

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC DE SCURTĂ DURATĂ ÎN ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

G. Popescu*, Cristina Popescu*

REZUMAT

Tratamentul antimicrobian clasic al endocarditei infecțioase avea o durată minimă de 4 săptămâni, considerată necesară pentru eradicarea acestui focar septic, greu sterilizabil. Actualmente argumente de ordin medical: reducerea riscului de apariție al efectelor adverse (cu o eficiență comparabilă a terapiei) și de ordin economic (reducerea costurilor tratamentului și spitalizării) sprijină utilizarea tratamentului antibiotic cu durata de numai 2 săptămâni; această alternativă este realizabilă numai în anumite situații, a căror selecție este prezentată în lucrare.

Cuvinte cheie: endocardită infecțioasă, terapie antibiotică, durata terapiei

Marea diversitate etiologică a endocarditei infecțioase alături de opțiunile diferite ale școlilor medicale au determinat acumularea unei varietăți impresionante de scheme de terapie antibiotică; între cele câteva elemente constante ale acestora, ridicate la rang de principii, pare foarte clar stabilită **necesitatea unei durate a tratamentului de cel puțin 4 săptămâni.**

O asemenea atitudine se justifică prin asanarea lentă a unor focare infecțioase, atât a celui endocardic, cât și a eventualelor localizări perivalvulare sau osoase (se postula astfel diferența de minimum 2 săptămâni între durata terapiei infecțiilor sistemice, cu și fără aceste determinări septice); în privința endocardului, dificultățile de sterilizare sunt cauzate de:

- insuficiența răspunsului imun celular, accesul fagocitelor în interiorul rețelei de fibrină în care se dezvoltă coloniile bacteriene fiind extrem de redus;

- diminuarea metabolismului bacterian datorită densității mari a germenilor și a consecutiviei concurente pentru elementele «de construcție» (de exemplu: L-alanina), situație în care efectul antibioticilor active în faza de multiplicare bacteriană este mult limitat;

- penetrarea slabă a unor antibiotice în vegetații; studii radioizotopice arată diferențe importante în difuzia în interiorul vegetațiilor:

- concentrare la periferia vegetației, fără pătrundere în interiorul acesteia (ex. teicoplanina)
- difuzie progresiv diminuată în interiorul vegetației (ex. ceftriaxona)
- difuzie omogenă în întreaga vegetație (ex. ciprofloxacina).

Opinii recente aderă însă la o nouă perspectivă asupra acestui domeniu, propunând stabilirea unor circumstanțe în care principiul anterior menționat nu se mai aplică, **durata tratamentului în aceste situații fiind de numai 14 zile.**

ABSTRACT

Infectious endocarditis. Short-course antibiotic therapy

Classical, 4 weeks is the minimal course of antimicrobial therapy for infectious endocarditis, consequence of difficulties in penetration into vegetations. However, actually same medical and economical arguments - diminution of side-effects risks (with a comparable efficiency) and diminution of costs (for therapy and hospitalisation) - sustains short-course of therapy (2 weeks); this alternative is feasible in some selected patients, which are detailed in the article.

Key words: infectious endocarditis, antibiotic therapy, course of therapy

Argumentarea terapiei de scurtă durată

O asemenea atitudine este justificabilă din mai multe puncte de vedere:

1. **Economic** - scurtarea duratei terapiei reduce costul acesteia deoarece se recurge la aceleași antibiotice, cu aceleași doze și ritm de administrare ca și în schemele clasice; consecutiv sunt reduse și costurile legate de spitalizarea pacienților (altele decât cele ale medicației), în condițiile în care tratamentul ambulator al endocarditei constituie încă excepția de la regulă.

Mai mult, scurtarea duratei tratamentului și a spitalizării va permite diminuarea pierderilor materiale mai mari sau mai mici ale pacienților, care intrerup o activitate profesională (în raport cu sistemul de protecție socială al țării respective).

2. Medical

a. **Toxicitate** - administrarea de antibiotice pe o perioadă mai redusă de timp permite diminuarea ratei de apariție a unor efecte adverse legate de acestea:

- hipersensibilizare - sugerată de reapariția febrei, apariția unui rash, eozinofilie
- toxicitate propriu-zisă - corelată cu reapariția febrei, afectarea progresivă a funcției renale, apariția unei neutropenii...
- incidente legate de modul de administrare - flebite ale venelor catetrizate asociind persistența/reapariția febrei

b. **Eficiența terapeutică** - este admis de mai multă vreme că o terapie antibiotică adecvată realizează negativarea hemoculturilor în 3 - 4 zile și sterilizarea vegetațiilor endocardice în 10 - 14 zile [1]; cu toate acestea, durata tratamentului nu coboară sub 4 săptămâni, argumentele menținerii acestui principiu fiind necesitatea asanării și a altor focare septice în care difuzia antibiotică este redusă

*Dr. Gabriel Popescu, asistent universitar, Dr. Cristina Popescu, asistent universitar UMF "Carol Davila", Clinica I Boli Infecțioase Colentina

precum și absența unor studii statistice care să probeze eficiența unor scheme de mai scurtă durată și în privința prevenirii riscului de recidivă a infecției.

Începând din 1994 mai multe studii efectuate asupra unor pacienți cu endocardită infecțioasă au arătat:

- absența unei diferențe semnificative statistic între eficiența tratamentului cu durată de 2 și respectiv 4 săptămâni în termeni de vindecare (microbiologică) [2 - 4]
- o pondere asemănătoare a recrudescențelor infecțioase pe parcursul unei perioade de supraveghere de 3 luni de la momentul externării pacientului [4].

Situațiile în care se poate aplica tratamentul de scurtă durată

Această reducere a duratei terapiei antibiotice este deocamdată recomandată doar în anumite circumstanțe, în care motivațiile unei perioade mai lungi de tratament nu se susțin:

- germeni foarte sensibili la unele antibiotice care au efect bactericid și o bună penetrare în vegetații;
- absența de focare septice mai greu de sterilizat decât cel endocardic.

Detalierea acestor principii conduce la rezultate asemănătoare în privința situațiilor clinice în care poate fi redusă durata terapiei, atât American Heart Association (în recomandările pe care le-a făcut în 1995) [5] cât și British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) care publică în 1998 actuala sa poziție în privința endocarditei [6]:

- absența tromboembolismului pulmonar/embolii sistemice
- vegetație de dimensiuni reduse (<20 mm respectiv < 5 mm)
- răspuns favorabil clinic (afebril, apetent, stare generală bună) și bacteriologic (negativarea hemoculturilor) rapid (în primele 4 zile, respectiv 7 zile)
- absența unei modificări cardiace importante (insuficiența cardiocirculatorie, insuficiența aortică acută, tulburări de conducere)

la care grupul britanic adaugă:

- endocardita pe valva nativă iar cel american;
- absența insuficienței renale și a focarelor septice secundare.

În ceea ce privește etiologiile pentru care se poate reduce durata terapiei părerile sunt divergente:

- AHA o acreditează pentru stafilococul metilinosensibil în cazul afectării cordului drept [5]:

Nafcilin (la câte 4 ore) 12 g/zi i.v. + Gentamicină (la câte 8 ore) 3 mg/kg/zi

- BSAC o recomandă pentru tulpinile de streptococi foarte sensibile la penicilină (dintre S, viridans și S. bovis) [6]:

Penicilina G (la câte 4 ore) 18 MU/zi + Gentamicină (la câte 12 ore) 160 mg/zi.

Această diferență de poziție în privința factorului etiologic poate fi explicată de ponderea mai mare a unui anumit germen în cadrul sindromului endocarditic într-o anumită zonă:

- frecvența mai mare a endocarditei stafilococice pe cord drept în SUA, datorită unei practici medicale mai agresive și a unei populații mai numeroase de toxicomani cu droguri de administrare intravenoasă;
- frecvența încă mare a endocarditei streptococice în Marea Britanie - aprox. 40% [6]; în plus, în SUA se recomandă ca tratamentul endocarditei cu streptococi foarte sensibili la penicilină să se efectueze ambulatoriu, cu ceftriaxonă în monoterapie, ceea ce impune menținerea duratei convenționale de 4 săptămâni (probleme de difuzibilitate în vegetație și absența sinergiei cu un aminoglicozid).

Concluzii

Fără a putea neglija efectul de supraapreciere a ceea ce reprezintă noul într-un anumit domeniu, merită a fi reținută alternativa de tratament de 2 săptămâni în endocardită, pentru anumite circumstanțe, deocamdată destul de limitate; studii ulterioare ar putea lărgi sfera acestor indicații.

Acreditarea acestei atitudini nu impune însă renunțarea la durata convențională a terapiei, alegerea finală rămânând pentru fiecare caz în parte în sarcina clinicianului.

BIBLIOGRAFIE

1. **Mandell, Douglas, Bennett's:** Principles and practice of infectious disease, 1995, Ed. Churchill Livingstone, pp. 740 - 773
2. **Ribera E., Gomez-Jimenez J. et col.:** Effectiveness of cloxacilin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided Staphylococcus aureus endocarditis. A randomized, controlled trial, in *Annals of Internal Medicine*, 125, nr. 12, 1996, pp. 969 - 974.
3. **Di Nubile M.J.:** Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by staphylococcus aureus in injection drug users, in *Annals of Internal Medicine*, 121, 1994, p.873
4. **Kaye D.:** Treatment of infective endocarditis, in *Annals of Internal Medicine*, 124, nr. 6, 1996, pp. 606 - 608
5. **Wilson WR et col.:** Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. *American Heart Association, in JAMA*, 274, 1995, pp. 1706 - 1713
6. *** - Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, in *Heart*, 79, nr. 2, 1998, pp. 207 - 210.