

**ΑΡΧΕΣ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΞΗ**

ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ 2010-11

ΑΓΓΕΛΟΣ ΠΕΦΑΝΗΣ
Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος
Συντ. Δ/ντής, Παθολογική Κλινική
ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιμικροβιακή θεραπεία στην καθ' ημέρα ιατρική πράξη μπορεί να είναι «στοχευμένη» εφόσον απομονωθεί ο παθογόνος μικροοργανισμός ή «εμπειρική» εφόσον τελικά δεν βρεθεί το παθογόνο. Και στις δύο όμως περιπτώσεις μέχρι τη λήψη του αποτελέσματος των καλλιιεργειών η αρχική θεραπευτική απόφαση είναι εμπειρική. Συγχρόνως όμως πρέπει να είναι και ορθολογική. Και στις δύο περιπτώσεις οι στόχοι είναι κοινοί. α) Η ανάγκη σωστής θεραπευτικής των λοιμώξεων χρησιμοποιώντας το καλύτερο διαθέσιμο για την κάθε περίπτωση αντιβιοτικό, στη σωστή δόση και διάρκεια θεραπείας, με μειωμένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών και τοξικότητας. β) Η αποφυγή της επικράτησης ανθεκτικών στελεχών μικροβίων ή η μείωση των ήδη επικρατούντων τόσο στην κοινότητα όσο και στο νοσοκομειακό περιβάλλον. γ) Η «ιδανική» προσφορά υπηρεσιών υγείας με λογικό κόστος. Για να χαρακτηριστεί η αντιμικροβιακή θεραπεία ως ιδεώδης πρέπει να πληρούνται οι παρακάτω προϋποθέσεις¹:

α) Απομόνωση και ταυτοποίηση του παθογόνου αιτίου. Γίνεται με τη σωστή λήψη αξιόπιστων καλλιιεργειών από το αίμα και από κάθε πιθανή εστία λοίμωξης στον πάσχοντα. Η άμεση κατά Gram χρώση στο υλικό της καλλιέργειας, βοηθά στη ταχεία λήψη αποφάσεων για την επιλογή αντιβιοτικού, εν αναμονή του αποτελέσματος των καλλιιεργειών. Η διάγνωση της πνευμονίας από *Streptococcus pneumoniae*, γίνεται κατά κανόνα, με τη Gram χρώση των πτυέλων, ενώ συχνά ο μικροοργανισμός αυτός λόγω τεχνικών συνθηκών και προηγηθείσας χορήγησης αντιβιοτικών, δεν αναπτύσσεται τελικά στις καλλιέργειες.

β) Προσδιορισμός *in vitro* της ευαισθησίας του απομονωθέντος παθογόνου στα αντιμικροβιακά. Πέραν του κοινώς χρησιμοποιούμενου «αντιβιογράμματος», που γίνεται με την μέθοδο των δίσκων, η ιδανική αντιμικροβιακή θεραπεία (ιδιαίτερα για λοιμώξεις όπως η ενδοκαρδίτιδα, η μηνιγγίτιδα και η οστεομυελίτιδα) απαιτεί τον ακριβή προσδιορισμό των ελαχίστων ανασταλτικών (MIC) και ελαχίστων μικροβιοκτόνων πυκνοτήτων (MBC) των παθογόνων.

γ) Γνώσεις φαρμακοκινητικής. Η επιτυχημένη αντιμικροβιακή θεραπεία εξαρτάται από την ικανότητα της χορηγούμενης ουσίας να συγκεντρώνεται στην εστία της λοίμωξης, π.χ. οστά, προστάτης, ΕΝΥ. Επομένως, το αντιβιοτικό πρέπει να επιλέγεται ανάλογα με την εστία της λοίμωξης και την αντίστοιχη φαρμακοκινητική του σε αυτή.

δ) Προσδιορισμός των επιπέδων των αντιμικροβιακών στο αίμα. Αφορά κυρίως τα δοσοεξαρτώμενα, δυνητικώς τοξικά, αντιβιοτικά, όπως είναι οι αμινογλυκοσίδες και η βανκομυκίνη για την αποφυγή νεφροτοξικότητας ή/και ωτοτοξικότητας. Έχει επίσης σημασία σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς, ιδιαίτερα αν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια, στους οποίους, έστω και αν ακολουθούνται τα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα για την αποφυγή της τοξικότητας, η πιθανότητα ανεπαρκούς δοσολογίας και επομένως πρόκλησης «υποθεραπευτικών» συγκεντρώσεων στο αίμα αυξάνεται.

ε) Επιλογή του λιγότερο τοξικού αντιμικροβιακού. Είναι γνωστή η νεφροτοξικότητα και η ωτοτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών, η νεφροτοξικότητα της βανκομυκίνης και της αμφοτερικίνης Β και η ηπατοτοξικότητα της ισονιαζίδης και της ριφαμπικίνης. Επομένως, εφόσον από το αντιβιογράμμα υπάρχει δυνατότητα επιλογής, σε συνδυασμό με την απαιτούμενη φαρμακοκινητική, είναι αναμενόμενο να προτιμώνται τα ασφαλέστερα αντιβιοτικά.

στ) Χαμηλότερο κόστος. Επί ισαξίων στην επιλογή αντιμικροβιακών, το κόστος πρέπει να αποτελεί ένα σοβαρό κριτήριο επιλογής.

Μερικές φορές μπορεί να μην υπάρχουν οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή «ιδεώδους» αντιμικροβιακής θεραπείας, ενώ ακόμη και όταν αυτές υπάρχουν ο ασθενής είναι σηπτικός και η έναρξη θεραπείας επείγει. Τότε πρέπει να εφαρμόζεται εμπειρική, ορθολογική θεραπεία, αφού όμως ληφθούν πρώτα καλλιέργειες. Η εμπειρική, ορθολογική θεραπεία βασίζεται στη γνώση των φυσιολογικών χλωρίδων και της αντοχής των μικροβίων που επικρατούν στο νοσοκομειακό περιβάλλον καθώς σε γνώσεις φαρμακοκινητικής-φαρμακοδυναμικής. Επίσης, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τα αντιμικροβιακά που έχει λάβει ο ασθενής το προηγούμενο τρίμηνο.

Στη θεραπευτική των λοιμώξεων είτε εφαρμόζεται «στοχευμένη» είτε «εμπειρική» θεραπεία, μεγάλη σημασία έχουν και τα ακόλουθα: α) η προσεκτική και λεπτομερής λήψη του ιστορικού που οδηγεί στην αναγνώριση τυπικών κλινικών εικόνων. β) η προσεκτική, αλλά και συχνή, φυσική εξέταση για την τυχόν ανεύρεση παθολογικών σημείων που κατευθύνουν στον παθογόνο μικροοργανισμό. γ) η προέλευση της λοίμωξης, δηλαδή από την κοινότητα ή από το νοσοκομείο. Ως «νοσοκομειακή» χαρακτηρίζεται η λοίμωξη που εκδηλώνεται μετά από τις πρώτες 48 ώρες νοσηλείας. δ) η διαφύλαξη των αντιμικροβιακών από την ανάπτυξη αντοχής, όπως και η δυνατότητα μείωσης των επικρατούντων ποσοστών αντοχής. Το εφικτό αυτό γεγονός βασίζεται στην κατά το δυνατόν επιλογή παλαιότερων αντιβιοτικών για τις λοιμώξεις της κοινότητας, σε νοσηλευόμενους ή μη ασθενείς, όπως και επί νοσοκομειακών λοιμώξεων ήπιας ή μέτριας βαρύτητας. Στην πρόληψη της ανάπτυξης αντοχής συντελεί επίσης η χορήγηση των μεγίστων επιτρεπομένων δόσεων για το βραχύτερο κατά το δυνατό χρονικό διάστημα. ε) η πιθανότητα διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ διαφορετικών ομάδων ή κλάσεων αντιβιοτικών. πχ. ανάπτυξη αντοχής σε κεφαλοσπορίνη γ' ή δ' γενεάς συνεπάγεται αντοχή και στη α' ή β' γενεά. Ανάπτυξη αντοχής στις καρμπαπενέμες σημαίνει συχνά αντοχή και στα υπόλοιπα πενικιλινούχα και κεφαλοσπορινούχα αντιμικροβιακά. Είναι ενδιαφέρον ότι υποκείμενος μηχανισμός αντοχής που βασίζεται σε διαταραχές διαπερατότητας των αντιβιοτικών από το κυτταρικό τοίχωμα είναι δυνατόν να προσδίδει αντοχή ταυτόχρονα σε διαφορετικές ομάδες αντιβιοτικών πχ. κινολόνες και β-λακτάμες¹.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Είναι αδύνατο να σχεδιασθεί σωστή αντιμικροβιακή αγωγή χωρίς να ληφθούν υπόψη μερικοί σημαντικοί παράγοντες του ξενιστή της λοίμωξης, οι οποίοι είναι δυνατόν να επηρεάζουν τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την τοξικότητα των αντιβιοτικών. Αυτοί κατά κύριο λόγο είναι:

- η ύπαρξη ή μη ανοσοκαταστολής,
- η θέση της λοίμωξης,
- η νεφρική λειτουργία,
- η ηπατική λειτουργία,
- η ύπαρξη εγκευμοσύνης,
- η ηλικία,
- η ύπαρξη γενετικών ή μεταβολικών διαταραχών και
- το ιστορικό ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από λήψη αντιμικροβιακών.

1. Ανοσοκαταστολή.

Τα πολυμορφοπύρρηνα αποτελούν τον κύριο στοιχείο της άμυνας ενός οργανισμού έναντι των οξέων σοβαρών βακτηριακών λοιμώξεων. Ως εκ τούτου, στους λευκοπενικούς ασθενείς με υποψία σοβαρής λοίμωξης είναι απαραίτητη η άμεση έναρξη θεραπείας με ευρέος φάσματος αντιβιοτικά ή συνδυασμό αυτών.

Ασθενείς με ανεπάρκεια της χυμικής ανοσίας (π.χ. ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, χρόνια λεμφική λευχαιμία) και ασθενείς με μετεγχειρητική ή λειτουργική ασπληνία (π.χ. ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία) πρέπει να λαμβάνουν εμπειρική θεραπεία που να καλύπτει μικροοργανισμούς με κάψα, όπως ο πνευμονόκοκκος.

2. Θέση της λοίμωξης

Η εντόπιση της εστίας της λοίμωξης παίζει σημαντικό ρόλο όχι μόνο στην επιλογή του αντιβιοτικού, αλλά και στην επιλογή της δόσης και της οδού χορήγησης². Ο λόγος είναι ότι για να επιτύχει η θεραπεία πρέπει το αντιβιοτικό να επιτυγχάνει στην εστία της λοίμωξης ικανοποιητική συγκέντρωση, η οποία πρέπει να υπερβαίνει την MIC του υπευθύνου για την λοίμωξη μικροοργανισμού. Παρόλο ότι αυτό δεν επιτυγχάνεται πάντα, η θεραπεία συνήθως είναι αποτελεσματική, υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν είναι ανοσοκατασταλμένος. Εάν ο ασθενής είναι ανοσοκατασταλμένος, η έχει απειλούσα την ζωή λοίμωξη, το αντιβιοτικό πρέπει να επιτυγχάνει βακτηριοκτόνες (δηλαδή ίσες ή μεγαλύτερες συγκεντρώσεις από την MBC) στην εστία της λοίμωξης. Σε περιπτώσεις βακτηριαμίας κύριος καθοριστικός παράγων είναι η συγκέντρωση του αντιβιοτικού στον ορό, ενώ σε όλες τις άλλες περιπτώσεις σημαντικό ρόλο παίζει η συγκέντρωση του στους πάσχοντες ιστούς. Υπάρχουν αντιβιοτικά όπως π.χ. η αζιθρομυκίνη τα οποία ενώ έχουν πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στον ορό, επιτυγχάνουν υψηλές και παρατεταμένες ιστικές ή και ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις.

Η σε μεγάλο ποσοστό σύνδεση ορισμένων αντιβιοτικών με τις πρωτεΐνες του πλάσματος μπορεί να επηρεάζει την συγκέντρωση τους στους ιστούς, δεδομένου ότι μόνο το ελεύθερο κλάσμα του αντιβιοτικού περνά από τα τριχοειδή στους ιστούς. Εν τούτοις, η κλινική σημασία αυτού του φαινομένου φαίνεται ότι δεν είναι μεγάλη, δεδομένου ότι η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι αναστρέψιμη.

Κύριες λοιμώξεις στις οποίες τα προβλήματα φαρμακοκινητικής στους ιστούς δυσχεραίνουν την θεραπεία είναι η ενδοκαρδίτιδα, η οστεομυελίτιδα, η προστατίτιδα, η ενδοφθαλμίτιδα, τα αποστήματα και οι λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Ειδικά στην ενδοκαρδίτιδα παίζει ρόλο ακόμη και η κατανομή του αντιβιοτικού στην εκβλάστηση. Υπάρχουν αντιβιοτικά που διαχέονται ομότιμα στην εκβλάστηση και άλλα που παραμένουν μόνο στην περιφέρεια της, με αποτέλεσμα μειωμένη αποτελεσματικότητα των τελευταίων. Τα λιπόφιλα αντιβιοτικά (χλωραμφαινικόλη, ριφαμπικίνη, τριμεθοπρίμη, ισονιαζίδη) διέρχονται με μεγαλύτερη ευκολία από μεμβράνες. Στη μηνιγγίτιδα, τα αντιβιοτικά αυτά έχουν την ικανότητα να περνούν με ευκολία τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να επιτυγχάνουν ικανοποιητικές συγκεντρώσεις στο ΚΝΣ, σε αντίθεση με τις αμινογλυκοσίδες που είναι ιονισμένα μόρια και δύσκολα διέρχονται τον φραγμό (με εξαίρεση τα νεογνά). Στην οστεομυελίτιδα και την προστατίτιδα οι κινολόνες και η κοτριμοξαζόλη είναι τα αντιβιοτικά που επιτυγχάνουν τις καλλίτερες συγκεντρώσεις στους πάσχοντες ιστούς. Η μετρονιδαζόλη, η κλινδαμυκίνη και οι κινολόνες εισέρχονται εύκολα σε αποστηματικές κοιλότητες. Αντιθέτως οι αμινογλυκοσίδες αδρανοποιούνται στο χαμηλό pH του

αποστήματος. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας είναι η ύπαρξη ξένων σωμάτων ή προθέσεων. Οι λοιμώξεις των προθέσεων απαιτούν συνήθως, εκτός της αντιμικροβιακής αγωγής, και την αφαίρεση του ξένου σώματος.

Στον πίνακα 1 φαίνεται η ικανότητα διαφόρων αντιβιοτικών να εισέρχονται στο ΚΝΣ όταν υπάρχει λοίμωξη, ενώ στον πίνακα 2 φαίνονται οι συγκεντρώσεις διαφόρων αντιμικροβιακών στο αναπνευστικό ως εκατοστιαία αναλογία σε σύγκριση με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Πίνακας 1. Αντιμικροβιακά που επιτυγχάνουν θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο ΕΝΥ (συνήθως $\geq 10 \times \text{MBC}$) (τροποποιημένο από την βιβλ. παρ. 3)

Αμπικιλίνη	Μετρονιδαζόλη	Ακυκλοβίρη
Πενικιλίνη G ¹	Κοτριμοξαζόλη	Φοσκαρνέτ
Οξακιλλίνη	Βανκομυκίνη ³	Γκανισικλοβίρη
Κεφεπίμη	Φλουκοναζόλη	Σταβουτίνη
Κεφοταξίμη	Φλουκυτοσίνη	Δίδανοσίδη
Κεφτριαζόνη	Ισονιαζίδη	Ζασιταμπίνη
Κεφταζιντίμη	Ριφαμπικίνη	Ζιδοβουδίνη
Ιμπενέμη	Πυραζιναμίδη	Χλωραμφαινικόλη
Μεροπενέμη	Κύκλοσερίνη	
Σίπροφλοξασίνη ²	Λεβοφλοξασίνη	

1. Δεν χορηγείται όταν υπάρχει ανθεκτικός πνευμονιόκοκκος.
2. Οι συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται δεν επαρκούν για την θεραπεία στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων.
3. Για την θεραπεία ανθεκτικών πνευμονιοκόκκων απαιτούνται μεγάλες δόσεις (1g x 3 ή 1g x 4, IV).

Πίνακας 2. Συγκέντρωση διαφόρων αντιμικροβιακών στο αναπνευστικό (% αναλογία σε σύγκριση με το πλάσμα).

Αντιμικροβιακή ουσία	Πτύελα	Βλεννογόνος βρογχικού δέντρου	Epithelial lining fluid (ELF)	Κυψελιδικά μακροφάγα
β-λακτάμες	5-15	40	25	<10
Κινολόνες	70-90	150-200	200-300	≥ 900
Αζιθρομυκίνη	5-50	200-1000	≥ 1000	≥ 2000

4. Ηπατική και νεφρική λειτουργία

Αποτελούν σημαντικές παραμέτρους που πρέπει να ληφθούν υπόψη τόσο στην επιλογή όσο και στην δοσολογία των αντιβιοτικών. Τα αντιβιοτικά που μεταβολίζονται ή απεκκρίνονται κυρίως από το ήπαρ, και ως εκ τούτου απαιτείται τροποποίηση της δόσης τους επί ηπατικής ανεπάρκειας, αναφέρονται στον πίνακα 3.

Όσον αφορά τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια⁴ πρέπει να τονισθεί ότι: α) η αρχική δόση (δόση φόρτισης) είναι η ίδια με αυτή που δίδεται σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια (η προσαρμογή των δόσεων, ανάλογα με την νεφρική λειτουργία, αφορά τις επόμενες δόσεις, ήτοι τις δόσεις συντήρησης) και β) η γνώση της κάθαρσης της κρεατινίνης (υπολογιζομένης είτε άμεσα, είτε με τους γνωστούς μαθηματικούς τύπους) είναι απαραίτητη για τον υπολογισμό της δόσης, ή των μεσοδιαστημάτων μεταξύ των δόσεων, αλλά η ιδανική ρύθμιση απαιτεί την μέτρηση των επιπέδων του αντιβιοτικού στον ορό. Ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης (CL_{cr}) στους άνδρες μπορεί να γίνει με τον τύπο που εισήγαγαν οι Cockcroft και Gault⁵

$$CL_{cr} = [140 - \text{ηλικία σε έτη}] \times \text{Ιδανικό ΣΒ σε Kg} / \text{Κρεατινίνη ορού (mg/dl)} \times 72$$

Η CL_{cr} των γυναικών αντιστοιχεί στο 85% της υπολογιζομένης τιμής, διόρθωση απαραίτητη λόγω της μικρότερης μάζας σώματος των γυναικών.

Επειδή ο μέσος άνδρας ζυγίζει περίπου 70 κιλά, ο τύπος μπορεί να απλοποιηθεί ως ακολούθως,

$$CL_{cr} = [140 - \text{ηλικία σε έτη}] / \text{Κρεατινίνη ορού (mg/dl)}$$

Ο υπολογισμός της CL_{cr} με βάση τους παραπάνω τύπους μπορεί να γίνει μόνο αν η νεφρική λειτουργία είναι σταθερή. Όταν ο ασθενής είναι ολιγουρικός ή η κρεατινίνη ορού αυξάνει ταχέως, η CL_{cr} πρέπει να θεωρείται ότι είναι <10ml/min⁶.

Η αναλυτική αναφορά σε όλα τα αντιβιοτικά ξεφεύγει του σκοπού αυτού του άρθρου. Εν τούτοις, περιληπτική αναφορά στα αντιβιοτικά που χρειάζονται ή δεν χρειάζονται τροποποίηση της δόσης τους επί νεφρικής ανεπάρκειας παρέχεται στον πίνακα 4. Αναλυτικοί πίνακες με τις δόσεις των αντιμικροβιακών και τις απαραίτητες μεταβολές στη δοσολογία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να βρει ο αναγνώστης στην βιβλιογραφική παραπομπή 6.

Σημαντικός αριθμός ανεπιθυμητών ενεργειών έχει αναφερθεί από την χρήση αντιμικροβιακών σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Πολλές από αυτές σχετίζονται με την μη προσαρμογή της δόσεως, ενώ άλλες οφείλονται στις παθολογικές μεταβολές που προκαλεί η ουραιμία. Τοξικότητα με εκδηλώσεις από το Νευρικό σύστημα, με εκδήλωση ψύχωσης, μυοκλονιών και σπασμών έχουν αναφερθεί κατά την χορήγηση πενικιλίνης, ιμιπενέμης και άλλων β-λακταμικών αντιβιοτικών, καθώς και αμανταδίνης ακυκλοβίρης και κινολονών. Επίσης, αναστρέψιμη ωτοτοξικότητα έχει αναφερθεί μετά από χορήγηση ερυθρομυκίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια⁷.

Η παρουσία ασκίτη ή οιδήματος απαιτεί αύξηση της δόσης των αντιβιοτικών, ενώ η αφυδάτωση μείωση της δόσης τους.

Πίνακας 3. Αντιμικροβιακά φάρμακα που μεταβολίζονται ή απεκκρίνονται κυρίως από το ήπαρ και ως εκ τούτου απαιτείται τροποποίηση της δόσης επί ηπατικής ανεπάρκειας⁷.

Κεφτριαξόνη	Ισονιαζίδη	Αμπρέναβιρ
Κλινδαμυκίνη	ΡΙφαμπικίνη	Εφαμβιρέζ
Μετρονιδαζόλη	ΡΙφαμπουτίνη	Ιντίναβιρ
Ορνιδαζόλη	Χλωραμφαινικόλη	ΡΙμανταδίνη

Πίνακας 4. Αντιμικροβιακά φάρμακα που απεκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς και ως εκ τούτου απαιτείται τροποποίηση της δόσης επί νεφρικής ανεπάρκειας^{4, 6}.

<p>Αντιμικροβιακά στα οποία δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσης, ανεξάρτητα από την νεφρική λειτουργία</p>	<p>Ερυθρομυκίνη Κλινδαμυκίνη Χλωραμφαινικόλη Δοξυκυκλίνη Δικλόξακιλλίνη Ριφαμυκίνη Κεφακλόρη Κεφτριαζόνη Μετρονιδαζόλη Αμφοτερικίνη Β *</p>
<p>Αντιμικροβιακά στα οποία χρειάζεται τροποποίηση της δόσης, μόνο επί σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας</p>	<p>Πενικιλίνη G Αμοξικιλίνη, αμπικιλίνη Κεφαλοθίνη, κεφαλεξίνη Κεφαμανδόλη, κεφοξίτινη Κεφοταξίμη, πιπερακιλλίνη Ισονιαζίδη, εθαμβουτόλη Κεφταζιδίμη, κεφουροξίμη Κοτριμοξαζόλη Σιπροφλοξασίνη, νορφλοξασίνη Ναλιδιξικό οξύ</p>
<p>Αντιμικροβιακά στα οποία χρειάζεται τροποποίηση της δόσης επί νεφρικής ανεπάρκειας</p>	<p>Καρμπενικιλίνη, τικαρκιλίνη Κεφαζολίνη Στρεπτομυκίνη, καναμυκίνη Γενταμικίνη, τομπραμυκίνη Αμικασίνη, νετιλμικίνη Βανκομυκίνη Κολιστίνη Ιμιπενέμη Φλουκυτοσίνη</p>
<p>Αντιμικροβιακά των οποίων η χρήση αντενδείκνυται επί νεφρικής ανεπάρκειας</p>	<p>Τετρακυκλίνες (εκτός δοξυκυκλίνης) Νιτροφουραντοΐνη Κεφαλοριδίνη Σουλφοναμίδες μακράς δράσης PAS</p>

* Επί νεφρικής ανεπάρκειας πρέπει να χορηγούνται μόνο οι λιποσωμιακές μορφές, με μεγάλη προσοχή και με συχνό έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας.

5. Κύηση

Όλα τα αντιβιοτικά, σε άλλοτε άλλο βαθμό, διέρχονται τον πλακούντα με αποτέλεσμα έκθεση του εμβρύου σε αυτά. Οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες και η άζιθρομυκίνη είναι εξαιρετικά απίθανο να έχουν τερατογόνο δράση και επομένως θεωρούνται ασφαλή αντιβιοτικά για χρήση στην κύηση. Το FDA χωρίζει τα αντιμικροβιακά σε πέντε κατηγορίες (πίνακας 5) ανάλογα με το πόσο ισχυρή τεκμηρίωση υπάρχει ως προς την ασφάλεια ή αντιθέτως ως προς τους πιθανούς κινδύνους για το κύημα. Αναλυτική αναφορά ανά κατηγορία δίδεται στον πίνακα 6.

Πίνακας 5. Κατηγορίες αντιμικροβιακών ανάλογα με το κίνδυνο που έχει η χορήγησή τους κατά την διάρκεια της κύησης, σύμφωνα με το FDA.

Κατηγορία A	Ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους δεν έδειξαν κίνδυνο για το έμβρυο, ανεξάρτητα από την ηλικία του κυήματος. Ως εκ τούτου, η πιθανότητα εμβρυϊκής βλάβης θεωρείται αμελητέα
Κατηγορία B	Σε μελέτες του φαρμάκου σε πειραματόζωα, δεν αποδείχθη κίνδυνος για τα έμβρυα. Μελέτες σε εγκύους γυναίκες ή μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, δεν έδειξαν επιπλοκές κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, χωρίς όμως αυτό να έχει επιβεβαιωθεί σε ελεγχόμενες μελέτες. Οσον αφορά το δεύτερο ή το τρίτο τρίμηνο της κύησης δεν υπήρξαν ενδείξεις κινδύνου για το έμβρυο.
Κατηγορία C	Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες, χωρίς όμως να υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας πρέπει να χορηγούνται μόνο σε περιπτώσεις όπου το αναμενόμενο όφελος είναι μεγαλύτερο των πιθανών κινδύνων που συνεπάγεται η χορήγησή τους.
Κατηγορία D	Έχει διαπιστωθεί κίνδυνος για το ανθρώπινο έμβρυο από την χορήγηση των φαρμάκων αυτών. Επομένως, η χορήγηση τους είναι επιτρεπτή μόνο όταν η σχετική ανάγκη είναι μεγαλύτερη από αυτό τον κίνδυνο.
Κατηγορία X	Μελέτες τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους έδειξαν ανωμαλίες στα έμβρυα μετά από χορήγηση φαρμάκων αυτής της κατηγορίας. Συνεπώς, ο κίνδυνος από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου υπερβαίνει το όποιο όφελος μπορεί να υπάρξει και καθιστά την χορήγηση του απαγορευτική.

Πίνακας 6. Αντιμικροβιακά και κύηση⁸

Αμινογλυκοσίδες	D	Αμφοτερικίνη Β	B	Βάλακυκλοβίρη	B
Πενικιλίνες	B	Εχινοκανδίνες	C	Φοσκαρνέτ	C
Πενικιλίνες + αναστολείς β-λακταμασών	B	Φλούκοναζόλη, Ιτρακοναζόλη	C	Γκανισικλοβίρη	C
Κεφαλοσπορίνες	B	Αλβενδαζόλη, μεβενδαζόλη	C	Ριμπαβιρίνη	X
Ιμπενέμη	C	Ατοβακόνη + προγουανίλη	C	Αμανταδίνη	C
Μεροπενέμη	B	Χλωροκίνη	C	Ιντιναβιρ	C
Κινολόνες	C	Μεφλοκίνη	C	Σιντόφοβιρ	C
Λινεζολίδη	C	Πενταμιδίνη	C	Ντελαβιρδίνη	C
Ερυθρομυκίνη	B	Πράζικουαντέλ	B	Εφαβιρενζ	D
Αζιθρομυκίνη	B	Πυριμεθαμίνη	C	Νεβιραπίνη	C
Κλάριθρομυκίνη	C	Κινίνη	X	Ζαλσιταμπίνη/ Ζίντοβουδίνη	C
Μετρονιδαζόλη	B	Δαψόνη	C	Δίδανοσίνη	B
Νιτροφουραντοΐνη	B	Πυραζιναμίδη	C	Λάμβουδίνη/ Στάβουδίνη	C
Κότριμοξαζόλη	C	Ριφαμπικίνη	C	Λοπίναβιρ/ριτόναβιρ	C
Τιγκεκυκλίνη	D	Ριφαμπουτίνη	B	Νελφίναβιρ,	B
Νταπτομυκίνη	B	Εθαμβουτόλη	A	Σακούιναβιρ	B
Φωσφωμυκίνη	B	Ισονιαζίδη	C	Ριτόναβιρ	B
Βανκομυκίνη	C	Ακυκλοβίρη,	B	Όσελτάμιβιρ	C
Βορικοναζόλη	D	Φαμκυκλοβίρη	B	Ζανάμιβιρ	C

6. Ηλικία

Η ηλικία του ασθενούς επηρεάζει την επιλογή των αντιβιοτικών^{2, 9}. Με την πάροδο της ηλικίας το pH του γαστρικού υγρού αυξάνει. Έτσι το 16% των ατόμων ηλικίας 40-49 ετών έχει γαστρική αχλωρυδρία, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους υπερήλικες (>60 ετών) φθάνει το 35%. Η απορρόφηση ενός σημαντικού αριθμού αντιβιοτικών εξαρτάται από την οξύτητα του γαστρικού υγρού. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η πενικιλίνη ή οποία απορροφάται καλύτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με αχλωρυδρία. Το ίδιο ισχύει σε άλλοτε άλλο βαθμό και για τις άλλες β-λακτάμες. Φάρμακα που είναι ασθενή οξέα, όπως η κετοκοναζόλη απορροφώνται καλύτερα όταν το pH είναι χαμηλό. Ως εκ τούτου η απορρόφηση της κέτοκοναζόλης επηρεάζεται αρνητικά από την λήψη αντιόξινων, H₂ αναστολέων ή και ακόμη και τροφής.

Η νεφρική λειτουργία επηρεάζεται με την πάροδο της ηλικίας. Έχει μεγάλη σημασία να γίνει κατανοητό το γεγονός ότι η κάθαρση κρεατινίνης μπορεί να μειωθεί σημαντικά στους ηλικιωμένους χωρίς αντίστοιχη αύξηση της ουρίας. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε δυσανάλογα υψηλά επίπεδα στον ορό αντιβιοτικών όπως οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες και οι αμινογλυκοσίδες. Οι υψηλές συγκεντρώσεις των β-λακταμών μπορούν να προκαλέσουν παρενέργειες από το ΚΝΣ (σπασμοί, μυοκλονίες, κώμα) και αναστρέψιμη λευκοπενία, ενώ οι υψηλές συγκεντρώσεις των αμινογλυκοσιδών αυξάνουν

την πιθανότητα ώτοτοξικότητας και νεφροτοξικότητας. Στην άλλη άκρη του ηλικιακού φάσματος η ανωριμότητα του νεογνικού νεφρού έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση του $T_{1/2}$ των αντιβιοτικών που απεκκρίνονται κύριως από τους νεφρούς. Το ίδιο ισχύει στα νεογνά και με την ηπατική λειτουργία, γεγονός που αυξάνει τον $T_{1/2}$ των αντιβιοτικών που μεταβολίζονται στο ήπαρ. Επίσης, οι σουλφοναμίδες δεν επιτρέπεται να χορηγούνται στα νεογνά διότι μπορεί να προκαλέσουν πυρηνικό ίκτερο. Οι τετρακυκλίνες επειδή συνδέονται μη αντιστρεπτά στο αναπτυσσόμενο οστόν και στα δόντια, δεν χορηγούνται στα παιδιά. Οι κινολόνες έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν σε νεαρά πειραματόζωα, αρθροπάθεια και βλάβες του χόνδρου. Ως εκ τούτου δεν χορηγούνται στα παιδιά προεφηβικής ηλικίας. Εν τούτοις, τα τελευταία χρόνια έχει συγκεντρωθεί αρκετή εμπειρία από την χορήγηση σίπροφλοξασίνης σε παιδιά με κυστική ίνωση, χωρίς ευτυχώς ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η επίπτωση ανεπιθυμητών ενεργειών στους ηλικιωμένους είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι στους νεότερους ασθενείς. Αυτό οφείλεται κυρίως στις ανεπάρκειες οργάνων και στις υποκειμένες νόσους που συνοδεύουν το γήρας. Εν τούτοις, σε ορισμένες περιπτώσεις φαίνεται ότι το γήρας αποτελεί τον μοναδικό προδιαθεσικό παράγοντα για την μεγαλύτερη επίπτωση ανεπιθυμητών ενεργειών. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η ηπατοτοξικότητα της ισονιαζίδης, η οποία δεν παρατηρείται σχεδόν ποτέ σε άτομα < 20 ετών. Σε ασθενείς ηλικίας 20-34 ετών η επίπτωση ηπατοτοξικότητας είναι 0,3% και αυξάνει σταθερά έως και το 2,3% σε ασθενείς >50 ετών. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι επίσης πιο συχνές στους ηλικιωμένους. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα μεγαλύτερης ηλικίας άτομα είναι πιο πιθανό να έχουν εκτεθεί προηγουμένως - και επομένως να έχουν ευαισθητοποιηθεί - σε κάποιο αντιβιοτικό. Επιπροσθέτως, η επαναχορήγηση αμινογλυκοσιδών (π.χ. στρεπτομυκίνης) που προκαλούν μη αναστρέψιμη βλάβη του κοχλίου μπορεί να οδηγήσει σε αθροιστική ώτοτοξικότητα.

Επειδή, η ανεπιθύμητες ενέργειες των κινολονών στους ηλικιωμένους εμφανίζονται στο 5 έως 15% των περιπτώσεων, τα φάρμακα αυτά πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε σοβαρές λοιμώξεις από Gram-αρνητικούς ή άλλους ανθεκτικούς μικροοργανισμούς⁸.

Τα ηλικιωμένα άτομα λαμβάνουν συνήθως και αρκετά άλλα φάρμακα, λόγω των υποκειμένων νοσημάτων τους. Ως εκ τούτου, οι πιθανότητες αλληλεπίδρασης των αντιβιοτικών με αυτά πρέπει να λαμβάνονται πάντα υπόψη, κατά την συνταγογράφηση του αντιβιοτικού. Επί παραδείγματι, η συγχορήγηση ερυθρομυκίνης με θέοφυλλίνη μπορεί να οδηγήσει αφενός σε αυξημένα (τοξικά) επίπεδα θέοφυλλίνης, αφετέρου σε χαμηλά (υποθεραπευτικά) επίπεδα ερυθρομυκίνης. Το ίδιο συμβαίνει επί συγχορήγησης ερυθρομυκίνης με διγοξίνη (αύξηση επιπέδων διγοξίνης). Η συγχορήγηση μακρολιδών με αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, λόγω αλλαγής του μεταβολισμού των τελευταίων, μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικές για την ζωή κοιλιακές αρρυθμίες, όπως η torsades de pointes.

7. Γενετικές, μεταβολικές και άλλες διαταραχές².

7.1. *Ανεπάρκεια G6PD.* Αιμολυτικές αντιδράσεις μπορεί να παρατηρηθούν μετά από χορήγηση νίτροφουραντοΐνης, χλωραμφαινικόλης και σουλφοναμιδών. Οι τελευταίες μπορεί να προκαλέσουν αιμόλυση σε ασθενείς με ορισμένες αιμοσφαιρινοπάθειες όπως η αιμοσφαιρίνη Η.

7.2. *Ακετυλίωση στο ήπαρ.* Ο ρυθμός που η ισονιαζίδη συνδέεται και αδρανοποιείται μέσω ακετυλίωσης στο ήπαρ είναι γενετικά προκαθορισμένος. Ταχείς ακετυλιωτές απαντώνται πιο συχνά στους λαούς της Ανατολής, ενώ στις ΗΠΑ και την Βόρεια Ευρώπη το 45-65% του πληθυσμού είναι βραδείς ακετυλιωτές. Η πολυνευρίτιδα της ισονιαζίδης παρατηρείται πιο συχνά σε βραδείς παρά σε ταχείς ακετυλιωτές.

7.3. *Σακχαρώδης διαβήτης.* Η ενδοφλέβια χορήγηση των αντιβιοτικών σε διαλύματα δεχτρόζης μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία, ενώ μερικά αντιβιοτικά, όπως οι σουλφοναμίδες και η χλώραμφαινικόλη μπορεί να ενισχύσουν την υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλουριών. Επίσης, ορισμένα αντιβιοτικά όπως κεφαλοσπορίνες, πενικιλίνες, ισονιαζίδη, ναλιδιξικό οξύ, νιτροφουραντοΐνη, τετρακυκλίνες κ.α. μπορεί να επηρεάσουν της μεθόδους ανίχνευσης γλυκόζης στα ούρα (ψευδής γλυκοζουρία). Αυτό συμβαίνει με τις μεθόδους Clinitest και Benedict test, ενώ οι μέθοδοι Dextrostix και Labstix δεν επηρεάζονται.

7.4. *Αναιμία.* Η ταυτόχρονη χορήγηση χλωραμφαινικόλης και βιταμίνης B12, ή σιδήρου, μπορεί να καθυστερήσει την δικτυερυθροκυτταρική αντίδραση σε ασθενείς με μεγαλοβλαστική και σιδηροπενική αναιμία, αντιστοιχώς.

7.5. *Ιογενείς λοιμώξεις.* Η επίπτωση ανεπιθυμητών ενεργειών από τα αντιβιοτικά αυξάνει όταν αυτά χορηγούνται ενώ συντρέχει ιογενής λοίμωξη. Ασθενείς με λοιμώδη μονοκυρήνωση ή AIDS εκδηλώνουν σε υψηλό ποσοστό εξάνθημα μετά από χορήγηση αμπικιλίνης ή κοτριμοξαζόλης, αντίστοιχα

7.6. *Αντιπηκτική αγωγή.* Η ριφαμπικίνη κυρίως, αλλά και άλλα αντιβιοτικά μπορεί να αυξήσουν τον ηπατικό μεταβολισμό και επομένως να μειώσουν το αντιπηκτικό αποτέλεσμα των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και με τα αντισυλληπτικά ή τα βαρβιτουρικά.

8. Ιστορικό ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η καλή λήψη του ιστορικού μπορεί να αποκαλύψει ανεπιθύμητες ενέργειες από την λήψη αντιβιοτικών στο παρελθόν. Οι πληροφορίες αυτές είναι ζωτικής σημασίας γιατί μπορούν να αποτρέψουν σοβαρές ή ακόμη και απειλούσες την ζωή επιπλοκές από την χρήση των αντιβιοτικών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. E. Γιαμαρέλλου. Αρχές στην αντιμικροβιακή θεραπεία των λοιμώξεων. Μεταπτυχιακό πρόγραμμα λοιμώξεων. Αθήνα 2002.
2. Moellering RC, Jr. Principles of anti-infective therapy. *In*: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, 1990:206-18.
3. Lutsar I, McCracken GH, Friedland IR. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1117-29.
4. Maderazo EG. Antibiotic dosing in renal failure. *Med Clin North Am*. 1995;79:919-33.
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
6. Livornese LL, Jr, Slavin D, Benz RL, Ingerman MJ, Santoro J. Use of antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:983-1001.
7. Tschida SJ, Vance-Bryan K, Zaske DE. Anti-infective agents and hepatic disease. *Med Clin North Am*. 1995;79:895-917.
8. The Sanford guide to antimicrobial therapy, 2010.
9. Rajagopalan S, Yoshikawa TT. Antimicrobial therapy in the elderly. *Med Clin North Am*. 2001;85:133-47.