

PREPARATELE ANTIBACTERIENE NOI ÎN TRATAMENTUL PNEUMONIILOR

Sergiu Matcovschi – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
Tatiana Dumitraș – dr. în șt. med., conf. univ., Irina Cesac – rezident, Ana Ursu – rezident,
Margarita Covalschi – rezident, Daniela Ciobanu – rezident,
Departamentul Medicină Internă, Disciplina Sinteze clinice,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
e-mail: tatiana.dumitras@usmf.md, tel. 37369652245

Rezumat

Acest articol reprezintă revista literaturii consacrată preparatelor antibacteriene noi în tratamentul și profilaxia pneumoniilor. Au fost analizate studiile referitoare la eficacitatea linezolidului, daptomicinei, ertapenemului, teicoplaninei, tigeciclinei, telavancinei, mupirocinei, și dalfofristinei/quinupristinei. Ertapenemul a demonstrat eficacitate în tratamentul pneumoniilor comunitare cauzate de bacterii gram-pozitive polirezistente. Linezolidul vine ca preparat de linia a doua de tratament în infecțiile provocate de *S.aureus* rezistent la vancomicină. Mupirocina a demonstrat efecte promițătoare în decolonizarea nazală a *S. aureus* rezistent la meticilină și profilaxia pneumoniei asociate ventilatorului.

Cuvinte-cheie: pneumonie, preparate antibacteriene, rezistență, tratament

Summary. New antibacterial drugs in the treatment of pneumonias. Literary review

This article represents literary review dedicated to new antibacterial drugs for the treatment and prevention of pneumonia. Several studies on the efficacy of linezolid, daptomycin, ertapenem, teicoplanin, tigecycline, telavancin, mupirocin, and dalbapristin /quinupristin were analyzed. Ertapenem demonstrated efficacy in the treatment of community-acquired pneumonia caused by multiresistant Gram-positive bacteria. Linezolid comes as second-line treatment of infections caused by vancomycin-resistant *S.aureus*. Mupirocin has shown promising effects in nasal decolonization of *S. aureus* resistant to methicillin and prevention of ventilator-associated pneumonia.

Key words: pneumonia, antibacterial drugs, resistance, treatment

Резюме. Новые антибактериальные препараты в лечении пневмоний. Обзор литературы

В данной статье представлен обзор литературы, посвященный новым антибактериальным препаратам для лечения и профилактики пневмонии. Были проанализированы исследования по эффективности линезолида, даптомицина, эртапенема, тейкопланина, тигециклина, телаванцина, мупироцина и дальфопристин/квинапристина. Эртапенем продемонстрировал эффективность при лечении внебольничных пневмоний, вызванных полирезистентными грам-положительными бактериями. Линезолид представляется в качестве препарата второй линии для лечения инфекций, вызванных устойчивых к ванкомицину *S.aureus*. Продемонстрирован эффект муципроцина в деколонизации полости носа от золотистого стафилококка, устойчивого к метициллину, и в профилактике вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Ключевые слова: пневмония, антибактериальные препараты, резистентность, лечение

Actualitatea temei. Rezistența microorganismelor patogeni la antibiotice, inclusiv în cadrul pneumoniilor, este o problemă actuală a medicinei contemporane, deoarece atinge proporții epidemice, cauzează probleme în tratamentul infecțiilor, determină creșterea mortalității. Un șir de microorganisme, în evoluția sa sub influența preparatelor antibacteriene, au dezvoltat diferite mecanisme de a supraviețui în aceste condiții prin inactivarea antibioticului. Pe scară mondială, cele mai mari probleme în tratamentul pneumoniilor comunitare și nosocomiale sunt create de *Streptococcus pneumoniae* multirezistent, *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină, *Staphylococcus aureus* rezistent la vancomicină, *Enterococcus* rezistent la vancomicină, bacteriile gram-negative producătoare de beta-lactamaze de spectru extins [13].

Printre strategiile de combatere a rezistenței microbiene se enumără sinteza preparatelor antibacteriene noi, folosirea inhibitorilor de beta-lactamaze, vaccinarea antipneumococică, antigripală, antihe-mofilus, terapia cu bacteriofagi, toxinele-antitoxine, bacteriocine etc. În acest context o serie de antibiotice au fost introduse în tratamentul pneumoniilor în ultimii zece ani și au ca țintă agenții patogeni rezistenți la preparatele antimicrobiene [11].

Scopul lucrării a fost trecerea în revistă a datelor bibliografice și studiilor existente referitoare la antibacterienele noi în tratamentul pneumoniilor.

Material și metode. Au fost evaluate publicațiile din cadrul bazelor de date HINARI și UpToDate cu ajutorul cuvintelor-cheie: „gram-pozitive infections”, „pneumonia”, „linezolid”, „dalbapristin/quinupris-

tin”, „teicoplanin”, „ertapenem”, „telavancin”, „tigecyclin”, „mupirocin”, „MRSA”. Concomitent au fost analizate și alte publicații relevante subiectului prezentat.

Linezolidul este primul reprezentant al unei noi clase de preparate antimicrobiene - oxazolidinone. Fiind inhibitor al sintezei proteice, linezolidul acționează la nivelul primei etape de sinteză proteică - de inițiere, în comparație cu alți inhibitori ai sintezei proteice, care acționează asupra etapei de elongare. Datorită acestui mecanism unic de acțiune, rezistența încrucișată între linezolid și alți inhibitori ai sintezei proteice (aminoglicozide, macrolide, tetraciline, cloramfenicol, lincosamide și streptogramine) se înregistrează extrem de rar. Raportul dintre concentrațiile maxime în lichidul interstițial și lichidul din celulele alveolare pulmonare a fost de 4,5:1 și, respectiv, 0,15:1, ceea ce denotă eficacitatea marcată a linezolidului în tratamentul pneumoniilor [2].

In vitro, linezolidul acționează, în principal, împotriva florei gram pozitive, posedând activitate bactericidă împotriva streptococilor, inclusiv *S. pneumoniae* rezistent la penicilină și eritromicină, și efect bacteriostatic - împotriva stafilococilor și enterococilor, inclusiv rezistenți la meticilină și / sau rezistenți la vancomicină. În studiile clinice efectuate la adulți, rezistența a fost detectată doar pe fundalul tratamentului pe termen lung cu linezolid și s-a manifestat în raport cu *E. faecium* și în unele cazuri - *E. faecalis*, și la pacienți cu multiple comorbidități [10].

Conform studiului realizat de Diekema și colegii, linezolidul, din punctul de vedere al eficacității clinice, a fost superior ceftriaxonei în tratarea pacienților cu bacteriemie concomitentă (93% în grupul linezolidului comparativ cu 69,9% în grupul ceftriaxonă) [2].

Dalfopristina/Quinupristina este un preparat antibacterian din grupa streptograminelor, antibiotice macromoleculare produse de *Streptomyces pristinaeipalis*. Dalfopristin/ Quinupristin este format din derivați injectabili de streptogramină de tip B (quinupristina) și de streptogramină de tip A (dalfopristina) într-un raport de 30:70. Mecanismul de acțiune asupra celulei bacteriene constă în următoarele: dalfopristina blochează etapa inițială a sintezei proteice, prevenind elongarea lanțului peptidic, iar quinupristina blochează etapa ulterioară, prevenind extinderea lanțului peptidic, cauzând astfel eliberarea lanțurilor peptidice incomplete [5].

Dalfopristina/quinupristina a demonstrat activitate *in vitro* împotriva *Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină, *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* și *Clostridium spp* [5].

Un studiu multicentric realizat de Fagon J. și colegii, a comparat dalfopristina/ quinupristina cu vancomicina în tratamentul pneumoniei nosocomiale. Vindecare clinică a survenit în 56% din pacienți, care au primit dalfopristina/quinupristina și în 58% din pacienți, care au primit vancomicină. În acest studiu, pacienții cu pneumonie prin *S. aureus* și, în mod special, pacienții cu pneumonie cauzată de *MRSA*, au avut rate de răspuns clinic comparabile [3].

Teicoplanina este un antibiotic din familia glicopeptidelor semisintetice, izolat din bulionul de fermentație al tulpinii de *Actinoplanes teichomyceticus*. Teicoplanina se leagă la porțiunea acil-D-alanil-D-alanină a peretelui celulei bacteriene, inhibă polimerizarea peptidoglicanilor, rezultând în inhibarea sintezei peretelui celular bacterian și moartea celulelor. Acest preparat are activitate bactericidă *in vitro* împotriva bacteriilor aerobe și anaerobe gram pozitive: *S. aureus*, *Streptococcus spp.* (inclusiv *S. pneumoniae*), *E. faecalis*, *E. faecium*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Propionibacterium spp.* etc.

Eficacitatea teicoplaninei în tratamentul infecțiilor bacteriene gram-pozitive a fost studiată în mai multe studii clinice. În cadrul unui studiu european multicentric, în care au fost incluși pacienții cu infecții ale tractului respirator inferior, rata de vindecare clinic a constituit 90%, iar rata de eradicare bacteriologică - 76% [16].

Telavancina este un antibiotic lipoglicopeptidic care are o activitate bactericidă dependentă de concentrație. Acesta este un derivat semisintetic de vancomicină cu o catenă laterală hidrofobă atașat la zaharoza vancozamină. Activitatea telavancinei se datorează acțiunii combinate asupra sintezei peretelui celular și perturbării funcției barierei membranei celulare bacteriene. Telavancina, de asemenea, se leagă cu afinitate mare de lipidele bacteriene specifice, denumite lipide II prezente în membrana celulelor, precursori ale peretelui celular și prin legarea la acestea, telavancina provoacă întreruperea sintezei peptidoglicanului [7].

Preparatul este activ împotriva tulpinilor *MRSA*, tulpinilor *S. aureus* intermediar sensibile la vancomicină (VISA). Studiile *in vitro* au demonstrat că telavancina are un efect postantibiotic la concentrații mai mici decât concentrația minimă de inhibiție, care durează mai mult de 10 ore după întreruperea administrării antibioticului. În comparație cu vancomicina, telavancina are proprietăți mai bune de penetrare în țesutul pulmonar. Aproximativ 75% din medicament din plasmă intră în spațiul alveolar, deci, administrarea telavancinei în tratamentul pneumoniei este argumentată din punctul de vedere farmacocinetic [6].

În studiul realizat de Rubinstein E și colegii, 1503 pacienți cu pneumonii au fost randomizați în două grupuri de tratament : grupul A – tratat cu telavancină și grupul B – tratat cu vancomină. Printre pacienții cu pneumonii comunitare ratele de vindecare clinică au constituit 82,4% pentru telavancină și 80,7% - pentru vancomicină [12]. Într-un alt studiu, la pacienții cu pneumonii asociate ventilatorului, telavancina a produs o rată de vindecare mai înaltă comparativ cu vancomicina (80,3% versus 67,6%) [11].

Este de menționat că telavancina este grupată în clasa C de droguri teratogene. Deși, nu sunt disponibile studii pe oameni, studiile pe animale au demonstrat greutatea redusă a fătului și ratele crescute de malformații ale membrelor [6].

Tigeciclina este un reprezentant nou din clasa glicilciclinelor, care se leagă de subunitatea ribozomală bacteriană 30S, împiedicând sinteza proteinelor cu încorporarea aminoacizilor în lanțuri peptidice și astfel, inhibând creșterea bacteriană. Tigeciclina posedă efect bacteriostatic împotriva *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină, MRSA, *Staphylococcus epidermidis* rezistent la meticilină (MRSE), *Enterococcus* rezistent la vancomicină (VRE), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* [14].

Tigeciclina este un antibiotic cu administrare pe cale intravenoasă, recomandat în tratamentul nu doar infecțiilor complicate intra-abdominale și cutanate, dar și pentru pneumonia comunitară. Pe de altă parte, într-o meta-analiză a 13 studii clinice, decesul a survenit la 4% dintre pacienții tratați cu tigeciclină, comparativ cu 3% în cazul celor care au primit alte antibiotice. Aceste rezultate au determinat FDA să recomande ca tigeciclina să fie „rezervată pentru utilizarea doar în situațiile, în care tratamentele alternative nu sunt adecvate” [4, 7].

Ertapenem este un carbapenem autorizat pentru utilizare la adulți începând din 2001, dezvoltat pentru a aborda deficiențele farmacokinetice (timpul de înjumătățire scurt) ale imipenemului și meropenemului. Acest preparat demonstrează un spectru larg de acțiune antimicrobiană împotriva multor aerobi și anaerobi gram-pozitivi și este rezistent la aproape toate beta-lactamazele. Cu toate acestea, diferă de imipenem și meropenem prin activitatea limitată împotriva *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* și alte bacterii gram negative nonfermentative, frecvent asociate cu infecțiile nosocomiale, și nu este indicat pentru utilizare împotriva bacteriilor atipice, cum ar fi *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp. și *Chlamydia* spp. [17].

Studiile clinice efectuate pe pacienții cu pneumonii comunitare, au demonstrat că ertapenemul are

eficacitate și siguranță echivalentă cu ceftriaxona și piperacilina /tazobactam [15].

Mupirocina (acid pseudomonic) este un agent antibacterian, produs de *Pseudomonas fluorescens* prin fermentație. Modul său de acțiune, inhibarea izoleucil-ARN-t-sintetazei, determină un nivel ridicat de activitate împotriva *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*.

Într-un studiu prospectiv randomizat, toți pacienții admiși în secția terapie intensivă, care au avut necesitate de ventilație mecanică mai mult de 24 de ore, au primit profilactic intranasal medicamente fie în regim „clasic” (Grupa A), fie în regim modificat cu mupirocin (Grupa B). O pastă conținând 2% tobramicină, amfotericină B și polimixină E a fost aplicată la fiecare 6 ore la pacienții din grupul A, în timp ce în grupa B această formulă a fost modificată prin adăugare de 2% mupirocin, aplicat intranasal de 4 ori pe zi. Au fost înregistrate 9 cazuri de pneumonie prin *Staphylococcus aureus* în grupul A și într-un caz în grupul B, dintre care MRSA a fost izolat în 7 din 9 cazuri din grupa A și în singurul caz în grupa B. Consumul de antibiotice și costurile au fost mai mici din grupa B. Astfel, utilizarea intranasală a asocierii de mupirocin, tobramicină, amfotericină B și polimixină E, a contribuit la reducerea incidenței pneumoniilor asociate ventilatorului, cauzate de *Staphylococcus aureus*, inclusiv rezistent la meticilină, și la reducerea consumului de antibiotice [8].

Concluzie

Analiza studiilor consacrate antibioticelor relativ noi în tratamentul și profilaxia pneumoniilor prin agenți multirezistenți a pus în evidență preparatele: linezolid, ertapenem, teicoplanina, tigeciclina, telavancina, dalfopristina/quinupristina, mupirocina. Ertapenemul a demonstrat eficacitatea în tratamentul pneumoniilor comunitare cauzate de bacterii gram-pozitive polirezistente. Linezolidul vine ca preparat de linia a doua de tratament în infecțiile provocate de *S.aureus* rezistent la vancomicină. Tigeciclina este recomandată să fie rezervată pentru utilizarea în situațiile în care tratamentele alternative nu sunt adecvate. Mupirocina a demonstrat efecte promițătoare în decolonizarea nazală a *S. aureus* rezistent la meticilină și profilaxia pneumoniei asociate ventilatorului.

Bibliografie

1. Coates A., Hu Y., Bax R., Page C., *The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs*. Nat Rev Drug Discov, 2002; 1(11), p. 895-910.
2. Diekema D.J., Jones R.N., *Oxazolidinones: a review*. Drugs, 2000; 59, p. 7-16.
3. Fagon J., Patrick H., Haas D.W., et al., *Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective ran-*

domized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group, Am J Respir Crit Care Med, 2000; 161(3), p.753–62.

4. Garrison M.W., Neumiller J.J., Setter S.M., Tigecycline: an investigational glycylcycline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms, Clin Ther, 2005; 27(1), p. 12–22.

5. Jones R.N., Ballou C.H., Biedenbach D.J., et al., Antimicrobial activity of quinupristin-dalfopristin (RP 59500, Synercid) tested against over 28,000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the United States and Canada., Diagn Microbiol Infect Dis, 1998; 31, p.437–51.

6. Lodise T.P. Jr, Gotfried M., Barriere S., Drusano G.L., Telavancin penetration into human epithelial lining fluid determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation, Antimicrob Agents Chemother, 2008; 52, p. 2300–4.

7. Lunde C.S., Hartouni S.R., Janc J.W., et al., Telavancin disrupts the functional integrity of the bacterial membrane through targeted interaction with the cell wall precursor lipid II, Antimicrob Agents Chemother, 2009; 53, p. 3375–83.

8. Nardi G., Di Silvestre A.D., De Monte A., et al., Reduction in gram-positive pneumonia and antibiotic consumption following the use of a SDD protocol including nasal and oral mupirocin. Eur J Emerg Med, 2000; 8(3), p. 203-14.

9. Nathwani D., Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning, Int J Antimicrob Agents, 2005; 25(3), p. 185–192.

10. Rubenstein E., Cammarata S., Oliphant T., Wun-

derink R., Linezolid versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized double-blind, multicenter study, Clin Infect Dis, 2001; 32, p.402–12.

11. Rubinstein E., Corey G.R., Stryjewski M.E., et al., Telavancin for hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia: The ATTAIN studies, Clin Microbiol Infect, 2008; 14, p. S14–5.

12. Rubinstein E., Lalani T., Corey G.R., et al., Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens, Clin Infect Dis, 2011; 52, p. 31–40.

13. Spellberg B., Guidos R., Gilbert D., et al., The epidemic of antibiotic-resistant infections. A call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis, 2008; 46, p.155–64.

14. Sun H.K., Ong C.T., Umer A., et al., Pharmacokinetic profile of tigecycline in serum and skin blister fluid of healthy subjects after multiple intravenous administrations, Antimicrob Agents Chemother, 2005; 49(4), p. 1629–1632.

15. Tepler H., Gesser R.M., Friedland I.R., et al., Safety and tolerability of Ertapenem, J Antimicrob Chemother, 2004; 53 (2), p. 75- 81.

16. Welte T., Pletz M.W., Antimicrobial treatment for nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) pneumonia: current and future opinions, Int J Antimicrob Agents, 2010; 36 (5), p. 391-400.

17. Zhanel G.G., Johanson C., Embil J.M., et al., Ertapenem: review of a new carbapenem, Expert Rev Anti Infect Ther, 2005; 3(1), p.23-39.