

# TERAPIA EMPIRICĂ ÎN INFECȚIILE RESPIRATORII CU AMOKSIKLAV 2X®

M. Angelescu\*, A. Streinu-Cercel\*

## REZUMAT

Amoksiklav 2X reprezintă astăzi tratamentul empiric de elecție în infecțiile respiratorii cum sunt: pneumoniile comunitare, puseuri acute ale bronșitei cronice, otite, sinuzite acute și cronice, și alte infecții bacteriene ale căilor respiratorii. Aceste afecțiuni sunt determinate în majoritatea lor de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis*, germeni cu numeroase tulpini rezistente la penicilina G și V, precum și la aminopeniciline.

**Cuvinte cheie:** terapia empirică, Amoksiklav 2X, rezistența microbiană prin betalactamaze

## ABSTRACT

### Empirical therapy with Amoksiklav 2X® in respiratory infections

Amoksiklav 2X represents nowadays the first choice empirical treatment in respiratory tract infections such as: community-acquired pneumonia, infectious exacerbations of chronic bronchitis, acute otitis media, acute and chronic sinusitis and other bacterial respiratory tract infections. The pathogens with the highest frequency causing these diseases are *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, germs with numerous resistant strains to penicillin G, V and aminopenicillin.

**Key words:** empirical therapy, Amoksiklav 2X, beta-lactamase antimicrobial resistance

## Generalități

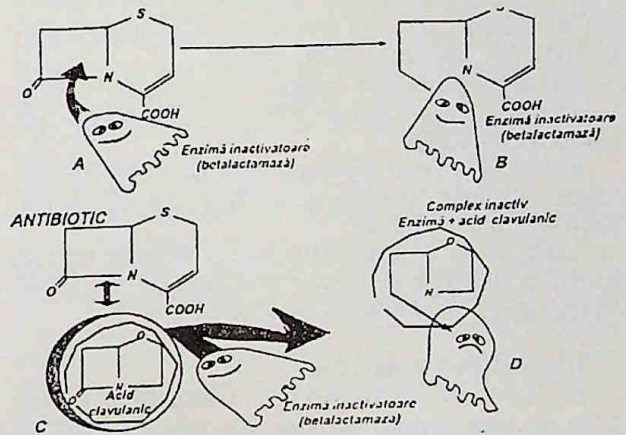
Amoksiklav 2X<sup>R</sup> (DCI - denumire comercială internațională - coamoxiclav în SUA și amoxi/clav în Europa) este combinația dintre două antibiotice β-lactamice: amoxicilina și acidul clavulanic.

Din grupul aminopenicilinelor, amoxicilina a dovedit o valoare clinică deosebită, beneficiind de un spectru larg de acțiune, de activitate bactericidă eficientă, dar și de un profil farmacocinetic excelent, ceea ce o face net superioară ampicilinei (absorbție mai bună după administrarea orală, timp de înjumătățire mai larg, concentrare mai bună în țesuturi și secreții).

Totuși, amoxicilina este instabilă în prezența majorității β-lactamazelor produse de bacterii; lucru deloc de neglijat în condițiile în care producția de β-lactamază reprezintă unul dintre cele mai importante mecanisme de rezistență față de acțiunea antibioticelor β-lactamice<sup>1</sup>.

Asocierea acidului clavulanic, antibiotic β-lactamic fără activitate antibiotică intrinsecă dar cu o puternică acțiune anti β-lactamază (vezi figura 1), conferă amoxicilinei stabilitate în prezența β-lactamazelor. Astfel încât, în această combinație acidul clavulanic se comportă ca un "partener de sacrificiu", protejând amoxicilina de degradare<sup>2</sup>.

În consecință, spectrul Amoksiklav 2X<sup>R</sup> față de cel al amoxicilinei este net superior, acesta extinzându-se tulpinilor gram negative (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) și gram pozitive (*Staphylococcus aureus*) secretoare de betalactamază, dar și asupra anaerobilor inclusiv *Bacteroides fragilis* (tabel 1)<sup>1, 12, 13</sup>



**Fig. 1 - Mecanismul de acțiune a acidului clavulanic:** A - enzima inactivatoare a bacteriilor (β-lactamaza) "atacă" legătura amidică a antibioticului; B - betalactamaza desface legătura amidică, inactivând antibioticul; C - antibioticul este asociat cu acidul clavulanic, un inhibitor de β-lactamază; acidul clavulanic protejează antibioticul față de enzima inactivatoare, comportându-se ca un partener "sinucigaș"; D - acidul clavulanic se "combină" cu enzima, formând un complex inactiv, incapabil să mai desfacă legătura β-lactamică, deci să anuleze activitatea antimicrobiană a antibioticului

\* Prof. dr. Mircea Angelescu, dr. Adrian Streinu-Cercel, Institutul de boli infecțioase "Prof. dr. Matei Balș", București

**Tabelul 1 Eficacitatea Amoksiklav 2X<sup>R</sup> comparativ cu penicilina G, V și cu amoxicilina**

	Amoksiklav 2X	Penicilina V,G	Amoxicilina
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+++	+++	+++
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+++	+++	+++
<i>Enterococcus faecalis</i>	+++	-	+++
<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	-	+/-
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	+++	+++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+++	-	+/-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+++	-	+/-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+++	-	+/-
<i>Escherichia coli</i>	+++	-	+/-
<i>Proteus mirabilis</i>	+++	-	+/-
<i>Bacteroides fragilis</i>	+++	-	-

+++ Eficacitate buna

+/- Eficacitate variabila

- Ineficient

### Etiologia acută a infecțiilor respiratorii

În pneumonia comunitară, aproximativ două treimi din cazuri sunt date de *Streptococcus pneumoniae* (pneumococ), *Haemophilus influenzae* (HI) apare în 17% din cazuri, iar *Moraxella catarrhalis* (MC) în 4,5% din cazuri<sup>3</sup>.

În cadrul sinuzitelor acute, pneumococul este incriminat în 41% din cazuri, HI a fost evidențiat în 31% dintre sinuzite, iar MC a fost întâlnită în 4% din cazuri<sup>4</sup>.

Prevalența germeilor patogeni la nivelul urechii medii în cazurile de otită, a fost de 30% pentru Pneumococ, 17% pentru HI și 4% MC<sup>5</sup>.

În ceea ce privește episoadele de acutizare ale bronșitei cronice, cazurile determinate de pneumococ, HI și MC însumează 70% din cazuri<sup>6</sup>.

Astfel, putem conchide că în cadrul infecțiilor de tract respirator superior și inferior pneumococul, HI și MC reprezintă cea mai frecventă cauză de infecție.

### *Haemophilus influenzae*

În ceea ce privește *Haemophilus influenzae*, în urmă cu 30 de ani, toate tulpinile sale erau susceptibile la ampicilină și amoxicilină, care deveniseră antibiotice de primă alegere în infecțiile cu acest microorganism (în special în episoadele acute ale bronșitei cronice unde HI este cel mai frecvent întâlnit).

Însă, în anii '80 deja aproximativ 15-30% dintre tulpinile de HI erau producătoare de beta-lactamază, și prin aceasta, devenind rezistente la ampicilină/amoxicilină<sup>9</sup>.

În prezent prevalența tulpinilor de HI rezistente pe plan mondial, a ajuns la 33,4%<sup>9</sup>.

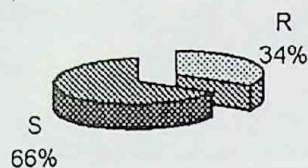
În România, rezistența HI la aminopeniciline a fost de 34,1% în 1997. (Figura 3)<sup>2</sup>

### *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococ)

Pentru *Streptococcus pneumoniae*, scăderea sensibilității la penicilină a fost pentru prima oară detectată în 1967 în Australia, iar în anii '80, 5% dintre tulpinile de pneumococ erau rezistente la penicilină<sup>7</sup>.

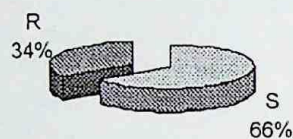
Această rezistență a crescut dramatic în anii '90 procentul tulpinilor rezistente depășind 30%, fapt de o importanță clinică doborâtă, deoarece după cum se știe, dintre bolile infecțioase, pneumonia pneumococică reprezintă cea mai frecventă cauză de deces în lume<sup>8</sup>. Actualmente 32,8% dintre

**Distributia rezistenței la penicilină a pneumococului în România**



**Figura 2**

**Distributia rezistentei HI la aminopeniciline**



**Figura 3**

tulpinile de pneumococ s-a dovedit a fi rezistente la penicilină, această tendință ascendentă reprezentând o problemă mondială<sup>9</sup>.

În România, cercetările de laborator asupra fenomenului de rezistență al *Streptococcus pneumoniae* la penicilină, au arătat că nivelul acestuia concordă cu cel din datele literaturii de specialitate.

Astfel, rezultatele obținute într-un studiu efectuat între anii 1994-1998, în cele două spitale de boli infecțioase din București, pe 237 tulpini de pneumococ, au indicat un procent de rezistență la penicilina de 30,4%<sup>15</sup> (Figura 2).

### *Moraxella catarrhalis*

În ceea ce privește MC, acesta a fost privit inițial ca un microorganism relativ inofensiv, penicilin-sensibil, comensal al jumătății superioare a tractului respirator; însă la sfârșitul anilor '70 lucrurile s-au schimbat dramatic, MC fiind prima oară recunoscut ca patogen, fiind descoperite tulpini producătoare de beta-lactamază<sup>1</sup>.

Proporția acestora a crescut extrem de rapid, actualmente ajungând la 92,7% tulpini producătoare de beta-lactamază, și reprezentând în prezent, una dintre marile probleme în vederea alegerii unui agent antibacterian eficace<sup>9</sup>.

Acest fapt, pentru România devine extrem de important, în contextul absenței până în prezent a studiilor sistematice privind *Moraxella catarrhalis*, din cauza dificultăților tehnice de cultivare (lipsa bazei materiale la nivel național), astfel încât singura sursă de informații o reprezintă datele din literatură<sup>9</sup>. Faptul că în România nu avem studii despre MC poate deveni periculos și constitui o reală problemă, MC fiind o "necunoscută" deloc de neglijat în înlocuirea terapiei.

Mai mult decât atât, este bine cunoscut că în practica medicală, etiologia exactă și susceptibilitatea germeului sunt

rarori cunoscute. Chiar în cazul în care s-au făcut teste microbiologice, studiile au arătat că acestea au eșuat în determinarea agentului etiologic în 50% din cazuri<sup>11</sup>.

### Importanța terapiei empirice

Selecția agentului antimicrobian trebuie direcționată empiric, împotriva celor mai frecvenți patogeni, ținând cont de susceptibilitatea germenului la acesta, criteriul principal fiind prezumția diagnosticului clinic și etiologic<sup>3, 11</sup>, dar totodată trebuie ținut cont de factorul timp.

Instituirea unui tratament precoce (mai puțin de 8 ore de la debutul afecțiunii) a fost asociată cu o reducere semnificativă a mortalității<sup>16</sup> (Figura 4)

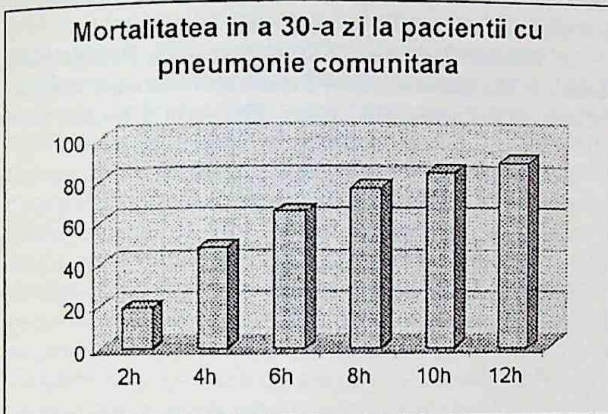


Fig. 4 - Timpul scurs de la internare până la inițierea tratamentului

Tratamentul empiric, denumit și "probabilistic", "de prima intenție", "pe criterii de probabilitate statistică" se bazează pe rezultatele microbiologice anterioare<sup>8</sup>, ce furnizează informații esențiale, dar și pe experiența și competența medicului.

Ca și în majoritatea țărilor europene până în anii '80-'90 pentru tratamentul empiric al infecțiilor respiratorii în România au fost folosite penicilina și amoxicilina.

Totuși, în conformitate cu informațiile epidemiologice, clinice și microbiologice recente, infecțiile respiratorii sunt din ce în ce mai des produse de germeni rezistenți (1/3 dintre pneumococi sunt rezistenți la penicilină și 1/3 din tulpinile de HI și aproape toate tulpinile de MC sunt producătoare de beta-lactamază) deci rezistente la ampicilină, o reală problemă, ce face ca penicilina și ampicilina să nu mai fie considerate antibiotice de prima alegere.

Alegerea antibioticului cel mai potrivit pentru tratamentul empiric, se bazează pe gradul de severitate al bolii, pe probabilitatea prezenței germenului din spectrul antimicrobian al antibioticului și pe cunoașterea gradului de rezistență al pneumococului la acesta (pneumococul reprezentând cel mai frecvent agent etiologic al infecțiilor respiratorii)<sup>8</sup>.

Nu trebuie pierdut din vedere nici faptul că o schemă antibiotică inițială inadecvată crește de 20 de ori riscul de letalitate la bolnavii cu infecții ale căilor respiratorii inferioare care reprezintă și în România cea mai importantă cauză de deces dintre bolile infecțioase (10-15% din cazuistica unui spital general de adulți și 25-30% din cea a unui spital de pediatrie)<sup>2</sup>.

Datele din literatură susțin importanța instituirii unui

tratament corect. Într-un studiu efectuat pe 655 de pacienți dintr-un spital din St. Louis s-a demonstrat că în cazul folosirii unui tratament inadecvat, rata mortalității a fost semnificativ mai mare (42,0%), față de cea a pacienților unde s-a folosit un tratament adecvat<sup>14</sup> (17%).

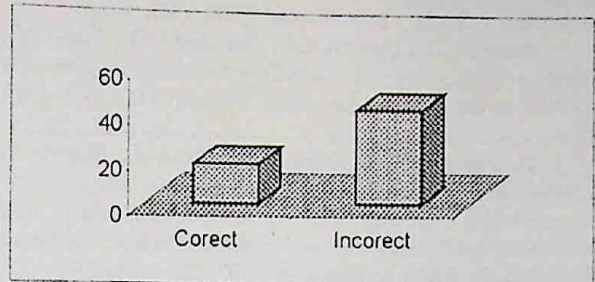


Figura 5

### Concluzii

În lumina acestor date care dovedesc eficiența Amoksiklav 2X, acesta pare fi cea mai logică alegere în tratamentul infecțiilor respiratorii provocate de acești germeni, reprezentând un mijloc rațional de luptă contra tendinței continue de creștere a numărului de tulpini producătoare de beta-lactamază.

Mai mult decât atât, spectrul de activitate al Amoksiklav 2X a rămas același ca în 1980, în timp ce multe alte clase de antibiotice au fost "erodate" de "inventivitatea bacteriană"<sup>1</sup> și aceasta deoarece nu există o creștere semnificativă a frecvenței tulpinilor rezistente ale patogenilor importanți în cadrul spectrului acestui antibiotic (Rollinson G.N., J. Chemother 1994). De asemenea, experiența clinică îndelungată cu Amoksiklav 2X a confirmat proprietățile sale de antibiotic singur, cu un spectru foarte larg, fiind unul dintre puținele antibiotice care pot fi administrate ca monoterapie în cadrul infecțiilor polimicrobiene sau mixte (infecții cauzate de germeni aerobi și anaerobi), deoarece acționează asupra numeroșilor germeni gram pozitivi și gram negativi aerobi și anaerobi inclusiv tulpini secretoare de beta-lactamaza.

Toate acestea, recomandă Amoksiklav 2X ca tratament de elecție în infecțiile respiratorii, astfel încât putem concluziona ca terapia empirică a acestora trebuie inițiată cu Amoksiklav 2X.

### BIBLIOGRAFIE

1. Ball P., Geddes A., Rolinson G.: *Amoxycilin Clavulanate: an Assessment after 15 Years of Clinical Application*, *Journal of Chemotherapy* 1997; 9 (3), (167-98)
2. Angelescu Mircea: *Terapia cu antibiotice*, Editura Medicală 1998 (49-50)
3. Woodhead M., Arrowsmith J., Chamberlain-Webber R., Williams I: *The value of routine microbial investigation in community-acquired pneumonia*, *Respiratory Medicine* 1991 (85); (313-17)
4. Wald E.R.: *Micromiology of Acute and Chronic Sinusitis in children and adults*, *The American Journal of Medical Sciences*, 1996 (316):(13-20)
5. Jacobs R.M., Dagan R., Appelbaum P.C., Burch D.J.: *Prevalence of Antimicrobial-Resistant Pathogens in Middle Ear Fluid; Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, (42), (589-95)

6. Sethi S.: *Infectious exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and management*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 199, (43) (97-105)
7. Thornsberry C., Sahn D.F.: *Antimicrobial Resistance in Respiratory tract Pathogens: Results of an International Surveillance Study*, *Chemotherapy*, 2000, (64), (15-23)
8. Batlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., File T.M., Musher D.M.: *Practice Guidelines for the Management of CAP in adults*, *Clinical Infectious Disease*, 2000, (31), (347-82)
9. Thornsberry C., Ogilvie P., Kahn J., Mauriz Y.: *Surveillance of Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis in USA in 1996-1997 respiratory season*, *Diagnosis microbiologic Infectious Diseases*, 1997, (29), (249-257)
10. Powell M., McVey D., Kassim M.H., Chen H.Y., Willians J.D.: *Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis*, *J Antimicrobial Chemotherapy*, 1991, (28), (249-59)
11. Sanyal S., Smith P.R., Saha A.C., Gupta S., Berkowitz L., Homel P.: *Initial Microbiologic Studies Did Not Affect Outcome in Adults Hospitalized with CAP*, *American Journal of Respiratory and Clinical Care Medicine*, 1999, (160), (345-347)
12. Sanford J.P.: *Guide to Antimicrobial Therapy*, 1997
13. Micromedex 1974-1998, Inc Volume 95, Expiration Date: 31/03/98. Drug Evaluation: Amoxicilin/clavulanic acid
14. Kollef H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J.: *Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections, Clinical Investigation in Critical Care* 1999, (115), (462-73)
15. Podani M., Dorobat O., Mitache E., Pana M.: *Rezistența la antibiotice a pneumococilor invazivi în București 1994-1998, implicații terapeutice*; *Terapeutică, farmacologie și toxicologie clinică*; 1999 (4); (42-44)
16. Meehan T.P., Fine J.T., Weber G.F., Petrilla M.K., Houck P.M.: *Quality of Care Process and Outcomes in Elderly Patients with Pneumonia*, *Jama*; 1997 - vol 278 (23); (2080-84)