

# Evaluacija novopropisane antibakterijske terapije pacijentima obrađenim na objedinjenom hitnom bolničkom prijemu KBC-a Zagreb

---

**Drljanovčan, Martina**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:644300>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-09**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Martina Drljanovčan

EVALUACIJA NOVOPROPISANE ANTIBAKTERIJSKE TERAPIJE PACIJENTIMA  
OBRAĐENIM NA OBJEDINJENOM HITNOM BOLNIČKOM PRIJEMU KBC-A ZAGREB

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

PDS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky

Specijalistički rad obranjen je dana 2. lipnja 2021. na Farmaceutsko–biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Maja Ortner Hadžiabdić
2. prof.dr.sc. Lidija Bach-Rojecky
- 3.nasl.ivz.prof.dr.sc Srećko Marušić

Rad ima 31 list.

## **Predgovor**

Ovaj rad predan na ocjenu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu izrađen je pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, u svrhu stjecanja zvanja sveučilišne magistre kliničke farmacije.

## SAŽETAK:

Cilj ovoga istraživanja bio je dobiti uvid u najčešće infekcije zbog kojih pacijenti dolaze u objedinjeni hitni bolnički prijem. Na temelju dobivenih podataka iz nalaza bolesnika te kratkog razgovora procijenjeno je propisuje li se hitna antibakterijska terapija prema aktualnim nacionalnim i međunarodnim smjernicama za liječenje konkretnog infektivnog stanja. Iz podataka o medicinskom stanju i ostaloj terapiji koju pacijenti koriste, procijenjeno je postoji li rizik od interakcija propisane hitne terapije s kroničkom terapijom pacijenata.

Opservacijsko istraživanje u ovom radu provedeno je na 57 pacijenata iz jedne ljekarničke jedinice koji su u vrijeme uključivanja u istraživanje trebali započeti antibakterijsku terapiju po izlasku s hitnog prijema KBC-a Zagreb. Dobiveni podaci obrađeni su metodama opisne statistike. U istraživanju je sudjelovalo 30 žena i 27 muškaraca. Najčešća indikacija za korištenje antibakterijske terapije bile su bolesti genitalno-urinarnog sustava (28 %), zatim bolesti dišnog sustava (19 %), bolesti kože i potkožnog tkiva (16 %). Slijedi skupina simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje (14 %), bolesti oka i adneksa (12 %), skupina ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom (9 %) te bolesti krvožilnog sustava i bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva.

Većina propisane antibakterijske terapije bila je u skladu s nekim od postojećih smjernica u svijetu, budući da za brojne indikacije Hrvatska nema svoje nacionalne smjernice. Nisu pronađene značajnije interakcije između propisane akutne antibakterijske terapije i ostalih lijekova koje pacijenti koriste. To je dijelom i zbog toga što je većinom riječ o mladim, radno aktivnim ljudima, prosječne dobi 42,1 godina. Potreban je povećan oprez prilikom propisivanja antibiotika za koje je poznato da često i lako ulaze u interakcije, kao što je ciprofloksacin.

Analizom nalaza uočeno je da liječnici često ne odrede duljinu trajanja antibakterijskog liječenja (22,8 % ukupnih obrađenih slučajeva). Ovim istraživanjem pokazana je potreba za postojanjem redovito ažuriranih smjernica za liječenje najčešćih infekcija uzrokovanih bakterijskim uzročnicima, te su uočeni određeni propusti u propisivanju akutne antibakterijske terapije iz kojih

je vidljivo da bi veće uključivanje farmaceuta (bolničkog ili javnog) moglo značajno unaprijediti liječenje i doprinjeti racionalnijoj, sigurnijoj primjeni antibiotika, s ciljem postizanja željenih ishoda liječenja.

## **SUMMARY:**

The aim of this study was to gain insight into the most common infections due to which patients come to the emergency unit of a hospital. Based on the obtained data from the doctors and a short interview with patients, it was assessed whether emergency antibacterial therapy is prescribed according to current national and international guidelines for the treatment of a specific infectious condition. From the data on the medical condition and other therapy used by the patients, it was assessed whether there is a risk of interactions of the prescribed emergency therapy with the chronic therapy of the patients.

This observational study was conducted in one pharmacy, on 57 patients who were required to start antibacterial therapy upon discharge from the emergency department of University Hospital Centre Zagreb at the time of inclusion in the study. The obtained data were processed by methods of descriptive statistics. The study involved 30 women and 27 men. The most common indications for the use of antibacterial therapy were diseases of the genitourinary system (28 %), diseases of the respiratory system (19 %), skin and subcutaneous tissue diseases (16 %), then ICD group R - symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified (14 %), eye and adnexal diseases (12 %), ICD group S - injuries, poisoning and certain other consequences with an external cause (9 %) and diseases of the vascular system and diseases of the musculoskeletal system and connective tissue.

Most of the prescribed antibacterial therapy complies with some of the existing guidelines in the world, since Croatia does not have its own national guidelines for many indications. No significant interactions were found between prescribed acute antibacterial therapy and other medications used by patients. This is partly because they are mostly younger, working people, with an average age of 42.1 years. Caution should be exercised when prescribing antibiotics that are known to interact frequently and easily, such as ciprofloxacin.

The analysis found that emergency department physicians often did not determine the duration of antibacterial treatment (22.8 % of total treated cases). This research showed the need for

regularly updated guidelines for the treatment of the most common bacterial infections, and identified some shortcomings in prescribing acute antibacterial therapy, which shows that greater involvement of pharmacists (hospital or public) could significantly improve treatment and contribute to more rational and safer use of antibiotics, with the aim of achieving the desired treatment outcomes.



## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1. Antibakterijska terapija .....	1
1.1.1. Pristupi u liječenju bakterijskih infekcija.....	5
1.1.2. Pravilna primjena antibakterijske terapije.....	7
1.2. Smjernice za liječenje bakterijskih infekcija.....	8
1.2.1. Infekcije dišnih puteva.....	10
1.2.2. Infekcije mokraćnog sustava.....	14
1.2.3. Infekcije kože i potkožnog tkiva.....	20
1.2.4. Upale uha i upala očiju.....	21
1.2.5. Otvorene i površinske rane udova.....	23
1.3. Antibakterijska rezistencija.....	24
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	26
3. MATERIJALI I METODE.....	27
3.1. Ispitanici.....	27
3.2. Protokol istraživanja.....	27
3.3. Statistička analiza.....	28
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	29
4.1. Ispitanici.....	29
4.2. Analiza propisane antibakterijske terapije po MKB skupinama.....	31
4.3. Interakcije.....	38
5. ZAKLJUČAK.....	41
6. LITERATURA.....	42
7. PRILOZI.....	49
8. ŽIVOTOPIS.....	53

## 1. UVOD

Korištenje antibakterijskih lijekova znatno je doprinijelo poboljšanju ljudskog zdravlja, produjilo očekivani životni vijek i poboljšalo kvalitetu života. Otkriće antibiotika jedno je od najvažnijih postignuća moderne medicine. Prije pojave antibiotika, pacijenti oboljeli od bakterijskih infekcija imali su male šanse za preživljavanje. Primjerice, smrtnost kod tuberkuloze bila je 50% [1].

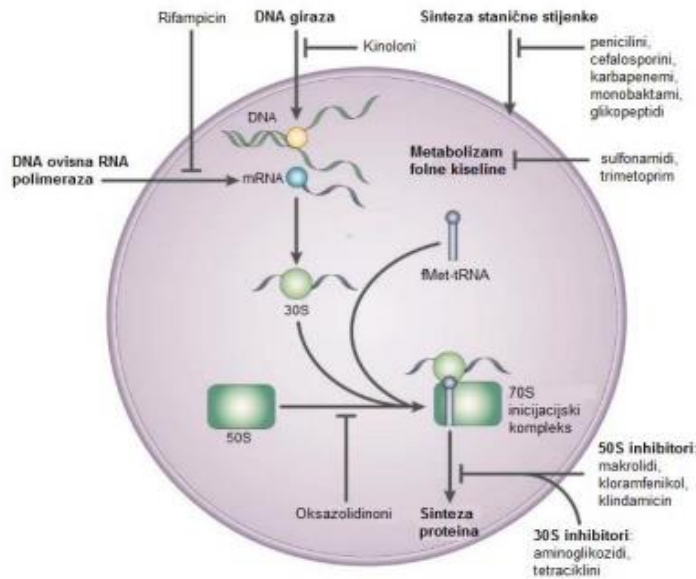
Antibiotici su lijekovi koji djeluju selektivno toksično za bakterije, a netoksično, odnosno prihvatljivo toksično za organizam domaćina. Dijelom su prirodni spojevi izolirani iz nekih bakterija i gljiva, a dijelom su sintetski lijekovi [2].

### 1.1. Antibakterijska terapija

Antibiotici se mogu podijeliti prema njihovom utjecaju na rast i preživljavanje bakterija. Oni koji ubijaju bakterije nazivaju se baktericidima (npr. penicilini), a oni koji inhibiraju rast bakterija nazivaju se bakteriostaticima (npr. kloramfenikol). Bakteriostatici pri velikim koncentracijama mogu imati baktericidno djelovanje [3].

Antibiotici djeluju na osnovne metaboličke procese u bakterijama te onemogućavaju bakteriji normalan životni ciklus (Slika 1.) [1]. S obzirom na to, antibiotici se mogu podijeliti prema osnovnom mehanizmu djelovanja na [4]:

- a. inhibitore sinteze stanične stijenke (s djelovanjem na stanični zid ili vanjsku membranu),
- b. inhibitore sinteze DNA,
- c. inhibitore sinteze proteina,
- d. inhibitore metabolizma folne kiseline,
- e. ostale sa specifičnim mehanizmom djelovanja.



**Slika 1.** Podjela antibiotika prema bakterijskim metama na koje djeluju (Coates i sur., 2002).

➤ Antibiotici koji djeluju na sintezu stanične stijenke

Penicilini, cefalosporini, monobaktami, karbapenemi i inhibitori  $\beta$ -laktamaze spadaju u skupinu  $\beta$ -laktamskih spojeva, zbog jedinstvenog četveročlanog laktamskog prstena [4]. Vežu se za aktivno mjesto na penicilin-vežućem proteinu (engl. penicillin-binding protein, PBP), inaktiviraju ga i onemogućavaju njegovu transpeptidaznu aktivnost, odnosno stvaranje peptidnih veza između pentapeptidnih ostataka peptidoglikanskih lanaca.

Najveći broj ozbiljnih štetnih učinaka posljedica je preosjetljivosti na penicilin, a zbog postojanja ukrižene preosjetljivosti (5-10%) osobama alergičnima na penicilin ne propisuju se niti cefalosporini. Alergijske reakcije mogu biti anafilaktički šok (vrlo rijetko), urtikarija, groznica, edemi na zglobovima (rijetko) te različiti kožni osipi. Velike doze penicilina per os mogu dovesti do gastrointestinalnih problema kao što su mučnina, proljev i povraćanje. Kod žena, kao sekundarna infekcija može se pojaviti vaginalna kandidijaza [4].

Glikopeptidni antibiotici (pr. vankomicin, teikoplanin, oritavacin) također inhibiraju sintezu stanične stijenke blokirajući transpeptidaciju i transglikozilaciju. Djelotvorni su protiv Gram-pozitivnih bakterija, osobito MRSA-e (meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*), te se koriste kao rezervni antibiotici [5]. Primjenjuju se kao intravenska infuzija, zbog čega na mjestu primjene mogu uzrokovati flebitis i iritaciju tkiva te imaju širok spektar neželjenih učinaka.

Od ostalih antibiotika koji inhibiraju sintezu stanične stijenke treba izdvojiti fosfomicin, antibiotik koji inhibira najraniji stadij sinteze stanične stijenke, odnosno nastajanje N-

acetilmuraminske kiseline. Primjenjuje se za liječenje nekomplikiranih infekcija donjeg dijela urinarnog trakta u žena jednokratno u dozi od 3 grama. Siguran je i za trudnice [4, 6].

➤ Inhibitori sinteze DNA

Fluorokinoloni su polusintetski antimikrobni lijekovi koji blokiraju sintezu DNA bakterije inhibirajući topoisomerasu II (DNA girazu) i topoisomerasu IV. Aktivni su protiv brojnih Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija, a neki od predstavnika fluorokinolona su: ciprofloksacin, norfloksacin, moksifloksacin i levofloksacin. Najčešće se koriste u liječenju urinarnih infekcija, osim moksifloksacina koji se primjenjuje u liječenju infekcija respiratornog trakta [7].

Fluorokinoloni su djelotvorni u liječenju bolničkih mokraćnih infekcija, čak i kada su uzročnici multirezistentne bakterije. S druge strane, izvanbolnička primjena ograničena im je zbog rastućeg problema rezistencije [8]. Vrlo se dobro podnose, najčešće nuspojave uključuju mučninu, povraćanje i proljev, povremeno glavobolju, osip ili nesanicu. Ne preporučaju se mlađima od 18 godina zbog negativnog utjecaja na hrskavicu u razvoju. Također, treba ih izbjegavati u trudnoći zbog nedovoljno podataka o sigurnosti primjene [7].

➤ Antibiotici koji djeluju na sintezu proteina

Antibiotici koji inhibiraju sintezu proteina vežu se na ribosome i inhibiraju različite faze translacije [9]. Tetraciklini su bakteriostatski antibiotici širokog spektra djelovanja koji inhibiraju sintezu proteina vežući se na 30S podjedinicu ribosoma i sprječavaju vezanje aminoacil-tRNA za A mjesto na ribosomu. Najvažniji predstavnici iz ove skupine su: tetraciklin, doksiciklin, minociklin, oksitetraciklin i klortetraciklin. Mučnina, povraćanje i proljev glavne su nuspojave koje uzrokuju prekid liječenja tetraciklinima. Zbog svoje hepatotoksičnosti ne smiju se primjenjivati bolesnicima s jetrenom bolesti u anamnezi. Zbog vezanja na kalcij kontraindicirani su za primjenu djeci i trudnicama [10].

Makrolidi imaju relativno širok spektar djelovanja, a inhibiraju sintezu proteina vežući se na 50S podjedinicu sprječavajući translokaciju peptidnog lanca [11]. U ovu skupinu spadaju: eritromicin, klaritromicin i azitromicin. Imaju blago širi antimikrobni spektar od penicilina i zato često služe kao zamjenska terapija u bolesnika alergičnih na penicilin. Najčešće nuspojave eritromicina i klaritromicina su gastrointestinalna nepodnošljivost te interakcije s određenim lijekovima (oralni antikoagulansi, ciklosporin, teofilin...). Azitromicin, zbog posebne farmakokinetike (nakupljanje u polimorfonuklearnim leukocitima, dug postantibiotski učinak) primjenjuje se jednokratno ili tijekom 3-5 dana, te ima bolji profil

podnošljivosti. Makrolide s oprezom treba primjenjivati kod bolesnika s poremećajem funkcije jetre, kao i u bolesnika s elongacijom QT intervala različitih uzroka [12].

Klindamicin je antibiotik iz skupine linkozamida, veže se na 50S podjedinicu ribosoma te inhibira translokaciju peptida i stvaranje inicijacijskog kompleksa [13]. Koristi se za liječenje infekcija kože i mekih tkiva uzrokovanih stafilokokima i streptokokima, a kao česta nuspojava klindamicina javljaju se kožni osipi, mučnina i proljev, uključujući i kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*. Kontraindiciran je kod osoba koje istovremeno primaju eritromicin te kod bolesnika koji u svojoj anamnezi imaju upalne bolesti crijeva [64].

Aminoglikozidi su baktericidni antibiotici koji se vežu na 30S podjedinicu ribosoma i inhibiraju različite faze sinteze proteina, od nastajanja inicijacijskog kompleksa, pogrešnog sparivanja kodona i antikodona, inhibicije transpeptidacije do inhibicija translokacije i prerane terminacije sinteze proteina i raspadanja ribosoma [14]. Gentamicin i tobramicin su lijekovi koji pripadaju aminoglikozidnoj skupini antibiotika te se najčešće koriste u obliku kapi i masti za oko. U parenteralnoj primjeni, aminoglikozidi se primjenjuju kod različitih infekcija uzrokovanih Gram-negativnim bakterijama kao što su infekcije mokraćnih puteva, donjih dišnih puteva, bakterijemija. Glavni neželjeni štetni učinci su ototoksičnost i nefrotoksičnost, najčešće pri kontinuiranoj terapiji dužoj od 5 dana [14].

➤ Antibiotici koji djeluju na metabolizam folne kiseline

Prvi lijekovi za sistemsku primjenu koji su djelovali selektivno na bakterije bili su sulfonamidi. Oni su strukturni analozi PABA-e (p-aminobenzojeve kiseline) i djeluju inhibirajući dihidropteroat sintazu i sintezu folata [15]. Trimetoprim inhibira dihidrofolat reduktazu (DHFR) te sprječava nastanak tetrahidrofolne kiseline. Afinitet trimetoprima za DHFR sisavaca je otprilike 50 000 puta manji nego za bakterijski enzim [16]. Sulfometoksazol u kombinaciji s trimetoprimom često se koriste u kombinaciji inhibirajući uzastopne korake u sintezi folata zbog čega dolazi do sinergističkog djelovanja. Pojedinačno djeluju bakteriostatski, a zajedno baktericidno [16]. Kombinacija sulfometoksazol-trimetoprim učinkovito se koristi za širok raspon infekcija, od pneumonije, šigeloze, prostatitisa, infekcije urinarnog trakta, kao i nekih mikobakterijskih infekcija. Glavni ozbiljniji štetni učinci mogu se podijeliti na one tipične za trimetoprim (leukocitopenija, granulocitopenija, megaloblastična anemija) te sulfonamide (mučnina, povraćanje, vaskulitis). Zabilježene su i teške kožne reakcije, poput Steven-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Ne smiju se primjenjivati u bolesnika s teškim bubrežnim ili jetrenim oštećenjima, kao ni djeci ispod 6 tjedana starosti [16].

### ➤ Ostali

Metronidazol spada u skupinu kemoterapeutika koji imaju baktericidnu aktivnost prema Gram-negativnim anaerobnim bakterijama te nekim protozoama i helmintima. Nakon redukcije u nitrozo radikale dolazi do oštećenja i raspada DNA uzročnika. Koristi se samostalno ili u kombinaciji s drugim antimikrobnim lijekovima, najčešće za vaginalne infekcije. Glavne nuspojave su mu stomatitis, proljev i mučnina. Međutim, ukoliko se primjenjuje dulje od 10 dana može uzrokovati periferne i središnje neuropatije [17, 18].

Nitrofurantoin je antimikrobni lijek širokog spektra djelovanja, učinkovit protiv većine uzročnika infekcija mokraćnog sustava. Najčešće se primjenjuje kod nekomplikiranih infekcija donjeg mokraćnog sustava, djeluje na *E. coli* i na enterokoke te se može primijeniti kao alternativa kod bolesnika alergičnih na penicilin. Ima antibakterijsko djelovanje u mokraći, ali nema gotovo nikakav sistemski antibakterijski učinak [18]. Glavni neželjeni učinci su mučnina i povraćanje. Kontraindiciran je bolesnika s poremećenom bubreznom funkcijom, u bolesnika s akutnom porfirijom, u dojenčadi mlađoj od 3 mjeseca te trudnica u terminu poroda [19].

Linezolid je predstavnik skupine oksazolidinona. Primjenjuje se u liječenju vanbolničke pneumonije i infekcija kože i mekih tkiva uzrokovanih Gram-pozitivnim bakterijama. Linezolid se veže na određeno mjesto na 23S podjedinice bakterijskog ribosoma i sprječava stvaranje funkcionalnog 70S inicijacijskog kompleksa što je osnovni korak translacijskog procesa. Najčešće uzrokuje glavobolju, proljev, mučninu i povraćanje, a tijekom dulje primjene može dovesti do mijelosupresije i hipertenzije, kao i serotoninskog sindroma u kombinaciji s lijekovima koji djeluju preko serotonijskog sustava budući da inhibira monoaminoooksidazu tipa A i biotransformaciju serotonina [18].

#### **1.1.1. Pristupi u liječenju bakterijskih infekcija**

Ciljana antibakterijska terapija ideal je koji nije uvijek dostižan. Podrazumijeva postavljanje etiološke dijagnoze (identifikacija uzročnika, određivanje osjetljivosti) i primjenu lijeka izbora. Lijek izbora je onaj koji pouzdano djeluje na izoliranog uzročnika, uskoga spektra djelovanja, niske toksičnosti te prihvatljive cijene [20].

Empirijska antibakterijska terapija (Tablica 1.) uglavnom se započinje u ozbiljnim infekcijama te ako postoji sumnja na zaraznu bolest. Najvažnije je odabrati lijek koji će djelovati na najvjerojatnijeg uzročnika. Obično se odabire lijek ili kombinacija širokog

antimikrobnog spektra kako bi se postigao željeni terapijski ishod. S empirijskom se terapijom nastavlja ako je klinički odgovor dobar i nije postavljena etiološka dijagnoza. Usljed nepostizanja kliničkog odgovora empirijska se terapija mijenja, često se doza povisuje čak i onda kada nije sigurno da se uopće radi o bakterijskoj infekciji [21].

Profilaktička antibakterijska terapija primjenjuje se u svrhu sprječavanja bakterijske infekcije, primjerice kod kirurških zahvata. Kroz dulje vrijeme je uspješna i provodi se samo ako je usmjerena na jednog uzročnika ( $\beta$ -hemolitički streptokok grupe A, *Pneumocystitis carinii*, *Escherichia coli*) [21].

Propisivanje antibiotika često se provodi empirijski jer je vrlo teško identificirati infekcije uzrokovane rezistentnim bakterijama. Nerijetko se pacijentima primjenjuje i veći broj antibiotika u nadi da će jedan od njih biti uspješan u uništavanju neidentificiranog patogena.

Tablica 1. Primjeri empirijske antibiotske terapije (preuzeto iz: [https://www.researchgate.net/publication/339135461\\_Antibiotici\\_2020](https://www.researchgate.net/publication/339135461_Antibiotici_2020) [22])

Pretpostavljeno mjesto infekcije	Najvjerojatniji uzročnik	Lijek izbora	Alternativa
<b>bakterijski endokarditis</b>			
<b>akutni</b>	<i>S. aureus</i>	(flu)kloksacilin + gentamicin	vankomicin + gentamicin
<b>subakutni</b>	<i>S. viridans</i> , <i>Enterococcus</i>	ceftriakson	vankomicin + gentamicin
<b>akutni otitis media</b>			
	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>	amoksicilin	amoksiklav
<b>sinusitis</b>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	azitromicin	cefuroksim-aksetil
<b>celulitis</b>	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus A</i>	(flu)kloksacilin, cefazolin	vankomicin
<b>pneumonija (ambulantna u odraslih)</b>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma</i>	azitromicin, amoksicilin, doksiciklin	klaritromicin
<b>Meningitis</b>			
<b>novorođenče</b>	$\beta$ -hemolitički streptokok, <i>E. coli</i>	ampicilin + ceftriakson	ampicilin + aminoglikozid
<b>dijete</b>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Meningococcus</i>	ceftriakson ili cefotaksim s ili bez vankomicina	kloramfenikol
<b>odrasli</b>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Meningococcus</i>	ceftriakson, cefotaksim	vankomicin + ceftriakson ili cefotaksim

Prema Francetić i Vitezić [23], prije odluke o primjeni antimikrobnog lijeka treba odgovoriti na sljedeća pitanja:

- Je li antimikrobni lijek potreban prema kliničkoj slici ili se može pričekati da se klinička slika razjasni u smjeru jasne bakterijske infekcije ili odsutnosti iste?
- Jesu li uzeti odgovarajući uzorci za mikrobiološku dijagnozu? • Koji su najvjerojatniji uzročnici bakterijske infekcije u bolesnika?
- Postoje li adekvatni dokazi (klinički terapijski pokusi) da je primjena antimikrobnog lijeka korisna za bolesnika?

### **1.1.2. Pravilna primjena antibakterijske terapije**

Kako bi bakterijska infekcija bila izlječena, a pritom se spriječio mogući razvoj rezistencije bakterija na antibiotik vrlo je važno pravilno provoditi antibakterijsku terapiju. Pacijenti moraju prije početka primjene antibiotika dobiti sve bitne informacije vezane uz pravilnu primjenu propisanog lijeka. Pritom najvažniju ulogu imaju liječnici i ljekarnici.

Prema britanskim NICE (engl. National Institute for Health and Care Excellence) smjernicama za usmjeravanje liječenja antibioticima i mijenjanje rizikom povezanih ponašanja opće populacije iz 2017. godine, uloga ljekarnika uključuje strukturirani razgovor s bolesnikom kako bi mu se dale osnovne informacije i savjeti o primjeni terapije [24].

Neke od informacija su:

- Propisani antibiotik se ne smije dijeliti ni sa kim i namijenjen je isključivo pacijentu kojem je propisan.
- Antibiotik treba uzimati u točno određenim vremenskim intervalima, kako je propisano.
- Antibiotička terapija mora se primijeniti u cijelosti (onoliko dana koliko je propisano), kako ne bi došlo do povratka bolesti ili razvoja rezistentnih bakterija. Ako se antibiotici prestanu uzimati prerano, određeni broj patogenih bakterija koje su uzrokovale infekciju mogu preživjeti, što povećava rizik od povratka infekcije. Također, preživjele bakterije mogu se prilagoditi okolišu u kojem se nalaze i može doći do razvoja rezistencije.
- Neiskorišteni antimikrobni lijekovi vraćaju se u ljekarnu kako bi se izvršilo njihovo sigurno odlaganje.



- S obzirom na to da antibiotici mogu uništiti i prirodnu mikrofloru domaćina, preporučuje se, uz antibiotike, uzimati i probiotike.
- Ako se uz antibiotik istovremeno uzimaju i drugi lijekovi (ali i dodaci prehrani), može doći do interakcija i rizika od neželjenih učinaka, što je potrebno procijenti i poduzeti odgovarajuće korake kako bi se osigurali terapijski ciljevi.
- Tablete se ne smiju lomiti jer se lomljenjem tableta može smanjiti učinkovitost antibiotika [25].

Antibiotici su također jedni od češćih uzročnika alergija na lijekove, a ona se može javiti odmah nakon početka primjene ili odgođeno. Alergije najčešće uzrokuju  $\beta$ -laktamski antibiotici (penicilini i cefalosporini), kotrimoksazol i kinoloni. Klinička manifestacija alergije na antibiotike može biti kutana (površinska), organ-specifična (hepatitis, nefritis), sistemska (anafilaktički šok) ili kombinacija više njih. Ozbiljne kutane nuspojave kao što su Steven-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza mogu biti i po život opasne. U slučaju pojave alergijske reakcije na pojedini antibiotik, najbolji način liječenja je prekid primjene antibiotika. Ako nije moguće pronaći alternativu, provodi se desenzibilizacija na lijek kojom se postiže privremeno stanje tolerancije na antibiotik na koji je pacijent preosjetljiv [26].

## 1.2. Smjernice za liječenje bakterijskih infekcija

Principi liječenja određenih kliničkih stanja i bolesti najčešće su sistematizirani u smjernicama. Smjernice, najčešće predlagane od strane različitih stručnih udruženja, su sastavljene na temelju najkvalitetnijih dostupnih podataka i znanstvenih dokaza, s ciljem pomoći liječnicima u vođenju i liječenju bolesnika. Dobre smjernice mogu promijeniti proces zdravstvene zaštite i unaprijediti ishode liječenja. Izrada smjernica danas čvrsto je povezana s medicinom temeljenom na dokazima (eng. evidence-based medicine, EBM) [25].

Smjernice za antibakterijsku terapiju potiču racionalnu primjenu antibiotika, samo kada je to uistinu indicirano, te u ispravnoj dozi i trajanju. Uspješna implementacija smjernica zahtijeva interdisciplinarni tim koji uključuje liječnike, ljekarnike, mikrobiologe i epidemiologe te edukaciju svih zdravstvenih djelatnika. Liječnici moraju dobro poznavati farmakodinamička (PD) i farmakokinetička (PK) svojstva antibiotika kako bi znali odabrati ispravnu dozu i

duljinu trajanja liječenja. Za određivanje optimalnog režima doziranja s minimalnom mogućnosti pojave rezistencije važna su dva podatka: MIC (minimalna inhibitorna koncentracija) i MPC (mutantna preventivna koncentracija). Pažljivim korištenjem PD/PK i MPC podataka može se optimizirati učinkovitost antibiotika i ograničiti selekcija rezistentnih vrsta bakterija [27].

Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske potaknula je razvoj nacionalnih smjernica o postupku s bolesnikom pri kliničkim slikama gdje antimikrobna terapija igra značajnu ulogu u liječenju bolesnika. Cilj jest osigurati optimalne mogućnosti liječenja bolesnicima oboljelima od zaraznih bolesti, promovirati racionalnu potrošnju antibiotika te razviti strategiju za prevenciju infekcija i kontrolu širenja rezistentnih bakterija [28].

Smjernice su u skladu s hrvatskom strategijom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva RH te preporukama Vijeća Europske unije (2002/77/EC). Kod odlučivanja oko izbora antibakterijske terapije uzeti su u obzir podaci Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj Akademije medicinskih znanosti Hrvatske. Smjernice su donesene koristeći principe AGREE (engl. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) metodologije.

Na mrežnim stranicama ISKRA-e objavljene su: Smjernice za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup; Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava; Smjernice za prevenciju, kontrolu i liječenje infekcija koje uzrokuje meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA); te Smjernice o antimikrobnoj profilaksi u kirurgiji [28]. Zadnje dostupne nacionalne smjernice su iz 2010. godine, a donesene su sukladno tada važećim međunarodnim smjernicama za antibakterijsko liječenje, kao što su NICE i IDSA smjernice za antibakterijsko liječenje.

NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) britanski je nacionalni institut za zdravstvo koji redovito ažurira i objavljuje najnovije smjernice za racionalno propisivanje antibakterijske terapije i vodi računa o sve većem problemu bakterijske rezistencije na antibiotike [29]. Među dostupnim smjernicama na internetskim stranicama nalaze se smjernice za: celulitis (rujan 2019.), vanbolničku pneumoniju (rujan 2019.), kašalj (veljača 2019.), infekcije donjeg mokraćnog sustava (listopad 2018.), rezistentne upale mokraćnog sustava (listopad 2018.), grlobolju (siječanj 2018.), akutni sinusitis (listopad 2017.), upale srednjeg uha (ožujak 2018.) i brojne druge.

IDSA smjernice (*Infectious Diseases Society of America*) su smjernice Američkog društva za zarazne bolesti i vodeće su američke smjernice koje usmjeravaju liječnike u odlučivanju i propisivanju najbolje antibakterijske terapije za pojedinog bolesnika [30].

Smjernice služe kao pomoć propisivačima, no za njihovu potpunu implementaciju i doprinos uspješnom liječenju bakterijskih infekcija potrebno je poznavanje i razumijevanje farmakoloških posebnosti antibakterijskih lijekova kako bi se odabrao pravi lijek za svakog bolesnika s obzirom na njegove specifičnosti, ostale komorbiditete i drugu terapiju koju koristi. Liječnici, ljekarnici i ostali zdravstveni djelatnici koji skrbe o bolesnicima trebaju biti upoznati s aktualnim smjernicama, ali i pratiti nove spoznaje i trendove u području bakterijskih infekcija i antimikrobne rezistencije kako bi ih pravovremeno implementirali u svoju kliničku praksu.

### **1.2.1. Infekcije dišnih puteva**

Dišni sustav može se razdvojiti na dva dijela pri čemu gornji dišni sustav čine sinusi, srednje uho, farinks, epiglotis i larinks, dok se donji sastoji od struktura ispod larinksa: bronhi, bronchiole i alveole. Infekcije dišnih puteva češće su virusne etiologije pa se liječe uglavnom simptomatski (mirovanje, odgovarajuća hidratacija, analgetici i antipiretici). Nasuprot toga, bakterijske infekcije liječe se antibakterijskom terapijom. *Staphylococcus aureus* jedan je od najčešćih patogena u ljudi, kod 30% nalazi se u nosnom vestibulumu, na vlažnim dijelovima kože te u probavnom sustavu kao normalna flora. Vrlo lako razvija rezistenciju na antibiotike iz različitih skupina [31].

Infekcije gornjih dišnih puteva (eng. *upper respiratory tract infections* – URTIs) predstavljaju prehlada i gripa, influenza, grlobolja (faringitis), akutni epiglotitis, otitis media (upala srednjeg uha) i akutni sinusitis (ABRS – *acute bacterial rhinosinitis*) [31].

Najčešće se pogreške propisivanja antibiotika događaju upravo pri nepotrebnom antibakterijskom liječenju virusnih infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, poglavito u djece [32].

Prehlada i gripa virusima su uzrokovane infekcije gornjih dišnih puteva (rinovirus, koronavirus, parainfluenca virus, respiratorni sincicijski virus, virus influence i porodica adenovirusa) koje uzrokuju akutnu upalu mukozne membrane nosnih šupljina, rinitis, faringitis i laringitis. Antibiotici nisu djelotvorni protiv virusnih infekcija, iako su kroz

prošlost bili naširoko propisivani, ponekad zbog neodgovarajućeg obrazloženja poput profilakse bakterijske superinfekcije, a ponekad jednostavno zbog pacijentovog zahtijevanja. Rastuća rezistencija soja *Streptococcus pneumoniae* na makrolide i česti klinički neuspjesi dovode se u vezu s prekomjernom uporabom ovih antibiotika u liječenju infekcija dišnih puteva [33].

Kod akutnog sinusitisa najčešći uzročnik također je virusni te bi se trebao liječiti simptomatskom terapijom kao što su analgetici, nazalni dekongestivi te kod nekih pacijenata i nazalni kortikosteroidi u trajanju do 14 dana. Samo se 2-5% akutnog sinusitisa komplicira bakterijskom infekcijom i obično je uzrokuju isti mikroorganizmi kao i upalu srednjeg uha (*S. pneumoniae* i *H. influenzae*, rijetko *S. pyogenes*) [34]. Mogu se pojaviti i drugi uzročnici kao što je *Staphylococcus aureus*, a usporedno s bakterijama mogu se dokazati i virusi [31].

Ukoliko se simptomatskom terapijom bolest ne povlači nakon 10 i više dana ili se čak i pogoršava, prema NICE smjernicama (ažurirane u listopadu 2017. godine) empirijski se daje antibakterijska terapija fenoksimetilpenicilina 4x500 mg 5 dana ili amoksisicilin-klavulanska kiselina 3x625 mg 5 dana. Prema IDSA smjernicama amoksisicilin-klavulanska kiselina je prvi izbor empirijski odabrane antibakterijske terapije, u dozi od 2x1 g 5-7 dana, dok se za drugu liniju (alergični na peniciline) preporuča doksiciklin za odrasle [35, 36]. Doksiciklin se u praksi pokazao bolje prihvaćenom opcijom, osobito u kroničnom sinusitisu, i to poglavito zbog širokog spektra djelovanja i doziranja jednom na dan [35].

Grlobolja je učestalo stanje, a u većini slučajeva liječi se jednostavnom terapijom usmjerenom k ublažavanju simptoma. Jedini učestali bakterijski uzročnik grlobolje je *Streptococcus pyogenes*, iz Lancefieldove grupe A  $\beta$ -hemolitičkih streptokoka. Cilj dijagnostičkih postupaka je izdvojiti streptokokne grlobolje u kojih je nužno liječenje antibioticima, od virusnih, koje na antibakterijsku terapiju ne reagiraju. Ako se sumnja na streptokoknu infekciju, potrebno je uzeti bris grla za kulturu. Streptokokne grlobolje treba liječiti antibioticima kako bi se spriječile komplikacije, osobito reumatska vrućica [31].

U zapadnoeuropskim zemljama se odluka o primjeni antibiotika donosi isključivo na osnovi procjene težine kliničke slike i anamnestičkih podataka (Slika 2.). Prema ISKRA smjernicama klinički simptomi koji mogu uputiti na dijagnozu streptokokne grlobolje u odraslih i u djece su opisani po Centoru i to su:

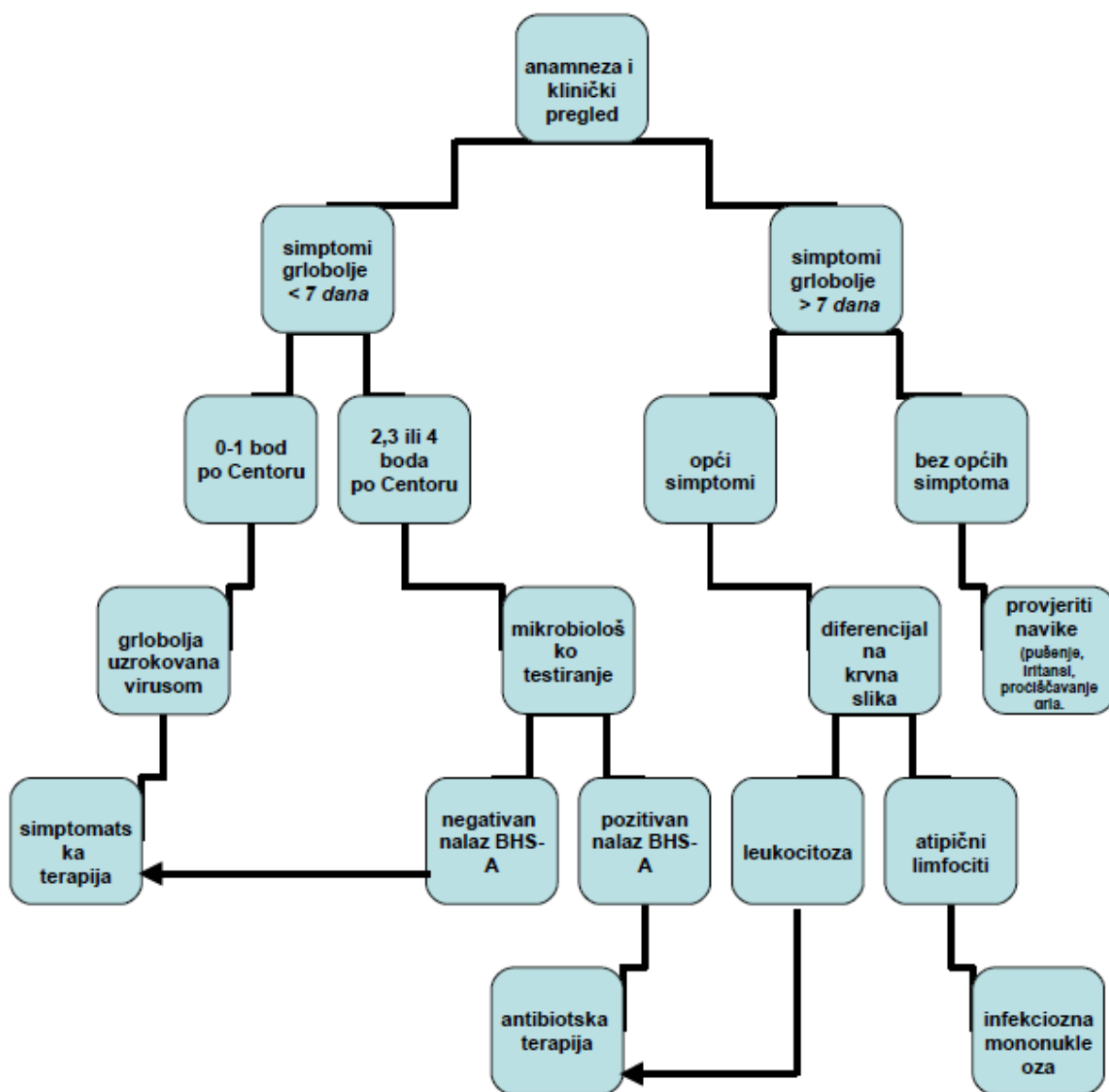
- Temperatura  $>38$  °C
- Eksudat na tonzilama

- Povećani i bolni prednji cervikalni limfni čvorovi
- Odsutnost kašlja i kataralnih simptoma.

Svaki znak boduje se jednim bodom i ovisno o ukupnom zbroju (0-4) procjenjuje se pouzdanost kliničke dijagnoze streptokokne grlobolje. Dijagnoza streptokokne grlobolje na osnovi 3 ili 4 klinička kriterija u odraslih ima pozitivnu prediktivnu vrijednost svega 40 – 60% što znači da se među bolesnicima s 3 ili 4 boda po Centoru nalaze i bolesnici s grloboljom koja nije uzrokovana streptokokom te da takav sistem dijagnosticiranja ima visok postotak lažno pozitivne procjene. Ovi podaci upućuju na to da su Centorovi klinički kriteriji korisni u identificiranju pacijenata koji *ne* trebaju antibakterijsku terapiju [37].

Radna grupa za grlobolju preporučuje da pacijentima sa zbrojem bodova od 0-1 po Centoru ne treba antibakterijska terapija niti bakteriološko testiranje, dok pacijentima sa zbrojem bodova od 2-4 treba učiniti bakteriološko testiranje (brzi test ili kultura) te propisati antibakterijsku terapiju u slučaju pozitivnog bakteriološkog testa (Slika 2.). Kod teže kliničke slike antibakterijska terapija se može početi i prije dokazanog BHS-A ( $\beta$ -hemolitički streptokok grupe A) u kulturi. Ipak, u slučaju negativnog bakteriološkog nalaza dobivenog naknadno, potrebno je ukinuti antibakterijsku terapiju [37].

Antibiotike treba primijeniti u slučaju akutne grlobolje bez obzira na Centorove kriterije u slučajevima vrlo teškog općeg stanja, sumnje na peritonzilarni infiltrat ili apsces te kod reumatske vrućice u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi [37].



Slika 2. Algoritam dijagnostike i terapije grlobolja (preuzeto s: <http://www.hdkm.hr/wp-content/uploads/2015/02/Smjernice-ISKRA-grlobolja.pdf> [38])

Penicilin V je lijek izbora u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa jer je antibiotik uskog spektra, dokazane učinkovitosti i neškodljivosti te niske cijene. Peroralno liječenje penicilinom V potrebno je provesti tijekom 10 dana. Doza u odraslih je 1.500.000 i.j. tri puta dnevno, a u djece 40.000-80.000 i.j./kg (25-50 mg/kg) dnevno, podijeljeno u tri doze.

U slučaju preosjetljivosti na penicilin, lijek izbora je azitromicin. Iako je azitromicin privlačna opcija zbog doziranja jednom dnevno, valja ga izbjegavati u prvoj liniji liječenja zbog ubrzanog razvoja rezistencije streptokoka grupe A na makrolide. U Hrvatskoj je 2007. godine

rezistencija na makrolide u BHS-A bila 11%. Alternativno se može primijeniti klaritromicin. Preporučena doza klaritromicina za odrasle je 2x250 mg tijekom 10 dana, a za djecu 15 mg/kg/dnevno podijeljeno u 2 doze tijekom 10 dana.

Prema smjernicama kao lijek prvog izbora kod rekurentnih infekcija BHS-A preporučuje se kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline, 45 mg/kg podijeljeno u 2 doze u djece, te 2x1 g u odraslih. Alternativni izbor u terapiji je klindamicin, 20 mg/kg podijeljeno u 3 doze u djece, te 3x300 mg kod odraslih [37].

Akutni bronhitis upala je traheobronhalnog stabla, koja se obično javlja nakon infekcije gornjih dišnih putova. Najčešći uzrok je virusna infekcija, premda je ponekad posrijedi i bakterijska infekcija. Patogen se rijetko identificira, a najčešći simptom je kašalj sa ili bez vrućice i/ili iskašljavanje sluzavog ili gnojnog sputuma.

Akutni bronhitis u inače zdravih osoba je glavni razlog prekomjernog propisivanja antibiotika. Gotovo je svim bolesnicima potrebna samo simptomatska terapija, npr. paracetamol i adekvatna hidracija. Antitusike treba koristiti samo radi olakšanja spavanja. Kašalj se smiruje unutar 2 tjedna u 75% bolesnika. Prognoza je odlična za pacijente bez plućne bolesti, dok se u pacijenata s KOPB-om može razviti akutna respiratorna insuficijencija. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, a RTG pluća potreban je samo u slučaju vrućice, dispneje ili drugih simptoma i znakova koji upućuju na pneumoniju. Oralni antibiotici (npr. 7 dana amoksicilina 3x500 mg, doksiciklin 2x100 mg ili trimetoprim–sulfametoksazol 2x160/800 mg) mogu koristiti pacijentima s KOPB-om ili drugim ozbiljnim bolestima pluća s barem 2 od sljedećih simptoma: pojačan kašalj i dispneja ili povećana količina gnojnog sputuma [39].

U NICE smjernicama iz veljače 2019. godine nailazi se na drugačije doziranje preporučenog antibiotika doksiciklina: 200 mg prvi dan, te 1x100 mg naredna 4 dana liječenja. Također, prema britanskim smjernicama, može se propisati i klaritromicin 2x250-500 mg 5 dana ili eritromicin 2x500-1000 mg 5 dana [40].

### **1.2.2. Infekcije mokraćnog sustava**

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije i jedan su od najčešćih razloga propisivanja antibakterijskih lijekova. IMS su heterogena grupa kliničkih bolesti koje se međusobno razlikuju po epidemiologiji, etiologiji, lokalizaciji, težini

poremećaja općeg stanja, općim simptomima infekcije, izraženosti lokalnih simptoma infekcije, učestalosti pojavljivanja i sklonosti recidiviranju, prisutnosti komplicirajućih čimbenika i riziku od njihova dodatnog nastanka, potrebnoj antibakterijskoj terapiji, ishodu i prognozi. Cilj liječenja IMS-a jest nestanak kliničkih simptoma i eradikacija infekcije kako bi se spriječio recidiv. Potrebno je liječiti sve simptomatske IMS i asimptomatsku bakteriuriju u određenih osoba primjenom najmanje toksičnog, po cijeni najprihvatljivijeg antibakterijskog lijeka u odgovarajućoj dozi i u dovoljno dugom trajanju za eradikaciju infekcije. Spektar primijenjenog antibakterijskog lijeka mora pokrivati spektar dokazanog ili očekivanog uzročnika i što je moguće manje poremetiti normalnu crijevnu floru [41].

ISKRA smjernice iz 2009. godine donose preporuke za sljedeće infekcije:

1. akutne nekomplicirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava žena u premenopauzi koje nisu trudne,
2. akutni nekomplicirani pijelonefritis,
3. komplicirane IMS uključujući i sve IMS muškaraca,
4. asimptomatsku bakteriuriju,
5. rekurentne IMS (nekomplicirane, bez predisponirajućih čimbenika).

Tablica 2. Kriteriji za dijagnostiku i antibakterijsko liječenje akutne nekomplicirane IMS žena (preuzeto iz ISKRA smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava [41])

<b>Kategorija</b>
Akutne nekomplicirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava žena u premenopauzi koje nisu trudne
<b>Kliničke karakteristike</b>
Dizurija, urgencija, učestalo mokrenje, suprapubična bol, bez vrućice ili malo povišena temperatura ( $< 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Simptomi traju kraće od 7 dana. Bez urinarnih simptoma 4 tjedna prije ove epizode, nekomplicirana sporadična epizoda.
<b>Laboratorijske pretrage</b>
“dipstick” test leukocitne esteraze ( $\geq 10$ leukocita/ $\text{mm}^3$ ) i “dipstick” test nitrita
<b>Antimikrobno liječenje</b>
Prvi izbor : nitrofurantoin 2x100 mg per os 7 dana
Alternativa: koamoksiklav 2x1 g per os 7 dana; cefaleksin 2x1 g per os 7 dana; norfloksacin 2x400 mg per os 3 dana.



Radna grupa za izradu smjernica IMS odabrala je nitrofurantoin kao lijek izbora za liječenje akutnih nekomplikiranih infekcija donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi koje nisu trudne (Tablica 2.), jer je *E. coli* visoko osjetljiva na ovaj antibiotik (97% u Hrvatskoj), a rezistencija na lijek se još uvijek sporo razvija usprkos godinama njegove kliničke primjene, pristupačne cijene i niske toksičnosti.

Nitrofurantoin treba primjenjivati kroz 7 dana budući da ne postoji valjani dokaz da je kraće trajanje terapije jednako učinkovito. Rezistencija *E.coli* na fluorokinolone u Hrvatskoj iznosi 10%, te se fluorokinoloni trebaju čuvati za teže infekcije. Ako se koristi za liječenje nekomplikiranog cistitisa, norfloksacin se treba primjenjivati 3 dana, budući je dokazano da je ova terapija jednako učinkovita kao i 7-dnevna. Duže trajanje liječenja može uzrokovati pojavu rezistencije kod normalne fiziološke flore te se stoga treba izbjegavati [41].

Tablica 3. Algoritam liječenja akutnog nekomplikiranog pijelonefritisa (preuzeto iz ISKRA smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava [41])

<b>Kategorija</b>
Akutni nekomplikirani pijelonefritis
<b>Kliničke karakteristike</b>
Vrućica (>38 °C), zimica, mukla bol, druge dijagnoze isključene, bez klinički dokazane abnormalnosti urotrakta (ultrasonografija, radiografija)
<b>Laboratorijske pretrage</b>
$\geq 10$ leukocita/mm <sup>3</sup> + $\geq 10^4$ bakterija/mL
<b>Antimikrobno liječenje</b>
Prvi izbor : koamoksiklav 2x1 g per os 10-14 dana
Alternativa: cefalosporini II. i III. generacije 10-14 dana (cefuroksim aksetil 2x500 mg per os, cefiksim 1x400 mg per os); ciprofloksacin 2x500 mg per os 7-10 dana.

Za liječenje akutnog nekomplikiranog pijelonefritisa (Tablica 3.) preporučuje se primjena 2x1g amoksisicilin-klavulanske kiseline računajući na bolju suradljivost bolesnika i manje nuspojava. U slučaju reakcije preosjetljivosti na penicilin, beta-laktami se ne smiju primjenjivati i tada je lijek izbora ciprofloksacin.

U nekim slučajevima, ovisno o komorbiditetima ili stanju bolesnika, IMS se odmah klasificira kao komplicirana (Tablica 4.).

Komplicirajući čimbenici infekcija mokraćnog sustava su:

1. muški spol
2. trudnoća
3. bolnički dobivena infekcija
4. prisutnost katetera, stenta ili splinta ili intermitentna kateterizacija mokraćnog mjehura
5. vezikoureteralni refluks i druge funkcionalne ili anatomske abnormalnosti urinarnog trakta
6. bubrežna insuficijencija (kreatinin klirens < 30 mL/min) i transplantacija
7. intervencija na urotraktu unatrag 15 dana
8. uzimanje antibiotika unatrag 2-3 mjeseca
9. trajanje simptoma IMS dulje od 7 dana
10. šećerna bolest
11. imunosupresija ili imunokompromitirajuća bolest.

Tablica 4. Algoritam liječenja kompliciranog IMS kod žena (preuzeto iz ISKRA smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava [41])

<b>Kategorija</b>
Komplicirane IMS kod žena
<b>Kliničke karakteristike</b>
Bilo koja kombinacija simptoma iz 1. i 2. kategorije; jedan ili više čimbenika povezanih s kompliciranom IMS
<b>Laboratorijske pretrage</b>
$\geq 10$ leukocita/mm <sup>3</sup> +
za žene: $\geq 10^5$ bakterija/mL ili $\geq 10^4$ bakterija/mL uzorka mokraće iz katetera
za trudnice: $\geq 10^3$ bakterija/mL
<b>Antimikrobno liječenje</b>
Prvi izbor : koamoksiklav 2x1 g per os 10-14 dana
Alternativa: cefalosporini II. i III. generacije 10-14 dana (cefuroksim aksetil 2x500 mg per os, cefiksim 1x400 mg per os); ciprofloksacin 2x500 mg per os 7-10 dana.

U trudnica, probir na asimptomatsku bakteriuriju ( $\geq 10^5$  bakterija/mL u dvije uzastopne kulture srednjeg mlaza urina, u razmaku  $\geq 24$  sata) treba učiniti u prvom trimestru trudnoće te u slučaju ranije poznate IMS ili asimptomatske bakteriurije, prilikom svake posjete liječniku do poroda. Trudnice koje nemaju pozitivnu urinokulturu prilikom probira u prvom

tromjesečju trudnoće ne moraju ponoviti urinokulturu. Većina simptomatskih IMS u trudnica prezentira se kao akutni cistitis. Smjernice nalažu korištenje beta-laktamskih antibiotika (7 dana za cistitis, 14 dana za pijelonefritis) budući da su učinkoviti u liječenju IMS i sigurni za korištenje u trudnoći. Kinoloni, tetracikini i trimetoprim/sulfametoksazol se u trudnoći NE SMIJU primjenjivati. Nitrofurantoin se može koristiti u liječenju cistitisa i asimptomatske bakteriurije 7 dana, ali samo u prvom i drugom trimestru trudnoće [41].

Tablica 5. Algoritam liječenja IMS u muškaraca (preuzeto iz ISKRA smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava [41])

<b>Kategorija</b>
Akutna IMS u muškaraca – komplicirane
<b>Kliničke karakteristike</b>
Bilo koja kombinacija simptoma iz 1. i 2. kategorije; jedan ili više čimbenika povezanih s kompliciranom IMS
<b>Laboratorijske pretrage</b>
$\geq 10$ leukocita/mm <sup>3</sup> + $\geq 10^4$ bakterija/mL
<b>Antimikrobno liječenje</b>
Prvi izbor: ciprofloksacin 2x500 mg per os 2 tjedna
Alternativa: koamoksiklav 2x1 g per os 2 tjedna; cefuroksim aksetil 2x500 mg per os 2 tjedna; cefiksime 1x400 mg per os 2 tjedna.
<b>Kategorija</b>
IMS u muškaraca koje odgovaraju bakterijskom prostatitisu
<b>Kliničke karakteristike</b>
Uz dizuriju prisutna je i perinealna bol i/ili seksualna disfunkcija
<b>Laboratorijske pretrage</b>
$\geq 10$ leukocita/mm <sup>3</sup> + $\geq 10^4$ bakterija/mL
<b>Antimikrobno liječenje</b>
Prvi izbor : ciprofloksacin 2x500 mg per os 4 tjedna
Alternativa: trimetoprim/sulfametoksazol 2x960 mg per os 4 tjedna ukoliko je poznata osjetljivost uzročnika, koamoksiklav 2x1 g per os 4 tjedna.

Trimetoprim/sulfametoksazol i ciprofloksacin su antibiotici koji dobro prodiru u prostatu te se preporučuju u terapiji IMS u muškaraca (Tablica 5.). Međutim, rezistencija *E.coli* na trimetoprim/ sulfametoksazol u Hrvatskoj veća je od 20%, stoga se prema smjernicama treba odlučiti za ciprofloksacin u empirijskoj terapiji. Ako antibiogram uzročnika pokaže da se radi

o izolatu osjetljivom na trimetoprim/sulfametoksazol, tada se može primijeniti u ciljanoj terapiji. Terapija ciprofloksacinom ili trimetoprim/sulfametoksazolom treba trajati najmanje 2 tjedna, a u slučaju izraženih simptoma prostatitisa 4 tjedna [41].

Bakteriuriju bez simptoma ne treba liječiti antibioticima. Dugotrajna antibakterijska profilaksa kod kateteriziranih bolesnika ne preporuča se budući da može dovesti do infekcija s rezistentnim uzročnikom. Urinokulturu treba učiniti samo kod akutnih simptomatskih epizoda. Antibakterijsko liječenje se ne provodi, osim u trudnica, prije invazivnih uroloških i ginekoloških zahvata, u primatelja transplantiranog bubrega i žena s bakteriurijom koja traje 48 h nakon odstranjenja trajnog katetera. Liječenje prema antibiogramu provodi se kroz 3-7 dana. Asimptomatska bakteriurija u starijih osoba je vrlo česta i ne treba se liječiti [41].

IMS se smatra rekurentnom ako postoje najmanje tri epizode nekomplikirane infekcije dokazane u urinokulturi u posljednjih 12 mjeseci ili dvije epizode u posljednjih 6 mjeseci. Uključuje samo žene te ne smije biti strukturnih/funkcionalnih abnormalnosti. Laboratorijske pretrage pokazuju  $\geq 10$  leukocita/mm<sup>3</sup> uz nalaz na nekomplikirani cistitis  $\geq 10^3$  bakterija/mL ili nekomplikirani pijelonefritis  $\geq 10^4$  bakterija/mL. Antibakterijsko liječenje jednako je kao i za sporadične epizode, osim što u obzir treba uzeti podatke o prethodno dokazanim izolatima i njihovoj osjetljivosti.

Bolesnice kod kojih je potrebna profilaksa ne smiju imati znakove ni simptome akutne infekcije na početku profilakse:

1. samoliječenje antibioticima 3-7 dana prema nalazu prethodne urinokulture i uspjehu izlječenja prethodne urinarne infekcije (u bolesnika s  $\leq 2$  epizode nekomplikirane IMS u posljednjih godinu dana)
2. profilaksa nakon spolnog odnosa u pojedinih bolesnica (u bolesnika s  $\geq 3$  epizode nekomplikirane IMS u posljednjih godinu dana)
3. kontinuirano uzimanje profilaktičke doze svaku večer ili tri puta tjedno. Profilaksa, prema antibiogramu, treba trajati 6 mjeseci ili duže te uključivati  $\frac{1}{4}$  ili  $\frac{1}{2}$  terapijske doze: peroralno, nitrofurantoin 50-100 mg ili trimetoprim/sulfametoksazol 480 mg ili cefaleksina 250 mg.

Fluorokinolone treba sačuvati za liječenje simptomatskih infekcija te se samo iznimno mogu koristiti u profilaksi, i to peroralni norfloksacin 200 mg ili ciprofloksacin 125 mg.

Alternativnu profilaksu čine: pripravci s brusnicom (dva puta dnevno), intravaginalna primjena estrogena, intravaginalna primjena suspenzije laktobacila (trenutno se istražuje, nije standardna mjera) [41].

Prema novijim NICE smjernicama iz listopada 2018. godine za nekomplikirani UTI se može primjeniti i jednokratna doza fosfomicina od 3 grama, ukoliko liječenje nitrofurantoinom nije moguće ili on nije pokazao poboljšanje unutar 48 sati. Isto navode i američke IDSA smjernice, kao i SMPC za navedeni antibiotik [6].

### 1.2.3. Infekcije kože i potkožnog tkiva

Među infekcije kože i potkožnog tkiva spadaju folikulitis, furunkul, karbunkul, impetigo, celulitis, erizipel, apsces.

Celulitis je akutna bakterijska infekcija kože i potkožnog tkiva najčešće uzrokovana  $\beta$ -hemolitičkim streptokokima grupe A (npr. *S. pyogenes*) ili *Staphylococcus aureus*. Dijagnoza se postavlja na osnovu izgleda inficirane kože, a uz pravovremeno liječenje antibioticima prognoza liječenja je izvrsna. Infekcija je najčešća na nogama, a glavni nalaz je lokalno crvenilo i bol, koža je topla, crvena i edematozna, često s limfanginitisom i regionalnom limfadenopatijom. Petehije su česte, a mogu se razviti i vezikule i bule te puknuti, ponekad uz nekrozu zahvaćene kože. Ponekad se stvaraju lokalizirani apscesi, koje treba incidirati i drenirati. Kožnim promjenama za nekoliko sati mogu prethoditi vrućica, tresavica, tahikardija, glavobolja, hipotenzija i delirij, no većina se pacijenata ne doima bolesno [42]. Većina celulitisa brzo se povlači uz empirijsko antibakterijsko liječenje koje je učinkovito protiv streptokoka grupe A i *S.aureusa*. Kod blagih infekcija obično je odgovarajuće liječenje peroralno cefaleksinom 4x500 mg ili amoksicilin-klavulanskom kiselinom 2x1 g. Jednako dobro djeluju i klindamicin 3x600mg ili 4x300mg te levofloksacin u dozi od 1x250 mg, zbog jačeg djelovanja na Gram-pozitivne bakterije u odnosu na ciprofloksacin [43]. Antibakterijska terapija uglavnom se primjenjuje 5-7 dana. Imobilizacija i podizanje zahvaćenog područja smanjuju edem, a lokalnu bol ublažavaju hladni mokri oblozi [44].

Apsces kože ograničena je nakupina gnoja u koži. Simptomi i znakovi su bol i pomična oteklina, a liječi se incizijom i drenažom. Bakterije koje uzrokuju kožne apscese tipično su normalni stanovnici kože zahvaćenog područja. U apscesima trupa, ekstremiteta, aksile ili glave i vrata, najčešći uzročnici su *Staphylococcus aureus* i streptokoki. Apscesi na koži obično se stvaraju u bolesnika s bakterijskim prerastanjem, prethodnom ozljedom (osobito kad je zaostalo strano tijelo) te imunološkim ili cirkulacijskim poremećajima. Kod takvih infekcija antibiotici mogu biti korisni za smanjivanje upale, no nisu uvijek potrebni ako

bolesnik nema općih simptoma [45]. Apscesi u perinealnom području (ingvinalno, vaginalno, perirektalno, na stražnjici) sadrže uzročnike koji se nalaze u stolici, obično anaerobe ili kombinaciju aeroba i anaeroba.

Folikulitis je bakterijska infekcija folikula dlake obično uzrokovana *Staphylococcus aureusom*, ali ponekad i *Pseudomonas aeruginosom*. Gram-negativne bakterije kao što su *Pseudomonas aeruginosa* ili *Acinetobacter baumannii* vrlo su učinkovite u izbjegavanju antibiotika i razvoju rezistencije. Njihova vanjska membranska barijera je za amfipatske molekule, a većina lijekova je amfipatska zato što moraju biti topljivi, ali i imati sposobnost prolaska kroz staničnu membranu. Znakovi folikulitisa su površinska pustula ili upalni čvor oko folikula dlake. Simptomi su blaga bol i nadražaj. Kod opsežnog zahvaćanja kože može biti potrebno sistemsko liječenje, preporuka je peroralna primjena cefaleksina 4×250–500 mg kroz 10 dana. [43].

Karbunkuli i furunkuli su kožni apscesi iz područja folikula dlake karakterističnog izgleda. Furunkuli su bolni čvorovi, najčešće na vratu, prsima, licu i bedrima, uzrokovani stafilokoknom infekcijom. Karbunkuli su nakupine furunkula koje su pod kožom međusobno povezane, uzrokujući gnojenje u dubljim slojevima i stvaranje ožiljka. Češći su u pretilih, imunokompromitiranih, starijih te dijabetičara. Manji su i površniji od potkožnih apscesa. Dijagnoza se postavlja na osnovu izgleda kože. Liječe se toplim oblozima i često peroralnom antistafilokoknom antibakterijskom terapijom. Bolesnik s furunkulom na nosu ili središtu lica ili s višestrukim furunkulima ili karbunkulima se liječi beta-laktamskim antibiotikom kao što je cefaleksin 4x250–500 mg per os. Sistemska primjena antibiotika je također potrebna kod većih promjena, promjena koje ne odgovaraju na lokalno liječenje, znakova širećeg celulitisa, imunokompromitiranih bolesnika ili onih kojima prijeti endokarditis [45].

#### **1.2.4. Upale uha i upala očiju**

Otitis media infekcija je srednjeg uha, obično izaziva bol, a može dovesti do naglušnosti. Postoje tri oblika: akutni, sekretorni i kronični.

Akutna upala srednjeg uha je bakterijska ili virusna infekcija srednjeg uha koja obično prati infekciju gornjeg dišnog sustava. Simptomi su otalgija, često uz opće simptome vrućice, mučnine, povraćanja i proljeva, osobito u vrlo mladih osoba. Dijagnoza se radi otoskopijom, a

liječenje se provodi analgeticima i, ponekad, antibioticima jer se virusne infekcije mogu zakomplicirati sekundarnom bakterijskom infekcijom. *Streptococcus pneumoniae* jedan je od najznačajnijih patogena u ljudi koji može uzrokovati upalu srednjeg uha u djece, upalu pluća u djece i starijih te, u nekim slučajevima, meningitis. U 5-40% zdravih ljudi može se naći kao normalna flora nazofarinksa. U bolesnika >14 godina najčešći bakterijski uzročnici akutne upale srednjeg uha su *S. pneumoniae*,  $\beta$ -hemolitični streptokoki grupe A i *S. aureus*, a zatim slijedi *H. influenzae*. Kao antibakterijska terapija, za početno liječenje odrasle osobe, daje se amoksicilin 3x500 mg. Za alergične na penicilin terapija je eritromicin 4x250 mg ili azitromicin 1x500 mg ili trimetoprim/sulfameoksazol 2x960 mg. U otpornijim slučajevima mogu se propisati cefuroksim 2x500 mg ili amoksicilin-klavulanska kiselina 2x1 g ili klaritromicin 2x250 mg. Terapija traje tipično 10–12 dana, a lijekovi se primjenjuju oralno, osim ako nije drugačije određeno [46]. Osim gore navedenih antibiotika, moguća je primjena i cefpodoksima 2x200 mg u trajanju 5-7 dana, odnosno levofloksacina 1x500 mg ili klindamicina 3-4x300 mg u trajanju 7-10 dana kod pacijenata alergičnih na peniciline [47].

Sekretorna upala srednjeg uha je izljev u srednje uho koji nastaje uslijed nepotpunog povlačenja akutne upale srednjeg uha ili začepljenja Eustahijeve cijevi, bez infekcije. Simptomi su naglušost, osjećaj punoće i pritiska u uhu. Dijagnoza se zasniva na izgledu bubnjića i ponekad na timpanometriji. Liječenje može obuhvaćati sistemsku primjenu antibiotika, dekonjestive i antihistaminike te paracentezu u težim slučajevima. Odrasli moraju napraviti pretragu nazofarinksa, kako bi se isključilo zloćudne bolesti [48].

Kod infekcija oka često se nailazi na bakterijski konjunktivitis. Simptomi su hiperemija, suzenje iz oka, nadražaj i iscjedak iz oka. Dijagnoza se postavlja klinički, a liječi se lokalnom primjenom antibiotika, potpomognutom sistemskom primjenom u težim slučajevima. Uglavnom su uzročnici *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* sp., ili, rjeđe *Chlamydia trachomatis*. Liječenje se provodi kapima 0,5%-tnog moksifloksacina 3x dnevno, ili drugim fluorokinolonom ili trimetoprim/polimiksinom B 4x dnevno, tijekom 7 do 10 dana. Loš klinički odgovor nakon 2 do 3 dana ukazuje kako je uzrok otporna bakterija, virus ili alergija. Naknadno liječenje se određuje prema nalazima kulture i antibiograma [49].

Kronični bakterijski konjunktivitis uzrokuje *Chlamydia* te rijetko *Moraxella*. *Neisseria gonorrhoeae* uzrokuje gonokokni konjunktivitis, koji obično nastaje spolnim kontaktom s bolesnikom koji ima genitalnu infekciju. Kod gonokoknog konjunktivitisa odraslih

primjenjuje se ciprofloksacin u dozi 2x500 mg peroralno tijekom 5 dana. Uz sistemsko liječenje može se u bolesno oko primijeniti mast za oči koja sadrži bacitracin u količini od 500 jedinica/g ili 0,3%–tni gentamicin. Spolni partneri se također moraju liječiti. Budući da je spolna infekcija klamidijom česta u bolesnika s gonorejom, bolesnici bi trebali dobiti jednokratno peroralnu dozu azitromicina 1 g ili doksiciklin 2x100 mg tijekom 7 dana [49].

Blefaritis je akutna ili kronična upala rubova očnih kapaka. Obično je uzrokovan bakterijskom (stafilokoknom) infekcijom ruba kapka, na polazištu trepavica, gdje zahvaća folikule trepavica i Meibomove žlijezde. Simptomi i znakovi su svrbež i pečenje ruba kapka uz crvenilo i edem. Dijagnoza se postavlja na osnovi anamneze i pregleda.

Akutni ulcerirajući blefaritis se obično liječi lokalnom primjenom antibiotika ili sistemskom primjenom antivirusnih lijekova. Kapci se tijekom spavanja sljepljuju sasušanim sekretom. Rekurentni ulcerirajući blefaritis može dovesti do gubitka trepavica i ožiljkavanja kapka. Liječi se antibakterijskom mašću kao što je bacitracin/polimiksin B ili 0,3%–tni gentamicin 4x dnevno tijekom 7 do 10 dana [50].

### **1.2.5. Otvorene i površinske rane udova**

Antibakterijska profilaksa indicirana je kod rana s visokim rizikom od infekcije, kao što su: kontaminirane rane, prodorne rane, traume trbuha, složeni prijelomi, razderotine veće od 5 cm, rane s devitaliziranim tkivom, anatomska mjesta visokog rizika poput šake ili stopala. Ove se indikacije odnose na ozljede koje mogu ili ne moraju zahtijevati kiruršku intervenciju [51].

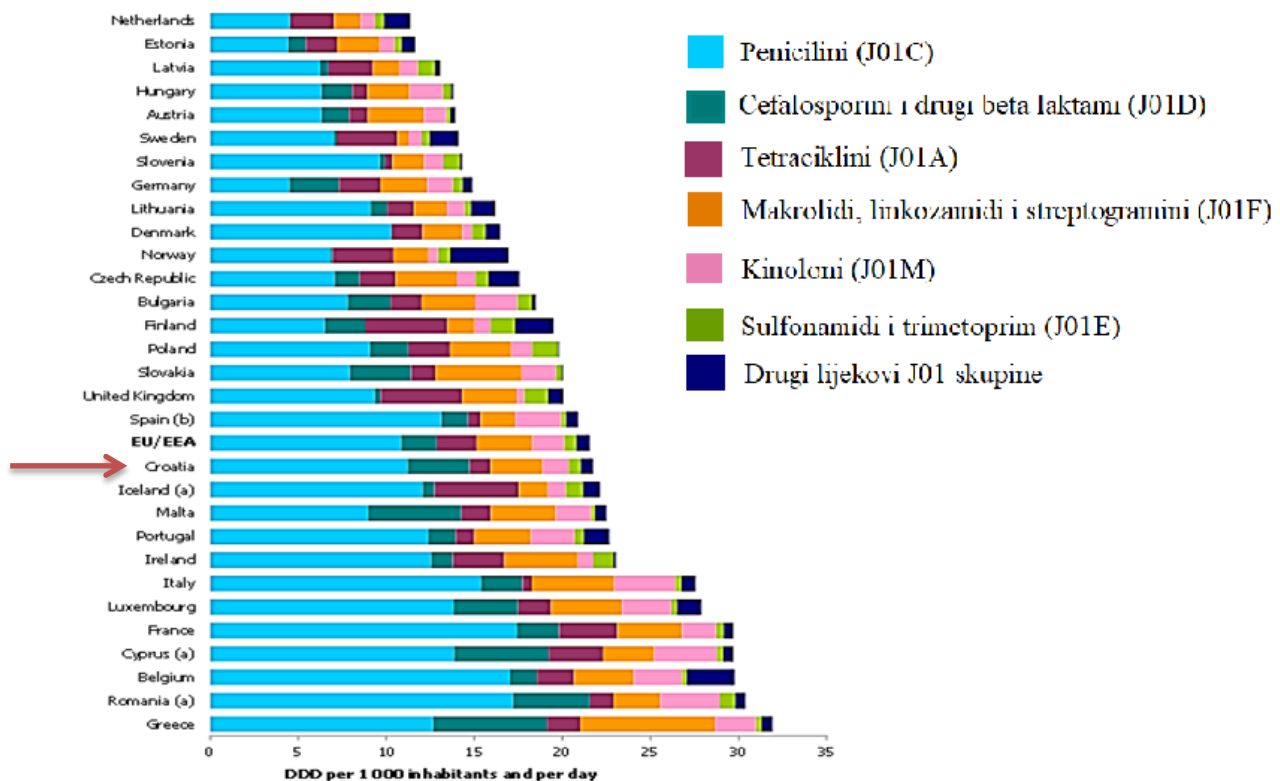
Do infekcije rana dolazi u 2–5% laceracija; najraniji simptom je bol koja se sve više pojačava, a početni znakovi su crvenilo i edem. Antibakterijska se terapija započinje sa sistemskom primjenom antibiotika učinkovitih protiv kožne flore. U pravilu se primjenjuje cefaleksin 4x500 mg peroralno ili penicilin 4x500 mg za oralne infekcije. Infekcija koja započinje >5–7 dana kasnije ukazuje na strano tijelo unutar rane [52].



### 1.3. Antibakterijska rezistencija

Antibakterijska rezistencija sve je ozbiljnija prijetnja globalnom javnom zdravlju. Razvija se kada mikroorganizam (bakterija, gljivica, virus ili parazit) više ne reagira na lijek na koji je bio izvorno osjetljiv. To znači da standardni terapijski pristupi više nisu djelotvorni. Tijekom godina, uporaba antibiotika je sve raširenija, bakterije se postepeno prilagođavaju okolišu i s vremenom postaju rezistentne na sve veći broj antibiotika [53].

Danas se primjenom antibakterijskih lijekova započinje i kad su prisutne tek neke manifestacije bolesti koje nisu nužno posljedica bakterijske infekcije: povišena temperatura, povišena sedimentacija, upala. Infekcije je teže ili nemoguće kontrolirati, povećava se rizik širenja infekcije, trajanje bolesti i boravak u bolnici je produljen, uz dodatne ekonomske i socijalne troškove. Pretjerana primjena antibakterijskih lijekova može biti štetna za pojedinog bolesnika, pridonosi razvoju i selekciji rezistentnih mikroorganizama, što predstavlja sve veći problem u liječenju bakterijskih infekcija, osobito u hospitaliziranih bolesnika [20].



**Slika 3.** Izvanbolnička potrošnja antibiotika u EU/EEA zemljama, ESAC-Net 2012. (preuzeto s: <https://zdravstvo.gov.hr/programi-i-projekti/nacionalni-programi-projekti-i-strategije/ostali-programi/nacionalni-program-za-kontrolu-otpornosti-bakterija-na-antibiotike-2017-2021/2198> [54])

Republika Hrvatska ubraja se u zemlje s potrošnjom antibiotika iznad europskog prosjeka (Slika 3.), što ukazuje da se znatni naponi moraju uložiti u edukaciju svih zdravstvenih djelatnika koji antibiotike propisuju i izdaju, ali i građana koji antibiotike primjenjuju [54].

Prema godišnjem izvješću Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED-u), u 2018. godini među ATK skupinama (anatomsko–terapijsko-kemijske klasifikacije) za koje je izdvojeno najviše novaca HZZO-a (Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje), na 6. mjestu nalaze se lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu s ukupnim troškom od 276 009 406 kuna [55]. Izvanbolnička potrošnja antibiotika u Republici Hrvatskoj u 2018. godini iznosila je 21,07 DDD/1000/dan (broj definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan). Lijek amoksicilin i inhibitor enzima, prema financijskoj potrošnji izraženoj u kunama na teret HZZO-a, nalazi se na 13. mjestu (52 463 919 kuna). Republika Hrvatska time spada u europske zemlje s velikom ukupnom potrošnjom antibiotika [56]. Međutim, ima mjesta optimizmu jer, u odnosu na 2017. godinu, vidljivo je značajno smanjenje potrošnje u DDD/1000/dan, čak 12,7%.

Prema najnovijim podacima, kroz 2019. godinu vidi se daljnji pad potrošnje lijekova za liječenje bakterijskih infekcija. Među ATK skupinama za koje je izdvojeno najviše novaca HZZO-a, lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu nalaze na 7. mjestu s ukupnim troškom od 273 471 691 kuna. Lijek amoksicilin i inhibitor enzima, prema financijskoj potrošnji izraženoj u kunama na teret HZZO-a, pao je na 16. mjesto, a financijska potrošnja iznosi 50 690 812 kuna [57].

Pojava antibakterijske rezistencije posljedica je razvoja i širenja rezistencijskih faktora unutar bakterijske populacije. Vrlo važan faktor u tom procesu su ljudi. Povećano propisivanje antibiotika od strane liječnika za bolesti koje često nisu uzrokovane bakterijama jedan je od glavnih primjera njihovog neracionalnog korištenja. Preduga i neprimjerena terapija u nekim slučajevima povećavaju rizik razvoja rezistencije bakterija, kao i pogrešna primjena antibiotika od strane pacijenata. Borba protiv te globalne zdravstvene prijetnje postala je zadaća svih sudionika zdravstvenog sustava, a i jedan od prioriteta Svjetske zdravstvene organizacije [58, 59, 60].

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Cilj ovoga završnog specijalističkog rada bio je dobiti uvid u najčešća stanja, odnosno infekcije zbog kojih bolesnici dolaze u objedinjeni hitni bolnički prijem te procijeniti propisuje li se hitna antibakterijska terapija prema važećim smjernicama za propisivanje antibakterijske terapije. Također, cilj je bio analizirati terapiju i provjeriti postoje li interakcije novopropisane antibakterijske terapije s drugim lijekovima koje pacijenti primjenjuju u kroničnoj terapiji.

### **3. MATERIJALI I METODE**

#### **3.1. Ispitanici**

Istraživanje je bilo dizajnirano kao opservacijsko, a uključeni su punoljetni bolesnici koji su u vrijeme uključivanja u istraživanje trebali započeti antibakterijsku terapiju po izlasku s objedinjenog hitnog bolničkog prijema (OHBP). Primjena drugih lijekova i/ili prisutnost komorbiditeta nisu bili isključujući čimbenici za sudjelovanje u istraživanju.

U istraživanje je uključeno 57 pacijenata koji odgovaraju gore navedenim kriterijima. Pacijenti uključeni u istraživanje potpisali su Informirani pristanak (Prilog 1.). Istraživanje je odobreno od strane Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

#### **3.2. Protokol istraživanja**

Uključivanje pacijenata u istraživanje i provođenje konzultacija bilo je provedeno u razdoblju između srpnja i listopada 2020. godine u javnoj ljekarni koja se nalazi u sklopu KBC-a Zagreb.

Pacijentima koji su otpušteni iz ambulante hitnog prijema te su došli s nalazom za podizanje antibakterijske terapije u ljekarnu, ponuđeno je sudjelovanje u istraživanju.

Sa zainteresiranim pacijentima (ispitanicima) glavni istraživač (ljekarnik) obavio je kratak razgovor u svrhu prikupljanja demografskih, anamnestičkih i kliničkih podataka relevantnih za istraživanje. Ovisno o godinama života bolesnika i njihovom razumijevanju, razgovor je trajao između 5 i 15 minuta prilikom čega su ispitanici odgovarali na unaprijed pripremljena pitanja iz upitnika dizajniranog za potrebe istraživanja (Prilog 2.).

Ispitanici su odgovorili na deset pitanja. Od osnovnih demografskih podataka prikupljeni su podaci o spolu i dobi. Također, prikupljeni su podaci o indikaciji za koju je antibiotik propisan te period uzimanja istog. Prikupljeni su podaci o eventualnim alergijama bolesnika, postojanju febriliteta prilikom dolaska na hitni prijem te su postavljena pitanja o kroničnoj terapiji koju ispitanik primjenjuje, kao što su ostali lijekovi u akutnoj i kroničnoj terapiji te indikacije za njihovu primjenu.

### **3.3. Statistička analiza**

Prikupljeni su podaci uneseni u Microsoft Office Excel 2010. Za određivanje osnovnih statističkih pokazatelja korištena je opisna statistika. Analizirani podaci uspoređivani su s trenutnim domaćim i svjetskim preporučenim smjericama za liječenje određene infektivne bolesti.

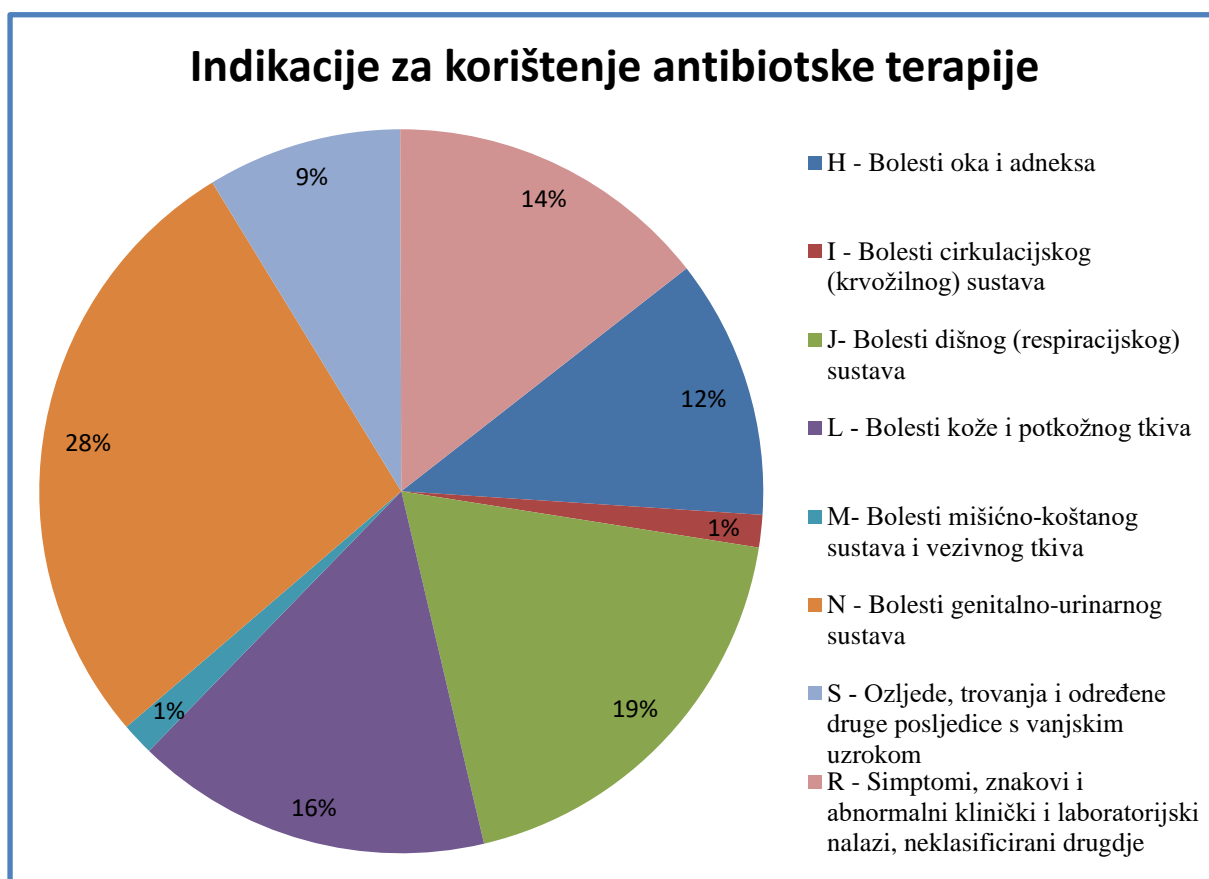
## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 57 bolesnika, od čega je bilo 30 (52,6 %) žena i 27 (47,4 %) muškaraca. Prosječna dob bolesnika bila je 42,1 godina ( $\pm 17,5$ ) (raspon 21-75). Mnogi su ispitanici, njih 50 (88 %), ljudi srednje životne dobi (18–65 godina), dok je manjina, njih 7 (12 %) starije životne dobi (stariji od 65 godina).

Najčešća indikacija za korištenje antibakterijske terapije, od ukupno 69, bile su bolesti genitalno-urinarnog sustava (28 %), točnije N30 – upala mokraćnog mjehura (cistitis) prema MKB (Međunarodna klasifikacija bolesti) u čak 13 slučajeva (18,8 %) (Slika 4.).

Bolesti dišnog sustava zabilježene su u 13 slučajeva (19 %), dok su bolesti kože i potkožnog tkiva dijagnosticirane kroz 11 slučajeva (16 %). Slijede MKB R - Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje u 14 % slučajeva, zatim bolesti oka i adneksa 12 %, MKB S - Ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom u 9 % slučajeva te bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava i bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva, svaki u 1 % slučajeva (Slika 4).



Slika 4. Indikacije za korištenje antibiotske terapije kod pacijenata koji podižu propisanu terapiju po otpustu s OHBP. Slova predstavljaju oznake bolesti prema MKB klasifikaciji.

Dvanaest ispitanika (21 %) dobilo je dvije dijagnoze prilikom pregleda na OHBP. Prilikom prijema postavljena je manje precizna dijagnoza koja je nakon fizikalnog pregleda, laboratorijske obrade te dodatnih pretraga točnije definirana prema MKB klasifikaciji. Za indicaciju bol u uhu (H92), nakon detaljnog pregleda, pridodana je indicacija upale srednjeg uha (H65); bol kod mokrenja (R30) nakon sveobuhvatnog fizikalnog pregleda klasificirana kao akutni cistitis (N30); ostalim lokalnim infekcijama kože i potkožnog tkiva (L08) pridodane su i dijagnoze, npr. akutnog limfadenitisa vrata (L04) ili celulitisa lica (L03.2).

Bez dodatnih komorbiditeta je 59,6 % ispitanika te osim novopropisane antibakterijske terapije ne primjenjuju druge lijekove. Manji dio ispitanika (40,4 %) u svojoj terapiji ima jedan ili više lijekova u kroničnoj primjeni. Kod kroničnih bolesnika to u prosjeku iznosi 2,5 (raspon 0-12) lijekova po bolesniku.

Od ukupno 57 ispitanika, čak 13 ih je unazad godinu dana bilo na antibakterijskoj terapiji, od čega su dvoje bili na terapiji u posljednjih šest mjeseci do godinu dana, dvoje prije 4-6 mjeseci, a čak devetero neposredno prije dolaska ili još za vrijeme dolaska na OHBP.

#### **4.2. Analiza propisane antibakterijske terapije po MKB skupinama**

Kako bi se dobio uvid odgovara li propisana antibakterijska terapija dijagnozi koja je postavljena prilikom objedinjenog hitnog bolničkog prijema bolesnika, napravljen je pregled trenutno važećih smjernica; u Hrvatskoj se koriste ISKRA smjenice (Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike) iz 2010. godine za neke infektivne bolesti, koje su uspoređivane s međunarodnim smjernicama, britanskim NICE te američkim IDSA smjernicama. Uz to, proučavani su aktualni medicinski članci vezani uz određene dijagnoze i terapijske mogućnosti.

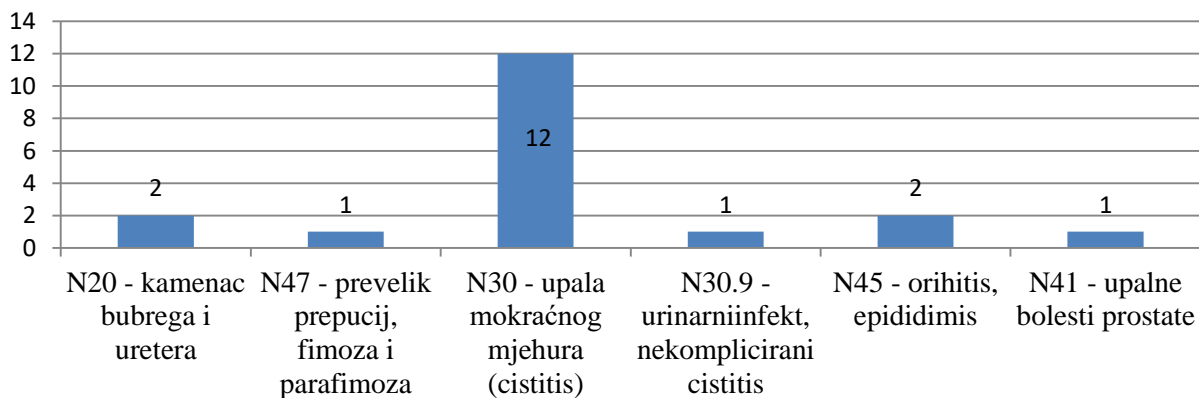
Analiza je provedena prema skupinama bolesti za koje je propisivana antibakterijska terapija.

Na početku, analizirani su rezultati najčešće postavljenih dijagnoza (28 %), **MKB N – bolesti genitalno-urinarnog sustava (Slika 5).**

Vidljivo je da je najčešća dijagnoza unutar ove kategorije bolesti upala mokraćnog mjehura (cistitis).



## Najčešće MKB klasifikacije bolesti genitalno-urinarog sustava



Slika 5. Učestalost bolesti genitalno-urinarog sustava postavljenih u OHBP (kategorija N prema MKB)

U ovom istraživanju lijek cefuroksim propisan je u 39 % slučajeva za cistitis, amoksisicilin-klavulanska kiselina u 23 %, ciprofloksacin 15 %, fosfomicin 15 % te levofloksacin u 8 % slučajeva.

Iskra smjernice za IMS (infekcije mokraćnog sustava), ažurirane 2009. godine, u skladu su s IDSA smjernicama iz 1999. godine. Međutim, u odnosu na ostatak svijeta one su već tada bile zastarjele jer su IDSA, kao i NICE u međuvremenu radile na novijim smjernicama. U uvodu ovog rada su navedene smjernice za propisivanje antibakterijske terapije ovisno o tipu IMS-a, razlike između nekomplikiranih i komplikiranih infekcija mokraćnog sustava, kao i razlike u liječenju cistitisa s obzirom na spol.

Iz nalaza ispitanika zaključuje se da su propisivani lijekovi u skladu s trenutno važećim ISKRA, NICE ili IDSA smjernicama: od ukupno trinaest dijagnoza cistitisa, u tri slučaja propisana je terapija s amoksisicilin-klavulanskom kiselinom 2x1 g, 7 dana. U dva slučaja ispravno, jer se radilo o ženskim bolesnicama s nekomplikiranim akutnim cistitisom, a u jednom slučaju *neispravno* jer je bilo riječ o muškom bolesniku, za koga se svaki cistitis smatra komplikiranim i terapija je trebala biti propisana na minimalnih 10-14 dana.

Nadalje, u dva slučaja cistitisa ispravno je propisan antibiotik ciprofloksacin 2x500 mg tijekom 7 dana terapije kod komplikirane infekcije ženske bolesnice te 14 dana u slučaju muškog bolesnika.

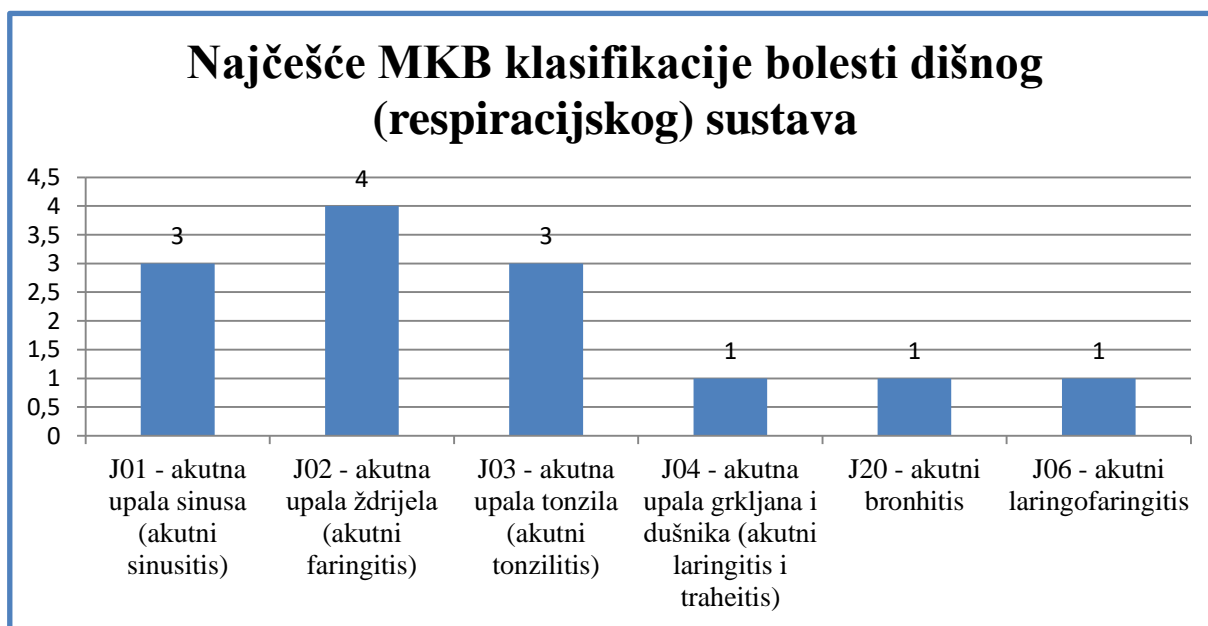
Fosfomicin jednokratno primjenjen u dozi od 3 g propisan je kod nekomplikiranih IMS u dva slučaja, što nije navedeno u ISKRA smjernicama, međutim slaže se s novijim IDSA i NICE smjernicama [6, 29]. Fluorokinolon levofloksacin u dozi 1x500 mg kroz 10 dana propisan je u jednom slučaju mlađeg muškarca s dijagnozom uroinfekta (uz dodatnu dijagnozu MBK N45 - orihitis i epididimitis), što se također ne nalazi u ISKRA smjernicama. Unatoč tome, prema SMPC-u lijek levofloksacin indiciran je kod nekomplikiranih i komliciranih IMS kroz 7-14 dana [61]. Bolesnik nema drugih komorbiditeta ni kroničnu terapiju. Također, IDSA smjernice spominju korištenje fluorokinolona levofloksacina kod liječenja akutnih cistitisa u trajanju od 3 dana. Međutim, preporuke su da se levofloksacin zbog svoje jake učinkovitosti čuva za ozbiljnija stanja ili kao alternativno liječenje akutnog cistitisa [61].

Beta-laktamski antibiotik cefuroksim u dozi 2x500 mg kroz 7 dana propisan je kod čak pet pacijentica (39 % cistitisa) premda se u ISKRA smjernicama navodi samo za liječenje komliciranih IMS u trajanju 10-14 dana. U tri slučaja propisan je za liječenje nekomplikiranog cistitisa u trajanju od 7 (5) dana što *nije opravdano* prema trenutno važećim smjernicama. Dodatno, u dva slučaja kompliciranog cistitisa, cefuroksim je propisan kao alternativna terapija (nakon neuspjelog liječenja s lijekom prvim izborom), također u trajanju od 7 dana (u odnosu na preporučenih 10-14 dana u smjernicama).

IDSA smjernice, kao ni NICE smjernice ne spominju antibiotik cefuroksim za preoralno korištenje kod infekcija mokraćnog sustava. Proučavanjem SMPC-a za navedeni antibiotik vidljivo je da se doziranje cefuroksima za cistitis (2x250 mg kroz 7 dana) razlikuje od doziranja u ISKRA smjernicama [63].

Nažalost, iz ovoga je vidljivo da, od 13 slučajeva, u čak 6 (46 %) je antibiotik ili period liječenja drugačije propisan od onoga u smjernicama. Većina antibiotika nije propisana prema ISKRA smjernicama, što bi se moglo smatrati pogreškom. Međutim, vidljivo je da su propisivani antibiotici ipak odabrani sukladno preporukama za liječenje navedenim u međunarodnim smjernicama. To ne čudi, s obzirom da se međunarodne smjernice izrađuju i/ili ažuriraju češće, što je i razumljivo s obzirom na rastući problem rezistencije na antibiotike prvog ili drugog izbora, posebice kod nekih bakterijskih sojeva, kao što su oni koji uzrokuju infekcije urinarnog trakta.

Unutar **bolesti dišnog (respiracijskog sustava)**, kao drugi po učestalosti postavljenih dijagnoza u OHBP (19%), najučestalije su dijagnoze upala sinusa, ždrijela te tonzila (Slika 6.).



Slika 6. Učestalost bolesti dišnog sustava postavljenih u OHBP (kategorija J prema MKB)

Kod akutnih upala ždrijela i tonzila propisivani su: amoksisicilin-klavulanska kiselina 2x1 g u trajanju od 7-10 dana (u pet ispitanih slučajeva, 71 %) te klindamicin 3x600 mg u trajanju od 7 dana i klindamicin 3x300 mg u trajanju od 10 dana (dva slučaja, 29 %). Navedeni lijekovi preporučaju se kao terapija rekurentnih epizoda streptokokne grlobolje [37].

Pri pregledu na OHBP, pacijentima na hitnom prijemu nisu rađeni antibiogrami i svi liječnici s hitnog prijema empirijski su se odlučili za ova rješenja. S obzirom na to da se grlobolja najčešće javlja u sklopu virusne infekcije, najčešće je simptomatska terapija dovoljna. U pravilu, bakterijski uzročnik za koji je indicirana antibakterijska terapija je streptokok grupe A. Iz analize nalaza i razgovora s pacijentima uključenima u ovo ispitivanje, za pet pacijenata (od sedam) je prema algoritmu za dijagnostiku i terapije grlobolja te bodovanju prema Centoru (zbroj 2 ili veći) trebala biti propisana antibakterijska terapija.

U slučaju pacijenta od 63 godine, bez komorbiditeta i kronične terapije, dodatno je napravljena laboratorijska obrada, te je zbog povišenih upalnih parametara propisana antibakterijska terapija (klindamicin 3x600 mg 7 dana). Međutim, kod mlađe pacijentice (21 godina), subfebrilne, bez laboratorijskih nalaza, sa zbrojem 1 prema Centoru vidljivom iz nalaza s OHBP, ne nailazi se na klinički značajne podatke zbog kojih bi bio propisan antibiotik (amoksisicilin-klavulanska 2x1 g, 7 dana).

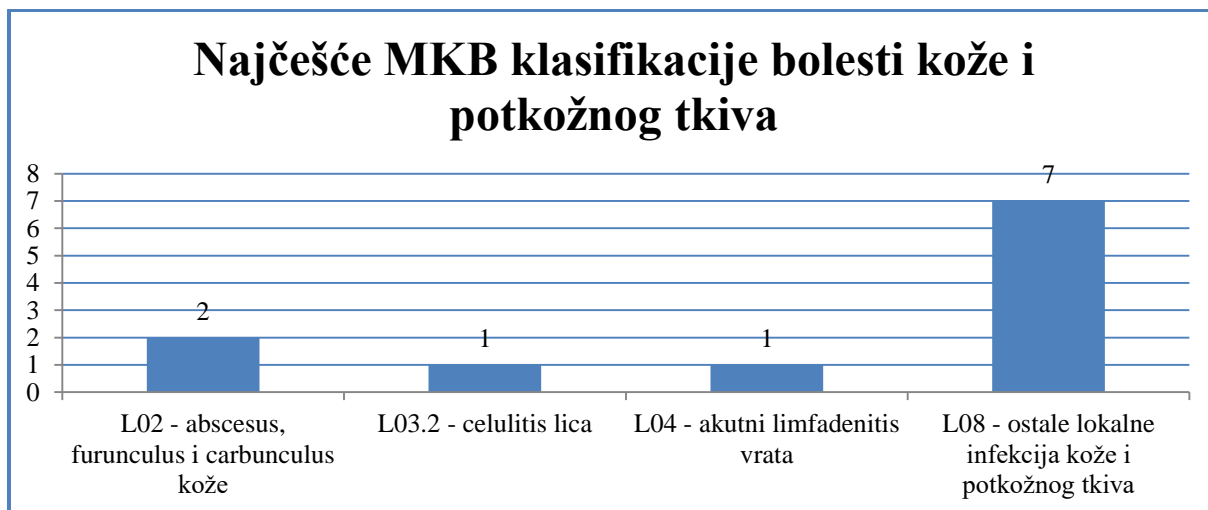
Prema važećim smjernicama klindamicin se u svim slučajevima propisuje u dozi od 3x300 mg u trajanju od 10 dana. Temeljem toga proizlazi da je u ova dva slučaja napravljena pogreška, jedna u doziranju klindamicina te jedna u neopravdanom propisivanju antibiotika.

Kod troje ispitanika kojima je dijagnosticiran akutni sinusitis, s potrebom za antibakterijskom terapijom, propisan je klindamicin 4x300 mg u trajanju od 10 dana te za rekurentni sinusitis (nakon prethodnog neuspješnog liječenja amoksicilin-klavulanskom) klindamicin 3x600 mg u trajanju od 7 dana.

Unatoč tome što se u smjernicama ne nalazi klindamicin kao lijek izbora za sinusitis, prema SMPC-u za taj antibiotik u terapijskim indikacijama navedene su: infekcije gornjih dišnih puteva, uključujući tonzilitis, faringitis i sinusitis; za umjereno teške infekcije doza od 4x300 mg, dok se kod teških infekcija propisuju doza od 3x600 mg, čime se može zaključiti da je propisivanje i doziranje klindamicina u skladu s navedenim u SMPC-u [64].

Treće po učestalosti dijagnoza promatranih u ovom ispitivanju su **bolesti kože i potkožnog tkiva** (16 %), među kojima su najčešće blage ozljede udova, lica ili vrata sve stavljene pod istu klasifikacijsku oznaku MKB L08 kao ostale lokalne infekcije kože i potkožnog tkiva. Nekim dijagnozama nakon detaljnog pregleda dodane su specifičnije dijagnoze kao što je L03.2 (celulitis lica) ili L04 (akutni limfadenitis vrata).

S obzirom na različite uzroke i mjesta infekcije, koje su prema nalazima liječnika svrstane u blaže oblike infekcije, propisani lijekovi u skladu su sa smjernicama za empirijsko liječenje kao i brojnim člancima pregledani s nekoliko poznatih medicinskih web-stranica [44].



Slika 7. Učestalost bolesti kože i potkožnog tkiva postavljenih u OHBP (kategorija L prema MKB)

Od devet pacijenata dijagnosticiranih s nekim oblikom bolesti kože i potkožnog tkiva tijela, pet pacijenata kao terapiju propisanu u OHBP dobilo je amoksisicilin-klavulansku kiselinu u dozi od 2x1 g u trajanju od 7 dana (55 %), što odgovara smjernicama za empirijsko liječenje gdje je očekivana moguća streptokokna infekcija [66].

Također se nalaze tri slučaja infekcije u blizini lica i vrata, za koje prema NICE smjernicama te brojnim medicinskim člancima prvi izbor antibiotika je amoksisicilin-klavulanska kiselina 2x1 g, 7 dana ili u slučaju alergije na penicilin i/ili jače infekcije kao lijek izbora propisuje se klindamicin 4x300 mg (odnosno 2x600 mg) kroz 7 dana [67].

Primijećen je i jedan kompliciraniji slučaj muškog ispitanika starije životne dobi, koji je prethodna 3 dana bio na kombiniranoj terapiji amoksisicilin-klavulanske 2x1 g i metronidazola 3x400 mg zbog upale u području abdomena, a dolaskom na hitni prijem uočeno je pogoršanje stanja i celulitisa u području abdomena. Postavljena je dijagnoza abscesa, furunkula i karbunkula (MKB L02), a s obzirom da ciprofloksacin ima jači učinak na Gram-negativne bakterije, promijenjena je antibakterijska terapija koja uključuje kombinaciju ciprofloksacina 2x500 mg i metronidazola 3x400 mg. SMPC ciprofloksacina kao jednu od terapijskih indikacija navodi infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama u dozi 2x500 mg, 7-14 dana, kao i njegovu kombinaciju s odgovarajućim drugim antibiotikom [68].

Iz razgovora s ispitanicima te naknadnom analizom upitnika, primijećeno je da su četiri ispitanika iz ove skupine (od ukupno devet) s dijagnozom bolesti kože i potkožnog tkiva tijela

bili na antibakterijskoj terapiji neposredno prije propisane terapije u OHBP (tri ispitanika) ili unazad 6 mjeseci (jedna ispitanica).

Kroz daljnju analizu skupine MKB L uočeno je u čak četiri slučaja da liječnik u završnom mišljenju na nalazu nije naveo vremensko trajanje liječenja. S obzirom da je prema smjernicama odluka o trajanju antibakterijske terapije dana liječniku na procjenu, ovisno o težini ozljede i infekcije, temeljem fizikalnog pregleda te s obzirom na druge komorbiditete, mnogi liječnici napravili su medikacijsku pogrešku izostavljanjem tog podatka. Po dolasku u ljekarnu pacijenti-ispitanici nisu znali što su im liječnici rekli/propisali, te su očekivali da farmaceut, bez dovoljno informacija, odluči koliko bi liječenje trebalo trajati. U takvim slučajevima, kao i u slučajevima nejasno napisanih recepata, prema Pravilniku o izdavanju lijekova na recept izdaje se jedna kutija lijeka [69]. Tada farmaceut, uz savjete oko primjene antibiotika te određena dodatna upozorenja, pacijenta upućuje na ponovni pregled, ovaj puta kod liječnika obiteljske medicine, kako bi liječnik obiteljske medicine, s obzirom na izgled i veličinu ozljede procijenio je li jedna izdana kutija lijeka (dostatna za 5 ili 7 dana) dovoljna do kraja antibakterijskog liječenja ili je pacijentu potrebno propisati dodatnu terapiju za potpuno ozdravljenje.

Pregledom nalaza svih ispitanika vidljivo je da čak u 13 slučajeva (22,8 % od ukupnog broja analiziranih) nedostaje podatak o duljini trajanja liječenja, što bi se trebalo dodatno istražiti na većem broju ispitanika, jer nedostatak takve informacije može bitno utjecati na postizanje željenih ishoda liječenja, ali i suradljivosti bolesnika.

Kod ostalih analiziranih klasifikacija bolesti nije pronađeno većih odstupanja od smjernica.

**Za bolesti oka i adneksa (MKB kategorija H, 12%),** uz lokalnu primjenu kapi i/ili masti, kod jačih oblika upala propisivani su peroralni antibiotici.

Četiri ispitanika za dijagnozu nesupurativnog otitis media imali su pravilno propisanu terapiju, amoksicilin-klavulansku kiselinu 2x1 g u slučaju tri pacijenta te cefalosporin II. generacije cefuroksim 2x500 mg u jednom slučaju. Terapija je provedena u trajanju od 7-10 dana [47].

U jednom slučaju dijagnosticiran je blefaritis na OHBP, uz preseptalni celulitis desnog oka te je propisana kombinacija dva antibiotika, amoksicilin-klavulanske kiseline 2x1 g i

klindamicina 4x300 mg. Ovakva kombinaciju antibakterijske terapije nije pronađena u smjernicama niti u SMPC-u obaju antibiotika. Prema smjernicama za blefaritis, za liječenje se koriste topikalni pripravci, dok se za preseptalni celulitis koriste per os antibiotici, amoksicilin-klavulanska 3x500 mg ili 2x875 mg u odraslih tijekom 10 dana [50].

Deset ispitanika po dolasku na OHBP imalo je početnu dijagnozu: **simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugačije (klasifikacija R prema MKB)**. Daljnjom obradom polovici ispitanika dodana je i druga dijagnoza, specifičnija u odnosu na prvo postavljenu dijagnozu. Primjerice, nakon početne dijagnoze boli kod mokrenja (R30, R31), trima ispitanicima pridodana je i dijagnoza akutnog cistitisa (N30, N30.9) nakon detaljne obrade.

Jednoj je pacijentici nakon prvo postavljene dijagnoze kašlja (R05) pregledom na OHBP postavljena dijagnoza akutnog bronhitisa (J20) za koji joj je propisana nova terapija. Pacijentica je unazad tri tjedna bila na terapiji amoksicilin-klavulanskom kiselinom 2x1 g, 7 dana. Nakon obrade na OHBP propisan je nastavak terapije amoksicilin-klavulanskom kiselinom 2x1 g još 7 dana, kojemu je dodan azitromicin 1x500 mg kroz 3 dana. Prema NICE smjernicama zdravim mladim osobama ne propisuje se antibiotik za konkretnu indikaciju, osim ako se stanje ne pogorša ili se ne smiri kroz 3 do 4 tjedna. Ovakva kombinirana antibakterijska terapija čini se neopravdanom, no s obzirom na nemogućnosti uvida u nalaze i medicinski karton, ne može se sa sigurnošću ovakav odabir terapije smatrati medikacijskom pogreškom.

### 4.3. Interakcije

Dio ispitanika (40,4 %) u svojoj terapiji ima jedan ili više lijekova u kroničnoj primjeni. Kod kroničnih bolesnika to u prosjeku iznosi 2,5 (raspon 0-12) lijeka po bolesniku.

Prilikom izdavanja antibakterijske terapije osobama ženskog spola bitno je saznati koristi li pacijentica oralnu hormonsku kontracepciju. Naime, od ukupno 30 ispitanica, tri ispitanice

koriste oralnu kontracepciju već duži period. Niti jednoj nije bilo postavljeno pitanje za kontracepciju te nisu dobile uputu i savjet od liječnika za potrebnom dodatnom zaštitom prilikom spolnog odnosa zbog mogućeg smanjenog učinka oralnog kontraceptiva prilikom korištenja antibakterijske terapije [70].

Pacijenti, po dolasku u ljekarnu po hitnu antibakterijsku terapiju, često odluče podići i svoju kroničnu terapiju, koju ne spomenu svome liječniku na hitnom prijemu.

Jedan od ozbiljnijih primjera je ispitanica, 34 godine, koja je prilikom razgovora s farmaceutom priznala da je liječnicima rekla kako ne primjenjuje druge lijekove, a u kroničnoj terapiji koristi čak četiri lijeka (amitriptilin, levotiroksin, metoklopramid te pantoprazol) koji bi zbog svoje farmakodinamike i farmakokinetike vrlo lako mogli ulaziti u interakcije s antibakterijskom terapijom. Na sreću, liječnik hitne medicine je odabirom amoksicilin-klavulanske kiseline za otitis media (H65) uspješno izbjegao interakcije.

U slučaju pacijenta, gospodina od 61 godine, s dijagnozom burzitisa olekranona (M70.2) te propisanom terapijom ciprofloksacina 2x500 mg i klindamicina 3x600 mg nailazi se na interakciju ciprofloksacina s njegovom kroničnom terapijom za dijabetes – vildagliptin 50 mg / metformin 1000 mg. Naime, ciprofloksacin utječe na djelovanje metformina i povećava mu učinak, kao i vildagliptinu. Farmakodinamički, ciprofloksacin može djelovati na K-kanale ovisne o ATP-u na  $\beta$ -stanicama gušterače i tako uzrokovati pojavu, kako hipo tako i hiperglikemije. Iz tog razloga, pacijentu je u ljekarni prilikom podizanja kronične terapije, naglašena potreba za dodatnom kontrolom razine glukoze u krvi za vrijeme trajanja antibakterijske terapije [71].

Antibiotik ciprofloksacin je lijek s brojnim nuspojavama, produljuje QT interval, potrebna je modifikacija doza u slučaju renalnog oštećenja te ulazi u interakcije s brojnim lijekovima zbog toga što je umjereni inhibitor CYP1A2 enzima [68, 71, 73].

Pronađena je interakcija ciprofloksacina s kroničnom terapijom u slučaju još jednog pacijenta. Pacijentu s dijagnosticiranom gangrenom na lijevoj ruci (posljedica amputacije) (R02) propisano je liječenje ciprofloksacinom 2x500 mg i klindamicinom 3x600 mg. Osim toga, pacijent u kroničnoj terapiji ima još četiri lijeka (atorvastatin 80 mg, klopidogrel 75 mg, pentoksifilin 400 mg i diazepam 2 mg). Ciprofloksacin povećava razinu pentoksifilina i aktivnog metabolita preko inhibicije CYP1A2 enzima što može dovesti do nuspojava kao što su mučnina, omaglica, tahikardija ili pad krvnog tlaka [72]. Također se mogu pojaviti znaci poput vrućice, uzbuđenosti, naleta vrućine, gubitka svijesti, arefleksije, toničko-kloničkih



grčeva te kao znak gastrointestinalnog krvarenja, povraćanje boje taloga kave. Zbog toga je potreban oprez i praćenje stanja bolesnika [74].

Kroz proučavane slučajeve, ciprofloksacin je deset puta bio antibiotik izbora za određena akutna infektivna stanja. U dva slučaja pronađena je interakcija s drugim lijekovima u kroničnoj terapiji. S obzirom na njegovu učestalu primjenu, bilo bi zanimljivo pratiti kroz duži vremenski period i na većem uzorku učestalost interakcija tog antibiotika s drugim lijekovima u kroničnoj terapiji. Međutim, isto bi bilo važno pratiti i za druge antibiotike, od kojih su neki, poput eritromicina i klaritromicina jaki inhibitori CYP enzima, dok drugi, primjerice linezolid, mogu stupati u farmakodinamske interakcije zbog različitih mehanizama djelovanja. Često se na interakcije s antibiotskom akutnom terapijom ne pridaje u praksi dovoljno pozornosti, često zbog manjka vremena liječnika u hitnom prijemu da ispituju svoje pacijente potpunu anamnezu, kronična stanja i lijekove koje primjenjuju. U toj bi situaciji klinički farmaceuti mogli bitno doprinjeti prepoznavanju i sprječavanju interakcija među lijekovima i njihovih neželjenih posljedica.

## 5. ZAKLJUČAK

U okviru ovoga završnog rada procjenjivalo se propisuje li se hitna antibakterijska terapija prema važećim smjernicama za propisivanje antibakterijske terapije te koje su najčešće infekcije zbog kojih pacijenti dolaze u objednjeni hitni bolnički prijem. Također, cilj je bio procijeniti postoje li interakcije novopropisane antibakterijske terapije s drugim lijekovima u kroničnoj terapiji. Na temelju rezultata istraživanja na uzorku od 57 pacijenata te rasprave može se zaključiti sljedeće:

- Zbog neke vrste infekcije većinom su dolazile osobe srednje životne dobi koje su radno aktivne, a manje osobe starije životne dobi (12 %).
- Najčešća indikacija za korištenje antibakterijske terapije bile su bolesti genitalno-urinarnog sustava, 28 %, točnije upala mokraćnog mjehura (cistitis). Zatim slijede bolesti dišnog (respiracijskog) sustava u 19 % slučajeva, te bolesti kože i potkožnog tkiva (16 %).
- Većini pacijenata antibakterijska terapija za njihova stanja odabrana je prema nekim od aktualnih svjetskih smjernica ili u skladu s SMPC-em za određeni lijek.
- Značajniji propust odnosi se na izostavljanje podatka o trajanju propisane antibakterijske terapije za određeno infektivno stanje, i to u čak 22,8 % obrađenih pacijenata.
- Manji broj pacijenata imao je više od jednog lijeka u kroničnoj terapiji. Među njima su pronađene interakcije s antibiotikom ciprofloksacinom.
- Rezultati ukazuju na potrebu za sličnim istraživanjima na većem uzorku kako bi se utvrdili terapijski trendovi u propisivanju antibakterijske terapije za akutna infektivna stanja, kao i uočile najčešće pogreške koje uključuju kontraindikacije i interakcije s drugom terapijom.
- Farmaceut koji izdaje akutnu antibakterijsku terapiju, ukoliko bi imao uvid u potpunu medicinsku i terapijsku anamnezu pacijenta, mogao bi uočiti moguće medikacijske pogreške te prepoznati i spriječiti interakcije među lijekovima i njihove negativne posljedice.

## 6. LITERATURA

1. Coates A, Hu Y, Bax R, Page C. The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:895-910.
2. Kalenić S i sur. *Medicinska mikrobiologija.* Zagreb, Medicinska naklada, 2013, str. 59-61.
3. Bhattacharjee MK. *Chemistry of Antibiotics and Related Drugs.* Basel, Springer, 2016, str. 1-10.
4. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija,* Medicinska naklada, 2011, str. 774-789.
5. Lundstrom TS, Sobel JD. Antibiotics for gram-positive bacterial infections: vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin and linezolid. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14(2):463-74.
6. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka, Urifos, 2020. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Urifos-SPC.pdf>, pristupljeno: 19.9.2020.
7. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija,* Medicinska naklada, 2011, str. 819-821.
8. Liu H, Mulholland SG. Appropriate antibiotic treatment of genitourinary infections in hospitalized patients. *Am J Med.* 2005;118(7A):S14-20.
9. Cooper GM, Hausman RE. *Stanica - molekularni pristup.* Zagreb, Medicinska naklada, 2010, str. 571-572.
10. Nelson M, Hillen W, Greenwald RA. *Tetracyclines in Biology, Chemistry and Medicine.* Basel, Springer, 2001, str. 39-48.
11. Schönfeld W, Kirst HA. *Macrolide Antibiotics.* Basel, Springer, 2002, str. 1-22.
12. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka, Fromilid, 2020. Dostupno na: [https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Fromilid-SPC\\_2.pdf](https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Fromilid-SPC_2.pdf), pristupljeno: 17.11.2020.
13. Wolters Kluwer UpToDate\_ Clindamycin: An overview. [https://www.uptodate.com/contents/clindamycin-an-overview?search=clindamycin%20&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clindamycin-an-overview?search=clindamycin%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1), pristupljeno: 19.9.2020.

14. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija, Medicinska naklada, 2011, str. 799-802, 807-813.
15. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija, Medicinska naklada, 2011, str. 815-818.
16. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka, Sulotrim, 2012. Dostupno na: [https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Sulotrim-SPC\\_1.pdf](https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Sulotrim-SPC_1.pdf), pristupljeno: 17.9.2020.
17. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka, Medazol, 2017. Dostupno na: [https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-16-02-319-320-13947.pdf](https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-319-320-13947.pdf), pristupljeno: 17.9.2020.
18. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija, Medicinska naklada, 2011, str. 877-878, 804.
19. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka, Ninur, 2020. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Ninur-SPC.pdf>, pristupljeno: 17.9.2020.
20. Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS. Multiple-Drug Resistant Enterococci: The Nature of the Problem and an Agenda for the Future. *Emerg Infect Dis.* 1998;4(2):239-249.
21. Francetić i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 382.
22. Petrić D. Antibiotici. ResearchGate. 2020. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/339135461\\_Antibiotici\\_2020](https://www.researchgate.net/publication/339135461_Antibiotici_2020), pristupljeno: 21.9.2020.
23. Francetić I, Vitezić D. Osnove kliničke farmakologije. Zagreb, Medicinska naklada, 2007, str 218-219, str. 228-232.
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antimicrobial stewardship: changing riskrelated behaviours in the general population. 2017, <https://www.nice.org.uk/guidance/NG63/chapter/Recommendations#prescribers-primarycare-and-community-pharmacy-teams>, pristupljeno: 23.9.2020.
25. Temesgen Z. Introduction to the Symposium on Antimicrobial Therapy. *Mayo Clinic Proceedings.* 2011. 86(2), 86–87. doi:10.4065/mcp.2011.0002. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3031431/>, pristupljeno: 18.7.2020.

26. Thong BY. Update on the Management of Antibiotic Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.*2010;2(2):77-86.
27. Lee CR, Cho IH, Jeong BC, Lee SH. Strategies to minimize antibiotic resistance. *Int J Environ Res Public Health.*2013;10(9):4274-4305.
28. Tambić Andrašević A, Baudoin T, Vukelić D i sur. ISKRA smjernice - hrvatske nacionalne smjernice. Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju. Dostupno na: <https://www.hdkm.hr/smjernice-iskra/>, pristupljeno: 15.9.2020.
29. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideliness. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apg,csg,cg,cov,mpg,ph,sg,sc>, pristupljeno: 18.7.2020.
30. Infectious Disease Society of America – IDSA. Američke smjernice za infektivne bolesti. Dostupno na: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/alphabetical-guidelines/>, pristupljeno: 20.9.2020.
31. Walker R, Whittlesa C. *Respiratory Infections. Clinical Pharmacy and Therapeutics.* Edinburgh, London, Elsevier, 2012, str. 545-560.
32. Kuzman I. Infekcije dišnog sustava: najčešće bolesti čovjeka. *Medicus.*2005;14:19-26.
33. Schroeder MR, Stephens DS. Macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:98-104.
34. Francetić I. i sur. Smjernice za liječenje akutne upale gornjih dišnih puteva. U: *Farmakoterapijski priručnik.* Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 387.
35. Chow AW, Benninger MS, Brook I i sur. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults, *Infectious Disease Society of America.*2012;54:20-25.
36. Wolters Kluwer UpToDate. *Uncomplicated acute sinusitis and rhinosinusitis in adults: Treatment.* Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/uncomplicated-acute-sinusitis-and-rhinosinusitis-in-adults-treatment>, pristupljeno: 25.9.2020.
37. Tambić Andrašević A, Baudoin T, Vukelić D i sur. ISKRA smjernice za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup – hrvatske nacionalne smjernice. Dostupno na: <http://www.hdkm.hr/wp-content/uploads/2015/02/Smjernice-ISKRA-grlobolja.pdf>, 2009. str. 8-9, 12-14: pristupljeno: 20.9.2020.
38. Tambić Andrašević A, Baudoin T, Vukelić D i sur. ISKRA smjernice za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup – hrvatske nacionalne smjernice. Dostupno na: <http://www.hdkm.hr/wp-content/uploads/2015/02/Smjernice-ISKRA-grlobolja.pdf>, 2009. str.19: pristupljeno: 20.9.2020.

39. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. Akutni bronhitis. Dostupno na:  
<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/akutni-bronhitis>,  
pristupljeno: 18.9.2020.
40. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Acute Cough, antimicrobial prescribing, 2019. Dostupno na:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng120/resources/visual-summary-pdf-6664861405>,  
pristupljeno: 22.9.2020.
41. Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S i sur. Hrvatske nacionalne smjernice ISKRA - Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava. Dostupno na: <http://www.hdkm.hr/wp-content/uploads/2015/02/Smjernice-ISKRA-antimikrobno-lijecenje1.pdf>, 2009. str. 3, 7-10, 14-17, : pristupljeno: 20.9.2020.
42. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. Celulitis. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/dermatologija/bakterijske-infekcije-koze/celulitis>, pristupljeno: 22.9.2020.
43. Stevens DL, Bisno A, Chambers HF i sur. Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014/Update by IDSA, Infectious Disease Society of America.2014;59:32.
44. MEDSCAPE. Cellulitis Empiric Therapy. Dostupno na:  
<https://emedicine.medscape.com/article/2012280-overview>, pristupljeno: 20.9.2020.
45. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. Karbunkuli i furunkuli. Dostupno na:  
<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/dermatologija/bakterijske-infekcije-koze/furunkuli-i-karbunkuli>, pristupljeno: 22.9.2020.
46. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. Akutna upala srednjeg uha. Dostupno na:  
<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-uha-grla-nosa-i-zubi/bolesti-srednjeg-uha-i-bubnjica/akutna-upala-srednjeg-uha>, pristupljeno: 23.9.2020.
47. MEDSCAPE: Acute Otitis Media Empiric Therapy. Dostupno na:  
<https://emedicine.medscape.com/article/2012609-overview>, pristupljeno: 23.9.2020.
48. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. Sekretorna upala srednjeg uha. Dostupno na:  
<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-uha-grla-nosa-i-zubi/bolesti-srednjeg-uha-i-bubnjica/sekretorna-upala-srednjeg-uha>, pristupljeno: 23.9.2020.

49. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. Bolesti spojnice i bjeloočnice. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/oftalmologija/bolesti-spojnice-i-bjeloočnice/inkluzijski-konjunktivitis-odraslih>, pristupljeno: 23.9.2020.
50. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. Blefaritis. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/oftalmologija/bolesti-ocnih-kapaka/blefaritis>, pristupljeno: 23.9.2020.
51. World Health Organization (WHO): Prevention and management of wound infection. Dostupno na: [https://www.who.int/hac/techguidance/tools/guidelines\\_prevention\\_and\\_management\\_wound\\_infection.pdf](https://www.who.int/hac/techguidance/tools/guidelines_prevention_and_management_wound_infection.pdf), pristupljeno: 25.9.2020.
52. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. Razderotine. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ozljede-i-trovanja/razderotine>, pristupljeno: 25.9.2020.
53. Hogberg LD, Hedini A, Cars O. The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances. *Trends Pharmacol Sci.*2010;31(11):509-515.
54. Nacionalni program za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike za razdoblje od 2017. do 2021. godine. Dostupno na: <https://zdravstvo.gov.hr/programi-i-projekti/nacionalni-programi-projekti-i-strategije/ostali-programi/nacionalni-program-za-kontrolu-otpornosti-bakterija-na-antibiotike-2017-2021/2198>, pristupljeno: 20.9.2020.
55. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2018. godini. Dostupno na: <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjescje-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2018/>, pristupljeno: 20.5.2020.
56. Daus-Šebeđak D, Vrcić Keglević M. Desetogodišnji trendovi potrošnje antibiotika u Republici Hrvatskoj: studija utemeljena na rutinski prikupljenim podacima. *Acta Med Croatica.*2017;71:263-271.
57. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini. Dostupno na: <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjescje-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/>, pristupljeno: 20.9.2020.
58. Roca I, Akova M, Baquero F. i sur. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015;6:22-9.

59. Andrašević AT. Rezistencija bakterija na antibiotike – vodeći problem medicine na početku 21. stoljeća. *Medicina*. 2007;43:7-14.
60. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol*. 2010;1:134-40.
61. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka, Flexid, 2019. Dostupno na: [https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-15-02-301.pdf](https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-301.pdf), pristupljeno: 29.9.2020.
62. Gupta K, Hooton MH, Naber KG i sur. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Practice Guidelines*, 2011:52.
63. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka, Zinnat, 2019. Dostupno na: [https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-13-02-510-512-11178.pdf](https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-13-02-510-512-11178.pdf), pristupljeno: 29.9.2020
64. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka, Klimicin, 2020. Dostupno na: [https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Klimicin-tvrde-kapsule-SPC\\_1.pdf](https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Klimicin-tvrde-kapsule-SPC_1.pdf), pristupljeno: 29.9.2020.
65. Rosenfeld RM, Piccirillo JM, Chandrasekhar SS i sur. Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis Executive Summary. *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS)*, 2015.
66. MEDSCAPE: Cellulitis. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/214222-overview>, pristupljeno: 20.9.2020.
67. MEDSCAPE: Orbital Cellulitis Empiric Therapy. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/2016909-overview>, pristupljeno: 20.9.2020.
68. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka, Ciprofloksacin Sandoz, 2019. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Ciprofloksacin-Sandoz-500-mg-filmom-oblozene-tablete-SPC.pdf>, pristupljeno: 29.9.2020.
69. Pravilnik o načinu propisivanja i izdavanja lijekova na recept, 2015, Zagreb, Narodne novine, broj 17 (NN/17/15), članak 12. str. 4.
70. Drug Interaction Report. Dostupno na: [https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug\\_list=189-0,1039-0&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types](https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=189-0,1039-0&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types)



%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic\_duplication&professional=1,  
pristupljeno: 7.1.2021.

71. MEDSCAPE: Drug interaction checker. Dostupno na:  
<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, pristupljeno: 29.9.2020.
72. MSD MANUAL Professional version. Fluoroquinolones. Dostupno na:  
<https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/fluoroquinolones?query=ciprofloxacin>, pristupljeno: 29.9.2020.
73. Aparasu R, Baer R, Aparasu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Res Social Adm Pharm.*2007;3:426-37.
74. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka, Trental, 2020. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Trental-SPC.pdf>, pristupljeno: 29.9.2020.

## 7. PRILOZI

### 7.1. Informirani pristanak

## INFORMIRANI PRISTANAK

**Naslov istraživanja: Istraživanje i evaluacija novopropisane antibiotske terapije pacijenata obrađenih na OHBP KBC-a Zagreb**

**Istraživač:** Martina Drljanovčan, mag.pharm.

**Mentorica:** izv. prof. dr.sc. Lidija Bach - Rojecky

Prije pristanka na sudjelovanje u ovom istraživanju važno je da pažljivo pročitate informirani pristanak koji sadrži sve informacije bitne za Vašu odluku o sudjelovanju u ovom istraživanju. Nakon što pročitate informirani pristanak sva pitanja možete postaviti istraživaču.

### 1. SVRHA ISTRAŽIVANJA

Pacijenti često odlaze na hitni bolnički prijem kod teških i hitnih stanja kako bi zatražili liječničku pomoć. U velikom broju slučajeva, ako je riječ o infekciji, pacijentu se propisuje odgovarajuća antibakterijska terapija. Svrha istraživanja je dobiti uvid u najčešće indikacije za propisivanje antibakterijske terapije pacijentima koji zbog svog stanja zatraže hitnu medicinsku pomoć, provjeriti usklađenost propisane terapije s aktualnim nacionalnim i međunarodnim smjernicama za liječenje konkretnog infektivnog stanja te ispitati sigurnost odabrane terapije u kombinaciji s ostalom terapijom koju pacijenti koriste. Pravovremeno prepoznavanje potencijalnih interakcija s postojećom kroničnom terapijom, kao i eventualnih pogrešaka pri propisivanju ili doziranju propisane antibakterijske terapije osigurava postizanje željenih ciljeva liječenja i povećava kvalitetu života. Ovaj obrazac objašnjava zašto se provodi istraživanje i što uključuje. Ukoliko neke riječi nećete razumjeti, slobodno pitajte ispitivača.

### 2. OPIS ISTRAŽIVANJA

#### 2.1. Tip istraživanja

Ovo istraživanje je presječno, opservacijsko. Presječno istraživanje podrazumijeva da se prikupljanje podataka radi u jednoj vremenskoj točki – u sadašnjosti, bez naknadnog praćenja ispitanika. Opservacijsko istraživanje je ono u kojem istraživač ne odlučuje tko će biti izložen nekome utjecaju, nego prikuplja podatke o postojećem stanju.

#### 2.2. Tijek istraživanja

Istraživanje će započeti u srpnju 2019. godine, a planirano trajanje je do kraja prosinca 2019. u javnoj ljekarni unutar kompleksa KBC-a Zagreb. Prilikom podizanja antibakterijske terapije na temelju otpusnog pisma iz OHBP (objediljeni hitni bolnički prijam), bit ćete zamoljeni

sudjelovati u istraživanju. U svrhu izrade rada predviđen je kratki razgovor s magistrom farmacije – ispitivačem vezan uz Vašu anamnezu i svu terapiju koju koristite.

### **2.3. Kriteriji uključivanja i isključivanja**

U istraživanje se uključuju punoljetni pacijenti oba spola koji po izlasku s OHBP-a KBC Zagreb na preporuku liječnika trebaju započeti antibakterijsku terapiju.

Iz istraživanja se isključuju pacijenti koji nisu punoljetni te te oni narušenog kognitivnog statusa koji samostalno ne mogu odgovarati na postavljena pitanja.

### **3. TAJNOST PODATAKA**

Rezultati ovog istraživanja bit će čuvani u tajnosti, a pristup prikupljenim podacima imat će samo istraživač. Pri prikupljanju i čuvanju podataka, te provođenju istraživanja poštovat će se etičke smjernice i pozitivni zakonski propisi. Istraživanje je odobreno od strane Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

### **4. MOGUĆA KORIST ISTRAŽIVANJA**

Iz podataka koje ćemo prikupiti želimo utvrditi u kojoj se mjeri pojedini antibiotik propisuje za koju indikaciju te propisuju li se antibiotici sukladno važećim smjernicama. Također, cilj nam je uočiti i upozoriti na moguće pogreške prilikom propisivanja te potencijalne interakcije koje određeni lijekovi u kroničnoj terapiji mogu imati s pojedinim antibioticima. Takvo istraživanje i analiza povećava sigurnost pacijenata i ukupnu uspješnost terapije.

### **5. NAKNADE**

Za sudjelovanje u istraživanju nećete dobiti nikakvu naknadu.

### **6. PUBLICIRANJE REZULTATA**

Rezultati istraživanja prvenstveno služe izradi završnog rada na poslijediplomskom studiju Klinička farmacija na farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Rezultati istraživanja mogu biti prezentirani i na javnim skupovima, kongresima i seminarima, te mogu biti publicirani u stručnim ili znanstvenim časopisima. U svakom slučaju, Vaš identitet bit će zadržan u tajnosti.

### **7. SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU I IZLAZAK**

Sudjelovanje u istraživanju je dobrovoljno. U bilo kojem trenutku trajanja istraživanja možete odustati i zatražiti da se Vaši podaci izuzmu iz ukupnih rezultata istraživanja bez ikakvih posljedica.

### **8. NAČIN KONTROLE ZDRAVSTVENOG STATUSA**

Vaš zdravstveni status provjerava se redovitim liječničkim kontrolama. Ukoliko se ovim istraživanjem dođe do rezultata i podataka koji bi mogli utjecati na tijek Vašeg daljnjeg liječenja, glavni istraživač o tome će obavijestiti Vašeg liječnika.

## 9. OSOBA ZA KONTAKT

Kao sudionik istraživanja imate pravo na informacije o istraživanju. Imate li bilo kakvih pitanja slobodno kontaktirajte istraživače:

- Martina Drljanovčan, mag. pharm.
  - o mobitel 098/ 736 022
  - o mail martina.drljanovcan@gmail.com
- izv. prof. dr. sc. Lidija Bach – Rojecky
  - o tel. 01/ 6394 751.

Potvrđujem da sam imao/la dovoljno vremena da pročitam i razumijem protokol istraživanja, te da sam dobio/la zadovoljavajuće odgovore na sva postavljena pitanja.

Potvrđujem da sam u potpunosti informiran/a o:

- (1) Svrsi istraživanja;
- (2) Opisu istraživanja;
- (3) Mogućim negativnim posljedicama;
- (4) Tajnosti podataka;
- (5) Mogućim koristima istraživanja;
- (6) Naknadama;
- (7) Publiciranju rezultata;
- (8) Sudjelovanju u istraživanju i izlasku;
- (9) Osobama za kontakt.

Pristankom na sudjelovanje u istraživanju također potvrđujem da razumijem da time nisam zaknut/a za svoja prava u sustavu osnovnoga zdravstvenog osiguranja.

Vlastoručnim potpisom potvrđujem dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju.

\_\_\_\_\_  
(ime i prezime bolesnika)

\_\_\_\_\_  
(datum)

\_\_\_\_\_  
(potpis bolesnika)

\_\_\_\_\_  
(ime i prezime osobe koja vodi razgovor u vezi Inform. pristanka)

\_\_\_\_\_  
(datum)

\_\_\_\_\_  
(potpis osobe koja vodi razgovor u vezi Inform. pristanka)

## 7.2. Demografski i relevantni klinički podaci – protokol istraživanja

Naslov istraživanja: Evaluacija novopropisane antibiotske terapije pacijentima obrađenim na objedinjenom hitnom bolničkom prijemu KBC-a Zagreb

1. SPOL:        M                    Ž

2. DOB: \_\_\_\_\_

3. DIJAGNOZA: \_\_\_\_\_

MKB: \_\_\_\_\_

4. PROPISANA ANTIBIOTSKA TERAPIJA (naziv lijeka, doziranje):

\_\_\_\_\_

PREPORUČENO TRAJANJE TERAPIJE: \_\_\_\_\_

5. ALERGIJE:    DA                    NE

\_\_\_\_\_

6. FEBRILITET (trenutno):            DA                    NE

7. LABORATORIJSKA OBRADA (odrađena u bolnici):            DA                    NE

Laboratoriski nalazi (najvažniji parametri koji upućuju na bakterijsku infekciju):

\_\_\_\_\_

8. ANAMNEZA:

Ostala akutna stanja /bolesti:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Kronična stanja/bolesti:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

9. POPIS DRUGIH LIJEKOVA (koje pacijent trenutno primjenjuje):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

10. POSLJEDNJA ANTIBIOTSKA TERAPIJA (vrijeme, indikacija,naziv lijeka):

\_\_\_\_\_