

PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI ANTIBACTERIAN ÎN PNEUMONIA NOSOCOMIALĂ LA PACIENTUL CU COMORBIDITĂȚI

Eugenia VASILACHE^{1,2}, Ion ARTEN²,
Lucia ȚURCAN¹, Nicolae BACINSCHI¹

¹Catedra de farmacologie, IP Universitatea de Stat
de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

²IMSP Spitalul Clinic Municipal Gheorghe Paladi

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.4\(101\).09](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.4(101).09)

Rezumat

Pneumonia nosocomială constituie una din cauzele complicațiilor actului medical și al deceselor în rândul pacienților spitalizați în instituția medicală. Consumul semnificativ de antibacteriene și cauzele eșecului antibioticoterapiei pneumoniei nosocomiale necesită o reevaluare și o abordată detaliată continuu. Studiul a fost analitic, retrospectiv în baza a 45 de fișe medicale ale pacienților cu pneumonie nosocomială tratați în Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”. Analiza fișelor medicale a determinat prevalența pneumoniei nosocomiale la vârstnici cu predominarea pneumoniile asociate asistenței medicale specializate. Datele antibioticogramei au relatat, că bacteriile Gram negative, inclusiv Klebsiella pneumoniae, cu un grad înalt de rezistență, au fost cele mai frecvente microorganisme izolate în pneumoniile nosocomiale. Terapia antimicrobiană în majoritatea cazurilor a fost combinată și realizată prin asocieri raționale sinergice, sau aditive permise. Maladiile cardiovasculare, renale și hepatice au fost comorbiditățile asociate pneumoniilor nosocomiale la pacienții spitalizați, care concomitent cu gradul rezistenței la preparatele antimicrobiene, au constituit un factor important în selectarea și prescrierea tratamentului antimicrobian. Antibioterapia a fost prescrisă conform protocolului clinic pentru pneumoniile nosocomiale. Prescrierea tratamentului antiinfecțios combinat, cu respectarea particularităților farmacocinetice și farmacodinamice ale preparatelor antibacteriene, nu a determinat în toate cazurile rezultate scontate, letalitatea constituind 44% din cazuri. Obiectivul studiului a constat în analiza factorilor precum: aspectele farmacologice ale preparatelor antibacteriene, particularitățile fiziologice și patologice la persoanele de vârstă înaintată, patologiile asociate; responsabili de eficacitatea antibioticoterapiei la pacienții cu pneumonii nosocomiale.

Cuvinte cheie: pneumonie nosocomială, antibioticoterapie combinată, rezistență antimicrobiană, comorbidități

Summary

The particularities of antibacterial treatment in nosocomial pneumonia in patients with comorbidities

Nosocomial pneumonia is one of the causes of medical complications and deaths among patients hospitalized in medical institution. The significant use of antibacterials and the causes of failure of antibiotic therapy of nosocomial pneumonia require continuous reevaluation and detailed approach. The study was analytical, retrospective based on 45 medical records of patients with nosocomial pneumonia treated in the „Gheorghe Paladi” Municipal Clinical Hospital. The analysis of medical records determined the prevalence of nosocomial pneumonia in the elderly with the predominance of pneumonia associated with specialized medical care. Antibioqram data reported that

Gram negative bacteria, including Klebsiella pneumoniae, with a high degree of resistance, were the most frequent causes of nosocomial pneumonia. Antimicrobial therapy in most cases was combined and it achieved by rational synergistic or allowed associations. Cardiovascular, renal and liver diseases were the comorbidities associated with nosocomial pneumonias in hospitalized patients, which, together with the degree of resistance to antimicrobial preparations, constituted an important factor in the selection and prescription of antibacterial treatment. Antibiotic therapy was prescribed according to the national clinical protocol for nosocomial pneumonias. The prescription of the combined antimicrobial treatment, respecting the pharmacokinetic and pharmacodynamic peculiarities of the antibacterial preparations, did not determine the expected results in all cases, the lethality constituting 44% of the cases. The objective of the study consisted in the analysis of the factors, such as: the pharmacological aspects of the antibacterial preparations, the physiological and pathological peculiarities in the elderly, the associated pathologies; that are responsible for the effectiveness of antibiotic therapy in patients with nosocomial pneumonia.

Keywords: nosocomial pneumonia, combination antibiotic therapy, antimicrobial resistance, comorbidities

Резюме

Особенности антибактериального лечения при внутрибольничных пневмониях у пациентов с коморбидностью

Внутрибольничная пневмония является одной из причин медицинских осложнений и летальных исходов среди пациентов, госпитализированных в лечебное учреждение. Значительное использование антибактериальных препаратов и причины неэффективности антибиотикотерапии внутрибольничных пневмоний требуют постоянной переоценки и детального подхода. Исследование носило аналитический, ретроспективный характер на основе 45 медицинских карт пациентов с нозокомиальной пневмонией, находившихся на лечении в Муниципальной клинической больнице «Георге Палади». Анализ медицинской документации определил распространенность внутрибольничных пневмоний у лиц пожилого возраста с преобладанием пневмоний, связанных с оказанием специализированной медицинской помощи. По данным антибиотикограммы, наиболее частой причиной внутрибольничной пневмонии были грамотрицательные бактерии, в том числе Klebsiella pneumoniae, обладающие высокой степенью резистентности. Антимикробная терапия в большинстве случаев была комбинированной, достигаемой за счет рациональных

синергических или разрешенных ассоциаций. Сопутствующие заболевания при внутрибольничных пневмониях у госпитализированных больных были сердечно-сосудистые, почечные и печеночные заболевания, что наряду со степенью резистентности к антимикробным препаратам являлось важным фактором при выборе и назначении антимикробной терапии. Антимикробное лечение назначалось согласно национальному клиническому протоколу по внутрибольничным пневмониям. Комбинированная антимикробная терапия назначалась с учетом фармакокинетических и фармакодинамических особенностей антибактериальных препаратов, но не во всех случаях определило ожидаемый результат, летальность составила 44% случаев. Цель исследования заключалась в анализе таких факторов, как: фармакологические аспекты применения антибактериальных препаратов, физиологические и патоморфологические особенности у лиц пожилого возраста, сопутствующая патология; обуславливающих эффективность антибиотикотерапии у больных нозокомиальной пневмонией.

Ключевые слова: нозосомальная пневмония, комбинированная антибиотикотерапия, антимикробная резистентность, коморбидные заболевания

Introducere

Pneumonia nosocomială (PN) se consideră o problemă pentru sistemul de sănătate ce necesită abordări interdisciplinare. Răspândirea microorganismelor polirezistente s-a dovedit o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate în rândul pacienților cu PN. S-a demonstrat, că PN este mai frecventă la persoanele de vârstă înaintată, iar prevalența infecțiilor nosocomiale se explică prin particularitățile fiziologice și patologice determinate de vârstă, starea funcțională precară, alimentația nesatisfăcătoare și comorbiditățile ce predispun pacienții în vârstă la infecții și la complicațiile acestora [40].

Conform datelor oferite de Centrului de Sănătate Publică, privind prevenirea și controlul infecțiilor asociate asistenței medicale în instituțiile medicale din municipiul Chișinău, în perioada ianuarie 2022 - mai 2024 au fost înregistrate 1116 cazuri de pneumonii nosocomiale, inclusiv 351 în 2022, 628 – în 2023 și 187 în perioada ianuarie – mai 2024. În această perioadă în Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi” au fost tratați 57 pacienți cu PN.

Pneumonia nosocomială cuprinde trei entități diferite: pneumonia dezvoltată în timpul spitalizării (HAP), pneumonia asociată ventilației mecanice (VAP), pneumonia asociată îngrijirii medicale specializate (HCAP) [2]

Tratamentul antibacterian în cele 3 tipuri de PN nu se deosebește esențial. Evidențierea tipului de PN prezintă mai mult un interes epidemiologic, pentru profilaxie și mai puțin, în aspect de tratament antibacterian. Antimicrobienele recomandate pentru

tratamentul PN sunt din aceleași grupe, regimul de dozare sau calea de administrare poate fi selectată individual. Schemele de tratament antimicrobian, combinațiile raționale ale acestora, regimul de dozare pentru toate formele de PN sunt descrise detaliat în protocoalele clinice naționale, ghiduri internaționale, publicațiile științifice. Metoda de tratament recomandată actualmente constă în creșterea dozelor de antimicrobiene, administrarea prin perfuzii prelungite pentru unele grupe de antibiotice, antibioticoterapie combinată cu două sau trei preparate pentru combaterea rezistenței la antibacteriene [1].

Direcția cercetărilor contemporane s-a orientat spre: identificarea factorilor și particularităților care pot influența eficacitatea și inofensivitatea tratamentului antibacterian la bolnavul cu PN și maladii concomitente; cauzele evoluției nefavorabile a bolii, inclusiv și în cazul unui tratament adecvat; specificarea particularităților farmacodinamice și farmacocinetice ale preparatului antimicrobian pentru asigurarea eficacității tratamentului. Evidențierea modificărilor patologice ce survin în organism în maladiile concomitente și a schimbărilor fiziologice specifice vârstei necesită a fi luate în considerație pentru a aprecia răspunsul la tratamentul antibacterian la pacientul cu PN cu comorbidități.

Scopul

Scopul studiului a constat în evaluarea cazurilor de PN în cadrul secțiilor specializate de terapie și terapie intensivă ale Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi” municipiul Chișinău pentru optimizarea conduitei terapeutice la bolnavii cu PN și comorbidități.

Materiale și metode

Au fost evaluate 45 de fișe de observație și de indicații ale pacienților cu PN tratați, în secțiile de terapie și terapie intensivă din cadrul Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi” pe perioada ianuarie 2022 - mai 2024. Criteriile de selectare ale cazurilor analizate au fost pacienții adulți cu PN și maladii concomitente, tratați în perioada respectivă. Criteriile de excludere au fost copiii noi-născuți, pacienții transferați în alte unități spitalicești.

Datele clinice precum febra > 37,5°C; datele paraclinice: leucocitoza > 9,0 x 10³ sau leucopenia < 4,0 x 10³, deviere spre stânga a neutrofilelor > 6; procalcitonina > 0,2 ng/ml; radiografia toracică – determinarea pneumoniei radiologic - au fost folosite ca repere pentru aprecierea diagnosticului de PN, formei pneumoniei, evoluția bolii după tratamentul antibacterian. Compararea datelor menționate mai sus în dinamică cu cele inițiale au servit drept instrument de apreciere a eficacității tratamentului.

Materialele biologice prelevate (frotiu faringian, aspirat trahial, spută, sânge) au permis identificarea microorganismelor după colorația Gram (pozitivă sau negativă) și determinarea ulterioară a sensibilității la preparatele antibacteriene, date menționate în antibioticograma din fișa pacientului cu PN.

Aprecierea tipului de antibioterapie utilizată: dublă, triplă, alternantă a servit drept temei de identificare a evoluției bolii la pacientul cu PN. S-au precăutat aspectele selectării antibioticoterapiei individualizate, regimul de dozare neprevăzute în protocolul clinic național (doze zilnice maxime admisibile, doze minime, adaptate) la pacienții cu PN și criteriile de argumentare ale tratamentului selectat, conform datelor din fișa de indicație a pacientului.

Vârsta pacientului cu PN a servit drept criteriu la aprecierea dozei selectate de antimicrobian, sau adaptarea individuală a acesteia conform ratei filtrării glomerulare la pacienții cu patologie renală, dar și pentru evidențierea prevalenței PN la vârstnici. S-au identificat comorbiditățile prezente la pacienți pentru analiza cauzei agravării bolii și/sau decesului pacientului.

Rezultate

În baza analizei cazurilor, tratate în cadrul spitalului, în perioada ianuarie 2022-mai 2024 s-au selectat 45 de pacienți cu PN, ce a constituit 3,85% din cele 1166 de cazuri (100%) de PN raportate pe municipiul Chișinău în perioada de referință. După

formele de PN s-au constatat 9 cazuri HAP (20%), 6 - VAP (13,5%) și 30 - HCAP (66,5 %). În funcție de vârstă și gen: bărbați au fost 24 (53,33%) cu vârsta medie 68 ani și femei 21 (46,66%) cu vârsta medie 72 ani. Perioada de spitalizare a pacientului cu PN a fost în mediu de 15,7 zile. După gravitate PN a fost: forma medie 10 pacienți; gravă 24 de bolnavi; foarte gravă 11 persoane. Febră până la 2 zile s-a determinat în 13 cazuri; în 3 cazuri 3 - 5 zile; 6 cazuri > 5 zile. Leucopenia a fost identificată în 7 cazuri; leucocitoză cu deviere spre stânga a nesegmentatelor > 9,0 - 15,0 x 10³/l a fost înregistrată în 15 cazuri; leucocitoză cu deviere spre stânga a nesegmentatelor >15,0 x 10³/l au fost înregistrate în 22 de cazuri, leucocitele în limitele de referință un caz. Procalcitonina a fost determinată în 7 cazuri cu o variație în intervalul 0,69 - 44,39 ng/ml. Confirmarea radiologică a pneumoniei a fost atestată în 45 de cazuri dintre care în 6 cazuri a fost unilaterală, restul cazurilor bilaterală. Dinamică pozitivă radiologică după tratament antibacterian s-a determinat: în primele 7 zile de tratament în 6 cazuri; în 8-12 zile de tratament 13 cazuri; 7 cazuri în intervalul 12 zile - 15 zile de antibioterapie; cu dinamică negativă și soldată cu deces au fost 19 cazuri.

Prelevarea materialului biologic pentru însămânțări microbiologice a fost efectuată în 45 de cazuri. Culturi pozitive au fost determinate la 34 de pacienți, iar în 11 cazuri n-a fost creștere pe mediile de cultură. De menționat faptul că la 9 pacienți s-a izolat câte două microorganisme.

Tabelul 1

Diversitatea speciilor izolate în funcție de biosubstrat

Bacteria izolată	Prelevatul biologic analizat				Total număr*
	sânge	spută	aspirat trahial	frotiu faringe	
Klebsiella pneumoniae	1	2	4	13	20
Proteus mirabilis	1	1	-	-	2
Pseudomonas aeruginosa	-	2	2	3	5
Acinetobacter baumannii	-	-	1	1	2
Escherichia coli	1	-	-	-	1
Candida albicans	-	-	-	7	7
Corinebacterium	1	-	-	-	1
Staphylococcus aureus	-	-	-	3	3
Enterococcus faecium	-	-	2	-	2
Total creștere documentată	4	5	9	25	43

* culturi pozitive din care s-a izolat acest microorganism

Se constată că *Klebsiella pneumoniae* ocupă poziția întâi printre bacteriile decelate în biosubstraturi, identificată în 20 de prelevate biologice (44,4%); urmată de *Candida albicans* cu 15,5%; *Pseudomonas aeruginosa* 11,1%; *Staphylococcus aureus* 6,6 %; *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumani*, *Enterococcus faecium* cu 4,4% fiecare; *Escherichia coli*, *Corinebacterium* cu 2,2%. În 11 cazuri nu a fost creștere pe mediile de cultură din biosubstraturile analizate.

Se observă o predominare a bacteriilor Gram negative din grupul „ESKAPE” (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter spp.*)[4]. Determinarea sensibilității microorganismelor la preparatele antibacteriene a apreciat panrezistență în 11 cazuri, polirezistență în 27 de cazuri, sensibilitate înaltă 2 cazuri (*S.aureus*). Bacteriile Gram negative cu polirezistență au prezentat sensibilitate deplină la imipenem, amikacină, colistină, iar bacteriile Gram pozitive: (*E.faecium*, *St.aureus*) sensibilitate deplină la vancomicină și linizolid.

Preparatele antibacteriene prescrise pentru tratamentul PN în cazurile analizate au fost din cele recomandate de protocolul clinic național, pentru tratamentul infecțiilor asociate asistenței medicale. În 41 de cazuri a fost prescrisă terapie antimicrobiană combinată, în 2 cazuri s-a prescris monoterapie antibacteriană, iar în 2 cazuri terapie antimicrobiană triplă. Alternarea combinațiilor de antimicrobiene s-a constatat în 13 cazuri. Combinațiile de antibacteriene prescrise la pacienții cu PN au fost: amoxicilină/acid clavulanic cu amikacină; ceftriaxon cu amikacină; ceftriaxon cu ciprofloxacina; piperacilin/ tazobactam cu amikacină; meropenem cu amikacină; meropenem cu moxifloxacină; imipenem/cilastatină cu moxifloxacină; meropenem cu colistină; colistină cu levofloxacină; gentamicină cu vancomicină; meropenem cu linizolid; meropenem cu vancomicină; colistină cu amikacină. Combinațiile între betalactamine cu aminoglicozide au fost cele mai prescrise în tratamentul PN.

Doza preparatelor antibacterienele cu un grad ridicat de nefrotoxicitate și cu eliminare renală (colistina, amikacina, vancomicina) a fost ajustată, conform ratei filtrării glomerulare în 21 de cazuri, la pacienții cu rata filtrării glomerulare sub 50 ml/min. Ca alternativă, pentru pacienții cu patologie renală avansată, s-au selectat antimicrobiene cu eliminare preponderent non-renală, precum moxifloxacină și linizolidul. Acest fapt, denotă selectarea judicioasă a antimicrobienelelor, cât și respectarea regimului de dozare, reieșind din particularitățile căii de eliminare a antibacterienelor, hepatică sau renală prin argumentare în fișa medicală în antibioterapiile alternante.

Comorbiditățile depistate la pacienții cu PN au fost: patologie cardiacă 37 cazuri, patologie renală 21 de cazuri; patologie hepatică 13 cazuri; tumori 4 cazuri, alte boli - în 7 cazuri.

Discuții

Rezultatele obținute în urma analizei scoate în evidență mai multe aspecte ale PN la pacienții cu comorbidități, iar tratamentul antimicrobian „agresiv” evidențiază necesitatea unei analize detaliate al acestuia. Factorii ce pot influența eficacitatea tratamentul antibacterian la acești pacienți sunt: modificările fiziologice apărute odată cu înaintarea în vârstă, schimbările patologice induse de comorbidități în organismul uman, particularitățile preparatului antibacterian, rezistența înaltă a bacteriilor la preparatele antimicrobiene, necesitatea abordării interdisciplinare a tratamentului antimicrobian la acești pacienți [12].

Particularitățile specifice preparatelor antibacteriene utilizate în PN pot fi explicate prin mai multe aspecte. Gradul de penetrabilitate înalt al preparatului antibacterian în țesutul pulmonar este primul criteriu de eficacitate al acestuia. Agenții microbieni din PN au capacitatea de a se îngloba în profunzimea spațiilor țesutului pulmonar unde este dificil de a crea concentrația necesară de antibacterian pentru a distruge bacteriile. Se consideră că, cea mai bună penetrabilitate o au preparatele antibacteriene lipofile cum ar fi fluorochinolonele, macrolidele, tetraciclinele, oxazolidinonele. Antibioticele hidrofiele, precum betalactaminele, aminoglicozidele și glicopeptidele, tind să formeze concentrații în principal în fluidele organismului [24].

O caracteristică a preparatelor antibacteriene este divizarea lor conform parametrilor farmacocinetici în: a) dependente de timp (betalactamine, macrolide, lincosamide, oxazolidinone); b) dependente de concentrație (aminoglicozide, fluorochinolone, nitroimidazoli); c) dependente de concentrație cu dependență de timp (tetracicline, glicilciline, glicopeptide, macrolide). Importanța cunoașterii acestor caracteristici ale preparatelor antibacteriene explică lipsa eficacității tratamentului antimicrobian sau lipsa necesității măririi dozelor pentru antibioticele dependente de timp, în detrimentul respectării intervalului de timp necesar între prize. Pentru categoria de antibacteriene dependente de timp sunt preferate regimuri de dozare care mențin concentrația stabilă de antibiotic mai sus decât concentrația minimă inhibitorie (MIC). Evaluarea noastră a evidențiat prescrierea meropenemului în trei prize în 24 de ore, cu perfuzie prelungită de 3 ore [8]. Imipenemul/cilastatina a fost indicată în 4 prize, piperacilina/tazobactamul prescris în 4 prize cu perfuzie de 4 ore, linizolidul în

2 prize cu administrare prelungită, ce argumentează acest regim de dozare pentru betalactamine, oxazolidinone [9, 31]. Eficacitatea antibioticelor dependente de concentrație se obține la atingerea unor nivele adecvate de antibiotic la locul acțiunii. Respectiv, succesul tratamentului este determinat de o doză mai mare de antimicrobian la un interval de timp mai mare. Tratamentul cu amikacină cu doză de 15-30 mg/kg în 24 h, administrat într-o priză sau divizat în 2 prize identificat în fișele medicale, argumentează acest concept de dozare a antibioticului. Prescrierea colistinei, forma intravenoasă în doze de 9 milioane în 24 h are la bază această particularitate farmacologică. Eficacitatea preparatelor antimicrobiene dependente de concentrație și de timp este determinată în principal de expunerea maximală a pacientului la antimicrobian [24]. Acest tip de acțiune explică administrarea exclusivă a vancomicinei în perfuzie, minim 2 ore într-un volum considerabil de soluție fiziologică astfel ca concentrația să nu depășească 5 mg/ml. Această modalitate de administrare este utilizată și pentru evitarea sindromului „omul roșu” caracteristic vancomicinei [6, 28].

Analiza realizată confirmă datele statistice ce raportează că, PN este caracteristică vârstnicilor. În acest context, s-au precăutat particularitățile tratamentului antibacterian și răspunsul la tratament în baza modificărilor fiziologice legate de vârstă, modificările patologice parvenite în organism odată cu debutul bolii. De menționat faptul că, infecțiile frecvent nu se manifestă cu simptome clasice la vârstnici, precum febra sau leucocitoză. Absența febrei și lipsa simptomelor respiratorii sunt descrise în literatură la 40-60% dintre pacienții vârstnici, fapt confirmat și de studiul nostru, în care febra s-a înregistrat doar la 19 pacienți (42%) cu PN analizați [11, 24].

Găsirea echilibrului corect între eficacitate, siguranța și tolerabilitatea antibioticelor de către organismul vârstnic este dificilă din mai multe motive, inclusiv modificări semnificative ale compoziției țesuturilor corporale, o scădere fiziologică progresivă a funcțiilor organelor, comorbiditate și politerapie. Farmacocinetica antibacterienelor la vârstnici este modificată din cauza schimbărilor masei organelor și ale circulației sângelui, alături de modificările compoziției corporale și modificările asociate bolii în funcționarea organelor și sistemelor de organe [22, 24]. Vârsta înaintată este asociată cu scăderea apei totale în organism cu scăderea volumului de distribuție (Vd) al medicamentelor hidrofiele (aminoglicozide, betalactamice, glicopeptide). Odată cu creșterea conținutului de grăsime, volumul de distribuție pentru medicamentele lipofile crește. Totodată la pacienții critici Vd al antimicrobienele hidrofiele

poate fi crescut odată cu dezvoltarea insuficienței hemodinamice, creșterea permeabilității capilarelor în terapia cu perfuzii continue. Afectarea barierei hematoencefalice determină un risc crescut de neurotoxicitate, apreciată mai frecvent ca encefalopatie, diagnostic depistat în mai multe fișe analizate. Cel mai mare risc de encefalopatie a fost raportat pentru peniciline, cefalosporine, carbapenemi, oxazolidinone, fluorochinolone, polimixine, sulfamide, metronidazol. Tetraciclonele pot afecta nervii cranieni și produce hipertensiune intracraniană [19, 26].

Vârsta înaintată este asociată, de asemenea, cu modificări semnificative ale metabolismului medicamentelor. În timpul îmbătrânirii sănătoase masa ficatului se reduce cu 20-40%, rezultând o micșorare a clearance-ului medicamentelor. O scădere a masei și a funcției hepatice determină în principal o scădere semnificativă a fluxului sanguin hepatic (40 până la 60%) la vârstnici. Scăderea funcției hepatice cât și reducerea fluxului sanguin în ficat contribuie la majorarea timpului de înjumătățire a antibioticelor cu metabolizare hepatică. Pierderea reticulului endoplasmatic, legată de vârstă determină o corelație negativă puternică între vârstă și activitatea de metabolizare a medicamentelor de fază unu microzomală hepatică. La persoanele cu vârstă ≥ 70 de ani, activitatea oxidazelor citocromului P450 (CYP 450) poate scădea cu 30% cu micșorarea clearance-ului substraturilor CYP. Scăderea funcției enzimelor CYP 450 poate determina reducerea metabolismului (faza unu hepatică) macrolidelor administrate pe cale orală, fluorochinolonele (cu excepția levofloxacinii), clindamicinei, tetraciclonele, sulfametoxazolului/ trimetoprim. Scăderea activității CYP3A a fost raportată la vârstnici comparativ cu adulții sănătoși. Malnutriția poate determina o scădere a conținutului de citocromi hepatici, ce duce la reducerea metabolismului medicamentelor la pacienții cu cașexie [11].

Pacienții vârstnici au un risc ridicat de scădere a clearance-ului antibioticelor din organism din cauza funcțiilor decline ale plămânilor, vezicii urinare, ficatului, dereglări ale sistemului gastrointestinal, dar reducerea funcției renale este cea mai importantă. Rinichii reprezintă calea majoră de eliminare pentru multe clase de preparate antiinfecțioase: betalactamine, aminoglicozide, glicopeptide, fluorochinolone (cu excepția moxifloxacinii), lipoglicopeptide, lipopeptide (daptomicina), trimetoprim/sulfametoxazol. O scădere treptată a dimensiunilor și a masei rinichilor, a fluxului sanguin renal, a ratei de filtrare glomerulară, a secreției tubulare renale alterate precum și modificările anatomice legate de vârstă (glomeruloscleroza, arterioscleroza, hialinoza arteriolară, hipertrofia medială, atrofia tubulară) se

consideră responsabile de o scădere progresivă a funcției renale la vârstnici. Insuficiența hepatică decompensată determină vasoconstricție renală și insuficiență renală ulterioară, ceea ce duce deasemenea, la reducerea excreției de antibiotice cu eliminare renală și la creșterea concentrațiilor serice ale acestora [11, 22].

Comorbiditățile asociate pacientului cu PN prezintă parte componentă a abordării pacientului cu PN, prin prisma influenței eficacității tratamentului antimicrobian. În studiul nostru s-a determinat prevalarea patologiei cardiace urmată de cea renală, apoi hepatică. Infecțiile severe pot agrava insuficiența cardiacă și congestia hepatică, pot contribui la progresarea sarcopeniei și la redistribuirea lipidelor. Exacerbarea insuficienței cardiace duce la scăderea funcției renale, în timp ce modificările septice pot duce la clearance-ul renal crescut [14]. Edemul din insuficiența cardiacă, ascita secundară cirozei hepatice și bolile hepatice cronice - toate pot agrava acumularea de lichid în locul infecției și a țesuturilor adiacente. Acest fapt, duce la diluarea concentrațiilor de antimicrobian în țesutul infectat și predispune la un eșec al tratamentului antiinfecțios. Mai multe studii explică probabilitatea scăzută de atingere a țintei cu ceftriaxon la pacienții critici cu hipoalbuminemie severă [18, 12].

S-a raportat că, inflamația parenchimului pulmonar în PN contribuie la modificarea hemodinamicii în plămâni cu scăderea fluxului sanguin și schimbului de gaze în zona afectată ce determină diminuarea capacității antibioticului de a crea concentrații eficiente în parenchimul pulmonar. O altă cauză de reducere a concentrației antimicrobianului în parenchimul pulmonar constă în dezvoltarea, la microbii cu rezistență extinsă, a mecanismelor de eflux al medicamentelor. S-a estimat că, administrarea dozelor mai mari de antibiotic ar fi o metodă de obținere a concentrației de preparat medicamentos în zona infectată. Cu toate acestea, pentru unele antimicrobiene administrate intravenos (gentamicina, tobramicina, amikacina, colistina) cu majorarea dozelor nu permite crearea unei concentrații adecvate, datorită distribuției reduse a preparatului medicamentos în parenchimul pulmonar. Ca alternativă se recomandă administrarea inhalatorie a preparatului antiinfecțios, care ar crește eficacitatea și ar reduce nefrotoxicitatea preparatului antibacterian, dar această cale de administrare rămâne discutabilă din cauza efectelor adverse locale [20, 24].

Efectele adverse ale antibacterienelor și interacțiunile medicamentoase, întâlnite mai frecvent la vârstnici, reprezintă alt factor important în selectarea rațională a preparatelor antibacteriene. Modificările activității de metabolizare a enzimelor

descrise mai sus pot fi o cauză importantă a reacțiilor adverse. În conformitate cu unele studii, fiecare medicament prescris unui pacient geriatric este asociat cu un risc crescut de reacții adverse de aproximativ 30%. Acest fapt, confirmă necesitatea evidențierii reacțiilor adverse și luarea în considerație a toxicității preparatelor antibacteriene. Una dintre cele mai toxice grupe de antibacteriene sunt aminoglicozidele cu efecte lor nedorite precum: ototoxicitatea, nefrotoxicitatea, blocul neuromuscular, iar calea lor de eliminare, fiind filtrarea glomerulară. Utilizarea preparatelor antibacteriene, îndeosebi în doze mari, poate fi responsabilă de un șir de reacții adverse [5]. Amoxicilina poate provoca nefrită, eozinofilie, anemie hemolitică, leziuni ale mucoasei cavității bucale, candidoza tractului urogenital. Cefalosporinele pot provoca erupții morbiliforme pe piele, eozinofilie, nefrotoxicitate și nefrită interstițială. Carbapenemii pot induce tulburări gastrointestinale (vomă, greață, diaree), colită pseudomembranoasă, reacții neurotoxice și hematotoxice. Macrolidele pot fi responsabile de neurotoxicitate, cardiotoxicitate (creșterea intervalului QT) sau nefrotoxicitate (claritromicina). Fluorochinolonele sunt cunoscute prin capacitate de a dezvoltarea tendinite și rupturi de tendon. Insomnia este caracteristică levofloxacinii. Anxietatea, convulsiile și psihoza, dezvoltarea neuropatiei periferice sunt specifice întregii grupe de fluorochinolone [38].

Efectele adverse, cu regret, este cea mai neglijată parte a tratamentului medicamentos în abordarea pacientului grav. Perceperea toxicității preparatelor antibacteriene ghidează clinicianul spre analiză individualizată, complexă a pacientului cu PN și comorbidități și nu doar respectarea combinațiilor de antimicrobiene raționale cum ar fi betalactamitele cu aminoglicozide recomandate de standarde și protocoale clinice.

Fenomenul rezistenței înalte al bacteriilor determinate în prelevatele biologice reprezintă alt factor ce perechitează răspunsul la tratamentul antibacterian prescris. Constatarea panrezistenței sau polirezistenței bacteriilor la preparatele antimicrobiene este deseori interpretată diferit, prin abandonarea antibioterapiei, neglijarea rezultatelor antibioticogramei sau axarea pe creșterea dozelor de preparat antibacterian până la doză maximă admisibilă. Determinarea sensibilității la antibacteriene după standardul Comitetului European de Testare a Sensibilității la Antimicrobiene (EUCAST) ar sugera respectarea regimului de dozare pentru preparatele antibacteriene propus de acest standard. Discurile utilizate pentru testare sunt în conformitate cu determinările concentrației minime inhibitoare prevăzute în acest standard, care deseori contravine

cu recomandările protocolului clinic al PN. Se atestă cazuri, când din contra acest standard se ia drept etalon pentru toți pacienții indiferent de vârstă, comorbidități. În clinica noastră acesta servește ca bază în selectarea dozelor de antimicrobiene. Decizia de a ne ghida de acest standard, fără a neglija recomandările PCN în selectarea antibioterapiei la pacienții cu PN s-a luat odată cu evidențierea răspunsului pozitiv după prescrierea preparatelor antimicrobiene după regimul de dozare dat. Exemple de preparate antimicrobiene cu un regim de dozare și număr de prize diferit față de PCN pentru 24 de ore este amikacina, levofloxacină, vancomicină [31].

Viziunile specialiștilor precum și recomandările protoalelor clinice, referitor la regimul de dozare antibacterienelor nefrotoxice sunt diverse [1-3]. Confruntarea apare la pacientul cu PN și pielonefrită cronică în acutizare, sau insuficiență renală. Prioritate în acest sens ar trebui dată farmacologiei. Evidențierea parametrilor farmacocinetici/ farmacodinamici ai preparatelor antiinfecțioase argumentează tactica de tratament prescris pacientului cu PN și boli renale.

Concluzii

Pneumoniile nosocomiale în cadrul instituției noastre constituie o problemă majoră datorită incidenței în crește, depistării microbilor cu rezistență extinsă și polirezistență/panrezistență, reducerii eficacității tratamentului antibacterian și creșterii mortalității.

Prevalența pacientului vârstnic în cazurile înregistrate de pneumonie nosocomială confirmă necesitatea studierii detaliate a particularităților fiziologice și patologice la această categorie, antibioterapiei precedente pentru selectarea tratamentului rațional.

Abordarea tratamentului medicamentos antibacterian rațional al pacientului cu pneumonie nosocomială necesită respectarea și aplicarea principiilor de eficacitate și inofensivitate prin cunoașterea particularităților farmacodinamice și farmacocinetice a preparatelor antibacteriene, selectarea corectă a dozelor și a căilor adecvate de administrare, determinarea duratei optime a antibioticoterapiei, utilizarea asocierilor raționale, monitorizarea efectelor adverse și particularitățile de vârstă ale pacientului.

Bibliografie

- COLȚEANU G. C., ANDREESCU, O. Pneumonia nosocomială, de la tratamentul empiric la schemele terapeutice specifice. In: *Jurnal Medical Brașovean*; Brașov, 2021, nr. 2, pp. 4-12.
- BOTNARU V., RUSU D., TOMA C. Protocol clinic național „Pneumonia nosocomială la adult” Chișinău, 2020.
- SASU B., CEPOIDA P. Protocol clinic național „Pielonefrita cronică la adult” Chișinău, 2017.
- TOMA C. *Particularitățile etiologice, clinico-epidemiologice și de management ale pneumoniilor nosocomiale de nivelul instituției medicale republicane*, tz. de doct. în med. Chișinău, 2021. 179 p.
- ZNAGOVAN, A. Legea, medicamentul și sănătatea. In: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Sociale)*, Chișinău, 2019, nr. 11, pp. 110-118.
- AOUN, M, et al. Drug treatment of pneumonia in the hospital. What are the choices?. In: *Drugs*, 1991, vol. 42, pp. 962-73.
- ASHLEY C, DUNLEAVY A. *The Renal Drug Handbook*. 4th ed, London, Taylor & Francis Group, 2014, pp. 1016.
- BERMAN, S. J. et al. Meropenem monotherapy for the treatment of hospital-acquired pneumonia: results of a multicenter trial. In: *Journal of chemotherapy*, 2004 vol. 16,4, pp. 362-71.
- BURKE A. CUNHA. *Antibiotic essentials*, 14th ed: London, Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd., 2015, pp.803.
- BUTRANOVA O., ZYRYANOV S.K. Elderly patients in randomized clinical trials: ethical issues. In: *Medical Ethics*, 2023, pp. 4–8.
- BUTRANOVA O., USHKALOVA E.A., et al. Pharmacokinetics of Anti-bacterial Agents in the Elderly: The Body of Evidence. In: *Biomedicine*, 2023, 11(6), pp.1633
- CANDEL F.J., et al. Ten Issues to Update in Nosocomial or Hospital-Acquired Pneumonia: An Expert Review. In: *Journal of Clinical medicine*, 2023, 12 (20), pp. 6526.
- CISNEROS J.M., ROSSO-FERNÁNDEZ C.M., et al. Colistin versus meropenem in the empirical treatment of ventilator-associated pneumonia (Magic Bullet study): an investigator-driven, open-label, randomized, noninferiority controlled trial. In: *Critical Care*. 2019, 23 pp.383.
- CORONA A., et al. Antibiotic Therapy in the Critically Ill with Acute Renal Failure and Renal Replacement Therapy: A Narrative Review. In: *Journal Antibiotics*. 2022, vol. 11(12), pp. 1769.
- COMPTÉ, N., et al. White blood cell counts in a geriatric hospitalized population: A poor diagnostic marker of infection. In: *Experimental Gerontology*, 2018, vol.114, pp. 87–92.
- GORHAM J., TACCONE F.S., HITES M. How to Use Nebulized Antibiotics in Severe Respiratory Infections. In: *Journal Antibiotics*. 2023 vol. 12 (2), pp. 267.
- Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(4), pp. 388- 416.
- HEFFERNAN A.J., SIME F.B., et al. Multicenter Population Pharmacokinetic Study of Unbound Ceftriaxone in Critically Ill Patients. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2022, vol. 66 (6), pp. 21.
- LEVISON M.E., LEVISON J.H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. In: *Infectious Disease Clinics of North America*, 2009, vol. 23 (4), pp.791-815.
- LUQUE PAZ D., et al. Efficacy and safety of antibiotics targeting Gram-negative bacteria in nosocomial pneumonia: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. In: *Annals of Intensive Care*, 2024, vol. 14, pp. 66.
- MIRON M., BLAJ M., RISTESCU A.I. et al. Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated

- Pneumonia: A Literature Review. In: *Micro-organisms*, 2024, vol. 12 (2), pp. 213.
22. MORALES CASTRO D., et al. Pharmacokinetic Alterations Associated with Critical Illness. In: *Clinical Pharmacokinetics*, 2023, vol. 62 (2), pp. 209-220.
 23. MUJAL A., SOLA J., et al. Safety and effectiveness of home intravenous antibiotic therapy for multidrug-resistant bacterial infections. In: *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2015, vol. 34 (6), pp.1125–1133.
 24. PEA F. Intracellular Pharmacokinetics of Antibacterials and Their Clinical Implications. In: *Clinical Pharmacokinetics*, 2018, vol. 57 (2), pp.177-189.
 25. PONTI F, SANTORO A, et al. Aging and Imaging Assessment of Body Composition: From Fat to Facts. In: *Frontiers in Endocrinology*. 2020, vol. 10, pp. 861.
 26. PÓVOA P., et al. Optimizing Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients. In: *Microorganisms*, 2021, vol. 9 (7), pp.1401.
 27. PRINA E, RANZANI O.T., et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. In: *Annals of the American Thoracic Society*, 2015, vol. 12(2), pp.153-160.
 28. REVELLES K.R., MORTENSEN E.M., et al. Comparative-effectiveness of vancomycin and linezolid as part of guideline-recommended empiric therapy for health-care-associated pneumonia. In: *BMC Research Notes*, 2015, vol.8, pp. 450.
 29. RODRÍGUEZ-LEAL C.M., et al. Medical societies for the 5th edition of Pneumonia Day. Candent issues in pneumonia. Reflections from the Fifth Annual Meeting of Spanish Experts 2023. In: *Revista Española de Quimioterapia*, 2024, vol. 37 (3), pp. 221-251.
 30. RUIZ-RAMOS J., et al. Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Critical Care: Adjusting the Dose in Extracorporeal Circulation and to Prevent the Genesis of Multiresistant Bacteria. In: *Antibiotics*, 2023, vol. 12 (3), pp. 475.
 31. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Break-point tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023.
 32. TROTMAN R.L., et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. In: *Clinical Infectious Diseases*, 2005 vol. 41(8), pp. 1159-66.
 33. UNERTL K.E, et al. Systemic antibiotic treatment of nosocomial pneumonia. In: *Intensive Care Medicine*, 1992, vol.18, pp.S 28- S34.
 34. VALLÉS J., MARTIN-LOECHES I., et al. Epidemiology, antibiotic therapy and clinical outcomes of health-care-associated pneumonia in critically ill patients: a Spanish cohort study. In: *Intensive Care Medicine*, 2014, vol. 40 (4), pp. 572-581.
 35. YEH J.C., HAZAM P.K., et al. Rational Design of Stapled Antimicrobial Peptides to Enhance Stability and In Vivo Potency against Polymicrobial Sepsis. In: *Microbiology Spectrum*, 2023, vol. 11(2), pp. 22.
 36. АНТОНОВИЧ Ж.В. Нозокомиальная пневмония: современные подходы к диагностике и лечению. В: Неотложная кардиология и кардио-васкулярные риски, 2019. Т. 3, № 2, с. 626–635.
 37. БЕЛОЦЕРКОВСКИЙ Б.З., и др. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам. В: Анестезиология и реаниматология, 2018, № 5, с. 22-35.
 38. ЗЫРЯНОВ С.К., БУТРАНОВА О.И. Ингаляционные антибактериальные препараты: современные возможности применения при инфекциях дыхательных путей. В: Пульмонология, 2020, с. 320–328.
 39. ЗЫРЯНОВ С.К., БУТРАНОВА О.И. Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов. В: Качественная клиническая практика, 2019, № 1, с. 97-113.
 40. КОРЖОВА Н.В. Особенности эпидемиологии и клиники нозокомиальной пневмонии в многопрофильном стационаре. В: Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2015, № 58, с. 41-46.

Autor corespondent:

Eugenia Vasilache, asist. universitar,
Catedra Farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: (+373)78681707,
e-mail: v.eugenia86@mail.ru