



ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Άγγελος Πεφάνης
Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος
ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

ΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

ΒΑΣΙΚΗ ΑΡΧΗ

Στέλνουμε καλλιέργειες

ΤΟ ΣΩΣΤΟ ΔΕΙΓΜΑ

- Άριστος αριθμός δειγμάτων.
- Ικανοποιητική ποσότητα δείγματος.
- Η συλλογή του δείγματος γίνεται από την πραγματική θέση της λοίμωξης

ΤΟ ΣΩΣΤΟ ΔΕΙΓΜΑ

- Το δείγμα λαμβάνεται τον κατάλληλο χρόνο.
- Κατάλληλα δοχεία συλλογής και υλικά μεταφοράς.
- Σωστή σήμανση του δείγματος.

ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΣ ΧΡΟΝΟΣ

Για τη διάγνωση του τυφοειδούς πυρετού:

- Ο κατάλληλος χρόνος για την απομόνωση της *Salmonella typhi* από το αίμα είναι κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας, ενώ
- Για την απομόνωση του παθογόνου από τα κόπρανα, κατάλληλος χρόνος είναι η δεύτερη και τρίτη εβδομάδα της νόσου.

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΟΥΡΩΝ

- Η ανεύρεση ενός τουλάχιστον μικροοργανισμού, σε μια σταγόνα αφυγοκέντρητου δείγματος ούρων, στην άμεση μικροσκοπική εξέταση, σημαίνει ότι
- μετά 24 ώρες η καλλιέργεια θα είναι θετική και θα αναπτύξει $> 10^5$ αποικίες ανά ml ούρων.

ΤΙ ΔΕΝ ΚΑΛΛΙΕΡΓΟΥΜΕ

- Τα άκρα των καθετήρων Foley.
- Πτύελα για καλλιέργεια τα οποία έχουν **< 25** πυοσφαίρια και **>10** πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα κατά οπτικό πεδίο με μικρή μεγένθυση (10 x αντικειμενικός).

ΤΙ ΔΕΝ ΚΑΛΛΙΕΡΓΟΥΜΕ

Δείγματα για αναερόβια καλλιέργεια, τα οποία προέρχονται από:

- πτύελα
- βρογχικές εκκρίσεις
- επιχρίσματα ελκών κατακλίσεων
- ούρα μέσου ρεύματος ή μετά καθετηριασμό
- προστατικές εκκρίσεις που ελήφθησαν διουρηθρικά
- κόπρανα
- επιχρίσματα ρινοφάρυγγα
- επιχρίσματα ειλεοστομίας - κολοστομίας

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ “ΠΑΝΙΚΟΥ”

- Απομόνωση *Streptococcus pyogenes*
- Απομόνωση *Mycobacterium tuberculosis*
- Απομόνωση *Salmonella spp.*
- Απομόνωση *Shigella spp.*
- Απομόνωση *E. coli* O₁₅₇H₇
- Απομόνωση παθογόνων ναιϊσσεριών

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ “ΠΑΝΙΚΟΥ”

- Ανεύρεση μικροοργανισμών στο ΕΝΥ και σε άλλα βιολογικά υγρά, φύσει στείρα, με άμεση μικροσκοπική εξέταση (Gram χρώση).
- Ανεύρεση κρυπτοκόκκου στο ΕΝΥ με αρνητική χρώση με σινική μελάνη (India ink).
- Ανεύρεση αντιγόνων μηνιγγιτιδογόνων βακτηρίων στο ΕΝΥ (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae type b*, *Neisseria meningitidis group A,C*)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ “ΠΑΝΙΚΟΥ”

- Θετική αιμοκαλλιέργεια
- Θετική καλλιέργεια ΕΝΥ
- Θετική καλλιέργεια πλευριτικού υγρού (;)
- Θετική καλλιέργεια τραύματος
- Απομόνωση παθογόνου που προκαλεί υποχρεωτικά δηλούμενη λοίμωξη.

ΑΡΧΕΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ ΠΟΥ
ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ
ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ**

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

- η ύπαρξη ή μη ανοσοκαταστολής
- η θέση της λοίμωξης
- η νεφρική λειτουργία
- η ηπατική λειτουργία
- η ύπαρξη εγκυμοσύνης

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

- η ηλικία
- η ύπαρξη γενετικών ή μεταβολικών διαταραχών
- οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα
- το ιστορικό ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από λήψη αντιμικροβιακών.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

Η ύπαρξη ή μη ανοσοκαταστολής

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

Στους **λευκοπενικούς** ασθενείς με υποψία σοβαρής λοίμωξης είναι απαραίτητη η άμεση έναρξη θεραπείας με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά ή συνδυασμό αυτών.

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

- Ασθενείς με **ανεπάρκεια της χυμικής ανοσίας** (πολλαπλούν μυέλωμα, ΧΛΛ)
- Ασθενείς με μετεγχειρητική ή λειτουργική **ασπληνία** (δρέπανοκυτταρική αναιμία)
- Πρέπει να λαμβάνουν εμπειρική θεραπεία που να καλύπτει μικροοργανισμούς με κάψα (πνευμονιόκοκκος κ.α.)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

Η θέση της λοίμωξης

ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

- Το αντιβιοτικό πρέπει να επιτυγχάνει στην εστία της λοίμωξης ικανοποιητική συγκέντρωση, η οποία πρέπει να υπερβαίνει την MIC του μικροοργανισμού.
- Εάν ο ασθενής είναι ανοσοκατασταλμένος, η έχει απειλούσα την ζωή λοίμωξη, το αντιβιοτικό πρέπει να επιτυγχάνει βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις στην εστία της λοίμωξης.

ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

- Σε περιπτώσεις βακτηραιμίας κύριος καθοριστικός παράγων είναι η συγκέντρωση του αντιβιοτικού στον ορό, ενώ
- Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις σημαντικό ρόλο παίζει η συγκέντρωση στους ιστούς.

Συγκέντρωση διαφόρων ομάδων 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

ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Κύριες λοιμώξεις στις οποίες τα προβλήματα ΦΚ στους ιστούς δυσχεραίνουν την θεραπεία είναι:

- η ενδοκαρδίτιδα,
- η οστεομυελίτιδα,
- η προστατίτιδα,
- η ενδοφθαλμίτιδα,
- τα αποστήματα και οι λοιμώξεις του ΚΝΣ

Αντιβιοτικά που συγκεντρώνονται στο ΕΝΥ (συνήθως $\geq 10 \times \text{MBC}$)

Αμπικιλίνη
Πενικιλίνη G
Οξακιλλίνη
Κεφεπίμη
Κεφοταξίμη
Κεφτριαξόνη
Κεφταζιντίμη
Ιμιπενέμη
Μεροπενέμη
Σίπροφλοξασίνη

Μετρονιδαζόλη
Κοτριμοξαζόλη
Βανκομυκίνη
Φλουκοναζόλη
Φλουκυτοσίνη
Ισονιαζίδη
Ριφαμπικίνη
Πυραζιναμίδη
Κύκλοσερίνη
Λεβοφλοξασίνη

Ακυκλοβίρη
Φοσκαρνέτ
Γκανισικλοβίρη
Σταβουντίνη
Δίδανοσίδη
Ζαλσιταμπίνη
Ζιδοβουδίνη
Χλωραμφαινικόλη

ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

- 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.

ΞΕΝΑ ΣΩΜΑΤΑ

Οι λοιμώξεις των προθέσεων απαιτούν συνήθως, εκτος της αντιμικροβιακής αγωγής, και την αφαίρεση του ξένου σώματος.

Αντιμικροβιακά που επιτυγχάνουν ενδοφθάλμιες συγκεντρώσεις

Αμικασίνη

Αμπικιλλίνη

Βανκομυκίνη

Γενταμυκίνη

Κεφαζολίνη

Κεφταζιντίμη

Κλινδαμυκίνη

Οφλοξασίνη

Πενικιλλίνη G

Πιπερακιλλίνη

Σιπροφλοξασίνη

Τικαρκιλλίνη

Τομπραμυκίνη

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

Η νεφρική λειτουργία

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- 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 δόσεις συντήρησης.

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- 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.

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης (CL_{cr}) στους άνδρες μπορεί να γίνει με τον τύπο που εισήγαγαν οι Cockcroft και Gault

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

Η CL_{cr} των γυναικών αντιστοιχεί στο 85% της υπολογιζομένης τιμής,

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

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

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

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- 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 $< 10\text{ml/min}$

Livornese LL, et al. Infect Dis Clin North Am 2001;15:983

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Τοξικότητα με εκδηλώσεις από το ΚΝΣ, με εκδήλωση ψύχωσης, μυοκλονιών και σπασμών έχει αναφερθεί με:

- Πενικιλίνη
 - Ιμιπενέμη
- Άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά
 - Ακυκλοβίρη
 - Κινολόνες

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

**Αντιμικροβιακά
στα οποία δεν
χρειάζεται
τροποποίηση
της δόσης,
ανεξάρτητα από
την νεφρική
λειτουργία**

- Ερυθρομυκίνη
- Κλινδαμυκίνη
- Χλωραμφαινικόλη
- Δοξυκυκλίνη
- Κλόξακιλλίνη
- Ριφαμπικίνη
- Κεφακλόρη
- Κεφτριαξόνη
- Μετρονιδαζόλη

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

**Αντιμικροβιακά
στα οποία
χρειάζεται
τροποποίηση
της δόσης, μόνο
επί σοβαρής
νεφρικής
ανεπάρκειας**

- Πενικιλίνη G
- Αμοξικιλίνη, αμπικιλίνη
- Κεφαλοθίνη, κεφαλεξίνη
- Κεφαμανδόλη, κεφοξίτινη
- Κεφοταξίμη
- Πιπερακιλλίνη
- Ισονιαζίδη, εθαμβουτόλη
- Κεφταζιδίμη, κεφουροξίμη
- Κοτριμοξαζόλη
- Σιπροφλοξασίνη, νορφλοξασίνη
- Ναλιδιξικό οξύ

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

**Αντιμικροβιακά
στα οποία
χρειάζεται
τροποποίηση
της δόσης επί
νεφρικής
ανεπάρκειας**

- Καρμπενικιλίνη
- Τικαρκιλίνη
- Κεφαζολίνη
- Στρεπτομυκίνη
- Γενταμικίνη
- Τομπραμυκίνη
- Αμικασίνη, νετιλμικίνη
- Βανκομυκίνη
- Κολιστίνη
- Ιμιπενέμη

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

**Αντιμικροβιακά τα οποία αντενδείκνυνται
επί νεφρικής ανεπάρκειας**

- **Τετρακυκλίνες (εκτός δοξυκυκλίνης)**
 - **Νιτροφουραντοΐνη**

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

Η ηπατική λειτουργία

ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Κεφτριαζόνη
Κλινδαμυκίνη
Μετρονιδαζόλη
Χλωραμφαινικόλη

Ισονιαζίδη
Ριφαμπικίνη
Ριφαμπουτίνη

Αμπρέναβιρ
Εφαμβιρέζ
Ιντίναβιρ
Ριμανταδίνη

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

Η ύπαρξη εγκυμοσύνης

ΚΥΗΣΗ - ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Β

- Πενικιλίνες
- Πενικιλίνες + αναστολείς
- Κεφαλοσπορίνες
- Μεροπενέμη
- Αζιθρομυκίνη
- Μετρονιδαζόλη
- Νιτροφουραντοΐνη
- Αμφοτερικίνη
- Ακυκλοβίρη, φαμκυκλοβίρη, βάλακυκλοβίρη

ΚΥΗΣΗ - ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ C

- Ιμιπενέμη
- Κινολόνες
- Λινεζολίδη
- Κλάριθρομυκίνη
- Κότριμοξαζόλη
- Βανκομυκίνη
- Φλούκοναζόλη, Ιτρακοναζόλη
- Φλουκυτοσίνη
- Ριφαμπικίνη, Ισονιαζίδη

ΚΥΗΣΗ - ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ D

- Αμινογλυκοσίδες
- Τετρακυκλίνες

ΚΥΗΣΗ - ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Χ

- Κινίνη

- Ριμπαβιρίνη

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

Η ηλικία

ΗΛΙΚΙΑ

Στους ηλικιωμένους

- Το pH του γαστρικού υγρού αυξάνει.
- Η νεφρική λειτουργία επηρεάζεται
- Η επίπτωση ανεπιθυμητών ενεργειών είναι μεγαλύτερη απ' ότι στους νεότερους ασθενείς.
- Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι πιο συχνές
- Η συγχορήγηση και αρκετών άλλων φάρμακων, είναι συχνή λόγω υποκειμένων νοσημάτων

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

**Η ύπαρξη γενετικών ή
μεταβολικών διαταραχών**

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ G-6PD

Αιμολυτικές αντιδράσεις μπορεί να παρατηρηθούν μετά από χορήγηση

- Νιτροφουραντοΐνης,
- Χλωραμφαινικόλης
- Σουλφοναμιδών.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

**Οι αλληλεπιδράσεις
με άλλα φάρμακα**

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

- Η ριφαμπικίνη (κυρίως)
 - Άλλα αντιβιοτικά
 - Τα αντισυλληπτικά
 - Τα βαρβιτουρικά

μπορεί να αυξήσουν τον ηπατικό μεταβολισμό και επομένως να μειώσουν το αντιπηκτικό αποτέλεσμα των κουμαρινικών αντιπηκτικών.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

**Το ιστορικό ανεπιθύμητων ενεργειών
μετά από λήψη αντιμικροβιακών.**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

21-5-2008