

- медицине. Второе издание /Часть II: 3. Гастроэнтерология. 4. Гепатология. 5. Кишечные инфекции. – М, 2005, с. 62-63
14. Рослый О.Ф., Герасименко Т.И., Федорук А.А. Оценка энтеросорбции свинца полифепаном // Эфферентная терапия. – 2000.- Т.6, № 4., с. 69-71.
15. Шилов В.В., Лим Т.Е. Экспериментальная оценка лечебной эффективности полифепана и фитомикса при интоксикации свинцом // Эфферентная терапия. – 2004.- Т.10, № 2., с. 53-56.

ASPECTE ALE ADMINISTRĂRII ANTIBIOTICELOR ÎN CADRUL INFECȚIILOR CHIRURGICALE

Ludmila Bumacov

Catedra Farmacologie și Farmacologie Clinică

Summary

Some aspects of antibiotic administration in surgical infections

This article is a literature review of the current attitude in the prevention and treatment management with antibiotics in different surgical infections. Some aspects of surgical infections development are described. Principles of profilactic and treatment administration of antimicrobial agents are elucidated. Rational antibiotic association is recommended for the treatment and prophylaxis of surgical infections.

Rezumat

Articolul este un reviu al literaturii, dedicat problemei administrării antibioticelor cu scop profilactic și curativ, în cadrul infecției chirurgicale. Scopul lucrării a constat în elucidarea unor aspecte ale dezvoltării infecției chirurgicale, a agenților patogeni incriminați; a principiilor de administrare profilactică a antibioticelor și a principiilor de tratament cu antibiotice a diferitor infecții chirurgicale. Sunt descrise asocieri de antibiotice, raționale în tratamentul și profilaxia unor maladii chirurgicale, precum și conduita medicului în managementul infecțiilor chirurgicale.

După un secol de chirurgie aseptică și peste 50 ani de chimioterapie antimicrobiană, infecția chirurgicală rămâne în atenția specialiștilor, fiind definită ca infecție ce necesită tratament chirurgical, care s-a dezvoltat înaintea, sau ca o complicație a actului operator.

Există trei aspecte importante în debutul infecției chirurgicale: agentul infecțios, gazda susceptibilă și spațiul închis neperfuzat.

În ultimele decenii sursele de infecție s-au diversificat, agenții infecțioși și-au modificat modul de acțiune și rezistența la tratamentul antimicrobian, au apărut aspecte diferite ale infecției de spital.

Rol de agent infecțios, pot avea : *bacteriile aerobe, din care fac parte: cocii Gram-pozitivi: streptococii, care pot invada breșe mici ale pielii și se extind în spațiile conjunctive și limfatice, stafilococii, mai ales Staphylococcus aureus, care este cel mai comun patogen în infecțiile plăgilor. Altă sursă sunt cocii Gram negativi: din care gonococul cel mai frecvent este responsabil de infecțiile urogenitale; Bacilii Gram pozitivi cum este bacilul Koch produce infecții specifice; Bacilii Gram-negativi contaminanți nepatogeni, pot deveni oportuniști invadânți și chiar letali pentru o gazdă imunosupresată, cel mai frecvent produc infecții periculoase : E. coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Aerobacter.*

Bacteriile anaerobe: bacteroides și peptostreptococii sunt prezente deseori în infecțiile chirurgicale. Clostridile sunt patogeni ai țesutului ischemic. Deseori, însă, infecțiile chirurgicale, sunt polimicrobiene.

Toate tipurile de microorganisme întâlnite în patologia umană supraviețuiesc și se multiplică, în diverse rezervoare, cel mai frecvent acestea fiind constituite de bolnavii cronici și de purtătorii sănătoși. Sursa unei infecții chirurgicale poate fi exogenă sau endogenă. Uneori infecțiile sunt produse de germeni oportuniști, care în mod normal au o virulență scăzută, dar pot determina infecția atunci când apărarea gazdei este perturbată de diverse cauze.

Distrugerea integrității morfologice a epiteliiilor și mucoaselor posttraumatică, sau chirurgicală este terenul pentru o plagă contaminată cu floră microbiană exo- sau endogenă. În funcție de numărul germeilor de la nivelul plăgilor, acestea pot fi împărțite în: curate, cu o contaminare redusă, cu o contaminare importantă sau murdare.

Cele mai frecvente cauze ale infecțiilor nosocomiale, datorate scăderii capacității locale de apărare a gazdei sunt tuburile de dren, cateterele venoase sau urinare, endoprotezele respiratorii.

Agenții infecțioși se caracterizează prin patogenitate și virulență. Virulența germeului este dependentă de activitatea exo- și endotoxinelor pe care le conțin. Exotoxinele sunt structuri proteice, secretate de bacterii care-și exercită acțiunile local sau la distanță, determinând diverse tulburări generale, care domină tabloul clinic, modificările locale fiind de mai mică intensitate sau chiar lipsind.

Endotoxinele sunt lipozaharide din structura peretelui bacterian al germeilor Gram – negativi, care sunt eliberate în circulație prin distrugerea bacteriilor, provocând un răspuns inflamator de intensitate crescută al gazdei, uneori ajungând chiar până la șoc septic.

Infecția se produce odată cu colonizarea microbiană a țesuturilor de la nivelul porții de intrare, urmată de multiplicarea germeilor și diseminarea acestora în țesuturile vecine și/sau la distanță. În infecțiile determinate de asocierea de germeni aerobi și anaerobi, prin metabolismul aerob se consumă O₂, oferind un mediu prielnic de dezvoltare pentru agenții anaerobi.

Diseminarea la distanță se poate face pe cale sanguină și limfatică. Eextinderea infecției prin limfatice este apanajul, mai ales, al streptococilor și al stafilococilor; iar extinderea sanguină apare în cursul bacteremiilor și septicemiilor.

Bacteriemia este definită ca prezența germeilor în sânge, care apare spontan sau printr-o manevră provocatoare (manopere medicale sau chirurgicale) în cursul unor infecții localizate.

Septicemia reprezintă multiplicarea germeilor în sânge și eliberarea de toxine, având ca efect apariția secundară a unor focare metastatice, cu formarea unor abcese la distanță (renale, osoase, articulare etc.). Prin produșii pe care-i conțin (fibronectină, laminină) bacteriile Gram-pozitive au o capacitate crescută de aderență la endoteliu și matricea subendotelială, ceea ce reprezintă un factor favorizant pentru apariția mai frecventă a abceselor metastatice, mai ales în zonele cu inflamație preexistentă sau cu traumatisme. Se pot produce abcese metastatice în măduvă, creier, splină.

Din punct de vedere clinic, simptomele care apar în sepsis sunt febra, tahicardia, care însoțește sau precede febra și este concordantă cu aceasta. Numărul de leucocite poate să nu fie foarte modificat, în unele situații fiind chiar scăzut, datorită consumului polimorfonuclearelor.

În septicemiile cu streptococi, meningococi, Pseudomonas apar leziuni peteșiale, iar în cele cu stafilococi coagulazopozitivi, bacili coliformi, Pseudomonas, Clostridium perfringens grupa A se poate evidenția anemia hemolitică secundară (datorată enzimelor hemolitice).

Evoluția infecției este dependentă de echilibrul care se stabilește între virulența germeilor și mecanismele de apărare ale gazdei. În cazul unui organism necompromis imunologic, procesul inflamator acut apărut prin traversarea barierei epiteliale, limitează infecția la poarta de intrare. Deseori însă infecția se răspândește, sau se produce cronicizarea procesului infecțios, datorită unor caracteristici patogene aparte ale microorganismului sau unei slabe reactivități a gazdei, urmată de un catabolism foarte intens, anorexie și depunere de amiloid, care pot conduce în unele situații la exitus.

Dacă mecanismele de apărare ale gazdei sunt depășite, sau dacă apare autoagresiunea, printr-o reacție inflamatorie deosebit de intensă, apare șocul endotoxinic, adesea letal. Atunci când între mecanismele de apărare și patogenitatea microorganismului se stabilește un echilibru,

infecția intră într-un stadiu de latență rămânând localizată într-o zonă izolată a organismului (virusurile herpetice în celule ganglionare din nervii spinali sau cranieni, Mycobacterium tuberculosis în caverne sau granuloame etc.).

Pentru inițierea unui tratament optim antibacterian e necesar de a stabili un diagnostic corect. În primul rând se iau în considerare semnele clasice locale ale inflamației și semnele generale (febra, tahicardia, tahipneea, hipotensiunea, diverse tulburări cardiace, oliguria), adesea nespecifice. Febra și frisonul pot indica o stare septică, în timp ce tahicardia este semnul unei stări toxice.

Testele biologice sanguine arată frecvent o creștere a numărului leucocitelor și o migrare spre stânga a formulei leucocitare, sau o limfopenie relativă, în septicemie, pneumonia cu pneumococ, abcesele hepatice, holangite, pancreatite supurate ș.a.

Leucocitoza însoțește o infecție bacteriană acută. Cu cât este mai severă o infecție, cu atât mai mare este leucocitoza, cum ar fi în cazul unei supurații. În majoritatea infecțiilor chirurgicale leucocitoza este ușoară sau moderată. Uneori, la bătrâni, în infecțiile severe, pe durata terapiei cu antibiotice, cu unele citostatice sau imunosupresoare, globulele albe pot fi normale sau scăzute.

Leucopenia din sepsisul sever este, probabil, rezultatul epuizării rezervei leucocitare și al depresiei medulare.

Colorarea Gram și studierea la microscop a agenților patogeni sunt procedee simple, rapide și necostisitoare, care dau informații imediate și utile chirurgului.

În laboratorul de microbiologie se vor face însămânțări pe medii aerobe și anaerobe, urmate de antibiogramă. Hemocultura reprezintă metoda cea mai sigură de determinare a etiologiei infecțiilor, putând identifica microbii ce dau infecția chirurgicală.

Medicul trebuie să inițieze terapia imediat ce are opțiunea clinică pentru diagnostic, chiar dacă rezultatele ulterioare ale laboratorului vor impune modificări ale conduitei terapeutice.

Principiile de tratament în infecțiile chirurgicale includ: intervenție rapidă fără a prelungi inutil timpul operator. Tratamentul chirurgical constă din incizia tuturor țesuturilor necrozate, lezate, drenajul abscesului, îndepărtarea corpurilor străini. Fluctuența este un semn diagnostic cert dar tardiv, al unor abcese; dacă se așteaptă acest semn, apare riscul grav de sepsis. Se va evita crearea de spații moarte; evitarea suturilor tensionate; înainte de închiderea rănilor, se vor efectua irigații abundente cu soluție sterilă de Ringer lactat.

Antibioticele nu sunt necesare în infecțiile chirurgicale simple, care răspund la incizie și drenaj, cum sunt furunculele și plăgile infectate, necomplicate. Infecțiile apte să se extindă sau să persiste necesită antibiotice, alese prin antibiogramă.

Controlul infecției se efectuează prin profilaxia cu antibiotice. Folosite corect, antibioticele au un rol important în prevenirea infecțiilor postoperatorii, dar utilizarea incorectă, favorizează colonizarea cu microbi rezistenți și suprainfecția.

La pacienții chirurgicali, antibioprofilaxia se face pentru a trata plăgile contaminate, sau cu potențial de contaminare, înainte ca infecția să se producă. Se vor folosi antibiotice cu spectru adecvat bacteriilor din flora respectivă, cu timp de înjumătățire mare, într-o cură cât mai scurtă, de preferat o singură doză, a unui antibiotic de linia a doua (o cefalosporină din gen. I-II), care nu este utilizată în tratamentul infecțiilor grave. Este esențial să se ajungă la niveluri serice adecvate la momentul chirurgical, când este posibilă contaminarea. Preparatul se administrează preoperator sau în momentul inducției anestezice, doza fiind aleasă astfel, încât concentrația sanguină în momentul inciziei să fie cea optimă (bacteriostatică sau bactericidă). Este preferabil să se administreze doze mari de antibiotic intravenos, dozele putând fi repetate la nevoie. Preparatul utilizat trebuie să fie lipsit pe cât posibil de efecte secundare, de reacții alergice, toxice sau de interacțiuni cu anestezicul utilizat.

La antibioprofilaxie se recurge dacă se intenționează efectuarea unei intervenții de mai mare amploare și cu risc, precum plastiile cu materiale sintetice neresorbabile sau transplantul de organe (la care este absolut necesară terapia imunosupresoare pre- și postoperatorie).

O altă aplicație a antibioprofilaxiei o constituie pacienții malnutriți, cu tulburări circulatorii sau cu infecții preexistente în preajma câmpului operator, obezitatea, vârsta avansată, stările imunodeficitare, folosirea prelungită a corticosteroizilor, agenților citostatici.

Un mare număr de antibiotice au fost propuse pentru profilaxie și un mare număr de regimuri terapeutice s-au dovedit eficiente, de exemplu:

- În cazul chirurgiei vasculare, osteoarticulare sau plastice, se recomandă utilizarea unei cefalosporine din generația I-a sau a III-a. Aceste intervenții sunt amenințate de complicații, de aceea, se mai poate face profilaxia cu penicilină și cloxacilină. Pentru prevenirea infecției postoperatorii se mai administrează antibioticele încă 24 de ore, sau mai mult postoperator.

- În chirurgia biliară, o doză unică de cefalosporină de generația a doua este eficientă.

- În chirurgia stomacului se întâlnesc puține bacterii, exceptând bolnavii cu tumori sau care sângerează, la aceștea o doză unică de cefalosporină oferă o protecție adecvată.

- Esofagul este constant contaminat cu flora orală. La acest nivel o combinație de metronidazol cu o cefalosporină este utilă. Pentru prevenirea unei dehiscențe anastomotice a esofagului, se recomandă de a continua tratamentul antibiotic și postoperator minim 24 de ore.

- În operațiile din sfera biliară, se preferă cefalosporine de generația a III-a.

- Profilaxia cu antibiotice în chirurgia colo-rectală este un subiect controversat. Antibioticele cu spectru larg (neomicina, sulfamidele neresorbabile) se administrează concomitent cu pregătirea mecanică, pentru a scădea numărul de bacterii din colon. De asemenea, Metronidazolul se poate administra profilactic la inducție, împreună cu o cefalosporină.

- O singură doză de metronidazol este suficientă pentru terapia inflamației din apendicita acută; în apendicita acută gangrenoasă sau perforată, unde infecția plăgii are loc la aproape 40% din cazuri.

- Altă schemă pentru intervențiile pe apendice, colon sau sfera ginecologică prevede administrarea de ampicilină sau asocierea cefalosporină de generația I-a sau a II-a / aminoglicozid + clindamicină / metronidazol.

- În cazurile severe, medicamentele se folosesc pentru a trata infecții stabilizate, de aceea se recomandă asocierea unei cefalosporine cu gentamicină.

Profilaxia va fi continuată până în momentul, în care riscul de infecție a fost îndepărtat, de obicei timp de 5-7 zile, pentru a evita efectul toxic cumulativ și apariția rezistenței microbiene. De multe ori însă, chirurgul, este tentat să folosească antibioticele prea des și prea mult timp.

Tratamentul infecțiilor chirurgicale cu antibiotice. Antibioterapia a revoluționat practica medicinei, dar ea reprezintă o sabie cu două tăișuri, antibioticele alterând flora normală a pacientului. Utilizarea lor excesivă poate selecta tulpini bacteriene a căror rezistență se transmite prin plasmide. Este important de înțeles că ele reprezintă doar un adjuvant terapeutic în chirurgie. Scopul folosirii lor este, controlul sau eradicarea infecției, depistate preoperator și prevenirea infecției postoperatorii.

Principiile antibioticoterapiei:

- tratamentul antimicrobian trebuie să fie specific, orientat împotriva microorganismelor patogene, specificitatea acțiunii antibacteriene este stabilită prin identificarea agentului patogen și antibiogramă. Este de preferat să se recolteze minimum două, ideal trei hemoculturi, înaintea începerii terapiei cu antibiotice.

- În funcție de caracteristicile farmacocinetice ale antibioticului și de gravitatea bolii se stabilesc: doza, ritmul și calea de administrare. În infecțiile grave este indicată administrarea intravenoasă, în bolus sau microperfuzie, utilizând doze crescute de antibiotic. Calea intramusculară, este comodă, asigurând absorbție și trecerea rapidă în circulație a unor doze adecvate de medicamente. Dezavantajul principal este, că injectarea este dureroasă pentru multe dintre ele, existând și riscul infecțiilor, dacă nu se lucrează în condiții de sterilitate. Calea orală este utilă, atunci când se urmărește distrugerea germenilor intestinali, prin utilizarea de preparate care au absorbție redusă sau nu se absorb din intestin (neomicină, colimicină, eritromicină bază).

Este important să nu se asocieze cu alimente care îl inactivează sau îl transformă în produși toxici. Irigațiile locale se folosesc în necrozele întinse ale țesutului celular subcutanat. Aplicațiile locale (unguente etc.) sunt de ales în piodermite, escare. O cale eficace de administrare sunt instilațiile intraperitoneale, intrapleurale, intraarticulare, intratecale; instilații în cavitatea abceselor ș.a.

- Corect, dozarea se face prin stabilirea CMI (concentrația minimă inhibitorie)sau/și CMB (concentrația minimă bactericidă) a antibioticului

- Multe infecții chirurgicale sunt polimicrobiene și este necesar să se aleagă un antibiotic sau o combinație care să acopere spectrul de patogeni posibili. Se va schimba antibioticul, dacă este necesar, la sosirea rezultatelor antibiogrammei.

- Antibioticul trebuie să vină în contact cu organismul infectant (microbul). Într-o infecție acută difuză, fluxul sanguin va realiza concentrații antibiotice adecvate în focar. O celulită extensivă, cu limfangită și limfadenită, răspunde de regulă în 24 de ore la un antibiotic adecvat. Antibioticul nu poate, însă penetra prin peretele gros al unui abces, de aceea trebuie combinat cu incizia și drenajul acestuia, debridarea țesutului necrotic și îndepărtarea oricărui corp străin.

- Dozele de antibiotic trebuie crescute în situația, în care circulația este deficitară (arteriopatii, diabet zaharat, infecții osoase) pentru a obține o concentrație tisulară bactericidă. Pentru infecțiile SNC se vor alege antibiotice care dispun de capacitatea de traversare a barierei hematoencefalice.

- Raționamentul clinic este necesar în cazurile cu evoluție serioasă și rapidă, (șocul septic). Chirurgul trebuie să administreze un antibiotic eficace împotriva agentului ce ar fi putut produce infecția, chiar dacă acesta nu este precis cunoscut, tratamentul în acest caz este orientat de datele clinice (tipul infecției, germenii mai frecvent implicați în tipul respectiv de infecție, spectrul de sensibilitate antimicrobiană a acestora, concentrația pe care o poate atinge antibioticul la locul infecției, sinergismul și antagonismul microbial în infecțiile mixte).

- Chirurgul trebuie să cunoască, să prevină complicațiile toxice ale antibioticelor și să fie pregătit să le trateze. Efectele toxice se pot manifesta de la rash cutanat minor, febră medicamentoasă, tulburări gastrointestinale, și pot ajunge până la necroză tubulară renală, afectarea auzului, discrazii sanguine ireversibile sau șoc anafilactic. Se adaugă tulburări ale florei normale, la cei care primesc terapii prelungite, care permite creșterea rapidă a bacteriilor virulente și antibioticorezistente, care erau prezente, inițial, în număr mic. Dacă rezistența generală a pacientului la infecție este scăzută, o nouă infecție poate urma alterării antibiotic - induse, a florei

- Se urmăresc permanent posibilele efecte adverse ale antibioticelor, mai ales eventuale reacții adverse (menționate sau nu în antecedentele bolnavului), tulburările hepatice și/sau renale. Se va ține de asemenea cont de contraindicațiile administrării anumitor preparate antimicrobiene la vârstnici, gravide, femei care alăptează.

- Medicul nu trebuie să fie tentat să folosească antibioticele fără antibiogramă. Chirurgul poate schimba medicamentul după rezultatul testelor de laborator, care însă nu-i impun decizia, ci doar o orientează, evoluția clinică fiind cea care conduce acțiunea terapeutică. Se va lua în considerare, că patogenitatea, sinergismul și antagonismul pot fi crescute de către bacterii în diferite infecții mixte.

- Asocierea a două sau mai multe antibiotice poate avea efect aditiv (sumarea activităților), sinergic (amplificarea reciprocă a efectelor) sau antagonist (efect mai redus decât al oricăruia din antibiotice luat separat).

- Combinațiile de antibiotice se folosesc în terapia promptă a cazurilor disperate (înainte se recoltează antibiograma) și în sepsisul cu germeni Gram-negativi. Se mai indică în scopul întârzierii apariției rezistenței și în infecțiile mixte, pentru obținerea sinergismului. Pe de altă parte, existând tendința scăderii eforturilor spre diagnostic, datorită unei false senzații de siguranță, crește posibilitatea reacțiilor adverse și alergice, iar unele antibiotice se pot antagoniza între ele.

Asocierea de antibiotice este indicată în: infecțiile plurimicrobiene (gentamicină / cefalosporină + metronidazol în infecțiile mixte cu aerobi și anaerobi; penicilină + metronidazol în abcesele cu streptococi și anaerobi, etc.); infecțiile grave la pacienții cu neutropenie sau cu deficite imune la care se preferă o asociere cu spectru larg până la stabilirea exactă a agenților etiologici (cefalosporină / penicilină + aminoglicozid + metronidazol / clindamicină). Asociații de antibiotice utile, care au efect sinergic asupra aceluiași germen pot fi și ampicilină + aminoglicozid, în endocarditele cu enterococi, oxacilină + gentamicină, în infecțiile stafilococice grave; asocierea unei beta-lactamine cu un inhibitor de beta-lactamază este folosită pentru lărgirea spectrului antimicrobian și asupra germenilor care secretă beta-lactamaze (Amoxicilină, Unasyn ș.a.).

- Aminoglicozidele sunt foarte eficiente in vivo, in vitro, concentrațiile lor bactericide fiind mai mari decât la cefalosporine. Cu toată toxicitatea otică și renală, rămân agentul principal al terapiei contra Gram-negativilor. Sunt active pe stafilococi, dar nu au acțiune pe streptococi, de aceea se asociază cu ampicilina dacă se suspectează prezența lor.

- Penicilinele și aminoglicozidele sunt bactericide și combinația lor are efecte sinergice, fapt ce nu se întâmplă la asocierea unui bacteriostatic cu un bactericid. Infecțiile mixte cu enterobacterii aerobe au loc mai ales în sistemul biliar (colangite, colecistite) și dacă sunt severe, se tratează cel mai bine cu asocierea ampicilină + gentamicină (sub controlul funcției renale). Cele mai puțin severe se pot trata cu cefalosporine (cefuroxim).

Utilizarea de doze crescute de antibiotice asociate sau a unor antibiotice cu spectru foarte larg este urmată de scăderea florei microbiene proprii a tegumentelor și mucoaselor, care sunt astfel mai expuse infecțiilor cu microorganisme cu rezistență crescută (bacili Gram negativi condiționat patogeni, stafilococi, fungi) determinând suprainfecții, în special la pacienții imunodeprimați. Din aceste motive este preferabil să se utilizeze antibiotice cu spectru cât mai îngust și care să includă germenii incriminați în infecția respectivă; în cazul în care este totuși necesară administrarea de antibiotice cu spectru larg, aceasta se va menține pe o perioadă cât mai scurtă.

O mare importanță are controlul propriu-zis al infecției de spital (infecția nozocomială), de aceea se recomandă ca în fiecare spital să funcționeze o comisie de control a infecției. Fiecare clinică sau secție de chirurgie va avea procedee de control, care să impună izolarea pacienților cu infecții, pentru protecția celorlalți și a personalului. Procedeele trebuie să cuprindă instrucțiuni, cu privire la materialele contaminate cu bacterii și la limitarea extinderii infecției. Această comisie înregistrează și analizează căile de infectare, izolează bacterii cultivate de la pacienți. Calculând costul în bani și vieți, controlul infecțiilor apare ca o investiție bună.

Bibliografie

1. Jeff Powis Karen Green et.all., Antimicrobiao agents and Chemotherapy, vol.48. No. 9, 2004
2. Mendell-Douglas, principles and methods of practice of infectious diseases., ed.VI, 2005
3. Mircea Angelescu, Folosirea rațională a antibioticelor, București, 2004.
4. Белоусов. Ю, Антибактериальная химиотерапия, Москва, 2001.
5. Пол Бараш, Клиническая анестезиология, Москва, 2006.