urmărite de noi, deși am înregistrat 5 eșecuri din 24 de cazuri, totuși datorită spectrului antibacterian actual, imipenem-cilastatină se impune ca terapie empirică de primă intenție în infecțiile bacteriene grave până la izolarea agentului etiologic.