

AMOXICILINA/ACID CLAVULANIC ÎN TERAPIA ANTIINFEȚIOASĂ. CERCETĂRI DE LABORATOR ȘI STUDIU DE EFICIENȚĂ CLINICĂ

A. Streinu-Cercel*, Elisabeta Benea**, Andreea Apostol***, M. Angelescu****

REZUMAT

Amoxicilina/acid clavulanic, antibiotic bactericid betalactamic (Amoksiklav® de uz parenteral și Amoksiklav® 2X de uz oral) are indicație de elecție în instituirea tratamentului în următoarele situații:

- Infecții de tract respirator superior (sinuzite acute și cronice, otite acute și cronice, abces peritonsilar) și infecții de tract respirator inferior (bronșite cronice, pneumonii); infecții de tract urinar și ginecologice; gonoree și șancru moale; mușcăături de animale; infecții ale pielii și ale țesuturilor moi; infecții ale osului și articulațiilor; infecții odontogenice;

- Tratamentul infecțiilor mixte cauzate de microorganisme gram pozitive și gram negative, aerobe și anaerobe: otite și sinuzite cronice, abcese periamigdalene, abcese mamare, pneumonie de aspirație, peritonite, colangite, complicații postoperatorii intraabdominale.

Amoksiklav® este necesar atât în infecțiile grave spitalizate, cât și în cele ambulatorii, tratate de medicii de familie cu formele de uz oral.

Cuvinte cheie: amoxicilina/acid clavulanic (Amoksiklav®), terapie antiinfecțioasă.

ABSTRACT

Amoxicilina/acid clavulanic in antiinfections therapy

Amoxicilina/acid clavulanic, bactericidal betalactam antibiotic is indicated first choice in initiating treatment of the following situation:

- infections of upper airways (acute and chronic sinusitis, acute and chronic otitis); infections of inferior airways (chronic bronchitis and gynecological tract infections gonorrea; animal bites; skin and soft tissues infections; bones and joints infections;

- treatment of associations infectious caused by gram positive and gram negative microorganisms, aerobe and anaerobe: chronic otitis and sinusitis, mamary absces; aspiration pneumonias, peritonitis, postoperative intrabdominal complications. Amoksiklav is necessary for several acquired hospital infections and also for ambulatory infections; these are treated by family physicians. With orally forms.

Key words: amoxicilina/acid clavulanic (Amoksiklav®), antiinfections therapy.

1. Date generale

Amoksiklav® este denumirea comercială a combinației amoxicilină + acid clavulanic (DCI) sau coamoxiclav (DCI, folosită în SUA). Coamoxiclav este o beta-lactamină, cei doi componenți aparținând familiei penicinelor.

1.1 Amoxicilina

Amoxicilina este o aminopenicilina (penicilina A), analog al ampicilinei (derivat p-hidroxiampicilina). Datorită unor proprietăți farmacocinetice avantajoase (rezorbție orală mai bună, niveluri sangvine înalte la doze mici, difuziune superioară în secrețiile bronșice, $T_{1/2}$ 2-3 ore etc.), astăzi amoxicilina este preferată ampicilinei, mai ales în tratamentele orale.

Spectrul antimicrobial inițial al amoxicilinei era larg, cuprinzând numeroase bacterii gram pozitive și gram negative, aerobe și anaerobe ca: stafilococi, streptococi, pneumococi, enterococi fecali, gonococi, meningococi, Moraxella, H. influenzae, H. pylori, Listeria, clostridii (exceptând Cl. difficile), Shigella, Salmonella, E. coli, P. mirabilis și anaerobi variați (exceptând Bacteroides fragilis).

Din păcate, în ultimii 15 ani, amoxicilina, ca și multe alte betalactamine vechi și noi, și-a restrâns mult eficacitatea terapeutică, fapt datorat apariției de tulpini bacteriene rezistente, secretoare de betalactamaze.

Secreția de betalactamaze condiționează decisiv apariția de mutante bacteriene rezistente, mai ales față de familia penicinelor. Clasificarea numeroaselor betalactamaze bacteriene este schematizată în **fig. 1**.

*Dr. Adrian Streinu-Cercel, medic primar șef de secție, Director al Institutului de Boli Infecțioase „Prof.dr. Matei Balș”

**Dr. Otilia-Elisabeta Benea, medic primar șef de secție la Institutul de Boli Infecțioase „Prof.dr. Matei Balș”, șef de lucrări la UMF „Carol Davila”, București

***Dr. Andreea Apostol, medic rezident, doctorand

****Prof.dr. Mircea Angelescu, prof.consultant la Catedra de Boli Infecțioase Colentina, UMF „Carol Davila”, București

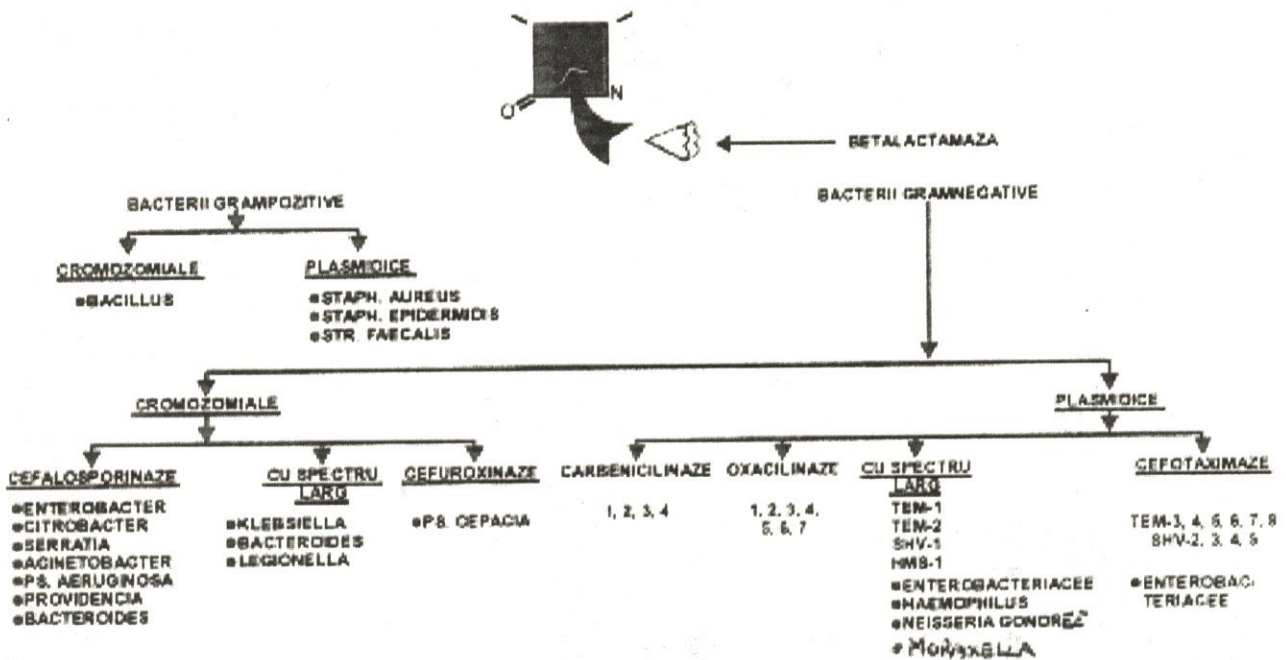
BETALACTAMAZE BACTERIENE

Fig. 1 - Clasificarea betalactamazelor bacteriene

1.2. Acidul clavulanic

Acidul clavulanic, cel de-al doilea component al coamoxiclav, face parte din grupul inhibitorilor de betalactamaze.

Inhibitorii de betalactamaze (IBL) sunt o clasa de betalactamine sintetizată în urmă cu 15 ani, cu acțiune intrinsecă antibacteriană minoră, dar care reacționează preferențial și inhibă ireversibil betalactamazele bacteriene. Principalii IBL sunt acidul clavulanic, sulbactamul și tazobactamul. În practică, IBL sunt asociate în același produs (comprimate, suspensie, flacoane și fiole) cu alte betalactamine, spre exemplu: amoxicilina + acid clavulanic (co-amoxiclav, Amoksiklav®); ampicilina + sulbactam; ticarcilina + acid clavulanic; piperacilina + tazobactam etc.

1.3. Amoxicilina/acid clavulanic

Amoksiklav® (Lek, Slovenia) este denumirea comercială a produsului amoxicilina + acid clavulanic, având DCI coamoxiclav (SUA) și amoxi/clav (în Europa). Antibioticul conține amoxicilina trihidrat și clavulanat de potasiu în proporție de 4/1, 5/1 sau 7/1.

Coamoxiclav are efect bactericid, acționând în faza de multiplicare logaritmică a bacteriilor, prin inhibiția peretelui celular. Ținta amoxicilinei este membrana citoplasmatică, unde se leagă de PBP, utilizate ca substrat pentru transpeptidaze care servesc la sinteza peptoglicanului; de asemenea, se leagă și de autolizine, determinând în final

distrugerea bacteriei.

Spectrul antibacterian cuprinde bacterii uzual sensibile la amoxicilină, precum și bacterii rezistente, producătoare de betalactamaze care sunt anihilate de acidul clavulanic. Amoxicilina „protejată de acidul clavulanic își extinde spectrul pe numeroase bacterii betalactamazo-pozitive”. Coamoxiclav, *in vitro* și *in vivo* este activ pe următoarele bacterii:

- Gram pozitive aerobe (S. pneumoniae, S. pyogenes, S. viridans, S. bovis, S. aureus, S. epidermidis, Listeria spp., Enterococcus spp.);
- Gram negative aerobe (H. influenzae, Moraxella catarrhalis, E. coli, Proteus spp., Klebsiella spp., N. gonorrhoeae, N. meningitidis, Pasteurella multocida, Shigella spp., Salmonella spp., H. pylori);
- Anaerobe (Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Clostridium spp., Bacteroides spp., Actinomyces israelii).

Coamoxiclav nu este activ pe Pseudomonas spp. (piocianic), Mycoplasma spp., Chlamidia spp., stafilococ metilciclinorezistent, Cl. difficile, E. fecium.

În ultimii ani s-a raportat apariția de tulpini rezistente la coamoxiclav, în special în rândul enterobacteriaceelor, Shigella spp. și Salmonella spp. (în 5-10% din tulpinile testate).

În fig. 2 este schematizat mecanismul prin care acidul clavulanic acționează ca „partener de sacrificiu”, combinându-se ireversibil cu betalactamaza inactivatoare, protejând astfel amoxicilina.

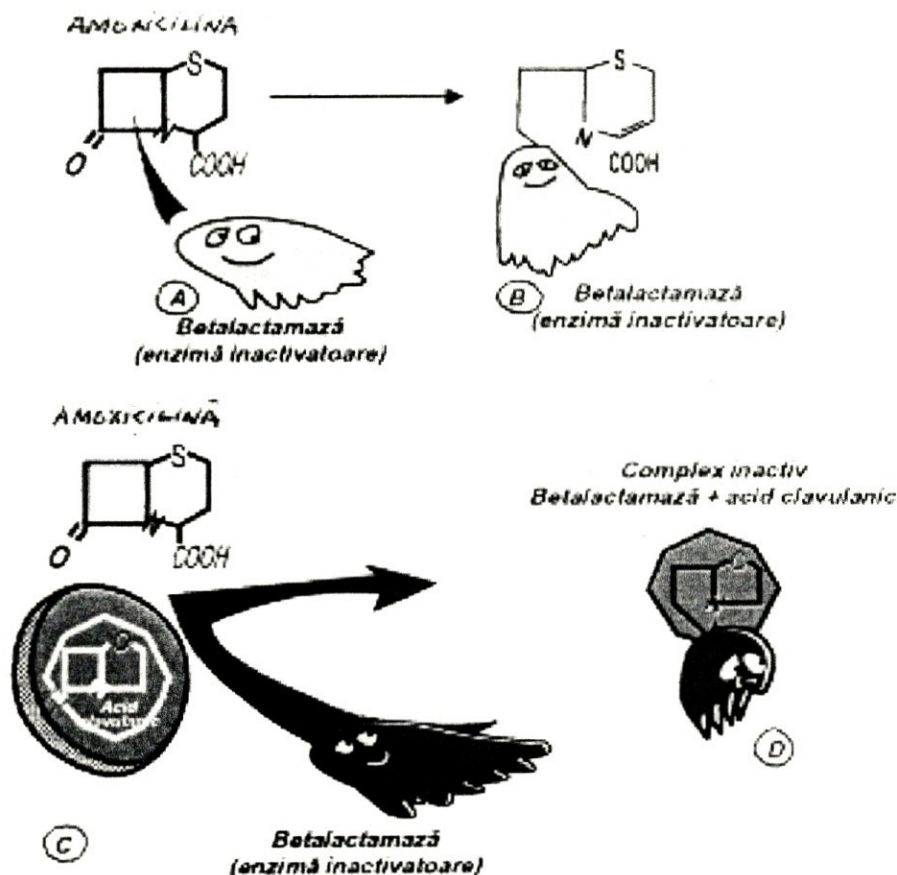


Fig. 2 - Mecanismul de acțiune al inhibitorilor de betalactamaze
A - enzima inactivatoare a bacteriilor (betalactamaza) "atacă" legătura amidică (betalactamică) a amoxicilinei;
B - betalactamaza desface legătura amidică, inactivând antibioticul;
C - antibioticul este asociat cu acidul clavulanic, inhibitor de betalactamază, comportându-se ca un partener "sinucigaș";
D - acidul clavulanic se "combină" cu betalactamaza, formând un complex inactiv, incapabil să mai desfacă legătura betalactamică, deci să anuleze activitatea antimicrobiană a amoxicilinei.

2. Cercetări personale

În Institutul de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș” a fost efectuat un studiu clinic și de laborator având ca scop aprecierea activității antibacteriene, precum și a eficienței terapeutice a combinației amoxicilina + acid clavulanic (Amoksiklav®) comparativ cu alte betalactamine noi și anume: azlocilina, ampicilina/sulbactam, cefoperazona, cefamandol, cefuroxim, ceftriaxon, ceftazidima, cefoperazona, imipinem și aztreonam. Cercetarea are 2 secțiuni principale:

- de laborator (chimiosensibilitate și rezistență);
- studiul clinic privind eficiența terapeutică.

2.1. Cercetarea de laborator

Aprecierea activității antibacteriene a betalactaminelor studiate s-a făcut pe 2680 tulpini bacteriene izolate de la bolnavii internați în Institutul de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș” în perioada 1 ian. 1990 - 31 dec. 1997. Tulpinile izolate proveneau din diverse produse patologice (hemoculturi, uroculturi, coproculturi, sputa, LCR și altele).

Concentrațiile minime inhibitorii au fost determinate prin tehnica diluțiilor binare în mediu lichid. Pentru verificarea corectitudinii tehnicii s-a folosit controlul microbiologic utilizând tulpini de referință cu CMI constantă și cunoscută. Pentru anumite betalactamine s-a folosit tehnica antibiogrammei difuzimetrice (metoda comparativă Balș). Aprecierea sensibilității tulpinilor testate la betalactaminele studiate s-a făcut în conformitate cu indicațiile standard internaționale.

Pentru aprecierea evoluției în timp a rezistenței germenilor față de betalactaminele studiate s-au comparat nivelurile de rezistență găsite în studiu cu cele ale germenilor izolați în clinica în perioada 1 ian. 1998 - 31 aug. 1999; chimiosensibilitatea acestora a fost apreciată prin metoda antibiogrammei difuzimetrice clasice.

În tabelul 1 apar germeii testați prin antibiogramă, iar în tabelul 2 sunt înfățișate produsele patologice din care au fost cultivați și izolați.

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

Tabelul 1 Tulpinile bacteriene testate

Tulpina bacteriană	N	%
Streptococcus pyogenes	24	0,90
Staphylococcus aureus (penicilino-sensibil)	60	2,24
Staphylococcus aureus (penicilino-rezistent)	500	18,67
Enterococcus faecalis	162	6,04
Streptococcus pneumoniae	76	2,84
Neisseria meningitidis	20	0,75
E. coli	438	16,34
Shigella spp.	134	5
Salmonella spp.	148	5,52
Proteus spp.	238	8,88
Ps. aeruginosa	294	10,97
Klebsiella pneumoniae	312	11,64
Enterobacter spp.	238	8,88
Acinetobacter baumannii	36	1,34
Total	2680	100

Tabelul 2 Proveniența tulpinilor testate

Produse patologice	N	%
Hemocultura	194	7,24
Urocultura	727	27,13
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 secreții patologice	259	9,67

Tabelul 3 Chimiosensibilitatea la amoxicilina/acid clavulanic (Amoksiklav®)

TULPINA	Nr. 340	Sensibilitatea la amoxicilina		Sensibilitatea la Amoksiklav®				Valori ale CMI*
				Tulpini cu CMI = 4 µg/ml		Tulpini cu CMI = 4 µg/ml		
				N	%	N	%	
Str. pyogenes	24	24	100	24	100	-	-	0,06-0,12
Staph. aureus	54	8	14,81	48	88,89	6	11,11	0,5-1
E. faecalis	34	30	88,24	30	88,24	4	11,76	1-2
Str. pneumoniae	30	30	100	30	100	-	-	0,06-0,12
N. meningitidis	20	20	100	20	100	-	-	0,03-0,06
E. coli	44	16	36,37	39	88,64	5	11,36	1-2
Shigella spp.	24	12	50	21	87,50	3	12,50	0,5-1
Salmonella spp.	24	12	50	22	91,67	2	8,33	0,5-1
Proteus mirabilis	24	12	50	21	87,50	3	12,50	0,5-1
Ps. aeruginosa	24	2	8,33	2	8,33	22	91,67	8
Klebsiella pneumoniae	38	14	36,84	34	89,47	4	10,53	2-4

*Valori ale CMI obținute la tulpinile sensibile

Amoxicilina are o activitate redusă asupra bacililor gram negativi (36,84% pentru Klebsiella; 36,36% pentru E. coli; 50% pentru Shigella, Proteus și Salmonella) și este lipsită de acțiune pe piocianic (8,33%) și pe stafilococul auriu (14,81%). Asocierea acidului clavulanic ameliorează spectrul antibacterian; amoxicilina/acid clavulanic este activă asupra bacililor gram negativi (87,5% pentru Proteus și Shigella; 88,64% pentru E. coli; 89,47% pentru Klebsiella și 91,67% pentru Salmonella) cu excepția piocianicului (8,33%). Este activă și pe stafilococul auriu producător de penicilază (88,88%) păstrând activitatea foarte bună a amoxicilinei asupra pneumococului, streptococului de grup A, meningococului și enterococului.

2.1.2. Chimiosensibilitatea la Amoksiklav®, comparativ cu alte betalactamine

Din tabelul 4 se constată că Amoksiklav® este antibiotic de primă alegere pe germenii sensibili, comparativ cu alte betalactamine, imipenemul rămânând antibiotic „de rezerva”.

Din tabelul 1 se constată că nu au fost testate tulpini de Hemophilus influenzae, Moraxella sau Bacteroides spp. (de regula sensibile la Amoksiklav®) datorită lipsei de mijloace tehnice adecvate ale laboratorului Institutului. Pentru acești germeni, la indicațiile clinice în tratamentele empirice s-au folosit date din literatura medicală recentă.

2.1.1. Chimiosensibilitatea la Amoksiklav®

Activitatea antibacteriană (tabel 3) 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 amoxicilina.

2.1.3. Evoluția rezistenței bacteriene la Amoksiklav®

Începând din anul 1997 s-a constatat o creștere a numărului de tulpini bacteriene cu rezistență dobândită față de betalactaminele noi incluse în studiu. Aceasta rezistență s-a dovedit variabilă atât în funcție de specia bacteriană, cât și de betalactamina testată prin antibiograma difuzimetrică comparativă tip Balș. Pentru a aprecia evoluția rezistenței la Amoksiklav® s-a efectuat un studiu comparativ între tulpinile izolate între 1989 și 1998 (vezi rezultatele în tabelul 5) și un număr de 2098 de tulpini bacteriene izolate între 1998-1999. Rezultatele comparative apar în tabelul 5.

Comparând rezultatele studiului de bază 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.

Tabelul 4

Chimiosensibilitatea la Amoksiklav®,
comparativ cu alte 8 betalactamine „noi”

TULPINA	BETALACTAMINA									
	AZL	A/C	CZ	CM	CF	CT	CD	CP	IM	AZT
Str. pyogenes	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Staph. aureus – pr.	33,3	88,9	84	82,5	84	67,5	58,3	62,5	95	-
Staph. aureus – ps.	-	-	90	-	-	-	-	-	-	-
E. faecalis	78,6	88,2	0	0	0	0	-	-	85,7	0
Str. pneumoniae	100	100	-	-	-	100	-	-	100	-
N. meningitidis	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-
E. 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
Acinetobacter	-	-	-	-	-	-	-	-	88,9	-

AZL = azlocilina, A/C = amoxicilina/acid clavulanic, CZ = cefazolina, CM = cefamandola, CF = cefuroxima, CT = ceftriaxona, CD = ceftazidima, CP = cefoperazona, IM = imipenem, AZT = aztreonam

Tabelul 5

Evoluția rezistenței la Amoksiklav®

Tulpini	1998-1999		1990-1997	P
	Tulpini n-2098	Rezistența %	Rezistența Tulpini n-2680	
Staph. aureus	372	18,82	11,11	NS
E. faecalis	225	17,33	11,76	NS
E. coli	792	32,07	11,36	P < 0,01
Shigella spp.	60	30	12,5	P < 0,01
Salmonella spp.	117	28,21	8,33	P < 0,01
Proteus spp.	192	32,29	12,5	NS (p < 0,4)
Klebsiella spp.	84	26,19	10,53	NS (p < 0,4)
Enterobacter	256	34,76	-	-

2.1.4. Niveluri serice și urinare de amoxicilină/
acid clavulanic

La 26 bolnavi s-au determinat nivelurile serice și urinare de Amoksiklav® după administrarea i.v. a unei doze unice de 1,2 g. Rezultatele medii obținute sunt prezentate în **tabelele 6 și 7**.

Tabelul 6 Nivelurile serice medii
de amoxicilina

Niveluri amoxicilina (Amoksiklav® 1,2 g i.v., doza unica)	N	Valori medii (mg/l)		
		15 min.	1h	3h
Serice	26	101,02	31,71	3,15
Urinare	26	-	-	3230,76

Tabelul 7 Nivelurile serice medii
de acid clavulanic

Niveluri ac. clavulanic (Amoksiklav® 1,2 g i.v., doza unica)	N	Valori medii (mg/l)		
		15 min.	1h	3h
Serice	26	25,84	10,15	2
Urinare	26	-	-	692,31

Rezultatele obținute arată că nivelurile serice de amoxicilina și acid clavulanic au valori maxime la 15 minute după administrare i.v. în bolus și că timp de 3 ore persistă valori semnificative. În urină sunt realizate concentrații foarte mari ale ambelor substanțe.

2.2. Studiul clinic privind eficiența
terapeutică

Studiul a fost realizat în perioada 1 ian. 1989 – 31 dec. 1998 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 tratament cu betalactamine noi, printre care și Amoksiklav® de uz parenteral, cât 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 determinată de agenți etiologici potențial sensibili la betalactamine.

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 bolnavii incluși în studiu s-a folosit metoda analizei retrospective (apelând la datele înregistrate în foile de observație); pentru majoritatea bolnavilor s-a folosit metoda analizei prospective, evaluând bolnavul la internare, pe parcursul spitalizării și apoi la externare.

Aprecierea eficacității terapeutice s-a făcut:

- clinic, prin examinare periodică și evaluare la încheierea tratamentului;
- bacteriologic, prin repetarea investigațiilor bacteriologice inițial pozitive.

Tabelul 8

Amoksiklav® de uz parenteral

Infecții	Cazuri N (%)	Forme severe N (%)	Etiologie precizata N (%)	Asocieri N (%)	Evoluție	
					Favorabil N (%)	Nefavorabil N (%)
SEPSIS	60 (9,77)	60 (100)	36 (60)	60 (100)	51 (85)	9 (15)
ENDOCARDITE	18 (20)	18 (100)	9 (50)	18 (100)	12 (66,67)	6 (33,33)
INF. RESPIRATORII	85 (14,68)	38 (44,71)	40 (47,06)	40 (47,06)	72 (84,71)	13 (15,3)
INF. INTRAABDOMINALE	55 (13,82)	20 (36,36)	9 (16,36)	19 (34,55)	47 (85,45)	8 (14,54)
INF. URINARE	60 (13,30)	45 (75)	60 (100)	-	54 (90,90)	6 (10)
INF. ORL	55 (36,18)	35 (63,64)	20 (36,36)	10 (18,18)	52 (94,55)	3 (5,45)
INF. GENITALE	38 (27,54)	26 (68,42)	-	23 (60,53)	36 (94,74)	2 (5,26)
INF. OSTEOARTICULARE	35 (23,18)	15 (42,86)	9 (25,71)	18 (51,43)	28 (80)	7 (20)
INF. CUTANATE	50 (22,73)	17 (34)	10 (20)	20 (40)	40 (80)	10 (20)
TOTAL	456	274	193	208	392	64
%	14,38	60,09	42,32	45,61	85,64	14,03

Din tabelul 8 reiese că eficacitatea terapeutică (evoluție favorabilă) globală la bolnavii tratați cu Amoksiklav® administrat parenteral a fost în proporție de 85,64%. Rezultatele favorabile (vindecare sau ameliorare clinică și/ sau bacteriologică), în funcție de tipurile de infecții au fost procentual în ordine descrescătoare: infecții genitale 94,74%, infecții ORL 94,55%, infecții urinare 90%, infecții intraabdominale 85,45%, sepsis 85%, infecții respiratorii inferioare 84,71%, infecții osteoarticulare 80%, infecții cutanate 80%, endocardite bacteriene 66,67%. Numai aproximativ 14% dintre bolnavii tratați cu Amoksiklav® au evoluat nefavorabil, în special cei cu infecții severe (endocardite,

bronhopneumonii, sepsis).

2.2.1.2. Amoksiklav® de administrare orală

A fost administrat la 120 de bolnavi (3,79%) cu infecții ușoare sau medii, determinând 85% rezultate favorabile (tabelul 9). A fost foarte eficient în infecțiile ORL (otita medie, sinuzita, 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, plagi provocate de muscatura de caine etc.) – peste 80% din cazurile tratate.

Tabelul 9

Amoksiklav® de uz oral

Infecții	Cazuri N (%)	Forme severe N (%)	Etiologie precizata N (%)	Asocieri N (%)	Evoluție	
					Favorabil N (%)	Nefavorabil N (%)
INF. RESPIRATORII	37 (50,11)	1 (2,70)	10 (27,03)	-	29 (78,38)	8 (21,62)
INF. URINARE	25 (48,07)	-	20 (80)	-	23 (92)	2 (8)
INF. ORL	25 (40,32)	1 (4)	4 (16)	-	23 (92)	2 (8)
INF. CUTANATE	33 (70,21)	-	12 (36,36)	-	27 (81,82)	6 (18,18)
TOTAL	120	2	46	-	102	18
%	3,78	0,17	38,33	-	85	15

2.2.2. Eficacitatea terapeutică Amoksiklav® comparativ cu alte betalactamine

În tabelul 10 este prezentată eficiența terapeutică (globală), pe toate infecțiile tratate cu Amoksiklav® comparativ cu alte 10 betalactamine. Din tabel reiese că răspunsul terapeutic favorabil (vindecare sau ameliorare) a fost, pentru fiecare betalactamina, în următoarele proporții:

- între 90% și 85% amoxicilina/acid clavulanic (i.v. și oral), imipenem, ceftriaxona și ceftazidima;
- între 85% și 80% cefoperazona, ampicilina/sulbactam, aztreonam;
- între 80% și 75% cefuroxim, cefazolin, cefamandol;
- 63% azlocilina.

Tabelul 10

Eficiența terapeutică globală

BETALACTAMINA	CAZURI		EFICIENȚA TERAPEUTICĂ	
	N	%	N	%
AZLOCILINA	180	5,67	113	62,78
AMOKSIKLAV®	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
AMOKSIKLAV® PER OS	120	3,78	102	85

3. Considerații finale

Amoksiklav® este un antibiotic betalactamic bactericid, activ pe bacterii gram pozitive și gram negative, aerobe și anaerobe, fiind eficient pe germeii secretori de betalactamaze.

Cercetarea personală și datele din literatură au arătat un spectru antibacterian larg. Studiul bacteriologic a demonstrat o chimiosensibilitate de 90-100% a streptococilor, pneumococului, stafilococilor meticilinosensibili, gonococului și meningococului, *H. influenzae*, *Moraxella*, *E. coli*, enterobacteriacee, *Shigella*, *Salmonella* și anaerobi, inclusiv *Bacteroides fragilis*.

Determinarea nivelurilor serice și urinare studiate au arătat concentrații înalte de Amoksiklav® eficiente terapeutic.

Cercetarea rezistenței față de Amoksiklav® după 1998, comparativ cu perioada 1989-1998 a arătat o creștere cu 10% a tulpinilor cu rezistență dobândită pentru *Shigella*, *Salmonella* și alte enterobacteriacee; în rest, apariția rezistenței față de celelalte bacterii a fost nesemnificativă statistic.

Cercetarea clinică întreprinsă de noi pe un număr mare de bolnavi a arătat o eficiență clinică favorabilă (vindecare, ameliorare) de peste 90% în infecțiile ORL, urinare și genitale, de peste 85% în infecțiile intraabdominale, sepsis, pneumonii, de peste 80% în infecțiile cutanate și osteoarticulare și doar 66% în endocardite.

Coroborând studiul nostru cu datele din literatură, concluzionăm că Amoksiklav® de uz parenteral și Amoksiklav® 2X de uz oral au indicație de elecție în instituirea tratamentului empiric în următoarele infecții:

- infecții de tract respirator superior (sinuzite acute și cronice, otite acute și cronice, abcese peritonsilare);
- infecții de tract respirator inferior (bronșite cronice, pneumonii);
- infecții de tract urinar;
- infecții ginecologice;
- gonoree și sancru moale;

- mușcături de animal;
- infecții ale pielii și tesuturilor moi;
- infecții ale osului și articulațiilor;
- infecții odontogenice;
- tratamentul infecțiilor mixte cauzate de microorganisme gram pozitive, gram negative și anaerobe: otite și sinuzite cronice, abcese periamigdalene, abcese mamare, pneumonie de aspirație, peritonite, colangite, complicații postoperatorii intraabdominale, infecții abdominale.

Amoksiklav® este necesar atât în infecțiile grave spitalizate, cât și în cele ambulatorii, tratate de medicii de familie cu formele de uz oral.

BIBLIOGRAFIE

1. **Angelescu M.:** Terapia cu antibiotice, Ed. Medicala 1998, Bucuresti
2. **Angelescu M.:** Inhibitorii de betalactamaze, Medicina moderna 1996; 11: 599
3. **Bals M.:** Terapia infecției, Ed. Medicala 1976, Bucuresti
4. **Benea Elisabeta:** Terapia cu beta-lactamine. Achiziții recente și problematica actuală. Teza de doctorat, UMF „Carol Davila” 1999, Bucuresti
5. **Bodey G.P., Milatovic D., Braveny I.:** The Antimicrobial Pocket Book, Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft, Wiesbaden 1995, Germany
6. **Cizman M. și colab.:** Proc. of the 16th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, Abstract P46 1998, Ljubliana
7. **Caruntu F., Caruntu F. Jr.:** Vademecum de antibioticoterapie, Ed. Infomedica 1998, Bucuresti
8. **Mandell G.L.** (Edited by): Principles on Practice of Infectious Diseases, Churchill Livingstone 1999, New York
9. **Pilly E.:** Maladies infectieuses et tropicales, Ed. APPIT 2000, Paris
10. **Sanford J.P. et al.:** The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, Inc. Vienna, Virginia 1999, USA