

DEZESCALADAREA ÎN INFECȚIILE SISTEMICE SEVERE

Adrian Streinu-Cercel

Infecțiile sistemice severe sunt cele ce se fac responsabile, de cele mai multe ori, de selectarea și respectiv răspândirea agenților patogeni rezistenți și multirezistenți la chimioterapie.

Acest lucru este cu atât mai adevărat cu cât persistă încă tendința utilizării schemelor de “escaladare” a chimioterapicelor (antibiotice, antimicotice, antivirale etc.) în defavoarea celor de “dezescaladare”.

Utilizarea de uz curent a schemelor de escaladare a antibioticoterapiei sau a terapiei antimicotice se asociază inevitabil cu o presiune selectivă de inducere a rezistenței față de chimoterapicele folosite.

Plecând de la această evidență, s-a încercat trecerea în revistă a mecanismelor de apariție a rezistențelor precum și modalitatea de depășire a acestora prin mijloacele actuale. S-a realizat astfel un model informatic – modelul Monte Carlo – care își propune predictarea eficienței antibioticoterapiei.

Pentru predictarea eficienței se iau în calcul următorii factori: patogenii țintă, mărimea dozelor de antibiotic, regimul dozelor, decelarea limitelor de sensibilitate și respectiv emergența rezistenței toate având la bază elementele de farmacocinetică și farmacodinamie ale antibioticelor utilizate.

Revizuirea bactericidiei dependentă de timp sau de doză a arătat că bactericidia dependentă de timp are drept scop optimizarea duratei expunerii bacteriilor la antibiotice, în timp ce bactericidia dependentă de doză are drept scop maximizarea concentrației antibioticului.

În acest context parametri PK/PD luați în calcul pentru fiecare tip de bactericidie se prezintă astfel:

- $T > CMI$ – reprezintă parametrii PK/PD majori pentru bactericidia timp dependentă, saturația ratei de bactericidie apărând la multipli relativ reduși ai CMI-ului ($4 - 5 \times CMI$) dar reluarea multiplicării bacteriene are loc rapid după scăderea concentrației antibioticului sub CMI

- AUC/CMI și C_{max}/CMI – reprezintă para-

metri PK/PD majori pentru bactericidia dependentă de doză; în acest interval scopul dozelor este acela de maximizare a concentrațiilor de antibiotic știut fiind faptul că cu cât concentrația de antibiotic este mai mare cu atât bacteriile sunt distruse mai rapid și în cantitate mai mare.

Această ultimă relație pe cât pare de tentantă, pe atât este de periculoasă în contextul infecțiilor sistemice severe, distrugerea unui pool bacterian important prin utilizarea unor antibiotice ce se asociază cu expunerea unei arii a suprafeței bacteriene mari poate conduce rapid la amorsarea mecanismelor inflamatorii care să conducă la MODS și apoi la MSOF.

Un alt parametru deosebit de important este reprezentat de concentrația de antibiotic ce previne apariția mutațiilor de rezistență – MPC (mutant prevention concentration).

Plecând de la aceste câteva principii de bază și luând în calcul și potențialul de rezistență al microorganismelor implicate în infecțiile sistemice severe, concepul de dezescaladare a antibioticoterapiei pare a fi unul foarte logic.

Principiile dezescaladării sunt relativ simple și anume:

- lovește scurt cu spectru ultralarg
- identifică ținta în timp util
- lovește ținta identificată cu spectru restrâns.

Lovește scurt cu spectru ultralarg impune alegerea acelor antibiotice la care s-a dovedit că distrugerea bacteriană se face cu obținerea unei suprafețe de expune cât mai reduse. Din această categorie de antibiotice fac parte carbapenemii. În contrapartidă, cefalosporinele conduc la obținerea unor suprafețe de expune foarte mari ceea ce se poate însoți rapid de amorsarea mecanismelor de SIRS.

Ca atare, în absența unui agent etiologic cunoscut ne propunem să acoperim cocci Gram pozitivi inclusiv stafilococul auriu metilino rezistent și enterococul, precum și bacilii Gram negativi incluzând aici și acinetobacterul, piocianicul și nu în ultimul rând enterobacterul.

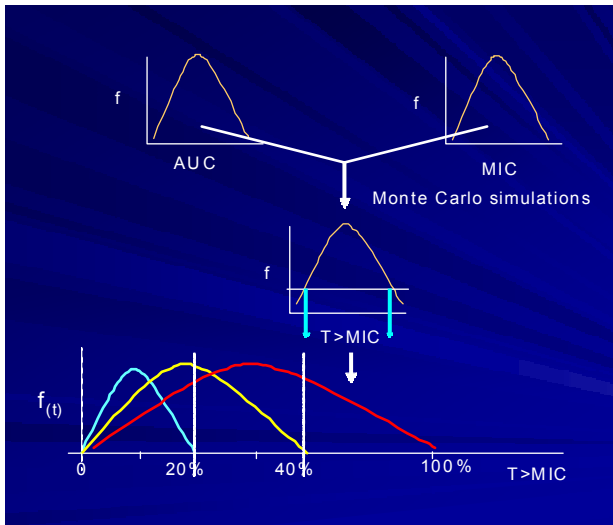


Fig.1 Influența factorilor PK/PD - carbapenemi

În acest context antibioticele trebuie să răspundă la următoarele cerințe:

- bactericidie cu consecințe fiziopatologice minime de inducere/amplificare SIRS – deci cu eliberare redusă de LPS, acid teichoic, glicopeptid etc. din componența peretelui bacterian;

- să răspundă la cerințele modelului tip Monte Carlo – pentru realizarea bactericidiei;

- să prevină dezvoltarea rezistenței astfel încât antibioticoterapia să fie cât mai eficientă și în același timp cât mai puțin dăunătoare.

Factorii care guvernează apariția rezistenței la carbapenemi sunt condiționați de mecanismele de tip presiune selectivă activate de dozele subminimale de antibiotic pe perioade relativ întinse de timp precum și de reducerea permeabilității și respectiv creșterea efluxului de antibiotic. Altfel spus $T > CMI$ este crucial. Pentru a contracara amplificarea rezistenței cu doza de antibiotic, tulpina mutantă trebuie să aibă o modificare a CMI mai mică de 10 ori, ori la o singură mutație creșterea nivelului CMI-ului este între 1,5-8 ori.

La carbapenemi $T > CMI$ este o variabilă legată dinamic de rezistență astfel:

- când 20% din doza de antibiotic liber plasmatică depășește CMI-ul bacteriei în decursul a 24 de ore atunci rezultatul este *bacteriopauză*.

- când 40% din doza de antibiotic liber plasmatică depășește CMI-ul bacteriei în decursul a 24 de ore atunci rezultatul este *bactericidie*



Fig.2 Dezescaladarea în terapia antimicotică

- când 100% din doza de antibiotic liber plasmatică depășește CMI-ul bacteriei în decursul a 24 de ore atunci rezultatul este *bactericidie + prevenirea dezvoltării rezistenței*. (fig.1)

Același tip de abordare este recunoscută și în cazul infecțiilor fungice sistemice, știu fiind faptul că în momentul de față infecțiile sistemice severe fungice se situează la locul 4 în rândul infecțiilor nosocomiale din terapiile intensive europene.

Mai mult decât atât, mortalitatea prin infecții micotice sistemice este și ea foarte mare. Astfel 40% din pacienții cu cancer cunosc ca și cauză de deces infecții sistemice cu *Candida* spp. și 90% din transplantați cunosc ca și cauză de deces infecții sistemice induse de *Aspergillus* spp.

Ținând cont de mecanismul de acțiune și respectiv de efectele secundare și de interacțiunile medicamentoase, în ultimii ani s-au pus la punct scheme de dezescaladare a terapiei antimicotice în infecțiile micotice sistemice.

Astfel stând lucrurile ce antibiotice și respectiv antimicotice nu are rost să folosim în dezescaladare ?

Răspunsul este: Penicilina, ampicilina, cotrimoxazolul, ampi/clavulanat, cefalosporinele de generația a III-a, aytreonamul, fluconazolul etc.

Ce putem folosi pentru dezescaladare ? Vom putea folosi: carbapenemii, combinația ceftazidim + flurochinolonă, ± aminoglicozid, linezolid/vancomicină, caspofungin (fig.2).