



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

Profil tematic: I. PROBLEME FUNDAMENTALE ALE MEDICINEI

Sesiunea în secție: Fiziologie/ fiziopatologie/ biochimie/ farmacologie și medicină de laborator

UTILIZAREA ANTIMICOTICELOR LA PACIENȚII SPITALIZAȚI CU COVID-19



*Autor: Anastasia Caracaș, medic rezident
anul IV, specialitatea farmacologie
clinică*

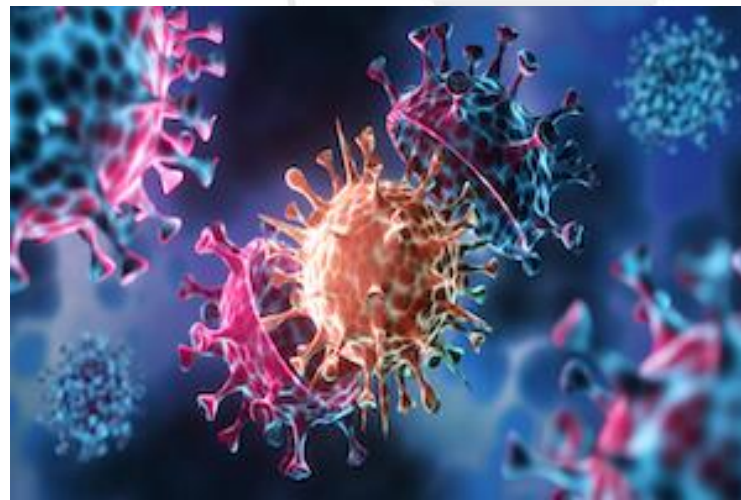
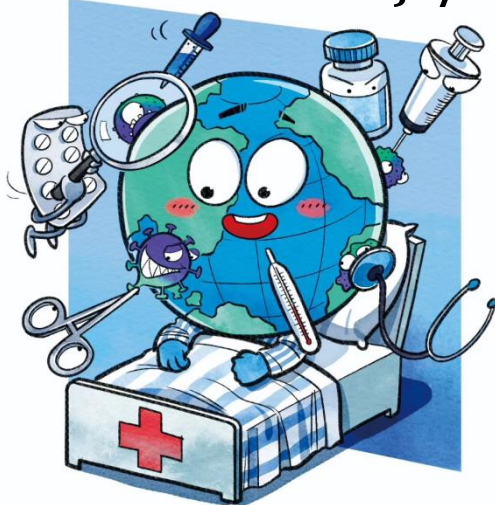
*Conducător științific: Nicolae Bacinschi,
d.h.ș.m., profesor universitar*

*Catedra farmacologie și farmacologie
clinică*



Actualitatea

- Infecția cu virusul **SARS-CoV-2** a devenit o urgență globală de sănătate publică, care a necesitat și impune în continuare elaborarea unor strategii de diagnostic și tratament pentru controlul răspândirii rapide, scăderea morbidității și mortalității. Concomitent, ca și în cazul altor infecții virale respiratorii, infecția cu **SARS CoV-2** s-a asociat cu dezvoltarea co-infecțiilor și infecțiilor secundare *bacteriene* și/sau *fungice*.





Actualitatea



- **Boala coronavirus 2019 (COVID-19), manifestată în cea mai mare parte ca pneumonie virală**
- **Orientările COVID-19 naționale și internaționale variază în recomandările lor privind terapia empirică antimicrobiană.**
- **Analizele sistematice și meta-analizele au raportat o prevalență scăzută a co-infecției bacteriene confirmate (3,5-8%), dar o proporție ridicată de pacienți cu COVID-19 au primit antimicrobieni (prevalență combinată 75-90%).**
- **OMS recomandă antibioterapie promptă împotriva agenților patogeni care pot provoca infecții respiratorii acute severe sau sepsis pentru bolnavii spitalizați cu suspiciune de COVID-19 și îndeosebi pentru pacienții supuși ventilației asistate și cu afecțiuni poliorganice, care determină o creștere îngrijorare a riscului de infecție bacteriană și fungică nosocomială.**
- **Există o nevoie urgentă de a caracteriza cauzele **co-infecțiilor și infecțiilor secundare bacteriene și/sau fungice** la pacienții internați la spital cu COVID-19 pentru a determina strategiile empirice optime de management antimicrobian și pentru a identifica țintele pentru intervențiile de administrare a **preparatelor antimicrobiene și antifungice****

[Peng J., Wang Q., Mei H. et al. 2021; Russell C.D., Fairfield C.J., Drake T.M. et al. 2021; Seaton R.A., Gibbons C.L., Cooper L. et al. 2020].



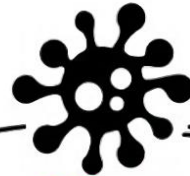
Actualitatea

- Prevalența infecțiilor fungice a fost inițial subestimată la pacienții cu COVID-19, dar prezența unor factori de risc precum *limfocitopenia, spitalizarea în unitatea de terapie intensivă (UTI), ventilația asistată, utilizarea antibioticelor cu spectru larg, glucocorticoizilor și tocilizumabului, prezența comorbidităților*, responsabile de dezvoltarea stărilor de imunosupresie a determinat reevaluarea abordării coinfectiilor sau infecțiilor secundare fungice.





Actualitatea



Virus

Răspuns imun local

- Interferoni ↑
- Expresia glicoproteinelor de suprafață ↑
- Dereglarea citokinelor

- Aderența bacteriană
- Acumulare de bacterii

Dereglare a AMP-urilor

- Defensine ↓

Imunosupresie

- Receptorii celulari de suprafață ↑
- Modificarea căilor bacteriene
- Chemotaxie transformată
- Afectare tisulară ↑
- Distrugerea anticorpilor preexistenți

Disbioza sistemului respirator

Disbioză intestinală

Răspuns imun alterat

- Recrutarea de macrofage/neutrofile ↓
- Funcția fagocitară ↓

Infecții gastrointestinale

Infecții bacteriene secundare

Manna S.et al.,2020



Scopul lucrării:

- **Identificarea preparatelor antimicotice prescrise la pacienții spitalizați cu COVID-19, supuși tratamentului antibacterian, și evaluarea raționalității administrării și determinarea terapiilor alternative.**





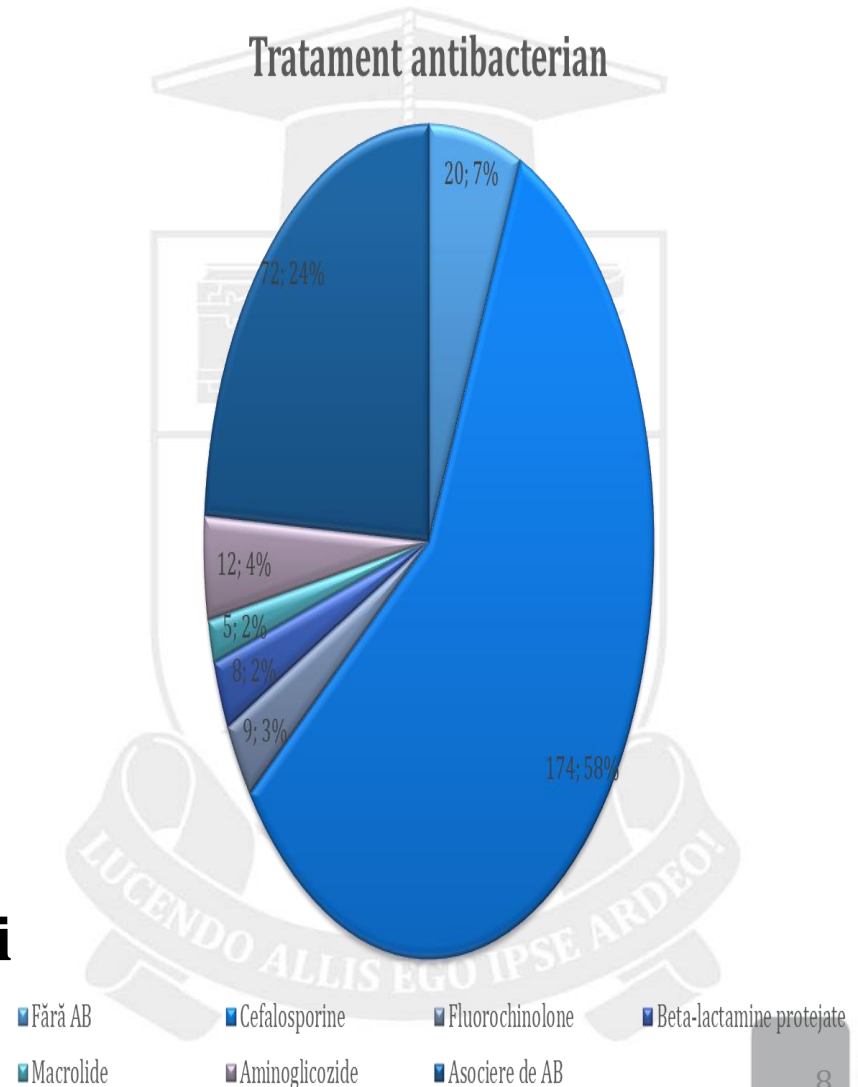
Materiale și metode

- Studiul a fost analitic, retrospectiv. Au fost selectate și analizate 300 de fișe ale pacienților diagnosticați cu infecția SARS-CoV-2 și spitalizați în secțiile reprofile din cadrul IMSP SCM „Gheorghe Paladi” în perioada ianuarie-aprilie 2021, pentru identificarea medicamentelor *antibacteriene* și *antimicotice* administrate.
- Concomitent a fost identificată utilizarea *glucocorticoizilor și antagoniștilor IL-6* (tocilizumab). La fel au fost analizate rezultatele investigațiilor microbiologice și sensibilitatea culturilor evidențiate față de medicamente.



Rezultate

- În urma analizei fișelor de prescripție medicală s-a constatat că la 280 de pacienți pentru tratamentul pneumoniei s-au prescris preparate antibacteriene din diverse grupe: cefalosporine (174), fluorochinolone (9), beta-lactamine protejate (8), macrolide (5), aminoglicozide (12), iar la 72 bolnavi asocieri din 2 sau mai multe antibacteriene.



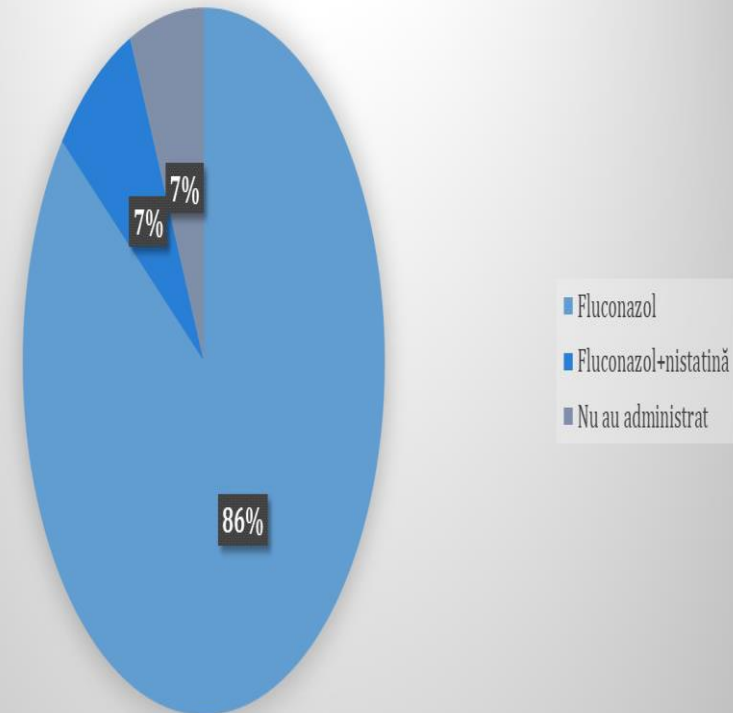


Rezultate

<i>Terapia antibacteriană</i>	<i>Fluconazol</i>	<i>Fluconazol+Nistatină</i>
Beta-lactamine		
Ceftriaxon	147	12
Cefuroxim	6	-
Cefazolină	4	1
Cefalexină	3	1
Amoxicilină+acid clavulanic	6	2
Fluoroquinolone		
Ciprofloxacina	8	1
Aminoglicozide		
Gentamicină	7	-
Amikacină	5	-
Macrolide		
Azitromicină	5	-
Asocieri de AB	66	6

S-a depistat că toți 280 de pacienți au primit concomitent medicamente antifungice, inclusiv – 257 fluconazol și 23 – fluconazol+nistatină.

Tratament antifungic





Discuții

- ❖ Morbiditatea și mortalitatea înalte printre pacienții cu COVID-19, absența opțiunilor terapeutice eficiente pentru infecția cu SARS CoV-2 și incertitudinea clinică în stările acute au determinat rate ridicate de prescriere a *preparatelor antimicrobiene*.
- ❖ Motivul pentru identificarea **co-infecțiilor** la pacienții cu COVID-19 și justificarea necesității tratamentului empiric inițial cu antimicrobiene se datorează preocupărilor legate de complicațiile și reacțiile adverse care pot surveni la utilizarea de rutină și/sau excesivă a antibioticelor, precum și de dezvoltarea ulterioară a **agenților patogeni bacterieni și fungici cu rezistență dobândită în spitale**.



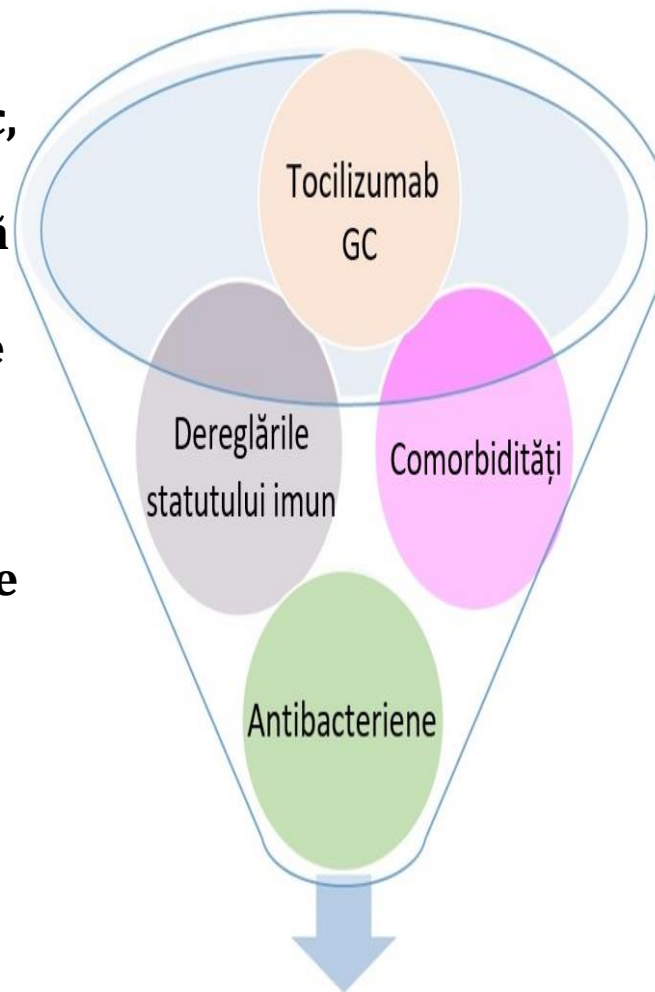
Discuții

- **Motivul pentru identificarea co-infecțiilor la pacienții cu COVID-19 și justificarea necesității tratamentului empiric inițial cu antimicrobiene se datorează preocupărilor legate de complicațiile și reacțiile adverse care pot surveni la utilizarea de rutină și/sau excesivă a antibioticelor, precum și de dezvoltarea ulterioară a agenților patogeni bacterieni și fungici cu rezistență dobândită în spitale.**
- **Multe dintre pneumoniile virale pandemice au caracteristici clinice și radiologice similare care pot face dificilă distincția de alte cauze bacteriene, virale sau fungice de pneumonie și cine ar trebui sau nu să primească antibacteriene.**
- **Pandemia COVID-19 deja a avut implicații semnificative asupra rezistenței microbiene prin administrarea excesivă în mod obișnuit a antibioticelor, precum și utilizarea antimicrobienelor ca „medicamente reutilizate” pentru tratarea infecției COVID în sine, chiar și fără co-infecție**
[Feldman C., Anderson R., 2021].



Discuții

- **Coinfecțiile și/sau infecțiile secundare cu bacterii și fungi la pacienții cu SARS-CoV-2 pot fi un factor foarte important ce poate determina dificultăți de diagnostic, tratament, prognostic și crește mortalitatea.**
- **Prevalența infecțiilor fungice a fost inițial subestimată la pacienții cu COVID-19, dar prezența unor factori de risc precum limfocitopenia, spitalizarea în unitatea de terapie intensivă, ventilația asistată, utilizarea antibioticelor cu spectru larg, glucocorticoizilor și tocilizumabului, prezența comorbidităților, responsabile de dezvoltarea stărilor de imunosupresie a determinat reevaluarea abordării coinfecțiilor sau infecțiilor secundare fungice**
- **Cercetătorii, ulterior au documentat cazuri de aspergiloză pulmonară asociată COVID-19 (APAC), candidoză invazivă, coccidioidomicoză, fuzarioză, histoplasmoză, mucormicoză, pneumocistoză și zaharomicoză**



[Salmanton-García J, Lai CC, Yu WL.2021].

Profilaxia infecțiilor micotice



Discuții

- **Prescrierea medicamentelor antimicrobienele ar trebui să fie limitată la persoanele cu caracteristici atipice ale COVID-19 (sputa purulentă sau pneumonie lobară) sau dovezi ale unei co-infecții non-respiratorii distincte.**
- **Culturile de sânge și spută înainte de tratamentul empiric antimicrobian și implicarea markerilor inflamatori în luarea deciziilor ar putea sprijini utilizarea judicioasă a antibacterienelor.**
- **Absența leucocitozei la moment și nivele mici ale procalcitoninei și proteinei C reactive poate exclude co-infecția la circa 50% dintre pacienții cu COVID-19.**
- **Efectuarea investigațiilor microbiologice și revizuirea permanentă a arsenalului de medicamente utilizate ar determina excluderea co-infecției suspectate, dar puțin probabilă, că ar putea minimiza expunerea la antibioticoterapia inutilă.**
- **Selectarea preparatelor antibacteriene trebuie adaptată la agenții patogeni probabili și la datele de rezistență locală, cu durata tratamentului limitată la 5 zile.**
- **Se recomandă utilizarea cât mai țintită a antimicrobienulelor cu limitarea folosirii preparatelor cu spectru larg, strategie încurajată la pacienții cu COVID-19 internați inițial în spital prin prisma unei potențiale nevoi de antimicrobiene cu spectru larg (β -lactamine + inhibitori de β -lactamază, carbapeneme etc.) pentru bolnavii cu infecții grave în unitățile de terapie intensivă**



Discuții

- Studiile recente au raportat că pacienții cu infecție virală severă tind să aibă infecții cu *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis juroverii* sau alte specii fungice, care determină o morbiditate și mortalitate crescută. Infecția fungică la pacienții cu COVID-19, pare să aibă o incidență mai mare decât infecțiile bacteriene.
- Există un număr din ce în ce mai mare de rapoarte din Europa, unde pacienții cu COVID-19 au dezvoltat aspergiloză pulmonară. La pacienții cu sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), cauzat de COVID-19, a fost raportat un risc crescut de infecții microbiene, chiar și în absența unor condiții predispozante de imunosupresie.
- Caracteristicile epidemiologice și clinice au sugerat că pacienții ar trebui să fie examinați în mod obișnuit pentru infecția bacteriană și fungică după confirmarea infecției COVID-19.

[Peng J., Wang Q., Mei H. et al. 2021;].



Concluzii

- 1. Prescrierea empirică a antibacterienelor la 93 % de pacienți spitalizați cu Covid-19 formă moderat-gravă a fost determinată de agravarea stării pacienților prin prezența simptomelor clinice, radiologice și de laborator de pneumonie și de dificultatea diagnosticului co-infecției bacteriene.**
- 2. Pentru tratamentul empiric inițial al co-infecției bacteriene și/sau fungice ar fi binevenită selectarea cât mai țintită a preparatelor antibacteriene în baza simptomelor clinice certe, datelor de laborator și radiologice, precum și a investigațiilor microbiologice și sensibilității agenților patogeni.**
- 3. Administrarea antimicoticelor la 100% din pacienți supuși antibioticoterapiei a fost cauzată de utilizarea preparatelor antimicrobiene cu o influență demonstrată asupra microflorei intestinale inclusiv Lactobacillus și Bifidobacterium (beta-lactamine, macrolide, fluorochinolone), precum și de prescrierea imunodepresivelor (glucocorticoizi, tocilizumab), prezența limfopeniei și leucopeniei.**
- 4. Terapia cu glucocorticoizi, tocilizumab și dereglările imune caracteristice pentru pacienții cu COVID-19 constituie factori de risc pentru dezvoltarea co-infecției și/sau suprainfecției bacteriene și fungice și necesită o argumentare minuțioasă pentru prescrierea preparatelor antimicrobiene conform rezultatelor investigațiilor microbiologice și datelor de rezistență locală.**



• Mulțumesc pentru atenție!

