

ANTIBIOTICODINAMIA ȘI IMPLICAȚIILE EI TERAPEUTICE

Elisabeta Benea*, V. Benea**

REZUMAT

Eficacitatea antibioticoterapiei este rezultatul interacțiunii unor parametri multipli. În ultimii ani s-a acordat o atenție deosebită evaluării farmacologice a antibioticelor, rezultatele obținute contribuind la optimizarea schemei terapeutice. Prin integrarea proprietăților bacteriologice in vitro cu cele farmacocinetice in vivo s-a reușit o abordare farmacocinetică a evaluării antibioticoterapiei. Au fost propuși parametri farmacocinetici care permit aprecierea eficacității. Dintre aceștia, puterea bactericidă și efectul postantibiotic sunt larg utilizați în practica medicală.

Cuvinte cheie: antibiotice, farmacocinetică, optimizarea schemei terapeutice.

ABSTRACT

Pharmacokinetics of antibiotics and clinical applications

When antimicrobial agents are administered for treatment of infections, determination of the outcome is a function of multiple variables. Pharmacokinetics evaluation of antimicrobial agents has received increased attention in recent years because these evaluations have led to the optimisation of dosage regimens. Integration of bacteriologic properties in vitro with in vivo pharmacokinetics has led to the definition of a pharmacodynamic approach to antibiotic evaluation. Pharmacokinetics parameters which reproducibly predict efficacy have been proposed. Bacterial killing and postantibiotic effect are examples of parameters widely used to define the rationale for pharmacodynamic applications in clinical practice.

Key words: antibiotics, pharmacokinetics, dosage regimen optimisation.

Instituirea unei antibioticoterapii implică alegerea antibioticului cel mai eficient și stabilirea unei scheme terapeutice adecvate. Până în prezent, aceste două acte esențiale nu au fost separate și alegerea unui antibiotic, precum și a modalităților de administrare s-au bazat exclusiv pe cunoașterea activității antibacteriene a antibioticului ales și a câtorva parametri farmacocinetici.

Datele bacteriologice luate în considerare sunt antibiograma, concentrația minimă inhibitorie (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CMB), care devin valori de referință în compararea antibioticelor și selecționarea celor mai eficiente.

Parametrii farmacocinetici reținuți sunt concentrația plasmatică atinsă pentru o doză dată, rata de metabolizare și de eliminare din organism, timpul de semiviață (T50)-destinat calculării ritmului de administrare, biodisponibilitatea (când calea de administrare nu este cea intravenoasă).

Pe baza acestor date, relativ fixe, se stabilea schema terapeutică, singurul obiectiv fiind acela de a menține concentrațiile serice de antibiotic superioare CMI-ului bacteriei în cauză și inferioare concentrațiilor toxice. Această abordare s-a dovedit eficientă și ea continuă să fie aplicată în infecțiile mai puțin severe.

Progresele realizate în ultimii ani și dezvoltarea conceptelor de antibioticodinamie permit instituirea unui tratament cu antibiotice nu numai activ, dar și cu o eficiență clinică maximă.

Antibioticele se disting de alte clase de medicamente prin faptul că ținta lor farmacologică nu este organismul uman, ci bacteriile pe care le adăpostește. Acest fapt adaugă un grad de complexitate în analiza efectelor și multiplică factorii capabili să influențeze succesul terapeutic. Farmacodinamia are ca obiectiv integrarea activității antibacteriene a unui antibiotic și a proprietăților sale farmacocinetice, pentru a permite estimarea unor parametri care pot contribui la optimizarea tratamentului. În stadiul actual al cunoștințelor, acești parametri farmacodinamici sunt considerați ca indicatori suplimentari ai performanțelor unui antibiotic și ei sunt luați în considerare în alcătuirea unei scheme terapeutice.

1. Parametrii farmacocinetici utilizați în antibioticodinamie

Este necesară cunoașterea **concentrațiilor de antibiotic** disponibile pentru o acțiune farmacologică. Pentru a cunoaște cantitățile de antibiotic se apreciază **evoluția în timp a nivelurilor serice și tisulare**. Se ține seama de faptul că echilibrul între forma liberă de antibiotic din plasmă și cea din lichidul extracelular este atins rapid, prin difuziune pasivă, cu excepția câtorva situsuri „protejate”, unde penetrația antibioticelor se face prin transport activ (SNC, ochi, prostată). Bacteriile se dezvoltă frecvent în spațiul extracelular și uneori intracelular, motiv pentru care

* Elisabeta Benea, șef de secție, Spitalul clinic de Boli infecțioase Colentina, asistent universitar UMF Carol Davila - București

** Vasile Benea, medic primar, cercetător științific, Centrul Dermatovenerologic, București, Spitalul clinic de Dermatologie „Prof. Scarlat Longhin”

este important să se cunoască **gradul de penetrație intracelulară** a antibioticelor. Nu trebuie neglijat faptul că infecția tisulară se însoțește de o serie de procese inflamatorii, care pot crea o barieră între antibiotic și ținta sa sau pot inactiva parțial sau total antibioticul.

Este important să se cunoască **nivelul legării de proteinele plasmatiche**, pentru că doar forma liberă este activă din punct de vedere farmacologic. În principiu, o legare puternică de proteinele plasmatiche va antrena o slabă difuziune tisulară și o pierdere considerabilă a activității antibacteriene. Se știe că doar o legare superioară valorii de 90% are un impact clinic semnificativ. În plus, **proprietățile fizico-chimice** intrinseci ale moleculei (greutate moleculară, liposolubilitate) joacă un rol important, modulând efectul legării de proteinele plasmatiche.

Cunoașterea **clearance-ului și a timpului de semiviață (T50)** ale unui antibiotic sunt elemente de bază în stabilirea posologiei. T50 continuă să fie un parametru important în antibioticoterapie, deși, pe baza noilor cunoștințe despre modul de acțiune al antibioticelor, rolul său trebuie reconsiderat. Astfel, influența sa asupra ritmului de administrare este diferită pentru un aminoglicozid sau pentru o betalactamină.

2. Parametrii biologici utilizați în antibioticodinamie

2.1. Bacteriostaza

Un antibiotic este considerat bacteriostatic atunci când rezultatul acțiunii sale este o inhibiție a creșterii bacteriene, fără să se producă liza bacteriană. Parametri de bază care permit cuantificarea bacteriostazei sunt:

a) **concentrația minimă inhibitorie (CMI)**

b) **efectul postantibiotic (EPA)**. EPA corespunde inhibiției creșterii bacteriene după expunerea la concentrații de antibiotic superioare CMI-ului și persistenței acestei inhibiții, atunci când antibioticul nu mai este prezent în mediu. Mecanismul principal corespunde blocajului sintezei de proteine bacteriene și timpului necesar pentru reînceperea acestui proces. S-a evocat și persistența fixării antibioticului la nivelul țintei bacteriene, precum și rolul esențial jucat de leucocite care completează acțiunea antibioticului prin fagocitoză (efect leucocitar postantibiotic).

EPA este influențat de:

- concentrația de antibiotic;
- durata de expunere a bacteriei la antibiotic;
- mărimea inoculului bacterian;
- natura cuplului antibiotic-bacterie.

S-a demonstrat că betalactaminele nu produc EPA (sau foarte slab) față de bacilii gram-negativi. Imipenemul și meropenemul au un comportament original, determinând un EPA de aproximativ 4 ore pe *Enterobacter cloacae* și *Pseudomonas aeruginosa*. Toate aminoglicozidele prezintă un EPA important față de bacilii gram-negativi (mai important pe *Ps. aeruginosa*). Astfel, amikacina determină un EPA de 2 - 7 ore pe bacilii gram-negativi și de 1 - 4 ore pe stafilococii patogeni.

Fenomenul de rezistență adaptativă este responsabil de rezistență la efectul bactericid al unui antibiotic, după a doua administrare; a fost observat in vitro, în special pentru aminoglicozide și unele fluorchinolone. Se pare că,

după prima administrare a unui aminoglicozid, bacteriile expuse sunt capabile să-și reducă permeabilitatea pentru acesta, ceea ce va determina o creștere a CMI-ului (până la de 128 de ori CMI-ul inițial), cu reducerea bactericidiei și suprimarea EPA. Astfel, după o primă expunere a *Ps. aeruginosa* la amikacină, bacteria nu-și regăsește sensibilitatea inițială decât după o perioadă de aproximativ 9 ore.

Fenomenul rezistenței adaptative constituie un argument în favoarea mării intervalului dintre două administrări de aminoglicozide

2.2. Bactericidia

Un antibiotic este considerat bactericid atunci când determină moartea bacteriilor asupra cărora acționează. Acest fenomen poate fi apreciat prin:

a) determinarea **concentrației minime bactericide (CMB)**

b) studiul **cineticii bacteriene**, care permite aprecierea activității bactericide a unui antibiotic în funcție de doi factori esențiali: **timpul de contact** cu bacteria și **efectul concentrației de antibiotic asupra distrucției populației bacteriene**. Astfel, se disting două tipuri de antibiotice (**tabel I**):

- **antibiotice dependente de concentrație**, pentru care activitatea bactericidă este rapidă și crește proporțional cu concentrația de antibiotic (ex.: aminoglicozidele);
- **antibiotice dependente de timp**, pentru care activitatea bactericidă este lentă, observabilă de la o concentrație prag, apoi mai puțin influențată de creșterea concentrației, dar dependentă de timpul de expunere la antibiotic (ex.: betalactaminele).

Tabelul I Clasificarea antibioticelor

| Germe | „Timp-dependente“ | „Concentrație - dependente“ |
|----------------------|---|--|
| Bacili Gram-negativi | Betalactamine Tetraciline Cloramfenicol | Imipenem Aminoglicozide Fluorchinolone Polimixine |
| Coci Gram-pozitivi | Betalactamine Macrolide Glicopeptide | Aminoglicozide Polimixine |

3. Parametrii farmacodinamici derivați

Toți parametrii farmacodinamici și bacteriologici descriși anterior au fost asociați sub diverse forme, în scopul obținerii unor criterii farmacodinamice care să poată anticipa eficacitatea antibioticului și să permită optimizarea schemelor terapeutice (**figura 1**)

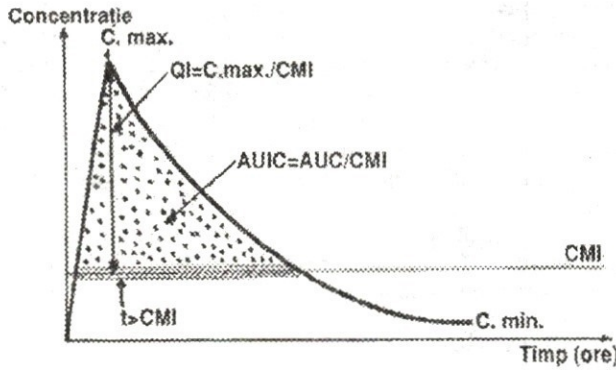


Fig. 1 - Parametrii farmacocinetici ai antibioticelor

3.1. Câtul inhibitor (QI) este definit ca raportul dintre concentrația de antibiotic in vivo la locul infecției și CMI-ul față de germenele în cauză. În practică se utilizează de obicei concentrația serică maximă a unui antibiotic, determinată la bolnavul tratat. ($QI = C \text{ max.}/CMI$). Cu cât raportul este mai crescut, cu atât eficacitatea antibioticului va fi mai importantă. Acest parametru nu ține însă cont de evoluția în timp a concentrațiilor de antibiotic.

3.2. Cinetica câtului inhibitor permite aprecierea activității potențiale a antibioticului in vivo deoarece evidențiază evoluția în timp a raportului dintre concentrațiile serice și CMI-ului germeului.

3.3. Indexul de intensitate (II) este un parametru derivat din câtul inhibitor. $II = (C. \text{ medie de antibiotic}/CMI\text{-ul germeului}) \times \text{timpul pentru care concentrația de antibiotic depășește } CMI_{90}$ a unei populații bacteriene. El este important mai ales pentru că introduce un alt parametru **perioada de timp pentru care concentrația de antibiotic rămâne superioară CMI-ului ($t > CMI$)**.

3.4. Aria de sub curba inhibitorie (AUC).

Raportul dintre aria de sub curba concentrației serice (AUC) de antibiotic liber și CMI-ul germeului ($AUC = AUC/CMI$) permite compararea activității potențiale a unor antibiotice (ex.: betalactamine și fluorochinolone), fiind un parametru predictiv al succesului terapeutic.

Determinarea parametrului permite prevenirea eșecului terapeutic, ameliorarea vitezei de eradicare a bacteriilor și previne apariția de mutante rezistente.

3.5. Puterea bactericidă a serului (PBS)

Studiul activității bactericide a diluțiilor progresive dintr-un ser de bolnav tratat cu antibiotice, față de tulpina bacteriană care a determinat infecția, prezintă avantajul că reflectă realitățile farmacocinetice și statusul imunitar al bolnavului. Acest parametru este utilizat mai ales pentru detectarea unui tratament inefficient.

4. Parametrii farmacocinetici ai unor familii de antibiotice și consecințele lor terapeutice

4.1. Aminoglicozidele

Studiile experimentale și clinice confirmă activitatea dependentă de concentrație a acestor antibiotice.

Atât concentrația maximă de antibiotic (C. max.) cât și aria de sub curba inhibitorie (AUC) sunt parametrii predictivi ai eficienței clinice. Există o corelație bine stabilită între valoarea QI și rata succesului clinic. Astfel, pentru un $QI < 2$ succesul terapeutic nu depășește 55%, iar pentru un $QI > 10$ succesul terapeutic atinge 90% în infecțiile cu bacili gram-negativi. În același timp un QI mare va preveni apariția mutantelor rezistente.

Toate aceste aspecte constituie argumente în favoarea tratamentelor cu doze unitare crescute, administrate la intervale mai largi de timp (figura 2).

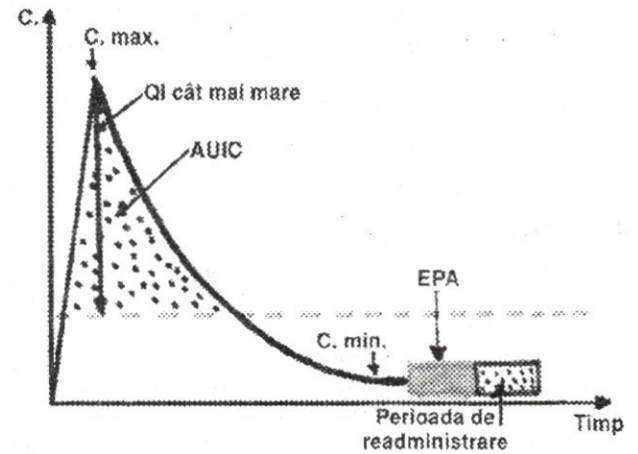


Fig. 2 - Reguli de bază pentru optimizarea ritmului de administrare a antibioticelor dependente de concentrație

În ceea ce privește toxicitatea, numeroase studii au arătat că aminoglicozidele sunt mai puțin toxice atunci când sunt administrate într-o singură doză zilnică. Penetrația aminoglicozidelor în celulele tubulare renale sau în cele ale urechii interne este saturabilă la concentrațiile serice observate clinic, astfel încât o posologie cu doze forte, la intervale de administrare foarte largi, este potențial mai puțin toxică. Concentrația maximă (C. max.) de aminoglicozid este un parametru de eficacitate, iar C. minimă un indicator al gradului de acumulare și, deci, a riscului de toxicitate.

Pentru aminoglicozide (cu o doză zilnică constantă) se recomandă să se spațieze administrările, trecând de la 3 la 2 și uneori la o singură doză zilnică, pentru a diminua toxicitatea și a crește eficiența tratamentului în infecțiile cu bacili gram-negativi, la bolnavii imunocompetenți. În unele cazuri (neutropenici, infecții severe cu pirocianic sau cu serratia, infecții cu coci gram-pozitivi) pare prudent să se păstreze două administrări zilnice.

4.2. Betalactaminele

Aceste antibiotice au un efect bactericid dependent de timp. Studiile experimentale efectuate în infecțiile cu bacili gram-negativi au demonstrat importanța administrării frecvente, chiar în perfuzie continuă, pentru creșterea eficacității terapeutice, confirmându-se avantajul menținerii cât mai mult timp posibil a concentrațiilor unui antibiotic timp - dependent deasupra CMI-ului.

În cazul acestor antibiotice s-a evidențiat reluarea creșterii bacteriene imediat după ce concentrația serică scade sub CMI. Doar imipenemul reprezintă un EPA important pe piocianic, fapt care permite (cel puțin teoretic) creșterea intervalului dintre două administrări fără a reduce eficiența clinică.

Într-un tratament cu betalactamine, obiectivul principal este de a menține în focarul infecțios concentrațiile cu antibiotic deasupra CMI-ului cât mai mult timp posibil, fie prin administrări repetate, fie utilizând perfuzia continuă (figura 3). Ceftriaxona, având un T50 lung ($T50 > 6 - 8$ ore) se poate administra într-o singură priză zilnică.

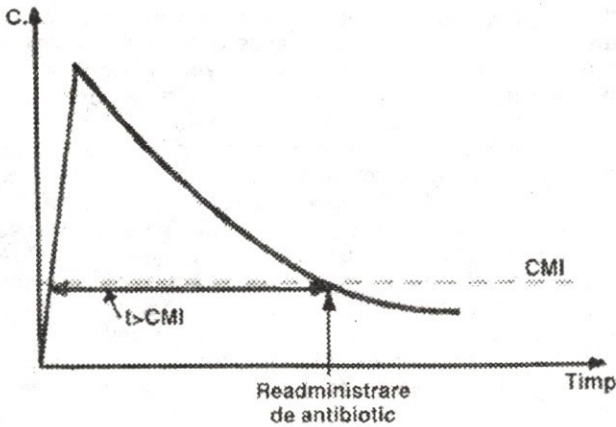


Fig. 3 - Reguli de bază pentru optimizarea ritmului de administrare a antibioticelor dependente de timp

4.3. Fluorchinolonele

Aceste antibiotice au o activitate dependentă de concentrație asupra bacililor gram-negativi; de asemenea, ele determină un EPA important.

Se apreciază că mai ales AUC se corelează cu eficiența clinică, cu rapiditatea eradicării bacteriene și cu prevenirea apariției de mutante rezistente.

În stadiul actual al cunoștințelor, ținând cont de activitatea bactericidă dependentă de concentrație și de existența unui EPA important, în infecțiile cu bacili gram-negativi se poate încerca administrarea unor doze crescute cu o spațiere importantă a intervalului dintre două administrări (de 24 ore). Totuși, timpul de semiviață ($T50$), care nu depășește 6 - 8 ore și un $QI < 10$ fac dificilă recomandarea unei terapii cu fluorchinolone în doză zilnică unică.

Deși noile concepte de antibiotocodinamie au modificat (parțial) atitudinea noastră în alegerea modului de administrare a antibioticelor, multe domenii rămân încă de explorat. Se speră ca în viitor, prin alegerea rațională a unei antibiototerapii „optimizate” să se obțină un câștig considerabil clinic și economic.

BIBLIOGRAFIE

1. GARRAFFE R.: La pharmacodynamie des antibiotiques: definition et applications cliniques potentielles. *La lettre de l'infectiologie*, 1995, Tome X, No. 3, 77 - 85
2. GERBER AU: L'effet post antibiotique: mise au point et perspectives sur la signification clinique. *Current opinion in Infectious Diseases*, 1993, 6: 751 - 757
3. DRUGEON HB.: L'amikacine en dose unique journaliere. Les arguments bacteriologiques. *Med. Mal. Infect.* 1993, 23: 5 - 13
4. Mc GRATH BJ., MARCHBAUKS CR., GILBERT D., DUDLEY MN.: In vitro post antibiotic effect following repeated exposure to imipenem, temafloxacin and tobramycin. *Antimicrobial Agents Chemother* 1993; 37: 1723 - 1725
5. SANFORD J.: Guide to Antimicrobial therapy, 1997
6. BARTTETT JG.: Pocket Book of Infectious Diseases Therapy. Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1996