



RACIONALNA UPOTREBA ANTIBIOTIKA, ZLOUPOTREBA I REZISTENCIJA

Mr sci. dr. Anela Šubo
specijalizant interne medicine

Mentor: Prim. mr. sci dr Vesna Čengić

Uvod



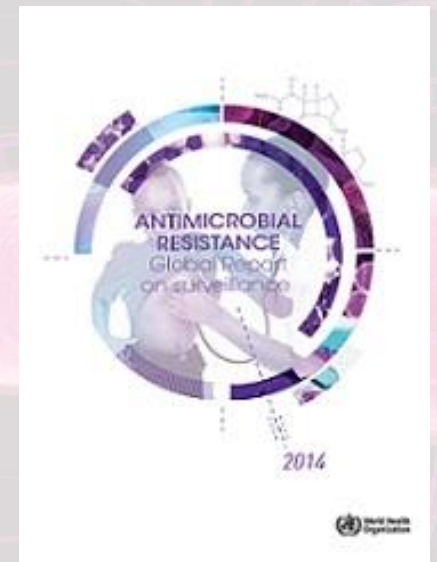
- Antibiotici – jedno od najznačajnijih otkrića moderne medicine
- Pretjerena primjena antibiotika – šteta za pojedinca i zajednicu

Uvod

- Borba protiv otpornosti na antibiotike ubraja se u prioritete Svjetske zdravstvene organizacije

Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014

Authors:
WHO



**KRAK - STRATEŠKI PROGRAM ZA KONTROLU
REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE KANTONA SARAJEVO**

Antibiotici su...

- Tvari koje proizvode mikroorganizmi (plijesni i bakterije) a koje u niskim koncentracijama sprječavaju ili inhibiraju rast drugih mikroorganizama (prirodnog porijekla)
- Derivati koji se u potpunosti ili djelomično proizvode hemijskim putem metodama rekombinantne DNA tehnologije (polusintetski ili sintetski antibiotici)

Historijat

History

Nobel Lecture, December 11, 1945

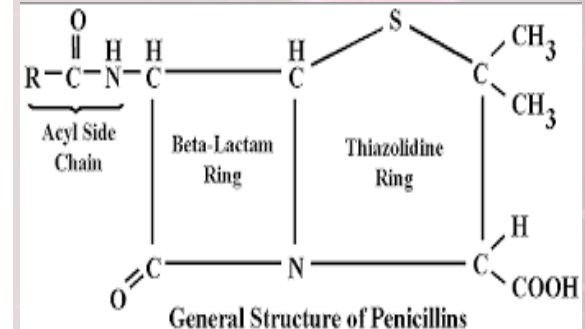


Sir Alexander Fleming

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945

In his 1945 Nobel Prize lecture, Fleming himself warned of the danger of resistance –

“It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body... ..and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.”



U Velikoj Britaniji 2010. otkrivena superbakterija – otporna na sve antibiotike - NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase)

NDM-1 infection hotspots



Source: The Lancet

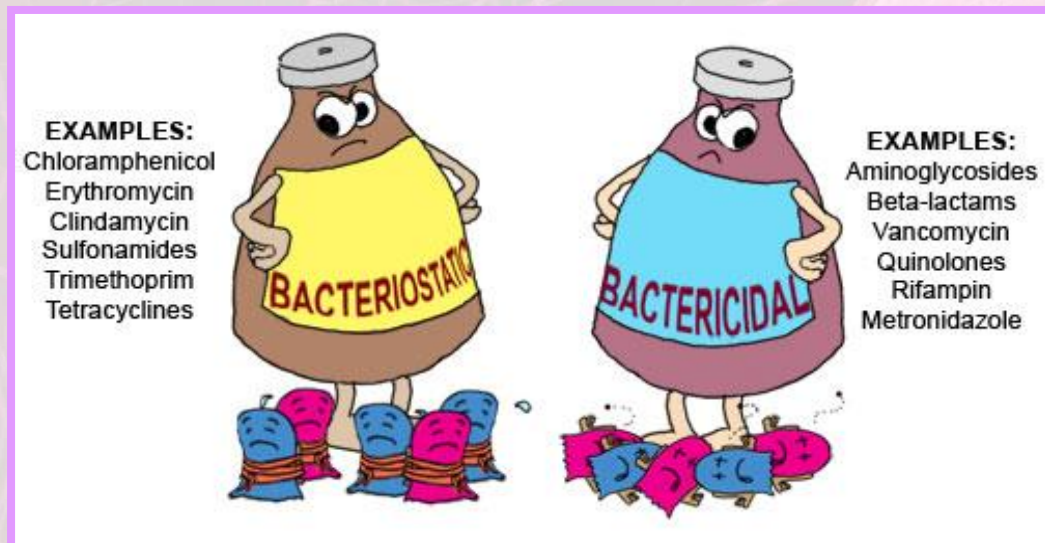
Antibiotici...

- Više od 4.000 AB izolirano iz mikrobnih izvora
 - Plijesni iz rodova *Penicillium* i *Cephalosporium* su glavni izvor beta-laktamskih antibiotika
 - *Actinomyces* i *Streptomyces* vrste izlučuju aminoglikozide, makrolide i tetracikline
 - *Bacillus* vrste izlučuju polipeptidne AB - polimiksine i bacitracin.
- Više od 30.000 sintetskih/polusintetskih AB
- U kliničkoj praksi koristi se oko 100 raznih AB.



Podjela antibiotika

- **Prema spektru djelovanja** - antibiotici širokog i uskog spektra
- **Prema učinku** - bakteriostatski i baktericidni



Prema mehanizmu djelovanja



Prema hemijskoj strukturi

1. BETA-LAKTAMSKI ANTIBIOTICI –
Peniclini; Cefalosporini; Karbapenemi;
Monobaktami
2. GLIKOPEPTIDI
3. AMINOGLIKOZIDI
4. MAKROLIDI (AZALIDI,
LINKOZAMIDI)
5. KINOLONI (FLUOROKINOLONI)
6. TETRACIKLINI
7. SULFONAMIDI
8. KETOLIDI
9. STREPTOGRAMINI
10. OKSAZOLIDINONI

Noviji antibiotici

- Linezolid (MRSA, VRE)
- Daptomicin (MRSA, VRE)
- Telitromicin (*S. pneumoniae*)
- Tigeciklin (Gram negativne)
- Doripenem (*P. aeruginosa*)
- Quinupristin/dalfopristin (VRE)

Osnovna načela antibiotske terapije

„Racionalna farmakoterapija podrazumijeva pravi lijek u pravoj dozi, za pravog pacijenta, tokom potrebnog razdoblja i uz najniži trošak za pojedinca i zajednicu.“

Antibiotike treba upotrebljavati jedino kada je moguće naučno dokazati značajnu dobrobit.

Osnovna načela antibiotске terapije

- Izbor antibiotika ovisi o:
 - Prirodi bolesti (težina i mjesto infekcije)
 - Kliničkom stanju bolesnika
 - Uzročniku infekcije

Antibiotici su lijekovi koji liječe bakterijske infekcije, ali ne i virusne

Osnovna načela antibiotske terapije

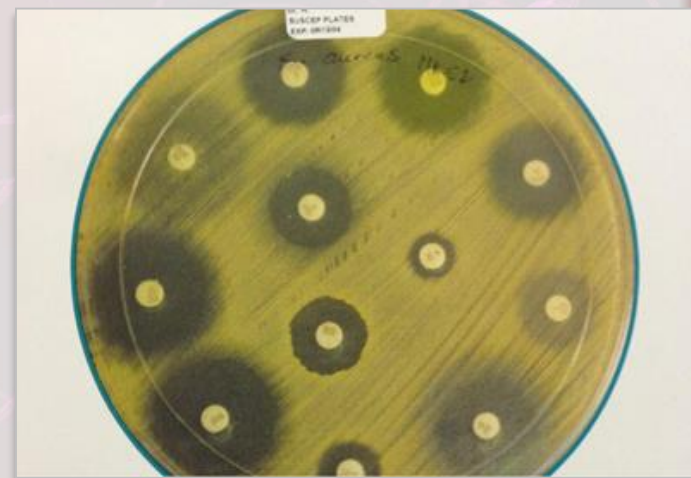
Empirijska antimikrobna terapija

- Antibiotik za najvjerojatnijeg uzročnika (literatura, internet, mišljenje starijih kolega, sugestija farmaceutskih predstavnika, lično iskustvo, randomizirane kliničke studije, protokoli liječenja)
- Obično širokog spektra ili kombinacija antimikrobnih lijekova
- Ukoliko je klinički odgovor dobar - ne mijenjati antibiotik
- Ako unutar 72 sata nema kliničkog odgovora treba razmotriti izbor antibiotika
- Dati antibiotik kroz najkraće vrijeme u kojem je djelotvoran
- Revidirati trajanje antimikrobne terapije nakon 5 dana

Osnovna načela antibiotijske terapije

Ciljana antimikrobna terapija

- Identifikacija uzročnika
- Određivanje osjetljivosti
- Primjena LIJEKA IZBORA



Osnovna načela antibiotске terapije

Profilaktička primjena

- Perioperativna profilaksa
- Za hiruršku profilaksu, započeti davanje antibiotika za vrijeme indukcije u anesteziju i nastaviti još najduže 24 sata

Principi racionalne upotrebe antibiotika

Cilj

- Jednostavan, najbolji izbor u liječenju uobičajenih infekcija
- Sigurno, efikasno i ekonomično korištenje antibiotika
- Smanjiti pojavu bakterijske rezistencije

Principi racionalne upotrebe antibiotika

- Odlučiti da li je zaista potrebno ordinirati antibiotik ili ne
 - Izolacija i identifikacija uzročnika, testovi osjetljivosti
- Antimikrobni spektar - najuži koji pokriva poznatog ili vjerovatnog patogena ili patogene.
 - MIK - Minimalna inhibicijska koncentracija (eng. MIC): najmanja koncentracija antibiotika koji inhibira rast mikroorganizama (in vitro)
- Doza dovoljno velika da obezbijedi efikasnost i svede na minimum rizik od rezistencije, te dovoljno mala da svede na minimum toksičnost vezanu za dozu.

Principi racionalne upotrebe antibiotika

Poznavati:

- Farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka
- Interakcije (aditivno, sinergizam, antagonizam), nus efekte, toksičnost
- Cijenu lijeka
- Bolest i bolesnika (komorbiditet, polipragmazija)
- Monoterapija vs kombinovana terapija
- Oralna vs parentralna terapija

Trajanje terapije sto krace ali dovoljno dugo!



Zloupotreba antibiotika

- Posljedica bilo kojeg događaja koji se može izbjeći a koji uzrokuje ili vodi do neodgovarajuće upotrebe lijeka ili do štete za pacijenta (medikacijska greška)
- Zloupotreba od strane:
 - Ljekara
 - Farmaceuta
 - Pacijenta



Zloupotreba antibiotika od strane ljekara

- Nema etiološke dijagnoze
 - Nebakterijski uzrok febrilnosti (virusi, autoimmune bolesti)
- Pogrešan izbor antibiotika (nepoznavanje svojstava odabranog lijeka)
- Pravi lijek sa pogrešnom dozom, načinom ili dužinom uzimanja
- Interakcija sa drugim lijekovima ili hranom
- Nus efekti i komplikacije liječenja

Zloupotreba antibiotika od strane ljekara

- Greške u komunikaciji Ljekar – pacijent
 - Neprecizne upute o načinu uzimanja lijeka
 - Neadekvatna anamneza ranije terapije – interakcije lijekova
 - Neadekvatna kontrola liječenja

Medikacijska greška od strane ljekara

- U bolničkom okruženju, najčešće i najmasovnije područje neopravdane potrošnje antibiotika vezano je uz profilaksu koja se često provodi neprimjerenim antibioticima i u neadekvatnoj dužini liječenja.

Zloupotreba antibiotika od strane farmaceuta

- Prodaja lijeka bez liječničkog recepta
- Automatsko izdavanje lijeka
- Pogrešno izdat antibiotik
- Slaba komunikacija sa pacijentom



Zloupotreba antibiotika od strane pacijenta

- Samoinicijativno uzimanje antibiotika
- Nepravilno uzimanje pravog lijeka – nepridržavanje uputstva ljekara ili farmaceuta
- Nekontrolisano uzimanje više lijekova



Posljedice zloupotrebe antibiotika

- Šteta za pacijenta (toksičnost, neadekvatno liječenje, neprepoznavanje nus efekata, subdoziranje, neprepoznavanje superinfekcije i rezistencije);
 - Antibiotici ne razlikuju patogene od nepatogenih bakterija normalne flore
- Šteta za društvo (razvoj rezistencije, troškovi liječenja i razvoja novih antibiotika).

Posljedice zloupotrebe antibiotika – u brojkama

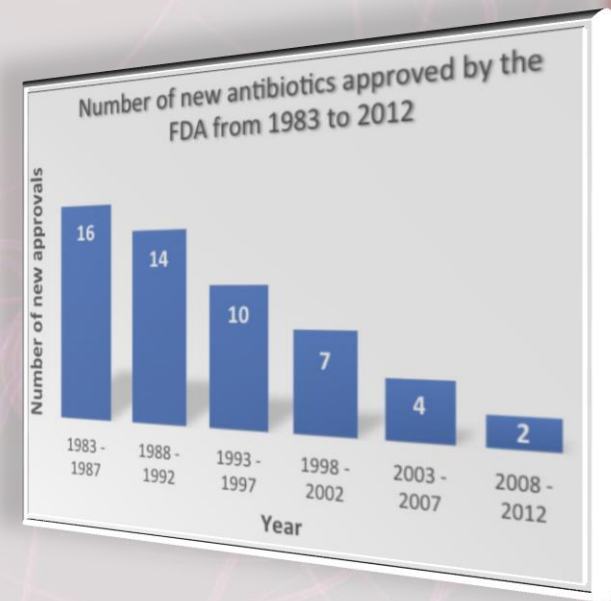
- Približno 10 % ukupne potrošnje antibiotika - bolnice, 90 % antibiotika - u izvanbolničkom liječenju.
- 95 % posjeta ljekaru završi propisivanjem lijeka
- U analizi 28.000 liječničkih pregleda više od 50 % bolesnika s dijagnozom prehlade ili infekcije gornjih dišnih puteva je dobilo antibiotik.
- U zemljama južne i istočne Evrope građani lako dolaze do antibiotika iako se u većini zemalja antibiotik izdaje isključivo na ljekarski recept.

Posljedice zloupotrebe antibiotika – u brojkaama

- 106.000 ljudi godišnje umire od neželjenih efekata lijeka.
- U Evropskoj uniji zbog ozbiljnih infekcija uzrokovanih bakterijama otpornim na antibiotike godišnje umre oko 25.000 ljudi.
- Samo 6 % nus efekata lijekova se prepozna.
- 7.000 pacijenata godišnje u SAD umire zbog neurednog rukopisa.
- 42 % ljudi je direktno pogođeno medicinskom greškom.

Rezistencija na antibiotike

- Sve je ozbiljniji problem javnog zdravstva u svijetu
- Prijetnja je sigurnosti pacijenata u bolnicama
- Povećan morbiditet i mortalitet
- Produžena hospitalizacija
- Kašnjenje u odgovarajućoj terapiji antibioticima – lošiji ishod.



Rezistencija na antibiotike

- Neracionalna i neopravdana upotreba antibiotika jedan je od faktora koji uzrokuje rezistenciju na antibiotike.
- 50 % cjelokupne primjene antibiotika u bolnicama je neprimjereno.

Rezistencija na antibiotike

- **REZISTENCIJA = OTPORNOST** bakterije na jedan ili više antibiotika (nemogućnost da se antibiotik koristi)
- **CROSS-REZISTENCIJA** – javlja se istovremeno na sve AB koji pripadaju istoj skupini
- **VIŠESTRUKA ili MULTIREZISTENCIJA** – rezistencija na različite skupine AB; nastaje kombinacijom različitih nezavisnih mehanizama rezistencije

Rezistencija na antibiotike

Nastaje na nekoliko načina:

- malim promjenama u genomu - tačkaste mutacije
- velikim promjenama u genomu
- unosom vanjske DNK (procesima konjugacije, transformacije, transdukcije ili transpozicije)



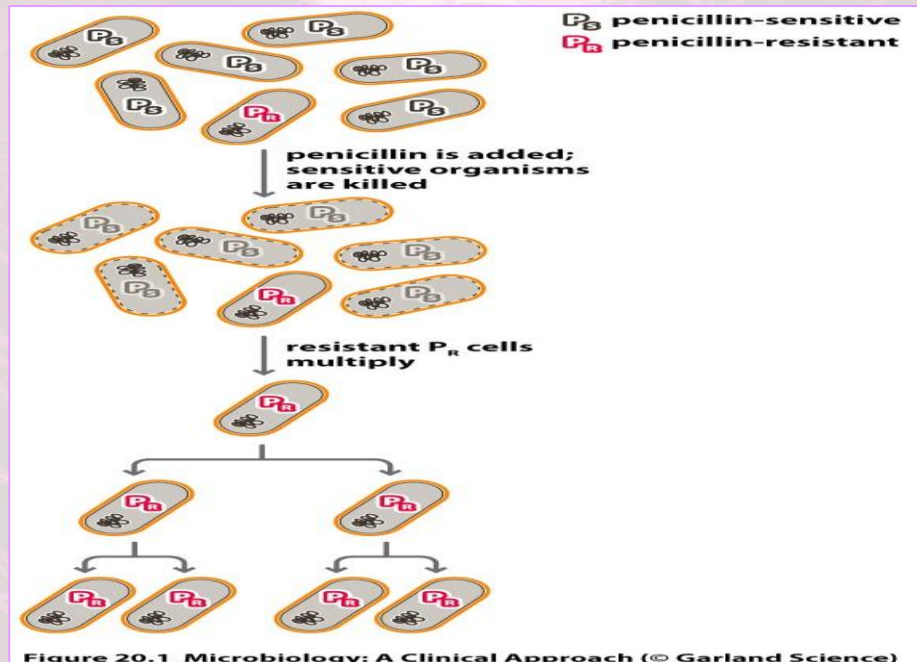
Rezistencija na antibiotike

- Bakterije imaju razvijene mehanizme genetske prilagodbe.
- Brzina nastanka rezistencije nije uvijek linearna s obimom potrošnje antibiotika.
- Rezistencija je vrlo različita u različitim područjima svijeta, u različitim dijelovima jedne zemlje, pa i na različitim odjelima jedne te iste bolnice.

Na svaki antibiotik se s vremenom stvara rezistencija.

Rezistencija na antibiotike

- Vertikalna - klonalno širenje
- Horizontalna - od jedne bakterije na drugu, prijenosom vanjske DNK

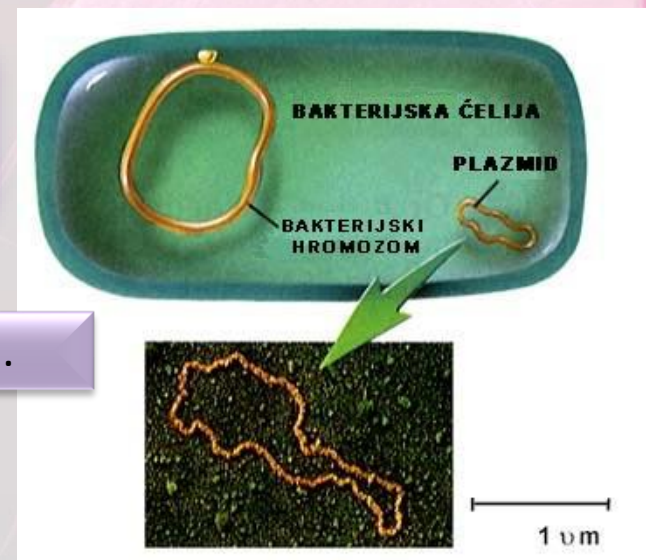


Rezistencija na antibiotike

- Prirodna, urođena (ovisi o specifičnoj građi bakterije; rezistencija je stalna karakteristika određene vrste bakterija)
- Stečena (nastaje zbog genetskog poremećaja = mutacija ili sticanja stranih gena)

2014. američki naučnici su otkrili ključni faktor razvoja otpornosti.

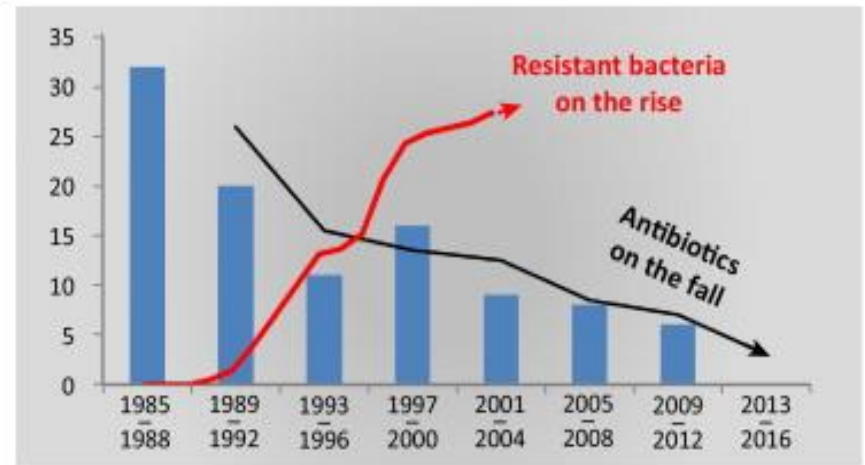
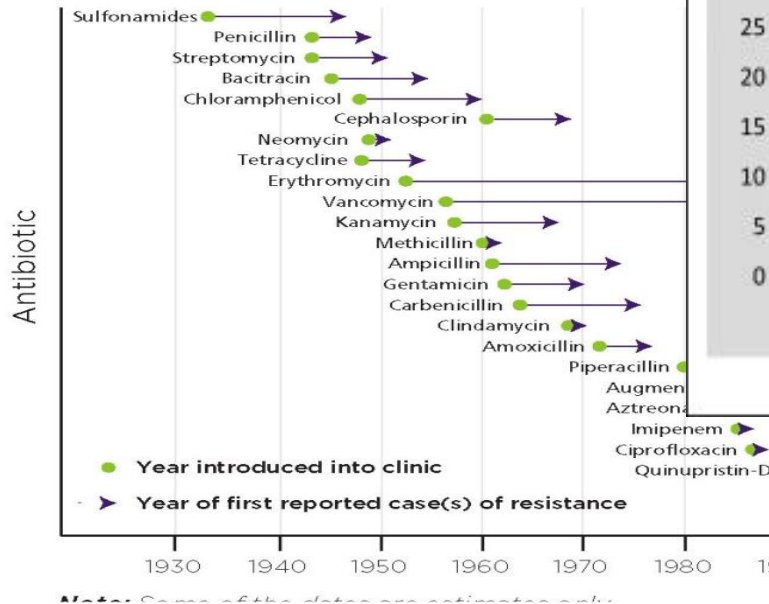
Prema novim nalazima, krivci su plazmidi.



Bolnička rezistencija nastaje...

- Kada se antibiotici propisuju bez potrebe
- Kada je primjena antibiotika zakašnjela kod kritično oboljelih
- Kad se antibiotici širokog spektra koriste prekomjerno ili kada se antibiotici uskog spektra koriste nepravilno
- Kada je doza antibiotika za specifičnog pacijenta niža ili viša od odgovarajuće
- Kada je trajanje terapije antibioticima prekratko ili predugo
- Kada terapija antibioticima nije prilagođena dobivenim podacima o mikrobiološkoj kulturi.

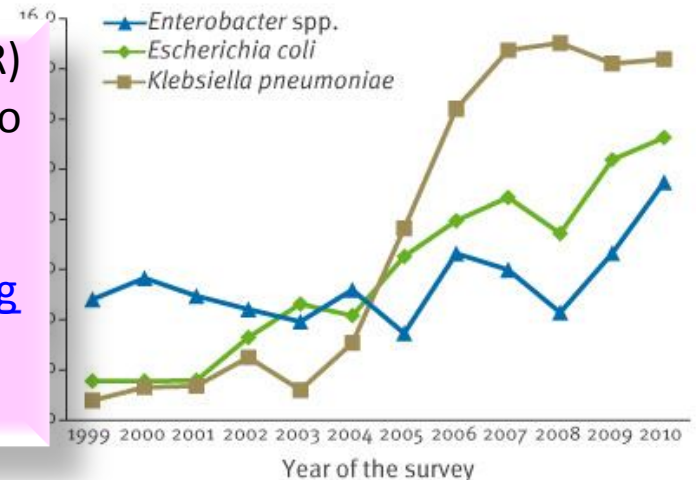
Rezistencija na antibiotike



TRENDS in Microbiology

FIGURE 4

Annual rates of *Enterobacteriaceae* co-resistant to fluoroquinolones and third-generation cephalosporins, Spain, 1999–2010



The true cost of antimicrobial resistance (AMR) will be 300 million premature deaths and up to \$100 trillion (£64 trillion) lost to the global economy by 2050. This scenario is set out in a [new report which looks to a future where drug resistance is not tackled](#) between now and 2050.

Rezistencija antibiotika

Diseases	Agent	Resistances
Pneumonia	<i>S pneumoniae</i>	Penicillin
Dysentery	<i>S dysenteriae</i>	Multiple resistances
Typhoid	<i>S typhi</i>	Multiple resistances
Gonorrhoea	<i>N gonorrhoeae</i>	Penicillin and tetracycline
Tuberculosis	<i>M tuberculosis</i>	Rifampicine and INH
Nosocomial infections	<i>S aureus</i>	Methicillin, vancomycin
	<i>E species</i>	Vancomycin
	<i>Klebsiella,</i> <i>Pseudomonas</i>	Multiple resistances

Mjere prevencije pojave rezistencije



- Uzimanje kultura
- Nadzor obrazaca lokalne rezistencije (antibiogrami)
- Savjetovanje sa specijalistima (infektolog, mikrobiolog, farmaceut)

Zaključak

- Svakom upotrebom antibiotika, bila ona opravdana ili ne, smanjuje se njihova djelotvornost zbog razvoja otpornosti bakterija.
- Antibiotici su lijekovi koji liječe bakterijske infekcije.
- Obična prehlada, gripa, kašalj, hunjavica i većina upala gornjih dišnih puteva virusnog su porijekla i ne mogu se liječiti antibioticima .
- Ljekari teško mijenjaju svoje navike i popuštaju pritisku bolesnika

18. novembar – Evropski dan posvećen
racionalnoj upotrebi antibiotika



- Čuvajmo antibiotike za situacije kad su stvarno potrebni, inače ćemo ostati bez njih!