

CZU: 615.035+616.24-002+614.4

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.21>

ASPECTE DE UTILIZARE A ANTIBIOTICELOR LA PACIENȚII CU COVID-19

Marin CHIANU¹, Ion ARTENI², dr. în șt. med., conf. univ.,
Iurie CRASIUC², master în managementul sănătății publice, Anastasia CARACAȘ¹,
Eugenia VASILACHE¹, medic-rezident, Dumitru ȘTÎRBA¹,
Nicolae BACINSCHI¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,

²SCM „Gheorghe Paladi”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: chianu.marin@usmf.md

Rezumat

Utilizarea preparatelor antibacteriene la pacienții cu COVID-19 este controversată și necesită acumularea de date convingătoare pentru evitarea prescrierilor excesive și inutile. Tabloul clinic pare a fi prima opțiune și cea mai convingătoare în luarea deciziei de inițiere a antibioticoterapiei, iar datele de laborator (leucocitoza, VSH, limfopenia, proteina C-reactivă, procalcitonina) și radiologice pot facilita luarea deciziei prin monitorizarea adecvată și minuțioasă. Beta-lactamele (penicilinele, cefalosporinele), inclusiv cele protejate, macrolidele și fluorochinolonele pot fi considerate preparate de primă intenție la pacienții în stare medie-gravă internați în secțiile de terapie. Durata infecției cu SARS CoV-2 de la debutul simptomelor până la momentul internării pot fi decisive pentru inițierea tratamentului antibacterian în contextul sesizării începutului furtunii citokinice, ce va necesita utilizarea antiinflamatoarelor steroidiene.

Cuvinte-cheie: SARS CoV-2, COVID-19, antibioticoterapia, peniciline, cefalosporine, macrolide, fluorochinolone

Summary. Aspects of antibiotic use in COVID-19 patients

The use of antibacterial preparations in patients with COVID-19 is controversial and requires the accumulation of convincing data to avoid excessive and unnecessary prescriptions. The clinical picture seems to be the first and most convincing option in making the decision to initiate antibiotic therapy, and laboratory data (leukocytosis, ESR, lymphopenia, C-reactive protein, procalcitonin) and radiological data can facilitate this decision through proper monitoring. Beta-lactams (penicillins, cephalosporins), including protected ones, macrolides and fluoroquinolones can be considered as first-line preparations in hospitalized patients with moderate and severe COVID-19. The duration of SARS CoV-2 infection between symptom onset and hospitalisation may be decisive for initiating antibacterial treatment in the context of noticing the onset of the cytokine storm, which will require the use of steroid anti-inflammatory drugs.

Key-words: SARS CoV-2, COVID-19, antibiotic therapy, penicillins, cephalosporins, macrolides, fluoroquinolones

Резюме. Аспекты применения антибиотиков у больных COVID-19

Использование антибактериальных препаратов у пациентов с COVID-19 противоречиво и требует накопления убедительных данных, чтобы избежать чрезмерного и необоснованного назначения. Клиническая картина является первым и наиболее убедительным аргументом для принятия решения о начале антибактериальной терапии, а лабораторные данные (лейкоцитоз, СОЭ, лимфопения, С-реактивный белок, прокальцитонин) и радиологические данные могут облегчить это решение при надлежащем и тщательном мониторинговании. Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины), в том числе защищенные, макролиды и фторхинолоны могут рассматриваться как препараты первой линии у госпитализированных больных с умеренной и тяжелой формой COVID19. При инфекции SARS CoV-2, продолжительность с момента появления симптомов и госпитализацией, может иметь решающее значение для начала антибактериального лечения в контексте выявления начала цитокинового шторма, для лечения которого необходимо применение стероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: SARS CoV-2, COVID-19, антибиотикотерапия, пенициллины, цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны

Introducere. Strategiile de utilizare a preparatelor antimicrobiene în infecția cu SARS CoV-2 au evaluat odată cu pandemia, cunoscând controverse importante în funcție de perioada COVID-19, regiuni și experiența acumulată. În prima fază a pandemiei de coronavirus, majoritatea orientărilor naționale și internaționale privind managementul COVID-19 au recomandat ca tratamentul empiric cu antibiotice să

fie luat în considerare la toți pacienții cu pneumonie COVID-19 în stare critică, în baza datelor anterioare ale infecției severe cu gripa A. Antibioticele au roluri rezonabile în gestionarea COVID-19, în special pentru tratarea co-infecțiilor bacteriene suspectate sau confirmate. Organizația Mondială a Sănătății a recomandat evitarea antibioticelor în scopul tratamentului COVID-19 decât în prezența co-infecțiilor bacterie-

ne. Cu toate acestea, dovezi în creștere sugerează că o proporție foarte mare de pacienți cu COVID-19 sunt tratați inutil cu antibiotice. Antibioticele au fost prescrise empiric la 70-98% dintre pacienți, în pofida confirmării reduse a infecțiilor bacteriene secundare (7-19%) [1, 2, 3, 5].

Materiale și metode. S-a efectuat o analiză retrospectivă a 43 fișe ale bolii a 16 bărbați și 27 femei, internați în secția terapie a IMSP SCM „Gheorghe Paladi” în 2020. Pacienții au fost internați în stare de gravitate medie (15) sau gravă (28) cu insuficiență respiratorie de gradul I (25), II (17) și III (1). Anamnesticul a relevat că 14 bolnavi nu aveau maladii concomitente, iar 29 sufereau de patologie concomitentă, inclusiv 11-cardiovasculară, 3-endocrină/metabolică, 1-pulmonară și 14-2 sau mai multe comorbidități. S-au studiat simptomele tabloului clinic (febra, tusea, sputa, ralurile), datele de laborator (tabloul sângelui, proteina C-reactivă) și instrumentale (radiografia, tomografia computerizată). Concomitent s-au analizat grupele de antibiotice și preparatele prescrise, momentul inițierii prescrierii și durata utilizării.

Rezultate și discuții. Studiul tabloului clinic ne-a relevat, că 35 pacienți au fost internați cu febră, iar 31 prezentau tusea, care era productivă doar la 1 bolnav, la 21 era uscată, seacă, cu cantități ne semnificative de spută, iar la 21 – fără eliminări de spută. Datele auscultative au remarcat prezența ralurilor la 35 pacienți. Datele de laborator ne-au demonstrat prezența leucocitozei la 18 bolnavi, a leucopeniei la 3, iar la a limfopeniei – la 19. Proteina C-reactivă a fost determinată la 21 bolnavi, dintre care la 16 a fost majorată. Radiografia pulmonilor a demonstrat afectarea pulmonară până la 25% la 7 pacienți, 25-50% – la 22, 51-75% – la 12 și peste 75% – la 1 bolnav. Tomografia computerizată s-a efectuat doar la 2 pacienți.

Toți pacienții au administrat antibiotice, inclusiv 10 – un antibiotic, 28 -2 preparate și 5 – 3 antibacteriene. Antibioticele au fost prescrise practic în ziua internării sau în primele 5 zile. Durata tratamentului antibacterian a durat până la 7 zile la 4, 8-12 zile – la 18 și peste 13 zile – la 21 bolnavi. În calitate de preparate antimicrobiene s-au folosit: cefalosporinele (ceftriaxon, cefepim), macrolidele (claritromicina, azitromicina), aminoglicozidele (amikacina), fluorochinolonele (ciprofloxacina) și derivații de nitroimidazol (metronidazol). Monoterapia cu antibiotice au efectuat 8 pacienți cu cefalosporine și 2 cu macrolide, tratamentul cu 2 antimicrobiene au urmat 28 bolnavi (23 – asocierea cefalosporine+macrolide, 4 – cefalosporine+aminoglicozide, 1 – ciprofloxacina+metronidazol), iar cu 3 – 5 pacienți. Analiza rezultatelor tratamentului

a demonstrat că 18 bolnavi s-au vindecat, la 23 starea s-a ameliorat, iar 2 au fost transferați în secția terapie intensivă.

Patologia respiratorie în infecția cu SARS Cov-2 poate evalua sub formă de co-infecție virală cu alți agenți virali (gripa, virozele etc.), asocierea infecției virale și bacteriene și pneumonie bacteriană secundară. Pneumonia bacteriană secundară poate surveni în faza inițială a infecției respiratorii virale sau în timpul fazei de recuperare. Caracteristicile infecției bacteriene: sputa, leucocitoză peste 10×10^9 , neutrofile nesegmentate peste 10%, procalcitonina peste 0,5 ng/ml în timp ce pentru infecția SARS CoV-2 – leucocite normale, limfopenie, procalcitonina normală sau sub 0,5 ng/ml. La pacienții cu insuficiență respiratorie ușoară-moderată cu COVID-19 și fără semne evidente de infecție bacteriană, probabilitatea asocierii infecției virale și bacteriene este redusă, iar administrarea antibioticelor nu este necesară. Agravaarea treptată a insuficienței respiratorii în I săptămână de prezentare (pacienții care au început să primească forme non-invasive de oxigen suplimentar și apoi urmează o ventilație mecanică invazivă) este mai probabil cauzată de progresia COVID-19 decât a unei pneumonii bacteriene secundare suprapuse. (6).

O revizuire sistematică recentă a arătat că ratele coinfecțiilor bacteriene raportate la pacienții cu COVID-19 par a fi de 7%, crescând la 14% în studiile care includ doar pacienții din secția terapie intensivă. Aceste date sugerează o frecvență semnificativ mică a coinfecțiilor COVID-19 comparativ cu cazurile severe de gripă A H1N1 din 2009, dar rate similare cu pacienții cu sindrom respirator din Orientul Mijlociu – CoV și boala SARS-CoV. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* și *Streptococcus pyogenes* par să fie mai puțin frecvente la pacienții cu COVID-19, în timp ce cele mai frecvente bacterii izolate sunt *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Haemophilus influenzae*. Un studiu recent din Regatul Unit a arătat că incidența co-infecțiilor bacteriene confirmate timpuriu (0-5 zile după internare) este mai mică decât suprainfecțiile detectate în cursul spitalizării. Majoritatea suprainfecțiilor diagnosticate au fost cauzate de bacili gram negativi, inclusiv *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* și *Serratia spp.* Datele privind prevalența microorganismelor polirezistente la pacienții cu COVID-19 sunt rare. Studiile viitoare vor fi cruciale pentru a obține date convingătoare despre mortalitatea pacienților cu COVID-19 cu co-infecții bacteriene pentru a rezolva dilema cu privire la momentul oportun pentru începerea terapiei cu antibiotice. Este important să subliniem că, fără o justificare argumentată, utilizarea nerațională a an-

tibioticelor la pacienții cu COVID-19 crește riscul de efecte secundare, interacțiuni medicamentoase și selecția microbilor polirezistenți [3].

Un șir de studii au relatat, că antibioticele au fost inițiate la internare la 59% pacienți cu COVID-19, în pofida absenței unor dovezi definitive de coinfectie bacteriană, iar 98% din aceste prescripții erau empirice cu administrarea antibioticelor cu spectru larg, destinate unei game largi de bacterii. Utilizarea excesivă a acestor antibiotice poate stimula rezistența antimicrobiană. Exagerarea prematură a posibilitelor tratamente pentru COVID-19 ar putea, de asemenea, crește prescripția antibioticelor. Acest lucru a fost observat pentru antibioticul azitromicină în combinație cu medicamentul hidroxiclorochină. Totuși, există posibilitatea ca un număr mare de persoane să ia antibiotice în încercări greșite de autotratament pentru a se proteja de virus, lucru foarte răspândit în comunitățile în curs de dezvoltare în care antibioticele pot fi ușor obținute fără prescripție medicală. (5).

În cadrul unui studiu scoțian (820 pacienți) s-a constatat, că antibioticele în ziua internării au fost prescrise în 62,4%, dintre care empiric în 92,5% cazuri, iar la 59,9% s-au administrat intravenos. Cea mai frecventă indicație de prescriere a fost infecțiile sistemului respirator, urmată de infecția tractului urinar, pielii și țesuturilor moi, infecția sistemică, gastrointestinală, iar în 20,7% nu s-a înregistrat nicio indicație. Cele mai frecvent prescrise antibiotice au fost amoxicilina, doxiciclina și co-amoxiclavul, iar la bolnavii în stare critică -meropenem, piperacilina-tazobactam și co-amoxiclav. Calea intravenoasă de administrare a antibioticelor s-a menționat în 41,3% în secțiile medicale și geriatrice și 94,2% în terapia intensivă. Prescrierea a fost empirică în 89,8% în secțiile medicale și geriatrice, și 72,2% în terapia intensivă. Timpul mediu de la internare până la

prescriere a fost de 2 zile (intervalul 1 la 7) în secțiile medicale și geriatrice și 14 zile (intervalul 1 la 28) în situații critice (4).

Concluzii

În baza analizei tratamentului efectuat s-a concluzionat:

- Criterii pentru prescrierea preparatelor antimicrobiene au servit: starea de gravitate medie sau gravă cu 1 sau mai multe comorbidități; datele obiective (febra, tusea, sputa, raluri); investigațiile de laborator (leucocitoza, VSH, proteina C-reactivă) și radiologice (afectarea a 25-75%).

- Determinarea parametrilor care indică prezența furtunii citokinice (PCR, LDH, VSH, procalcitonina) ar permite diferențierea picului procesului inflamator de asocierea infecției bacteriene, îndeosebi la pacienții internați de la debutul simptomelor în săptămâna a II-a (8-14 zi).

- Strategia de utilizare a antibioticelor la pacienții cu COVID-19 corespunde tacticilor stipulate și în alte regiuni în baza ghidurilor naționale și/sau internaționale, recomandărilor OMS;

- S-a determinat utilizarea grupelor (cefalosporine, macrolide, aminoglicozide, fluorchinolone), preparatelor (ceftriaxon, cefepim, claritromicină, azitromicină, ciprofloxacina) și/sau asocierilor (cefalosporine+macrolide, cefalosporine + fluorchinolone, cefalosporine+aminoglicozide) de antibiotice similar remarcate în alte studii și recomandări;

- Antibioticele s-au prescris la toți pacienții cu formă medie și gravă din primele zile ale internării pe o durată cea mai frecventă de 8-14 zile (90% bolnavi);

- Mai frecvent s-a recurs la o asociere de 2 antibacteriene (65%) dintre care în 53% cefalosporinele + macrolidele.

Bibliografie

1. Beović B., Doušak M., Ferreira-Coimbra J. et al. *Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey*. J. Antimicrob. Chemother. 2020 Nov 1;75(11):3386-3390.
2. Langford B.J., So M., Raybardhan S. et al. *Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis*. Clin Microbiol Infect. 2021 Jan 5:S1198-743X(20)30778-3.
3. Mussini C., Falcone M., Nozza S. et al. *Therapeutic strategies for severe COVID-19: a position paper from the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT)*. Clin Microbiol Infect. 2021 Jan 18:S1198-743X(20)30770-9.
4. Seaton R.A., Gibbons C.L., Cooper L. et al. *Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals*. J. Infect. 2020 Dec; 81(6): 952-960.
5. Usman M., Farooq M., Hanna K. *Environmental side effects of the injudicious use of antimicrobials in the era of COVID-19*. Sci Total Environ. 2020 Nov 25; 745: 141053.
6. Wu C.P., Adhi F., Highland K. *Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19*. Cleve Clin J Med. 2020 Nov 2;87(11):659-663.