

Antibioticoterapia

curs

Principii generale

Fiind produse de către fungi sau bacterii, prin sinteză sau hemisinteză antibioticele sunt capabile de a inhiba sau a distruge unele specii de bacterii.

Au cunoscut o dezvoltare considerabilă, care a diminuat în ultimul timp, datorită multiplicării mecanismelor de rezistență a bacteriilor.

Utilizarea rațională a antibioticelor este esențială. Ea se bazează pe:

- 1.- cunoașterea produselor utilizate;
- 2.- analiza(evaluarea) infecției care necesită tratament;
- 3.- aprecierea terenului pe care s-a dezvoltat infecția;
- 4.- epidemiologia bacteriană;
- 5.- evoluția rezistenței la antibiotice.

Date microbiologice

Activitate bacteriană

Este caracterizată în practică de:

CMI – concentrația minimală inhibitoare a creșterii bacteriene în vitro

CMB – concentrația minim bactericidă, care lasă o cantitate de bacterii supraviețuitoare egală sau inferioară la 0,01% dintr-o inoculare bacteriană standardizată la 10^6 .

O bacterie este considerată sensibilă la antibiotic, dacă CMI este inferioară la concentrația antibioticului obișnuit în plasmă prin aplicarea dozelor uzuale.

Dacă CMI este superioară acestei concentrații, bacteria este numită „rezistentă”.

Dacă concentrația antibioticului obținut în plasmă prin doze uzuale este situată între CMI și concentrația obținută prin majorarea dozei, tulpina este numită intermediară.

Astfel, eficacitatea poate fi parțial restaurată prin creșterea dozei.

Determinarea sensibilității de rutină se efectuează prin inhibarea creșterii bacteriei fără a o distruge obligatoriu. Este un test de bacteriostază.

Diferite bacterii sunt clasificate în 3 categorii vis- a vis de antibiotice, dar bacteriile de aceeași specie nu dau întotdeauna acelaș raspuns.

Unele specii pot avea o rezistență naturală la unele antibiotice, altele – o rezistență dobândită.

Aceasta duce la definirea în practica medicală a 3 categorii:

Specii sensibile

CMI pentru speciile sălbatice sunt mai mici decât concentrația critică inferioară

Utilizarea antibioticelor în tratamentul unei astfel de infecții provocate de tulpinile respective va avea o mare probabilitate de succes terapeutic.

Specii moderat sensibile

CMI – urile tulpinilor sunt situate între 2 concentrații critice. Succesul terapeutic ar putea fi obținut, dacă antibioticul ajunge o concentrație suficientă la locul unde este cantonată infecția (prin utilizarea unei doze mai ridicate), dar cu un risc sporit de dezvoltare a rezistenței.

Specii rezistente

CMI – urile la antibiotic pentru tulpinile sălbatice aparținând acestor specii sunt superioare concentrației obținute de obicei în vivo. Probabilitatea unui succes terapeutic este mică sau extrem de joasă.

Caracteristice farmacodinamice

Farmacodinamica studiază efectele antibioticului asupra bacteriilor(eficacitatea) și asupra organismului (toxicitatea).

Acțiunea asupra bacteriilor

Un antibiotic bacteriostatic oprește creșterea bacteriilor, dereglând proliferarea(oprind înmulțirea) și facilitează distrugerea lor de către forțele de apărare ale gazdei

Un antibiotic bactericid distruge bacteriile.

Antibioticile bactericide (β - lactaminele, aminoglicozidele, fluoroquinolonele). Au CMB apropiate de CMI. Ele sunt indicate mai ales în infecțiile grave sau în infecțiile ce se dezvoltă la pacienți imunodeprimați.

Eficacitatea antibioticului timp- rezistentă și dependentă de concentrație.

Activitatea antibacteriană a penicilinelor, cefalosporinelor, glicopeptidelor și fluorquinolonelor asupra Staphilococului este timp- dependentă, deoarece este în funcție de durata expozității B. la antibiotic.

Din contra, activitatea Amonozidelor și Fluoroquinolonelor asupra Bacteriilor Gr (-) este concentrație- dependentă.

Efectul postantibiotic

pentru un cuplu Sp.bacteriană/ Antibiotic este efectul asupra multiplicării B indus de un A , după supresia contactului B – A. acest efect este variabil în dependență de microorganismul în cauză, antibioticul utilizat, concentrația sa și timpul de expunere.

Este de obicei cuantificat prin intervalul de la stoparea administrării antibioticului și reînceperea multiplicării bacteriilor.

Poate influența asupra alegerii dozelor și intervalele de administrare.

Fereastra de selecție a mutantelor rezistente

Fereastra de selecție corespunde la un interval de concentrație unde antibioticul prezintă risc de selectare a mutantelor rezistente. Acest interval poate îngloba concentrațiile de antibiotic superioare la CMI.

Asociații de antibiotice

Activitatea antibacteriană a asociațiilor de antibiotice poate fi stopată în aceeași măsură în laboratoare prin diferite tehnici, care au permis de a stabili conceptele de sinergie, antagonism și indiferență.

Obiectivul pentru asocierea a 2 antibiotice poate fi:

- lărgirea spectrului antibacterian;
- și/ sau căutarea unei sinergii dintre 2 antibiotice cunoscute ca sinergice;

Astfel asocierea β lactamine – aminozide este de obicei sinergică.

Caracteristicile farmacocinetice ale antibioticelor

În contrar cu Farmacodinamica, Farmacocinetica studiază efectele organismului asupra antibioticului.

Absorbția:

Biodisponibilitatea Ab administrate per os este variabilă în dependență de produs și influențiază posologia (alegerea dozelor).

Unele Ab. au o biodisponibilitate nulă sau foarte slabă și trebuie neapărat să fie administrate pe cale parenterală pentru a avea un efect sistemic (aminozide, polipeptide, unele β lactamine.

Alte Ab. au o biodisponibilitate excelentă atingând niveluri serice și tisulare ridicate fiind administrate pe cale orală cât și parenterală (Rifamicinele, Fluoroquinoline, SA și derivatele lor).

Pentru moleculele cu biodisponibilitatea medie (50-70%) activitatea clinică este potențial mai mică fiind administrate pe cale orală decât pe cea parenterală (βlactamine).

Pentru unele Ab. absorbția digestivă este diminuată prin administrare de alimente (unele cefalosporine orale, fosfomicine), sau administrarea concomitentă de antacide , având la bază cationii bivalenți: Ca, Al, Mg (tetraciclinele și fluorquinolinele).

Difuzia (volumul de distribuție)

Difuzia în organism se definește prin volumul de distribuție, care ar putea interesa preferențial unele organe(de ex: Aminoglicozidele au un volum de distribuție mic, cu excepția rinichilor).

Difuzia este moderată pentru β lactamine, aminoglicoside, glicopeptide, buna – pentru tetracicline, macroide, fluorquinoline, fosfomicină, cefalosporine de generația 3 (parenterale) și acidul fusidic.

Locațiile cele mai dificile pentru accesul Ab. este lichidul cefalorahidian, encefalul, oasele, prostata și globii oculari.

În alte locuri ca, în caz de Endocardite, doar niște concentrații serice foarte ridicate permit Ab de a difuza în vegetații.

$T_{1/2}$ (timpul de înjumătățire, demi-viața serică)

$T_{1/2}$ este de obicei utilizat pentru determinarea intervalelor și a dozelor.

Pentru Ab. timp – dependente, lipsite de efect postantibiotic, ca de ex.: β -lactamine pe bacteriile Gr. (-); glicopeptidele pe bacteriile Gr(+); respectarea intervalelor este importantă și sunt propuse scheme de tratament prin perfuzie continuă.

Pentru Ab. cu activitate antibacteriană doză- dependentă și care au efect postantibiotic (ca Aminoglicozidele), pot fi administrate la intervale mai mari (o injectare la interval de 12 ore sau una la 24 ore în unele cazuri, având $T_{1/2}$ de 24 ore.)

Cefalosporinele și glicopeptidele, activitatea cărora e timp dependentă pot fi administrate în perfuzie continuă. Ab. cu

$T_{1/2}$ mare continuă sa-și exercite acțiunea și după stoparea tratamentului. Cu cât acest interval este mai mare și riscul de selectare a mutantelor rezistente(Azotioprin).

Eliminarea

Două căi de eliminare a Ab. sunt esențiale:

- urinara
- biliară

sub formă

- metabolizată și
- nemetabolizată.

În caz de insuficiența hepatobuloză Ab. cu metabolism hepatic predominant trebuie evitate, deoarece adaptarea dozei nu poate fi decât empirică.

Din contra, în caz de insuficiență renală, apreciată ușor prin determinarea creșterii clerensului creatininei, pot fi utilizate fie Ab. cu metabolism hepatic, fără modificarea de doză, fie Ab. cu eliminare renală cu adaptarea dozei.

Raportul dintre parametrii farmacocinetici și cei farmacodinamici (PK/PD)

Raportu PK/PD permite de a defini regulile de utilizare ale unui Ab. pentru o bacterie dată, studiind relațiile dintre eficiență și timp.

Sunt integrate caracteristicile microbiologice (CMI), farmacocinetice (concentrația Ab. în funcție de timp) și farmacodinamice (bactericitatea în funcție de concentrația de Ab.)

Modalitățile de utilizare ale Antibioticelor

1. Când trebuie să prescriem un Ab.?

Ab.terapia este justificată atunci, când aduce un beneficiu dovedit în plan individual sau eventual colectiv, prin influențarea morbidității, mortalității sau transmisibilitatea de exemplu. Deci, ea trebuie prescrisă și limitată la infecțiile de etiologie bacteriană documentată sau probabilă și pentru care alte măsuri întreprinse nu sunt suficiente.

Regulile de utilizare ale Ab. trebuie să permită limitarea apariției de bacterii rezistente nu doar în focarul inițial, dar și la nivelul florei comesale. Astfel, în infecțiile virale Ab nu au nici un fel de efect curativ, dar exercită o presiune de selecție asupra florei comesale. Ele nu previn nici suprainfecția.

Ab.terapia este definită ca profilactică,(sau preventivă) dacă vizează profilaxia unei infecții anumite în circumstanțe bine definite:

1. prevenirea infecției postoperatorii
2. profilaxia endocarditei bacteriene
3. profilaxia meningitei cerebrospinale cu meningococi
4. a reumatismului articular acut
5. ale infecțiilor la un splenectomizat.

Ab.terapia este definită ca curativă dacă vizează o infecție bacteriană caracterizată din punct de vedere clinic și bacterioscopic.

Ab.terapia este denumită **probabilistă „pezumptivă” sau „empirică”** dacă vizează o infecție bacteriană, care nu este caracterizată în plan microbiologic, bazată doar pe un diagnostic.â clinic (practica ambulatorie cel mai frecvent) sau ăan aștepterea rezultatului bacteriologic.

În cazul unei stări febrile izolate și bine suportate, în absența diagnosticului clinic, Ab.terapia nu trebuie prescrisă de urgență.

În toate cazurile Ab.terapia probabilistă este efectuată și trebuie adaptată până la apariția documentării bacteriologice.

2. **Este oare necesar de a efectua o prelevare bacteriană în prealabil?**

Ca regulă generală, realizarea unei prelevări bacteriologice trebuie să preceadă în mod sistematic orice tratament cu Ab.

Prelevarea este indispensabilă. Mai ales, când:

- infecția este severă;
- bacteriile, care ar pute fi responsabile sunt variate și/sau au o sensibilitate inconstantă la Ab. (endocardite, meningite, diverse colecții purulente, infecțiile la imunodeprimați, tuberculoza, infecții nozocomiale, bolnavi purtători de material străin transplantat).

Prelevarea bacteriană este un surplus daca diagnosticul clinic este facil:

- scarlatină, impetigo, erizipel, primepizod de cistită acută la femea tânără fara antecedente
- sensibilitatea bacteriilor responsabile la AB. uzuale este de obicei documentată prin studii epidemiologice. Răspândirea continuă a rezistenței reduce numărul de astfel de situații.

3. Ce Ab. să utilizăm?

Alegerea inițială depinde (se bazează) pe mai multe criterii.

Bacteria

În lipsa unei certitudini (prelevări microbiologice în așteptare sau nefăcute), bacteria (specia) poate fi presupusă în baza mai multor argumente, ca tabloul clinic, poarta de intrare, terenul (starea pacientului), calea de contaminare.

În caz de infecții severe, sau teren fragil (imunocompromisi), tratamentul efectuat după prelevări este probabilist. El se bazează pe cunoașterea sensibilității habituale a germenului (sau germenilor), care de obicei provoacă acest tip de infecție.

Dacă pacientul a primit un Ab.in prealabil in doză adaptată (bună) pentru cel puțin 48 de ore, bacteriile suspectate sunt, de obicei, în afara spectrului acestui Ab.

S-a convenit de a prefera dintre Ab. cu activitate comparabilă acela, care are un impact mai mic asupra florei comesale.

Focarul infecțios:

Este necesar de a obține concentrații eficiente ale Ab la nivelul focarului. Cunoașterea proprietăților farmacocinetice a fiecărui Ab este , deci, indispensabilă.

În caz de focar purulent, o eficacitate mai mică a Ab. (datorită dimensiunilor mari, unei difuzii mai slabe și condițiilor fizicochimice particulare, impune necesitatea de a obține o diminuare rapidă a cantității de Bacterii in situ , ajutându-ne printr-un drenaj chirurgical sau prin tehnici de puncție dirijată de imaginerie (ecografie, scaner). Această strategie majorează eficacitatea și diminuează riscul de selecție a bacteriilor rezistente.

Pacientul:

De obicei, trebuie să privilegem toleranța în cazul infecțiilor benigne. Eficacitatea este pe primul plan în cazul infecțiilor severe.

Riscul asumat în selectarea Ab.terapiei inițiale trebuie să fie cu atât mai mic cu cât pacientul este mai fragil sau are o imunosupresie (neutropenie, hemopatie malignă, tratament imunosupresor, corticoterapie, etilism cronic, vârstă înaintată, diabet dezechilibrat) sau având o patologie concomitentă (adiacentă) care ar putea să se decompenseze (insuficiența respiratorie cronică, insuficiența cardiacă).

Sunt preferate Ab. bactericide cu spectru larg, sau asociații de AB. pentru a lărgi spectrul.

Sunt luate în considerație antecedentele alergice ale pacientului, precum și patologiile hepatice sau renale care ar putea duce la o diminuare a eliminării Ab. și/sau la o creștere a volumului de distribuție: graviditate, ascită, edeme.

4. Trebuie să utilizăm asocierile de Ab.?

O monoterapie este suficientă pentru a trata eficient majoritatea infecțiilor curente

Recurgerea la o asociere de Ab. poate avea drept scop:

- evitarea emergenței (aparității) bacteriilor rezistente în focarul infecțios;
- obținerea unei acțiuni bactericide crescute în urma efectului sinergic
- și/sau lărgirea spectrului antibacterian (tratamentul de urgență a infecțiilor severe și microbiologice nedocumentate).

Totuși, care n-ar fi scopul, asocierea de Ab. crește presiunea de selecție asupra florei comensale.

În consecință prescrierea asociațiilor trebuie strict limitată la situații bine definite.

Ab. utilizate în asociere trebuie să aibă o difuzie comparabilă la nivelul focarului infecțios, selectate pentru a evita situațiile de „false asocieri”.

Argumentul menținerii unei asocieri trebuie reevaluat în particular, după identificarea bacteriei.

Cele trei argumente izolate sau asociate din care decurg indicațiile unei asocieri de Ab:

1. După germenul cauzal și/sau Ab (prevenirea dezvoltării de rezistență)

- micobacteriile;
- Brucella, enterobacterii, serratia, citrobacter, Providentia și β - lactaminele
- Pseudomonas Sp. și β - lactaminele sau fluorquinolinele;
- Enterobacterii rezistente la Acid nalidixic și fluorquinolone
- Staphilococ aureus și rifampicină, fluorquinoline, fosfomicine și acidul fuzidinic.

2. După focarul infecțios: endocardita, infecție neuromeningeană postchirurgicală, infecție osteoarticulară, abdomenopelvică, nedocumentată, infecții respiratorii grave nedocumentate.

3. După terenul (starea pacientului), pacient în stare critică, neutropenii, infecții nosocomiale.

4. Recursul la chirurgie este necesar?

Toate colecțiile trebuie evaluate pentru a ști sistematic. În supurațiile localizate prioritatea este evacuarea colecțiilor prin puncții ghidate, un drenaj ghidat prin imaginerie sau chirurgical, cuplat cu o antibioticoterapie eficientă.

Tratamentul rațional al patologiei infecțioase canaliculare obstructive (căi biliare, urinare) include atât eliminarea obstacolului cât și aplicarea unei Ab terapii eficiente.

Cum să prescriem Ab.terapia?

Doza și ritmul de administrare

Este necesar în orice Ab.terapie de respectat dozele și ritmul de administrare care ar asigura concentrații eficiente în focarul de infecție și, în același timp, s-ar evita supradozarea.

Doza unitară

Trebuie adaptată la severitatea infecției natura focarului și la o eventuală stare patologică concomitentă (insuficiența renală sau hepatică, pacient în reanimare). Ritmul de administrare este dependent de caracteristicile farmacodinamice așteptate de la Ab. (natura efectului bactericid, eventual efect post antibiotic, caracteristici farmacocinetice ca $T_{1/2}$). Doza unitară este mai puțin importantă și cel mai des este repetată (aceiași) pentru Ab cu acțiune timp-dependentă (obiectivul este de a obține concentrația a Ab. în focar cât mai lung timp posibil, care ar depăși CMI).

Din contra, doza unitară este importantă, însă cu intervale dintre 2 doze mai lungi pentru un Ab cu acțiune dependentă de concentrație (obiectivul: de a avea un raport concentrația Ab/CMI cât mai ridicat posibil).

O doză forte inițială

Zisă doză de încărcare este utilizată uneori pentru aminozide deoarece eficacitatea lor este dependent de concentrație, precum și pentru unele Ab. cu T_{1/2} lung (Teicoplanina, Azitromicina), înainte de a obține cât mai rapid o stare de echilibru. B- lactaminele, ca Ab. timp-dependente, necesită în caz de administrare prin perfuzie continuă, de asemenea administrarea unei doze de încărcare.

Dozajul seric.

În cazuri grave se permite adaptarea posologiei la sensibilitatea germenului și la capacitatea de eliminare cu volumul de distribuție a pacientului pentru evitarea efectelor toxice și supradozarea.

Calea de administrare

Intravenoasă- este calea de administrare de referință pentru infecțiile grave, deoarece permite de a evita dificultățile de absorbție și permite de a obține rapid concentrații ridicate. În caz de tratament i/v prelungite afectarea progresivă a venelor poate impune necesitatea de a recurge la utilizarea de catetere venoase centrale sau a cateterilor de perfuzie implantabile.

Orală- este calea de administrare preferabilă dacă infecția inițial nu este severă și dacă bacteriile suspectate sau documentate sunt foarte sensibile la Ab. selectat. Este de asemenea calea de elecție pentru prelungirea tratamentelor în caz de evoluție favorabilă (de estafetă). Alegerea trebuie să se îndrepte spre molecule care au aceleași criterii de sensibilitate și o biodisponibilitate per os apropiată de cea parenterală pentru a evita riscul de eșecuri sau recăderi (recăderi).

Fluorquinolonele parenterale și perorale răspund bine acestor cerințe.

Absența dereglărilor digestive (vome, malabsorbție), a interferențelor medicamentoase la nivel de absorbție și o monitorizare terapeutică perfectă sunt indispensabile.

Intramuscular- nu este utilizabilă pentru toate Ab. și necesită verificarea absenței dereglărilor de hemostază. Ea poate fi utilizată pentru Ab. cu $T_{1/2}$ lung pe o durată limitată din cauza problemelor de toleranță.

Subcutanat- poate fi utilizată pentru unele Ab. dar există de supra- sau hipodozare din cauza unei mari varietăți individuale în ceea ce ține de resorbție.

Indicații pentru administrarea locală a Ab.- sunt foarte limitate-

- otite externe
- infecții conjunctivale
- infecții ale dermei (cutanate)
- infecții vaginale.

1. Cum să supraveghem și să evaluăm tratamentul

Supravegherea eficacității tratamentului

Eficacitatea Ab.terapiei se bazează în special:

- 1.- Ameliorarea clinică rapidă (dispariția febrei și a semnelor clinice legate de infecție).**
- 2.- Negativarea rezultatelor prelevărilor bacteriologice, care trebuie să fie cât mai des repetate, mai ales în infecțiile severe în paralel cu dozarea serică a Ab.**
- 3.- Normalizarea devierilor biologice hepatologice (în special leucocitoza) și a indicilor de inflamare (procalcitonina, proteina C reactivă, viteza de sedimentare a hematiilor).**
- 4.- Dispariția anomaliilor de imagerie medicală în cazurile respective;**
- 5.- Toleranța unei Ab.terapii; se apreciază după date clinice și biologice (supravegherea funcției renale pentru Aminoglicozide și Vancomicină, dozarea serică a Ab.)**

În caz de eficacitate a tratamentului

Se recomandă de a modifica, dacă este posibil de a substitui o Ab.terapie cu alta, tot atât de eficientă, cu un spectru mai restrâns și mai puțin costisitoare, dar cu o toleranță identică. În cazul unei Ab.terapii probabiliste tratamentul inițial va fi eventual modificat în concordanță cu aceleași principii în funcție de bacteria identificată și/sau antibioticograma.

Ce conduită să adoptăm vizavi de o febră, care persistă sau reapare sub Ab.terapie?

Eșecul unei Ab.terapii este definit prin persistența semnelor locale și generale ale infecției peste 48- 72 ore de tratament cu concentrații eficiente, apariția unei noi localizări septice sau (embolii septice) ale infecției și persistența aceleiași sau acelorși bacterii necătând la aplicarea unei Ab.terapii apreciate inițial ca adaptată.

Recăderea este definită prin reapariția după stoparea tratamentului a sindromului infecțios și a aceleiași bacterii. Absența recăderii este singurul criteriu absolut de vindecare a unei infecții.

Eșecul unei Ab.terapii poate fi microbiologic. Acest fapt se poate datora:

- unei probleme de țintă în cazul unei terapii probabiliste
- sau cu teren bacterian exact însă cu deficiențe de sensibilitate a bacteriilor în cauză;
- sau cu teren bacterian inexact, deoarece bacteria este de o altă specie decât cea anticipată
- sau deoarece cauza infecției este virală, parazitară sau micotică;
- sau în sfârșit, deoarece maladia nu este infecțioasă.
- Un defect de bactericiditate (antibioticograma evaluează doar efectul bacteriostatic al unui Ab. după unele categorii), sau un factor ne – sau puțin accesibil pentru Ab. în cazul când bacteria este sensibilă in vitro la tratamentul administrat.
- Sau formarea unor mecanisme de rezistență în prezența unor factori de risc pentru astfel de manifestări, printre care și densitatea (concentrația) bacteriană ridicată, prezența unui corp străin, unele bacterii (Staphylococ, Pseudomonas sp.) și mai ales unele Ab (acid fuzidic, fosfomicină, rifampicină, fluoroquinolone):

Eșecul unei Antibioticoterapii poate fi farmacologic:

- pentru calea orală: un defect de observare sau absorbție trebuie sistematic de ținut cont;
- o interacțiune chimică sau medicamentoasă poate fi uneori cauza in vitro (ex: incompatibilitatea chimică dintre β -lactamaze și aminozide, sau denaturarea β -lactaminelor în soluție de glucoză).
Sau in vivo (ex: inactivarea fluorquinolonelor de către metale).
- o dozare insuficientă este o cauză frecventă de eșec, mai ales pentru țesuturile cu acces dificil(meninge, encefal, prostată, ochi, os).

Eșecul unei Ab.terapii poate fi strategic:

- existența unui focar închis (ca poarta de intrare sau ca focar secundar și să necesite un tratament asociat cu puncție sau drenaj chirurgical.
- Prezența unui material protetic, care implică un tratament prelungit după prelucrarea (curățirea) chirurgicală cu posibilă înlăturare a sa.

Durata tratamentului și orientările de vindecare

- Durata tratamentului este extrem de variabilă în dependență de germen, localizarea infecției și teren. Durata tratamentelor este adesea în dependență de rezultatele cercetărilor clinice ale eficacității terapeutice.
- Daca este utilizată o asociere, care conține un Aminoglicozid, durata acestei asocieri este , de obicei scurtă(2-5 zile) în afară de cazurile de endocardite.
- Ab.terapia trebuie întreruptă brusc, fără dozare regresivă;
- Unicul criteriu (rezultat) de însănătoșire este absența recidivei în caz de oprire a tratamentului.

Efecte inddezirabile ale antibioticelor

Farmacovigilența impune un interes cu totul particular (deosebit) în fiecstadiu de dezvoltare și utilizare a Ab. Declararea efectelor inddezirabile ale Ab. este obligatorie atât pentru corpul medical, cât și pentru industria farmaceutică.

Chiar dacă efectele inddezirabile ale Ab. sunt relativ puțin frecvente și arareori grave, ele trebuie să fie luate în considerare înainte de a efectua indicația, prevăzute în cadrul monitorizării, identificate și raportate în caz de apariție.

Originea accidentelor și incidentelor datorate Ab.

□ Erori terapeutice

- erori de posologie, durată, cale de administrare,
nerespectarea contraindicațiilor, automedicații.

□ Efecte indez..datorate medicamentelor

1. datorate efectului farmacodinamic principal, adică
acțiunea antibacteriană:

- reacția Jarisch- Herxheimer la tratamentul sifilisului;
- șoc endotoxinic la tratamentul febrei tifoide
- perturbarea florei intestinale de către Ab. cu spectru larg
- selecția de mutante rezistente
- selecția de Clostridium difficile
- selecția de levuri.

2. datorită efectului farmacodinamic secundar a Ab.

- dereglări digestive sub Eritromicină, datorate acțiunii
asupra receptorilor Motilinei

- diaree motrice sub Acidclavulani.

3. datorate unei stări particulare: reacții de
hypersensibilitate, supradozaj în caz de insuficiență renală sau
hepatică.

Criterii de realizare

-Cronologice- relația temporală dintre administrarea, stoparea și eventual readministrarea medicamentului și apariția primelor semne clinice.

-Semiologice- caracteristica clinică și paraclinică a fenomenelor observate ne permite sau nu de a le atribui efectelor secundare cunoscute ale antibioticelor și, mai ales de a exclude în măsura posibilităților alte diagnosticuri.

Aceste criterii cronologice și semiologice permit de a clasifica relația dintre medicamentul utilizat și semnele clinice manifestate în 5 categorii:

- 1.certă
- 2.foarte posibilă
- 3.posibilă
- 4.dubioasă
- 5.exclusă

Deaceia, declararea sistematică a efectelor secundare, colectarea și analizarea lor de către structurile de farmacovigilență. Această declarație este obligatorie pentru efectele indesezabile grave (necesitând sau prelungind o spitalizare, provocând o invaliditate sau o incapacitate permanentă, care ar influența prognosticul vital sau chiar responsabilă de deces).

Principalele mecanisme, care stau la originea efectelor secundare ale Ab. sunt 4:

1. Hipersensibilitatea

Termenul de imunointoxicație ar putea fi mai adecvat pentru aceste manifestări. Însuși medicamentul sau unul din metaboliții săi sunt responsabile de sensibilizare (rol de haptene). Reacțiile sunt provocate sau de un mecanism IgE dependent sau de o acțiune asupra celulelor efectoare (imunomodulatoare, producție de citokine).

Conform clasificării lui Gel și Cumbs:

1. Reacții de tip 1 reprezintă fenomene anafilactice (imunoalergice veritabile);

2. Reacții de tip 2 sunt de obicei la originea citopeniilor;

3. Reacții de tip 3 fac apel la patologia complexelor imune (fenomen Artus) și sunt responsabile de vascularite.

4. Reacții de tip 4 sunt, mediate celular și sunt responsabile de hipersensibilitate întârziată.

2.Mecanisme biochimice sau toxice

- Formarea de metaboliți toxici:

Mielotoxicitatea gravă a Cloramfenicolului legată de prezența radicalului p- NO₂ la pacienții cu predispoziție genetică legată de un deficit enzimatic.

-Modificări enzimatic:

- Macrolidele interacționează cu citocrom P 450 antrenând o inhibare enzimatică și o acumulare potențial toxică de diferiți derivați.

- Diminuarea metabolismului Teofilinei de către Fluorquinoline cu metabolism hepatic;

- Inducție enzimatică contrară (în contrar) – efectul Rifampicinei, care diminuează concentrații serice ale medicamentelor cu metabolism hepatic(estrogenice, inhibitori de proteaze) sau accelerează formarea de metaboliți potențial toxici(cazul izoniazidei).

3.Fototoxicitate

Unele medicamente, ca Tetraciclinele sau Quinolonele pot provoca Fotodermatoze toxice prin producția de radicali liberi sub acțiunea radiațiilor solare, responsabile de eritem cu flictene, care apar de la prima expoziție la soare și limitate în zona expusă. De diferențiat de fotosensibilizare sau fotoalergie, care s-ar manifesta prin leziuni pruriginoase, urticarie, ce depășesc zona expusă la soare.

4. Interferența cu procese metabolice fiziologice

- Hipokaliemie- cu β -lactamine, fosfomicină, amfotericina B, Foscarnet secundari la o eliminare renală de potasiu.

- Dereglări de funcții

- Hiperbilirubinemie neconjugată prin inhibarea captării de Bilirubină și scăderea glucuroconjugării sub efectul Rifampicinei, Acidului fusidic, competiția pentru fixarea de proteinele plasmatică pentru bilirubina în prezența sulf (icter nuclear al ...)

- Acțiune asupra receptorilor: Fluorquinolinelor și receptorilor pentru acid gamma-amino-butiric, responsabil de ...

- Tezaurismose- acumulare de Tetracicline în os și dinți.

5.În practică

Deosebim:

- efecte indezirabile sistemice inerente produsului și necesitând o atenție particulară înainte de administrarea Ab.utilizarea căruia este justificată.
 - Aminozidele:nefrotoxicitate și ototoxicitate;
 - Fosfomicină: ipokaliemie, aport de Na;
 - Rifampicină: inducție enzimatică, colorarea oranj a secrețiilor;
 - Tetraciline și quinolone : fotofoseritate.
- efecte indezirabile imprevizibile, frecvența căroră este variabilă în dependență de subiect:
 - alergie, fotosensibilizare, endinopatie (fluorquinoline).

3.MANIFESTĂRI CLINICE

1. Manifestări de hipersensibilitate

Ab. implicate cel mai frecvent sunt β - lactaminele și sulfanilamidele. Intervalul până la apariția leziunilor cutanate 7- 21 zile , pentru majoritatea efectelor dermatologice indezirabile, în afară de Pustuloza exantematică acută generalizată (mai puțin de 48 ore) și sindromul de hipersensibilitate medicamentoasă (2- 6 săptămâni).

Formele clinice de toxicodermii sunt numeroase:

-Urticarie, edem Quincke, exantem maculopapulos, eritrodermie scuamatoasă (poate necesită biopsie cutanată); mai rar – eritem nuclear, boală serică, sindrom Lyell, sindrom Stevens- Johnson (β - lactaminele, SA).

-Purpura vasculară: leziuni cutanate infiltrate, polimorfe, uneori necrotice (10% din aceste purpuri sunt medicamentoase și atribuite, în special la β - lactamine, SA.)

-Eritem pigmentat fixat (ciline,SA)

-Pustuloza exantematică acută generalizată: pustule sterile debut pe față. Într-un complex febril 2 zile după debutul tratamentului. 60% din aceste pustuloze sunt datorită Ab., în special β - lactamine.

-Exantem în cadrul unui sindrom de hipersensibilitate medicamentoasă (numit și DRESS), asociat cu artralгии, adenopatii, febră, citoliză hepatică, leucopenie, sindrom mononuclear (ciline, SA)

-Exema de contact pentru profesioniști care manipulează Ab: clindamicină, Eritromicină, Aminozide, Polimixină, SA, β - lactamine.

-Alte manifestări:

- Alopecie reversibilă (Tiamfenicol).
- Semne locale în locul injectării (durere, roșeață, indurație).
- Venite- în caz de perfuzii de Ab. insuficient diluate.

Șoc anafilactic

0,015 până la 0,04% din subiecții tratați cu Penicilină.

Manifestări neurologice

-SNC

- halucinații, vertijuri, hiperreflectivitate, convulsii, coma (β - lactaminele în doze mari)
- accidente convulsive, dereglări neurosensoriale cu Quinolone;
- vertijuri
- insomnie
- dereglări vizuale, dereglări de acomodare – quinolone
- hipertensiune intracraniană (Tetraciline, Quinolone).

- Semne cochelovestibulare

- toxicitatea aminozidelor prin acumulare în endolimfă, distrucția celulelor senzoriale, rolul duratei prelungite a tratamentului.

Manifestări renale

- Neuropatie imuno-alergică mai ales cu Penicilin-M : febră, hematurie asociată sau nu cu exantem, o hipereosinofilie.
- Nefrotoxicitate veritabilă:
 - Nefropatie tubulo- interstițială acută cu cefalosporine I generație, mai ales Cefaloridină în doze mari;
 - Tubulopatie provocată de acumularea lisosomilor de aminoside de nivelul celulelor tubulare renale (enzimurie, insuficiența renală, nefropatie tubulo-interstițială cu necroză tubulară);
 - Cristalurie (SA, EO)

Manifestări pulmonare:

Pneumopatie interstițială imuno- alergică acută sau subacută (tuse, febră, dispnee, infiltrate labile bilaterale; hipercebularită la lavaj bronhoalveolar cu predominare de limfocite, prezența polinuclearelor și euzinofilelor Ab. responsabil(minociclina, BL, SA, Furane).

Manifestări hematologice

- Citopenie transitorie prin hipersensibilitate(BL,SA);
 - Eritroblastonemie sau afectarea altor linii prin inhibare doza- dependentă a sintezei proteice mitochondriale de către Fenicoli.
 - Aplazie medulară întârziată, uneori mortală datorită Cloramfenicolului
 - Agranulocitoză acută, adesea gravă prin SA.
 - Anemie hemolitică prin hipersensibilitate sau dependent de G6 PD: SA, Dapson.
 - Trombopenie (BL doze mari)
 - Hipoprotrombinemie
- diminuarea sintezei de procoagulante dependente de Vit K de CF gen II și III, posedând radicalul Tiometiltriazol (Cefamandol, Cefoperazon, Cefotetan).

Manifestări digestive

- Gastrite și esofagite, mai ales prin Doxiciclină la tineri;
- Grețuri, vomă (Macrolide, BL);
- Diaree motrice(Macrolide, Acid clavulanic), dismicrobism intestinal;
- Colonizări sau suprainfectare cu germeni rezistenți la levuri;
- Diaree și colite pseudomembranoase cu Clostridium difficile-

Manifestări hepatice:

- Hepatite colestatice de hipersensibilitate (Eritromicină în I rând și mai puținnoile macrolide).
- Hepatite colestatice (mai rar mixte sau citolitice) la asocierea Amoxicilină-Acid clavulanic de mecanism imunoalergic, mai frecvente la persoane de vârată înaintată, care poate surveni la 1- 4 săptămâni de tratament, cu evoluție benignă.
- Hepatite citolitice a asocierii Rifampicină- Isoniazid prin efectul de inducție enzimatică a Rifampicinei prin formarea de derivați toxici pentru celula hepatică. Hiperbilirubemie datorată Rifampicinei, Acidului fusidic.

Manifestări reumatologice

- Artralgii, mialgii, artrite provocate de Quinolone și Fluorquinolone;
- Tendinopatii, rupturi tendinoase (Fq, mai ales, Pefloxacină): factor de risc reprezintă vârsta înaintată, corticoterapie.

Dereglări de coagulare

Descrise cu molecule, care conțin radicalul Metil- tetrazol- tiol (Cefoperazina9 reducerea sintezei de vit. K, scăderea Timp- protrombinic.

Manifestări cardiace

- Alungirea intervalului QT;

Risc deîn caz de factori favorizanți 8 maladii cardiovasculare, hipocalcemie, alte tratamente care alungesc intervalul QT, aritmii).(Eritromicină, Proxifloxacină);

- Bloc auriculoventricular;
- Extrasistole.

Concluzii:

Prescrierea de Ab este un gest curent pentru patologii de gravitate variabilă.

Este disponibilă o gamă largă de produse.

Ținând cont de riscul efectelor indezirabile regulile care necesită respectarea sunt următoarele:

1. Limitarea prescrierii Ab la patologii bacteriene, care necesită tratament.
2. În caz de eficacitate similară de a alege Molecula mai puțin toxică și de a modula riscul efectelor secundare în funcție de gravitatea infecției care a necesitat Ab- terapie.
3. A rămâne vigilent pe parcursul tratamentului și de a ține cont de posibilitățile efectelor secundare a Ab. înainte de apariția evenimentelor clinice sau biologice pe parcursul tratamentului în caz de suspecție la efectele indezirabile de a colecta criterii de implicare a Ab (imputabilitate), a căuta un Ab de alternativă (același spectru, aceeași difuzie, însă familii (grupuri) diferite și de semnală dosarul la serviciile de farmacovigilență.
4. În caz de conformare a unui efect indezirabil grav de a informa pacientul și serviciile medicale, a înscrie datele în dosar.