

OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI ANTIBIOTIC PRIN CEDAX® (CEFTIBUTEN-DCI)

F.A. Căruntu*

REZUMAT

Ceftibutenul (Cedax®), o nouă cefalosporină de generația a III-a, de administrare unică zilnică, posedă calitățile unui antibiotic modern.

Ceftibutenul reprezintă începutul unei strategii care a adoptat principiile farmacocinetice pentru a optimiza tratamentul antibiotic.

El a fost conceput ca un antibiotic cu spectru larg, stabil la betalactamaze, activ împotriva principalilor agenți patogeni respiratori și urinari.

Datorită complianței crescute, tolerabilității excelente și a raportului cost-eficiență avantajos, Cedax® este folosit cu succes în tratamentul infecțiilor respiratorii și urinare comunitare ale adulților și copiilor.

Cuvinte cheie: Ceftibuten (Cedax®), optimizarea tratamentului antibiotic.

Problemele cu care se confruntă terapia antimicrobiană la ora actuală sunt legate de factorii microbieni, de antibioticele utilizate și de creșterea fondului imunodeprimant.

Schimbarea continuă a epidemiologiei bolilor infecțioase și creșterea rezistenței la tratament a agenților patogeni sunt procese aflate în plină desfășurare. Rezistența la terapia antimicrobiană a devenit frecventă atât în cursul infecțiilor nosocomiale, cât și a celor comunitare. O mare varietate de bacterii patogene au devenit rezistente, în bună măsură datorită prescrierii inadecvate a antibioticelor.

Eșecurile tratamentelor au devenit mai frecvente datorită apariției unor noi tulpini bacteriene, rezistente la antibioticele uzuale și datorită diversificării mecanismelor de rezistență ale acestora.

Utilizarea pe scară largă a antibioticelor a dus inevitabil la selectarea tulpinilor rezistente.

La aceasta au contribuit prescrierea excesivă sau inadecvată a antibioticelor, mai ales pentru patogenii insuficient susceptibili, terapiile de lungă durată și dificultatea de a eradica infecțiile la pacienții imunocompromiși.

Pentru depășirea problemelor expuse este indicată utilizarea judicioasă, neabuzivă a unui antibiotic eficient ca terapie empirică și cu complianță bună din partea pacienților.

Prescrierea unui antibiotic trebuie să se facă printr-o alegere rațională care să țină cont de prezumtiva lui eficiență clinică (dispariția rapidă a simptomelor) și bacteriologică de siguranța administrării, de acceptibilitatea de către pacient și, nu în ultimul rând, de raportul cost-eficiență.

ABSTRACT

Better results in antibiotic therapy through Cedax

Ceftibuten (Cedax®), a new oral cephalosporine of third generation, with a once-daily dosing regime, has the qualities of a modern antibiotic.

Ceftibuten represents the beginning of a strategy which has adopted pharmacokinetic principles to optimise antibiotic therapy.

It has been developed like a broad-spectrum antibiotic stable to betalactamases, active against the main respiratory and urinary tract pathogens.

Due to its excellent compliance and tolerability Cedax® is successfully used in the treatment of common respiratory and urinary tract infections in both pediatric and adult patients.

Key words: Ceftibuten (Cedax®), optimising antibiotic therapy.

Pentru optimizarea tratamentului antibiotic este necesară creșterea standardelor de eficiență și de siguranță.

Aceste standarde, la rândul lor, sunt determinate de o mare varietate de factori. De exemplu: eficiența clinică este determinată de eficacitatea bacteriologică, de complianța pacientului cu terapia și farmacocinetica antibioticului.

Optimizarea acestor parametri este un obiectiv care dictează direcția de dezvoltare a noilor antibiotice.

Calitățile acestora ar trebui să cuprindă o activitate antibacteriană cu spectru larg, stabilitate la vechile și noile betalactamaze cu spectru extins, un profil farmacocinetic favorabil și siguranță în administrare.

Ceftibutenul (CEDAX®) o nouă cefalosporină orală de generația a III-a, de administrare unică zilnică, corespunde cerințelor unui antibiotic modern, de utilizare multiplă.

Activitatea antibacteriană

Ceftibutenul este un antibiotic bactericid, cu acțiune rapidă prin inhibarea sintezei peretelui bacterian. El acționează asupra unui spectru etiologic bine delimitat care cuprinde patogenii uzual implicați în infecțiile respiratorii și urinare comunitare.

Ceftibutenul este deosebit de activ față de aceștia, realizând in vivo potențialul demonstrat in vitro. Eficiența sa poate fi exprimată prin concentrații minime inhibitorii foarte mici pentru acești germeni (CMI definește in vitro potența unui antibiotic).

Datorită proprietăților sale structurale (un singur braț carboxylethilidenic), ceftibutenul este rezistent la hidrolizarea de către multe dintre betalactamaze, inclusiv

* F.A. Căruntu, asistent universitar, Clinica a II-a de boli infecțioase „Colentina”, UMF „Carol Davila”, București

la acțiunea noilor betalactamaze cu spectru extins, mediate plasmidic.

Ceftibutenul posedă cea mai mare stabilitate la acțiunea betalactamazelor dintre toate cefalosporinele orale.

Efectul postantibiotic (PAE) poate fi definit ca supresia persistentă a creșterii bacteriene după o expunere limitată la un antibiotic.

Prezența sau absența PAE oferă informații pe baza cărora se poate stabili ritmul de administrare.

În cazul Ceftibutenului activitatea antimicrobiană continuă și după ce concentrația de antibiotic scade sub CMI (situație întâlnită de fapt in vivo).

Datorită existenței PAE și a profilului farmacocinetic avantajos, Ceftibutenul poate fi administrat o singură dată pe zi.

Bazele farmacocinetice ale tratamentului antibacterian

În esență, scopul tratamentului antibacterian este acela de a obține o concentrație eficientă de antibiotic la locul infecției, pe o perioadă de timp suficient de lungă pentru a contribui decisiv la eradicarea ei.

Înțelegerea factorilor care determină acest proces este esențială pentru optimizarea tratamentului printr-o alegere corectă a antibioticului, a dozei și a ritmului de administrare.

Există două obiective terapeutice de atins:

- tratament eficient cu mod de administrare simplu (ideal o dată sau de două ori pe zi);
- tratament sigur (nenociv) și bine tolerat.

Strategia terapeutică este influențată de caracterele farmacodinamice și farmacocinetice ale antibioticului administrat.

Sistemul farmacodinamic implică interacțiunea dintre concentrația și timpul de acțiune al antibioticului și rata de creștere bacteriană.

Acțiunea antibacteriană a betalactamazelor este relativ independentă de gradul în care concentrația maximă este mai mare decât CMI. Ele acționează atâta timp cât concentrația la locul de infecție este mai mare decât CMI.

Sistemul farmacocinetic include procesele prin care antibioticul ajunge la locul de acțiune.

Din punct de vedere farmacocinetic, betalactamina optimă ar trebui să îndeplinească următoarele cerințe:

- grad de absorbție crescut (80 - 100%)
- timp de înjumătățire relativ lung (2 - 3 ore)
- penetrare eficientă la locul infecției.

Dintre toate cefalosporinele orale de ultima generație, Ceftibutenul se identifică cel mai bine cu profilul antibioticului optim.

Absorbția lui este excelentă (de circa 90%) și rapidă, fiind realizată printr-un mecanism activ (prin peptide transportoare). Ea nu este influențată de vârstă, nu este legată de orarul meselor și nu este influențată de alte medicamente.

Absorbția și biodisponibilitatea ridicate prezintă numeroase avantaje:

- un procent mare din doză ajunge rapid în circulația generală
- efectul asupra florei bacteriene intestinale este minim, reducându-se astfel reacțiile adverse;

- poate fi administrat oricând în timpul zilei fără a se pierde din eficacitate;
- poate fi utilizat fără restricții de către pacienții cu medicație concomitentă.

Ceftibutenul atinge una dintre cele mai ridicate concentrații plasmatiche maxime raportate la doza administrată dintre toate cefalosporinele orale datorită absorbției mari, a volumului de distribuție mic și a timpului lung de înjumătățire.

Nivelele terapeutice serice eficiente, de 7 - 15 micrograme/ml, sunt atinse foarte rapid la 1,8 - 2 ore de la administrare.

Nu apar fenomene de acumulare la administrări repetate (în lipsa insuficienței renale).

Timpul de înjumătățire (T50), definit ca timpul necesar scăderii la jumătate din concentrația maximă a concentrației plasmatiche, este lung în cazul Ceftibutenului, fiind de 2,5 - 3 ore.

Eliminarea lentă din organism este influențată și de legarea de proteinele plasmatiche (62 - 64%).

Penetrarea tisulară a Ceftibutenului este excelentă, ea fiind de circa 30 - 50% din concentrația plasmatică în țesuturile și secrețiile tractului respirator.

Ceftibutenul se elimină nemodificat prin urină (prin filtrare glomerulară) în proporție de 60 - 90% concentrația sa urinară fiind la 24 de ore de la administrare de 10 ori mai mare decât CMI ale patogenilor uzual implicați în infecțiile urinare.

Aceste calități farmacocinetice și spectrul de activitate antibacteriană îl desemnează ca un antibiotic de primă alegere în infecțiile urinare comunitare.

Ceftibutenul nu este metabolizat la nivel hepatic, nefiind necesară modificarea dozelor la pacienții cu suferință hepatică.

Ca și în cazul altor cefalosporine, T50 crește la pacienții cu insuficiență renală, dozele trebuind ajustate în funcție de clearance-ul la creatinină.

Complianța

Așa cum am văzut, eficiența clinică a unui antibiotic este determinată de următorii parametri:

- proprietățile antimicrobiene;
- proprietățile farmacocinetice;
- gradul de complianță.

Complianța este o calitate fundamentală a unui tratament antibiotic eficient.

Complianța scăzută poate duce la eșecuri ale tratamentului și la dezvoltarea tulpinilor bacteriene rezistente.

Cei doi factori principali care determină complianța sunt modul de administrare și tolerabilitatea.

Este cunoscut faptul că modul de administrare simplu și durata scurtă a tratamentului îmbunătățesc complianța pacientului.

Proprietățile antimicrobiene și farmacocinetice excelente ale Ceftibutenului permit administrarea acestuia o dată pe zi, în cure terapeutice scurte (5 - 10 zile).

Menținerea unei concentrații plasmatiche mai mari decât CMI o perioadă de timp suficientă pentru a inhiba multiplicarea bacteriană și PAE extins justifică modul de administrare a Ceftibutenului în doză unică zilnică.

Profilul farmacocinetic favorabil, caracterizat printr-o

absorbție crescută și rapidă, printr-un timp de înjumătățire relativ lung și prin concentrațiile mari obținute la locul infecției, permite de asemenea administrarea Cefitubenului o dată pe zi.

Tolerabilitatea

Optimizarea tratamentului antibiotic include îmbunătățirea tolerabilității ca o strategie complementară pentru creșterea eficacității clinice.

Tolerabilitatea medicamentului (profilul său de siguranță) are un impact semnificativ asupra complianței și poate duce la eșecul tratamentului.

Dacă pacientul nu percepe faptul că beneficiul terapiei antibiotice depășește inconvenientul efectelor secundare, complianța lui la tratament va fi scăzută.

Tolerabilitatea tratamentului cu Cefituben este excelentă, incidența reacțiilor adverse gastrointestinale fiind foarte mică (diareea apare doar în 3 - 4% din cazuri). Acest fapt este explicat prin absorbția crescută și rapidă a antibioticului și prin hidrolizarea (inactivarea) sa în colon de către *Bacteroides fragilis* (în acest fel perturbarea florei bacteriene intestinale este minimă).

Incidența erupțiilor este în jur de 1%, celelalte reacții adverse fiind neglijabile.

Gustul plăcut, cu aromă de cireșe, al suspensiei orale asigură o complianță și tolerabilitate excelentă la copii.

Cefitubenul nu are interacțiuni farmacologice semnificative cu alte medicamente putând fi administrat în asociere cu acestea. Nu afectează clearance-ul teofilinei (la pacienții cu bronșite cronice) și nu interacționează cu antiacidele, antagoniștii H₂ și cu corticosteroizii.

Costul terapiei antimicrobiene

De cele mai multe ori, în mod simplist, costul tratamentului este confundat cu prețul de achiziție al medicamentului.

Din punct de vedere farmacoeconomic, costul tratamentului este privit prin perspectiva scopului final al terapiei și anume vindecarea pacientului.

Actualmente, este recunoscut faptul că adevăratul cost al terapiei este influențat de mult mai mulți parametri. El este format din costurile directe și costurile indirecte.

Costurile directe cuprind prețul de achiziție al antibioticului și cantitatea necesară pentru întreaga durată a tratamentului.

În **costurile indirecte** sunt incluse:

- costul eșecului terapiei
- tratamentul recurențelor
- corectarea efectelor secundare
- consulturile repetate la medic
- absenteismul de la serviciu.

Deși este greu de calculat adevăratul preț al tratamentului antibiotic se pot evidenția câteva cerințe pentru scăderea acestuia:

- complianța crescută
- incidența scăzută a efectelor secundare
- eficacitate bacteriologică crescută pentru prevenirea recurențelor
- eficacitate clinică.

Indicații terapeutice

Odată cu implicarea tot mai mare a medicilor de medicină generală în tratarea infecțiilor comunitare, aceștia trebuie să capete o privire globală asupra tendințelor actuale de utilizare a antibioticelor la adulți și copii.

Terapia empirică eficientă, cu complianța bună din partea pacienților este esențială în tratarea bolilor infecțioase comunitare.

Decizia terapeutică trebuie să fie pertinentă și rațională pentru optimizarea tratamentului antibiotic.

Cefitubenul a fost conceput ca un antibiotic cu spectru larg, activ împotriva principalilor agenți patogeni respiratori și urinari.

Eficacitatea clinică și bacteriologică crescută, profilul farmacocinetic avantajos, excelenta complianță și tolerabilitate fac din Cefituben un antibiotic de primă alegere ca tratament empiric al infecțiilor respiratorii și urinare comunitare.

Valoarea globală a unui antibiotic este determinată de standardele de eficacitate, de siguranță, de tolerabilitate și de costurile directe și indirecte ale terapiei.

Cefitubenul este un antibiotic valoros pentru că standardele sale crescute de eficacitate și de siguranță sunt benefice intrinsec și au drept scop scăderea costurilor indirecte ale tratamentului.

Pentru optimizarea tratamentului antibiotic, Cefitubenul, datorită calităților sale reprezintă cea mai bună alternativă la terapiile standard ale unora dintre bolile infecțioase frecvente.

BIBLIOGRAFIE

- 1 BARR W.A.: The pharmacokinetics of cefituben (Cedax) from molecule to medicine. *Medical Action Communication Ltd., U.K.*, 1994, 9-13
- 2 DE ABATE C.A., PERROTA R.J., DEMMINGTON M.L., ZIERING R.M.: The efficacy and safety of once daily cefituben compared with co-amoxiclav in the treatment of acute bacterial sinusitis. *J. Chemother.*, 1992, 4, 358-363.
- 3 DEBBIA E.A., SCHITTO G.C., PESCE A.: Antibacterial activity of cefituben, a new oral third generation cephalosporin. *J. Chemother.*, 1991, 3, 209-255.
- 4 JONES R.M.: Review of the antimicrobial activity, spectrum and other microbiological features of cefituben - a new orally active cephalosporin, Cedax - from molecule to medicine, *Medical Action Communication Ltd., U.K.*, 1994, 6-9
- 5 KAFETZIS D.: Cefituben: effective new antimicrobial for acute otitis media in: Cefituben - From Molecule to Medicine. *Schering-Plough International*, 1994, 21-23
- 6 KAMMER R.B.: Worldwide safety experience with cefituben in: Cefituben From Molecule to Medicine. *Schering-Plough International*, 1994, 46-49
- 7 KLEIN J.O.: Selection of oral antimicrobial agents for otitis media and pharyngitis. *Infect. Dis. Clin. Pract.*, 1994, 3, 151-157
- 8 LIN C., LIM J., RADWANSKI E. et al.: Pharmacokinetics and dose proportionality of cefituben

in men. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995, 39, 356 - 368.

9. Mc. CABE R., RUMANS L., PERROTTA R., MOGABGAB W.: Comparison of the efficacy and safety of ceftibuten on cefaclor in the treatment of pneumonia and bronchiectasis. *J. Chemother.* 1993, 5, 124 - 132

10. NEU H.C.: Ceftibuten: minimal inhibitory concentrations, postantibiotic effect, beta-lactamase stability - a rationale for dosing programs. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993, 12, 549-554.

11. PERROTTA R.: Efficacy of ceftibuten in the treatment of lower respiratory tract infection in: Ceftibuten From Molecule to Medicine 1994, *Schering-Plough International*, 34-35

12. WISEMAN L.R., BALFOUR J.A.: Ceftibuten. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy, *Drugs*, 1994, 47, 784-808.