Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

ДРУГИ ПРОЈЕКАТ
РАЗВОЈА
ЗДРАВСТВА
СРБИЈЕ

РЕПУБЛИКА СРБИЈА
ФАРМАЦЕУТСКА КОМОРА
The Pharmaceutical Chamber of Serbia

UDRUŽENJE ZA KONTINUIRANU EDUKACIJU

EDUMED

-Racionalna upotreba antibiotika-

Najbolji način borbe protiv antibiotske rezistencije

Materijal za pripremu

Prof. dr Mijomir Pelemiš
Prof. dr Milica Bajčetić
Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević
Dr Goran Vukomanović
Tatjana Milošević, dipl.farm.spec.
Dragana Rajinac,dipl.farm.spec.

April 2021

Upotreba antibiotika u skladu sa Nacionalnim vodičem dobre kliničke prakse u odraslih

Prof. dr Mijomir Pelemiš, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Rezistencija je globalni problem. Ona ne poznaje ni geografske, ni biološke granice i predstavlja značajnu pretnju javnom zdravlju. Situacija se pogoršava sa pojavom novih multirezistentnih sojeva bakterija (rezistentnih istovremeno na tri ili više grupa antibiotika). Takve bakterije mogu postati otporne i na sve dostupne antibiotike i prete da nas vrate u „pre-antibiotsku eru" kada transplantacije organa, hemoterapija malignih bolesti, intenzivna nega i druge savremene medicinske procedure nisu bile moguće.

Nepravilna i prekomerna upotreba antibiotika tokom prethodnih decenija doprinela je izrazitom porastu rezistencije bakterija i porastu učestalosti infekcija koje su njima uzrokovane. Danas se globalno registruje galopirajuća rezistencija najčešćih uzročnika bolničkih infekcija, sa više od 50% izolata rezistentnih prema antibioticima koji su tradicionalno bili korišćeni za lečenje infekcija uzrokovanih njima. Bolničke infekcije često su izazvane multirezistentnim, ekstenzivno rezistentnim ili panrezistentnim sojevima, zbog čega su terapijske opcije značajno smanjene. Imajući u vidu da se pojava novih antibiotika na tržištu ne može takmičiti sa brzinom razvoja rezistencije, racionalna primena antibiotika nameće se kao jedino rešenje. Ona ima za cilj da optimalnim izborom vrste leka, doze i dužine trajanja antibiotske terapije dovede do najboljeg kliničkog ishoda, uz minimalnu toksičnost za pacijenta, minimalan uticaj na razvoj rezistencije i smanjenje troškova lečenja.

S obzirom da se Republika Srbija se ubraja u evropske zemlje sa visokim stopama rezistencije, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije preduzelo je niz mera i aktivnosti pokretanjem Kampanje za racionalnu upotrebu antibiotika novembra 2015. godine koje su, između ostalog, rezultirale usvajanjem Nacionalnog programa za kontrolu rezistencija bakterija na antibiotike za period 2019-2021. godina. kao i objavljivanjem Nacionalnog vodiča za racionalnu upotrebu antibiotika novembra 2018. godine.

Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika pripremio je tim stručnjaka iz više oblasti medicine, upravo onih koje su ključne u pravilnoj primeni antibiotika. Ovo je prvi vodič koji je izrađen za zdravstvene radnike na svim nivoima zdravstvene zaštite i predstavlja kompilaciju najsavremenijih znanja i pristupa u lečenju bakterijskih infekcija.

Racionalna upotreba antibiotika u odraslih obavezno uključuje sledeće elemente koji moraju biti razmotreni prilikom izbora antibiotika:

- Klinički nalaz: Indikacije za primenu antibiotika treba da budu zasnovane na dokazima
- Mikrobiološki nalaz: Mikrobiologija rukovodi terapijom kada je god to moguće (npr. nivo dokaza B, stepen preporuke IIa)
- Izazivač infekcije
- Izbor pravog antibiotika: Na izbor leka utiče i glavni put izlučivanja, kao i mogućnost njegove primene u trudnoći i laktaciji
- Kombinacija antibiotika: U najvećem broju slučajeva, primenjuje se monoterapija (npr. nivo dokaza B, stepen preporuke IIb).

- Režim doziranja: Doziranje treba prilagoditi tipu i mestu infekcije. Doza bi trebalo da bude dovoljno velika da obezbedi efikasnost, a da u isto vreme na minumum svede rizik od nastanka rezistencije. Osim toga, doza treba da bude dovoljno mala da svede na minimum i toksičnost (npr. nivo dokaza C, stepen preporuke IIb)
- Način primene
- Trajanje lečenja: Trajanje primene antibiotika treba da bude što kraće (npr. nivo dokaza B, stepen preporuke IIb)
- Promena započetog lečenja: Kada se započne primena jednog antibiotika, posle 2–3 dana tj. 48 do 72 sata utvrđuje se da li postoji povoljni klinički efekat ili ne. Ako efekat ne postoji, antibiotik se mora promeniti (npr. nivo dokaza B, stepen preporuke IIa)
- Stanje bolesnika

Pored navedenog, a u cilju borbe protiv antibiotske rezistencije, neophodno je uzeti u obzir i sledeće:

- Poštovanje koncepta tzv. rezervnih antibiotika
- Primena antibiotika uskog spektra dejstva (primenjuju se antibiotici sa najužim spektrom dejstva)
- Optimalne doze i režim doziranja
- Preventivne mere protiv infekcija (npr. higijena, vakcinacija i dr.)
- Edukacija (npr. ukazivanje na opasnost od samolečenja antibioticima, smanjenje primene antibiotika u agroekonomiji)
- Razvoj novih antimikrobnih lekova.

U poslednje vreme koristi se i termin upravljanje antibioticima (antimicrobial stewardship), što podrazumeva sledeće:

- Optimalni izbor antibiotika
- Optimalna doza izabranog antibiotika
- Optimalno trajanje primene.

Drugim rečima, cilj ovih postupaka je postizanje najboljeg kliničkog ishoda u prevenciji i lečenju infekcija, uz minimalnu toksičnost za bolesnika, kao i minimalnog dejstva za nastanak rezistencije, a sve to uz prihvatljivu cenu.

Od velikog značaja za racionalnu upotrebu antibiotika jesu neželjena dejstva i interakcije do kojih može doći u toku njihove primene. Poznato je da bolesnici, naročito oni koji se leče u bolničkim uslovima, uzimaju nekoliko lekova: od 2 do 20. To najčešće zahteva priroda same bolesti (npr. hipertenzija, zastojna srčana insuficijencija, infekcija koju izaziva Helicobacter pylori i dr.) ili višestruke tegobe (npr. akutna infekcija kod hronične respiratorne insuficijencije): politerapija. Međutim, češća je polipragmazija, odnosno nesvrsishodno propisivanje većeg broja lekova. To neminovno povećava rizik od neželjenih dejstava i interakcija.

Pored toga, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti bolesnici uzimaju ne samo lekove koje im propisuje lekar nego se i sami leče, čak i lekovima koji se izdaju na recept, kao i lekovima koji se u apoteci kupuju bez recepta. Iz ovih razloga izuzetno je važno da magistri farmacije prilikom izdavanja antibiotika obrate pažnju na moguće interakcije, koje značajno mogu da utiču na postizanje optimalnih terapijskih ishoda.

Primer: Preporuke za lečenje Bakterijske pneumonije: vanbolnička pneumonija (J15)

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J15 Bakterijska pneumonija: vanbolnička pneumonija	*Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae.* Virusi kod 29% pacijenata (Parainfluenza, influenza A i B, respiratorni sincicijalni virus, adenovirus).	Odrediti CRB65 skor : (konfuzija, respiracije brže od 30 na minut, sistolni pritisak ispod 90 mmHg ili dijastolni ispod 60 mmHg, i starost preko 65 godina). Svaki od navedenih kriterijuma se boduje sa 1, a skor je jednostavan zbir. 0 – nizak rizik, 1-2 – umeren rizik i 3-4 – visok rizik od smrtnog ishoda. Ako je rizik nizak, dati ***amoksicilin***; terapija traje 5 dana ako posle 3 dana dođe do poboljšanja, a duže ako poboljšanje kasni. Kod umerenog rizika, dati ***amoksicilin + makrolid (azitromicin ili klaritromicin)***, 7-10 dana. Kod visokog rizika, dati ***amoksicilin-klavulanat (ili cefotaksim ili piperacilin-tazobaktam ili ceftarolin) + makrolid (azitromicin ili klaritromicin)***, 7-10 dana.	Ako je pacijent alergičan na penicilin, kod niskog rizika primeniti ***makrolid (azitromicin ili klaritromicin) ili tetraciklin (doksiciklin)***. Kod umerenog i visokog rizika alternativno se mogu primeniti "respiratorni" hinoloni: ***levofloksacin ili moksifloksacin***.

Rastuća rezistencija nametnula je potrebu za uspostavljanjem definisanih programa za racionalno upravljanje antibiotskom terapijom. Takvim programom u lokalnoj sredini treba da rukovodi multidisciplinarni tim sastavljen od profesionalaca sa velikim iskustvom u oblasti antimikrobne terapije, koji kroz koordinisane intervencije treba da poboljša kvalitet propisivanja i izdavanja antibiotika. Primenom preporuka iz Nacionalnog vodiča za racionalnu upotrebu antibiotika cilj je da se kroz interdisciplinarnu saradnju postigne optimalno terapijsko rešenje za svakog pacijenta i istovremeno na institucionalnom nivou utiče na smanjenje rezistencije.

Racionalna upotreba antibiotika u pedijatriji

Dr Goran Vukomanović, pedijatar, Univerzitetska dečija klinika Beograd

Sposobnost bakterija da se neometano razmnožavaju u prisustvu jednog ili više antibiotika je suština rezistenacije na antibiotike. Osnovni mehanizmi nastanka rezistencije bakterija koje uzrokuju infekcije kod dece su slični principima antibiotske rezistencije koji važe za baterijske infekcije odraslih.

Najviši stepen rezistencije, ujedno i naopasniji vid ove pojave je MULTIREZISTENCIJA - otpornost bakterije na više različitih grupa antibiotika! Nema sumnje da je neracionalna primena antibiotika kod dece glavni uzrok pojave multirezitsentnih sojeva bakterija, a one su posebno opasne (neretko i fatalne) za najosetljivije male pacijente – decu u prvim mesecima života (uključujući i prevremeno rođene bebe), pacijente koji su podrvgnuti opsežim hirurškim intervencijama, pacijente posle politrauma, kao i decu koja imaju primarni ili stečeni deficit imuniteta (imunodeficijencije).

Iako nema preciznih podataka za Srbiju, gotovo je sigurno da je najčešći uzrok pojave rezitsencije bakterija u pedijatrijskoj praksi nepotrebna (nesvrsishodna) upotreba antibiotika.

I pored činjenice da su osnovne laboratorijske analize (kompletna krvna slika, CRP, pregled urina i bris grla) dostupne najvećem broju lekara koji se bave lečenjem dece, i dalje se koriste antibiotici za lečenje VIRUSNIH infekcija, čak i onda kada NEMA ni nagoveštaja komplikacija (sekundarnih baterijskih infekcija) virusnih oboljenja!

Tako se prečesto dešava "tipski" primer nepotrebne (nesvrsishodne) primene antibiotika kod dece: **virusna** infekcija gornjih respiratornih puteva kod deteta predškolskog deteta (VIRUSNI rinofaringitis) je praćena povišenom temperaturom, curenjem nosa, a ponekad i blagom gušoboljom. Bez obzira na činjenicu je dete odličnog opšteg stanja (živahno, raspoloženo kad se temperatura normalizuje) i da je, osim hiperemije ždrela i nazalne sekrecije, fizikalni nalaz uredan, već prvog dana se prepisuje antibiotik (obično odmah amoksicilin sa klavulonskom kiselinom). Pošto za dva dana dete i dalje ima povišenu temperaturu, prekida se terapija ovim antibiotikom, pa se daje "jači" – po pravilu oralni ceflosporin treće generacije. Pošto dete i dalje febricira, tek 5. dana se radi krvna slika i CRP (C reaktivni protein) koji pokazuju da se radi o VIRUSNOJ infekciji (relativna leukopenija i normalan ili lako povišen CRP). Ipak, pošto dete i pored "jakih antibiotika" nije bolje, upućuje se u sekundarnu ili tercijernu zdravstvenu ustanovu! Sličan primer je upotreba oralnih ili parenteralnih antibiotika za lečnje herpangine (virusne upale grla), ili virusnog aftoznog stomatitisa.

U nepotrebnu primenu antibiotika spada i davanje antibiotskog sirupa kod otalgije koja je deo rinofaringita, iako se radi o afebrilnom detetu koje NEMA zapaljenje srednjeg uha, a dobro je poznato da dekongestija nazalne sluznice, uz analgetik (sa antiinflamatornim dejstvom) može pomoći detetu.

Naredni primer je **nepotrebna upotreba parenteralnih antibiotika** kada je sasvim jasno da se efekat može postići davanjem oralnih antibiotiskih preparata: kod šlolskog deteta je dijagnostikovan bakterijski tonzilitis – potvrđen brisom grla (izolovan beta hemolitički streptokok). Iako dete NE povraća, NIJE intoksicirano, NEMA odbojnost prema lekovima u formi sirupa, NIJE iz socijalnih kategorija gde postoji sumnja da se terapija neće sprovoditi, odmah se primenjuju intramuskularne injekcije penicilina.

Primer nesvrsishodne (nepotrebne) antibiotske terapije je primena oralnih antibiotika kod **asimptomatskih kliconoša.** Tako se se prepisuje oralni antibiotik širokog spektra kod "pozitivnog" brisa nosa, iako deca NEMAJU kliničke znake bakterijske infekcije (afebrilna su, odličnog opšteg stanja, aktivna, dobrog apetita…)

i NE pripadaju ugroženim grupama (primarne ili stečene imunodeficijencije, prevremeno rođene bebe…), a obično je "indikacija" za uzimanje brisa prolongrana sekrecija iz nosa koja je deo virusnih ili alergijskih rinitisa!

Sličan primer su i asimptomatske kliconoše sa nalazom beta-hemolitičkog streptokoka u grlu, kada se neretko primenjuju "serije" antibiotika iz različitih grupa, iako NEMA kliničkih znakova infekcije, a NEMA ni epidemioloških indikacija za upotrebu oralnih (ili paretnetralnih) antibiotika!

Sledeći primer je nepotrebno (nesvrsishodno) davanje oralnih antibiotika kod nekomplikovanog impetiga (kod dece koja NISU imunokompromitovana), kada se radi o površinskim lezijama kože do kojih oralni antibiotici NE mogu stići i ispoljiti željeni efekat.

Primer nepravilne upotrebe antibiotika kod dece je **empirijsko lečenje akutne upale srednjeg uha** azitromicinom kod dece koja nemaju alergije na penicilinske antibiotike. Ovo glavni uzrok ubrzanog razvoja rezistencije pneumokoka (Str. pneumoniae) na ovaj lek.

Neterapijsko davanje antibiotika od strane roditelja i dalje postoji, ali je poslednjih godina ipak značajno smanjena dostupnost antibiotika bez lekarskog recepta. Nažalost, i dalje postoji "indirektna" zloupotreba od strane roditelja koji vrše pritisak na lekare da se detetu prepiše antibiotska terapija (iako nema indikacija), a neretko se dešava da se deca vode kod dva (ili više) lekara sa ciljem da se pronađe "pravi doktor" koji će dati detetu antibiotik!

Strategija za prevenciju antibiotske rezistencije u pedijatrijskoj praksi se bitno ne razlikuje od opšte prihvaćenih principa koje je ustanoila Svetska zdravstvena organizacija, kao i vodeće pedijatrijske asocijacije:

- Promocija zaštite dece od zaraznih bolesti uključujući i bakterijske infekcije kroz poštovanje osnovnih higijenskih principa i mera.

- Promocija imunizacije dece - podizanje svesti o značaju vakcinacije kao najbolje zaštite od zaraznih bolesti, koja uključuje i prevenciju bakterijskih infekcija.

- Kontinuirana edukacija zdravstvenih radnika koji su uključeni u prevenciju i lečenje dece, sa ciljem da se razumeju principi rezistencije bakterija na antibiotike, kao i načini da se ona prevenira.

- Poštovanje nacionalnog vodiča za racionalnu upotrebu antibiotika kod dece, koga treba ustanoviti i redovno osavremenjivati i dopunjavati.

- Edukacija vaspitača, učitelja, nastavnika, kao i ostalih obrazovnih profila koji se bave podučavanjem i vaspitanjem dece u predškolskim ustanovama, osnovnim i srednim školama.

- Edukacija roditelja preko elektronskih medija, štampanih materijala i internet portala.

Racionalna upotreba antibiotika u uslovima pandemije COVID19

Prof. dr Milica Bajčetić, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

Covid 19 infekcija ustanovljena je 6. marta 2020. godine kod muškarca starog 45 godina iz Subotice. On je prvi potvrđeni slučaj koji je infekciju uneo u Srbiju iz Mađarske. Ubrzo zatim 15. marta 2020., u Srbiji je uvedeno vanredno stanje, u trenutku kada je bilo potvrdjeno 48 slučajeva Covid19 infekcije. Sa pojavom nove do sada nepoznate infekcije za koju u tom trenutku nije postojala odgovarajuća terapija pojavili su se i različiti protokoli lečenja koji su uključivali do tada poznate lekove za lečenje ebole , SARS-a i MERS-a poput favipiravira i remdesivira zatim antiretrovirusne terapije, lopenavir/ritonavir, licencirane za terapiju HIV infekcije, kao i antimalarika hridroksihlorokina i hlorokina . Osim ovih lekova, u prvi plan naročito u medijima isticana je obavezna upotreba antibiotika, azitromicina u cilju sprečavanja nastanka sekundarnih bakterijskih infekcija kao posledice virusne bolesti. Vrlo brzo krenula je promocija levofloksacina i drugih respiratornih fluorohinolona kao terapije koja nema samo antibakterijsko dejstvo već i dejstvo na sam virus Covid19. SZO je nakon sprovedenih relevantnih istraživanja objavio na svojoj web stranici da azitromicin nije lek izbora u terapiji infekcije izazvane SARS-CoV-2 virusom.

SZO, zabrinuta zbog izveštaja koji ukazujuju na narastajuću rezistenciju i neracionalnu upotrebu antibiotika sprovela je multicentrično istraživanje u državama Evrope uključujući i Srbiju sa ciljem da se utvrdi obim izdatih antibiotika u apotekama kao i indikacije za koje su ovi lekovi propisani sa posebnim akcentom na akutne respiratorne infekcije tokom jedne nedelje, u toku Covid19 pandemije. Ovo istraživanje treba da unapredi politiku i strategiju propisivanja i ojača primenu klasifikacije rezervnih antibiotika u Evropi uključujući i Srbiju.

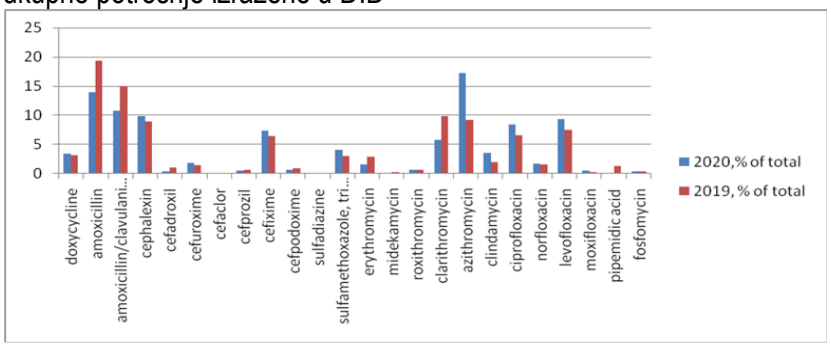
Za sprovodjenje ove studije preseka u Srbiji izabrali smo nedelju od 13. do 19. aprila kada je bio prvi pik prvog talasa infekcije u toku. U toku ove nedelje na dnevnom nivou bilo je prosečno 384 pozitivnih na Covid19, 3452 hospitalizovanih pacijenta i 126 pacijenta u proseku na respiratoru (od 120 do 138).

Informacije o izdatim antimikrobnim lekovima u svim državnim i privatnim apotekama koje imaju ugovor sa RFZO dobijene su iz nacionalnog informacionog sistema IZISa i obuhvatale su sve podatke o apotekama (da li su privatne ili državne, locirane u urbanoj ili ruralnoj sredini i ukoliko su privatne da li su samostalne ili deo lanca apoteka); zatim sve informacije o leku, broj pakovanja, jačini, datumu izdavanja kao i informacije o pacijentu, polu i uzrastu. Lekovi su kasifikovani prema ATC klasifikaciji a indikacije prema MKB 10 klasifikaciji. Kako bi imali bolji uvid upotrebe lekova tokom Covid 19 pandemije podatke za Covid nedelju tokom 2020. smo upredili sa istim periodom u neCovid nedelji 2019 godine.

U nedelji od 13. do 19. aprila 2020. godine u apotekama na teritoriji Srbije izdato je ukupno 33541 recepata antimikrobnih lekova što predstavlja svega 34% od ukupno izdatih recepta u istoj nedelji 2019 godine. Takodje je smanjen za 66 % broj pacijenata u analiziranoj nedelji 2020. u odnosu na 2019 godinu. Procenjuje se da je isti broj antibiotika izdat u apotekama bez recepta na osnovu ukupnog prometa u Covid nedelji 2020. Najveći broj antimikrobnih lekova izdat je u apotekama u privatnom vlasništvu u urbanim sredinama. Tokom ispitivanog perioda u 2020. u proseku je izdato 1.09 recepata po pacijentu, slično kao i u istom periodu 2019. kada je prosek bio 1.04. Osobama ženskog pola su češće propisivana antimikrobna sredstva tokom obe godine. Najviše recepata je izdato u apotekama odraslim pacijentima uzrasta od 19 do 65 godina tokom obe godine. Deci i adolescentima, tokom ispitivanog perioda u 2020. izdato je 16.5% od ukupnog broja izdatih lekova što je manje u odnosu na 2019. kada je procenat izdatih antimikrobnih lekova iznosio čak 33%. Deci

uzrasta od 0 do 9 godina izdato je duplo manje antimikrobnih lekova u ispitivanoj nedelji 2020. u odnosu na 2019., kada je ovoj uzrasnoj grupi izdato najviše antimikrobnih lekova čak 22,5% od ukupno izdatih lekova. Više od 65% recepata propisano je za terapiju infekcija gornjih disajnih puteva, urinarnih infekcija i kožnih infekcija u oba posmatrana perioda.

Grafikon 1 . Potrošnja antibiotika tokom Covid 2020. i ne Covid 2019. godine izražena u procentima od ukupne potrošnje izražene u DID



Na grafikonu 1. prikazana je potrošnja antibiotika za sistemsku upotrebu tokom izbarane nedelje 2020. godine obeležena plavom bojom kao i 2019. godine obeležena crvenom bojom . Na prvom mestu po potrošnji se našao azitromicin sa 17,5% od ukupne potrošnje a koja je tokom 2019. bila na trećem mestu sa 9,7%. Na drugom mestu su amoksicilin i amoksiklav sa 14% odnosno 11% udela u ukupnoj potrošnji dok je tokom 2019. ona iznosila 19% odnosno 14% od ukupne potrošnje i bila na prvom i drugom mestu u ukupnoj potrošnji 2019. Takodje je primećen i skok u potrošnje fluorohinolona naročito respiratornih poput levofloksacina. Iako je ukupna potrošnja antibiotika na recept smanjena tokom izabrane nedelje tokom Covid19 pandemije veći udeo potrošnje predstavljaju lekovi koji se nalaze pod nadzom upotrebe tj. wach kategorija u koju spadaju cefipim, azitromicin, levofloksacin i drugi fluorohinoloni . Upotreba wach klasifikovanih antibiotika poput cefiksima, azitromicina i levofloksacina iznosi u 2020. tokom pandemije Covid 19 čak 52 procenata od ukupne potrošnje. Posebno zabrinjava činjenica da je čak 75% aziromicina, 37.5% cefiksima i 28% levofloksacina tokom Covid nedelje 2020. propisano za terapiju akutnih respiratornih infekcija (J00-J06) što je u suprotnosti sa preporukama Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika iz 2018. godine. Prema preoprukama antibiotici se ne preporučuju kao lek prvog izbora, a u slučaju izolovanog bakterijskog uzročnika pomenuti lekovi nisu čak ni rezervni izbor za terapiju akutnih respiratornih infekcija. Pomenuti antibiotici a naročito azitromicin imaju povećan udeo u ukupnom prometu tokom ispitivane nedelje pa možemo pretpostaviti da su to upravo lekovi koji su najčešće izdavani bez recepta u apotekama.

Na osnovu sprovedene analize možemo zaključiti da je neophodni nadzor nad propisivanjem i generalno izdavanjem antibiotika azitromicina, levofloksacina i cefiksima u apotekama u cilju zaštite od povećnja rezistencije.

ZAKLJUČCI

Antibiotici su lekovi koji deluju isključivo na specifične strukture i metaboličke procese bakterijske ćelije. Ne postoje dokazi o antivirusnom dejstvu na SARS-CoV-2 virus.

Akutne respiratorne tegobe – infekcije ne leče se rutinski antibioticima a naročito ne lekovima poput azitromicina, cefiksima, levofloksacina i drugih fluorohinolona.

Izdavanje antibiotika bez recepta i adekvatne medicinske dokumentacije značajno će pogoršati već alarmantnu situaciju sa rezistencijom bakterija na postojeće antibiotike.

Pravilna primena antibiotika preduslov za racionalnu upotrebu

Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević, redovni professor, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet

Racionalna upotreba antibiotika je u fokusu mnogobrojnih nacionalnih i internacionalnih zdravstvenih kampanja, usled sve veće pojave bakterija rezistentnih na dejstva antibiotika, poput metilicilin-rezistentnog Staphylococcus aureus-a i enterokokusa rezistentnog na vankomicin.

Antibiotici mogu imati toksične, alergijske i biološke neželjene efekte. Većina neželjenih dejstava može se izbeći razmatranjem farmakokinetike antibiotika. Tako na primer neželjene reakcije se češće ispoljavaju kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom zato što im nije prilagođena doza, ili su neželjene reakcije posledica interakcije lekova koje se zasnivaju na indukciji ili inhibiciji izoenzima jetre. Takođe, farmakodinamički sinergizmi kroz interakcije lekova sa istim profilom neželjenih efekata mogu biti uzrok ispoljavanja neželjenih reakcija na lek.

Među antibioticima, antiviroticima i antifungalnim lekovima inhibiotre izoenzima jetre nalazimo u grupi:

- makrolida,
- fluorohinolona,
- azolnih antimikotika,
- lekova u terapiji HIV (posebno ritonavir i drugi inhibitori proteaze)
- antivirotika u terapiji hepatitisa C.

Najvažniji lekovi koji stupaju u interakcije sa njima su

- antiepileptici,
- psihotropni lekovi,
- imunosupresivi,
- antitrombotici,
- statini,
- blokatori kalcijumovih kanala
- antiaritmici (amjodaron, sotalol, digoksin)
- opioidi.

Često se pojedinačni neželjeni neželjeni efekti zasnivaju na više mehanizama. Poznato je da fluorohinoloni i makrolidi dovode do produženja QT intervala, a rizik od aritmija je povećan kada stupaju u interakcije sa drugim lekovima koji imaju istu osobinu. Tu se posebno izdvajaju antiaritmici, neuroleptici, antidepresivi, domperidon, inhibitori tirozin kinaze i metadon. Kao posledica interakcija antibiotika mogu se javiti i serotoninski sindrom i rabdomioliza. Rizik od serotoninskog sindroma je povećan kada u interakciju stupa više serotonergičnih lekova poput tramadola, antidepresiva i linezolida. Rizik od rabdomiolize je povećan kod istovremene primene statina i daptomicina ili makrolida (sa izuzetkom azitromicina). U biološke neželjene efekte se ubraja stvaranje rezistencije, ukoliko antibiotska terapija nije efikasna. Duža ili ponovljena primena antibiotika širokog spektra takođe može dovesti do klinički značajne kolonizacije gljivica koje se manifestuju oralnom kandidijazom ili vulvovaginitisom.

Većina antibiotika može izazvati gastrointestinalne poremećaje, osip i promene krvne slike poput trombopenije. Ozbiljnije neželjeno dejstvo većeg broja antibiotika je dijareja odnosno pseudomembranozni kolitis uzrokovan bakterijom Clostridium difficile. Često nije lako razgraničiti C. difficile infekciju sa kolitisom u ranoj fazi od dijareje koja ne zahteva veću pažnju. Fluorohinoloni, ampicilin, amoksicilin sa klavulanskom kiselinom, klindamicin i cefalosporini treće generacije (ceftriakson, ceftazidim, cefiksim i dr.) se dovode u vezu sa povećanim rizikom od pojave pseudomembranoznog kolitisa. Pacijentima je potrebno skrenuti pažnju da pojava dijareje nije nužno zabrinjavajuća, zato što je to često neželjeno dejstvo antibiotika koje ne zahteva obustavu primene leka. Međutim, potrebno je da se jave lekaru ukoliko dođe do pojave krvi u stolici, bolova i grčeva u abdomenu koji mogu ukazivati na prisustvo C. difficile. U cilju smanjenja učestalosti pojave dijareje, pacijentima se može savetovati primena probiotika. Najbolje je primeniti preparate koje sadrže visoke koncentracije (više od 109 jedinica koje formiraju koloniju (CFU)) veći broj sojeva i imaju modifikovano oslobađanje.

Neželjene reakcije na lek zavise od izbora antibiotika, osipi se češće javljaju kod penicilinskih i cefalosporinskih antibiotika, najčešće nisu zabrinjavajući ali oprez je potreban kod simptoma koji ukazuju na anafilaktičku reakciju. Fluorohinoloni se dovode u vezu sa tendonitisom i perifernim neuropatijama, zbog kojih Evropska agencija za lekove preporučuje ograničenu upotrebu ovih lekova u svakodnevnoj praksi. Pacijente treba savetovati da prijave pojavu bola, žarenja, trnjenja, gubitka osećaja u ekstremitetima i sl.

Kako bi se smanjila učestalost neželjenih reakcija na antibiotike, (uključujući alergijske) i pojava neželjenih ishoda interakcija sa drugim lekovima i/ili hranom, kao i pojava rezistentnih patogenih mikroorganizama, neophodna je pravilna primena antibiotika.

Pravilna primena antibiotika obuhvata:

- postojanje indikacije za primenu i izbor odgovarajućeg antibiotika
- režim doziranja i praćenje ishoda terapije
- sekvencijalnu terapiju (promenu sa parenteralne na oralnu u bolničkim uslovima)

Indikacija za primenu i izbor antibiotika

Antibiotike treba primenjivati kada je uzročnik infekcije bakterija. U kliničkoj praksi, kod infekcija koje zahvataju donje disajne puteve, često nije lako razlikovati virusne od bakterijskih izazivača. Nasuprot tome, kod infekcija urinarnog trakta, kože ili mekog tkiva, kostiju ili zglobova i unutrašnjih organa kao što su žučna kesa, slepo crevo i crevni trakt, infektivni agensi su, po pravilu, patogene bakterije. Na bakterijsku infekciju treba sumnjati kada su prisutni sledeći simptomi/znaci:

- groznica ili hipotermija,
- leukocitoza ili leukopenija,
- povećanje C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili prokalcitonina (PCT),
- lokalni znaci infekcije
- kod težih infekcija, moguća pojava sistemskih reakcija na lokalno zapaljenje (sepsa, septički šok).

Za pravilnu dijagnozu bakterijskih infekcija i izbor terapije od koristi je postojanje lokalnih i nacionalnih vodiča za racionalnu upotrebu antibiotika. Nakon postavljanja dijagnoze ili sumnje na određenu dijagnozu, bira se antibiotik na koji je patogen osetljiv, što u velikoj meri zavisi od lokalnog okruženja pacijenta.

Doza i režim doziranja antibiotika

Kada se pacijentu izdaje antibiotik na recept ili primenjuje antibiotik u bolničkim uslovima, neophodno je da se tačno navede:

- indikacija za lek,
- naziv leka,
- doza,
- interval doziranja,
- način primene,
- dužina trajanja terapije

Takođe, tokom primene antibiotika, prati se ishod terapije nakon 48 i/ili 72 sata. Odgovorom na terapiju smatra se poboljšanje kliničkih simptoma/znaka i/ili poboljšanje parametara inflamacije. Kod teških infekcija, u bolničkim uslovima, potrebno je ostvariti kliničku stabilnost koja se manifestuje sledećim karakteristikama:

- frekvenca srca ≤ 100 /min
- brzina disanja ≤ 24 /min
- sistolni krvni pritisak ≥ 90 mmHg
- telesna temperatura ≤ 37,8 ° C.
- odgovarajući unos hrane oralno ili drugim putem
- normalno stanje svesti
- odsustvo hipoksemije (tj. pO_2 ≥ 60 mmHg ili SaO_2 ≥ 90%)

U zavisnosti od mikrobioloških nalaza, odgovora na terapiju, neželjenih reakcija na lek i farmakokinetičkih aspekata poput funkcije bubrega i jetre, može doći do korekcija u dozi, intervalu doziranja, dužini trajanja terapije, pa čak i do promene antibiotika.

Za izbor pravilne doze antibiotika potrebno je poznavati farmakokinetičke i farmakodinamske karakteristike antibiotika. Farmakokinetički parametri pružaju informacije o tome da li antibiotik u pravo vreme i u dovoljnoj koncentraciji stiže na mesto infekcije i da li se tu dovoljno dugo zadržava. Farmakodinamika opisuje antimikrobna svojstva antibiotika u zavisnosti od patogena i koncentracije na mestu infekcije, uključujući neželjene efekte i interakcije. Farmakokinetika antibiotika se karakteriše parametrima resorpcije, raspodele i eliminacije čije vrednosti proizilaze iz koncentracije leka u funkciji vremena. Od farmakodinamskih karakteristika najveći značaj ima poznavanje minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) leka. Za razumevanje efekta antibiotika potrebno je zajedno razmotriti farmakokinetičke i farmakodinamičke parametre primenom farmakokinetičkog/farmakodinamičkog modela (PK/PD model). Prema PK/PD aspektima, antibiotici se mogu podeliti u tri grupe na osnovu toga kako ostvaruju efikasnost:

- važno je da maksimalna koncentracija bude iznad MIC (Cmax/MIC),
- koncetracija leka u određenom vremenskom intervalu mora biti iznad MIC (t> MIC)
- kombinacijom ova dva pristupa što podrazumeva odgovarajući odnos površine ispod krive (PIK kao meru ukupne izloženosti leku) i vremena iznad MIC (PIK24 h/MIC).

Tako na primer, baktericidna aktivnost beta-laktamskih antibiotika zavisi od vremena u toku koga je koncentracija antibiotika iznad MIC, dok efikasnost fluorohinolona, aminoglikozida i cikličnih lipopeptida zavisi od postignute koncentracije. Za većinu antibiotika, odnos ukupne izloženosti MIC (PIK24 h/MIC) je važan parametar za predviđanje efikasnosti. Poznavanje PK/PD modela za određeni antibiotik je presudno za određivanje doze i intervala doziranja, kao i za korekciju ovih parametara ukoliko dođe do promene

farmakokinetičkih parametara usled, na primer, smanjene eliminacije leka. Tako na primer, kod bubrežne insuficijencije potrebno je prilagoditi doze antibiotika koji se eliminišu primarno preko bubrega. Kod antibiotika čija efikasnost zavisi od koncentracije, najčešće je preporučeno produženje intervala doziranja, dok je kod antibiotika kod kojih efikasnost zavisi od vremena u toku kojeg su koncentracije iznad MIC najčešće preporučeno smanjenje doze uz standardne intervale doziranja. Inicijalna doza ne zavisi od funkcije bubrega, odnosno terapija antibiotikom se započinje u standardnoj dozi. Ako postoji indikacija za povećanje doze zbog povećanog volumena distribucije, na primer, u sepsi sa kapilarnim curenjem ili u hipervolemiji, pored povećanja pojedinačne doze, takođe je moguće skratiti interval doziranja. Kod beta-laktamskih antibiotika se može produžiti vreme primene. Hepatička insuficijencija ređe zahteva prilagođavanje doze pojedinačnih antibiotika i to samo onih koji se primarno eliminišu putem jetre poput klindamicina i minociklina. Prilagođavanje doze je potrebno i kod primene tetraciklina, klavulanske kiseline (sa amoksicilinom), flukloksacilina, makrolida i fluorohinolona u slučaju teške insuficijencije jetre.

Kod značajno povećane telesne mase (prekomerna težina i gojaznost), doziranje antibiotika je otežano usled povećanog volumena distribucije, odnosno zapremine u kojoj se raspodeljuju prevashodno lipofilni lekovi. Kod njih je potrebno prilagođavanje doze telesnoj masi, što se može vršiti uzimanjem u obzir ukupne telesne mase ili idealne telesne mase, prema odgovarajućoj formuli.

U vezi dužine trajanja antibiotske terapije postoje oprečna mišljenja. Jasan je trend ka smanjenju dužine trajanja terapije, što je potkrepljeno mnogobrojnim istraživanjima. Ipak, u mnogim slučajevima ne postoje pouzdani dokazi o racionalnoj dužini primene antibiotika. U svakom pojedinačnom slučaju, odluka o dužini terapije zavisi od empirijskih podataka i smernica kao i od terapijskog odgovora individualnog pacijenta.

Sekvencijalna terapija

U bolničkim uslovima, lečenje antibioticima se najčešće započinje parenteralnom primenom. Međutim, u razvijenim zdravstvenim sistemima sve je veći pritisak da se smanji parenteralna primena lekova, odnosno da se pacijentu lekovi primenjuju oralno, što je pre moguće. Kada će biti moguća zamena parenteralne primene oralnom, zavisi od kliničkog odgovora, kliničke stabilnosti pacijenta i poboljšanja parametara inflamacije. Smatra se da se najranije drugog ili trećeg dana terapije, antibiotik može davati oralno, ali ukoliko je procenjeno da je terapijski odgovor izuzetno dobar i da terapija antibioticima neće trajati duže od 5 dana, može se i odustati od uvođenja oralne terapije. Kod izbora antibiotika za oralnu primenu nakon parenteralne, važno je odabrati lek sa visokim stepenom biološke raspoloživosti.

Savetovanje pacijenata

Pre izdavanja antibiotika na recept, važno je sagledati istoriju bolesti, komorbiditete, funkciju bubrega i jetre i celokupnu terapiju pacijenta, kako bi se minimizirao rizik od neželjenih dejstava i neželjenih ishoda interakcija. Pacijente treba savetovati da antibiotik primenjuju redovno, sa punom čašom vode, u propisanoj dozi, intervalu doziranja i tokom celokupnog perioda za koji je antibiotik propisan. Važno je napomenuti da li se antibiotik uzima nezavisno od obroka ili u odsustvu hrane (1 sat pre ili 2 sata nakon obroka). Pridržavanje doziranja i intervala doziranja tokom terapije je od posebne važnosti za infekcije u teško dostupnim tkivima ili strukturama organa. Tokom primene terapije, nakon 48-72 sata treba proceniti odgovor na terapiju, razmotriti rezultate mikrobiološke analize ukoliko su dostupni, kako bi se donela odluka o nastavku, eskalaciji ili deeskalaciji propisane terapije. Uz antibiotik se može preporučiti primena probiotika. Takođe, može se savetovati ishrana koja je bogata prebioticima i probioticima. Prebiotici se mogu naći u zelenom lisnatom povrću poput spanaća, luku, belom luku i praziluku, bananama, jabukama, ječmu, zobu i sl. Probiotici se mogu naći u sirovom nepasterizovanom kiselom kupusu i jogurtu.

Kao što je već rečeno, neracionalna i nepravilna upotreba antibiotika je rastući svetski problem zbog pojave bakterija rezistentnih na antibiotike. Uloga farmaceuta ogleda se prevashodno u proveri da li je propisani antibiotik odgovarajući za pacijenta u zavisnosti od komorbiditeta i potencijala za stupanje u interakcije i da li je doza prilagođena za individualnog pacijenta. Nadalje, izuzetan značaj ima savetovanje pacijenta o pravilnom načinu primene antibiotika i podsticanje visokog stepena adherence.

Posledice nepravilne i neracionalne upotrebe antibiotika

Tatjana Milošević, dipl.farm.spec., Apoteka Melem, Šabac

Primena antibiotika u lečenju različitih bakterijskih infekcija, spasla je i spasava milione ljudskih života. Antibiotici su vrlo efikasni i bezbedni lekovi kada se primenjuju na pravilan način i samo onda kada je to medicinski opravdano.

Lečenje bakterijskih infekcija, danas, postaje sve složenije i komplikovanije s obzirom da bakterije razvijaju otpornost na antibiotike širom sveta. Pojava populacije patogenih bakterija otpornih na antibiotike koja je nastala usled prekomerne ili pogrešne upotrebe, kao i usled zloupotrebe antibiotika postala je glavni globalni zdravstveni problem.

Pod pojmom antibiotske rezistencije (ABR) podrazumeva se otpornost bakterije na delovanje antibiotika i njenu sposobnost da se neometano razmnožava u prisustvu tog antibiotika. Rezistencija bakterija na antibiotike može biti primarna (urođena) i sekundarna (mutacije gena u bakterijskom genomu, pri čemu prethodno osetljiv uzročnik postane otporan na delovanje antibiotika), odnosno ukrštena (istovremena otpornost na sve antibiotike iz iste grupe) i višestruka-multirezistencija (istovremena otpornost bakterija na različite grupe antibiotika). Danas je osnovno pitanje kako kontrolisati pojavu i širenje multirezistentnih sojeva bakterija i kako finansirati ogromne ekomske troškove vezane za ovaj problem.

"Antibiotska rezistencija je fenomen koji sam po sebi nije iznenađujući niti nov. Ipak, predstavlja novu brigu jer se akumulira i uvećava, dok istovremeno opada moć i broj mogućnosti čoveka da joj se suprotstavi."

Joshua Lederberg

Neracionalna upotreba antibiotika podrazumeva postupke koji predstavljaju rizik za nastanak bakterijske rezistencije, odnosno nesvrsishodno davanje antibiotika, nepravilnu upotrebu i zloupotrebu antibiotika.

Nesvrsishodno davanje antibiotika podrazumeva lečenje virusnih infekcija antibioticima, primnu sistemskih antibiotika kod ograničenih lokalnih infekcija (npr. impetigo) ili primenu parenteralnih antibiotika u indikacijama gde se oni mogu, bez štete za pacijenta i negativnih efekata na lečenje, uspešno zameniti oralnim formulacijama, lečenje neinfektivnih oboljenja antibioticima i pogrešnu procenu rizika od infekcije.

Nepravilna upotreba nastaje kod nepravilnog empirijskog odabira antibiotika, subdoziranja, izbora antibiotika koji nema adekvatnu bioraspoloživost (prodornost i koncentraciju) u tkivo zahvaćeno infekcijom, davanja pogrešnih kombinacija antibiotika, odabira antibiotika na osnovu krive interpretacije bakteriološkog nalaza i antibiograma, predoziranja, prekratke terapije, preduge terapije i niskog stepena adherence.

Zloupotreba antibiotika je neterapijsko davanje antibiotika. Zloupotreba antibiotika može nastati od strane lekara, farmaceuta i/ili pacijenta.

Zloupotreba antibiotika od strane lekara nastaje usled nejasne etiološke dijagnoze (nebakterijski uzrok febrilnosti), pogrešnog izbora antibiotika, propisivanja pravog leka u pogrešnoj dozi, pogrešnog uputstva za način ili dužinu primene. Greške nastaju i zbog nepoznavanja interakcija sa drugim lekovima ili hranom, neželjenih efekata i komplikacija lečenja, neadekvatno uzete anamneze, ranije terapije i neadekvatna kontrole lečenja .

Zloupotreba od strane farmaceuta podrazumeva izdavanje antibiotika bez lekarskog recepta, izostanak savetovanja pacijenta o pravilnoj primeni leka, mogućim interakcijama i neželjenim reakcijama na lek, kao i o neophodnoj dužini trajanja terapije.

Zloupotreba antibiotika od strane pacijenta podrazumeva samoinicijativno uzimanje antibiotika, nepravilno uzimanje i nekontrolisano uzimanje antibiotika.

Ne može se samo neodgovarajuća upotreba antibiotika u humanoj medicini okriviti za razvoj rezistencije. Naime, poznato je da se antibiotici često koriste kod životinja, za promociju rasta i prevenciju infekcija. Smatra se da antibiotici poboljšavaju opšte stanje životinja i povećavaju prinos proizvoda visokog kvaliteta. Jasno je da konzumiranjem animalne hrane, pre svega mesa, ljudi unose antibiotike u svoj organizam. Tako je zabeležen i prvi prenos rezistentnih sojeva bakterija sa životinja na čoveka pre više od 35 godina. Dodatno, veći deo antibiotika primenjen kod životinja, preko urina i fecesa dospeva u životnu sredinu i zagađuje vodu i zemljište, a tako i namirnice biljnog porekla.

Takođe, ne treba zaboraviti primenu antibiotika u poljoprivredi, gde se tetraciklini i streptomicin primenjuju kao pesticidi, u pojedinim delovima sveta. Sve ovo je rezlog što se i u ovim oblastima otvara pitanje racionalne primene i moguće zloupotrebe antibiotika. Ovo je jedan od glavnih razloga što savremeni pristup racionalne primene antibiotika u prvi plan nameće pristup „jedno zdravlje za sve“ koji obuhvata sve oblasti u kojima se primenjuje antibiotska terapija, uključujući humanu i animalnu medicinu, poljoprivredu i ekologiju.

Antibioticima, osim na uzročnika bolesti, delujemo i na tzv. „dobre bakterije“koje se normalno nalaze u našem organizmu (koža, digestivni trakt, urogenitalni trakt, itd.), te one postaju rezistentne na antibiotike. Takve rezistentne bakterije žive u našem organizmu i prenose se na druge ljude svakodnevnim kontaktima, u svakodnevnim situacijama. Postojanje ovih rezistentnih bakterija postaje vidljivo tek kad izazovu infekciju, bilo kod osobe koja je sama uzimala antibiotike, bilo kod osobe koja nije uzimala antibiotike, ali su joj rezistentne bakterije prenešene kontaktom sa ljudima i okruženjem. Antibiotici su jedini lekovi koji imaju efekat ne samo na pojedinca već i na čitavu zajednicu, jer se rezistentne bakterije lako šire u zajednici. Ako se antibiotici potroše na infekcije koje nisu uzrokovane bakterijama (npr. česte virusne infekcije gornjih disajnih puteva) nećemo imati te dragocene lekove na raspolaganju za bolesnike s teškim bakterijskim infekcijama. Bakterije rezistentne na sve raspoložive antibiotike su zasada retke, ali su opisane kao uzročnici bolesti.

Posledice neracionalne upotrebe antibiotika nanose štetu **pacijentu** dovodeći do toksičnosti, neadekvatnog lečenja, neprepoznavanja neželjenih efekata, subdoziranja, neprepoznavanja superinfekcije i razvoja rezistencije. Posledica neracionalne upotrebe antibiotika po **društvo** jeste razvoj rezistencije, povećanje gubitka aktivnosti postojećih antibiotika, što nameće ultimativnu neophodnost razvoja novih antibiotika. I pored velikih napora koji se ulažu u razvoj novih antibiotika, u ovom trenutku broj supstanci koje potencijalno mogu postati novi antibiotici je malo.

O tome da antibiotska rezistencija predstavlja veliki globalni problem govori činjenica da, u Indiji, na svakih devet minuta umire jedno dete od infekcije uzrokovane bakterijom rezistentnom na antibiotike. Procenjuje se da, godišnje, u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i Evropskoj Uniji (EU), 48.000 ljudi umire zbog

antibiotske rezistencije, dok globalno taj broj iznosi 700.000 ljudi. Smatra se da su navedene brojke u stvarnosti još veće, zato što ne postoji odgovarajuća regulativa koja bi omogućila da se dokumentuje svaki smrtni slučaj uzrokovan rezistencijom na antibiotike.

Antibiotska rezistencija praćena je i visokim dodatnim troškovima zdravstvenih sistema. Infekcije uzrokovane rezistentnim patogenima se leče duže i sa većim brojem antibiotika. Procenjeno je da se dužina hospitalizacije za pacijente sa infekcijama uzrokovanim rezistentnim bakterijama duplira, dok su, dodatni zdravstveni troškovi i troškovi usled smanjene produktivnosti pacijenata, u EU, procenjeni na 1,5 milijardi eura godišnje.

Pojavu i širenje rezistencije među bakterijama ne možemo sprečiti, ali ABR možemo ograničiti, usporiti, pratiti i donekle kontrolisati.

Racionalna upotreba antibiotika u Jedinicama intenzivnog lečenja

Dragana Rajinac, dipl. farm. spec., Univerzitetski klinički centar Srbije

Infekcije su česti uzrok prijema i produženog lečenja zbog komplikacija u Jedinicama intenzivnog lečenja (JIL), što je u vezi sa povećanjem morbiditeta, mortaliteta i finansijskih troškova. Infekcija ili sepsa su vodeći uzrok smrti u nekardiološkim JIL, sa stopom mortaliteta i do 60%. Pacijenti u JIL su najveći potrošači antibiotika po glavi, a studije su pokazale da je 30-60% proskripcija nepotrebno, neodgovarajuće ili suboptimalno. Epidemiološke studije su jasno pokazale da neracionalno propisivanje antibiotika vodi razvoju rezistentnih sojeva bakterija i njihovom širenju. Otežavajuća okolnost racionalnom pristupu je težina kliničke slike ovih pacijenata i strah da će doći do pogoršanja i smrti.

Suštinu racionalne upotrebe antibiotika u JIL predstavljala bi:

1. ***Brza identifikacija pacijenata sa bakterijskom infekcijom***

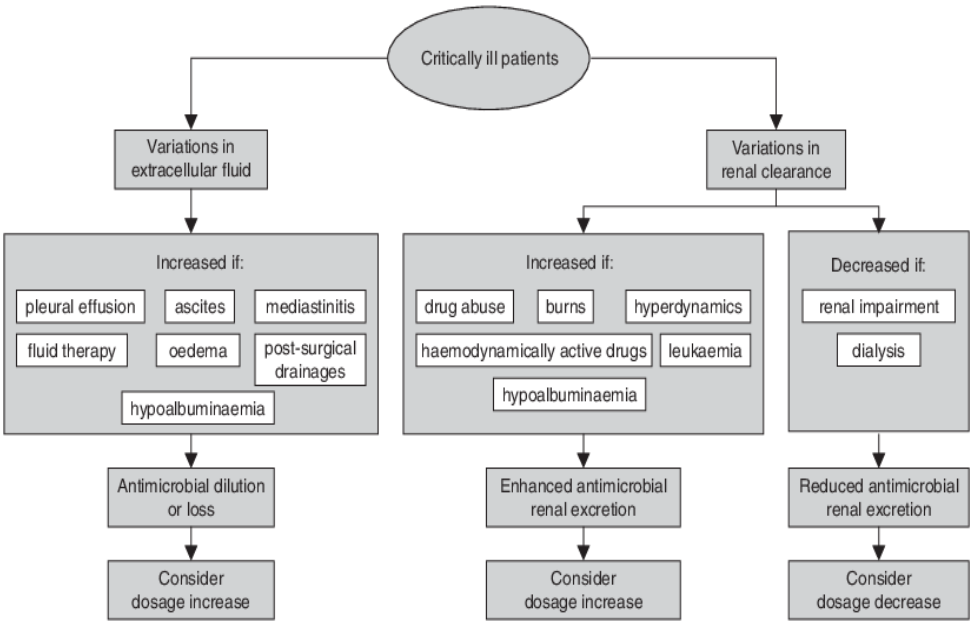
Većina objavljenih radova sugeriše da je vreme za primenu odgovarajuće antibiotske terapije od ključnog značaja za pacijente u JIL sa teškom bakterijskom infekcijom. Svaki sat odlaganja primene adekvatnog antibiotika kod septičkog šoka je povezan sa merljivim povećanjem mortaliteta. Ipak, dešava se da su kod pacijenata u JIL znaci i simptomi infekcije povezani sa neinfektivnim uzrokom i žurba u propisivanju antibiotika može značiti da neinficirani pacijent dobije nepotrebno lečenje.

2. ***Izbor inicijalne antibiotske terapije***

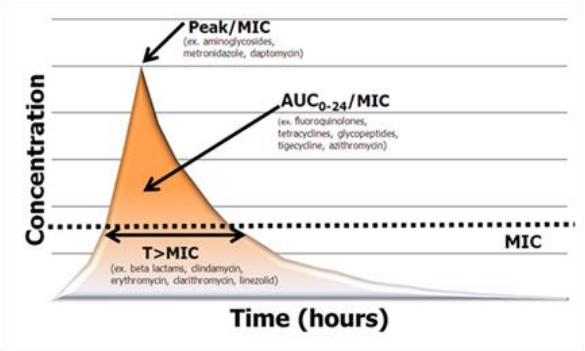
Odgovarajuća empirijska terapija je ključ za smanjenje mortaliteta kod pacijenata sa sepsom i septičkim šokom. Empirijska terapija treba da bude izabrana na osnovu podataka o lokalnoj rezistenciji patogena, potom najčešćih patogena koji se vezuju za poznato ili sumnjivo mesto infekcije i rizičnih faktora domaćina za neuobičajene ili rezistentne patogene. Pre primene antibiotika uzimaju se uzorci za kulturu. Samo pacijenti sa blagom ili umereno teškom, ranootkrivenom infekcijom i bez specifičnih rizičnih faktora (prethodna primena antibiotika, boravak u bolnici, imunosupresija, prisusutvo invazivnih katetera, multiorganska disfunkcija) mogu primiti antibiotik relativno uskog spektra, kao što je nepseudomonasni cefalosporin treće generacije, dok ostali pacijenti zahtevaju širu pokrivenost antibioticima. Za pacijente sa sepsom ili septičkim šokom preporučuje se širokospektralna terapija sa jednim ili više antibiotika iz različitih grupa. Najčešći patogeni koji izazivaju septički šok su gram-negativne bakterije, gram-pozitivne i mešani bakterijski mikroorganizmi. Kod određenih pacijenata treba razmotriti invazivnu kandidijazu, toksični šok sindrom i neuobičajene patogene. Kod pacijenata koji su u skorijoj prošlosti bili hospitalizovani mora se razmišljati o prisustvu rezistentnih bolničkih sojeva kao što su Pseudomonas, Acinetobacter ili MRSA i u skladu sa tim saznanjima izabrati odgovarajuća terapija.

3. ***Farmakokinetsko-farmakodinamski (PK-PD) optimizovana terapija***

Patofiziološke promene koje se uobičajeno javljaju kod kritično obolelih pacijenata utiču na farmakokinetiku antibiotika i menjaju njihovu koncentraciju na mestu delovanja. Koncentracija leka može biti povećana ukoliko se javi renalna i/ili hepatična insuficijencija. U tim situacijama neophodno je smanjiti dozu antibiotika, srazmerno stepenu insuficijencije.



Međutim značajno je imati u vidu da u stanjima septičkog šoka dolazi do povećanja volumena distribucije za većinu antibiotika, kao rezultat rapidnog povećanja ekstracelularne tečnosti nakon agresivne nadoknade tečnosti. To posledično vodi smanjenju koncentracije leka na mestu delovanja, čemu mogu doprineti i hipoalbuminemija i/ili povećanje klirensa usled hiperdinamskog stanja. Beta laktami i aminoglikozidi su hidrosolubilni lekovi i njihova koncentracija se značajno menja sa promenama fluidnog statusa. Za postizanje efekta neophodno je povećanje koncentracije leka. Za vremenski zavisne antibiotike, kao što su betalaktami, poznato je da njihova efikasnost zavisi od vremena tokom koga se serumska koncentracija leka nalazi iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za određeni patogen (npr. cefalosporini treba da budu 50-70% vremena u koncenetraciji 4-6 puta većoj od MIC). Kako bi se povećala njihova efikasnost potrebno je povećati dozu leka i produžiti prisustvo leka, što se postiže davanjem uvodne doze nakon koje sledi kontinuirana ili produžena infuzija. Za koncentraciono zavisne antibiotike, kao što su aminoglikozidi važno je postizanje pika koncentracije leka u serumu (Cmax/MIC ≥10). Što je patogen rezistentniji, veći mu je MIC, tako da što su zastupljeniji multirezistntni organizmi, to su potrebne veće doze lekova koje se primenjuju kako bi se osigurala što veća i/ili duža efikasna izloženost antibiotiku. Kako bi se postigla optimalna izloženost leku i izbegla toksičnost pribegava se merenju koncentracije leka u krvi, npr. za vankomicin koji ima veliki rizik od nefrotoksičnosti, a potrebno je obezbediti adekvatnu izloženost leku (*AUC/MIC≥ 400* za MIC 1mcg/ml).



4. ***Deeskalacija***

Inicijalno uvedena širokospektralna, empirijska terapija se nakon prispeća rezultata kultura analizira uz praćenje kliničke slike, laboratorijskih parametara i biomarkera (kao što su C reaktivni protein i prokalcitonin) sa ciljem da se primeni antibiotik sa užim spektrom delovanja ili da se terapija isključi ukoliko je došlo do

kliničkog poboljšanja i/ili dokaza o povlačenju infekcije. Duže davanje nego što je neophodno, posebno širokospektralnih antibiotika, ne dovodi nužno do poboljšanja odgovora pacijenta i može dovesti do neželjenih efekata (kao što je *Clostridium difficile* infekcija), do razvoja rezistentnih sojeva i većih troškova lečenja.

Literatura:

1. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika 2018. Ministarstvo zdravlja – Radna grupa za izradu vodiča dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika https://www.zdravlje.gov.rs/view_file.php?file_id=527&cache=sr
2. WHO. Global action plan (GAP) on antimicrobial resistance. http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/
3. European Commission. EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health (2017/C 212/01). https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_guidelines_prudent_use_en.pdf
4. Benichou C. Pharmacovigilance: a crucial activity. Consensus meetings on adverse drug reactions: the need for standardization and harmonization. In: Benichou C (ed). Adverse drug reactions: a practical guide to diagnosis and management. John Wiley and sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore 1994: xiii-viii
5. BNF 2016. British National Formulary (Number 71, March–September 2016). BMJ Group and Pharmaceutical Press, London 2016
6. Walger P. Rationaler Einsatz von Antibiotika. Internist 2016 · 57:551–568
7. Groendal H. Unpacking Rational Use of Antibiotics. http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1241369/FULLTEXT01.pdf
8. Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Jordi Rello, MD; John Marshall, MD; et al; International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units; JAMA. 2009;302(21):2323-2329
9. Nishkantha Arulkumaran 1, Matthew Routledge 2 3, Sanmarié Schlebusch 4 5, Jeffrey Lipman 4 6 7, Andrew Conway Morris 8 Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review; Intensive Care Med. 2020 Feb;46(2):225-235
10. Patrı´cia Moniz . Luı´s Coelho . Pedro Po´voa. Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit: The Role of Biomarkers, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics; Adv Ther (2021) 38:164–179
11. Charles-Edouard Luyt, Nicolas Bréchot, Jean-Louis Trouillet and Jean Chastre; Antibiotic stewardship in the intensive care unit; Luyt et al. Critical Care 2014, 18:480
12. Andrew Rhodes et al; Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016; Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):304-377
13. Maureen Campion, Gail Scully: Gail Scully Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation; March 2018., Journal of Intensive Care Medicine 33(6):088506661876274
14. Matthew J. Labreche,1 Christopher J. Graber,2 and Hien M. Nguyen1: Recent Updates on the Role of Pharmacokineticspharmacodynamics in Antimicrobial Susceptibility Testing as Applied to Clinical Practice; Clinical Infectious Diseases · June 2015
15. M.O. Cottaa,b,c,d,∗ , J.A. Roberts a,b,d , J. Lipmana,b: Antibiotic dose optimization in critically ill patients; Med Intensiva. 2015;39(9):563---572