

Investigații paraclinice necesare tratamentului cu antibiotice în practica clinică

Laboratory tests needed in antibiotic therapy in clinical practice

Asist. Univ. Dr. ALICE BĂLĂCEANU¹, Dr. CAMELIA DIACONU¹, Dr. ADRIANA SĂRSAN²

¹Spitalul Clinic Județean Ilfov, UMF „Carol Davila”, București

²Institutul Clinic Fundeni, UMF „Carol Davila”, București

REZUMAT

Inițierea unui tratament antibiotic în practica clinică se face adesea empiric, în funcție de germenii bănuți a fi implicați, de rezistența specifică și de afectarea tipică de organ. În alte cazuri sunt necesare investigații paraclinice obișnuite sau complexe, care să permită stabilirea diagnosticului bacteriologic, monitorizarea efectului terapeutic sau toxic, a reacțiilor adverse, a comorbidităților pacientului sau a agravării acestora.

Cuvinte cheie: antibiotice, investigații paraclinice

ABSTRACT

Starting the antimicrobial therapy in clinical practice is usually done empirically, depending on the pathogenic agents supposed to be involved, the resistance and the specific organ damage. In other cases, common or complex laboratory tests are necessary, allowing the bacteriological diagnostic, monitoring the therapeutic or toxic effect, secondary effects, the co-morbidities of the patient or the aggravation of these.

Key words: antibiotics, laboratory tests

Începerea unui tratament antibiotic în practica clinică urmează de multe ori unui *diagnostic clinic*, fără să fie necesare explorări paraclinice. Terapia antibiotică empirică trebuie instituită în funcție de germenii patogeni bănuți într-o infecție dată, de rezistența specifică și antibiograma caracteristică fiecărei colectivități sau instituții de sănătate, ținându-se cont de antecedentele alergice și de starea de sarcină sau lactație ale pacienților.

În alte cazuri, diagnosticul etiologic este pus pe baza unor *investigații paraclinice obișnuite*, fără determinări bacteriologice.

În situațiile complexe, *investigații paraclinice specifice* trebuie să conducă la diagnosticul bacteriologic, ce permite atât identificarea agentului patogen, cât și sensibilitatea acestuia la diferite antibiotice, în vederea alegerii soluției optime pentru pacientul în cauză.

Diagnosticul bacteriologic este necesar când tabloul clinic nu este caracteristic pentru un agent patogen sau când există mulți agenți patogeni, fiind necesare culturi pe medii specifice, cu izolarea acestora și efectuarea antibiogramei. Se recoltează probe pentru culturi bacteriene din sânge, lichid cefalo-rahidian,

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Alice Bălăceanu, Spital Județean Ilfov, Bd. Basarabia, Nr. 49-51, București
email: alicebalaceanu@yahoo.com

spută, urină, lichid pleural, lichid de ascită, din rană, abces sau piele. Se efectuează teste serologice (VDRL, ASLO), hemograma completă, cu număr de leucocite și formula leucocitară, VSH, fibrinogen, proteina C reactivă. Se ține cont de afectarea specifică de organ (meningită, encefalită, endocardită, artrită, osteomielită). Uneori se determină testul la β -lactamază. Testul pozitiv prezice rezistența la antibiotice a diferiților agenți infecțioși: la ampicilină/amoxicilină/penicilină a *Haemophilus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catharalis*, la penicilină/carboxipeniciline a *Staphilococului* sau *enterococului* etc.

Pe de altă parte, tipul și doza de antibiotic sunt în strânsă legătură cu vârsta pacientului, cu comorbiditățile acestuia, fiind necesare atât investigații paraclinice diagnostice în cazul comorbidităților, cât și de urmărirea posibilelor reacții adverse alergice sau toxice ale antibioticelor, ce pot agrava starea pacientului. Farmacocinetica, calea de metabolizare și eliminare a antibioticelor din organism sunt și ele importante, insuficiența hepatică, renală, neurotoxicitatea, medulotoxicitatea, intoleranța făcând necesare monitorizarea paraclinică a tratamentului cu antibiotice.

Monitorizarea efectului terapeutic sau toxic al antibioticelor ține cont de farmacocinetica, timpul de înjumătățire, *t*_{max}, raportul *peak concentration/trough concentration* pentru evitarea toxicității dar asigurarea efectului bactericid (ca în cazul gentamicinei, tobramicinei, vancomicinei), legarea de proteinele plasmatic, excreția antibioticelor.

Calea de administrare a antibioticului este de asemenea importantă pentru aprecierea concentrațiilor serice ale acestuia și a perioadei optime de recoltare a probei de sânge de la ultima doză. În cazul administrării im sau iv, se recoltează sânge la 30 min-1h după ce s-a terminat administrarea antibioticului, pentru determinarea concentrației serice maxime sau la indicația laboratorului, de exemplu cu o oră înainte de următoarea doză. În cazul administrării antibioticului în perfuzie, recoltarea de sânge se efectuează din celălalt membru.

Pentru stabilirea dozei de antibiotic se are în vedere faptul că *trough concentration* trebuie să fie mai mare decât concentrația serică minim eficientă, ținându-se cont de ghidurile generale, dar mai ales de limitele de referință ale laboratorului în cauză.

Indicațiile de monitorizare a efectului terapeutic al antibioticelor sunt: simptome sau semne de toxicitate, confirmarea cauzei toxicității de organ (teste funcționale hepatice sau

renale anormale în timpul tratamentului cu antibiotice), suspiciune de necompliance din partea pacientului, spectru terapeutic îngust al antibioticului, confirmarea schemei de administrare optime și comorbidități ce afectează utilizarea antibioticelor.

Sunt necesare evaluări ale funcțiilor hepatice și renale, atât pentru depistarea comorbidităților cu ajustarea dozelor de antibiotic sau chiar contraindicarea anumitor antibiotice, cât și pentru evaluarea toxicității antibioticelor pe organe preafectate.

Evaluarea *funcției hepatice* se face prin teste de laborator (AST, ALT, fosfataza alcalină, γ GT, bilirubina, albumina, globuline, raport albumine/globuline, timp de protrombină, colesterol, alfa-fetoproteina, markeri virali hepatici), ecografie, CT, RMN, paracenteză, culturi sau chiar biopsie hepatică.

Evaluarea *funcției renale* presupune teste de laborator (uree, creatinină, acid uric, electroliți, calciu, magneziu, clearance la creatinină, sumar de urină, urocultură, probe Stansfeld/Addis), ecografie, CT, RMN, UIV sau biopsie, în funcție de patologia specifică. La vârstnici există foarte frecvent afectări renale de diverse grade, de aceea se indică determinarea ratei filtrării glomerulare, creatinina serică nefiind suficientă în estimarea funcției renale.

În final sunt necesare investigații paraclinice specifice în aprecierea severității *reacțiilor adverse* ale antibioticelor:

Peniciline: anafilaxie, nefrită interstițială (creatinina), anemie, leucopenie (hemograma), hepatita la oxacilină și nafcilină (teste funcționale hepatice), agravarea hemoragiilor la administrarea de ticarcilină, deoarece interferează cu receptorii trombocitari pentru adenozin bifosfat. Terapia prelungită, peste 2 săptămâni, cu doze mari, se monitorizează prin recoltarea hemogramei și a creatininei săptămânal.

Cefalosporine: anafilaxie, nefrită interstițială, anemie, leucopenie, colecistopatii la administrarea de ceftriaxonă (sludge biliar ecografic), coagulopatii la administrarea de cefamandol, cefmetazol, cefoperazonă, cefotetan, prin interferare cu metabolizarea factorilor coagulării dependenți de vitamina K (timpul de protrombină, INR).

Carbapenemii au aceleași reacții adverse ca și cefalosporinele. Tratamentul prelungit se monitorizează cu hemograma, creatinina și testele funcționale hepatice săptămânal.

Aminoglicozide: nefrotoxicitate reversibilă dacă este diagnosticată precoce sau ireversibilă la cei cu afecțiuni renale preexistente. Creatinina

este determinată frecvent, de cel puțin 3 ori/săptămână. Rata de administrare a aminoglicozidelor se calculează pe nomograme. Concentrația de vârf și concentrația minimă se verifică săptămânal, la 6-14 h după administrare. Ototoxicitatea se controlează prin audiogramă săptămânal. Aminoglicozidele sunt contraindicate în hepatopatiile decompensate.

Fluorochinolone. Moxifloxacină, levofloxacină, gatifloxacină determină alungirea intervalului QT și nu se administrează la cei cu tulburări electrolitice sau tulburări de conducere cardiace. Se evită administrarea concomitentă de antiaritmice de clase I și III, medicamente ce prelungesc intervalul QT sau determină bradicardie. În cazul fluorochinolonei, se face test de sarcină (fiind contraindicate), EKG, se determină electroliții serici. La vârstnici se administrează cu multă prudență.

Macrolidele, în special eritromicina, necesită teste funcționale hepatice în cazul administrării prelungite. În cazul insuficienței renale se reduc dozele.

Nitrofurantoinul nu se administrează dacă creatinina este crescută, din cauza riscului de apariție a neuropatiei.

Colistina: nefrotoxicitate, ce necesită dozarea zilnică a creatininei la începutul tratamentului și ulterior la intervale regulate. Doza de colistină se reduce în cazul insuficienței renale și se administrează numai de către persoane cu experiență.

Sulfamidele au ca reacții adverse icterul colestatic, supresia măduvei osoase, nefrita interstițială, alergii. Se urmărește sumarul de urină, având risc de cristalurie.

Cloramfenicolul determină anemie aplastică idiosincrazică și supresia măduvei osoase legată de doză. Concentrația de vârf se verifică la 3-4 zile. Hepatopatia presupune ajustarea dozelor.

Oxazolidinonele (Linezolidul) necesită, în cazul administrării prelungite, control săptămânal

al hemogramei, creatininei și teste funcționale hepatice. Are ca reacție adversă trombocitopenia și interacționează cu alte medicamente.

Daptomicina are ca reacții adverse alterarea testelor funcționale hepatice și creșterea creatinfosfokinazei, care se controlează săptămânal.

Streptogramele necesită monitorizarea testelor funcționale hepatice și ajustarea dozelor în hepatopatii, fiind metabolizate la nivel hepatic.

Tetraciclina se evită sau se administrează cu prudență în bolile hepatice.

Minociclina poate determina insuficiență hepatică. În afecțiunile renale se preferă administrarea de doxiciclină sau minociclină, dacă sunt necesare.

Nu în ultimul rând, antibioticele, ca oricare alte medicamente, *interferează cu testele de laborator* prin mecanisme farmacocinetice, farmacodinamice, farmacotoxicologice sau fizicochimice. Astfel analizele biochimice pot apărea modificate prin influențe diverse:

- Penicilina G crește numărul de eozinofile, AST, ALT, bilirubina, testul Coombs, creatinfosfokinaza, potasiul și scade hemoglobina, numărul de eritrocite, leucocite, trombocite.
- Ampicilina crește numărul de eozinofile, creatinfosfokinaza, testul Coombs, scade numărul de leucocite.
- Cefalosporinele cresc ALT, AST, fosfataza alcalină, timpul de protrombină, ureea.
- Aminoglicozidele cresc timpul de protrombină, ureea și scad colesterolul.
- Gentamicina crește ureea, acidul uric, AST, ALT, bilirubina, fosfataza alcalină. Kanamicina crește numărul de leucocite, eozinofile, AST, ALT, fosfataza alcalină, bilirubina și scade timpul de protrombină, fibrinogenul, colesterolul. □

BIBLIOGRAFIE

1. Mircea Angelescu – Terapia cu antibiotice. Editura Medicală, 1998
2. Dumitru Dobrescu, Simona Negres, Liliana Dobrescu – MEMOMED vol.2. Ghid farmacoterapic alopatic și homeopat, ed.16. Editura Minesan, 2010
3. Gopa Green, Ian Harris, Grace Lin, Kyle Moylan – Manualul de terapie medicală Washington. Editura Medicală, 2006
4. Jacques Wallach – Handbook of Interpretation of Diagnostic Tests. Editura Lippincott-Raven, 1998