

Racionalna primjena antibiotika

The Rationality of Antimicrobial Treatment

Jugoslav Bagatin

Klinička bolnica Split

21000 Split, Spinčićeva 1

Sažetak *Potrošnja lijekova u RH, unatoč ekonomskim prilikama, stalno raste. U radu se stoga upozorava na racionalnost potrošnje lijekova, a ne restrikciju uporabe, osobito onih za liječenje infekcija. Antimikrobno liječenje još je uvijek neadekvatno i neracionalno, a posljedice su pojava rezistencije i skupoća takva liječenja. Lijek izbora je onaj koji pouzdano djeluje na izoliranog uzročnika, uskog je spektra, niske toksičnosti i prihvatljive cijene. Naglasak je na iskustvenom liječenju koje se često provodi u našoj kliničkoj praksi, kako u ambulantama liječnika opće medicine tako i u stacionarnim zdravstvenim ustanovama.*

Ključne riječi: *racionalnost, uporaba antibiotika, empirijsko liječenje*

Summary *The use of medications in the Republic of Croatia, in spite of the economic situation, is constantly growing. This article, therefore, accentuates the rationality in prescribing drugs, and not the restriction of their use, specially regarding drugs for treating infectious diseases. Antimicrobial treatment is still inadequate and irrational, and the consequences are resistance and expensiveness. The medication of choice is the one reliably treating an isolated agent, having a narrow spectrum, low toxicity and an acceptable price. The accent is on experienced procedure often carried out in our clinical practice, both in the general practitioners' offices and in in-patient institutions.*

Key words: *the rationality of antimicrobial treatment, empirical procedures*

Posljednjih nekoliko godina, unatoč teškoj financijskoj situaciji u kojoj se nalazi hrvatsko društvo, a time i zdravstvo, potrošnja lijekova stalno raste. Neprestano se odobravaju novi pripravci raznih skupina lijekova, s vrlo malim prednostima (farmakokinetičkim ili farmakodinamskim), ali uz znatno više cijene, na što mi možemo vrlo malo utjecati. Premda stalno naglašavamo racionalnost potrošnje, a ne restrikciju uporabe lijekova, a to je uz edukativne napore i svrha ovakvih članaka, značajniji rezultati kako na državnoj tako ni na lokalnim razinama nisu postignuti. Budući da se u hrvatskim bolnicama od ukupno odobrene novčane mase 60-90% troši na plaće zaposlenika ("fiksni trošak" koji se ne smije dirati), za lijekove i ostale materijalne troškove ostaje od 10 do 35% (najveći dio tog iznosa otpada na lijekove). Dakle, jedino gdje se može uštedjeti su lijekovi, pa je potrebno ponovno naglasiti racionalnost njihove uporabe. To se posebice odnosi na antibiotsku terapiju koja je još uvijek neadekvatna i neracionalna, iz čega proizlaze problemi kao što su pojava rezistencije i skupoća liječenja.

Postoje tri tipa liječenja antibioticima (1).

1. Ciljana antibiotska terapija. Optimalna je, ali često nedostupna. Podrazumijeva postavljanje etiološke dijagnoze (izolaciju uzročnika i antibiogram), odnosno primjenu lijeka izbora. Lijek izbora je onaj koji pouzdano djeluje na izoliranog uzročnika, uskog je spektra, niske toksičnosti, prihvatljive cijene.

2. Empirijska antibiotska terapija. Počinje u teškim infekcijama kao što su sepsa (abdominalna, ginekološka, u imunokompromitiranih), apscesi, nozokomijska pneumonija, pneumonija kao posljedica uporabe ventilacije. Odabire se lijek na osnovi pretpostavljenog uzročnika, kliničkog iskustva te na bazi lokalnih prilika i osjetljivosti, a često se primjenjuje i više antibiotika istodobno. Empirijsku terapiju nastavljamo ako je klinički odgovor dobar, odnosno dok se ne postavi etiološka dijagnoza (nastavljamo ili mijenjamo).

3. Profilaktička primjena antibiotika. Provodi se u svrhu sprječavanja nastanka bakterijske infekcije. Ako je usmjerena na jednog uzročnika, može biti djelotvorna

duže vrijeme, a ako postoji više uzročnika, djelotvornost je kratkotrajna.

Probleme koji se javljaju tijekom antibiotskog liječenja možemo podijeliti na one za koje su "krivi" sami antibiotici, one za koje su odgovorni ljudi (trošitelji i propisivači) i na one za koje su odgovorni sami mikroorganizmi. Na tablici 1. dan je kratak pregled navedenih problema (koji može biti i znatno širi (2, 3).

Svaki terapijski zahvat, pa tako i liječenje antibioticima, zahtijeva solidnu dijagnostičku podlogu da bi bio racionalan i svrhovit. Dijagnostičko-terapijski postupak trebao bi se kretati sljedećim redom (3, 4):

1. Postavljanje kliničke dijagnoze bakterijske infekcije (fizikalni pregled uz pomoć laboratorijskih nalaza krvi i urina, te rendgenskih pregleda);
2. Pregled preparata biološkog uzorka po Gramu;
3. Po mogućnosti postavljanje bakteriološke dijagnoze (izolacija uzročnika);
4. Određivanje osjetljivosti klica na antibiotike;
5. Izbor najdjelotvornijeg i najmanje toksičnog lijeka;
6. Određivanje doze, načina primjene, trajanje liječenja;
7. Indiciranje dodatnih mjera (npr. kirurški zahvat);
8. Klinička i laboratorijska kontrola učinaka terapije.

Ovakav postupak često ne možemo provesti iz objektivnih, a češće zbog subjektivnih razloga (neznanje). Zbog toga nam se i događaju greške koje prikazujemo na tablici 2.

Neracionalna antibiotska terapija je štetna jer:

- a) ne postiže klinički uspjeh koji bi se mogao postići racionalnom primjenom;
- b) nepotrebno senzibilizira bolesnika prema antibiotiku;
- c) selekcionira rezistentne klice;
- d) stvara nepovjerenje prema antimikrobnoj terapiji općenito.

Tablica 1. Kratak pregled problema antibiotske terapije

Sa strane antibiotika:
<ul style="list-style-type: none"> • prevelika i neadekvatna potrošnja • nedjelotvornost • duga ili kratka uporaba
Sa strane mikroorganizama:
<ul style="list-style-type: none"> • virulencija (stupanj patogenosti, nejasan razvoj mikroba, promijenjeni uvjeti življenja) i • rezistencija (nastajanje sojeva bakterija otpornih na postojeće antibiotike, porast različitih vrsta rezistencije)
Sa strane ljudi:
<ul style="list-style-type: none"> • promijenjen način života • brza izmjena mjesta stanovanja • veliki broj starije populacije • prenapučenost i siromaštvo • cjelodnevni organizirani boravci na malom prostoru (jaslice, vrtić)

Tablica 2. Najčešće greške u primjeni antibiotika (1 - 4)

1. Davanje antibiotika pri svakom povišenju temperature;
2. Izbor nedjelotvornog antibiotika, doziranja i puta primjene;
3. Nastavak liječenja kod pojave teških nuspojava, superinfekcija i rezistencije;
4. Profilaktička primjena u bolestima izazvanim uzročnicima na koje antibiotik ne djeluje;
5. Davanje pogrešnih kombinacija antibiotika;
5. Prevencija bakterijskih komplikacija virusnih infekcija;
6. Odgađanje kirurške intervencije;
7. Odabir antibiotika na osnovi krive interpretacije bakteriološkog nalaza i antibiograma.

Ovo se poglavito odnosi na kemoprofilaksu o kojoj je riječ u drugom dijelu ove publikacije. Međutim i na ovome mjestu treba naglasiti da prije profilaktičke primjene antimikrobnog lijeka moramo sebi postaviti pitanja kao što su: kada ćemo je primijeniti, zašto ćemo je primijeniti, što ćemo dati i koliko dugo. Tek kada odgovorimo na ta pitanja, a odgovori nisu jednostavni (potrebno je ciljano široko znanje i kritičnost), možemo pristupiti profilaksi stalno imajući na umu da naše greške dovode do neracionalne, nesvrhovite potrošnje, pretjerane cijene, razvoja rezistencije, opasnosti od superinfekcije i nuspojava, i konačno do smrti bolesnika.

Moramo zapamtiti da:

- antibiotik nije antipiretik
- antibiotik nije analgetik

te da neprikladna primjena antibiotika dovodi do:

- a) poskupljenja zdravstvene zaštite;
- b) nuspojava i interakcija;
- c) stvaranja rezistencije;
- d) nepovjerenja u lijekove i liječnike.

S druge strane razumna primjena antibiotika ovisi o:

1. Razumijevanju mehanizma djelovanja;
2. Farmakokinetici, farmakodinamici;
3. Toksičnosti;
4. Interakcijama i nuspojavama;
5. Rezistenciji bakterija na antibiotike;
6. Testovima osjetljivosti in vitro;
7. Mjestu infekcije;
8. Imunosnom sustavu bolesnika;
9. Ekskretornom sustavu bolesnika.

Pri izboru antimikrobnog sredstva moramo misliti na čimbenike koji neposredno utječu na odabir antibiotika,

a to su:

- izolirana klica
- osjetljivost izolata na antibiotik
- farmakokinetika i nuspojave
- čimbenici domaćina
- dokazana učinkovitost u kliničkim pokusima
- postantibiotsko djelovanje
- MIK i MBK
- cijena.

Kako sam već na početku naveo tri vrste antimikrobne terapije, osvrnut ću se na **iskustvenu** terapiju koja se često provodi u kliničkoj praksi, u ambulantama liječnika opće medicine, a poglavito u stacionarnom liječenju (opće, specijalne i kliničke bolnice i odjeli). Neka klinička stanja ili sindromi, kao što je sepsa, zahtijevaju promptnu reakciju i brz odabir antibiotika, često i više njih zajedno, kako bi se bolesnik spasio "od sigurne smrti". Naime, unatoč promptnoj reakciji i u najvećim svjetskim centrima, smrtnost od sepse je izrazito visoka (više od 50% bolesnika). Dijagnoza mora biti postavljena što prije kako bi se moglo početi što svrhovitije antimikrobno liječenje oslanjajući se na vlastito iskustvo, lokalnu osjetljivost i rezistenciju antibiotika i klica. Ne treba zaboraviti prije početka liječenja učiniti urinokulture i hemokulture te ih ponavljati tijekom samog liječenja. Kako nam je mikroorganizam nepoznat, oslanjamo se na kliničku sliku i svoje iskustvo. Na primjer **sepsa uz gnojni meningitis** i purpurni osip vjerojatno je izazvana meningokokom te ćemo primijeniti benzil penicilin. Ili ako se radi o **urosepsi**, vjerojatni uzročnik je gram-negativna bakterija, *Escherichia coli*, *Proteus* ili *Pseudomonas* te ćemo dati netilmicin ili gentamicin (ovisno o lokalnim prilikama), odnosno kinolon. Ako se pak radi o **abdominalnoj sepsi**, kao uzročnici ponajprije dolaze u obzir aerobi i anaerobi, te dajemo dva antibiotika npr. gentamicin ili netilmicin ili cefuroksim (Ketocef, PLIVA) s klindamicinom ili metronidazolom, ili pak kombinaciju imipenema s cilastatinom, a također dolazi u obzir piperacilin s tazobaktamom. Međutim, ako se radi o **nar-komanu** ili bolesniku s trajnim kateterom, mogući uzročnik je zlatni stafilocok te moramo dati vankomicin

(5 mg/kg/12 sati) ili nafcilin (3 g iv/6 sati). Ako se jave **genitalne komplikacije** (pelvički apsces ili salpingitis), lijekovi izbora bi bili gentamicin s klindamicinom ili metronidazolom ili imipenem s cilastatinom ili pak piperacilin s tazobaktamom. U slučaju **kožnih infekcija** (najčešći uzročnik je stafilocok ili piogeni streptokok) treba dati piperacilin s tazobaktamom (4-6). Međutim, tijekom liječenja sepse može doći do naglog porasta temperature te moramo misliti na:

- pogrešnu izolaciju uzročnika;
- pogrešno primijenjen lijek (bakteriostatik umjesto baktericida);
- pojavu superinfekcija ili rezistencije;
- nedostupnost izvora infekcije (potrebna kirurška intervencija);
- prenisku koncentraciju antibiotika u plazmi (na mjestu infekcije);
- prekratko liječenje.

Tijekom primjene antibiotika mogu se naći i greške nastale u laboratoriju pri identifikaciji uzročnika infekcije zbog:

- a) neprikladne hranjive podloge;
- b) uporabe neadekvatnih diskova;
- c) testiranja krive klice;
- d) davanja prevelike važnosti zoni inhibicije.

I na kraju nekoliko riječi o greškama pri liječenju urinarnih infekcija. Naime, u liječenju uroinfekcija važno je znati da su akutne infekcije u prethodno zdravih osoba najčešće izazvane jednom klicom, a u kroničnih upala nalazimo često više uzročnika. S druge strane, jedna od grešaka tipa nečinjenja je nepridavanje važnosti pH urina. Treba napomenuti da se **acidifikacijom** urina povećava učinkovitost tetraciklina i penicilina, a **alkalizacijom** učinkovitost aminoglikozida i cefalosporina. Naime, promjenom pH urina s 5,5 na 8,5 kanamicin postaje 16 puta djelotvorniji, neomicin 64, a streptomycin čak 512 puta. Za alkalizaciju urina služi nam bikarbonat, a acetazolamid i askorbinska kiselina za acidifikaciju. I treći važan uvjet uspješnog liječenja uroinfekcija je adekvatno **hidriranje** bolesnika.

Literatura

1. FRANCETIĆ I, SCHÖNWALD S, BORČIĆ B, BARŠIĆ B. Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija. U: Vrhovac B, Reiner Ž. ur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Med-Ekon; 2000: 270-349.
2. BAGATIN J. Antimikrobni lijekovi. U Punda-Polić V, Bagatin J, Bradarić N. (ur.) Antibiotici - Racionalna primjena. Split: Jedinica za znanstveni rad KB Split.1998: 47-54.
3. BAGATIN J. Izbor antibiotika u liječenju sepse i septičkog šoka. Ibidem, 55-62.
4. BRADARIĆ N. Antibiotici, opće napomene. U: Rumboldt Z (ur.) Odabrana poglavlja iz terapije. Split: Jedinica za znanstveni rad KB C Split. 1992: 45-8.
5. Antibacterial drugs. U: Beers MK, Berkow R. ur. The Merck Manual. West Point: Merck Research Laboratories ; 1999, 1101-27.
6. ARCHER GL, POLK RE. Terapija i profilaksa bakterijskih infekcija. U: Harison i sur. Principi interne medicine. Prvo hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 1998: 521-31.