

Cuprins

Introducere	vii
Modificări notabile față de ediția precedentă	x
1. Alegerea antibioticelor în cadrul aceleiași clase: beta-lactamine, macrolide, aminoglicoizide și fluorochinolone	1
2. Alegerea agentului antifungic: poliene, azoli și echinocandine	9
3. Stabilirea dozajului antibiotic în funcție de datele de susceptibilitate, de farmacodinamică și de răspunsul terapeutic	17
4. Tratamentul antibiotic al infecțiilor provocate de baciil Gram-negativi rezistenți la medicamente și de <i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la meticilină	21
5. Terapia antimicrobiană la nou-născuți	29
A. Tratament recomandat în afecțiuni neonatale selectate	30
B. Dozajele antibioticelor la nou-născuți	49
C. Aminoglicoizide	53
D. Vancomicina	53
E. Administrarea antibioticelor în sarcină și în perioada de lactație	54
6. Tratamentul antibiotic în funcție de sindroamele clinice	55
A. Infecții cutanate și ale țesuturilor moi	57
B. Infecții osoase	62
C. Infecții oculare	65
D. Infecții ureche și sinusuri	69
E. Infecții orofaringiene	72
F. Infecții ale căilor respiratorii inferioare	75
G. Infecții cardiovasculare	88
H. Infecții gastrointestinale	95
I. Infecții genitale și cu transmitere sexuală	102
J. Infecții ale sistemului nervos central	106
K. Infecții ale tractului urinar	110
L. Infecții sistemice diverse	112
7. Tratament recomandat pentru patogeni specifici bacterieni și micobacterieni	119
A. Patogeni bacterieni comuni și modelul de susceptibilitate obișnuit la antibiotice (Gram-pozițiv)	120
B. Patogeni bacterieni comuni și modelul de susceptibilitate obișnuit la antibiotice (Gram-negativi)	122
C. Patogeni bacterieni comuni și modelul de susceptibilitate obișnuit la antibiotice (anaerobi)	124
D. Tratament recomandat pentru patogeni specifici bacterieni și micobacterieni	126

8.	Tratament recomandat pentru patogeni fungici specifici	143
A.	Patogeni fungici comuni și modele de susceptibilitate la antifungice	144
B.	Infecții sistemic	146
C.	Infecții cutaneomucoase localizate	159
9.	Tratament recomandat pentru patogeni virali specifici	161
A.	Trecere în revistă a patogenilor viral non-HIV și modelul obișnuit de susceptibilitate la antivirale	162
B.	Tratament recomandat pentru patogeni viral specifici	164
10.	Tratament recomandat pentru patogeni parazitari specifici	177
A.	Patogeni parazitari comuni selectați și sugestii de tratament	178
B.	Tratament recomandat pentru patogeni parazitari specifici	180
11.	Listarea în ordine alfabetică a agenților antimicrobieni	199
A.	Antimicrobiene sistemice cu formă de prezentare și dozaje uzuale	201
B.	Antimicrobiene topice (tegumente, ochi, urechi)	221
12.	Tratamentul antibiotic al copiilor cu obezitate	229
13.	Tratamentul antibiotic secvențial parenteral-oral (tratamentul oral de dezescaladare) în infecțiile severe	233
14.	Profilaxia/ prevenția antimicrobiană a infecției simptomatice	235
A.	Profilaxia antimicrobiană post-expunere pentru prevenirea infecției	237
B.	Profilaxia antimicrobiană de lungă durată pentru prevenirea infecției noi simptomatice	244
C.	Profilaxia infecției simptomatice la copiii cu infecție asimptomatică/latentă	245
D.	Profilaxia chirurgicală/procedurală	246
15.	Reacții adverse la agenții antimicrobieni	251
Anexă: Nomogramă pentru determinarea ariei suprafeței corporale		259
Referințe		261
Index		285

Introducere

Suntem norocoși, ca autori, să scoatem de sub tipar ediția a 24-a a lucrării *Nelson Terapie antimicrobiană în pediatrie*, pe măsură ce parteneriatul cu Academia Americană de Pediatrie (American Academy of Pediatrics - AAP) continuă să prindă contur. Deși a trecut doar un an de la ultima revizuire, lucrarea conține multe elemente importante nou adăugate, inclusiv aprobarea celui de-al doilea nou antibiotic pentru tratamentul infecțiilor cu *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină, cât și avansarea semnificativă în studiile clinice pentru antibioticele destinate tratamentului infecțiilor cu bacili Gram-negativi polichimiorezistenți deveniți comunitari (Capitolul 4 conține un nou algoritm de selectare a antibioticului optim pentru acești patogeni). Toți autorii colaboratori și-au actualizat secțiunile cu recomandări noi bazate pe date publicate, ghiduri și experiență clinică, oferind o perspectivă pentru interpretarea informațiilor relevante în comunitatea medicilor infecționisti pediatrici. Doar pentru susținerea recomandărilor din Capitolul 6, Tratamentul antibiotic în funcție de sindroamele clinice, lucrarea conține aproape 400 de referințe.

Ca formă de recunoaștere a abilităților colaboratorilor/colegilor editorilor și a contribuției lor substanțiale și continue la calitatea materialului prezentat în această carte, autori îi consideră editori consulanți, aceștia urmând a fi menționați anual în această Introducere. Ne bucurăm în continuare de oportunitatea de a primi sugestii valoroase de la Dr. Pablo Sanchez și Dr. John van den Anker în ceea ce privește tratamentul antimicrobian al nou-născutului, în susținerea informației din Capitolul 5 redactate de JB Cantey și Jason Sauberan. Pentru cei care folosesc aplicația mobilă *Nelson's app*, colectivul editorial include un nou editor consultant, Dr. Howard Smart, care se va implica în realizarea unui software mai prietenos. Howard este șeful secției de pediatrie de la grupul medical multidisciplinar Sharp-Rees Stealy din San Diego, CA; absolvent al programului de rezidențiat în pediatrie al Universității din California San Diego (UCSD), având competență suplimentară în pulmonologie și fiind un magician al tehnologiei. El creează (și comercializează) propriile aplicații mobile pentru platforma iOS și preluând părții din ediția 2017 a creat propria sa versiune de aplicație mobilă! Cu sprijinul AAP și al editorilor se preconizează includerea în această ediție 2018 a îmbunătățirilor aduse de Howard. Al doilea editor consultant în acest an, Dr. Brian Williams, face de asemenea parte din comunitatea pediatrilor din San Diego și este un medic bine pregătit în medicină internă și pediatrie grație atât programului de rezidențiat din cadrul UCSD cât și activității sale intraspitalicești. Brian poate fi văzut adesea în saloanele spitalului în rolul său de clinician, îngrijind copiilor cu infecții (printre alte activități) și consultând recomandările din *Nelson Terapie antimicrobiană în pediatrie*. Brian are nevoie de o modalitate rapidă și eficientă de a accesa informația, iar recomandările sale în ceea ce privește organizarea informației (în special modul de căutare al aplicației mobile) sunt foarte valoroase. Este de origine din Wisconsin; este concentrat, practic și capabil să lucreze în echipă. Citorul va constata prezența multor îmbunătățiri în această ediție 2018, bazate pe sugestiile sale către AAP și editori. Sperăm că vor urma multe alte sugestii.

Echipa editorială continuă să armonizeze lucrarea *Nelson Terapie antimicrobiană în pediatrie* cu *Red Book* a AAP folosind informații relevante provenite din ediția 2018 a acesteia care este în curs de apariție (circumstanțe avantajoase lese de înțeles având în vedere că David Kimberlin este editor și la *Red Book*). Lucrarea de față este practic sincronizată în timp real cu explicațiile care permit cititorului să înțeleagă informațiile ce stau la baza recomandărilor.

Modificări notabile în ediția curentă a volumului Nelson Terapie antimicrobiană în pediatrie, ediția 24

Antifungice Respect pentru oameni și cărți

- Includerea *Candida auris*
- Recomandări specifice cu privire la concentrațiile terapeutice ale substanțelor antifungice
- Referințe noi și extinse
- Tabel cu cel mai actualizat spectru de activitate antifungică
- Includerea ghidurilor pentru coccidioidomicoza
- Includerea noilor abordări în mucormicoza

Antimicrobiene

- Antibiotice care nu mai sunt disponibile: cefditoren (Spectracef), ceftibuten (Cedax), procain penicilina G
- Noi forme farmaceutice pentru daptomicină, entecavir, linezolid și voriconazol
- Noi produse cu mebendazol (**Atenție:** pot să nu fie încă disponibile în comerț la momentul publicării).

Bacili Gram-negativi rezistenți la medicamente și *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină

- Noi discuții și algoritmi în selecția antibioticelor din infecția suspectată sau documentată cu patogeni Gram-negativi polichimiorezistenți.
- Tabele actualizate privind susceptibilitatea patogenilor Gram-poziți și Gram-negativi
- Integrarea antibioticelor pediatriche nou-aprobat de FDA (Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente, US Food and Drug Administration) (daptomicina și ceftarolina) în strategia de tratament al infecției cu *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA), în condițiile creșterii rezistenței la clindamicină

Referințe

- Referințe și evaluări actualizate pentru tratamentul infecțiilor cu importanță clinică (ex. pneumonia comunitară la copii, endocardita, infecțiile MRSA)
- Referințe actualizate pentru profilaxia antibiotică destinată prevenției infecțiilor secundare expunerilor; profilaxia chirurgicală

1. Alegerea antibioticelor în cadrul aceleiași clase: beta-lactamine, macrolide, aminoglicozide și fluorochinolone

Noile medicamente trebuie comparate cu ceilalți reprezentanți ai aceleiași clase în ceea ce privește (1) spectrul antimicrobian; (2) gradul de expunere a antibioticului (funcție a farmacocineticii fracțiunii libere, nelegate de proteine plasmatică, a medicamentului la locul infecției și a proprietăților farmacodinamice ale medicamentului); (3) eficacitate demonstrată în studii clinice adecvate și corect controlate; (4) toleranță, toxicitate și reacții adverse; și (5) cost. Dacă nu există beneficii substanțiale legate de eficacitatea sau profilul de siguranță al unui agent antimicrobian în ceea ce privește patogenul (patogenii) bacterieni confirmăți sau presupuși, se recomandă alegerea unui agent de generație mai veche, mai des folosit (cu un profil de eficacitate și siguranță presupus a fi mai bine definit), cu un preț mai redus și cu cel mai ingust spectru de activitate.

Beta-lactamine

Cefalosporinele cu administrare orală (cefalexin, cefadroxil, cefaclor, cefprozil, cefuroxim, cefiximă, cefdinir, cefpodoxim, cefditoren [doar tablete] și ceftibuton). La nivel de clasă, cefalosporinele cu administrare orală prezintă, în comparație cu penicilinile cu administrare orală, avantajul unui spectru ceva mai larg de activitate. Timpii de înjunghiere serică a cefpodoxim, ceftibuton și cefixim sunt mai mari de 2 ore. Această proprietate farmacocinetică permite, în anumite situații clinice, administrarea acestor agenți în 1 sau 2 priză pe zi, în particular în otite medie unde timpul de înjunghiere în fluidul din urechea medie este probabil mai mare decât cel plasmatic. În cazul patogenilor cu rezistență crescută, se preferă administrarea a două doze zilnice (Capitolul 3). Spectrul de activitate împotriva microorganismelor Gram-negative crește pe măsură evoluției generației de cefalosporine de la generația întâi (cefalexin și cefadroxil) la generația a două (cefaclor, cefprozil și cefuroxim) care prezintă activitate împotriva *Haemophilus influenzae* (inclusiv pe tulipinile producătoare de beta-lactamază), la agenții de generația a treia (cefdinir, cefiximă, cefpodoxim și ceftibuton) care prezintă un spectru de acoperire crescut pe mulți bacili enterici Gram-negativi (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*). Cu toate acestea, ceftibuton și cefixima prezintă dezavantajul unei activități mai reduse împotriva *Streptococcus pneumoniae* (în special împotriva tulipinilor nesusceptibile la penicilină [beta-lactamine]) decât a altor agenți. Momentan nu există cefalosporine de generația a patra sau a cincea (a se vedea Cefalosporine Parenterale) cu administrare orală (activitate absentă împotriva *Pseudomonas* sau *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină [MRSA]). Versiunile generice ale acestor produse pot să nu prezinte aceleși caracteristici gustative plăcute ca produsele originale.

Cefalosporinele cu administrare parenterală. Cefalosporinele de generația întâi precum cefazolina sunt utilizate preponderent pentru tratarea infecțiilor Gram-poziți provocate de *S aureus* (exceptând MRSA), de streptococul de grup A și pentru profilaxie în intervenții chirurgicale. Spectrul lor de acțiune asupra germenilor Gram-negativi este limitat, dar totuși este mult mai larg decât cel al ampicilinii. Cefazolina este bine tolerată atât în administrare intramusculară cât și intravenoasă (IV).

Una din cefalosporinele de generația a două (cefuroxim) și cefamicinele (cefoxitin și cefotetan) au un spectru de acțiune mai mare asupra multor microorganisme Gram-negative, în special asupra *Haemophilus* și *E. coli*. În plus, cefoxitin este eficace pe aproximativ 80% din tulpinile de *Bacteroides fragilis* și poate constitui un tratament adecvat al infecțiilor mai puțin severe

2 — Capitolul 1. Alegerea antibioticelor în cadrul aceleiași clase: beta-lactamine, macrolide, aminoglicozide și fluorochinolone

provocate de respectivul patogen, evitând astfel administrarea agenților mult mai activi de tipul metronidazolului sau carbapenemelor.

Toate cefalosporinile de generația a treia (cefotaxim, ceftriaxonă și ceftazidim) posedă o potență sporită împotriva multor baciști enterici Gram-negativi. Similar tuturor cefalosporinelor, acești agenți au o activitate redusă asupra enterococilor și *Listeria*; doar ceftazidim prezintă activitate semnificativă împotriva *Pseudomonas*. Cefotaximul și ceftriaxona au fost folosite cu mult succes în tratamentul meningitei provocate de pneumococi (cauzate predominant de tulpi sensibile la penicilină), *H influenzae* tip b, meningococ și tulpi suscepți de *E. coli*. Aceste medicamente au valoare deosebită în tratamentul infecțiilor cu baciști Gram-negativi datorită profilului de siguranță mai avantajos pe care îl au în comparație cu alte clase de antibiotice. Deoarece ceftriaxona este excretată predominant hepatic, aceasta poate fi administrată, cu minime ajustări ale dozajului, la pacienții cu insuficiență renală. Având un timp de înjumătățire serică de 4-7 ore, ceftriaxona poate fi administrată într-o singură priză zilnică în toate infecțiile (inclusiv meningita) provocate de microorganisme susceptibile.

Cefepime, o cefalosporină de generația a patra autorizată în 1999 pentru uz pediatric, prezintă (1) activitate crescută împotriva *Pseudomonas* în comparație cu ceftazidim; (2) activitate Gram-positivă similară cefalosporinelor de generația a doua; (3) activitate crescută împotriva bacililor enterici Gram-negativi; și (4) stabilitate împotriva beta-lactamelor ampC inductibile produse de *Enterobacter* și *Serratia* (și unele tulpi de *Proteus* și *Citrobacter*) capabile să hidrolizeze cefalosporinele de generația a patra. În cazul acestor patogeni este preferabilă administrarea de cefepime în monoterapie (fără asocierea unei aminoglicozide) pentru a evita apariția rezistenței ampC.

Ceftarolina este o cefalosporină de generația a cincea și este prima dintre cefalosporine care posedă activitate împotriva MRSA. Ceftarolina a fost aprobată de Administrația Alimentelor și Medicamentelor din SUA (US Food and Drug Administration-FDA) în decembrie 2010 pentru pacienții adulți și în iunie 2016 pentru uz pediatric, pentru tratarea infecțiilor cutanate complicate (inclusiv provocate de MRSA) și a pneumoniei comunitare. Farmacocinetica ceftarolinei a fost evaluată în toate grupurile pediatrice de vîrstă, inclusiv la nou-născuți; de asemenea au fost publicate studii clinice pentru formele pediatrice ale pneumoniei comunitare și pentru infecția cutanată complicată¹. Sunt în desfășurare studii globale dedicate sepsisului neonatal. Conform acestor date publicate și a recenziiilor FDA, ceftarolina este în cazul sugarilor și al copiilor peste 2 luni la fel de eficientă și cu un profil de siguranță mai avantajos decât vancomicina în tratamentul infecțiilor cu MRSA. În aceeași măsură în care beta-lactaminele sunt preferabile vancomicina în tratamentul infecțiilor cu *S. aureus* suscepțibil la meticilină, ceftarolina este preferată vancomicina în cazul infecției cu MRSA. Tratamentul cu ceftarolină nu necesită monitorizarea funcției renale și nici a nivelelor medicamentului.

Penicilinile rezistente la penicilină (dicloxacilina [doar capsule]; nafcilina și oxacilina [doar parenteral]). "Penicilinaza" se referă în mod specific la beta-lactamaza produsă de *S. aureus* în acest caz și nu la cele produse de bacteriile Gram-negative. Aceste antibiotice sunt active împotriva *S. aureus* rezistent la penicilină, dar nu și împotriva MRSA. Nafcilina prezintă particularitatea farmacologică de a fi excretată preponderent hepatic și nu renal, ceea ce poate explica absența relativă a nefrotoxicității în comparație cu meticilina (care nu mai este disponibilă în Statele Unite). La pacienții cu patologii hepatică, farmacocinetica nafcilinei este neregulată; administrarea IV a nafcilinei este adesea dureroasă.

Beta-lactaminele cu activitate anti-*Pseudomonas* (ticarcilină/clavulanat, piperacilină, piperacilină/tazobactam, aztreonam, ceftazidim, cefepime, meropenem și imipenem). Timenin (ticarcilină/clavulanat), Zosyn (piperacilină/tazobactam) și Zerbaxa (ceftolozan/tazobactam) reprezintă combinații a 2 beta-lactamine. Una dintre beta-lactaminele acestor combinații cunoscută ca "inhibitor de beta-lactamază" (acidul clavulanic sau tazobactum în cazul acestor combinații) se leagă ireversibil și neutralizează specific beta-lactamazele produse de microorganism, permitând astfel celui de-al doilea agent beta-lactaminic (ticarcilină, piperacilină sau ceftolozan) să acționeze ca antibiotic activ care se leagă la nivelul ţintei intracelulare (transpeptidază) și determină moartea patogenului. Astfel, combinația medicamentoasă largșe spectrul de acțiune al antibioticului inițial în cazul în care mecanismul rezistenței la antibiotic este reprezentat de beta-lactamaze, și doar atunci când inhibitorul de beta-lactamază are capacitatea de a se lega la enzimă și de a inhiba activitatea beta-lactamazei patogenului respectiv. Combinărilor cresc spectrul de activitate a antibioticului inițial acoperind multiple bacterei beta-lactamaz pozitive, inclusiv și unele tulpi de baciști enterici Gram-negativi (*E. coli*, *Klebsiella* și *Enterobacter*), *S. aureus* și *B. fragilis*. Combinăriile ticarcilină/clavulanat, piperacilină/tazobactam și ceftolozan/tazobactam nu au o acțiune semnificativ mai mare asupra *Pseudomonas* comparativ cu ticarcilină, piperacilină sau ceftolozan, deoarece inhibitorii lor beta-lactamază nu inhibă eficient toate beta-lactamazele relevante ale *Pseudomonas*.

Pseudomonas posedă o capacitate intrinsecă de a dezvolta rezistență după expunerea la orice beta-lactamină, ca urmare a activității mai multor beta-lactamaze cromozomale inductibile, a creșterii nivelului de expresie a pompelor de eflux și a modificărilor permeabilității peretelui celular. Deoarece nu este ieșită din comun apariția rezistenței în timpul terapiei medicamentoase (în special rezistența mediată de beta-lactamaze împotriva ticarcilină, piperacilină sau ceftazidim), schema de tratament include frecvent o aminoglicozidă de tipul tobramicinei mizând pe efectul bactericid al tobramicinei asupra tulpinilor care dezvoltă rezistență la beta-lactamine. Cefepime, meropenem și imipenem sunt relativ rezistente la beta-lactamazele induse în timpul tratamentului și pot fi utilizate în monoterapie pentru majoritatea infecțiilor cu *Pseudomonas*, deși rezistența la aceste medicamente poate surveni oricum ca urmare a declanșării altor mecanisme de rezistență. În infecția cu *Pseudomonas* la pacienții imunocompromiși sau în infecțiile amenințătoare de viață, aceste medicamente trebuie administrate în asociere cu o aminoglicozidă sau combinate cu un al doilea agent activ. Beneficiile asocierii celui de-al doilea antibiotic trebuie să fie evidențiate în raport cu potențiala creștere a toxicității și alterarea florei gazdei.

Aminopenicilinile (amoxicilina și asocierea amoxicilină/clavulanat [forme farmaceutice doar pentru administrare orală în Statele Unite], ampicilina [orală și parenterală] și ampicilină/sulbactam [doar parenteral]). Amoxicilina este caracterizată printr-o absorbtie foarte bună, gust plăcut și foarte puține reacții adverse. Augmentin este o combinație de amoxicilină și clavulanat (a se vedea Beta-lactamine anti-*Pseudomonas* pentru mai multe informații despre combinăriile beta-lactamină/inhibitor de beta-lactamază) disponibilă în mai multe proporții fixe care permit amoxicilină să rămână activă pe mai multe bacterei producătoare de beta-lactamază inclusiv pe *H. influenzae* și *S. aureus* (dar nu și pe MRSA). Preparatul farmaceutic ce constă în asocierea amoxicilină/clavulanat a suferit multe modificări din momentul în care a fost introdus în practica farmaceutică. Raportul amoxicilină: clavulanat a fost inițial 4:1 stabilit pe baza profilului de susceptibilitate al pneumococului și *Haemophilus* din anii 1970.

4 — Capitolul 1. Alegerea antibioticelor în cadrul aceleiași clase: beta-lactamine, macrolide, aminoglicozide și fluorochinolone

Odată cu emergența pneumococului rezistent la penicilină a fost necesară creșterea dozei de amoxicilină, în special pentru infecțiile tractului respirator superior. Pe de altă parte, creșterea dozei de acid clavulanic, chiar și în mici cantități, determină o creștere a incidentei fenomenelor diareice. Prin menținerea constantă a dozei de acid clavulanic și creșterea dozei de amoxicilină pot fi combatute infecțiile provocate de tulpieni relativ rezistente de pneumococ fără a crește riscul de reacții adverse gastrointestinale. Raportul original 4:1 este întâlnit în suspensiile care conțin 125 mg și 250 mg amoxicilină/5 mL și în comprimatele masticabile de 125 mg și 250 mg. Un raport mai mare de 7:1 este prezent în suspensiile cu un conținut de 200 mg și 400 mg amoxicilină/5 mL și în comprimatele masticabile de 200 mg și 400 mg. Un raport și mai mare de 14:1 este prezent în suspensia Augmentin ES-600 cu un conținut de 600 mg amoxicilină/5 mL; acest preparat este menit să asigure un aport de 90 mg/kg/zi de amoxicilină divizate în două prize pe zi în tratamentul infecțiilor otice și sinusale). Concentrația crescută de amoxicilină în ser dar și în fluidul din urechea medie obținută prin administrarea de 45 mg/kg/doză, în combinație cu timpul de injumătățire crescut din fluidul urechii medii (4–6 ore) permite obținerea unor concentrații terapeutice de amoxicilină la nivelul urechii medii urmând un regim cu doar două doze/zi. Însă, timpul crescut de injumătățire particular fluidului din urechea medie nu este prezent și în alte zone de infecție (ex. tegumente, țesut pulmonar, țesut articular). În acest caz, doza recomandată de amoxicilină și Augmentin trebuie să fie de 3 ori/zi pentru majoritatea patogenilor susceptibili.

Pentru copiii mai mari care sunt capabili să îngheță comprimate, raporturile amoxicilină-clavulanat sunt după cum urmează: comprimat de 500 mg (4:1); comprimat de 875 mg (7:1); comprimat de 1000 mg (16:1).

Sulbactamul, un alt inhibitor de beta-lactamază similar acidului clavulanic este folosit în combinație cu ampicilina în preparatul parenteral Unasyn. Precauțiile implicate de spectrul de activitate oferit de piperacilină/tazobactam în ceea ce privește limitările inhibitorului de beta-lactamază în creșterea spectrului de activitate (a se vedea Beta-lactaminele cu efect anti-pseudomonas) sunt valabile și pentru combinația ampicilină/sulbactam care nu posedă spectrul extins de activitate împotriva bacililor enterici întâlnit în cazul asocierii piperacilină/tazobactam.

Carbapeneme. Meropenemul, imipenemul, doripenemul și ertapenemul sunt carbapeneme care posedă un spectru de activitate mai larg decât oricare altă clasă de beta-lactamine disponibile la ora actuală. Meropenemul, imipenemul și ertapenemul au fost aprobată de FDA pentru uz pediatric. În prezent, acești agenți sunt indicații în tratamentul infecțiilor provocate de bacterii rezistente la tratamentul standard sau în infecțiile mixte care implică patogeni aerobi și anaerobi. Imipenemul are un efect iritant asupra sistemului nervos central mai mare comparativ cu alte carbapeneme, ceea ce determină un risc convulsiv crescut la copiii cu meningită. Meropenemul nu prezintă risc convulsiv crescut în comparație cu cefotaximul la copiii cu meningită. Imipenemul și meropenemul sunt activi asupra tuturor bacililor coliformi, inclusiv pe tulpiile rezistente la cefotaxim (producătoare de beta-lactamază cu spectru extins sau de ampC), asupra *Pseudomonas aeruginosa* (inclusiv tulpiile cele mai rezistente la ceftazidim) și asupra anaerobilor inclusiv *B. fragilis*. Deși, spre deosebire de celorlalte carbapeneme, ertapenemul nu are acțiune împotriva *P. aeruginosa*, el are avanțul unui timp de injumătățire plasmatic prelungit, ceea ce permite administrația sa intr-o singură priză zilnică la adulții și la copiii cu vîrstă de cel puțin 13 ani, și în două prize la copiii mai mici de 13 ani. Tulpiile nou-apărute de *Klebsiella pneumoniae* conțin carbapenemaze ale *K. pneumoniae* care degradă și inactivează toate carbapenemele. Aceste tulpieni, precum și tulpiile care posedă

metalo-beta-lactamaza New Delhi (mai rar întâlnită) activă și ea împotriva carbapenemelor, au început să se extindă în multe părți ale lumii, ceea ce subliniază necesitatea urmăririi tiparelor de susceptibilitate locală.

Macrolide

Eritromicina este prototipul antibioticelor din clasa macrolidelor. Au fost produși aproape 30 de reprezentanți ai acestei clase, însă doar 3 dintre ei sunt aprobați de FDA pentru uz pediatric în SUA: eritromicina, azitromicina (reprezentant al subgrupei azalidelor) și claritromicina, în timp ce un al patrulea reprezentant, telitromicina (din grupa ketolidelor) este aprobat pentru adulții și este disponibil doar sub formă de comprimate. Ca particularitate de clasă, acești agenți realizează o concentrație mai mare intracelulară decât serică, în special în cazul azitromicinei și claritromicinei. În consecință, măsurarea concentrărilor serice nu oferă, de obicei, vreun beneficiu clinic. Intoleranța gastrointestinală asociată eritromicinei este cauzată de produși de degradare a structurii inelupei macrolidei. Acest tip de reacții adverse este mult mai rar întâlnit în cazul azitromicinei și claritromicinei. Azitromicina, claritromicina și telitromicina își extind spectrul de acțiune peste cel al eritromicinei incluzând acțiunea asupra *Haemophilus*; azitromicina și claritromicina posedă, de asemenea, activitate semnificativă împotriva anumitor micobacterii. De asemenea, azitromicina este activă in vitro și eficientă împotriva multor patogeni enterici Gram-negativi, inclusiv *Salmonella* și *Shigella*. Solitromicina, o fluoroektolidă cu activitate crescută împotriva microorganismelor Gram-poziitive, inclusiv MRSA, este în prezent evaluată în studii clinice pediatrice.

Aminoglicozidele

Deși în Statele Unite sunt disponibile 5 antibiotice aminoglicozidice, doar 3 sunt folosite pe larg în terapia sistemică a infecțiilor cu Gram-negativi aerobi și pentru sinergie în tratamentul anumitor infecții cu germenii Gram-poziți și Gram-negativi: gentamicina, tobramicina și amikacina. Streptomicina și kanamicina sunt de utilitate redusă din cauza toxicității crescute în comparație cu alți agenți. Rezistența la aminoglicozide a bacililor Gram-negativi este dată de enzime bacteriene care produc adenilarea, acetilarea sau fosforilarea aminoglicozidelor, pe care astfel le inactivă. Activitățile specifice ale fiecărei enzime a agenților patogeni orientate împotriva fiecare medicament sunt foarte variabile, iar din acest motiv testele de susceptibilitate se vor face pentru fiecare antibiotic din clasa aminoglicozidelor în parte. Există mici diferențe în ceea ce privește nefrotoxicitatea și ototoxicitatea aminoglicozidelor, dar nu se cunoaște dacă aceste diferențe sunt clinic semnificative. La toți copiii care urmează un tratament complet se recomandă monitorizarea concentrărilor serice maxime (peak) și minime la începutul tratamentului, deoarece gradul de expunere la medicament se corelează cu toxicitatea, iar valorile crescute ale concentrărilor minime pot prezice acumularea iminentă a medicamentului. În cazul amikacinei, nivelul maxim întărit este între 20 și 35 µg/mL și nivelul minim este sub 10 µg/mL; pentru gentamicină și tobramicină, în funcție de frecvența de administrare a dozelor, concentrăriile maxime întărite sunt între 5 și 10 µg/mL și concentrația minimă sub 2 µg/mL. În cazul copiilor cu fibroză chistică este necesară administrația unor doze mai mari pentru obținerea concentrărilor serice terapeutice echivalente datorită clearance-ului crescut. Tobramicina în formă inhalatorie a fost folosită cu mare succes ca tratament adjuvant al infecțiilor cu bacili Gram-negativi la copiii cu fibroză chistică. Rolul aminoglicozidelor inhalatorii în alte pneumonii cu Gram-negativi (ex. pneumonia asociată cu aparatul de ventilație artificială) nu a fost încă stabilită.

6 — Capitolul 1. Alegerea antibioticelor în cadrul aceleiași clase: beta-lactamine, macrolide, aminoglicozide și fluorochinolone

1

Administrarea aminoglicozidelor într-o singură doză zilnică. Administrarea într-o singură doză zilnică de 5 până la 7,5 mg/kg de gentamicină sau tobramicină a fost studiată la adulți și, în unele cazuri, la nou-născuți și copii; nivelele serice maxime obținute sunt mai mari decât cele obținute prin administrarea a 3 doze/zi. Proprietățile antibacteriene ale aminoglicozidelor sunt dependente de concentrație, ceea ce sugerează un potențial beneficiu al concentrației serice mai mari obținute prin administrarea într-o singură doză zilnică. Regimul terapeutic de administrare a unei singure doze zilnice, și nu la intervale de 8 ore așa cum se administrează clasic, este eficient și sigur pentru adulții normali și adulții imunocompromiși cu febră și neutropenie, și poate fi mai puțin toxic. Administrarea în doză zilnică unică la pacientul pediatric este în creștere, iar rezultatele sunt similare cu cele observate la adulții. Un studiu recent Cochrane pentru copii (și adulții) cu fibroză chistică a comparat administrarea într-o singură doză zilnică cu administrarea dozei în 3 prize și a constatat că eficiența era aceeași, dar toxicitatea era mai mică la copii². Administrarea într-o singură doză zilnică trebuie considerată la fel de eficientă la copiii ca și administrarea în mai multe doze mai mici pe zi, și poate avea un profil de siguranță mai favorabil.

Fluorochinolonele

Cu peste 40 ani în urmă a fost documentată în studii pe animale tinere toxicitatea fluorochinolonelor (FQ) asupra cartilajului articulațiilor portante, toxicitate dependentă de doză și de durata tratamentului. În consecință, studiile pediatrice inițial nu au vizat ciprofloxacina sau alte FQ. Însă, în condițiile apariției rezistenței la antibioticele a patogenilor întâlniți la pacientul pediatric pe de o parte, și pe de altă parte a creșterii volumului de date care sugerează faptul că toxicitatea articulară nu este foarte comună, FDA a permis demararea studiilor perspective începând cu anul 1998. Din iulie 2017 și până în acest moment nu a fost documentat niciun caz de toxicitate articulară corelată cu FQ la copiii tratați cu FQ aprobată în Statele Unite.

Sunt disponibile puține date publicate din studiile perspective simplu-orb pentru a evalua cu precizie riscul. Un studiu prospectiv dublu-orb randomizat, cu un 1 an de urmărire, care a evaluat toxicitatea tendinoasă/articulară la pacienții care au urmat tratament cu moxifloxacină pentru infecții intra-abdominale, a demonstrat lipsa toxicității. Studii deschise vizând levofloxacina administrată în infecțiile de tract respirator și studii randomizate nepublicate care au comparat ciprofloxacina cu alți agenți folosiți în infecția complicată de tract urinar sugerează posibilitatea unei artralgii neobișnuite, reversibile, atribuite FQ, dar aceste date necesită o interpretare precaută. În situații de rezistență la antibiotice, când nu există niciun alt agent activ disponibil, este rezonabilă folosirea FQ deoarece beneficiile tratamentului contrabalansează riscul mic de toxicitate al acestei clase de antibiotice. De asemenea, se justifică folosirea unei FQ orale în situațiile în care singura alternativă este terapia parenterală.³

Ciprofloxacina este, de obicei, foarte activă pe germenii Gram-negativi (cu o mare variabilitate regională a susceptibilității) reprezentanți de bacili enterici (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, și *Shigella*) și împotriva *Pseudomonas aeruginosa*. Totuși, ciprofloxacina nu are spectru de acoperire asupra germenilor Gram-pozitivi și nu este recomandată în infecțiile streptococice, stafilococice sau pneumococice. FQ de generație mai nouă sunt mai active împotriva acestor patogeni; levofloxacina posedă eficiență și siguranță documentate în studiile clinice pediatrice efectuate în tratamentul infecțiilor de tract respirator, otită medie și pneumonie comunitară. Copiii la care a existat cea mai mică suspiciune de toxicitate articulară/tendinoasă/osoasă în cadrul studiilor efectuate pe levofloxacină au fost inclusi într-un program de urmărire pe o durată de 5 ani după tratament, fără a se putea pune în evidență diferențe, în cadrul acestor studii randomizate, în ceea ce privește prognosticul raportat la antibioticele standard aprobată

de FDA utilizate ca punct de referință în aceste studii.⁴ Niciuna dintre FQ de generație nouă nu este mai activă pe germenii Gram-negativi decât ciprofloxacina. Chinolonele prezintă gust amar. În prezent, ciprofloxacina și levofloxacina sunt disponibile sub formă de suspensie; ciprofloxacina este aprobată de FDA pentru uz pediatric în infecțiile urinare complicate și în antraxul prin inhalare, iar levofloxacina este aprobată doar pentru antraxul prin inhalare, deoarece sponsorul a optat să nu solicite aprobarea produsului pentru infecțiile de tract respirator la pacientul pediatric. Din motive de siguranță și pentru a evita apariția rezistenței larg răspândite, FQ nu trebuie folosite ca terapie primară în infecțiile populației pediatrică și trebuie limitate la situațiile în care tratamentul oral sigur și eficient cu reprezentanți din alte clase nu este disponibil.

1

2. Alegerea agentului antifungic: poliene, azoli și echinocandine

Împărțirea agentilor antifungici în funcție de clasă, la fel ca în cazul agentilor antibacterieni, permite înțelegerea mecanismelor care stau la baza efectului antimicotic, ceea ce conferă capacitatea de a alege agentul optim pentru tratament empiric sau pentru abordare terapeutică țintită. Există câteva generalizări utile care ar trebui luate în considerare; de exemplu, echinocandinele au efect fungicid asupra levurilor și efect fungistatic asupra mucegaiurilor, iar azolii au un efect opus. Asociată acestor concepte este și necesitatea de supraveghere continuă a tiparelor de rezistență a fungilor. În timp ce anumite specii de fungi sunt inherent sau foarte frecvent rezistente la unii agenți terapeutici sau chiar clase de agenți, există un număr în creștere de fungi care dezvoltă rezistență atât datorită presiunii exercitate de mediu, cât și în urma consumului cronic de medicamente al unor pacienți. Mai mult decât atât, apar specii fungice noi (frecvent rezistente) care necesită atenție specială, de exemplu *Candida auris*. În 2018 existau 14 agenți antifungici individuali aprobați de Administrația Alimentelor și Medicamentelor a SUA (US Food and Drug Administration-FDA) pentru uz sistemic și către alti agenți în fază de dezvoltare. Pentru fiecare agent terapeutic există mai multe forme farmaceutice de prezentare, fiecare cu proprietăți farmacocinetice unice care trebuie înțelese pentru optimizarea tratamentului, în special în cazul pacienților în stare critică. De aceea este importantă stabilirea unei fundații solide în înțelegerea modului de acțiune a acestor agenți antifungici, astfel încât tratamentul țintit al patogenilor fungici să fie optim.

Poliene

Amfotericina B (AmB) este un antibiotic antifungic din clasa polienelor disponibil din anul 1958. O specie de *Streptomyces* izolată din sol în Venezuela a produs 2 agenți antifungici ai căror nume își are originea în proprietatea amfoterică a medicamentului de a reacționa atât ca acid cât și ca bază. Amfotericina A nu a prezentat același grad de activitate ca AmB și de aceea doar AmB are utilizare clinică. Nistatina este un alt antifungic polienic, dar din cauza toxicității sistemic pe care o produce, este folosită doar în preparate topice. Numele este derivat din numele laboratorului unde a fost descoperit, Laboratorul Departamentului de Sănătate a Statului New York (New York State Health Department Laboratory). AmB continuă să fie agentul antifungic cu cel mai larg spectru de acțiune disponibil pentru uz clinic. Acest medicament cu proprietăți lipofile se leagă de ergosterol, cel mai important sterol din structura membranară a celulei fungice, și creează pori transmembranari care compromit integritatea membranei celulare provocând un efect fungicid rapid prin liză osmotică. Toxicitatea acestui agent este datorată cel mai probabil reactivității încrucisate cu dublul strat lipidic membranar uman care este similar cu ergosterol. Toxicitatea preparatului convențional AmB deoxicolat (AmB-D) în care molecula precursor este cuplată cu un detergent ionic pentru uz clinic, poate fi semnificativă din punct de vedere al manifestărilor sistemic (febră, frison) și al afectării renale acute și cronice. Premedicația cu acetaminofen, difenhidramină și meperidină este frecvent necesară pentru a preveni apariția reacțiilor sistemic pe durata perfuziei. Disfuncția renală se manifestă preponderent prin scăderea filtrării glomerulare cu o creștere a concentrației serice de creatinină. Nefropatia tubulară importantă se asociază cu depleție de potasiu și magneziu, necesitând suplimentarea cu potasiu la mulți nou-născuți și copii indiferent de simptomatologia clinică asociată perfuziei. Încărcarea volemică cu soluție salină izotonă înainte și după perfuzia cu AmB-D pare să atenuze toxicitatea renală.

Există trei preparate lipidice aprobată la mijlocul anilor 1990 asociate cu toxicitate redusă, dar fără o reducere aparentă a eficacității clinice. Selectarea unui anumit preparat lipidic de AmB va fi efectuată în mare parte în funcție de reacțiile adverse și costurile asociate. Sunt disponibile 2 preparate lipidice cu importanță clinică: unul în care sunt create complexele lipidice de AmB cu aspect de panglică ("ribbonlike") (complexul lipidic al amfotericinei B [ABLC- amphotericin B lipid complex]), Abelcet și unul în care AmB este incorporat în lipozomi (amfotericina B lipozomală [L-AmB]), AmBisome. Dozajul clasic pentru aceste preparate este de 5 mg/kg/zi, spre deosebire de doza de 1 mg/kg/zi folosită în cazul AmB-D. În majoritatea studiilor, reacțiile adverse provocate de L-AmB au fost oarecum mai reduse decât cele observate în cazul ABLC, ambele preparate având semnificativ mai puține reacții adverse decât AmB-D. Preparatele lipidice au avantajul de a livra în condiții de siguranță o doză totală mai mare de AmB. Prețul AmB-D este semnificativ mai mic decât al oricărui dintre cele două preparate lipidice. Amphotec, o disperzie coloidală, un complex între AmB și colesterol sulfat (preparatul nu mai este disponibil în Statele Unite) ce prezintă nefrotoxicitate redusă dar are reacții adverse la administrarea perfuzabilă, prezintă similarități mai mari cu AmB-D decât cu preparatele lipidice, ceea ce îi limitează indicațiile de utilizare. Nefrotoxicitatea redusă a celor 3 preparate lipidice este considerată a fi consecința legăturii preferențiale a AmB la lipoproteinele cu densitate mare în comparație cu AmB-D care este legată de lipoproteinele cu densitate mică. Contrafactualul fungicid dependent de doză observat *in vitro*, un studiu clinic care a comparat efectele L-AmB la doze de 3 mg/kg/zi și de 10 mg/kg/zi nu a putut pune în evidență o creștere a eficienței proporțional cu creșterea dozei, ci doar o creștere a gradului de toxicitate.¹ Analiza recentă a farmacocineticii L-AmB a pus în evidență faptul că în cazul copiilor tratați cu doze mici de L-AmB farmacocinetica este liniară, în schimb la o proporție considerabilă din copiii tratați cu L-AmB în doze zilnice mai mari de 5 mg/kg/zi farmacocinetica este non-liniară, cu concentrații de vârf semnificativ mai mari și un grad de toxicitate.^{2,3} De aceea, în general nu este recomandată administrarea niciunui preparat lipidic AmB în doze foarte mari (>5 mg/kg/zi) deoarece va implica o toxicitate mai mare fără a avea vreun avantaj terapeutic real. Se citează cazuri în care sunt alese doze mai mari în infecțiile foarte grave în care preparatul lipidic AmB constituie prima linie de tratament (ex. mucormicoza) și, deși expertii au opinii divergente cu privire la această abordare, este cert că este necesară o doză de cel puțin 5 mg/kg/zi de preparat lipidic AmB. Timpul de înjunghiere terminal al AmB este lung și înțând cont de proprietățile fungicide dependente de concentrație, acest agent oferă cele mai mari beneficii la administrarea zilnică într-o singură doză. Aceste proprietăți farmacocinetice explică utilizarea în unele studii în doze de 1/săptămână sau chiar o doză la 2 săptămâni⁴ a AmB pentru profilaxie antifungică. Dacă este necesară reducerea expunerii totale la AmB din motive de toxicitate, este recomandă spațierea dozelor (de ex. 3 doze/săptămână) cu menținerea dozei întregi (mg/kg) pentru o farmacocinetică optimă.

Există o practică a administrării non-sistemică a AmB-D, de exemplu în lavajul vezical, instilația intraventriculară, instilația intrapleurală și altele. Cu toate acestea, nu există o bază științifică solidă care să susțină aceste indicații clinice și este posibil ca toxicitatea locală să depășească beneficiile teoretice. O excepție este reprezentată de administrarea inhalatorie de AmB pentru profilaxie antifungică (dar nu și pentru tratament) la pacienții care au primit transplant pulmonar, datorită fiziopatologiei diferite a aspergilozei invazive (care mai degradă are originea în zona de anastomoza bronșică decât în parenchimul pulmonar) la acești pacienți. Datorită arhitecturii lipidice, L-AmB nu interacționează bine cu tubulii renali și este reabsorbită din urină la un nivel mai distal decât AmB-D; de aceea este pusă sub semnul întrebării utilitatea folosirii preparatelor lipidice în loc de AmB-D în tratamentul infecțiilor fungice urinare izolate.

Dar această preocupare teoretică este depășită de riscul real de toxicitate asociată cu folosirea AmB-D. Majoritatea expertilor consideră că administrarea de AmB-D trebuie rezervată situațiilor cu resurse limitate când agenții alternativi (de ex. preparatele lipidice) nu sunt disponibili. O excepție este tratamentul la nou-născuți, la care datele limitate obținute din studii retrospective sugerează că AmB-D are eficacitate mai bună.⁵ Este important de avut în vedere faptul că există o serie de patogeni inherent sau funcțional rezistenți la AmB, incluzând *Candida lusitaniae*, *Trichosporon* spp, *Aspergillus terreus*, *Fusarium* spp și *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*) sau *Scedosporium prolificans*.

Azolii

Această clasă de agenți sistemici a fost prima dată aprobată pentru folosire în anul 1981 și este subîmpărțită în imidazoli (ketoconazol), triazoli (fluconazol, itraconazol) și triazoli de generația a doua (voriconazol, posaconazol și isavuconazol) în funcție de numărul de atomi de azot prezenți în inelul azolic. Toți azolii acționează prin inhibarea sintezei ergosterolului (14-sterol demetylarea citocromului fungic P450 [CYP]) necesar pentru menținerea integrității membranei celulare fungice. Spre deosebire de poliene care au un efect fungicid rapid, azolii au efect fungistic asupra levuriilor și efect fungicid asupra mucegaiurilor. Este important de menționat că fluconazolul și ketoconazolul nu au efect asupra mucegaiurilor. Singurul imidazol sistemic este ketoconazolul care este în principal activ pe *Candida* spp și este disponibil sub formă de preparat oral. Trei dintre azoli (itraconazol, voriconazol, posaconazol) necesită monitorizarea concentrațiilor minime în primele 4-7 zile (atunci când în organismul pacientului este atins un nivel farmacocinetic stabil); momentan nu este clar dacă isavuconazol va necesita monitorizarea nivelului medicamentos. De asemenea, nu este foarte clar dacă este necesară monitorizarea terapiei pe durata profilaxiei primare cu azoli, deși nivelele scăzute au fost asociate cu o probabilitate mai mare de apariție a infecției în ciuda profilaxiei efectuate.

Fluconazolul are un spectru de acțiune mai larg asupra fungilor decât ketoconazolul, având activitate clinic relevantă împotriva *Cryptococcus*, *Coccidioides* și *Histoplasma*. În tratamentul pediatric doza este de 12 mg/kg/zi, ceea ce țintește o expunere similară celei observate la adulții în stare critică cărora li se administrează 800 mg de fluconazol/zi. Ca și în cazul majorității celorlalți azoli, fluconazolul necesită în prima zi o doză de încărcare, iar această abordare este folosită de rutină la pacienții adulți. Administrarea unei doze de încărcare de 25 mg/kg în prima zi de tratament a fost studiată la sugarii⁶ și aparent este benefică, dar această abordare nu a fost studiată extensiv la copiii din celelalte grupuri de vârstă. O excepție este reprezentată de copiii care beneficiază de oxigenare prin membrană extracorporeală, la care datorită volumului mai mare de distribuție, este necesară administrarea unei doze de încărcare mai mari (35 mg/kg) pentru a obține o expunere antimicrobiană comparabilă.⁷ Comparativ cu AmB, fluconazolul realizează concentrații relativ crescute în urină și în lichidul cefalorahidian (LCR) datorită lipofilia sale reduse, și adesea realizează concentrații urinare atât de mari, încât devine posibil tratamentul chiar și al patogenilor "rezistenți" care pot fi izolați doar în urină. Fluconazolul rămâne unul din cei mai activi și, până la acest moment, unul din cei mai siguri agenți antifungici sistematici în tratamentul majorității infecțiilor cu *Candida*. *Candida albicans* continuă să fie în general sensibilă la fluconazol. Cu toate acestea un grad de rezistență a fost constatat în cazul multor specii de *Candida non-albicans* dar și în cazurile de infecție cu *C. albicans* la copiii expuși în mod repetat la fluconazol. *Candida krusei* este considerată inherent rezistentă la fluconazol, *Candida glabrata* prezintă rezistență dependentă de doză la fluconazol (de obicei și la voriconazol), *Candida tropicalis* dezvoltă tulpini mai rezistenți, iar specia nou-identificată *Candida auris* este frecvent rezistentă la fluconazol. Fluconazolul este disponibil

în preparate parenterale și orale (cu o biodisponibilitate de 90%), iar toxicitatea sa este rară și predominant hepatică.

Itraconazolul are un spectru de acțiune și mai larg asupra fungilor și, spre deosebire de fluconazol, include mucegaiuri cum ar fi *Aspergillus*. Momentan este disponibil sub formă de capsule sau soluție orală (fabricarea de soluție intravenoasă [IV] a fost opriță); soluția orală asigură concentrații serice mai mari și mai consistente decât capsulele și trebuie folosită în mod preferențial. Absorbția itraconazolului din soluția orală este crescută de administrație pe stomacul gol (spre deosebire de itraconazol capsule, care este cel mai bine absorbit când este administrat împreună cu alimente și o băutură pe bază de colă), iar monitorizarea nivelelor serice de itraconazol, ca la majoritatea antifungicelor azolice, este cheia principală în managementul tratamentului (în general, nivelele serice minime de itraconazol trebuie să fie de 1–2 µg/mL; nivelele serice >5 µg/mL pot fi asociate cu toxicitatea crescută). Concentrațiile serice trebuie verificate după 1–2 săptămâni de tratament pentru a asigura expuneru adekvată la medicament. Cromatografia lichidă de înaltă presiune identifică atât itraconazolul cât și metabolitul său bioactiv hidroxi-itraconazol, iar la măsurarea concentrației medicamentului trebuie folosită suma acestora. La pacienții adulți, tratamentul cu itraconazol trebuie să includă o doză de încărcare de 200 mg de 2 ori/zi timp de 2 zile, continuată cu doza de menținere de 200 mg/zi începând cu a treia zi. Administrația dozei de încărcare nu a fost studiată la copiii. La copiii, tratamentul cu itraconazol necesită administrație în două doze zilnice pe durata întregului tratament. Există puține date referitoare la proprietățile farmacocinetice ale itraconazolului la copii; itraconazolul nu a fost aprobat de FDA pentru uz pediatric. Itraconazol este indicat la adulții pentru tratamentul formelor ușoare/moderate de blastomicoză, histoplasmoză și altele. Deși posedă proprietăți antifungice, itraconazolul nu este indicat ca agent de primă linie în aspergiloză invazivă, deoarece voriconazolul are beneficii terapeutice net superioare. Itraconazolul nu este activ împotriva *Zygomycetes* (de ex. mucormicoza). Toxicitatea la adulții este predominant hepatică.

Voriconazolul a fost aprobat pentru tratament în anul 2002, iar FDA a aprobat folosirea lui pentru uz pediatric numai la copiii cu vârstă ≥12 ani, chiar dacă există acum un volum substanțial de date farmacocinetice dar și experiență clinică relevantă privitor la tratamentul copiilor cu vârste între 2 și 12 ani.⁸ Voriconazolul este un derivat de fluconazol care îmbină excelentele proprietăți de penetrare tisulară și SNC ale fluconazolului cu o extindere a spectrului antifungic care include și mucegaiurile. Deși biodisponibilitatea voriconazolului la adulții este de aproximativ 96%, mai multe studii au pus în evidență faptul că aceasta este de doar 50–60% la copii, observație care impune monitorizarea atentă a nivelelor minime de voriconazol la pacienții tratați cu preparate orale. Această situație este complicată și mai mult de variabilitatea existentă de la un pacient la altul în ceea ce privește clearance-ul. Deși interpretarea valorilor concentrațiilor serice de voriconazol nu este o sarcină ușoară, monitorizarea nivelelor serice este esențială în cazul folosirii acestui agent, ca și în cazul tuturor antifungicelor azolice, și este deosebit de importantă atunci când este suspectat eșecul terapeutic sau posibila toxicitate. Nivelul plasmatic minim de voriconazol recomandat de majoritatea expertilor este de 2 µg/mL (cel puțin 1 µg/mL) sau mai mult, ceea ce de obicei depășește concentrația minimă inhibitoare a patogenului. În condiții obișnuite, toxicitatea nu apare decât la valori plasmatici minime de aproximativ 6 µg/mL sau mai mult. Un element esențial este atingerea concentrației minime plasmatiche corecte, ceea ce implică măsurarea acesteia imediat înaintea administrării următoarei doze, având grijă ca proba să nu fie recoltată din cateterul de administrare a medicamentului. Respectarea acestor criterii permite obținerea

unor valori care fac interpretarea posibilă. Farmacocinetica fundamentală a voriconazolului este diferită la adulții față de copii. La adulții, voriconazolul este metabolizat într-o manieră non-liniară, iar la copii medicamentul se metabolizează linear. Această particularitate explică doza de încărcare crescută la copii necesară pentru administrația de voriconazol (9 mg/kg/doză) versus adulții (6 mg/kg/doză). Copiii mici, în special cei sub 3 ani, necesită o doză și mai mare de voriconazol și au o fereastră terapeutică mai mare pentru dozaj. Cu toate acestea, multe studii au subliniat lipsa unei corelații consistente, la nivel de populație, între dozaj și nivelul medicamentului, ceea ce pune accent pe necesitatea unei monitorizări atente instituite după efectuarea schemei initiale de tratament, cu ajustarea ulterioară a dozei în funcție de fiecare pacient. Unii autori recomandă la copiii mai mici de 2 ani administrația a 3 doze/zi pentru obținerea unor nivele serice adecvate.⁹ Având în vedere răspunsul clinic și microbiologic precar la AmB al infecției cu *Aspergillus*, voriconazolul constituie la ora actuală tratamentul de elecție în aspergiloză invazivă și în multe alte infecții cu mucegaiuri (ex. pseudallescheriaza, fusarioza). De avut în vedere că infecțiile cu *Zygomycetes* (ex. mucormicoza) sunt rezistente la voriconazol. Voriconazolul continuă să fie activ pe majoritatea speciilor de *Candida* inclusiv pe unele care sunt rezistente la fluconazol, dar este puțin probabil să înlocuiască fluconazolul în tratamentul infecțiilor cu *Candida* susceptibile la fluconazol. Au fost raportate mai multe cazuri de rezistență la voriconazol a *C. glabrata*. Voriconazolul produce un tip unic de tulburări tranzitorii ale câmpului vizual la 10% din pacienții adulți și copii. S-a constatat un număr în creștere de cazuri (atingând aproape 20%) de eritem similar arsurilor solare cauzat de fotosensibilitate, și care nu poate fi prevenit prin folosirea cremeelor de protecție solară, ci doar prin evitarea expunerii la soare. În unele cazuri rare de tratament de lungă durată (în medie 3 ani) această fototoxicitate a voriconazolului s-a transformat în carcinom cutanat cu celule scuamoase. La pacienții cu fenomene cronice de fototoxicitate este recomandată oprirea tratamentului cu voriconazol. Apariția eritemului cutanat este cea mai frecventă indicație de înlocuire a tratamentului cu voriconazol cu cel cu posaconazol/isavuconazol (dacă este necesar un antifungic triazolic). Hepatotoxicitatea produsă de acest agent este rar întâlnită, doar la 2–5% din pacienți. Voriconazolul este metabolizat de sistemul enzimatic CYP (CYP2C19), iar polimorfismul alelic din populație poate impune stabilirea unor dozaje personalizate.¹⁰ Rezultatele unor studii au pus în evidență faptul că o anumită pacientă de rasă asiatică poate prezenta nivele serice toxice mai mari decât cele întâlnite la alți pacienți. Voriconazolul interacționează, de asemenea, cu multe alte medicamente metabolizate prin citocromul P450, ceea ce afectează semnificativ concentrația serică a multor medicamente administrate concomitent.

Posaconazolul, un derivat al itraconazolului, a fost aprobat de FDA în anul 2006 pentru administrația la adolescenții cu vârstă ≥13 ani sub formă de suspensie orală. Un preparat sub formă de comprimate cu eliberare prelungită a fost aprobat în noiembrie 2013 tot pentru indivizi cu vârstă ≥13 ani, iar un preparat injectabil IV a fost aprobat în martie 2014 pentru pacienții cu vârstă ≥18 ani. Pentru absorbția eficientă a suspensiei orale este necesară administrația medicamentului în timpul mesei și de preferat aceasta să fie bogată în grăsimi. Administrația posaconazolului pe stomacul gol determină absorbția a doar aproximativ un sfert din cantitatea care ar fi absorbție în timpul mesei. Preparatul sub formă de comprimate prezintă o absorbție mai bună datorită eliberării întârziate în intestinul subțire, dar și în acest caz absorbția este ușor îmbunătățită de prezența alimentelor. Dacă pacientul este capabil să înghită comprimatele (acestea fiind relativ mari), se preferă comprimatul cu eliberare prelungită, deoarece această formă asigură atingerea unui nivel mai crescut și mai consistent de medicament. Datorită pH-ului scăzut (<5) al preparatului injectabil IV, acesta va fi administrat prin intermediul unui cateter venos central. Preparatul injectabil IV conține o