

CZU: 615.035+616.24-002+614.4

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.22>

PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI PNEUMONIILOR COMUNITARE LA PACIENȚII CU COVID-19

Carolina CATCOV¹, Svetlana CHIȘLARU², Ina POGONEA¹, dr. în șt. med., conf. univ.,
Nicolae BACINSCHI¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

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

²Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: catcov.carolina@usmf.md

Rezumat

Tabloul clinic (febra, tusea, sputa, modificările auscultative), parametrii sângelui periferic (leucocitoza, VSH) și datele radiologice constituie la moment criteriile ce permit a suspecta pneumonia bacteriană la pacienții cu infecția SARS CoV-2 și indicarea tratamentului antibacterian. Inițierea antibioticoterapiei este empirică prin luarea în considerație a agenților patogeni cel mai probabil implicați în pneumonia comunitară (*Str. pneumoniae*, *St. aureus*, *Kl. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Ps. aeruginosa*). Beta-lactaminele (cefalosporinele, carbapenemii), beta-lactaminele protejate, macrolidele și fluorochinolonele sunt grupele de preparate cele mai frecvent administrate, iar asocierile cefalosporine+macrolide și cefalosporine+fluorochinolone constituie ponderea cea mai importantă a tratamentului antibacterian în scopul de a cuprinde flora bacteriană, gram-pozitivă sau gram-negativă, și atipică.

Cuvinte-cheie: Pneumonie comunitară, infecția SARS CoV-2, tratament antibacterian.

Summary. Peculiarities of community-acquired pneumonia treatment in patients with COVID-19

The clinical picture (fever, cough, sputum, auscultatory changes), peripheral blood parameters (leukocytosis, ESR) and radiological data are currently the criteria for suspecting bacterial pneumonia in patients with SARS CoV-2 infection and for indication of antibacterial treatment. The initiation of antibiotic therapy is empirical by taking into account the pathogens most likely involved in community-acquired pneumonia (*Str. pneumoniae*, *St. aureus*, *Kl. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Ps. aeruginosa*). Beta-lactams (cephalosporins, carbapenems), protected beta-lactams, macrolides and fluoroquinolones are the most commonly administered groups, and the combinations of cephalosporins + macrolides and cephalosporins + fluoroquinolones constitute the most used groups of antibacterial treatment in order to include bacterial flora, gram-positive or gram-negative, and atypical.

Key-words: Community-acquired pneumonia, COVID-19, antibacterial therapy.

Резюме. Особенности лечения внебольничной пневмонии у больных COVID-19

Клиническая картина (лихорадка, кашель, мокрота, аускультативные данные), параметры периферической крови (лейкоцитоз, СОЭ) и радиологические данные в настоящее время являются критериями подозрения бактериальной пневмонии и начала антибактериальной терапии у пациентов с инфекцией SARS CoV-2. Начало антибактериальной терапии является эмпирическим с учетом наиболее вероятных возбудителей внебольничной пневмонии (*Str. pneumoniae*, *St. aureus*, *Kl. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *Chlamydia pneumoniae*). Бета-лактамы (цефалоспорины, карбапенемы), защищенные бета-лактамы, макролиды и фторхинолоны являются наиболее часто применяемыми группами, а комбинации цефалоспоринов + макролидов и цефалоспоринов + фторхинолонов покрывают спектр наиболее вероятных возбудителей, грам-положительной, грамотрицательной и атипичной флоры.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, COVID-19, антибактериальная терапия.

Introducere. Infecțiile tractului respirator inferior au avut un impact major asupra sănătății publice în ultimele două decenii, când la finele anului 2020, a fost identificat beta-coronavirusul SARS-CoV care provoacă la oameni o infecție extrem de severă cu letalitate înaltă, până atunci coronavirusurile fiind considerate agenți patogeni care cauzează boli de gravitate ușoară-medie ale tractului respirator superior (cu letalitate cazuistică). Sindromul respirator acut sever (SARS), sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS) și boala Coronavirus 2019 (COVID-19)

sunt patologii grave ce necesită abordare multilaterală. Sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a prezentat o provocare medicală și socială pentru sistemele de sănătate la nivel mondial. În pandemiile anterioare, studiile au considerat, că coinfectia bacteriană și infecția bacteriană secundară sunt considerați factori critici de risc pentru severitatea și rata mortalității. Studiile recente au sugerat că doar 7-19% dintre pacienții cu COVID-19 dezvoltă infecție bacteriană, deși majoritatea au început antibioticoterapia înainte de a fi depistată și confirmată

infecția bacteriană. Multe decizii au fost luate cu dovezi științifice și experiență clinică limitată, în special în ceea ce privește tratamentele pentru pacienții spitalizați COVID-19, inclusiv la administrarea de antibiotice [Garcia-Vidal C., 2021, Liu C., 2021, Martinez-Guerra B.A., 2021].

Materiale și metode. S-a efectuat o analiză aleatorie a 70 fișe medicale a 25 bărbați și 45 femei, internați în secția terapie/cardiologie a IMSP SCM „Arhangel Mihail” în septembrie 2020 diagnosticați cu pneumonie comunitară viruso-bacteriană. Vârsta bolnavilor a variat de la 40 la 80 ani, respectiv 40-50 ani – 8 pacienți, 51-60 ani – 12 pacienți, 61-70 ani – 36 pacienți și 71-80 ani – 14 pacienți. Durata medie de spitalizare a constituit 12,4 zile (6-18 zile). Din numărul total de pacienți 30 au fost internați în stare de gravitate medie și 27 pacienți în stare gravă, dintre aceștia: cu insuficiență respiratorie de gradul I (2) și II (38), cu detresă respiratorie (2) și insuficiență respiratorie acută hipoxică (7). Din anamnezic am determinat că 10 bolnavi nu aveau maladii concomitente, iar 60 sufereau de comorbidități, respectiv 1-3 patologii – 44 bolnavi, 4-6 maladii – 15 și 7 maladii – 1 pacient. S-au sistematizat simptomele caracteristice tabloului clinic (febra, tusea, sputa, ralurile), datele de laborator (tabloul sângelui, proteina C-reactivă) și radiologice. Tratamentul antibacterian s-a analizat prin aprecierea grupelor de antibacteriene și preparatele administrate, momentul inițierii antibioticoterapiei și durata utilizării medicamentelor.

Rezultate și discuții. Simptomele obiective ale asocierii infecției bacteriene au constituit febra, determinată la 66 pacienți, tusea – la 57, care era productivă doar la 8 și neproductivă la 49 bolnavi. La analiza tabloului sângelui periferic s-a constatat un nivel normal al leucocitelor la 57 și prezența leucocitozei la 13 bolnavi, Proteina C-reactivă a fost determinată la toți pacienții, dintre care la 57 a fost majorată.

Radiografia pulmonilor a demonstrat afectarea pulmonară până la 25% la 30 pacienți, 25-50% – la 26, 51-75% – la 12 și peste 75% – la 2 bolnavi. Toți pacienții internați și incluși în studiul retrospectiv au administrat antibiotice în felul următor: 8 pacienți – un antibiotic, 52 pacienți – 2 preparate antimicrobiene și 10 pacienți – 3 antibacteriene. Antibioticele au fost prescrise practic din ziua internării sau în primele 3 zile. Durata tratamentului antibacterian a durat până la 7 zile la 5 bolnavi, 8-12 zile – la 65 bolnavi. S-au utilizat antimicrobienele din următoarele grupe: cefalosporine (ceftriaxon), macrolide (claritromicina, azitromicina), aminoglicozide (gentamicina), fluorochinolone (ciprofloxacină, moxifloxacină), carbapenemi (meropenem) și glicopeptide (vancomicina). Monoterapia cu antibiotice au efectuat 8 pacienți dintre care

7 – cu ceftriaxon și 1 cu meropenem, tratamentul cu 2 antimicrobiene au urmat 52 bolnavi (31 – asocierea cefalosporine+macrolide, 16 – ceftriaxon+ciprofloxacină/moxifloxacină, 5 – ceftriaxon+gentamicină), iar cu 3 preparate antimicrobiene din diverse grupe – 4 pacienți, însă nu s-au administrat concomitent ci s-a schimbat un antibiotic pe altul, la ineficiența primului. Analiza rezultatelor tratamentului a demonstrat că 52 bolnavi s-au vindecat, la 12 starea s-a ameliorat, iar 6 au fost transferați în secția terapie intensivă.

Factori etiologici la pacienții cu pneumonie comunitară internați în staționar cel mai frecvent sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.* Preparatele de elecție în inițierea tratamentului ambulator la pacienții fără comorbidități se consideră amoxicilina sau doxiciclina sau macrolidele, iar la cei cu comorbidități – amoxicilină/acid clavulanic sau cefalosporine+doxiciclină sau macrolide, precum și monoterapia cu fluorochinolone (Modi A.R., 2020).

Streptococcus pneumoniae este o cauză frecventă a infecțiilor comunitare ale căilor respiratorii cu dezvoltarea răspunsurilor inflamatorii și imune. S-a constatat că cel puțin 40% din izolatele clinice erau rezistente la cel puțin 1 antibiotic utilizat în mod obișnuit pentru tratamentul empiric al infecțiilor cu pneumococi. Antibioticele macrolide sunt încă utilizate ca opțiune de tratament pentru infecțiile pneumococice, cu toate că ratele de rezistență variază între 20% și 40%. Aceste valori ridicate ale rezistenței la macrolide sunt în mare parte legate de creșterea consumului global de antibiotice macrolide. Având în vedere creșterea ratei de rezistență la macrolide și rezistența pneumococilor la alte clase de antibiotice este necesară obținerea de noi antibiotice pentru tratamentul infecțiilor rezistente. [Micek S.T., 2020]

Pacienții internați trebuie să inițieze tratamentul antibacterian fie cu fluorochinolona respiratorie, fie cu o combinație beta-lactamine+macrolide, iar bolnavii internați în terapie intensivă trebuie să primească o beta-lactamină+macrolide sau fluorochinolona respiratorie. Doxiciclina poate fi utilizată ca alternativă la macrolide sau fluorochinolone respiratorii, la pacienții cu interval QT prelungit, pentru a acționa asupra microorganismelor atipice precum *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* și *Mycoplasma pneumoniae*. La pacienții alergici la peniciline, aztreonamul trebuie utilizat în asociere cu aminoglicozide sau fluorochinolone respiratorii. Pacienții care ar fi putut expuși gripei, au avut antecedente de consum de droguri injectabile sau boli pulmonare structurale, abces pulmonar, infiltrate cavitare sau obstrucție endobronșică vor necesita vancomicină sau linezolid pentru a acționa asupra *Sta-*

ph. aureus rezistent la metilicilină dobândit în comunitate. În cazul în care evaluarea microbiologică nu reușește să identifice un microorganism cauzal, trebuie luați în considerare factorii de risc individuali ai pacientului ca într-un final să se aleagă un antimicrobian cu acoperire pentru stafilococi metilicilinrezistenți, *Ps. aeruginosa* sau agenții patogeni atipici (Modi A.R., 2020, Nair G.B., 2020).

Antimicrobienele utilizate în tratamentul pneumoniei comunitare includ macrolide (singure sau în combinație cu β -lactame), amoxicilină (singură sau în combinație cu un macrolid), fluorochinolone și cefalosporine de generația a III combinată cu macrolide. Rezistența antimicrobiană este o amenințare globală pentru sănătate care continuă să se dezvolte și a contribuit la schimbarea epidemiologiei pneumoniei bacteriene comunitare, precum și la ineficiența tratamentelor utilizate în mod obișnuit. Etiologia pneumoniilor comunitare diferă între țări și în timp, dar *Str. pneumoniae* rămâne cel mai frecvent agent patogen bacterian cauzal, indiferent de stare, vârstă sau comorbidități. Agenții patogeni cauzali suplimentari includ *Haemophilus influenzae*, *Staph. aureus* și agenții patogeni atipici *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae*. Agenții patogeni gram-negativi, precum *Klebsiella pneumoniae*, sunt mai rar responsabili de pneumonia comunitară, dar rezistența lor la antibiotice poate fi multiplă, extinsă și totală. Bacteriile respiratorii atipice, *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae*, sunt izolate tot mai frecvent și s-a emis ipoteza că aceste bacterii ar putea deveni principala cauză bacteriană a pneumoniilor comunitare. Rezistența antimicrobiană la macrolide și la alți agenți utilizați în mod obișnuit pentru tratarea pneumoniei comunitare a devenit tot mai răspândită în rândul *Str. pneumoniae* și al agenților patogeni atipici precum *Mycoplasma pneumoniae* [Sharma R., 2020].

Tratamentul empiric ar trebui să fie confirmat prin antibioticogramă (tulpinile locale cu rezistența la antibiotice), cu o acoperire a microorganismelor cu polirezistență cauzată de factorii de risc individuali ai pacienților și instituționali. Trecerea rapidă la terapia antimicrobiană direcționată, ghidată de teste diagnostice, poate reduce rezistența la antibiotice și reacțiile adverse asociate de antibiotice. Monitorizarea clinică și radiografică adecvată după finalizarea cursului de antibiotice pentru a evalua eșecul tratamentului este un subiect de dezbatere continuă (Modi A.R., 2020).

Distincția infecțiilor bacteriene de infecțiile virale este o provocare clinică care determină adesea utilizarea inutilă a antibioticelor. În timpul pandemiei SARS-CoV-2, s-a observat o creștere multifactorială a prescripțiilor de antimicrobiene la pacienții care prezintă COVID-19 sever, în ciuda unei prevalențe scăzute a coinfecțiilor bacteriene la internare. Acești

factori includ dificultatea de a obține probe respiratorii, o deficiență a programelor de supraveghere și administrare antimicrobiană și absența tratamentelor antivirale bazate pe dovezi. Pandemia reprezintă o provocare pentru programele de administrare antimicrobiană, iar mai multe recomandări includ obținerea de probe microbiologice la internare, întreruperea timpurie sau descalarea odată ce infecția bacteriană este exclusă și aplicarea duratei adecvate a tratamentului. Impactul pe termen lung local și global al pandemiei COVID-19 asupra ratelor de rezistență antimicrobiană și a consumului de antimicrobiene sunt încă de cunoscut. [Martinez-Guerra B.A., 2021].

Prescripția antimicrobiană excesivă poate fi cauzată de întreruperea programelor de administrare antimicrobiană datorită redistribuirii forței de muncă în timpul pandemiei și scăderii supravegherii în primele luni ale pandemiei. Creșterea utilizării de antimicrobiene posibil a fost inițial determinată de experiența la pacienții cu gripă severă, care aveau mai frecvent coinfecții bacteriene la internare (11-35%). Creșterea prevalenței florei atipice în etiologia pneumoniilor comunitare din ultimul deceniu a cauzat o frecvență ridicată de utilizare a antibioticelor pentru acoperirea acestora, îndeosebi a azitromicinei în faza incipientă a pandemiei. OMS nu a recomandat tratamentul empiric de rutină cu antibiotice la pacienții fără forma severă de COVID-19, precum și împotriva acoperirii florei atipice, reieșind din prevalența scăzută a coinfecțiilor bacteriene și atipice. În pofida acestor recomandări, a fost raportată o creștere a consumului de antibiotice, în special ceftriaxon și azitromicină [Martinez-Guerra B.A., 2021].

Concluzii

- Criterii pentru internare au servit aflarea pacienților în grupul de risc: vârsta predominantă peste 61 ani; starea de gravitate medie, gravă sau critică (detresă respiratorie, insuficiență respiratorie hipoxică); prezența comorbidităților la majoritatea pacienților;

- Tabloul clinic (febra – 66, tusea – 57, sputa – 20 cazuri), datele de laborator (leucocitoză – 13, majorarea proteinei C-reactive – 56) se încadrează în criteriile de spitalizare și prescriere a antibioticelor;

- Pentru tratamentul antibacterian s-au prescris cefalosporinele (ceftriaxon), carbapenemii (meropenem), macrolide (claritromicină, azitromicină), aminoglicozide (gentamicină), fluorochinolone (ciprofloxacina, moxifloxacina), glicopeptide (vancomicina);

- Mai frecvent s-a recurs la o asociere de 2 antibacteriene (74%) (cefalosporine+macrolide, cefalosporine+fluorochinolone, cefalosporine+ aminoglicozide), iar în 50 % cazuri s-a recurs la cefalosporinele + macrolidele;

- Antibioticele s-au prescris la toți pacienții cu formă medie și gravă din primele zile ale internării pe o durată de 8-12 zile (94,5% bolnavi);
- Inițierea tratamentului antibacterian în staționar

și principiile de utilizare a antibioticelor la pacienții cu COVID-19 corespunde tacticilor stipulate și în alte regiuni/țări în baza ghidurilor naționale și/sau internaționale, recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății;

Bibliografie

1. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E. et al. *Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study*. Clin Microbiol Infect. 2021 Jan;27(1):83-88.
2. Liu C., Wen Y., Wan W. et al. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. Int Immunopharmacol. 2021 Jan;90:107157. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107157.
3. Martinez-Guerra B.A., Gonzalez-Lara M.F., de-Leon-Civdanes N.A. et al. *Antimicrobial Resistance Patterns and Antibiotic Use during Hospital Conversion in the COVID-19 Pandemic*. Antibiotics (Basel). 2021 Feb 11; 10(2):182.
4. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. et al. *Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.
5. Micek S.T., Simmons J., Hampton N., Kollef M.H. *Characteristics and outcomes among a hospitalized patient cohort with Streptococcus pneumoniae infection*. Medicine (Baltimore). 2020 May; 99(18): e20145.
6. Modi A.R., Kovacs C.S. *Community-acquired pneumonia: Strategies for triage and treatment*. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020 March, 87 (3): 145-151;
7. Nair G.B., Niederman M.S. *Updates on community acquired pneumonia management in the ICU*. Pharmacol Ther. 2020 Aug 15:107663.
8. Sharma R., Sandrock C.E., Meehan J., Theriault N. *Community-Acquired Bacterial Pneumonia-Changing Epidemiology, Resistance Patterns, and Newer Antibiotics: Spotlight on Delafloxacin*. Clin. Drug Investig. 2020 Oct; 40(10):947-960.

CZU: 616.151:578.834.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.23>

CO-INFECȚIILE BACTERIENE PULMONARE ȘI ANTIBIOTICOREZISTENȚA ÎN SARS-COV-2: COALESCENȚA SUMBRĂ A LUMII POST-COVID-19

Victor BOTNARU¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ., **Doina RUSU^{1,2}**, dr. în șt. med., conf. univ.,
Cristina TOMA^{1,2}, asist. univ., competitor

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

²IMPS Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

Rezumat

Introducere. Pandemia globală cauzată de SARS-CoV-2 este în plină desfășurare, mai multe țări raportând un al treilea val de infecție. Injuria severă a barierei epiteliale, provocată de acțiunea virusilor respiratori (inclusiv coronavirusi), facilitează invazia tractului respirator cu alți germeni – virali, fungici sau bacterieni. **Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 92 pacienți internați cu pneumonie COVID-19 și 68 cazuri de pneumonie nosocomială (PN) non COVID-19. Pentru analiza bacteriologică au fost colectate secrețiile bronșice (expectorații libere, aspiratul transtraheal, lavajul bronhoalveolar – LBA). Compararea diferențelor dintre variabilele loturilor analizate cu diferite valori a fost efectuată utilizând testul χ^2 sau testul exact al lui Fisher, utilizând softul Statistica 7.0. **Rezultate.** Din lotul de 92 pacienți internați cu SARS-CoV-2 69,5% (64/92) pacienți au fost eligibili pentru criteriul de infecție bacteriană secundară (IBS) pulmonară intraspitalicească. În total au fost analizate 84 culturi bacteriene, dintre care germenilor din grupul ESKAPE le-a revenit o pondere mai mare – 72 tulpini (85,7%). Cel mai des au fost izolați *K.pneumoniae*, *E.faecium*, *Acinetobacter spp.* și *Ps.aeruginosa*. În lotul COVID-19 panrezistența microbiană a fost semnificativ mai frecvent întâlnită ($p < 0,05$) față de lotul PN. **Concluzii.** Studiul a evidențiat unele diferențe etiologice și de antibioretistență ale infecțiilor bacteriene secundare pulmonare în SARS-CoV-2, comparativ cu pneumoniile nosocomiale non COVID-19. În grupul pacienților cu IBS SARS-CoV-2 ponderea agenților patogeni pandrogrezistenți este mai mare comparativ cu PN. Astfel, inițierea tratamen-