

## Bibliografie

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 2021.
2. Short K.R. et al. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis.*, 2014; 14(1):57-69.
3. de Wit E. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.*, 2016; 14(8):523-34.
4. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395(10223):497-506.
5. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020; 395(10229):1054-1062.
6. Crotty M.P. et al. Investigation of subsequent and co-infections associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospitalized patients. *medRxiv.*, 2020; preprint.
7. Alhazzani W. et al. *Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. *Crit Care Med.*, 2020; 48(6):e440-e469.
8. American Thoracic Society and American Infectious Diseases Society. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2005; 171(4):388-416.
9. Magiorakos A.P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.*, 2012; 18(3):268-81.
10. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.*, 2008; 197(8):1079-81.
11. Contou D. et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care.*, 2020; 10(1):119.
12. Morris D.E. et al. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol.*, 2017; 8:1041.
13. Li J. et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020; 9(1):153.
14. Yang X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.*, 2020; 8(5):475-481.
15. Rawson T.M. et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin. Infect. Dis.*, 2020; 71:2459-2468.

CZU: 616.24-002 (075.8)

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.24>

## TERAPIA ANTIBACTERIANĂ A PNEUMONIILOR COMUNITARE

Nicolae BACINSCHI, dr. hab. în şt. med., prof. univ., Cristina PLEŞCA,  
Anastasia CARACAŞ, Eugenia VASILACHE, Dumitru ŞTÎRBA, Ina GUŢU

IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Chişinău, R. Moldova

e-mail: [nicolae.bacinschi@usmf.md](mailto:nicolae.bacinschi@usmf.md)

### Rezumat

Cefalosporinele, şi în primul rând ceftriaxonul, au constituit grupa principală de antibiotice utilizate ca monoterapie în tratamentul pneumoniilor comunitare în staţionar. Macrolidele şi fluorochinolonele au fost folosite preponderent în asociere cu cefalosporinele (ceftriaxon, ceftazidim, cefuroxim, cefazolină) la pacienţii cu comorbidităţi. Selectarea preparatelor antibacteriene a fost empirică în baza datelor subiective, obiective, de laborator şi radiologice, precum şi prin analiza datelor epidemiologice şi rezistenţei antibacteriene în clinică. Conduita principală în selectarea antibioticelor sau asocierilor lor a constat în acoperirea spectrului de agenţi microbieni posibili, obţinerea unui efect antimicrobian sinergic şi evitarea potenţialelor reacţii adverse.

**Cuvinte-cheie:** terapie antibacteriană, pneumonie comunitară, comorbidităţi.

### Summary. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia

Cephalosporins, and primarily ceftriaxone, were the main group of antibiotics used as monotherapy in case of community-acquired pneumonia of inpatient treatment. Macrolides and fluoroquinolones have been used predominantly in combination with cephalosporins (ceftriaxone, ceftazidime, cefuroxime, cefazolin) in patients with comorbidities. The

selection of empirical antibacterial preparations was based on subjective, objective, laboratory and radiological data, as well as by analyzing epidemiological data and antibacterial resistance in hospital. The optimal strategy in the selection of antibiotics or their combinations is determined by covering spectrum of possible microbial agents, obtaining a synergistic antimicrobial effect and avoiding potential adverse reactions.

**Key-words:** antibacterial therapy, community-acquired pneumonia, comorbidities.

### Резюме. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии

Цефалоспорины, и в первую очередь цефтриаксон, были основной группой антибиотиков, используемых в качестве монотерапии при стационарном лечении внебольничной пневмонии. Макролиды и фторхинолоны использовались преимущественно в комбинации с цефалоспорином (цефтриаксон, цефтазидим, цефуроксим, цефазолин) у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Выбор антибактериальных препаратов производился эмпирическим путем на основании субъективных, объективных, лабораторных и рентгенологических данных, а также путем анализа эпидемиологических данных и антибактериальной резистентности в больнице. Оптимальная стратегия выбора антибиотиков или их комбинаций была определена охватом спектра возможных микробных агентов, развитием синергидного противомикробного эффекта и предотвращением потенциальных побочных реакций.

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, внебольничная пневмония, сопутствующие заболевания.

**Introducere.** Pneumonia comunitară este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel global, o povară clinică și economică substanțială, iar impactul asupra sistemului de sănătate continuă să crească din cauza mai multor factori. Progresele în diagnosticul, prevenirea și tratamentul acesteia au căpătat un interes și o importanță destul de mare. Majoritatea pacienților cu pneumonie comunitară sunt tratați empiric, iar selectarea tratamentului adecvat cu antibiotice este din ce în ce mai dificilă, deoarece epidemiologia se schimbă, în parte din cauza rezistenței antimicrobiene, a agenților patogeni cauzali ce diferă între țări și regiuni, precum și de prevalență crescândă a bolilor cronice comorbide în rândul pacienților cu pneumonie comunitară. Tratamentul a devenit o provocare din cauza acestor factori, de rând cu profilurile variate de siguranță și eficacitate a antibioticelor bine cunoscute, precum și de noile opțiuni terapeutice limitate. (Sharma R., 2020, Nair G.B., 2020).

**Materiale și metode.** S-a efectuat o analiză retrospectivă aleatorie a 242 fișe de indicații a pacienților cu pneumonie comunitară internați în secțiile de terapie nr.1 și 2 IMSP SCM nr.1 în perioada 2013-2019, după cum urmează: 2013-51, 2014-43; 2015-35; 2016-63; 2017-25 și 2019-25. Vârsta pacienților a variat de la 18 la 86 ani. Printre pacienții internați 56 au fost doar cu pneumonie comunitară, iar 186 pneumonie comunitară cu 1-3 comorbidități, inclusiv 122 maladii cardiovasculare (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, valvulopatii asociate cu insuficiență cardiacă), 26 – patologie pulmonară (bronhopneumopatie obstructivă cronică, astm bronșic), 18 – diabet zaharat (DZ), 14 – afecțiuni ale tubului digestiv (ulcer gastric sau duodenal, hepatita cronică, ciroză hepatică) și 6 cu patologie renală (pielonefrită cronică). În tratamentul pneumoniei comunitare s-au

utilizat preparate antimicrobiene din următoarele grupe: peniciline (ampicilina, amoxicilina, amoxicilina+acid clavulanic); cefalosporine (cefazolina, cefuroxim, ceftriaxon, ceftazidim); macrolide (eritromicina, claritromicina, azitromicina), aminoglicozide (gentamicina) și fluorochinolone (ofloxacina, ciprofloxacină, moxifloxacină). La 177 bolnavi tratamentul a fost efectuat prin administrarea unui preparat antibacterian, iar la 65 pacienți asocieri de antimicrobiene.

**Rezultate și discuții.** Analiza fișelor de indicații a demonstrat că în tratamentul pneumoniei comunitare în 176 cazuri s-a utilizat monoterapia, iar în 65 terapie combinată. Dintre antibiotice cel mai frecvent s-a folosit ceftriaxonul în calitate de monoterapie -129 pacienți și în combinații – la 40 bolnavi (tab.1). Utilizarea largă și chiar în creștere a cefalosporinei de generația a III-a este argumentată prin faptul că antibioticul cuprinde în mare parte agenții posibili ai pneumoniei comunitare (cocii gram-pozitivi și bacilii gram-negativi, inclusiv cu rezistență la peniciline). Asocierea cu macrolidele și fluorochinolonele este benefică prin acoperirea spectrului agenților atipici, microorganisme cu o pondere din ce în ce mai mare în spectrul agenților infecțioși ai pneumoniei comunitare.

Cefazolina (15 pacienți) și cefuroximul (18 bolnavi) s-au utilizat ca monoterapie în tratamentul pneumoniei comunitare în anii 2013 și 2014 și doar ocazional în asociere cu macrolidele și fluorochinolonele (tab.1). Restricționarea utilizării cefazolinei poate fi explicată prin: diminuarea sensibilității la cefalosporina de I generație; modificarea spectrului agenților patogeni ai pneumoniei comunitare cu creșterea ponderii agenților atipici (*Chlamydia*, *Legionella* și *Mycoplasma*); recomandările ghidurilor internaționale referitor la macrolide ca preparate de primă intenție (îndeosebi în condiții de ambulator).

Utilizarea relativ redusă a cefuroximului poate fi determinată de predominarea în spectrul de acţiune al bacililor gram-negativi, mai frecvent agenţi patogeni ai afecţiunilor tubului digestiv şi urinar, precum şi prin recomandările referitor la profilaxia şi tratamentul patologiei chirurgicale.

Utilizarea relativ redusă a ceftazidimului, cefalosporină de generaţia a III-a, se poate argumenta prin specificul spectrului de acţiune – influenţa asupra bacilului piocianic, microb care poate fi rar un agent patogen al pneumoniilor comunitare (tab.1). Folosirea foarte rară a penicinelor (ampicilina, amoxicilina) în tratamentul staţionar al pneumoniilor comunitare este argumentată prin prescrierea acestora preponderent în condiţii de ambulator (conform ghidurilor şi protocolului clinic naţional) după care din cauza eficacităţii reduse sau eşecului terapeutic acestea nu mai pot fi folosite pentru continuarea tratamentului în staţionar (*tab. 1*).

Macrolidele au fost utilizate ca monoterapie doar în

2 cazuri (claritromicina) şi la 33 pacienţi în asociaţii, preponderent cu cefazolina, ceftriaxon, ceftazidim, gentamicina şi ampicilina (tab.1). Claritromicina a fost utilizată la 25 bolnavi în asociere cu ceftriaxonul (20), ceftazidimul (2), gentamicina (2) şi ampicilina (1), eritromicina – la 4 pacienţi în asociere cu cefazolina, iar azitromicina în combinaţie cu ciprofloxacina (1). E necesar de menţionat că eritromicina s-a folosit în anii 2014-2015, în timp ce claritromicina în 2015-2016. Rolul macrolidelor în tratamentul pneumoniilor comunitare devine în ultimul deceniu tot mai primordial prin modificarea spectrului agenţilor etiologici cu predominarea microorganismelor atipice, precum şi datorită creşterii incidenţei rezistenţei la beta-lactamine a pneumococilor. În condiţiile prescrierii empirice a antibacterienelor în absenţa datelor bacteriologice, medicul recurge la asocierea cu macrolidele pentru a acoperi spectrul posibil de agenţi patogeni. Concomitent claritromicina şi, îndeosebi, azitromicina manifestă, spre deosebire de eritromicină, o

Tabelul 1

**Utilizarea preparatelor antibacteriene şi combinaţiilor lor în tratamentul pneumoniei comunitare în anii 2013-2019**

Preparatele antibacteriene	2013	2014	2015	2016	2017	2019	Total
Amoxicilină					1		1
Amoxicilină+acid clavulanic						1	1
Cefazolină	14	1					15
Cefuroxim	8	10					18
Ceftriaxon	10	18	23	44	20	14	129
Ceftazidim	6		1	2		1	10
Claritromicina		2					2
Ciprofloxacina	1						1
Ampicilină+claritromicină					1		1
Amoxicilină+ciprofloxacina				1			1
Amoxicilină+moxifloxacina	1						1
Cefazolină+claritromicină	1						1
Cefazolină+ciprofloxacina	2						2
Cefuroxim+ciprofloxacina	2	2					4
Ceftriaxon +eritromicină		2	2				4
Ceftriaxon+claritromicină	3		6	9	1	1	20
Ceftriaxon+ciprofloxacina	1	7		3			11
Ceftriaxon+ofloxacina				3		2	5
Ceftazidim+claritromicină	2						2
Ceftazidim+ciprofloxacina		1	3			5	9
Ceftriaxon+moxifloxacina				1			1
Ciprofloxacina+azitromicină						1	1
Gentamicină+claritromicină					2		2
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>43</b>	<b>35</b>	<b>63</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>242</b>

activitate mai înaltă față de unii bacili gram-negativi (*Haemophilus influenzae* etc.). Această tendință va fi mai frecventă în viitorul apropiat, reieșind și din comoditatea administrării claritromicinei (2 ori/zi) și azitromicinei (odată/zi) ce va crește complianța la tratament. E necesar de menționat și efectele pleiotrope ale macrolidelor (antiinflamator, imunomodulator) și capacitatea de cumulare în macrofage cu majorarea activității acestora.

Fluorochinolonele (ciprofloxacină) practic nu s-au folosit ca monoterapie, iar ciprofloxacină, ofloxacină și moxifloxacină au fost un component al asocierilor cu cefalosporinele (32) și în 2 cazuri cu amoxicilina (tab. 1). Ciprofloxacină a fost cea mai frecventă fluorochinolona utilizată în combinație – la 27 din 34 pacienți. Fluorochinolonele de I generație (ciprofloxacină, ofloxacină) prezintă o activitate mai importantă față de flora gram-negativă și moderată față de agenții atipici și cocci gram-pozitivi, precum și proprietăți farmacocinetice avantajoase cu penetrarea eficientă în lichidele și țesuturile organismului cu menținerea concentrațiilor bactericide timp de 12-24 ore. Moxifloxacină a fost prescrisă doar în 2 cazuri în asocieri cu amoxicilina și ceftriaxon la pacienții cu patologie cardiovasculară și pulmonară asociată. Preparatul se caracterizează prin activitate față de flora gram-pozitivă, agenții atipici și anaerobi, iar combinarea cu beta-lactaminele are menirea de a cuprinde spectrul posibil de agenți patogeni, de a amplifica efectul bactericid prin influența asupra sintezei peretelui celular și acizilor nucleici și de a fi efectivă față de germeii cu posibilă rezistență la beta-lactamină (*Str. pneumoniae*; *Staph. aureus*, *Haemophilus influenzae*).

Recomandările pentru tratamentul empiric cu antibiotice al pneumoniei comunitare se bazează pe selectarea preparatelor eficiente împotriva agenților patogeni bacterieni, care includ: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, speciile *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* și *Moraxella catarrhalis*. (Metlay J.P., 2019, Modi A.R., 2020).

Terapia de primă linie în ambulatoriu pentru tratamentul pneumoniei comunitare include monoterapia cu  $\beta$ -lactamine, macrolide sau tetraciclina, cu excepția pacienților cu comorbidități semnificative sau cu risc de rezistență la antibiotice. Utilizarea fluorochinolonei este omniprezentă, dar, din perspectiva administrării antibioticelor, este preferabilă o acoperire mai îngustă, în special în țările cu prevalență ridicată a tuberculozei. O analiză retrospectivă a demonstrat că cele mai frecvente antibacteriene prescrise în ambulator au fost macrolidele, fluorochinolonele,  $\beta$ -lactaminele și tetraciclina. Acoperirea microorganismelor atipice în mai multe țări nu este recomandată în mod

obișnuit, deși *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae* pot provoca o pneumonie severă, iar un tratament adecvat chiar și în cazul formelor ușoare, poate reduce morbiditatea și durata simptomelor. Studiul comparativ al monoterapiei cu o  $\beta$ -lactamină, o fluorochinolona sau o combinație de  $\beta$ -lactamină cu un macrolid la pacienții internați a demonstrat că nu a existat diferență semnificativă în mortalitatea de 90 de zile între cele trei grupuri. Rezistența antimicrobiană este o problemă în creștere. Nivelul actual de rezistență a *Str. pneumoniae* la  $\beta$ -lactamină în comunitate nu este, în general, asociat cu eșecul tratamentului atunci când preparatele (amoxicilină, ceftriaxon, cefotaxim) se utilizează în doze adecvate. Incidența rezistenței la macrolide a pneumococului și micoplasmelor este în creștere, ceea ce poate limita utilizarea sa ca monoterapie. [Froes F., 2019, Metlay J.P., 2019, Nair G.B., 2020].

Raționalitatea utilizării terapiei combinate dintre o beta-lactamină și un macrolid este contradictorie. În timp ce unele studii arată că terapia dublă la pacienții cu pneumonie comunitară, spitalizați în secția de terapie, a redus semnificativ mortalitatea la bolnavii cu pneumonie ușoară, moderată și severă, altele nu au raportat diferențe semnificative în ceea ce privește mortalitatea, internarea în terapie intensivă, complicațiile, durata spitalizării și recurența pneumoniei. Selecția minuțioasă a pacienților spitalizați cu pneumonie comunitară care pot beneficia de terapia combinată cu macrolide este importantă pentru a evita rezistența antimicrobiană, efectele adverse și costul ridicat al tratamentului. O recenzie sistematică recentă și meta-analiză a arătat că, comparativ cu monoterapia cu o  $\beta$ -lactamină, terapia combinată cu macrolide a redus mortalitatea în pneumonia severă, dar nu și în forma ușoară-moderată. Eficacitatea terapiei combinate cu macrolide pentru pneumonia comunitară se consideră a fi cauzată de trei mecanisme: acoperire pentru agenții patogeni atipici; efect sinergic între  $\beta$ -lactamină și macrolide; efect imunomodulator. O meta-analiză a arătat că acoperirea empirică pentru flora atipică nu a îmbunătățit prognosticul în pneumonia comunitară la bolnavii spitalizați, iar un studiu a raportat că nu a existat niciun efect sinergic în terapia combinată ceftriaxon+azitromicină. Macrolidele, precum azitromicina, au efecte imunomodulatoare asupra interacțiunii gazdă-agent patogen, funcțiilor celulelor epiteliale și inflamatorii, produc îmbunătățirea clearance-ului mucociliar și atenuarea răspunsului inflamator (Ito A., 2019).

Tratamentul antimicrobian la persoanele în vârstă cu DZ trebuie individualizat, ținând cont de istoricul recent al pacientului, utilizare de antibiotice, comorbidități, suspiciune de aspirație, infecție suspectată cu *Ps. aeruginosa* și alergie la  $\beta$ -lactamină. Pacienții cu



diabet ce dezvoltă pneumonie, care nu au administrat recent antibiotic, pot folosi macrolide sau o fluorochinolonă. Bolnavii care au folosit antibiotice recent pot alege fluorochinolonă și macrolide de generația a III-a. E importantă gestionarea nivelului glicemiei, funcția renală, de obicei, afectată, ce va necesita evitarea antibioticelor nefrotoxice. (Liu Y.,2019).

### Concluzii

În baza datelor relatate putem concluziona:

1. Prescrierea preparatelor antibacteriene în tratamentul pneumoniilor comunitare a fost empirică, selectarea fiind bazată pe datele anamnestice, particularitățile datelor subiective, obiective, de laborator și radiologice, particularitățile individuale ale pacientului și maladiile asociate.

2. În condiții de staționar a fost limitată utilizarea ampicilinei, amoxicilinei, cefazolinei, cefuroxi-

mului, claritromicinei și ciprofloxacinei în calitate de monoterapie.

3. Ceftriaxonul a fost preparatul de elecție atât în monoterapie (129 pacienți), cât și în asociere (41 bolnavi) cu predominarea selectării în cazul dezvoltării pneumoniei pe fundal de maladii cardiovasculare, pulmonare, digestive și metabolice (diabet zaharat).

4. Asocierea cefalosporinelor cu macrolidele determină un efect aditiv și este rațională prin prisma lărgirii spectrului de acțiune a combinațiilor, îndeosebi asupra agenților atipici, ponderea cărora este în creștere în etiologia pneumoniilor comunitare.

5. Utilizarea concomitentă a beta-lactaminelor și fluorochinolonei se consideră rațională prin capacitatea de potențare a mecanismului de acțiune și de acoperire a spectrului agenților etiologici ai pneumoniilor comunitare.

### Bibliografie

1. Ito A., Ishida T., Tachibana H. et al. *Azithromycin combination therapy for community-acquired pneumonia: propensity score analysis*. Scientific Reports. 2019; 9, 18406.

2. Liu Y., Zhang Y., Zhao W. et al. *Pharmacotherapy of Lower Respiratory Tract Infections in Elderly-Focused on Antibiotics*. Front. Pharmacol. 2019 Oct 31;10:1237.

3. 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.

4. 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;

5. Nair G.B., Niederman M.S. *Updates on community acquired pneumonia management in the ICU*. Pharmacol. Ther. 2020 Aug 15:107663.

6. 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: 616.24-036.12-06:616.12-008.331.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.25>

## HIPERTENSIUNE PULMONARĂ IDIOPATICĂ: SUPRAVIEȚUIREA PACIENȚILOR ȘI CORELAȚII ÎNTRE PARAMETRII INVAZIVI ȘI CEI NEINVAZIVI

Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.

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

e-mail: kim612003@mail.ru

### Rezumat

În studiu s-au inclus 7 tineri pacienți (4 femei și 3 bărbați) cu hipertensiune pulmonară idiopatică, având o vârstă medie  $34,6 \pm 0,8$  ani, internați și urmăriți ambulatoriu retrospectiv o perioadă de 10 ani. S-a constatat o corelație pozitivă și statistic semnificativă între diametrul telediastolic a ventriculului drept, diametrul arterei pulmonare și rezistența vasculară pulmonară după datele cateterismului cardiac drept. Supraviețuirea medie a pacienților cu HPP a fost de  $4,4 \pm 1,1$  ani.

**Cuvinte-cheie:** hipertensiune pulmonară idiopatică, supraviețuirea pacienților, corelații între parametrii invazivi și cei neinvazivi.