

Farmaceutska usluga, preduslov za
povećanje stepena adherence kod
pacujenata na terapiji antibioticima

1. Antibiotici u terapiji čestih bakterijskih infekcija

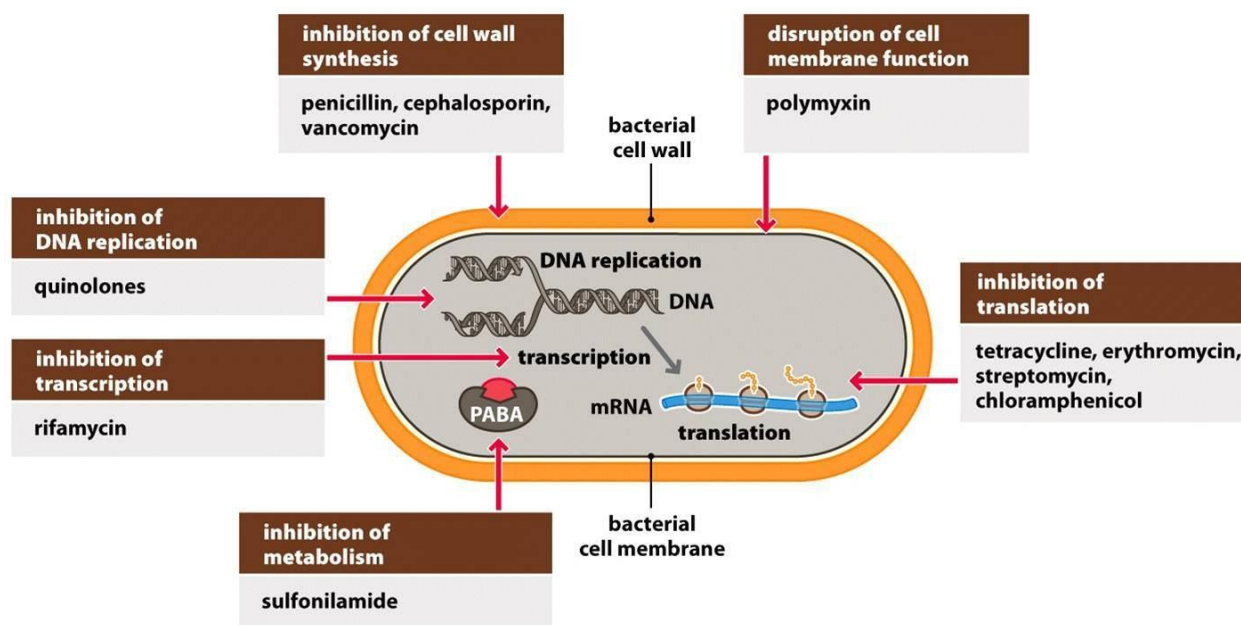
Prof. dr Nenad Ugrešić

Redovni profesor Farmakologije i Farmakoterapije, Farmaceutski fakultet, Beograd

Uvođenje antibiotika u kliničku praksu predstavlja najznačajniji događaj u farmakoterapiji XX veka.

Rodonačelnik hemioterapije Paul Erlich sve patogene koji napadaju naš organizam (bakterije, gljivice, protozoe, crve, viruse, maligne ćelije) naziva parazitima. Teorijski, idealni hemioterapeutik deluje selektivno citotoksično na parazite, a pri tome ne utiče na ćelije domaćina (početak XX veka).

Selektivnost dejstva antibiotika na patogene bakterije zasniva se na postojanju citoloških i biohemijskih razlika između ćelija mikroba i ćelija domaćina (Slika 1.).



Slika 1. Napadna mesta dejstva antibiotika na patogeni mikroorganizam

Inhibicija sinteze bakterijskog zida (npr. penicilini, cefalosporini, vankomicin)

Za razliku od humane, bakterijska ćelija, pored membrane, sa spoljašnje strane ima i zid. Zid štiti i daje čvrstinu bakteriji (unutrašnjost ćelije je pretrpana i pod većim nad pritiskom od automobilske gume). Armaturu zida čine peptidoglikani; sloj je znatno deblji i dostupniji antibioticima kod G+ nego kod G- bakterija. Zbog toga su G- bakterije slabije osetljive na ove

lekove. Antibiotici ove grupe inhibiraju unakrsno uvezivanje peptidoglikana u trodimenzionalnu strukturu. Pošto slabi armatura, popušta zid i bakterija eksplodira (osmotska liza, baktericidno dejstvo). Beta-laktamski antibiotici su najpribližniji idealnom Erlihovom hemioterapeutiku.

Proizvodnja penicilina vrtoglavo raste tokom II Svetskog rata, što je obezbedilo preživljavanje milionima ranjenika (Slika 2.). Danas se ekstenzino koriste brojne modifikacije osnovne beta-laktamske strukture.



Slika 2. Plakat iz II Svetskog rata

Vankomicin je spas kod životno ugrožavajućeg pseudomembranoznog kolitisa - bolničke infekcije izazvane neracionalnom upotrebom antibiotika, koji uništavaju odbrambenu crevnu floru. Nekontrolisano sa razvija patogena bakterija *Clostridium difficile*, čiji toksin obrće fiziološki tok vode i elektrolita.

Inhibicija sinteze proteina (napr. tetraciklini, aminoglikozidi, makrolidi)

Sinteza proteina vrši se na ribozomima. Zamislite da se preko zubaca dugačkog češlja kliže loptica za ping-pong, koja na sebi nosi veću lopticu – za tenis. Zupci češlja (informaciona RNK) predstavljaju šifru o strukturi novog proteina, koja je prepisana i ostaje trajno zapisana u DNK. Manja loptica za ping-pong čita informaciju, dok veća loptica (za tenis) formira lance proteina. Prepoznatljiva razlika između ribozoma sisara i ribozoma bakterija jeste veličina loptica – subjedinica ribozoma – kod ljudi 60+40S, kod bakterija 50+30S.

Tetraciklini: blokiraju informaciono mesto (30S) za aminokiselinu koja produžava peptidni lanac. Bakteriostatici širokog spektra; ograničena upotreba.

Aminoglikozidi: uzrokuju pogrešno klizanje 30S subjedinice po iRNK, pa ne može da se pročita informacija o ugradnji nove aminokiseline u peptidni lanac. Očekivano, ovo su bakteriostatici, ali u višim dozama su i baktericidi (nepoznat mehanizam). Beta-laktami (inhibitori ćelijskog zida) pojačavaju transport aminoglikozida u ćeliju, što značajno povećava efikasnost kombinacije kod ozbiljnih (naročito Gram-) infekcija, kao što su uporne tegobe od strane urinarnog trakta (uključujući komplikovane poremećaje kod dece) ili endokarditis. Lek izbora je amikacin.

Makrolidi: delujući na 50S subjedinicu ribozoma sprečavaju translokaciju (produženje) peptidnog lanca. Azitromicin ima dobru farmakokinetiku i postiže visoke koncentracije u tkivima, pa se može primenjivati jednom dnevno. Antibakterijski spektar pokriva peniciline, ali je širi, pa zbog efikasnosti i bezbednosti kod plućnih infekcija opravdava primenu azitromocina u lavirintu farmakoterapije COVID-19 (antibiotik nije antivirusik, sugerisan je imunomodulatorni efekt -?, ali je svakako dobar izbor zbog potencijalne sekundarne bakterijske infekcije).

Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina (hinoloni)

Hinoloni: noviji lekovi, aktivniji protiv Gram- bakterija. Blokiraju sintezu bakterijske DNK, inhibicijom giraza. Razmotani nasledni materijal bakterije (hromozom) je veći od baterije. Kako može da se upakuje kilometar konca u kutiju šibica? Prvo treba da se izvrši čvrsto spiralno uvijanje, a zatim čvrsto superuvijanje konca. Nasledne osobine bakterija upisane u umale spirale, koji treba da se razmotaju, da bi se izvršilo prepisivanje informacije, pa da se ponovo supernamotaju. Topoizomeraza II vrši supernamotavanje, a topoizomeraza IV razdvajanje DNK ćerki.

Upotreba starijih hinolona, koji postižu baktericidne koncentracije samo u urinu, ograničena je na terapiju urinarnih infekcija (uroantiseptici).

Noviji fluorohinoloni, zbog široke distribucije, postižu u tkivima visoko efektivne koncentracije, pa se koriste kao sistemski antibiotici. Preporuka: ciprofloksacin-opšti, norfloksacin-urinarni, levofloksacin – plućni antibiotik.

2. Savetovanje pacijenata na terapiji antibioticima-*standardizacija farmaceutske usluge i primena kontrolne liste*

Tatjana Milošević, dipl.farm.spec.

Apoteka Melem, Šabac

Savetovanje prilikom izdavanja ATB na lekarski recept često je od presudnog značaja za dobru adherencu, za smanjenje rizika od neželjenih reakcija i smanjenje rizika od interakcija. Na taj način se smanjuje rizik od neuspeha ATB terapije, a time se i rizik od antibiotske rezistencije (ABR) svodi na najmanju moguću meru.

Istraživanja adherence u terapiji ATB su pokazala sledeće:

- Step en adherence u terapiji ATB nije zadovoljavajući, a što je komplikovaniji režim doziranja i što je trajanje terapije duže, step en adherence je manji
- Pacijentima koji treba da koriste ATB češće od jednom dnevno i duže od tri dana je neophodna edukacija radi poboljšanja step ena adherence
- Što su pacijenti manje informisani o ATB, step en adherence je manji

Savetovanje pacijenta prilikom izdavanja antibiotika tokom 10-20 minuta značajno povećava step en adherence što je preduslov za uspeh terapije. Samo pravilnom upotrebom, antibiotike možemo sačuvati za situacije kada su nam zaista potrebni.

Pre izdavanja antibiotika potrebno je:

- Proveriti da li je pacijent alergičan na lek
- Ustanoviti da li je propisan antibiotik u skladu sa Nacionalnim vodičem dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika
- Proveriti da li je ispravan način doziranja leka na receptu
- Sagledati kompletnu terapiju koju pacijent uzima i proanalizirati moguće lek-lek interakcije (antibiotici su lekovi koji stupaju u klinički značajne interakcije)
- Sagledati da li postoje značajne interakcije propisanog antibiotika sa hranom ili alkoholom
- Ustanoviti da li propisani antibiotik ima neka neželjena dejstva na koja treba upozoriti pacijenta i da li postoji način da se ona izbegnu ili minimiziraju
- Proveriti da li je pacijentu dat savet za upotrebu probiotskog preparata

Kroz razgovor pacijentu je potrebno objasniti da nepravilna primena antibiotika vodi ka povećanju rizika od AB rezistencije.

U cilju povećanja step ena adherence ovu uslugu je potrebno standardizovati. Korišćenje ček liste za farmaceute i kontrolne liste za razgovor sa pacijentom su najbolji put ka pravilnoj primeni antibiotika.

Ček lista za farmaceuta treba da bude vodič kroz pitanja koje farmaceut treba da sagleda pre nego što počne savetovanje pacijenta.

Savetovanje pacijenta treba sprovesti kroz kontrolnu listu koja treba da nam pomogne da razgovor sa pacijentom bude efikasan i da obezbedi što viši stepen adherence.

Na kraju razgovora uvek je potrebno proveriti da li je pacijent razumeo sva uputsva koja su mu data.

Ček lista za farmaceute	
Da li je pacijent alergičan na propisani antibiotik?	
Da li je propisani antibiotik u skladu sa Nacionalnim vodičem dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika?	
Da li je doziranje leka ispravno?	
Da li antibiotik stupa u klinički značajne interakcije sa drugim lekovima koje pacijent pije?	
Da li propisani antibiotik stupa u inetakciju sa hranom ili alkoholom?	
Da li postoje neželjena dejstva leka na koje treba upozoriti pacijenta?	
Da li je pacijentu uz antibiotik propisan probiotik?	

Da li je pacijent alergičan na propisan antibiotik? (podatak je važan posebno kada je pacijentu propisan penicilinski antibiotik)

- *Apsolutna kontraindikacija za primenu penicilinskih i cefalosporinskih antibiotika je istorija anafilaktičkog šoka nakon primene penicilina, dok istorija osipa ili drugih neželjenih reakcija na koži zahteva mere opreza.*

Da li je propisani antibiotik u skladu sa Nacionalnim vodičem dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika?

- *U Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika jasno su date preporuke koje definišu, koji antibiotici su terapija prvog izbora, a koji predstavljaju alternativnu terapiju za određene dijagnoze. Farmaceut je dužan da stupa sa lekarom u komunikaciju, ako propisani antibiotik nije u skladu sa Vodičem.*

Da li je doziranje leka ispravno?

- *Pre izdavanja leka pacijentu neophodno je proveriti da li je doza koja mu je propisana u skladu sa Vodičem i sažetkom karakteristika leka, neophodno je ustanoviti da li je režim upotrebe ispravan (na koliko sati je savetovano uzimanje terapije). Svako izdavanje antibiotika treba da prati savet o dužini trajanja terapije.*

Da li antibiotik stupa u klinički značajne interakcije sa drugim lekovima koje pacijent pije?

- *Da bi upotreba antibiotika bila maksimalno efikasna i bezbedna neophodno je ustanoviti da li postoje klinički značajne interakcije propisanog antibiotika i lekova koje pacijent pije.*

Problem interakcija je od velikog značaja pa će iz tog razloga u sledećem poglavlju biti detaljno obrađen.

2.1. Klinički značajne interakcije antibiotika

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

Klinički značajne interakcije, kod kojih je smanjena efikasnost ili povećan rizik od ispoljavanja neželjenih ishoda, češće se javljaju kod pacijenata na polifarmaciji. Pojedini antibiotici mogu stupati u klinički značajne interakcije koje za posledicu mogu imati ozbiljne neželjene događaje, posebno kod pacijenata sa hroničnim komorbiditetima. Uopšteno, antibiotike možemo podeliti u tri grupe: antibiotike sa malim, srednjim ili visokim potencijalom za stupanje u klinički značajne interakcije. S obzirom na to da se klinički značajne interakcije prema mehanizmu dejstva dele na farmakodinamske i farmakokinetičke, potencijal antibiotika za stupanje u interakcije zavisi od njegovih farmakodinamskih i farmakokinetičkih karakteristika. Tako na primer, antibiotici poput klaritromicina ili rifampicina koji su inhibitori ili induktori najznačajnijeg izoenzima jetre CYP3A4, imaju mogućnost da ostvare brojne klinički značajne farmakokinetičke interakcije navedenim mehanizmom. Nasuprot tome, teikoplanin ili fosfomicin nemaju sposobnost indukcije ili inhibicije značajnijih izoenzima jetre niti podležu hepatičkom metabolizmu u značajnijom meri, te nemaju potencijal za stupanje u farmakokinetičke interakcije. Sličan pristup se može primeniti i na farmakodinamske interakcije. Antibiotici poput fluorohinolonskih i markolidnih mogu produžiti QTc interval (na elektrokardiogramu, EKG) i stupati u farmakodinamske aditivne interakcije sa drugim lekovima koji pokazuju istu karakteristiku, nasuprot tome, tetraciklini ne pokazuju veliki potencijal za stupanje u farmakodinamske interakcije. U nastavku teksta će biti obrađene najznačajnije interakcije antibiotika.

Antibiotici koji stupaju u malobrojne klinički značajne interakcije

U antibiotike koji imaju manji potencijal za stupanje u klinički značajne interakcije ubrajaju se:

- Teikoplanin
- Fosfomicin
- Karbapenemi
- Klindamicin
- Vankomicin
- Aminoglikozidi
- Penicilini
- Kolistin

Kao što je već rečeno fosfomicin i teikoplanin ne podležu značajnom hepatičkom metabolizmu i nemaju potencijal za stupanje i nisu poznate farmakodinamske interakcije.

Kao posledica klinički značajnih interakcija karbapenema mogu se javiti konvulzije (u kombinaciji sa ganciklovirom ili valganciklovirom) ili neurotoksični efekti (ciklosporin). Mehanizmi ovih interakcija nisu razjašnjeni. Treba izbegavati istovremenu primenu ganciklovira i valganciklovira sa karbapenemima dok je sa imunosupresivima potreban oprez.

Klindamicin i vankomicin mogu pojačati neuromuskularnu blokadu kada se primenjuju sa lekovima koja blokiraju nervno-mišićni sistem (vekuronijum i sl.), verovatno usled aditivne farmakodinamske interakcije. Aditivna neuromuskularna blokada se može ispoljiti i u kombinaciji magnezijumovih soli (ili visokih koncentracija magnezijuma u serumu) ili kolistimetata i aminoglikozida. Ukoliko je moguće navedene interakcije treba izbeći.

Vankomicin, aminoglikozidni antibiotici, amfotericin B i kolistimetat mogu međusobno pojačati nefrotoksični efekat, a pretpostavlja se da je mehanizam aditivna ili sinergistična nefrotoksičnost. Podaci ukazuju na povećanu učestalost bubrežne disfunkcije koja se javlja uz istovremenu upotrebu aminoglikozida i vankomicina u poređenju sa monoterapijom ovim antibioticima. Istovremena primena ciklosporina, gentamicina i linkomicina kod pacijenata sa transplantacijom bubrega pokazala je znatno veću učestalost nefrotoksičnosti nego kada je ciklosporin davan istovremeno sa ampicilinom ili ceftazidimom (67% naspram 5%). Pažljivo praćenje bubrežne funkcije pacijenta (kao i koncentracije ciklosporina i aminoglikozida u serumu) može pomoći u prevenciji neželjenih ishoda interakcije.

Diuretici petlje, cefalosporini i cisplatin mogu pojačati nefrotoksičnost i/ili ototoksičnost aminoglikozida, dok nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida. Navedeni lekovi se mogu primenjivati sa aminoglikozidima ali je potrebno učestalije praćenje nefrotoksičnosti i ototoksičnosti.

Aminoglikozidi mogu pojačati hipokalcemijski efekat derivata bisfosfonata. Praćenje serumskog kalcijuma, magnezijuma u serumu i funkcije bubrega tokom istovremene primene ovih lekova se preporučuje.

Usled klinički značajnih interakcija u koje stupaju pencilinski antibiotici, može doći do farmakodinamskog antagonizma ili reakcija preosetljivosti. Treba izbegavati istovremenu primenu penicilina i tetraciklina ili aminoglikozida zato što se može smanjiti baktericidni efekat penicilina. Ukoliko se penicilini primenjuju u kombinaciji sa varfarinom može se antagonizovati antikoagulantni efekat, dok se nasuprot tome može pojačati toksičnost metotreksata smanjenjem njegove eliminacije. Alopurinol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata na terapiji penicilinima zato što može doći do alergijskih kožnih reakcija.

Antibiotici sa „srednjim“ potencijalom za klinički značajne interakcije

U ovu grupu se ubrajaju:

- Nitrofurantoin
- Sulfametoksazol-trimetoprim
- Metronidazol
- Cefalosporini
- Tetraciklini

Pacijentima koji su na terapiji norfloksacinom ne treba uvoditi nitrofurantoin, zato što može umanjiti njegov terapijski efekat, mehanizam ove interakcije nije poznat. Neželjene posledice interakcija nitrofurantoina mogu biti methemoglobinemija i hiperkalijemija. Methemoglobinemija se češće javlja kod pacijenata na terapiji lokalnim anestheticima i kod pacijenata sa nedostatkom glukoze-6-fosfata ili idiopatskom methemoglobinemijom. Hiperkalijemija se češće sreće kada se nitrofurantoin kombinuje sa eplerenonom, iako mehanizam interakcije nije razjašnjen. U slučaju potrebe za primenom lokalnih anestetika ili eplerenona u kombinaciji sa nitrofurantoinom potrebno je pratiti ishode terapije.

Trimetoprim je supstrat za izoenzim CYP3A4 za koji su induktori, između ostalih, karbamazepin i kantarion a inhibitori sok od grejpfruta, klaritromicin i dr., dok je sulfametoksazol supstrat za izoenzim CYP2C9 čiji je inhibitor flukonazol. Sulfonamidni antibiotici mogu pojačati antikoagulantni efekat antagonista vitamina K. Trimetoprim može povećati rizik za toksičnost metotreksata i hiperkalijemijski efekat inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACEI), eplerenona i blokatora angiotenzinskih receptora. Dok mehanizam interakcije sa metotreksatom nije razjašnjen, smatra se da trimetoprim smanjuje izlučivanje kalijuma putem bubrega, delujući poput strukturno sličnog diuretika amiloridu koji štedi kalijum. Aditivni hipoglikemijski efekat sulfametoksazol može ostvariti sa oralnim hipoglikemicima, insulinom, linezolidom, selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), fluorohinolonskim antibioticima i preparatima na bazi đumbira i belog luka. Sulfonamidni antibiotici mogu pojačati nefrotoksični efekat ciklosporina. Trimetoprim može povećati serumsku koncentraciju digoksina, verovatno inhibicijom izlučivanja digoksina iz bubrega. Treba izbegavati interakcije sulfametoksazol-trimetoprima sa varfarinom/acenokumarolom, karbamazepinom, metotreksatom, fenobarbitalom i kantarionom. Kod ostalih interakcija je potrebno učestalije praćenje neželjenih ishoda.

Poznato je da istovremena primena metronidazola i alkohola može dovesti do pojave reakcije slične disulfiramskoj ali nije poznat mehanizam. Pacijente treba savetovati da ne primenjuju alkohol tokom i tri dana nakon obustave terapije metronidazolom. Kod istovremene primene metronidazola i disulfirama može doći do pojave psihoza, moguće usled toga što oba leka povećavaju koncentraciju dopamina. U kombinaciji sa mebendazolom može doći do pojave *Steven-Johnson* sindroma ali mehanizam interakcije nije jasan. Sve navedene interakcije metronidazola su kontraindikovane. Takođe, potrebno je izbegavati interakcije metronidazola sa lopinavirom/ritonavirom, acenokumarolom i varfarinom.

Ceftriakson je kontraindikovan kod novorođenčadi kojima se daju intravenske infuzije koje sadrže kalcijum. Kod istovremene primene alkohola i cefalosporina zabeležene su reakcije slične disulfiramskoj. Poznato je da je resorpcija cefuroksima i cefaleksina varijabilna i pH zavisna. Zato ove cefalosporine ne treba primenjivati kod pacijenata na terapiji H₂ antagonistima ili inhibitorima protonske pumpe (IPP), usled povišene vrednosti pH želuca. Cefaleksin može povećati toksičnost metotreksata verovatno usled inhibicije izlučivanja metformina putem bubrega. Kod istovremene primene cefalosporina i aminoglikozidnih antibiotika moguća je pojava nefrotoksičnosti i potrebno je pažljivo pratiti ishod interakcije.

Tetracikline ne treba primenjivati kod pacijenata na terapiji retinoidima (tretinoin i izotretinoin) zato što može doći do pojave pseudotumora cerebri, verovatno usled povećanja intrakranijalnog pritiska od strane oba interagujuća leka. Takođe, treba izbegavati primenu tetraciklina sa antacidima i preparatima koji sadrže dvovalentne ili trovalentne jone, koji mogu graditi helatne komplekse sa tetraciklinima i tako sprečavati njihovu resorpciju. Isto tako ne treba istovremeno primenjivati tetracikline sa alkalizirajućim agensima poput sode bikarbone jer alkalna sredina smanjuje resorpciju ovih antibiotika. Već je opisano da bakteriostatski tetraciklini mogu antagonizovati efekat baktericidnih penicilina ali postoje i oprečni podaci o uspešnoj kombinovanoj terapiji u eradikaciji bakterija koji uzrokuju gonoreju. Tetraciklin i doksiciklin su substrati za izoenzim CYP3A4 te se smatra da stupaju u interakcije sa karbamazepinom, fenobarbitalom i drugim lekovima.

Antibiotici koji stupaju u brojne klinički značajne interakcije

U ovu grupu antibiotika se ubrajaju:

- Linezolid
- Hinolonski antibiotici
- Makrolidni antibiotici

Linezolid je reverzibilan, neselektivni inhibitor monoaminoksidaze (MAOI) i može stupati u interakcije sa drugim lekovima koji imaju isti ili sličan mehanizam dejstva. Kontraindikovanom se smatra istovremena primena linezolida i pojedinih triptana (sumatriptan, rizatriptan i dr.). Takođe, oprez je potreban kod istovremene primene linezolida sa antidepresivima, opijatima, antiemeticima, antipsihoticima, metoklopramidom, i sl. Verovatni mehanizam interakcija uključuje serotonergičnu toksičnost usled uticaja MAOI na pojačano oslobađanje serotonina. Serotoninska toksičnost se može manifestovati izmenama u stanju svesti, neuromuskularnom hiperaktivnošću i sl. a može doći i do pojave neuroleptičnog malignog sindroma koji se manifestuje hipertermijom, rigidnošću mišića i autonomnom disfunkcijom. Primena MAOI može uzrokovati akumulaciju noradrenalina u adrenergičnim neuronima a primena simpatomimetika (teofilin, β₂ agonisti, nazalni dekongestivi), dopamina i levodope bi mogla osloboditi noradrenalin i dovesti do vazokonstrikcije i povišenja krvnog pritiska, zato je potreban oprez kod istovremene primene navedenih lekova. MAOI mogu potencirati hipoglikemijski efekat lekova koji se

primenjuju u terapiji dijabetesa, a aditivnim farmakodinamskim mehanizmom mogu pojačati i toksičnost litijuma, kodeina, disulfirama i dr. Kada se primenjuje linezolid u kliničkoj praksi, posebnu pažnju je potrebno obratiti kod pacijenata koji su na terapiji lekovima koji deluju na centralni nervni sistem, usled moguće pojave serotoniniskog sindroma, kao i pacijentima koji se leče od astme, hronične opstruktivne bolesti pluć (HOBP), prehlade, usled moguće hipertenzije.

Među fluorohinolonskim antibioticima, treba izdvojiti interakcije ciprofloksacina posredovane njegovom inhibicijom izoenzima CYP1A2, sa klozapinom, teofilinom, agomelatinom, erlotinibom, bromazepamom, duloksetinom, kofeinom, mirtazapinom, olanzapinom, pentoksifilinom, propranololom, roflumilastom i nikotinom. Interakcije treba pratiti sa velikim oprezom jer može biti neophodno smanjenje doza klozapina i teofilina. Nasuprot tome, ofloksacin, levofloksacin i moksifloksacin ne pokazuju metaboličku aktivnost. Svi fluorohinolonski antibiotici mogu produžiti QTc interval i stupiti u interakcije sa klozapinom, amjodaronom, hlorpromazinom, sotalolom, spironolaktonom i dr. Kao posledica interakcije mogu se javiti teške aritmije *Torsades de pointes*, koje mogu rezultirati fatalnim ishodom. Veći potencijal za QTc prolongaciju imaju levofloksacin i moksifloksacin u poređenju sa ciprofloksacinom. Hinoloni mogu stvarati helatne komplekse sa jonima, slično tetraciklinima, pa ih ne treba primenjivati istovremeno sa antacidima ili preparatima koji sadrže dvo- i trovalentne jone. Takođe, poznato je da se magnezijum može naći i u drugim lekovima, primera radi, u tabletama kvinaprila, ali očekuje se da će razdvajanje primene ovih lekova minimalizovati ovu interakciju. Hinoloni mogu pojačati hipoglikemijski efekat lekova, ali isto tako i umanjiti terapijski efekat hipoglikemika. Smatra se da u početku dolazi do stimulacije oslobađanje insulina, a da se u kasnijoj fazi terapije javlja inhibicija. Poznato je i da ciprofloksacin može pojačati toksičnost metotreksata i smanjiti resorpciju levotiroksina. Potrebno je pratiti ishode terapije kod primene navedenih lekova. Ciprofloksacinu, i drugim hinolonima, se pripisuje epileptogeni potencijal, usled inhibicije GABA-A receptora. Kod istovremene primene sa NSAID moguća je pojava konvulzija, podaci su kontradiktorni, ali se smatra da prisustvo bubrežne insuficijencije, prethodni istorija konvulzija i drugih neuroloških poremećaja povećava rizik. Slično fluorohinolonskim antibioticima, makrolidni antibiotici takođe mogu prolongirati QTc interval. U najznačajnije interakcije makrolida, navedenim mehanizmom dejstva, ubrajaju se interakcije sa amjodaronom, domperidonom, sotalolom, SSRI, levofloksacinom, olanzapinom i dr. Opisane interakcije bi trebalo izbegavati u praksi.

Eritromicin je umereni a klaritromicin snažan inhibitor izoenzima CYP3A4 i p-glikoproteina (p-gp). Posredstvom inhibicije izoenzima CYP3A4 i p-gp, eritromicin i klaritromicin stupaju u interakciju sa brojnim lekovima poput amjodarona, aprepitanta, budesonida, lovastatina, simvastatina, sirolimusa, blokatora kalcijumovih kanala, karbamazepina, dabigatrana, eplerenona, sildenafil, ciklosporina, digoksina, deksametazona, diazepama, doksazosina, erlotiniba, estrogena, izosorbid mono i dinitrata, azolnih antimikotika, loperamida, kvetiapina, risperidona, sitagliptina, kantariona, tamsulosina i dr. Potrebno je izbegavati navedene interakcije u praksi, kada god je to moguće, izborom drugog leka iz iste grupe ili izborom azitromicina koji se ne smatra inhibitorom izoenzima CYP3A4 i p-gp.

Kada se flurohinolonski ili makrolidni antibiotici uvode u terapiju, posebnu pažnju treba obratiti kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, srčanom insuficijencijom ili HOBP usled mogućih kontraindikovanih interakcija. Dodatno kod primene hinolona, pacijenti sa bolom, dispepsijom i dijabetesom mogu biti u riziku od neželjenih ishoda interakcija dok kod primene makrolida pažnju treba posvetiti pacijentima sa shizofrenijom, dislipidemijom, gljivičnim infekcijama, drugim kardiovaskularnim bolestima, benignom hiperplazijom prostate i migrenom.

MAKROLIDNI ANTIBIOTICI	- brojne klinički značajne interakcije
Eritromicin, klaritromicin (inhibicija CYP 3A4)	izbegavati kombinovanje sa amjodaronom, budesonidom, lovastatinom, simvastatinom, blokatorima kalcijumovih kanala, karbamazepinom, dabigatranom, eplerenonom, sildenafilom, ciklosporinom, digoksinom, deksametazonom, diazepamom, doksazosinom, estrogenima, izosorbid mono i dinitratom, azolnim antimikoticima, loperamidom, kvetiapiinom, risperidonom, sitagliptinom, kantarionom, tamsulosinom
Makrolidi (produženje QT intervala)	Ne kombinovati sa amjodaronom, domperidonom, sotalolom, SSRI, levofloksacinom, olanzapinom
Moguća rešenja: u konsultaciji sa lekarom zameniti neki od ovih lekova lekom iz iste grupe ili zameniti antibiotik azitromicinom koji ne inhibira CYP 3A4	

FLUOROHINOLONI	- brojne klinički značajne interakcije
Ciprofloksacin (inhibicija CYP1A2)	sa klozapinom, teofilinom, agomelatinom, erlotinibom, bromazepamom, duloksetinom, kofeinom, mirtazapinom, olanzapinom, pentoksifilinom, propranololom, roflumilastom i nikotinom.
Moguća rešenja: u konsultaciji sa lekarom zameniti ciprofloksacin ofloksacinom, levofloksacinom ili moksifloksacinom	
Svi hinoloni (produženje QT intervala)	nikako ne kombinovati sa klozapinom, amjodaronom, hlorpromazinom, sotalolom, spironolaktonom
Svi hinoloni (helatni kompleksi sa jonima)	ne treba primenjivati istovremeno sa antacidima ili preparatima koji sadrže dvo- i trovalentne jone.

CEFALOSPORINI	srednji potencijal klinički značajnih interakcija
Cephalosporin +aminoglikozidi	nefrotoksičnost
Cefaleksin +metotreksat	Povećana toksičnost metotreksata
Cefuroksim I cefaleksin	ne primenjivati sa H2 blokatorima i IPP
TETRACIKLINI	srednji potencijal klinički značajnih interakcija
Tetraciklini	ne primenjivati sa tretinoinom I izotretinoinom, antacidima i preparatima koji sadrže dvovalentne ili trovalentne jone, sa alkalizirajućim agensima (soda bikarbona), karbamazepinom, fenobarbitalom
METRONIDAZOL	srednji potencijal klinički značajnih interakcija
Metronidazol	ne kombinovati sa alkoholom, disulfiramom, mebendazolom, lopinavirom/ritonavirovom, acenokumarolom i varfarinom.
SULFAMETOKSAZOL-TRIMETOPRIM	srednji potencijal klinički značajnih interakcija

Sulfametoksazol-trimetoprim	ne kombinovati sa antagonistima vitamina K, metotreksatom, ACE inhibitorima, eplerenonom i blokatorima angiotenzinskih receptora, varfarinom/acenokumarolom, karbamazepinom, metotreksatom, fenobarbitalom i kantarionom.
-----------------------------	---

2.2. Interakcije propisanog antibiotika sa hranom ili alkoholom

Sonja Stojiljković, dipl.farm.spec.

Apoteka Farmakom, Beograd

2.2.1 Interakcije ATB sa alkoholom

Alkohol ne sme da se unosi tokom i 48h nakon terapije **metronidazolom (i tinidazolom)**, jer se mogu javiti veoma neprijatne neželjene reakcije – mučnina, povraćanje, aritmije, glavobolja, bol u stomaku, naleti vrućine.

Alkohol pojačava uticaj ATB iz grupe **trigonika** na upravljanje motornim vozilima, pa istovremenu primenu treba izbegavati.

Umeren unos alkohola ne dovodi do klinički značajnih interakcija sa ostalim antibioticima. Međutim, unos **više od 14 jedinica alkohola nedeljno** može umanjiti efikasnost ili pojačati neželjene reakcije **kotrimoksazola, doksiciklina, eritromicina i linezolida**.

2.2.2 Interakcije ATB sa hranom

Hrana može uticati na resorpciju antibiotika. U zavisnosti od vrste antibiotika ona može smanjiti ili povećati njegovu resorpciju. Pacijentu treba objasniti kako da primenjuje lek u odnosu na obrok, jer to može uticati i na smanjenje nekih neželjenih reakcija koje se mogu javiti usled primene leka.

PENICILINI

Ampicilin	<i>Ampicilin</i> [®] caps. <i>Pentrexyl</i> [®] caps.	500 mg 500 mg	1 h pre jela ili 2 h posle jela
Amoksicilin	<i>Amoksicilin</i> [®] caps. <i>Sinacilin</i> [®] caps. <i>Ospamox</i> [®] DT disp. tbl.	250 i 500 mg 250 i 500 mg 500 i 1000 mg	Hrana ne utiče na dejstvo
Fenoksimetil penicilin	<i>Cliacil</i> [®] tbl.	600.000 ij 1.200.000 ij	1 h pre jela ili 2 h posle jela

PENICILINI + inhibitori β-laktamaze

Amoksicilin + klavulanska kiselina	<i>Amoksiklav</i> [®] tbl.	500 + 125 mg 875 + 125 mg	Neposredno pred obrok (hrana poboljšava apsorpciju i smanjuje
	<i>Augmentin</i> [®] tbl.	875 + 125 mg	

	<i>Panklav</i> [®] tbl.	250 + 125 mg 500 + 125 mg 875 + 125 mg	se verovatnoća javljanja mučnine)
--	----------------------------------	--	--------------------------------------

CEFALOSPORINI

Cefaleksin	<i>Cefaleksin</i> [®] caps. <i>Palitrex</i> [®] caps.	250 i 500 mg 250 i 500 mg	Neposredno pred obrok
Cefadroksil	<i>Valdocef</i> [®] caps, sirup	500 mg	Hrana ne utiče na dejstvo
Cefaklor	<i>Cefaklor</i> [®] caps, sirup <i>Alfacet</i> [®] caps, sirup	250 i 500 mg	Hrana ne utiče na dejstvo
Cefiksim	<i>Pancef</i> [®] tbl.	400 mg	Hrana ne utiče na dejstvo
Cefprozil	<i>Cefzil</i> [®] tbl.	500 mg	Hrana ne utiče na dejstvo
Cefuroksim	<i>Aksef</i> [®] tbl. <i>Zinnat</i> [®] tbl, sirup	500 mg 500 mg	Odmah posle obroka , hrana poboljšava apsorpciju

MAKROLIDI

Azitromicin	<i>Azitromicin</i> [®] f tbl. <i>Hemomycin</i> [®] caps. <i>Sumamed</i> [®] caps. <i>Sumamed</i> [®] f tbl.	250 i 500 mg 250 i 500 mg 250 mg 125 i 500 mg	Kapsule: 1h pre jela ili 2h nakon jela; Mleko, ml. proizvodi, Ca, Mg, Fe se smeju piti 1h nakon leka. Film tablete pre ili posle jela - svejedno
Eritromicin	<i>Eritromicin</i> [®] tbl.	250 i 500 mg	Uz obrok
Midekamicin	<i>Macropen</i> [®] tbl, sirup	400 mg	15 min pre jela
Roksitromicin	<i>Roksimisan</i> [®] tbl.	150 mg	15 min pre jela
Klaritromicin	<i>Fromilid</i> [®] tbl. <i>Fromilid UNO</i> [®] tbl. <i>Klacid</i> [®] tbl. <i>Klacid MR</i> [®] tbl. <i>Zymbactar</i> [®] tbl.	500 mg 500 mg 500 mg 500 mg 250 i 500 mg	Hrana ne utiče na apsorpciju, ali se u SmPC formulacija sa modifikovanim oslobađanjem preporučuje uzimanje uz obrok.

FLUOROHINOLONI

Ciprofloksacin	<i>Ciprofloksacin</i> [®] tbl. <i>Ciprocinal</i> [®] tbl. <i>Citeral</i> [®] tbl. <i>Marocen</i> [®] tbl.	250 i 500 mg 250 i 500 mg 250 i 500 mg 250 i 500 mg	30 minuta pre jela ili 2 h posle jela; Mleko, ml. proizvodi, Ca, Mg, Fe se smeju piti 2h nakon leka
Levofloksacin	<i>Lofocin</i> [®] tbl. <i>Levomax</i> [®] tbl. <i>Levoxa</i> [®] tbl. <i>Forteca</i> [®] tbl. <i>Leflogal</i> [®] tbl.	250 i 500 mg 250 i 500 mg 250 i 500 mg 250 i 500 mg 250 i 500 mg	Može pre ili posle jela. Mleko, ml. proizvodi, Ca, Mg, Fe se smeju piti 2h nakon leka

Moksifloksacin	<i>Elfonis</i> [®] tbl.	400 mg	Može pre ili posle jela. Mleko, ml. proizvodi, Ca, Mg, Fe se smeju piti 2h nakon leka
Norfloksacin	<i>Nolicin</i> [®] tbl.	400 mg	30 minuta pre jela ili 2 h posle jela; Mleko, ml. proizvodi, Ca, Mg, Fe se smeju piti 2h nakon leka
	<i>Uricin</i> [®] tbl.	400 mg	

TETRACIKLINI

Doksiciklin	<i>Doksiciklin</i> [®] caps.	100 mg	Uz obrok, zbog mogućih gastričnih tegoba
	<i>Dovicin</i> [®] caps.	100 mg	
	<i>Vibramycin D</i> [®] disp. Tbl.	100 mg	
Tetraciklin	<i>Amracin</i> [®] caps.	500 mg	1 h pre jela ili 2 h posle jela. Mleko, Ca, Mg, Fe se smeju piti 2h nakon leka

LINKOZAMIDI

Klindamicin	<i>Clindamycin-MIP</i> [®] tbl.	300 I 600 mg	Hrana ne utiče na apsorpciju. Popiti sa punom čašom vode , da se izbegne iritacija jednjaka.
-------------	--	--------------	---

SULFONAMIDI

Sulfametoksazol + trimetoprim	<i>Bactrim</i> [®] tbl.	400 + 80 mg	Posle jela
-------------------------------	----------------------------------	-------------	-------------------

Sva uputstva treba da budu jasna i nedvosmislena, a farmaceut treba da se uveri da je pacijent razumeo uputstva.

2.3. Da li postoje neželjena dejstva leka na koje treba upozoriti pacijenta?

Upotrebom antibiotika mogu se javiti neželjena dejstva, koja su veoma često razlog prevremenog prestanka uzimanja terapije. Pacijentu je neophodno objasniti da se neki od ovih efekata mogu izbeći pravilnom upotrebom leka.

NEŽELJENE REAKCIJE ANTIBIOTIKA

Antibiotici	Kontraindikacije	Najčešće neželjene reakcije	Izbegavanje neželjenih reakcija
<u>FLUOROHINOLONI</u>	Preosetljivost na fluorohinolonske antibiotike, epilepsija, deca, trudnoća, dojenje	Mučnina, dijareja, gljivične superinfekcije, porast enzima jetre, smanjena sposobnost upravljanja vozilom, fotosenzitivne reakcije	Uzimanje leka uz obrok, zaštita od sunca, oprez u vožnji, upotreba probiotika
<u>MAKROLIDI</u>	Preosetljivost na makrolidne antibiotike, ventrikularne aritmije, hipokalijemija	Dijareja, dispepsija, mučnina, povraćanje, glavobolja, promena ukusa	Upotreba probiotika
<u>TETRACIKLINI</u>	Preosetljivost na tetracikline, opstruktivni poremećaji jednjaka, trudnoća, dojenje, deca ispod 8 godina	Hipersenzitivnost, glavobolja, mučnina, povraćanje, fotosenzitivne reakcije	Upotreba probiotika, doksiciklin primeniti uz obrok, zaštita od sunca
<u>CEFALOSPORINI</u>	Preosetljivost na cefalosporine	Hipersenzitivnost, dijareja, mučnina, povraćanje	Uzimanje leka uz obrok, upotreba probiotika
<u>PENICILINI</u>	Preosetljivost na penicilin	Hipersenzitivnost, dijareja, mučnina, povraćanje	Uzimanje leka uz obrok, upotreba probiotika
<u>KOTRIMOKSAZOL-SULFAMETOPRIM</u>	Preosetljivost na kotrimoksazol-sulfametoprim,	Kristalizacija u bubrezima, mučnina, povraćanje, proliv	Unos 2l tečnosti dnevno, UV zaštita
<u>METRONIDAZOL</u>	Preosetljivost na metronidazol, istovremena upotreba sa alkoholom ili disulfiramom, trudnoća, dojenje	Boji urin mrko – bezazlena reakcija, promena čula ukusa – metalni ukus, mučnina, povraćanje, proliv, uticaj na psiho-motorne sposobnosti.	Upotreba probiotika, izbegavati upravljanje vozilima
<u>RIFAMPICIN</u>	Preosetljivost na rifampicin, žutica, trudnoća, dojenje	Boji urin crveno– bezazlena reakcija, hepatotoksičnost, smanjuje efikasnost oralnih kontraceptiva	Nehormonske metode kontracepcije
<u>NITROFURANTOIN</u>	Preosetljivost na naitrofurantoin, novorođenčad ispod 3 meseca	Boji urin žuto– bezazlena reakcija, mučnina, vrtoglavica, pospanost	Izbegavati upravljanje vozilima, uzimati uz obrok, upotreba probiotika
<u>AMINOGLIKOZIDI</u>	Oboljenja bubrega, oboljenja srednjeg uha	Nefrotoksičnost, oštećenje sluha, poremećaji ravnoteže	Upotreba probiotika
<u>KLINDAMICIN</u>	Preosetljivost na klindamicin, Parkinsonova bolest, Myastenia gravis,	Dijareja povezana sa Clostridijom difficile, vrtoglavica, pospanost	Upotreba probiotika, izbegavati upravljanje vozilima

3. Intervencije farmaceuta u cilju povećanja stepena adherence kod pacijenata na terapiji antibioticima

Nikolina Skorupan, dipl. farm. spec.

Apoteka Benu, Apatin, AU BENU

Istraživanja su pokazala da pacijenti koji su dobro upoznati sa svojim zdravstvenim problemom imaju veći stepen adherence. Takođe je pokazano da saveti farmaceuta, prilikom izdavanja antibiotika u apoteci, značajno povećavaju stepen adherence, što je jedan od preduslova za smanjenje rezistencije na antibiotike.

O čemu sve farmaceut treba da razgovara sa pacijentom prilikom izdavanja antibiotika?

O režimu doziranja

- *Kada izađe iz apoteke pacijent treba da zna:*
 - *u koje vreme koristi antibiotik,*
 - *koliko vremena treba da prođe između dve doze leka,*
 - *na koji način primenjuje lek*

O dužini trajanja terapije

- *Potrebno je naglasiti da antibiotik treba da pije tačno onoliko dana koliko je lekar propisao, čak i ako se simptomi bolesti u potpunosti povuku pre završetka terapije*

O primeni antibiotika sa hranom ili odvojeno od obroka

- *Ukoliko bi pacijent popio doksiciklin na prazan stomak, velika je verovatnoća da bi imao izražene gastrične tegobe, zbog kojih bi samoinicijativno prekinuo terapiju*

O važnosti da lek uzima tačno po uputstvu lekara ili farmaceuta?

- *Svako samoinicijativno odstupanje od propisanog/preporučenog načina primene antibiotika povećava rizik od razvoja rezistencije.*

O očekivanim neželjenim reakcijama na lek.

- *Pacijentu ne treba nabrojati sve potencijalne NRL, ali je potrebno upozoriti na one verovatne i objasniti kako da se ponaša u slučaju da se one ispolje. Npr. pri izdavanju kotrimoksazola, naglasiti da pacijentu da unosi bar 2 l tečnosti dnevno i da izbegava primenu vitamina C, kako bi se izbeglo stvaranje kristalića u mokraćnim putevima. Upozoriti da se ne izlaže direktno sunčevim zracima, zbog mogućih reakcija na koži.*

O uticaju alkohola na dejstvo antibiotika

- *Ukoliko lek stupa u klinički značajnu interakciju, upozoriti pacijenta.*

O ostavljanju antibiotika "za drugi put"

- *Ukoliko je u kutiji leka preostalo neiskorišćenih doza, da nikako ne koristi preostale doze samoinicijativno u slučaju neke druge infekcija, niti da ih daje drugoj osobi koja pokazuje simptome infekcije.*

O dužini trajanja simptoma

- *Upoznati pacijenta kada može očekivati početak poboljšanja i kada se očekuje prestanak simptoma.*

O situacijama u kojima treba da se obrati lekaru ili farmaceutu

- *Naglasiti da se obrati lekaru ili farmaceutu u slučaju odstupanja od uobičajenog toka bolesti. Npr. ukoliko kod pacijenta sa akutnim bakterijskim rinosinuzitisom dođe do pogoršanja simptoma u prva tri dana primene antibiotika, ili izostane bilo kakvo poboljšanje od četvrtog dana, potrebno je obratiti se farmaceutu ili lekaru. Treba uvek imati u vidu da razlog izostanka efekta može biti i nepravilna primena leka, pa prvo pacijenta treba pitati kako je koristio lek.*

O važnosti upotrebe probiotika uz antibiotik

- *Naglasiti pacijentu da uz antibiotik treba da koristi i probiotik. U prevenciji dijareje koju mogu da izazovu antibiotici, probiotike treba koristiti od prvog dana terapije. Uzimanje probiotskog preparate se preporučuje i nakon završetka terapije još 1-4 nedelje (najčešće 2 nedelje). Dužina upotrebe probiotskog preparate zavisi od vrste antibiotika i dužine njegovog uzimanja. Prva preporuka u ovoj indikaciji na osnovu Smernica za farmaceute za preporuku probiotskih preparata je *Saccharomyces boulardii* i kombinacija sojeva *Lactobacillus rhamnosus*, *L.casei* i *L.acidophilus*.*
- *Probiotski preparat je obavezni deo terapije, ako je već došlo do dijareje izazvane antibiotikom. Koristi se kao monoterpija, kod lakših oblika dijareje (manje od 4 stolice dnevno), uz prekid ili promenu antibiotika (uz konsultaciju sa lekarom), ili u sklopu kombinovane terapije, kao dodatak metronidazolu ili vankomicinu, ako je došlo do razvoja pseudomembranoznog kolitisa.*

I na kraju razgovora, treba zamoliti pacijenta da ponovi sve rečeno, tj. proveriti da li je razumeo sve instrukcije!

Kontrolna lista nije u potpunosti popunjena jer:

- Antibiotik je podiglo drugo lice koje nema sve informacije
- Pacijent je odbio razgovor sa farmaceutom
- Drugi razlog (*upisati u prostor ispod*)

Rezistencija na antibiotike je jedna od najvećih pretnji sa kojima se danas suočavamo. Upotrebom kontrolne liste za antibiotike u svakodnevnoj praksi doprinećemo povećanju stepena adherence i smanjenju rezistencije.



ZAŠTITNIK ANTIBIOTIKA

Farmaceut popunjav a prilikom izdavanja antibiotika . Zadržati za reviziju.

Kontrolna lista za antibiotike

Ime i prezime pacijenta

Ime i prezime lekara

Pitanja koja farmaceut postavlja pacijentu

- Da li je antibiotik za Vas? Da Ne
- Da li ste alergični na neki antibiotik? Da Ne Ne znam
- Da li uzimate druge lekove? Da Ne Ne znam
- Da li ste uzimali antibiotike u prethodna 3 meseca? Da Ne Ne znam

Da li imate neku od ovih uobičajenih infekcija? Označi ako je odgovor da.



Nešto drugo

Upisati ovde

Da li se nešto od navedenog odnosi na Vas?



Nastavite na sledećoj strani →

Proveriti da li pacijent zna:

<p>da antibiotik treba da uzme u tačno određenom vremenskom intervalu</p>	<p>da li antibiotik uzima sa hranom ili odvojeno od obroka .</p>	<p>da antibiotik treba da uzima po savetu lekara ili farmaceuta</p>
<p>moгуće neželjen e efekte</p>	<p>da li treba da izbegava alkohol dok pije antibiotik .</p>	<p>da antibiotik treba da pije tačno određen broja dana i da ga ne ostavlja za "drugi " put.</p>
<p>koliko dugo mogu trajati njegovi simptomi .</p>	<p>kada je potrebno da se obrati lekaru ili farmaceutu</p>	<p>da li pacijent zna da uz antibiotik treba da pije probiotik</p>

Proveriti da li je pacijent razumeo uputstva i da li ima dodatna pitanja ili nedoumice!

Procena recepta sa antibiotikom.

Proverio/la sam:

- da li je pacijent alergičan na propisani antibiotik Da Ne
- da li je propisani antibiotik u skladu sa Nacionalnim vodičem Da Ne
- da li je doziranje u skladu sa indikacijom Da Ne
- da li je dužina trajanja terapije odgovarajuća Da Ne
- da li antibiotik stupa u interakcije sa lekovima, hranom, alkoholom Da Ne
- da li postoje neželjena dejstva na koje treba upozoriti pacijenta Da Ne

Kontaktirao /la sam lekara u vezi propisivanja ovog antibiotika DA

Upisati razlog i ishod.

Koji antibiotik je izdat ?

Razgovarao /la sam sa pacijentom o rezistenciji jer je već koristio/la antibiotik u prethodna 3 meseca. DA

Označiti oblasti iz kojih je pacijent dobio dodatni savet:

- režim doziranja
- ponašanje u slučaju propuštene doze
- način čuvanja leka
- mere opreza
- nefarmakološke mere
- važnost adherence

4. Intervencije bolničkih farmaceuta u cilju poboljšanja primene antibiotika

Dragana Rajinac, dipl. farm. spec

Univerzitetski klinički centar Srbije

U stacionarnim zdravstvenim ustanovama lekovi se iz bolničke apoteke ne izdaju na ruke pacijentu, već medicinskoj sestri, tako da ne možemo govoriti o poboljšanju komplijanse pacijenata ali itekako je moguće poboljšati primenu lekova. Rezultati analize 91 observacione studije o medicinskim greškama u bolnicama i domovima za negu, pokazuju da je procenjena medicinska greška tokom administriranja lekova 8%-25%, dok se za intravensku primenu leka procenjuje da se greška kreće u opsegu 48%-53%. Najveći broj primećenih grešaka pri primeni leka dešava se kod hospitalizovane dece i uglavnom se odnose na prilagođavanje doze prema telesnoj masi. Za bezbednu administraciju leka pacijentu, neophodno je ispoštovati pravilo “pet pravih” (pravi pacijent, lek, vreme, doza i put primene) i to pravilo je uključeno u sve sestrinske kurikulume i standardne procedure rada. Poslednjih godina se u literature sve više piše o davanju leka kao delu kompleksnog procesa primene leka, u kome multidisciplinarni tim zajedničkim snagama pokušava da obezbedi adekvatnu uslugu pacijentu. Tako je pravilo dopunjeno sa još pet pravih (prava indikacija, oblik, postupak, dokumentacija i pravi odgovor).

Antibiotici se koriste u manjoj ili većoj meri na svim bolničkim odeljenjima, a prima ih između 25%-50% hospitalizovanih pacijenata. Njihov finansijski udeo u zdravstvenim ustanovama može da bude i do 30% budžeta. Poslednjih decenija prepoznato je da je i do 50% primene antibiotika neadekvatno, što doprinosi povećanju troškova lečenja pacijenta. Pored značajnih direktnih troškova, mnogi izveštaji sugerišu da neadekvatna i nepotrebna upotreba antibiotika vode povećanoj selekciji rezistentnih patogena, što sa sobom nosi značajan uticaj na mortalitet i morbiditet pacijenata, kao i nadalje povećanje troškova lečenja. Četvrta Nacionalna studija prevalence bolničkih infekcija i potrošnje antibiotika u Srbiji iz 2017.godine pokazala je da je u bolničkim uslovima potrošnja antibiotika bila 52,6% u terapijske svrhe, za hiruršku profilaksu 26,4% i za medicinsku profilaksu 15,6%; da je hirurška profilaksa kod 69,6% trajala duže od 1 dana i da su se koristili cefalosporini III gen 24%, a preporučeni I generacije 21,8%; terapija nije menjana kod 69,7%, eskalacija je vršena kod 9,4%, a deeskalacija samo kod 2,8%; u terapiji najpropisivaniji su bili ceftriakson 27,4%, ciprofloksacin 10,2%, aminoglikozidi 9,8%, metronidazol 9,1%, meropenem 4%.

Imajući u vidu klinički i finansijski značaj razvoja sve većeg broja rezistentnih sojeva mikroorganizama, kao i njihovu povezanost sa neracionalnom upotrebom antibiotika, koja podrazumeva neadekvatno propisivanje i greške u administriranju, u bolnicama je akcenat stavljen na prevenciju grešaka i edukaciju. Bolnički farmaceuti su aktivno uključeni u različite segmente ovog procesa.

Program upravljanja antibioticima (antimicrobial stewardship program) uvodi se u bolnice sa ciljem da se optimizuje klinički odgovor uz minimizaciju neželjenih posledica primene antibiotika, koje uključuju toksičnost, selekciju patogenih organizama (kao što je *Clostridium difficile*) i narastajuću rezistenciju. Program podrazumeva formiranje multidisciplinarnog tima u sastavu infektolog, iskusni klinički farmaceut/bolnički farmaceut i mikrobiolog/epidemiolog koji blisko sarađuju sa ordinirajućim lekarima, kao i sa upravom i drugim timovima (komisija za lekove i terapiju, Komisija za bolničke infekcije i dr). Tim za upravljanje antibioticima aktivno prati upotrebu antibiotika, zajedno sa propisivačima učestvuje u određivanju terapije kod najkomplikovanijih pacijenata i donosi smernice za upotrebu antibiotika kod uobičajenih indikacija.

Bolnički farmaceutima sledeće zadatke u timu:

- Vršiti selekciju pacijenata kod kojih je, uvidom u terapiju, primećen problem:
 - Duplirana ili izostavljena terapija,
 - Neadekvatna doza ili način primene antibiotika,
 - Izostanak dejstva leka,
 - Uočena interakcija ili potreba za terapijskim monitoringom leka,
 - Moguć prelazak sa parenteralne na oralnu terapiju,
- učestvuje u određivanju terapije u segmentu koji se odnosi na:
 - delovanje leka na mestu infekcije (prodiranje u CNS, koštano tkivo, pluća i dr u adekvatnoj koncentraciji)
 - kombinovanje antibiotika uzevši u obzir njihove karakteristike (hidrosolubilnost ili liposolubilnost, baktericidi ili bakteriostatici, idr), interakcije, potencijalna neželjena dejstva i antagonizam, mogući sinergizam.
 - Izbor i prilagođavanje doze u slučaju renalne ili hepatične insuficijencije,
 - prilagođavanje doze i načina davanja antibiotika kod septičnih pacijenata sa promenjenom farmakokinetikom i kod infekcija izazvanih multirezistentnim sojevima,
 - prilagođavanje doze na osnovu terapijskog monitoringa leka
 - prelazak na oralnu terapiju
- analizira podatke o potrošnji antibiotika, uključujući potrošnju antibiotika za hiruršku profilaksu i periodično radi izveštaje o potrošnji antibiotika (izražene u DDD u 100 pacijent dana)
- edukacija i izrada procedura i lokalnih vodiča.

Pored saradnje sa lekarima u Timu za upravljanje antibioticima, bolnički farmaceut se trudi da obezbedi da pacijent dobije propisani antibiotik u pravoj koncentraciji. Primećeno je da lekari često prilikom propisivanja antibiotika ne navedu u kom rastvaraču ih treba pripremiti za infuziju, u kojoj koncentraciji ili kojom brzinom. Tako su se u praksi dešavale situacije da je ceftriakson

rastvaran u Ringerovom rastvoru koji sadrži kalcijum, pri čemu se javljao precipitat; infuzija vankomicina je isticala brže od propisane i javljao se “red man” sindrom, meropenem je davan kao produžena infuzija u trajanju od 3 sata, a proizvođač leka je naveo da je lek stabilan 1 sat od trenutka rastvaranja (karakteristika leka od određenog proizvođača). Kako bi se sprečile takve greške koje dovode do neadekvatne primene leka, a mogu ugroziti pacijenta bilo nedelovanjem leka ili ispoljavanjem neželjenog dejstva, farmaceuti daju medicinskim sestrama instrukcije o pravilnoj primeni lekova. Te instrukcije mogu biti usmene, prilikom izdavanja leka ili upita sestre ili pismene, u formi tabele ili pojedinačnih uputstava za nove lekove.

Trenutno je u toku evropski projekat na čijem je čelu sekcija za bolničku farmaciju Srbije, koji ima za cilj sagledavanje poznavanja postupaka rekonstitucije i stabilnosti antibiotika među lekarima i medicinskim sestrama, izradu baze podataka o rekonstituciji i stabilnosti antibiotika na teritoriji balkanskih zemalja i izradu websajta i mobilne aplikacije koji bi omogućili brzo pretraživanje baze i doprineli bezbednijoj primeni antibiotika.

Literatura:

1. Brunton LL et al eds (2017) Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics. Mc Graw-Hill ed
2. DiPiro JT et al eds (2020) Pharmacotherapy. A Pathophysiological Approach. Mc Graw-Hill ed
3. Recovery Collaborative Group (2021) Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet, 397, february 2021
4. Lexicomp Lexi-interact®. Lexi-Comp Inc. Dostupno na <https://online.lexi.com>
5. NHS. Dostupno na <https://www.nhs.uk/conditions/antibiotics/interactions/>
6. Bollenbach T. Antimicrobial interactions: mechanisms and implications for drug discovery and resistance evolution. Curr Opin Microbiol. 2015, 27:1–9
7. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika, 2019, dostupno na https://www.zdravlje.gov.rs/view_file.php?file_id=527&cache=sr
8. Widowati I et al. Pharmacist counseling intervention to improve patient antibiotic compliance. Public Health and Preventive Medicine Archive. 2018. 6(2):128
9. Čeklista za izdavanje antibiotika. Dostupno na: <https://antibioticguardian.com/webinar/pharmacy-kaw/>
10. Paul MacDowell, Ann Cabri, and Michaela Davis. Medication Administration Errors. PSNet primer, March 2021. Available from <https://psnet.ahrq.gov/primer/medication-administration-errors>
11. Četvrta nacionalna studija prevalencije bolničkih infekcija i potrošnje antibiotika 2017. Ministarstvo zdravlja RS 2018;5.3: 79-80
12. IDSA and SHEA Guidelines for developing and institutional program to enhance antimicrobial stewardship (2007). CID 2007;44:159-77

13. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases (2016). *Infection* volume 44, pages395–439(2016)
14. Antibacterials, principles of therapy; dostupno na <https://doi.org/10.18578/BNF.808142007>, Last Update: 15-Sep-2020