

## EFECTUL POST-ANTIBIOTIC ÎN CHIMIOTERAPIA INFECȚIILOR

O. Bercea\*

După expuneri de scurtă durată la antibiotice, inhibiția replicării bacteriilor se poate prelungi în timp, reluarea creșterii producându-se cu întârziere uneori apreciabilă. Fenomenul este cunoscut mai ales sub denumirea de „efect post-antibiotic” (24) dar și sub alte diverse sinonime („fază postactivă”, „fază de recuperare”, „post-efect”, „bacteriopauză”, ș.a).

Efectul post-antibiotic (EPA) a fost observat „*in vitro*” încă de la apariția antibioticelor. În 1944 Bigger (10) arată că după o expunere la penicilină G, întreruptă prin adaos de penicilază, culturile de stafilococi rămân câteva ore în stare de nemultiplicare. În aceeași perioadă alte cercetări demonstrează că stafilococii expuși la penicilină G timp de 5-30 minute și apoi transferați pe un mediu fără antibiotice nu își reiau creșterea decât după 1-3 ore (27, 28, 4). Existența unei „perioade de recuperare” după expunerea temporară la antibiotice a fost apoi confirmată „*in vitro*” și „*in vivo*” de Eagle și col. (14, 15) și extinsă și la alți coci gram pozitivi.

Lucrările menționate au trecut practic neobservate, iar impactul lor clinic a fost nul. După aproximativ 25 de ani, în 1970, problema EPA a fost reluată prin studii vizând antibioticele descoperite după penicilină și o gamă mai largă de specii bacteriene inclusiv cele gram negative (12).

Pe un alt plan, descoperirea streptomycininei a atras de curând atenția cercetătorilor privind EPA al acestui antibiotic asupra *M.tuberculosis*. Demonstrarea EPA „*in vitro*” și primele încercări de tratament în „șocuri”, cu doze crescute de antibiotic, administrate o dată la 3 zile, datează încă din 1951 (8, 9). Au urmat cercetări mai elaborate sub aspect metodologic privind EPA al izoniazidei „*in vitro*” și asupra relațiilor cantitative între concentrația medicamentului și durata expunerii iar, după 1960 cercetările experimentale „*in vitro*” și „*in vivo*” au inclus întreaga listă a medicamentelor antituberculoase cunoscute, inclusiv etambutolul și rifampicina (3).

Împreună cu unele experimente clinice, devenite clasice (29), aceste cercetări au fundamentat chimioterapia intermitentă bi- sau trisăptămânală a tuberculozei, aplicată în prezent pe scară largă în numeroase țări și validată de forurile internaționale de specialitate.

### EPA „*IN VITRO*”

„*In vitro*” EPA poate fi evidențiat limitând în timp expunerea germenilor acțiunii antibioticelor și urmărind în continuare cinetica multiplicării lor (4, 12, 25, 31). Întreruperea expunerii s-a realizat de regulă prin „spălarea culturii” din medii lichide cu mediu proaspăt, fără antibiotice. În acest scop s-au folosit centrifugarea/resuspendarea, diluarea sau filtrarea culturii.

O variantă tehnică mai simplă dar cu câmp limitat de aplicare a fost inactivarea chimică a antibioticului prin betalactamaze (la betalactamine) sau prin

### ABSTRACT

#### POSTANTIBIOTIC EFFECT

The postantibiotic effect (PAE) is defined by the delay before growth of bacteria after short exposures to antibiotics. PAE was demonstrated both „*in vitro*” and „*in vivo*” for many bacterial and fungal spectra with almost all antibiotics.

Drug concentration and exposure duration were the main factors of PAE. Its magnitude is different from a germ/antibiotic combination to another.

During PAE the microbial morphology, metabolism, virulence and susceptibility to host defences may be significantly altered and the bactericidal effect of new exposures reduced.

In the field of chemotherapy of human infections EPA was the experimental basis of the “Discontinuous” or “Intermittent” administration of drugs which became usual in the tuberculosis treatment but, for the moment, was adopted to a much less extent in the treatment of other infections.

**Key words:** postantibiotic effect „*in vitro*”, postantibiotic effect „*in vivo*”, action mechanisms, clinical involving, tuberculosis, other infections.

polianetol-sulfonat (la aminoglicoside). S-a propus de asemenea cultura pe membrane filtrante plasate pe suprafața unui mediu solid cu agar în care s-a inclus antibioticul. Expunerea se realizează prin difuziunea antibioticului din agar în cultură și este întreruptă transferând membrana pe mediu fără antibiotic (21).

Referitor la urmărirea cineticii multiplicării bacteriene, metoda uzuală a fost prelevarea serială de inocule din cultură și determinarea numărului de colonii („unități viabile” sau „unități formatoare de colonii”) dezvoltate după însămânțarea pe medii solide. Repetând prelevările la intervale regulate se pot construi curbe ale creșterii atât pentru mediile martor cât și pentru cele cu antibiotic.

Considerată încă drept metodă de referință, monitorizarea numărului unităților viabile este laborioasă, lentă și costisitoare. În plus ea se bazează pe ipoteza proporționalității dintre numărul genomurilor bacteriene și numărul unităților viabile, ipoteză pe care unele date experimentale o infirmă (6, 12, 13, 34). Aceste date sugerează că metoda în cauză subestimează numărul bacteriilor după expunerea la antibiotice (în special la cele beta-lactamice) și, implicit reduce artificial EPA observat (25). Drept consecință, cercetări recente propun studii EPA prin metode optice sau electrice de monitorizare a creșterii bacteriilor în culturi (turbidometria spectrofotometrică, impedanța electrică, bioluminescența ATP bacterian, număratoarea electronică a particulelor bacteriene și nefelometria).

\*Prof.Dr. Ovidiu Bercea, Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”, București

Aceste metode, și în mod special bioluminescența și impedanța electrică par a fi mai simple, mai rapide, mai fiabile și mai ușor repetabile decât metoda clasică a unităților viabile (25).

Pentru bacteriile gram negative (ca *E.coli*) care expuse la ampicilină sau ciprofloxacina dau naștere la filamente (prin blocarea separării celulelor în cursul replicării) s-a propus cuantificarea EPA prin timpul necesar revenirii de la forma filamentoasă la forma bacilară tipică a germenilor. Metoda care măsoară după un criteriu morfologic durata inactivității enzimatică produsă de antibiotic a evidențiat EPA la concentrații subinhibitorii ale acestuia (22, 23).

În studiul EPA *in vitro* expunerea germenilor s-a făcut de regulă la concentrații constante ale antibioticului. S-au imaginat însă și metodele experimentale farmacocinetice care prin adaos/diluție a antibioticului în mediul de cultură sau prin dializă, între mediul și soluția de antibiotic, realizează curbe de concentrație similare celor obținute "in vivo", prin administrare intra - sau extravasculară a medicamentului. Relativ rar aplicate, aceste modele pot servi atât pentru studiul EPA al antibioticelor nespecifice (12), cât și pentru cel al medicamentelor antituberculoase (3).

TABEL I.

**SPECII MICROBIENE LA CARE EPA A FOST EVIDENȚIAT "IN VITRO" (12)**

Staphylococcus aureus	E.coli
Staphylococcus epidermidis	K.pneumoniae
Streptococi, grup A	Proteus mirabilis
Streptococi, grup B	P.aeruginosa
Streptococi viridans	Salmonellae
S.pneumoniae	H.influenzae
S.faecalis	Bacteroides fragilis
Candida albicans	M.tuberculosis
Candida tropicalis	Candida stellatoidea
Candida pseudotropicalis	Candida glabrata
	Cryptococcus neoformans

**I. REZULTATE PRIVIND EPA "IN VITRO"**

Metoda clasică a monitorizării unităților viabile EPA a demonstrat efectul pentru o gamă largă de bacterii și fungi (tabel I). El crează un decalaj cronologic între curba creșterii culturii-martor și cea a culturii-test, decalaj datorat persistenței stării de „lag“ a germenilor după încetarea expunerii (fig.1).

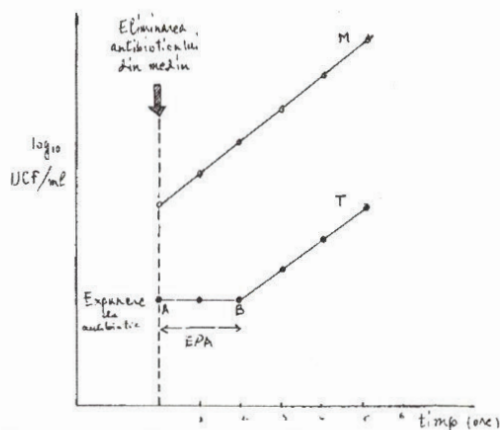


Fig.1. Efectul postantibiotic "in vitro" (schematic) După eliminarea antibioticului din mediul de cultură, germenii din cultura test (T) rămân în stare de nemultiplicare pe durata A-B (=efect postantibiotic). Ulterior creșterea redevine logaritmică cu pantă similară cu a culturii martor M. UFC = unități formatoare de colonii.

Durata EPA poate fi măsurată prin lungimea segmentului A-B din Fig.1. Cum însă acest segment este deseori imprecis delimitat, datorită neregularităților curbei, s-a propus cuantificarea EPA prin diferența T-M între timpul în care, după încetarea expunerii, creșterea culturii test (T) și cea a culturii-martor (M) parcurg o treaptă logaritmică (12). În cazul medicamentelor antituberculoase, durata staționării creșterii M.tuberculosis fiind mai lungă cuantificarea grafică directă a duratei EPA a fost mai ușor de realizat (fig.2.)

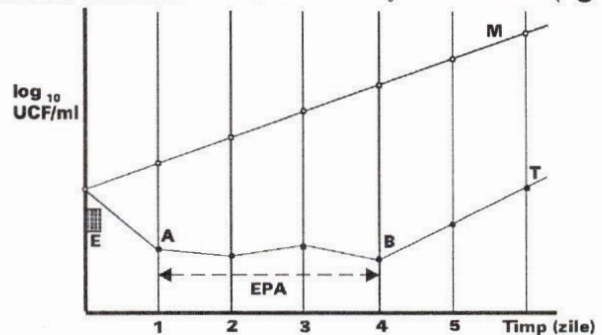


Fig.2. Efectul postantibiotic "in vitro" la M.tuberculosis După o expunere (E) de câteva ore la concentrații bactericide de antibiotic (ex. rifampicină), EPA (A-B) are o durată de câteva zile. T=cultură test. M=cultură martor. UFC=unități formatoare de colonii.

Prezența și durata EPA depind în largă măsură de identitatea germenului, ca grup sau specie microbi-ană și de cea a antibioticului, ca structură și mecanism de acțiune.

La cocii gram pozitivi (prototip: *Staphylococcus aureus*) toate antibioticele beta-lactamice produc constant EPA cu durată de 1-2 ore. În schimb la bacilii gram negativi (*E.coli*, *P.aeruginosa*) antibioticele amintite au un EPA nul sau chiar negativ. O excepție este imipenemul cu un EPA de peste 2 ore la cocii gram pozitivi și de 1-2 ore la *P.aeruginosa*. Dacă însă se folosesc metode de determinare a EPA diferite de cea a unităților viabile, acțiunea beta-lactaminelor apare mai uniformă și mai intensă. Astfel la cuplul ampicilină/*E.coli*, prin metoda morfologică (23) și cea a bioluminescenței (19) s-a evidențiat un EPA între 2,5 și 4 ore.

Alte antibiotice ca eritromocina, tetraciclina, cloramfenicolul, rifampicina, chinolonele ș.a. determină cuasi-constant EPA cu durata de 1,2-4,2 ore atât la cocii gram pozitivi cât și la bacilii gram negativi. În cazul gentamicinei, EPA asupra cocilor gram pozitivi nu poate fi evidențiat datorită acțiunii bactericide intense care reduce excesiv numărul unităților viabile. O altă excepție o constituie trimetoprimul, lipsit de EPA asupra *E.coli*.

În general antibioticele care inhibă sinteza proteinelor sau a ARN produc EPA de durată mai lungă decât beta-lactaminele.

Aceeași diferență între beta-lactamine și antibioticele cu mecanism de acțiune diferit există și în cazul bacteriilor anaerobe. Ca exemplu poate fi citat *Bacteroides fragilis* cu un EPA nul la cefoxitină, dar între 2 și 4 ore la clindamicină. EPA semnificative s-au înregistrat și în domeniul medicamentelor antifungice (amfotericină B/*Candida albicans* între 3,0 și 10,6 ore).

În cazul *M.tuberculosis* EPA a format obiectul a numeroase cercetări "in vitro" majoritatea publicate între 1960 și 1975 (3, 4, 30). Corespunzător ritmului lent al multiplicării bacililor Koch, EPA observate "in vitro" după expunere la izoniazidă, streptomycină,

rifampicină, etambutol, etionamidă, cicloserină sau pirazinamidă au fost de ordinul zilelor sau chiar săptămânilor. Astfel, expunerea de 6 ore la rifampicină este urmată de un EPA între 2 și 3 zile. Acțiunea bactericidă a medicamentelor este admisă de majoritatea autorilor drept premisă a EPA (PAS și tiocardila, medicamente bacteriostatice, sunt lipsite de EPA).

"*In vitro*" EPA este influențat de o serie de factori, printre care concentrația antibioticului și durata expunerii se află pe primul plan.

În general EPA a fost evidențiat la concentrații egale sau mai mari decât concentrația minimă inhibitorie (CMI) a cuplului germen/medicament. Beta-lactaminele și trimetoprimul nu au produs EPA semnificative decât la concentrațiile de 8-32 ori mai mari decât CMI. În schimb pentru inhibitorii sintezei proteinelor sau ARN, EPA apare încă de la nivelul CMI, iar uneori (aminoglicozide/bacili gram-negativi) chiar de la niveluri subinhibitorii (12).

Durata EPA crește cu concentrația până la un nivel maximal după care, la aproximativ X10 CMI, se plafonează. Excepție face numai rifampicina/*S.aureus* la care nu s-a putut obține un EPA maximal nici la X200 CMI.

Durata EPA crește de asemenea cu timpul de expunere dar această variabilă a fost mai puțin studiată sistematic în domeniul infecțiilor nespecifice. În general dublarea concentrației are același rezultat asupra duratei EPA ca și dublarea timpului de expunere (31).

Relațiile dintre concentrație și timpul de expunere a *M.tuberculosis* la izoniazidă au format în schimb, obiectul mai multor lucrări care au demonstrat rolul produsului concentrației x timp (c.t.) ca factor determinant al EPA (3). Produsul are drept echivalent "*in vivo*" aria acoperită de curba orară a concentrațiilor după priza de medicament, arie care crește cu mărirea dozei. Din acest motiv tratamentul intermitent al tuberculozei reclamă doze cu atât mai mari cu cât intervalul dintre prizele de medicament este mai lung. Combinând datele experimentale obținute "*in vitro*" și "*in vivo*" s-a putut stabili prin modelaj matematic că durata EPA ar putea depăși, în cazul izoniazidei, o săptămână (7).

## II. REZULTATE PRIVIND EPA "*IN VIVO*"

Studiul experimental al EPA "*in vivo*", mai laborios decât cel "*in vitro*", comportă dubla monitorizare a concentrației medicamentului și a cineticii unităților viabile în omogenatele de țesut infectat.

În cazul infecțiilor nespecifice (cu *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *E.coli*, *P.aeruginosa* ș.a) s-a folosit mai ales modelul infecției coapsei de șoarece prin injectarea locală a unei suspensii de germeni. Unele studii s-au făcut pe șoareci neutropenici (12) în scopul eliminării interferențelor cu relațiile gazdă-parazit. Mai rar s-a lucrat pe alte modele ca cel al meningitei iepurelui sau endocarditei șobolanului.

Deși puține, studiile pe animal nu numai că au confirmat rezultatele obținute "*in vitro*" dar au raportat deseori EPA mai prelungite (25). Diferențele dintre rezultatele "*in vitro*" față de cele "*in vivo*" pot fi explicate în mare parte prin faptul că "*in vivo*" antibioticele acționează în condiții diferite de cele "*in vitro*" și anume:

- Cinetica concentrației medicamentelor în cursul expunerii este "*in vivo*" „ondulatorie“, relizând curbe orare de tip exponențial cu vârfuri ale curbei și arii

acoperite de concentrații active ce variază cu medicamentul și cu doza. Pentru unele combinații germen/medicament, EPA pare mai dependent de aria de sub curbă a concentrațiilor, decât de vârful de concentrație atins sau de o concentrație „medie“.

De asemenea "*in vivo*" scăderea concentrațiilor între doze este asimptotică ceea ce prelungește expunerea germenilor în domeniul concentrațiilor subinhibitorii, concentrații cu efecte semnificative până la un nivel - prag pentru care s-a propus denumirea de „concentrație minimă antibiotică“ (21).

- După expunere, biologia bacteriană suferă alterări complexe, evidențiate "*in vitro*" dar cu probabilitate răsuneț "*in vivo*" asupra interacțiunilor dintre germen și apărarea organismului gazdă. Dintre aceste alterări pot fi citate:

- Fagocitarea mai rapidă de către leucocite (post-antibiotic leucocyte enhancement“, abreviat: PALE). Date experimentale arată că fenomenul intervine și "*in vivo*". (12).

- Alterarea factorilor de virulență ca, de exemplu, inhibiția activității hemolitice a unor bacterii după expunerea la chinolone (18).

- Rezistența „adaptivă“ pe care o dobândesc bacteriile aflate în stare de „lag“ postantibiotic față de reexpuneri la antibiotice. Experimentele "*in vitro*", încă relativ rare, arată de exemplu că în faza de EPA indusă de eritromicină, *S.aureus*, rezistă la activitatea bactericidă a ampicilinei (12) și că beta-lactaminele și trimeoprimul nu acționează asupra *S.aureus*, *E.coli* și *K.pneumoniae* în faza de „lag“ indusă de rifampicină și/sau eritromicină.

- Concentrațiile antibiotice subinhibitorii contribuie "*in vivo*" la modularea EPA. Datele experimentale "*in vitro*" și "*in vivo*" arată că aceste concentrații produc alterări ultramicroscopice ale bacteriilor, reduc aderența lor la suprafețele tisulare, cresc activitatea bactericidă a serului, favorizează fagocitoza și inhibă producția de toxine, enzime și alți factori extracelulari (22). În același sens pledează date recente "*in vitro*" care arată că la unele bacterii aflate în fază de „lag“ postantibiotic expunerea la concentrații, subinhibitorii prelungește EPA (22). S-a propus chiar cuantificarea acestui fenomen sub denumirea de „efectul post-antibiotic al concentrațiilor subinhibitorii“ (post-antibiotic sub - MIC effect) (20).

Caracterul plurifactorial al determinismului EPA "*in vivo*" îngreunează considerabil disocierea "*in vitro*" a factorilor care intervin și sugerează că, deși indispensabile, datele "*in vitro*" au numai caracter orientativ.

O altă modalitate de abordare a acestei probleme este experimentul terapeutic pe animal, experiment destinat să compare administrarea fracționată (uzuală) a antibioticelor cu cea intermitentă. Și sub aceste aspect datele disponibile sunt limitate, exceptând domeniul tuberculozei în care cercetările pe animal au contribuit efectiv la fundamentarea terapiei intermitente clinice. Aceste cercetări au urmărit efectele tratamentelor intermitente administrate la interval de 1-7 zile sau mai mult comparativ cu tratamentul zilnic, rezultatele fiind evaluate fie prin bilanțul lezional necroptic la cobai fie prin monitorizarea unităților viabile din omogenatele de plămâni la șoarece. Prin ambele metode rolul EPA a putut fi validat pentru toate medicamentele bactericide (izoniazidă, rifampicină, streptomycină, etambutol, etc), nu însă și pentru cele bacteriostatice (PAS și tiocarhidă). Durata EPA a fost

de cel puțin 2-3 zile mergând până la 7 zile sau mai mult. Experimentele efectuate cu izoniazidă și streptomycină au arătat că mărirea intervalului dintre doze trebuie însoțită de creșterea lor astfel încât doza săptămânală să se apropie cât mai mult de doza săptămânală realizată de chimioterapia zilnică corectă (4). Rifampicina și etambutolul au dat rezultate mai bune în terapia intermitentă decât cea zilnică (30). La șoarecele tuberculizat administrarea unei doze unice de rifampicină de 80 mg/kg a fost urmată de un EPA care a depășit 10 zile (1). Ținând seama de EPA al diferitelor medicamente și asociații de medicamente antituberculoase s-a ajuns la concluzia că o periodicitate minimală bihebdomadară a administrării este preferabilă celei monohebdomadare.

### MECANISMUL EFECTULUI POSTANTIBIOTIC

Mecanismul EPA nu a fost încă elucidat complet dar datele experimentale sugerează următoarele ipoteze (12, 25):

- lezare neletală a celei bacteriene;
- legare reversibilă a medicamentului de receptori celulari specifici;
- blocare a activității anumitor enzime bacteriene.

Modificările menționate au caracter tranzitoriu dar cât timp persistă, ele sunt incompatibile cu replicarea normală a germenilor. Foarte probabil mecanismul în cauză variază în funcție de cuplul medicament/germen și uneori acest mecanism poate fi plurifactorial.

Faptul că în general EPA crește liniar cu concentrația medicamentului (vezi mai sus) sugerează o interacțiune medicament-receptori având ca termen final saturarea receptorilor și plafonarea EPA.

Referitor la cinetica multiplicării în cursul EPA s-a demonstrat că prelungirea stării de „lag” variază de la o celulă la alta, că unele celule mor și după încetarea expunerii și că, în unele cazuri, se asociază și o prelungire a timpului de generație microbial.

Antibioticele beta-lactamice se leagă specific de unele proteine ale membranei citoplasmatică („penicilin binding protein”, abreviat PBP). Parte din aceste proteine sunt enzime cu rol în sinteza peretelui celular, sinteză, pe care legarea de antibiotic o blochează. Pentru acest grup de antibiotice EPA ar putea reflecta timpul necesar disocierii antibioticului de PBP și/sau regenerării enzimelor în cauză. Absența EPA la bacteriile gram negative (vezi mai sus) a fost explicată prin reversiunea mai rapidă a legării beta-lactaminelor de PBP.

În cazul antibioticelor ce inhibă sinteza proteinelor prin legare reversibilă de subunități ribosomale (eritromicină, tetraciclină, cloramfenicol ș.a. EPA ar putea reprezenta timpul necesar difuzării antibioticului în afara ribosomilor. La aminoglicozide, antibiotice la care cuplarea cu subunitățile ribosomale este ireversibilă și letală, EPA a fost atribuit legării unor cantități subletale de medicament cu întreruperea subsecventă dar temporară a sintezei proteinelor.

Pentru antibioticele inhibitorii ale sintezei acizilor nucleici bacterieni (rifampicină, chinolone) se poate presupune de asemenea că EPA se încheie după desfacerea medicamentului de receptori specifici.

Nu poate fi exclusă nici ipoteza că, indiferent de mecanism, blocarea sintezei proteinelor sau a ARN

se însoțește de pierderea unor proteine indispensabile multiplicării bacteriilor și că EPA corespunde tipului necesar resintezei lor.

Cât privește diferențele notabile de EPA observate la diferitele combinații medicament/microb acestea sugerează diferențe corespunzătoare nu numai în mecanismele care intervin, dar și în gradul afectării metabolice ca și în viteza cu care procesele de recuperare se produc.

### EPA ÎN CHIMIOTERAPIA CLINICĂ

Până în prezent EPA nu a fost valorificat decât în mică măsură în chimioterapia infecțiilor umane, singurul domeniu în care chimioterapia intermitentă și-a găsit, pe plan mondial, aplicații clinice fiind cel al tuberculozei.

Primul experiment clinic controlat a fost întreprins în urmă cu trei decenii la Madras (Italia) sub egida Consiliului Britanic de Cercetări Medicale (29). El a demonstrat că rezultatele imediate și la distanță ale tratamentului bisăptămânal cu izoniazidă și streptomycină, sunt cel puțin echivalente cu ale tratamentului zilnic cu izoniazidă și PAS.

Ulterior, numeroase cercetări, metodologic corecte, efectuate în Europa, Africa și Asia au validat eficacitatea acestui tip de terapie atât în administrarea ab intio intermitentă (bi-sau - trihebdomadară, cât și ca fază de continuare după 2-3 luni de tratament zilnic. Tratamentul intermitent a câștigat în importanță după 1970 când apariția rifampicinei și reconsiderarea rolului pirazinamidei au permis scurtarea duratei de la 12 luni sau mai mult, la 6 luni (2). În prezent chimioterapia antituberculoasă bi sau trihebdomadară poate fi regăsită în toate recomandările forurilor internaționale de specialitate (Organizația Mondială a Sănătății și Uniunea Internațională contra Tuberculozei și Bolilor respiratorii) (13, 35). În România mai multe experimente clinice controlate cu caracter cooperativ organizate de Institutul de Pneumoftiziologie au fundamentat, încă din anii 70, aplicarea tratamentului intermitent bisăptămânal al tuberculozei în condiții de program, la scară națională (2).

Se admite, la ora actuală, că în tuberculoza pulmonară regimurile moderne de chimioterapie antituberculoasă au o eficacitate curativă potențială apropiată de 100% (98 - 100% negativări ale sputei în culturi și sub 5% reactivări după 2 - 5 ani de observație). În condițiile operaționale rezultatele pot fi însă mult inferioare acolo unde programele antituberculoase sunt defectuos concepute și/sau aplicate, resursele insuficiente, iar cooperarea și motivația pacienților deficitare (35).

Prin contrast, în domeniul infecțiilor „nespecifice”, studiul EPA se află încă în stadiul cercetărilor de laborator iar aplicațiile clinice sunt relativ rare. Dozajul antibioticelor în chimioterapia clinică are drept criteriu major însușirile farmacocinetice ale medicamentelor, urmărindu-se de regulă menținerea neîntreruptă în sânge și leziuni a unei concentrații antibiotice active, bactericide sau bacteriostatice. Aplicarea acestui principiu nu este, așa cum remarcă recent unii autori (25), totdeauna consecventă și aceasta sub presiunea factorilor de ordin tradițional și de „marketing”. Astfel, gentamicina este prescrisă

la interval de 6-8 ore, iar amikacina la 12 ore deși ambele medicamente au  $T_{50}$  de 1-2 ore. De asemenea multe peniciline se administrează de 3-6 ori pe zi iar cefalosporinele, cu  $T_{50}$  similar, numai de două ori.

În literatură pot fi găsite totuși date disparate care sugerează că tratamentul antibiotic "discontinuu" poate fi, în unele situații, la fel de eficace ca cel uzual.

Se menționează astfel cazuri de pneumonie pneumococică, scarlatină și infecții stafilococice ale pielii și țesuturilor moi tratate cu succes cu 80.000 - 300.000 U.I., penicilină G, administrată în priză unică sau dublă pe zi, ca și tratamente ale bronșitelor și infecțiilor căilor respiratorii superioare la care două doze orale zilnice de antibiotic au dat rezultate egale cu ale tratamentului fracționat în 3 sau 4 prize (12). Succese ale antibioticoterapiei discontinuă au fost raportate și în unele infecții bacteriene severe (septicemii, meningite) (11) și supurații pulmonare cu germeni anaerobi (5). Majoritatea lucrărilor amintite nu satisfac însă exigențele metodologice ale experimentului clinic controlat.

Dificultatea cu care semnificația clinică a EPA începe să fie recunoscută are cauze multiple. Una din aceste cauze rezidă în imperfecțiunile metodelor experimentale "in vitro" care conduc la rezultate greu extrapolabile "in vivo". Intervine în plus și lipsa unei standardizări a tehnicilor, care favorizează rezultatele discordante. Aceeași lipsă a metodelor standard se resimte și în cazul modelelor "in vivo", mai apropiate de condițiile terapiei clinice dar totuși diferite sub aspectul variațiilor între specii și indivizi ale apărării gazdei. Trebuie de asemenea subliniat faptul că impactul terapeutic al EPA variază în limite foarte largi de la o combinație germen/medicament la alta și că adoptarea administrării la intervale mari poate fi indicată în unele situații și neindicată în altele.

În prezent datele experimentale și clinice disponibile sugerează că o clasă de antibiotice la care EPA ar juca un rol substanțial este cel al aminoglicozidelor, la care efectul bactericid maximal se obține prin vârfuri înalte de concentrație după care remultiplicarea germenilor întârzie considerabil datorită EPA și fenomenelor conexe printre care și rezistența adaptativă care durează mai multe ore. Datele clinice acumulate în ultimii ani sugerează că priza zilnică unică de aminoglicozid este la fel de eficace ca și dozajul fracțional convențional și chiar mai puțin toxică (16, 17, 26).

Argumente similare pot fi invocate și în cazul chinolonelor a căror activitate bactericidă este dependentă de concentrație, iar EPA este de lungă durată. Cum însă nici toxicitatea și nici rezistența adaptativă nu sunt semnificative este probabil că dozele mari intermitente, administrarea fracțională și chiar perfuzia continuă ar putea fi la fel de eficace (25).

Pentru restul antibioticelor datele experimentale și clinice de natură să fundamenteze opțiunea pentru dozajul fracționat ce menține fără pauze concentrații

tisulare active și cel intermitent cu intervale în care concentrațiile scad la niveluri subinhibitorii, sunt deocamdată insuficiente. Apare însă ca foarte probabil ca amintita opțiune să fie diferită în funcție de cuplul germen/antibiotic în cauză, de localizarea infecției și de starea imună a organismului gazdă.

## BIBLIOGRAFIE

1. AIGERGE G., RUDESCU D., STOIAN M., - *Action bactericide d'une dose unique de rifampicine sur M.tuberculosis Chez la souris.*  
Ftiziologia 1971, 20, Suppl., 75.
2. ANASTASATU C. *Actualități în chimioterapia tuberculozei pulmonare, în "Actualități în medicina internă".* (sub. red.: Șt. Șuțeanu)  
Ed. medicală București - 1985, pag.274-289.
3. ANASTASATU C., BERCEA O., - *Tratamentul intermitent cu tuberculosistatice în "Ftiziologia Clinică".*  
Ed. Did. și Ped., București 1972, pag.272-292.
4. BERCEA O. - *Baze experimentale ale chimioterapiei tuberculozei în "Terapia tuberculozei pulmonare"* (C.Anastasatu, O.Bercea, Kaufman S.) -  
Ed. Medicală 1973, pag.48-82.
5. BERCEA O. - *"Chimioterapia supurațiilor bronhopulmonare"* (masă rotundă la a XIV-a Conferință națională de Pneumoftiziologie) -  
București.1991  
Pneumoftiziologia, 1992, 41. Nr. 2-3, 159-172.
6. BERCEA O., BOGDĂNESCU V., BONCIOCAT N., - *The disproportionality between colony count and dilution of the inoculated suspension in quantitative culture of M.Tuberculosis Tubercle.* 1968, 49, 310.
7. BERCEA O., BONCIOCAT N. - *Introduction to a formal theory of the dosage regimen calculation in the intermitent chemotherapy of tuberculosis.*  
Drug research 1970. 20, 241-245.
8. BERNARD ET., KREIS B., - *Le bacille de Koch en contact intermitent avec la Streptomycine.*  
Presse Med. - 1951, 59, 385-386.
9. BERNARD ET., KREIS B., LIBERT A., ABRIC J. - *Les injections de dihydrostreptomycine espacées un jour sur trois dans le traitement de la tuberculose.*  
Bull. Mém. Soc. Méd.  
Hop. (Paris), 1951 a. 67, 915.
10. BIGGER J.W. - *The bactericidal action of penicillin on Staphylococcus pyogenes Ir.*  
Med. Sci. 1944. 227. 553-568
11. CĂRUNTU F. - în *"Chimioterapia supurațiilor bronhopulmonare"* (masă rotundă la a XIV-a Conferință Națională de Pneumoftiziologie. București 1991.  
Pneumoftiziologia. 1992. 41, Nr. 2-3, 159-172
12. CRAIG W.A., GUDMUNSSON S. - *The post-antibiotic effect. In "Antibiotics in Laboratory Medicine"*  
Ed.II (editor: V. Lorian) pp. 515-536. Williams and Wilkins, Baltimore, 1986.
13. CROFTON J., HORNE N., MILLER F., - *Clinical Tuberculosis MacMillan,*  
London ans Basingstoke, 1992, pag. 158-160
14. EAGIE H. - *The recovery of bacteria from toxic effects of penicillin.*  
Journal of Clinical Investigation 1949, 28, 832-80.

15. Eagle și col. (1949-1955) citați de Craig și Gundmunsson (6).

16. FAN S.T., LAU W.Y., TECH-CHIAN, LAU K.F., MAURACHER E.H. - *Once daily administration of netilmycin compared with twice daily both in combination with metronidazole, in gangrenous and perforated appendicitis.*

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1988, 22, 69-74.

17. FANTIN B., EBERT S., IEGGET J., VOGELMAN B., CRAIG W.A. - *Factors affecting duration of "in vivo" postantibiotic effect for aminoglycosides against Gram-negative bacilli.*

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1990, 20, 829-36

18. GUAN L., BURNHAM J.C. (1992), citați de MacKenzie și Gould (1993).

19. HANBERGER ET ALI (1991) citat de MacKenzie și Gould (1993).

20. KIKUKI K., ENARI T., MINAMI S., HARUKI K., SHIBATA Y., HASEGAWA H., TOTSUKA K., SHIMIZU K. - *Postantibiotic effect and postantibiotic sub-MIC effects of benzylpenicillin on viridans streptococci isolated from patients with infective endocarditis.*

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1994, 34, 687-696

21. IORIAN V. - *Effect of Low Antibiotic Concentrations on Bacteria: Effects on Ultrastructure, Their Virulence and Susceptibility to Immunodefenses in "Antibiotics in Laboratory Medicine"*

Ed. II (editor V. Lorian) pp. 596-668, Williams and Wilkins Baltimore 1986.

22. IORIAN V. - *Medical relevance of low concentrations of antibiotics.*

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1993, 31, Suppl D., 137-148

23. IORIAN V., ERNST J., AMARAL L. - *The postantibiotic effect defined by bacterial morphology.*

Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1989, 23, 485-491.

24. McDONALD P.J., CRAIG W.A., KUNIN C.M. - *Persistent effect of antibiotics on Staphylococcus aureus after exposure for limited periods of time.*

J. Infect D.S. 1977, 135, 217-223

25. MACKENZIE F.M., GOULD I.M. - *The post-antibiotics effect*

J. Antimicrob. Chemother., 1993, 32, 519-527

26. MAILER R., ISAKSSON B., NILSSON I., SOREN I. - *A study of amikacin given once versus twice daily in serious infections.*

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1988, 22, 75-9.

27. PARKER R.F., LUSE C. - *The action of penicillin on staphylococcus further observations on the effect of short exposure.*

J. Bacterial, 1948, 56, 75-81.

28. PARKER R.F., MARSH H.C. - *The action of penicillin on staphylococcus.*

J. Bacterial, 1946, 51, 181-186

29. SCOTT H. - *Tuberculosis chemotherapy center Madras intermittent treatment of pulmonary tuberculosis. A concurrent comparison of twice-weekly Isoniazid plus SM and daily INH + PAS in domiciliary treatment.*

Lancet 1963, 5, 1078

30. TOMAN K. - *Dépistage et Chimiothérapie de la tuberculose. Questions et réponses.*

Masson, 1980, pag 141-146.

31. VOIGEMAN B.S., CRAIG W.A. - *Postantibiotic effects* (1985) citați de MacKenzie și Gould (1993)

32. VOGELMAN B., GUNDMUNSSON S., IEGGET J., TURNIDGE I., EBERT S., CRAIG W.A. - *Correlation of antimicrobial pharmacokinetic's parameters with therapeutic efficacy in an animal model.*

Journal of Infections Diseases, 1988, 158, 831-47.

33. WILSON D.A., ROBINSON G.N. - *The recovery period following exposure of bacteria to penicillins.*

Chemotherapy, 1979, 25, 14-22

34. WINSTANLEY T.G., HASTINGS J.G.M. - *Penicillin - aminoglycoside synergy and postantibiotic effect for enterococci.*

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1989, 23, 189-99

35. WHO / TUB / 91.161 - *Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in national tuberculosis programmes.*

## REZUMAT

Efectul postantibiotic (EPA) este definit prin întârzierea replicării bacteriilor după expuneri de scurtă durată la antibiotice. EPA a fost evidențiat "in vitro" și "in vivo" la numeroase specii microbiene (bacterii și fungi) pentru aproape toate antibioticele.

Concentrația antibioticului și durata expunerii sunt principalii factori care determină EPA. Magnitudinea EPA este diferită în funcție de combinația germen/antibiotic.

În cursul EPA, morfologia, metabolismul, virulența și susceptibilitatea microbilor față de apărarea organismului gazdă pot fi semnificativ alterate, iar efectul bactericid al unor noi expuneri redus.

În domeniul chimioterapiei infecțiilor umane EPA a constituit baza experimentală a administrării "discontinuu" sau "intermitent" a antibioticelor, modalitate devenită uzuală în tratamentul tuberculozei dar, deocamdată, încă puțin răspândită în cel al altor infecții.

**Cuvinte cheie:** efect postantibiotic "in vivo", "in vitro", mecanisme de producere, implicații clinice, tuberculoză, alte infecții.