

*UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO*

URŠKA ŽIVKO

**ANALIZA PREDPISOVANJA IN IZDAJANJA  
ANTIBIOTIKOV IZ REZERVNE LISTE V UKC  
MARIBOR**

**PRESCRIPTION AND DISPENSING ANALYSIS  
OF RESERVE ANTIBIOTICS AT THE UKC  
MARIBOR**

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2010

Diplomsko delo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in v Centralni lekarni Univerzitetnega kliničnega centra Maribor pod somentorstvom Polonce Drofenik, mag. farm. spec.

Za strokovno pomoč se zahvaljujem prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm. in Polonci Drofenik, mag. farm. spec. Posebej se zahvaljujem osebju Centralne lekarne UKC Maribor, da so mi omogočili diplomsko delo. Zahvaljujem se tudi teti Bredi Zupanc za lektoriranje diplomske naloge in prijatelju Janeku Sadovskemu za pomoč pri prevodu povzetka. Nenazadnje se zahvaljujem Jerneju Lučevu za pomoč pri oblikovanju ter za podporo in spodbudo pri izdelavi diplomske naloge ter družini in prijateljem za podporo v času študija.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorice Polonce Drofenik, mag. farm. spec.

Ljubljana, junij 2010

Urška Živko

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Danijel Kikelj, mag. farm.

Član diplomske komisije: izr. prof. dr. Odon Planinšek, mag. farm.

# VSEBINA

<b>POVZETEK</b> .....	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>IV</b>
<b>SEZNAM OKRAJŠAV</b> .....	<b>VI</b>
<b>SEZNAM PREGLEDNIC</b> .....	<b>VIII</b>
<b>SEZNAM SLIK</b> .....	<b>IX</b>
<b>SEZNAM PRILOG</b> .....	<b>X</b>
<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. PROTIMIKROBNA ZDRAVILA .....	1
1.2. RAZLOGI ZA UVRSTITEV PROTIMIKROBNEGA ZDRAVILA NA LISTO REZERVNIH ANTIBIOTIKOV .....	3
1.2.1. <i>Odpornost bakterij</i> .....	3
1.2.2. <i>Neželeni učinki protimikrobnih zdravil z rezervne liste</i> .....	5
1.2.2.1. Neželeni učinki protibakterijskih učinkovin .....	6
1.2.2.2. Neželeni učinki protiglivičnih zdravil .....	9
1.2.3. <i>Cene protimikrobnih zdravil z rezervne liste</i> .....	11
1.3. IZBIRA PROTIMIKROBNE TERAPIJE .....	12
1.3.1. <i>Diagnoza</i> .....	13
1.3.2. <i>Fiziološko-patološke lastnosti gostitelja</i> .....	14
1.3.3. <i>Lastnosti zdravil</i> .....	15
1.3.4. <i>Kombinirana protimikrobna terapija</i> .....	16
1.3.5. <i>Spremljanje kliničnega izida zdravljenja</i> .....	17
1.3.6. <i>Dejavniki, ki otežujejo zdravljenje</i> .....	18
1.3.6.1. Nevtropenija .....	18
1.3.6.2. Okvara ledvic .....	20
1.3.6.3. Okvara jeter .....	21
1.3.6.4. Bolnišnična okužba .....	22
1.3.7. <i>Napake v protimikrobni terapiji</i> .....	22
1.3.7.1. Napake, ki jih povzročijo izbira zdravila .....	22
1.3.7.2. Napake, ki jih povzročijo fiziološko-patološke lastnosti gostitelja .....	23
1.3.7.3. Napake, ki jih povzročajo mikroorganizmi .....	23
1.4. UKREPI ZA ZMANJŠANJE PORABE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL .....	24
1.4.1. <i>Restriktivna lista protimikrobnih zdravil</i> .....	25
1.4.2. <i>Vloga farmacevta v bolnišnični lekarni</i> .....	27
<b>2. NAMEN DELA</b> .....	<b>29</b>
<b>3. MATERIALI IN METODE DELA</b> .....	<b>30</b>
3.1. PREDSTAVITEV KLINIČNEGA OKOLJA .....	30
3.2. ANALIZA ZBRANIH PODATKOV .....	33
3.2.1. <i>Predstavitev populacije bolnikov</i> .....	33
3.2.2. <i>Podatki, ki smo jih pridobili</i> .....	33
3.3. LISTA REZERVNIH ANTIBIOTIKOV V CENTRALNI LEKARNI UKC MARIBOR .....	35
3.3.1. <i>Način uporabe restriktivne liste</i> .....	37
3.4. STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV .....	38
3.4.1. <i>Analiza trenutnega stanja pri predpisovanju antibiotikov z rezervne liste</i> .....	38

3.4.2.	<i>Analiza farmacevtskih intervencij</i> .....	38
3.4.3.	<i>Vpliv farmacevtskih intervencij na izide zdravljenja</i> .....	38
3.5.	STANDARDNI OPERACIJSKI POSTOPEK .....	39
<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b> .....	<b>40</b>
4.1.	DEMOGRAFSKI PODATKI .....	40
4.2.	PODATKI O NAČINU ZDRAVLJENJA .....	43
4.2.1.	<i>Spremljevalni podatki, ki jih beležimo na naročilnicah</i> .....	43
4.2.2.	<i>Namen zdravljenja</i> .....	46
4.3.	PODATKI O TERAPIJI .....	48
4.3.1.	<i>Protimikrobna zdravila</i> .....	48
4.3.2.	<i>Kombinacije protimikrobnih zdravil z rezervne liste</i> .....	49
4.4.	FARMACEVTSKE INTERVENCIJE .....	50
<b>5.</b>	<b>RAZPRAVA</b> .....	<b>56</b>
5.1.	TERAPIJA S PROTIMIKROBNIMI ZDRAVILI Z REZERVNE LISTE .....	59
5.2.	SPREMLJEVALNI DEJAVNIKI, KI OTEŽUJEJO ZDRAVLJENJE .....	64
5.3.	FARMACEVTSKE INTERVENCIJE .....	67
5.4.	IZBOLJŠAVE IN PREDLOGI PRI PREDPISOVANJU IN IZDAJANJU PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL Z REZERVNE LISTE .....	72
5.4.1.	<i>Predlogi izboljšave naročilnice</i> .....	72
5.4.1.1.	<i>Telesna masa in ITM</i> .....	72
5.4.1.2.	<i>Telesna višina</i> .....	72
5.4.1.3.	<i>Telesna temperatura</i> .....	72
5.4.1.4.	<i>Nosečnost</i> .....	73
5.4.1.5.	<i>Število levkocitov v krvi</i> .....	73
5.4.1.6.	<i>C reaktivni protein (CRP)</i> .....	73
5.4.1.7.	<i>Serumska koncentracija kreatinina</i> .....	73
5.4.1.8.	<i>Glavna diagnoza in spremljajoče diagnoze</i> .....	74
5.4.1.9.	<i>Obrambna sposobnost organizma</i> .....	74
5.4.2.	<i>Izboljšave liste zdravil</i> .....	74
5.4.2.1.	<i>Razdelitev liste zdravil v manjše skupine glede na tveganje</i> .....	74
5.4.3.	<i>Ukrepi za izboljšano izpolnjevanje naročilnic</i> .....	76
5.4.4.	<i>Zmanjšanje porabe protimikrobnih zdravil</i> .....	76
5.4.5.	<i>Vpliv farmacevtskih intervencij na izide zdravljenja</i> .....	77
<b>6.</b>	<b>SKLEP</b> .....	<b>79</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>80</b>
<b>8.</b>	<b>PRILOGE</b> .....	<b>83</b>

## POVZETEK

V svetovnem merilu so bakterijske okužbe še zmeraj eden izmed glavnih vzrokov obolevanja in smrti. Prekomerna poraba protimikrobnih zdravil v zadnjih letih predstavlja vedno večji problem, ki nas lahko privede celo do stanja, enakega tistemu pred odkritjem penicilina. Odpornost bakterij na protimikrobna zdravila se večja, doslej so s pojavom odpornih sevov odgovorile še prav na vsako novo učinkovino z antibiotičnim delovanjem.

Spremljanje porabe protimikrobnih zdravil v vseh bolnišnicah na standardiziran način vodi k izboljšanju predpisovanja, k večji kakovosti zdravljenja in večji varnosti bolnikov, zlasti pred bolnišničnimi okužbami. Eden izmed ukrepov zmanjšanja uporabe protimikrobnih zdravil je lista rezervnih antibiotikov, ki omejuje uporabo toksičnih, dragih antibiotikov in/ali tistih, na katere so bakterije pogosto odporne. Porabo protimikrobnih zdravil lahko spremljamo tudi s farmacevtskimi intervencijami, kot so ukrepanje ob predolgem trajanju zdravljenja, zahteva po posvetu z infektologom, zahteva po vnosu podatkov o bolniku, zahteva po označitvi namena zdravljenja, kadar opazimo neracionalnost pri predpisovanju.

Čeprav težimo k zmanjšanju števila farmacevtskih intervencij, to ne pomeni, da so nekoristne in slabe. Predstavljajo zadnjo kontrolo, preden pride zdravilo v roke uporabnika in izboljšujejo kakovost zdravljenja. Vendar pa zaradi nepotrebnih napak farmacevtu vzamejo veliko dragocenega časa.

Z raziskavo smo hoteli opozoriti na napake, ki se pri predpisovanju pojavljajo, prispevati k izboljšanju sistema, ki bi zmanjšal število napak in pomanjkljivosti, ter k kvalitetnejšemu predpisovanju in izdajanju protimikrobnih zdravil z rezervne liste, v ospredje pa smo želeli postaviti tudi pomembnost sodelovanja med zdravnikom in farmacevtom.

V UKC Maribor smo izvedli restrospektivno raziskavo, v kateri smo preučevali predpisovanje in izdajanje protimikrobnih zdravil z rezervne liste ter ugotavljali, kakšne napake in pomanjkljivosti se pri predpisovanju pojavljajo. Izdelali smo novo naročilnico za rezervne antibiotike, ki od zdravnika zahteva več podatkov kot do sedaj, farmacevtu pa pomaga pri kakovostnejši izdaji protimikrobnega zdravila ter posledično izboljšuje kakovost zdravljenja. Za pomoč zdravnikom pri predpisovanju protimikrobnih zdravil smo izdelali standardni operacijski postopek (SOP), ki jasno opredeljuje korake pri izpolnjevanju naročilnice in ukrepanje ob morebitnih farmacevtskih intervencijah. Izdelali smo tudi SOP za farmacevte, ki definira vse korake pri sprejetju naročilnice, kontroli in izdajanju ter ukrepanju ob morebitnih napakah in pomanjkljivostih.

## **ABSTRACT**

Bacterial infections are still one of the main causes for illnesses and deaths in the world. In recent years excessive use of antimicrobial agents is becoming a major problem, which could even lead to condition similar to that before the discovery of penicillin. Bacteria are becoming more and more resistant to antimicrobial drugs. So far resistant strains have found an answer to every new agent with antimicrobial activity.

A standardized method of keeping track of the use of antimicrobial drugs in all hospitals would improve the prescription process, provide for a more efficient treatment and would be safer for patients, especially in terms of protecting them from hospital infections. One of the measures to reduce the use of antimicrobial drugs is through the formulary of antibiotics, which limits the use of toxic and expensive antibiotics as well as those to which bacteria are often resistant. If there is an indication of irrational prescription of antibiotics, the consumption of antimicrobial drugs can also be regulated by pharmaceutical interventions like response for too long duration of treatment, requirement for consultation with infectologist, requirement for patient data entry and requirement for labeling the purpose of treatment.

Although our aim is to reduce the number of pharmaceutical interventions this does not mean they are useless or bad. They represent a final check before the antibiotic comes into the hands of the patient and improve the quality of the treatment. However, unnecessary mistakes often cost the pharmacist a lot of valuable time.

The aim of this study was to point out prescription mistakes and to provide solutions that would reduce the number of these mistakes and faultiness as well as improve the prescription and dispensing of reserve antibiotics while emphasizing the importance of a good relationship between a doctor and a pharmacist.

At the University Clinical Centre Maribor we have conducted a retrospective study on the prescription and dispensing of reserve antibiotics to determine the types of mistakes and faultiness that occur during the prescription of antibiotics. We have compiled a new purchase order for reserve antibiotics which requires the doctor to provide more information during prescribing and helps the pharmacist to respond properly during dispensing of antimicrobial drugs, which in turn improves the quality of the treatment. To help the doctors with prescriptions of antimicrobial drugs, we have created a standard operating procedure (SOP), which clearly defines the purchase order process and the proceedings during pharmaceutical interventions. We also made a SOP for pharmacists, which defines all the necessary steps for

accepting the purchase order, the control and dispensing of antibiotics, as well as how to proceed in case of any mistakes or faultiness.

## SEZNAM OKRAJŠAV

Krajšave	Razlaga
ALT	Alanin-aminotransferaza; encim, ki katalizira reverzibilni prenos aminoskupine z alanina na oksoglutarat, pri čemer nastaneta piruvat in glutamat.
AST	Aspartat-aminotransferaza; encim, ki katalizira reverzibilni prenos aminoskupine z aspartata na oksoglutarat, pri čemer nastaneta glutamat in oksaloacetat.
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical (ATC) Classification System; sistem, ki služi klasifikaciji zdravilnih učinkovin.
BO	Bolnišnična okužba (sin. hospitalna infekcija, nozokomialna infekcija); okužba, pridobljena v bolnišnici ali pri zdravstvenih posegih.
$C_{\max}^{ss}$	Največja plazemska koncentracija v stacionarnem stanju; največja plazemska koncentracija v stanju, ko je količina izločenega zdravila v času med dvema odmerkoma enaka količini vnesenega zdravila. Odvisna je od odmerka, odmernega intervala, načina dajanja in očistka zdravila.
CRP	C-reaktivni protein; globulin, ki se in vitro precipitira s kapsularnim polisaharidom C pnevmokoka. Je protein akutne faze vnetja, ki je pri zdravih osebah prisoten v zelo nizkih koncentracijah. Koncentracija CRP se opazno poveša pri poškodbah tkiva zaradi bakterijske okužbe in po operacijah.
CŽS	Centralni živčni sistem.
D	Dojenčki (stari med 1 in 12 mesecev).
DNK	Deoksiribonukleinska kislina; nukleinska kislina iz deoksiribonukleotidov, osnovna dedna snov v celicah in nekaterih virusih.
IE	Internacionalna (mednarodna) enota; mednarodno dogovorjena količina kakšne snovi.
IgE	Imunoglobulin E; imunoglobulin, ki ga je v normalnem serumu zelo malo, veliko pa pri alergijski astmi, senenem nahodu in pri infestaciji s helminti.
KOBO	Komisija za obvladovanje bolnišničnih okužb; skrbi za povezavo med vodstvom bolnišnice in izvajalci programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. Sestavljajo jo vodja tima za preprečevanje BO, infektolog, mikrobiolog, farmacevt, predstavnik kirurških in predstavnik internističnih oddelkov, vodja oddelka za sterilizacijo, predstavnik tehničnih služb in službe za varstvo pri delu.
MBK	Minimalna baktericidna koncentracija; najmanjša koncentracija protimikrobnega zdravila, ki povzroči uničenje mikroorganizmov oz. jih v začetni kulturi ob standardnih pogojih preživi 0,01 %.
MIK	Minimalna inhibitorna koncentracija; najmanjša koncentracija protimikrobnega zdravila, ki po 18 ali 24 urah izpostavljenosti prepreči rast mikroorganizmov pri 35 - 37°C. Je merilo za bakteriostatično aktivnost zdravila.
MRSA	Proti meticilinu odporni Staphylococcus aureus.
N	Novorojenčki (stari do 30 dni).
PPIK	Površina pod inhibitorno krivuljo.



PPK	Površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo (sin. AUC); merilo za obseg absorpcije. Odvisna je od odmerka, obsega absorpcije in očistka.
PZ	Protimikrobno zdravilo.
SOP	Standardni operacijski postopek; natančno pisno navodilo o posameznih strokovnih opravilih v posameznem postopku, ki jih izdelajo izvajalci dejavnosti in se obnavljajo glede na sodobne strokovne zahteve in smernice ter standarde.
SZO	Svetovna zdravstvena organizacija; mednarodna specializirana ustanova Organizacije združenih narodov, ki načrtuje, usklajuje in podpira zdravstveno strategijo za svoje države članice.
$t_{>MIK}$	Čas nad minimalno inhibitorno koncentracijo; čas, ki je potreben za uničenje mikroorganizmov ob izpostavljenju protimikrobnemu zdravilu. Odvisen je od povzročitelja okužbe, mesta okužbe in zdravila.
UKC	Univerzitetni klinični center.

## SEZNAM PREGLEDNIC

<b>Preglednica I:</b> Frekvenca odpornosti nekaterih protimikrobnih zdravil.....	4
<b>Preglednica II:</b> Cene protimikrobnih zdravil z rezervne liste (november 2009).....	11
<b>Preglednica III:</b> Stopnje nevtropenije glede na število nevtrofilnih granulocitov .....	18
<b>Preglednica IV:</b> Uporaba protimikrobnih zdravil pri bolnikih z nevtropenijo .....	19
<b>Preglednica V:</b> Prilagajanje odmerkov pri oslABLJeni ledvični funkciji.....	20
<b>Preglednica VI:</b> Prilagajanje odmerkov pri oslABLJeni jetrni funkciji.....	21
<b>Preglednica VII:</b> ATC klasifikacija protimikrobnih zdravil na rezervni listi.....	36
<b>Preglednica VIII:</b> Demografski podatki .....	40
<b>Preglednica IX:</b> Starostne skupine bolnikov .....	41
<b>Preglednica X:</b> Število bolnikov na oddelkih, ki so prejeli protimikrobna zdravila na rezervni listi.....	42
<b>Preglednica XI:</b> Frekvence dejavnikov, ki otežujejo zdravljenje, po oddelkih.....	45
<b>Preglednica XII:</b> Namen zdravljenja .....	47
<b>Preglednica XIII:</b> Porabljena protimikrobna zdravila z liste rezervnih antibiotikov (skupaj).....	49
<b>Preglednica XIV:</b> Primeri napak in pomanjkljivosti na naročilnicah po skupinah oddelkov .....	53
<b>Preglednica XV:</b> Naročilnice za rezervne antibiotike brez napak ali pomanjkljivosti ali z vsaj eno napako ali pomanjkljivostjo po skupinah oddelkov .....	55

## SEZNAM SLIK

<b>Slika 1:</b> Naročilnica za rezervne antibiotike v UKC Maribor .....	26
<b>Slika 2:</b> Porabljena protimikrobna zdravila z rezervne liste po skupinah oddelkov.....	48
<b>Slika 3:</b> Število izdanih naročilnic v različnih skupinah oddelkov .....	57
<b>Slika 4:</b> Število naročilnic za posamezen antibiotik z rezervne liste UKC Maribor .....	63
<b>Slika 5:</b> Povprečni dnevni odmerki predpisanih antibiotikov z rezervne liste .....	63
<b>Slika 6:</b> Pogostnost dejavnikov, ki otežujejo zdravljenje, v skupinah oddelkov.....	64
<b>Slika 7:</b> Število bolnikov z bolnišnično okužbo, zdravljenih s posameznimi rezervnimi antibiotiki .....	65
<b>Slika 8:</b> Število napak in pomanjkljivosti na 1147 naročilnicah za rezervne antibiotike.....	69
<b>Slika 9:</b> Predlog nove naročilnice za UKC Maribor.....	75

## SEZNAM PRILOG

<b>Priloga 1:</b> Protimikrobne učinkovine in pripadajoča lastniška imena zdravil z rezervne liste	83
<b>Priloga 2:</b> SOP izdajanja protimikrobnih zdravil z rezervne liste.....	84
<b>Priloga 3:</b> SOP predpisovanja protimikrobnih zdravil z rezervne liste.....	92

# 1. UVOD

## 1.1. Protimikrobna zdravila

Odkritje protimikrobnih zdravil predstavlja pomembno prelomnico v napredku in razvoju medicine. Njihova uporaba je močno zmanjšala smrtnost zaradi okužb, vendar pa je hkrati povzročila tudi povečanje števila bakterijskih sevov, ki so odporni proti enemu ali celo večim različnim protimikrobnim zdravilom. (1) V svetovnem merilu so bakterijske okužbe še zmeraj eden izmed glavnih vzrokov obolevanja in smrti. (2)

Protimikrobna zdravila vsebujejo zdravilne učinkovine, ki lahko nastanejo v naravi in jih tvorijo bakterije, glive ali rastline (antibiotiki), lahko pa jih izdelamo sintezno (kemoterapevtiki). (2, 3) Danes je večina protimikrobnih zdravil izdelana polysintezno ali sintezno, zato meja med izrazoma antibiotik in kemoterapevtik izginja in se izraz antibiotik nedosledno uporablja kar za vsa protimikrobna zdravila. (4)

Antibiotiki zavirajo rast bakterij ali jih razgradijo in s tem uničijo. Uporabljamo jih za zdravljenje in preprečevanje okužb, ki jih povzročajo mikroorganizmi, predvsem bakterije in glive. (3) Ker antibiotiki ne delujejo le na ciljne bakterije, ki okužbo povzročajo, ampak na vse, ki so za dani antibiotik občutljive, vsako jemanje antibiotikov poruši ravnovesje med vsemi občutljivimi mikroorganizmi. Zato se poveča možnost za razrast bakterij, ki so odporne proti uporabljenim antibiotikom. (5)

Razvoj selektivno toksičnih zdravil proti invazivnim parazitom (bakterijam, virusom, glivam in parazitom) predstavlja v zadnjih 80-ih letih v zgodovini medicine enega najbolj pomembnih terapevtskih napredkov. Selektivna toksičnost temelji na obstoju dokazljive biokemične razlike med organizmom, ki povzroča okužbo, in gostiteljem, torej človekom. Uspešen razvoj zdravil, ki napadajo mikroorganizme, je potekal vzporedno z uspešnim razvojem mikroorganizmov, ki so razvili odpornost proti antibiotikom. (6, 7)

Farmacevtske družbe so do začetka 80-ih let učinkovito razvijale in sintetizirale nove antibiotike. Na tak način se je hitro in močno razširil spekter protibakterijskega delovanja. (1) Od 70-ih let narašča tudi pogostnost sekundarnih sistemskih okužb z glivami. Eden

izmed razlogov, ki je pripomogel k temu, je nekontrolirana poraba antibiotikov, ki uničijo ali pa vsaj zmanjšajo obseg nepatogene bakterijske populacije v organizmu, ki normalno tekmuje z glivami. (6)

Bakterije so doslej s pojavom odpornih sevov odgovorile še prav na vsak novo nastali antibiotik. (1) Ta pojav ni bil nepričakovan, saj se po principu evolucije organizmi genetsko prilagodijo na spremembe v okolju. (6) S pojavom odpornosti se, čeprav imamo vrsto različnih protimikrobnih zdravil, nevarno približujemo stanju pred odkritjem penicilina. (1)

## 1.2. Razlogi za uvrstitev protimikrobnega zdravila na listo rezervnih antibiotikov

### 1.2.1. Odpornost bakterij

Odpornost je neobčutljivost bakterijskega seva na koncentracijo antibiotika, ki jo z običajnim odmerjanjem dosežemo na mestu okužbe ali lastnost oziroma mehanizem bakterije, zaradi katere postane antibiotik neučinkovit. (3)

Poznamo dve vrsti odpornosti ali rezistence proti protimikrobnim zdravilom:

- naravna bakterijska odpornost, imenovana tudi primarna ali intrinzična in
- pridobljena bakterijska odpornost, imenovana tudi sekundarna odpornost. (1, 3)

Naravna bakterijska odpornost je prisotna takrat, kadar so vsi sevi določene bakterijske vrste odporni proti neki skupini protimikrobnih zdravil, kar je posledica njihovega naravnega stanja. (1, 3) To pomeni, da nimajo tarčnih mest, na katera bi antibiotiki delovali, lahko pa tudi značilna sestava celične stene bakterij antibiotikom prepreči dostop do tarčnega mesta. (1) Na tak način so bakterije iz rodu *Mycoplasma* naravno odporne proti penicilinom, ker nimajo celične stene, penicilinski antibiotiki pa delujejo tako, da preprečujejo sintezo celične stene bakterij. (1, 8)

Pridobljena odpornost pa je odpornost, pri kateri je večina sevov določene bakterijske vrste običajno občutljiva na antibiotik, posamezni sevi pa izražajo odpornost, ki je lahko posledica petih osnovnih mehanizmov:

- spremembe tarčnega mesta oziroma prijemališča antibiotika,
- encimske razgradnje antibiotika,
- neprepustnosti ali zmanjšane prepustnosti celične membrane za antibiotik,
- spremembe presnovne poti, na katero deluje antibiotik in nastanek nove, ki obide delovanje antibiotika in
- aktivnega izčrpavanja antibiotika iz bakterijske celice z aktivnim prenosom. (1, 3)

Informacija o mehanizmu odpornosti je zabeležena v genetskem materialu in se z molekulami ali deli molekul DNK lahko prenese med sevi iste vrste ali drugih bakterijskih vrst. (3) Če pa se geni, ki kodirajo encime (betalaktamaze, karbapenemaze), zaradi katerih se spremeni struktura antibiotika in posledično izgubi učinek, nahajajo na kromosomu, ta tip odpornosti ni prenosljiv in ne predstavlja nevarnosti epidemskega širjenja. (7)

Obstaja pa tudi navidezna bakterijska odpornost proti antibiotikom, ki se lahko pojavi zaradi nenavadnega metabolizma posameznega antibiotika pri nekaterih bolnikih. (1)

**Preglednica I:** Frekvenca odpornosti nekaterih protimikrobnih zdravil (9)

Učinkovina	Frekvenca odpornosti
Piperacilin	visoka
Cefotaksim	
Tikarcilin/klavulanat	
Aztreonam, ceftazidim	
Imipenem	
Ceftriakson	
Tikarcilin	

Odpornost bakterij proti protimikrobnim zdravilom naglo narašča, medtem ko zmanjševanje le-te, kadar poteka, poteka zelo počasi. Vsakodnevne odločitve o tem, ali bolnik resnično potrebuje antibiotik ali ne in kateri antibiotik je za določeno diagnozo najustrenejši, vpliva na selekcijo odpornih sevov. (10) Problema odpornosti antibiotikov ni več možno reševati z vedno novim razvojem novih antibiotikov. Farmacevtski razvoj namreč ne poteka tako hitro, da bi lahko z razvojem novih učinkovin sledili sposobnostim razvoja mikroorganizmov. (3) Zaskrbljujoče je dejstvo, da se ob navidezno uspešnem obvladovanju infekcijskih bolezni v razvitem svetu in ob povečanem zanimanju za razvoj zdravil, farmacevtska industrija preveč ne zanima za razvoj novih antibiotikov. (2)

Pojav odpornosti proti antibiotikom se lahko zmanjša:

- z vzdrževanjem dovolj visokih koncentracij antibiotikov v telesnih tekočinah in tkivih, ki inhibirajo izvirne populacije bakterij in mutantov prve stopnje,



- z istočasnim jemanjem dveh ali več antibiotikov, ki nimajo navzkrižne odpornosti,
- z zmanjšanjem izpostavljanja mikroorganizmov rezervnim antibiotikom. Njihova uporaba je omejena, ker predstavljajo zadnjo obrambno linijo proti bakterijam in/ali so zelo toksični in/ali zelo dragi. Za njihovo izdajo je potrebno izpolniti posebno naročilnico in se (razen v posebej določenih primerih) posvetovati z infektologom. (7)

### 1.2.2. Neželeni učinki protimikrobnih zdravil z rezervne liste

Kot vsa zdravila imajo tudi protimikrobna zdravila neželene učinke. Pojavljajo se blagi in pogosti neželeni učinki pri večini antibiotikov (slabost, diareja, bruhanje), možni pa so tudi redki in zelo resni neželeni učinki, ki se pojavljajo pri antibiotikih zadnje obrambne linije (nefrotoksičnost, nevrotoksičnost, ototoksičnost). Intenziteta in toksičnost neželenih učinkov sta prav tako ena od kategorij (poleg odpornosti bakterij in visoke cene), zaradi katerih antibiotike uvrščamo na rezervno listo.

Neželene učinke lahko kategoriziramo v tri skupine:

- alergijske ali preobčutljivostne reakcije,
- toksične reakcije in
- biološki neželeni učinki.

Alergijske reakcije so posledica reaktivnih molekularnih struktur (npr. razcepljen betalaktamski obroč penicilinskega antibiotika) in se pojavljajo kot izpuščaji, urtikarija, srbenje, eozinofilija, povišana telesna temperatura, v skrajnih primerih pa se pojavi anafilaktični šok. (7, 11)

Toksične reakcije so posledica prodora učinkovine v tkivo ciljnega organa (npr. aminoglikozidi, ki so hidrofilne spojine in se kopičijo v lizosomih celic ledvične skorje, kjer zavirajo delovanje različnih encimov ter na ta način povzročajo nefrotoksičnost. Cefalosporini povzročajo granulocitopenijo ali trombocitopenijo.). (7, 11)

Biološki neželeni učinki so tisti, ki jih je protimikrobno zdravilo povzročilo s svojim antibiotičnim delovanjem. Protimikrobna terapija namreč vpliva na normalno floro kože ter sluznic (npr. črevesne). Posledica tega je porušeno ravnovesje med bakterijami. V črevesju se to pokaže kot slabost in diareja. Te težave pogosto povzročajo zdravila, ki se

peroralno težko absorbirajo in tista s širokim protimikrobnim spektrom, med zdravili, ki se aplicirajo parenteralno, pa učinkovine, ki se izločajo z žolčem. (7, 11)

#### 1.2.2.1. Neželeni učinki protibakterijskih učinkovin

**a) Beta-laktamski antibiotiki** (*piperacilin/tazobaktam, ceftazidim, cefepim, meropenem, doripenem, imipenem/cilastatin*)

Penicilini načeloma nimajo direktnih toksičnih učinkov. Glavni neželeni učinek so preobčutljivostne reakcije, ki jih povzročijo razgradni produkti penicilina. Razcepljen betalaktamski obroč penicilinskega antibiotika reagira z beljakovinami v človeškem telesu, pri čemer nastane antigenski kompleks. Telo začne tvoriti IgE protitelesa. Nastopi alergijska reakcija tipa 1. Najvažnejše preobčutljivostne reakcije se kažejo kot kožni izpuščaji, srbečica, angioedem in povišana telesna temperatura. Veliko bolj resen je akutni anafilaktični šok, ki je lahko v redkih primerih celo smrten. V redkih primerih se pojavita nevtropenija in hemolitična anemija. Pri aplikaciji velikih odmerkov lahko pride do toničnih in kloničnih krčev skeletnega mišičja. Peroralni penicilini spremenijo bakterijsko floro v črevesju. Zaradi tega lahko pride do gastrointestinalnih motenj, v nekaterih primerih pa tudi do superinfekcije z bakterijami, ki niso občutljive na penicilin. (6, 7, 11)

Pri cefalosporinih se lahko, prav tako kot pri penicilinih, pojavi preobčutljivostna reakcija, ki se kaže s srbečico, urtikarijo, povišano telesno temperaturo in anafilaktičnim šokom. V 10 % pride do navzkrižne reakcije – ljudje, ki so alergični na peniciline, so alergični tudi na cefalosporine. Pri peroralnih cefalosporinih in cefoperazonu lahko pride do diareje ali zaprtja. (6, 7) Resen neželeni učinek je encefalopatija. (35) Viri poročajo tudi o nefrotoksičnosti (še zlasti pri cefradinu) in alkoholni intoleranci. (6, 7)

Karbapenemi imajo podobne stranske učinke kot ostali beta-laktamski antibiotiki, najpogosteje se pojavljajo preobčutljivostne reakcije, slabost, bruhanje in diareja. (6, 7) Pogost je glavobol. (35) Pri visokih plazemskih koncentracijah se lahko pojavi nevtrotoksičnost. (6, 7) Drugi resni neželeni učinki so multififormni eritem, agranulocitoza, levkopenija in nevtropenija, posledica preobčutljivostne reakcije pa je lahko angioedem. (35)

**b) Tetraciklini** (*tigeciklin*)

Najpogostejši neželeni učinek tetraciklinov so gastrointestinalne težave (slabost, bruhanje, diareja). Povzroči jih direktna iritacija in kasneje tudi modifikacija črevesne flore, kar lahko vodi do psevdomembranoznega kolitisa. Pojavi se lahko pomanjkanje vitaminov B zaradi motenj absorpcije ali superinfekcija (še zlasti oportunistične okužbe s *Candido albicans*, *Proteus* spp. in *Pseudomonas* spp.), pri kateri je potrebno terapijo prekiniti. (6, 7) Toksični neželeni učinki: jetrni encimi (AST, ALT) so pogosto povišani, pojavi se hiperbilirubinemija. Pogosta sta tudi glavobol in omotica. (12)

Mlečni izdelki zmanjšajo absorpcijo tetraciklinov. Za otroke, nosečnice in doječe matere niso priporočljivi, ker poškodujejo kosti in zobe. Posledica tvorbe kelatov s kalcijevim fosfatom je hipoplazija sklenine, deformacija zobne krone, rumena ali rjava obarvanost zob in povečana nagnjenost h kariesu. Antianabolni učinki lahko povzročijo povišano vrednost sečnine v krvi, kar je pomembno pri poškodbah ledvic. Pri nekaterih tetraciklinih (demeklociklin) so opazili pojav fototoksičnosti (občutljivosti na svetlobo).

Tetraciklini so kontraindicirani po 14. tednu nosečnosti in pri otrocih, mlajših od 8 let. (6, 7)

**c) Kloramfenikol<sup>1</sup>**

Najpomembnejši in redek neželeni učinek kloramfenikola je depresija kostnega mozga, ki se kaže v pancitopeniji, kar pomeni, da se zmanjša število vseh celic v krvi. Pojavi se lahko že v nizkih koncentracijah učinkovine. Potrebne so redne kontrole krvne slike.

Posebna pozornost je potrebna pri uporabi pri novorojenčkih. »Gray sindrom« oz. sivi sindrom (bruhanje, diareja, nizka telesna temperatura) se lahko pojavi pri neustreznem zdravljenju z visokimi odmerki. Nastane zaradi nezrelosti sistema za glukuronidacijo in izločanje kloramfenikola. Pojavljajo se tudi preobčutljivostne reakcije (urtikarija) in gastrointestinalne motnje zaradi porušenega ravnovesja v bakterijski flori. (6, 7)

**d) Aminoglikozidi** (*tobramicin, amikacin*)

Največje tveganje predstavljata ototoksičnost in nefrotoksičnost. Posledica poškodbe čutilnih celic v polžu in vestibularnem aparatu ušesa so lahko vrtoglavica, glavobol in slabost, motena usklajenost mišičnih gibov in izguba občutka za ravnotežje pri poškodbah

---

<sup>1</sup> Kloramfenikol je na listi rezervnih antibiotikov. Ni ga mogoče uvoziti, zato ga lekarna nima na zalogi. Uporaba se opušta, zato je zelo redko predpisan. V letu 2009 je bil v UKC Maribor en sam primer uporabe kloramfenikola.

slednjega, lahko pa motnje sluha ter celo gluhost pri poškodbi polža. Če se neželeni učinki pojavijo, je potrebno takoj prenehati s terapijo ali pa zmanjšati odmerke. (6, 7)

Nefrotoksičnost je reverzibilna. Aminoglikozidi se izločajo skozi ledvice v urin. Absorbirajo se v proksimalnem tubulu in kopičijo v lizosomih tubularnih celic. Če se v času do naslednjega odmerka aminoglikozid ne izloči v celoti iz lizosomov, se prične kopičiti, kar pripelje do propada lizosomov. Pri tem se sprostijo proteolitični encimi, ki povzročijo propad celic in okvaro ledvične funkcije. (4) Nefrotoksičnost se pogosteje pojavlja pri bolnikih, ki imajo ledvično okvaro, tveganje pa se poveča tudi pri bolnikih, ki hkrati jemljejo še druga nefrotoksična zdravila (npr. cefalosporine). Resna, ampak redka toksična reakcija je paraliza zaradi živčno-mišične blokade, ki se pojavi v kombinaciji z živčno-mišičnimi blokatorji ali pri ljudeh, ki imajo miastenijo gravis. (6, 7, 11)

#### **e) Oksazolidinoni** (*linezolid*)

Preobčutljivostne reakcije se kažejo kot lokalizirana bolečina na mestu vboda, mrzlica, utrujenost in povišana telesna temperatura. Občasno se lahko pojavijo eozinofilija, levkopenija, nevtropenija in trombocitopenija.

Toksični učinki: vpliv na centralni živčni sistem se kaže z nespečnostjo, omotico, mravljinčenjem, toničnimi in kloničnimi krči skeletnega mišičja (konvulzijami), zamegljenim vidom in tinitusom. Vsi ti znaki se pojavljajo občasno. Najpogostejši neželeni učinek je glavobol. Pogost je nenormalen izvid testov jetrnih funkcij (povišana ALT, AST, alkalna fosfataza), znižana je koncentracija albumina, natrija in kalcija v krvi. Pojavi se lahko nevropatija ali nevropatija vidnega živca.

Pogosti biološki neželeni učinki so driska, slabost, oralna ali vaginalna kandidoza, redkeje pa se pojavijo bruhanje, zaprtje, bolečine v trebuhu, suha usta in motnje prebavne funkcije (dispepsija). (6, 13)

#### **f) Glikopeptidni antibiotiki** (*vankomicin, teikoplanin*)

Pogosti neželeni učinki so povišana telesna temperatura, izpuščaji in lokalno vnetje ven na mestu vboda. Pojavita se lahko ototoksičnost in nefrotoksičnost, redko pa so zaznavne preobčutljivostne reakcije. (6) Pri vankomicinu srečamo tudi t.i. sindrom rdečega moža (ang. red-man-syndrom), ki se kaže s padcem krvnega tlaka, mrzlico, pordečitvijo zgornje polovice telesa, bolečinami in krči prsne ter hrbtne miškulature. Pri teikoplaninu je

sindrom rdečega moža redkejši, manj pa je tudi ototoksičnih in nefrotoksičnih reakcij. (11, 13)

Toksične reakcije se kažejo kot spremembe na jetrih (povišanje serumskega kreatinina in transaminaz). Nefrotoksičnost je pretežno reverzibilna. Pojavi se lahko intersticijski nefritis in odpoved ledvic. Pri visokih odmerkih se lahko pojavi ototoksičnost, ki je občasno reverzibilna. Pri hitri intravenski injekciji je možen hiter padec tlaka in zaustavitev srca. (11, 13)

#### **g) Polimiksini (*kolistin*)**

Polimiksini povzročajo resne neželene učinke, kot sta nevrotoksičnost in nefrotoksičnost. Takoj po aplikaciji kolistina se lahko pojavi resna alergijska reakcija, ki se kaže z zatekanjem obraza in jezika, izpuščaji in izgubo zavesti. Pride lahko celo do paralize prsnih mišic in nezmožnosti dihanja. Vplivi na centralni živčni sistem se kažejo kot zmedenost, izguba ravnotežja, pojavijo se problemi z vidom in izguba občutka za realnost. Značilno je hitro nihanje krvnega tlaka in reverzibilne težave z ledvicami, še zlasti pri tistih, ki že imajo oslABLJENE ledvice. (14)

Zaradi toksičnosti se polimiksini ponavadi uporabljajo lokalno, zelo redko pa pri sistemskih okužbah. (6, 7)

#### 1.2.2.2. Neželeni učinki protiglivičnih zdravil

#### **h) Derivati triazola (*vorikonazol, posakonazol*)**

Preobčutljivostne reakcije vorikonazola in posakonazola se zelo pogosto pojavljajo kot izpuščaji, urtikarija in periferni edem. Pojavijo se lahko pancitopenija, nevtropenija, depresija kostnega mozga, levkopenija, trombocitopenija in anemija. Toksični učinki: učinki na centralni živčni sistem (CŽS) se zelo pogosto kažejo kot glavobol in motnje vida, pogosto kot omotica, zmedenost, ritmično tresenje mišic, udov in drugih delov telesa (tremor), mravljinčenje, depresija, strah in halucinacije. Občasno se pojavijo motena usklajenost mišičnih gibov (ataksija), vrtoglavica, redko pa tonični in klonični krči skeletnega mišičja (konvulzije), nespečnost in tinitus. Pogosta je tudi akutna ledvična odpoved in hematurija, prav tako hipoglikemija in hipokaliemija. Jetrni testi in bilirubin so pogosto povišani (AST, ALT), prav tako je lahko povišan kreatinin v krvi.

Biološki neželeni učinki se zelo pogosto kažejo kot slabost, bruhanje, diareja, bolečine v trebuhu, redko se pojavi psevdomembranozni kolitis. (13, 15)

**i) Polienski antimikotiki** (*amfotericin B, amfotericin B liposomski*)

Splošni neželeni učinki konvencionalne oblike amfotericina B, ki se pojavijo pri 50 – 80 % bolnikov, so mrzlica, vročina, tromboflebitis na vbodnem mestu, spremembe krvne slike (aplastična anemija, trombocitopenija, levkopenija). Pogosto se pojavi glavobol, slabost, bruhanje in diareja.

Med specifične neželene učinke pa sodijo nefrotoksičnost, nevrotoksične reakcije in okvara jeter. Nefrotoksičnost nastopi zaradi poškodbe proksimalnega tubula. Elektroliti se izgubljajo skozi ledvice, kar vodi do vazokonstrikcije in zmanjšanja glomerulne filtracije.

Amfotericin B v liposomski formulaciji je manj toksičen, varnejši od konvencionalne oblike, bolniki ga bistveno bolje prenašajo. Dnevni odmerek liposomske formulacije je lahko tudi 6-krat večji od odmerka konvencionalne oblike, kar omogoča dovolj visoko koncentracijo v ciljnih organih tudi pri zelo prizadetih bolnikih. Koncentracija v ledvicah je pri liposomskem amfotericinu B nižja kot pri konvencionalni obliki, zato je nefrotoksičnost veliko manjša, zato je pa višja v jetrih in vranici (liposomi imajo veliko afiniteto do HDL). Spremembe jetrne funkcije so prehodne in reverzibilne. (11)

**j) Ehinokandini** (*kaspofungin, anidulafungin*)

Lokalne reakcije se kažejo kot eritem, bolečina/občutljivost, srbenje, izcedek in pekoč občutek. Na mestu aplikacije se pogosto pojavi flebitis. Pogosto pade koncentracija hemoglobina, zniža se hematokrit, zmanjšano je število levkocitov. Občasno pride do anemije, trombocitopenije, motenj strjevanja krvi, hipomagneziemije, hiperglikemije, motenj ravnotežja elektrolitov. Jetrni encimi so povišani (ALT, AST, alkalna fosfataza), prav tako konjugiran bilirubin in bilirubin v krvi. Lahko pride do hipokaliemije.

Centralni neželeni učinki se pogosto kažejo kot glavobol, redkeje pa kot omotica, mravljinčenje, zaspanost, ritmično tresenje mišic, udov in drugih delov telesa (tremor), anksioznost, zmedenost, nespečnost. Redko pride do odpovedi ledvic. Biološki neželeni učinki, ki se pojavijo pogosto, so oteženo dihanje, slabost in bruhanje, taki, ki se pojavijo redko, pa suha usta in motnje prebavne funkcije. (13)

### 1.2.3. Cene protimikrobnih zdravil z rezervne liste (Preglednica II)

Med stroške zdravljenja ne sodijo samo stroški zdravil, ki sodijo med neposredne medicinske stroške, ampak tudi stroški priprave zdravila za uporabo, stroški materiala za aplikacijo zdravil, opreme, nadzora bolnikovega stanja, stroški diagnostičnih preiskav, hospitalizacije in obravnave neželenih učinkov.

Eden izmed razlogov, zaradi katerega so protimikrobna zdravila na rezervni listi, je tudi visoka cena zdravila.

**Preglednica II:** Cene protimikrobnih zdravil z rezervne liste (november 2009)

Mednarodno nelastniško ime učinkovine	Lastniško ime zdravila	Vsebnost (mg) v 1 ampuli	Cena ampule v €	Običajni dnevni odmerek za odrasle	Cena dnevnega odmerka za odrasle (70 kg) v €
<b>Amfotericin B</b>	Amphotericin B <sup>®</sup> , Fungizome <sup>®</sup>	50	20,21	0,5 - 1,5 mg/kg	20,21 - 40,42
<b>Amfotericin B liposomski</b>	AmBisome <sup>®</sup>	50	199,15	1 - 3 mg/kg	398,30 - 796,60
<b>Amikacin</b>	Amikin <sup>®</sup> , Amikacin Merck <sup>®</sup>	500	4,30	1 g	8,60
<b>Anidulafungin</b>	Ecalta <sup>®</sup>	100	461,73	0,1 g	461,73
<b>Cefepim</b>	Maxipime <sup>®</sup>	1000	14,47	2 - 4 g	28,94 - 57,88
<b>Ceftazidim</b>	Fortum <sup>®</sup> , Mirocef <sup>®</sup>	1000	3,41	3 - 6 g	10,23 - 20,46
<b>Daptomicin</b>	Cubicin <sup>®</sup>	350	112,28	4 mg/kg	112,28
<b>Doripenem</b>	Doribax <sup>®</sup>	500	24,35	1,5 g	73,05
<b>Imipenem/cilastatin</b>	Conet <sup>®</sup>	500	14,64	2 g	58,56
<b>Kaspofungin</b>	Cancidas <sup>®</sup>	50	536,54	0,05 g	536,54
<b>Kolistin</b>	Colistin <sup>®</sup>	1 M	15,69	60.000 - 75.000 IE/kg	62,76 - 78,45
<b>Linezolid</b>	Zyvoxid <sup>®</sup>	600	61,82	1,2 g	123,64
<b>Meropenem</b>	Meropnem <sup>®</sup>	1000	30,94	1,5 - 3 g	61,88 - 92,82
<b>Piperacilin/tazobaktam</b>	Tazocin <sup>®</sup>	4500	17,64	13,5 g	52,92
<b>Posakonazol<sup>2</sup></b>	Noxafil <sup>®</sup>	4200	725	800 mg (20 ml)	145
<b>Teikoplanin</b>	Targocid <sup>®</sup>	400	74,49	0,4 g	74,49
<b>Tigeciklin</b>	Tygacil <sup>®</sup>	50	58,39	0,1 g	116,78
<b>Tobramicin</b>	Gernebcin <sup>®</sup>	80	11,91	3 mg/kg	35,73
<b>Vankomicin</b>	Edicin <sup>®</sup>	1000	33,89	2 g	67,78
<b>Vorikonazol</b>	Vfend <sup>®</sup>	200	177,73	0,4 - 0,6 g	335,46 - 533,19

<sup>2</sup> Posakonazol je na voljo samo v obliki peroralne suspenzije. Steklenička vsebuje 105 ml, vsebnost posakonazola je 40 mg/ml.

### 1.3. Izbira protimikrobne terapije

Protimikrobna zdravila so med najpogosteje predpisanimi zdravili v bolnišnicah in v ambulantni praksi. (16, 17) Poraba antibiotikov se v zdravstvu stalno povečuje. (3)

Učinkovitost zdravljenja s protimikrobnimi zdravili je odvisna od:

- vrste povzročitelja,
- občutljivosti oziroma odpornosti povzročitelja na protimikrobno zdravilo,
- odmerka in časovnega presledka med dvema odmerkoma,
- časa trajanja terapije,
- resnosti okužbe,
- fiziološko – patoloških lastnosti gostitelja,
- bolnikove obrambne sposobnosti,
- poantibiotičnega učinka (antibiotik zavira bakterijsko rast še po prekinitvi terapije). (4, 18, 19, 20)

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je izdelala navodilo, ki služi za dobro predpisovanje zdravil in obsega naslednje stopnje:

- opredelitev bolnikovega problema (anamneza, klinični pregled, laboratorijske preiskave, vključno z rentgensko),
- določitev cilja terapije (na osnovi patofiziologije in kliničnega stanja),
- izbira strategije terapije (izbira pravilne skupine zdravil, izbira zdravila iz izbrane skupine, preverjanje primernosti zdravljenja, obveščanje bolnika, nadzor nad zdravljenjem).

Enaka navodila veljajo tudi za protimikrobna zdravila, ki jih moramo izbrati tako, da bo njihova učinkovitost največja, toksičnost in tveganje za pojav odpornosti najmanjša, spekter delovanja čim ožji, način uporabe enostaven, vpliv na ekologijo mikroorganizmov čim manjši in da bo cena zdravila razumna. (20, 21)

Po podatkih iz literature je do 50 % antibiotikov predpisanih po nepotrebem ali nepravilno. (10, 17, 22) Neustrezna je lahko indikacija, izbira antibiotika (preširok



spekter), način dajanja, odmerek, število dnevnih odmerkov ali trajanje zdravljenja. (10, 17, 22)

Najpogostejši razlogi za neracionalno predpisovanje so:

- dobronamernost zdravnika (želi ponuditi najboljše zdravljenje, ne ozirajoč se na ceno),
- zahteve bolnika po antibiotiku,
- napačna diagnoza,
- nezadostno vedenje zdravnika o bolniku z bakterijsko okužbo,
- negotovost zdravnika in strah pred napačno diagnozo ter terapijo,
- pomanjkanje zdravnikovega časa za razlago bolniku ali staršem, zakaj antibiotik ni potreben (predvsem pri ambulantnem zdravljenju),
- uporaba širokospektralnih antibiotikov ali kombinacije antibiotikov, kadar povzročitelj ni poznan (takšen način je smislen le pri nevtropeničnih bolnikih, uporaba pa vse bolj širi na vse bolnike),
- pritisk farmacevtske industrije. (10, 23)

Neracionalno protimikrobno zdravljenje pa ni samo dražje, ampak je klinično neuspešno in ustvarja nezaupanje v zdravila te vrste, po nepotrebem obremenjuje bolnika in pospešuje odpornost mikroorganizmov na protimikrobna zdravila, kar je eden največjih problemov današnje medicine. (16, 23) Posledično je potreben razvoj novih, učinkovitejših protimikrobnih učinkovin, ki pa so vse dražja. (16)

### **1.3.1. Diagnoza**

Če želimo izbrati najboljši antibiotik za terapijo, moramo postaviti specifično etiološko diagnozo bolezni. To je pogosto možno storiti na podlagi kliničnih znakov. Na primer, pri pljučnici ali pri akutni urinarni okužbi je odnos med klinično sliko in povzročiteljem konstanten, zato je mogoče antibiotik izbrati samo na podlagi kliničnega pregleda. Vendar je iz previdnosti tudi v tem primeru priporočljivo vzeti vzorec za bakteriološko preiskavo, takoj ko se predpiše protimikrobno zdravilo. (7) Pri večini okužb pa odnos med povzročiteljem in klinično sliko ni konstanten, zaradi česar je odvzem vzorca za bakteriološko preiskavo in identifikacijo povzročitelja nujen. Po odvzetju vzorca se lahko

prične izkustveno zdravljenje bolnika. Ko se identificira povzročitelj in ugotovi njegova občutljivost na antibiotike, se lahko glede na izvide spremeni začetna terapija.

Kriteriji pri odločanju:

- mesto okužbe (npr. pljučnica, okužba urinarnega trakta),
- starost bolnika (npr. pri meningitisu: novorojenček, otrok, odrasel),
- kje je bolnik pridobil okužbo (doma ali v bolnišnici),
- mehanski predispozicijski dejavniki (intravenski katetri, urinarni katetri, respirator),
- predispozicijski faktorji s strani gostitelja (imunska pomanjkljivost, okvara ledvic ali jeter, terapija s kortikosteroidi ali citotoksičnimi zdravili, stanje po transplantaciji organov). (7)

Ko je povzročitelj znan, se antibiotik predpiše na podlagi obstoječih kliničnih izkušenj. V ostalih primerih je potrebno testiranje občutljivosti bakterij na antibiotik, da bi predpisali najprimernejše zdravilo. (7)

### **1.3.2. Fiziološko-patološke lastnosti gostitelja**

Kadar se pri bolniku odločamo za izkustveno ali usmerjeno zdravljenje, je potrebno upoštevati naslednje lastnosti gostitelja:

- alergije,
- zgodovino neželenih učinkov zdravil,
- starost bolnika,
- nosečnost,
- presnovne motnje,
- jetrno in ledvično funkcijo,
- sočasno osnovne bolezni oziroma terapijo,
- predhodno zdravljenje z antibiotiki,
- bolnikovo obrambno sposobnost. (18, 20)

Bolniki s slabšo ledvično in jetrno funkcijo lahko pričnejo v organizmu kopičiti določena zdravila, razen v primerih, ko prejemajo prilagojene odmerke. Vsako zdravilo, ki ga bolnik

sočasno prejema, lahko vpliva na izbiro terapije z zdravilom, odmerek zdravila in na spremljanje bolnika. (18)

### 1.3.3. Lastnosti zdravil

Za izbiro protimikrobnega zdravila je pomembna integracija farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti, da se zagotovi učinkovitost in prepreči odpornost mikrobov. (18, 19) Pomembna je tudi varnost zdravila. (20) Upoštevanje mikrobioloških in farmakokinetičnih parametrov nam pomaga predvideti, katero protimikrobno zdravilo in kakšen režim odmerjanja sta najprimernejša za zdravljenje. (18, 19)

Protimikrobno delovanje zdravil lahko na splošno opišemo z dvema vzorcema:

- časovno odvisno delovanje in
- koncentracijsko odvisno delovanje. (4)

Klinične izkušnje so pokazale, da je pri protimikrobnih zdravilih, ki zavirajo sintezo celične stene (betalaktamski antibiotiki), uspešnost zdravljenja odvisna od časa, ko je koncentracija zdravila nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK). Pri zdravilih, ki zavirajo sintezo proteinov (aminoglikozidi), pa je pomembnejše, da je dosežena čim večja koncentracija zdravila v plazmi. Fluorokinoloni, ki zavirajo sintezo nukleinskih kislin, lahko kažejo oba tipa kinetike. (4, 18, 19)

Poznavanje farmakokinetičnih parametrov, kot so površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo (PPK oziroma AUC), MIK, minimalna baktericidna koncentracija (MBK) in maksimalna plazemska koncentracija v stacionarnem stanju ( $C_{\max}^{ss}$ ), ne zadošča za napovedovanje, kako uspešno bo zdravljenje. Z njihovo pomočjo predvidimo, kako se spreminja koncentracija zdravila v plazmi oziroma na mestu okužbe. Porazdelitev zdravila v organizmu je kompleksen proces, odvisen od fizikalno-kemijskih lastnosti zdravila in fiziološko-patoloških lastnosti bolnika, pa vendar za večino protimikrobnih zdravil velja, da je koncentracija zdravila v večini organov enaka plazemski koncentraciji (izjema so makrolidi, ki lahko v tkivih dosežejo 10-kratno plazemsko koncentracijo). (4, 18, 19)

Če povežemo mikrobiološke parametre, ki opisujejo občutljivost mikroorganizmov za protimikrobna zdravila, in farmakokinetične parametre, ki opisujejo časovno-koncentracijski profil zdravil v plazmi, tkivih, telesnih tekočinah in na mestu okužbe, lahko izračunamo indekse učinkovitosti, ki predvidevajo klinični uspeh zdravljenja s

protimikrobnimi zdravili. Pri terapiji, ki upošteva indekse učinkovitosti, izbiramo majhne odmerke, ki so še učinkoviti (zmerno odporne bakterije so manj težavne kot visoko odporne).

Pri časovno odvisnem delovanju, ki je značilno za peniciline, cefalosporine, monobaktame, karbapeneme in makrolide, učinkovitost antibiotikov dobro napoveduje čas nad MIK ( $t_{>MIK}$ ). Odvisen je od povzročitelja okužbe, mesta okužbe in od zdravila, na splošno pa velja, da mora biti  $t_{>MIK}$  40-50 %. Pri koncentracijsko odvisnem delovanju, ki je značilno za aminoglikozide, kinolone, vankomicin in daptomicin, pa sta glavna indeksa učinkovitosti razmerje med najvišjo koncentracijo zdravila v plazmi v stacionarnem stanju in MIK ( $C_{max}^{SS}/MIK$ ) ter PPIK, ki se izračuna kot razmerje med 24-urno površino pod plazemsko koncentracijsko krivuljo v stacionarnem stanju, ko je koncentracija zdravila nad MIK, ter MIK. Korelacija med  $C_{max}^{SS}$  in PPK je za večino zdravil visoka, zato lahko oba indeksa hkrati dobro napovedujeta uspešnost terapije. Poudariti je potrebno, da pri tem velja predpostavka, da je koncentracija zdravila na mestu okužbe enaka koncentraciji v plazmi. (4)

Mejne vrednosti določenega indeksa učinkovitosti, ki napoveduje ugodno terapijo, se med antibiotiki razlikujejo, lahko pa se razlikujejo tudi pri enem antibiotiku glede na različne mikroorganizme. Čeprav idealnega indeksa, ki bi veljal za vsa protimikrobna zdravila, še ni, nam posamezni podatki o mejni vrednosti indeksa učinkovitosti pri določenem zdravilu in vrsti mikroorganizma zadostujejo, da napovemo učinkovite režime odmerjanja. Če je odmerjanje prilagojeno indeksom učinkovitosti, je razvoj visoko odpornih bakterij upočasnen, čas terapije krajši, neželeni učinki so manj pogosti in posledično se zmanjšajo tudi stroški zdravljenja. (4)

#### **1.3.4. Kombinirana protimikrobna terapija**

Za zdravljenje okužb največkrat izberemo eno vrsto zdravila. Za kombinirano terapijo se odločimo le v primeru, ko imamo dober razlog. (7, 24)

Kombinacija protimikrobnih zdravil se običajno uporablja za razširitev spektra pri izkustvenem zdravljenju, za doseganje sinergijskih učinkov proti mikroorganizmom, ki povzročajo okužbo in za preprečevanje nastanka odpornosti. Povečanje obsega protimikrobne terapije je na splošno potrebno pri mešanih okužbah, kjer je prisotnih več

vrst mikroorganizmov (aerobne in anaerobne bakterije). Razširjen protibakterijski spekter je zaželen tudi pri bolnikih z bolnišnično okužbo. (18)

Pri izbiri pravih kombinacij protimikrobnih zdravil moramo biti pozorni na način delovanja le-teh. Dve različno delujoči zdravili ne smeta ovirati delovanja drug drugega, saj lahko v takem primeru pride do antagonističnega ali nepomembnega učinka (kombinacija cefalosporinov in karbapenemov). (7, 24) Kombinacije protimikrobnih zdravil običajno ne dosegajo boljšega učinka kot vsak antibiotik posebej (temu pravimo indiferentni učinek). (7)

Pomanjkljivosti kombiniranih terapij so možnost otežene postavitve diagnoze, povečani stroški zdravljenja, večje tveganje za toksičnost učinkovine in superinfekcije s še bolj odpornimi bakterijami. (7, 18, 24)

### **1.3.5. Spremljanje kliničnega izida zdravljenja**

Zaradi visokega deleža odpornih bakterij je uspešnost zdravljenja okužbe z antibiotikom, ki je bil predpisan izkustveno, vprašljiva. Verjetnost, da bo zdravljenje uspešno, je večja, kadar je odvzeta ustrezna kužnina in opravljena mikrobiološka preiskava, zdravljenje pa je usmerjeno glede na rezultate preiskave. (25)

Ko ima bolnik predpisano protimikrobno terapijo, je treba skrbno spremljati klinični izid zdravljenja. Potrebno je pregledati rezultate odvzetih kultur izbranih vzorcev in občutljivost bakterij na antibiotike. Priporočljiva je uporaba učinkovin z najožjim spektrom delovanja proti ugotovljenemu povzročitelju okužbe. (18)

Spremljanje bolnika naj bi vključevalo različne parametre, vključno s številom belih krvnih celic, telesno temperaturo, znaki in simptomi okužbe, apetitom, radiološkimi izvidi in določanjem koncentracije antibiotikov v telesnih tekočinah. (18)

Ko se bolniku stanje izboljša, je priporočljivo ponovno oceniti način uporabe antibiotika. (18) Mikrobiološke preiskave so potrebne tudi pri bolnikih, ki se dalj časa zdravijo s protimikrobnimi zdravili, saj je verjetnost osamitve bakterij tudi pri njih zelo visoka. (25) Uveljavljena praksa številnih okužb je preklon na peroralno zdravljenje. (18) Peroralna oblika je boljša za aplikacijo in izdajo, vendar pa v primerih hudo bolnih ljudi ni možna. (24)

### 1.3.6. Dejavniki, ki otežujejo zdravljenje

#### 1.3.6.1. Nevtropenija

Nevtropenija je nenormalno absolutno znižanje števila nevtrofilnih granulocitov (nevtrofilcev) v krvi. Nevtrofilci predstavljajo 50-70 % vseh belih krvnih telesc ter se pri okužbi prvi odzovejo in uničijo povzročitelje. Vzrok za nastanek nevtropenije je zmanjšana proizvodnja nevtrofilnih granulocitov ali pa povečana razgradnja le-teh. (26)

**Preglednica III:** Stopnje nevtropenije glede na število nevtrofilnih granulocitov (26)

Stopnja nevtropenije	Število nevtrofilcev	Tveganje za okužbo
Blaga nevtropenija	$1,0 - 1,5 \times 10^9/L$	Majhno
Zmerna nevtropenija	$0,5 - 1,0 \times 10^9/L$	Zmerno
Huda nevtropenija	Manj kot $0,5 \times 10^9/L$	Visoko

Pri nevtropeničnem bolniku je povečano tveganje za bakterijsko in glivično okužbo. Dolgotrajne nevtropenije lahko privedejo tudi do bakterijske ali glivične superinfekcije. Verjetnost za okužbo je sorazmerna s stopnjo in trajanjem nevtropenije. Pogosto je povišana telesna temperatura edini znak okužbe. Pri več kot 60 % bolnikov ne ugotovimo običajnih kliničnih znakov okužbe. Nevtropenija se odraža na krvni sliki. Za natančnejšo diagnozo so potrebne še nadaljnje preiskave. Pri hujših slikah nevtropenije je pogosto potrebna še biopsija kostnega mozga. (26)

Pri nevtropeničnih bolnikih so povzročitelji okužbe ne samo eksogene bakterije, ampak tudi endogene bakterije in glive, ki so sicer normalno navzoče v človeškem organizmu. Nevtropenični bolniki ne potrebujejo protimikrobne terapije za zdravljenje same nevtropenije, ampak za zaščito pred okužbo oziroma zdravljenje okužbe, če ta že obstaja. (26)

Preventiva oziroma zdravljenje pri bolnikih z manjšim tveganjem, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije krajše od 7 dni, poteka ambulantno s peroralno dvotirno terapijo (ciprofloksacin in amoksicilin s klavulansko kislino). (26, 35) Empirično intravensko antibiotično zdravljenje oziroma preventiva pri bolnikih s febrilno nevtropenijo poteka s cefepimom, ceftazidimom, imipenemom s cilastatinom, meropenemom ali pa s piperacilinom s tazobaktamom. Kadar pa obstaja sum na glivično okužbo, nevtropenične bolnike zdravimo z amfotericinom B v liposomski formulaciji,

kaspofunginom ali pa vorikonazolom. (35) Pri odmerjanju antibiotikov je potrebno upoštevati, da je antibiotičen učinek pri bolnikih s febrilno nevtropenijo povečan. (4)

**Preglednica IV:** Uporaba protimikrobnih zdravil pri bolnikih z nevtropenijo (12, 13, 14, 15, 35)

<b>Nelastniško ime učinkovine</b>	<b>Uporaba protimikrobnih zdravil pri bolnikih z nevtropenijo</b>
<b>Amfotericin B</b>	Preprečevanje in zdravljenje glivičnih okužb pri bolnikih z nevtropenijo.
<b>Amfotericin B liposomski</b>	Preprečevanje in zdravljenje glivičnih okužb pri bolnikih z nevtropenijo.
<b>Amikacin</b>	Se ne uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb pri nevtropeničnih bolnikih.
<b>Anidulafungin</b>	Zdravljenje okužb pri nevtropeničnih bolnikih je kontraindicirano.
<b>Cefepim</b>	Preprečevanje okužb pri bolnikih z nevtropenijo.
<b>Ceftazidim</b>	Večji odmerki pri hudih okužbah, vključno z nevtropenijo.
<b>Daptomicin</b>	Se ne uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb pri nevtropeničnih bolnikih.
<b>Doripenem</b>	Se ne uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb pri nevtropeničnih bolnikih.
<b>Imipenem/cilastatin</b>	Preprečevanje okužb pri bolnikih z nevtropenijo.
<b>Kaspofungin</b>	Preprečevanje in zdravljenje glivičnih okužb pri nevtropeničnih bolnikih.
<b>Kloramfenikol</b>	Se ne uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb pri nevtropeničnih bolnikih.
<b>Kolistin</b>	Se ne uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb pri nevtropeničnih bolnikih.
<b>Linezolid</b>	Se ne uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb pri nevtropeničnih bolnikih.
<b>Meropenem</b>	Preprečevanje okužb pri bolnikih z nevtropenijo.
<b>Piperacilin/tazobaktam</b>	Preprečevanje okužb pri bolnikih z nevtropenijo.
<b>Posakonazol</b>	Se ne uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb pri nevtropeničnih bolnikih.
<b>Teikoplanin</b>	Preprečevanje okužb pri bolnikih z nevtropenijo.
<b>Tigeciklin</b>	Preprečevanje okužb pri bolnikih z nevtropenijo.
<b>Tobramicin</b>	Se ne uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb pri nevtropeničnih bolnikih.
<b>Vankomicin</b>	Se ne uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb pri nevtropeničnih bolnikih.
<b>Vorikonazol</b>	Preprečevanje in zdravljenje glivičnih okužb pri bolnikih z nevtropenijo.

## 1.3.6.2. Okvara ledvic

Nekatera zdravila se iz telesa izločajo skozi ledvice in sicer z glomerulno filtracijo, aktivno tubulno sekrecijo ali pasivno tubulno reabsorpcijo. (6, 7) Za natančnejšo oceno glomerulne filtracije je potrebno pogledati očistek kreatinina s pomočjo analize 24-urnega seča in serumske koncentracije kreatinina. (27)

Če se učinkovina izloča skozi ledvice, lahko okvara ledvic povzroči prekomerno zadrževanje učinkovine v organizmu. Pri tovrstnih bolnikih je potrebno zmanjšati odmerke, podaljšati interval odmerjanja, da je terapija ustrezna in da se zmanjša pojavnost toksičnih učinkov. (7)

**Preglednica V: Prilagajanje odmerkov pri oslABLJeni ledvični funkciji (12, 13, 14, 15, 35)**

Nelastniško ime učinkovine	Prilagajanje odmerkov pri okvari ledvic
<b>Amfotericin B</b>	Da
<b>Amfotericin B liposomski</b>	Ne
<b>Amikacin</b>	Da
<b>Anidulafungin</b>	Ne
<b>Cefepim</b>	Da
<b>Ceftazidim</b>	Da
<b>Daptomicin</b>	Da
<b>Doripenem</b>	Da
<b>Imipenem/cilastatin</b>	Da
<b>Kasprofungin</b>	Ne
<b>Kloramfenikol</b>	Ne
<b>Kolistin</b>	Da
<b>Linezolid</b>	Ne
<b>Meropenem</b>	Da
<b>Piperacilin/tazobaktam</b>	Da
<b>Posakonazol</b>	Ne
<b>Teikoplanin</b>	Da (po 4. dnevu zdravljenja)
<b>Tigeciklin</b>	Ne
<b>Tobramicin</b>	Da
<b>Vankomicin</b>	Da
<b>Vorikonazol</b>	Da

Legenda:

Da – prilagajanje odmerka je potrebno

Ne – prilagajanje odmerka ni potrebno



## 1.3.6.3. Okvara jeter

Jetra so glavni razstrupljevalni organ v organizmu. Odgovorna so za razstrupljanje ksenobiotikov, kamor sodijo tudi zdravila. Lipofilne snovi, ki se iz organizma ne morejo izločiti skozi ledvice, se z biotransformacijo izločajo preko jeter. Pri tem se lipofilne snovi pretvorijo v bolj hidrofilne, da se lahko nato izločijo z urinom. Tako se prične v zdravih jetrih koncentracija zdravila zmanjševati. Pri bolnikih, ki imajo okvaro jeter, je problematično odmerjanje zdravil, saj se koncentracija le-teh zaradi zmanjšane izločanja lahko hitro dvigne. Pri tovrstnih bolnikih je potrebno odmerke zmanjšati in podaljšati odmerne intervale, ker lahko kopičenje v organizmu povzroči toksične učinke.

**Preglednica VI:** Prilagajanje odmerkov pri oslABLjeni jetrni funkciji (12, 13, 14, 15, 35)

Nelastniško ime učinkovine	Prilagajanje odmerkov pri okvari jeter
<b>Amfotericin B</b>	Ne
<b>Amfotericin B liposomski</b>	Ne
<b>Amikacin</b>	Ne
<b>Anidulafungin</b>	Ne
<b>Cefepim</b>	Ne
<b>Ceftazidim</b>	Ne
<b>Daptomicin</b>	Ne (pri blagi in zmerni obliki, za hujšo obliko ni podatkov)
<b>Doripenem</b>	Ne
<b>Imipenem/cilastatin</b>	Ne
<b>Kasprofungin</b>	Da
<b>Kloramfenikol</b>	Da
<b>Kolistin</b>	Ne
<b>Linezolid</b>	Ne
<b>Meropenem</b>	Ne
<b>Piperacilin/tazobaktam</b>	Ne
<b>Posakonazol</b>	Da (pri hudi jetrni okvari)
<b>Teikoplanin</b>	Ne
<b>Tigeciklin</b>	Da (pri hudi jetrni okvari)
<b>Tobramicin</b>	Ne
<b>Vankomicin</b>	Ne
<b>Vorikonazol</b>	Da

Legenda:

Da – prilagajanje odmerka je potrebno

Ne – prilagajanje odmerka ni potrebno

#### 1.3.6.4. Bolnišnična okužba (BO)

BO predstavljajo najpogostejši zaplet zdravljenja v bolnišnici. So okužbe, ki nastanejo v povezavi z diagnostiko, zdravljenjem ali rehabilitacijo v bolnišnici ali kakšni drugi zdravstveni ustanovi, ki izvaja zdravstveno dejavnost. V skupino bolnišničnih okužb sodijo okužbe, ki pri bolniku ob sprejemu v bolnišnico niso prisotne in v času sprejema niso v inkubacijski dobi. Običajno nastopijo 48 ur ali kasneje po sprejemu v bolnišnico ali celo po odpustu iz bolnišnice. Nedonošenčki, starejši in kronični bolniki, bolniki z znotrajvenskimi pristopi, z začasnimi ali trajnimi vsadki, s kirurškimi ali drugimi invazivnimi posegi, z opeklinami, bolniki, ki so zdravljeni z antibiotiki, bolniki na umetnem predihavanju, bolniki z imunsko pomanjkljivostjo, malformacijami in tisti, ki so dalj časa hospitalizirani, spadajo v skupino z večjim tveganjem za bolnišnične okužbe. (28)

Bolnišnične okužbe povzročajo mikroorganizmi, ki so del bolnišnične flore in so odporni na protimikrobna zdravila, lahko pa jih povzročijo tudi običajni mikroorganizmi, ki so del normalne flore organizma. Ukrepi za preprečevanje bolnišničnih okužb so številni. Splošni veljajo za vse vrste BO, specifični pa le za posamezne povzročitelje. Eden izmed ukrepov je tudi nadzor nad porabo antibiotikov, zato je v komisiji za obvladovanje bolnišničnih okužb (KOB), poleg infektologa, mikrobiologa, predstavnika kirurških in internističnih oddelkov, vodje oddelka za sterilizacijo in službe za varstvo pri delu, tudi farmacevt. (28)

### **1.3.7. Napake v protimikrobni terapiji**

Različni dejavniki so lahko vzrok, da se bolnik ne odziva na terapijo. Možno je, da bolezen ne povzročajo bakterije. Drugi dejavniki vključujejo tiste, ki so direktno povezani z izbiro zdravila, gostiteljem ali patogenom. Laboratorijske napake pri identifikaciji ali napake pri testiranju občutljivosti so redke. (18)

#### 1.3.7.1. Napake, ki jih povzroči izbira zdravila

Dejavniki, ki so neposredno povezani z izbiro zdravila, vključujejo neprimerno izbiro zdravila, neprimeren odmerek ali neprimeren način aplikacije zdravila.

Malabsorpcija učinkovine pri peroralni aplikaciji zaradi gastrointestinalne bolezni (npr. sindrom kratkega črevesa) ali interakcije med zdravili (kompleksacija fluorokinolonov z večvalentnimi kationi, ki se kaže v zmanjšani absorpciji) lahko vodi do koncentracije v serumu, ki je nižja od terapevtske. Razlog za neuspeh je lahko tudi pospešeno izločanje antibiotika, ki se lahko pojavi pri bolnikih s cistično fibrozo ali med nosečnostjo, če sta očistek in volumen porazdelitve večja. Posledica je nizka serumska koncentracija, zlasti pri aminoglikozidih. (18) Pogost vzrok neuspeha zdravljenja je tudi slabo prodiranje učinkovine v tkiva na mestu okužbe (centralni živčni sistem, kosti, oči, prostata). (7, 18)

#### 1.3.7.2. Napake, ki jih povzročijo fiziološko-patološke lastnosti gostitelja

Bolniki, ki imajo oslabiljen imunski sistem, se lahko slabo odzivajo na terapijo, ker je njihova obramba nezadostna za izkoreninjenje okužbe kljub navidezno ustreznemu režimu zdravljenja. (18) Bolniki, ki imajo okvaro ledvic, jeter ali pa presnovne motnje, mnogokrat potrebujejo prilagojene odmerke zdravil.

#### 1.3.7.3. Napake, ki jih povzročajo mikroorganizmi

Dejavniki, povezani s patogeni, vključujejo razvoj odpornosti med zdravljenjem (naravno prisotna in pridobljena odpornost). Povečana odpornost med patogenimi mikroorganizmi je verjetno v veliki meri posledica pretirane uporabe protimikrobnih zdravil v skupnosti in v bolnišnicah ter povečanega števila imunosupresivnih bolnikov, ki dolgoročno prejemajo supresivne antibiotike za preprečevanje okužb. (18)

#### 1.4.      **Ukrepi za zmanjšanje porabe protimikrobnih zdravil**

Spremljanje porabe protimikrobnih zdravil v vseh bolnišnicah na standardiziran način vodi k izboljšanju predpisovanja, k večji kakovosti zdravljenja in večji varnosti bolnikov, zlasti pred bolnišničnimi okužbami. Čeprav so splošna načela predpisovanja načeloma znana vsem zdravnikom, v vsakdanji praksi še vedno povzročajo težave. Poseben poudarek je zato potrebno nameniti razumevanju in upoštevanju mikrobioloških izvidov, ločevanju kolonizacije od okužbe in ustreznemu trajanju zdravljenja. Posebnega pomena za kakovost obravnave kirurškega bolnika je ustrezna kirurška profilaksa. (29)

Načini racionalizacije uporabe protimikrobnih zdravil:

- nenehna izobraževanja zdravnikov in farmacevtov,
- omejitev izdajanja protimikrobnih zdravil s posebnim režimom predpisovanja (lista rezervnih protimikrobnih zdravil),
- spremljanje porabe protimikrobnih zdravil s hitrimi farmacevtskimi intervencijami, kadar je opažena neracionalnost,
- manjše število dnevnih odmerkov,
- predpisovanje, podprto z računalniškim sistemom,
- vključitev farmakoekonomike v predpisovanje zdravil,
- izdelava smernic za uporabo protimikrobnih zdravil,
- izdelava programov za zamenjavo parenteralne terapije s peroralno. (20, 23)

K ukrepom za zmanjšanje odpornosti sodijo tudi kolobarjenje z antibiotiki, uporaba mešanega antibiotičnega zdravljenja, dosledno izvajanje ukrepov bolnišnične higiene, nadzor izvajanja teh ukrepov in drugi. (30)

Vse to izboljša zdravljenje (zmanjša pojavnost neželenih učinkov ter skrajša število bolnišničnih dni), povečuje osveščenost zdravnikov ter vpliva na bolj pazljivo in omejeno uporabo novih zdravil, zmanjšuje razvoj odpornosti mikroorganizmov in zmanjša stroške zdravljenja. (23)

### 1.4.1. Restriktivna lista protimikrobnih zdravil

SZO je že leta 1989 kot najboljši koncept zmanjševanja porabe protimikrobnih zdravil izbrala listo rezervnih antibiotikov. (23) V večini slovenskih bolnišnic in prav tako marsikje po svetu je del antibiotikov razvrščen na posebno »rezervno« listo, imenujemo jih tudi rezervni antibiotiki. To so antibiotiki, ki jih zaradi nevarnosti pojava odpornosti, velike toksičnosti ali visoke cene predpisujemo le v natančno določenih primerih. Antibiotike na rezervni listi izdaja lekarna na posebno naročilnico in po posvetu lečečega zdravnika z infektologom. Izbira rezervnih antibiotikov je odločitev vsake bolnišnice posebej. Pri nas, pa tudi v večini drugih držav, so najpogosteje na rezervno listo uvrščeni cefalosporini 3. in 4. generacije, karbapenemi druge generacije (imipenem, meropenem), glikopeptidni antibiotiki, nekateri aminoglikozidi, ureidopenicilin, monobaktam in nekatera novejša zelo draga protibakterijska in protiglivična zdravila s širokim spektrom. (17) Lista rezervnih protimikrobnih zdravil je dinamična. Nanjo se po priporočilu infektologov ali drugih zdravnikov ter potrditvi Agencije za zdravila in medicinske pripomočke dodajajo novi antibiotiki, obsoletni antibiotiki pa se z liste umaknejo.

Priporočila pri sestavljanju liste rezervnih antibiotikov:

- na listi naj bodo vsi antibiotiki, ki so namenjeni za posebne indikacije in/ali toksični in/ali zelo dragi, ter za njih obstaja potencialno tveganje za prekomerno uporabo,
- potrebno je redno spremljanje odpornosti bolnišničnih sevov in glede na te prilagajati listo,
- potrebne so redne, periodične revizije liste. (23)

Pogoji, ki morajo biti izpolnjeni, da se lahko uporabi antibiotik z rezervne liste:

- težek potek okužbe,
- posebno mesto okužbe (CŽS, kosti),
- izoliran povzročitelj okužbe je občutljiv vsaj na en antibiotik z liste, ni pa občutljiv na nobenega iz seznama antibiotikov, za katere ne velja restrikcija predpisovanja,
- običajna protimikrobna terapija ni učinkovita, še zlasti pri bolnikih, ki imajo oslabilen imunski sistem,
- preobčutljivost na antibiotike, za katere ne velja restrikcija predpisovanja ali neprimeren način aplikacije. (23)

**UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR**  
**NAROČILNICA ZA REZERVE**  
*Velja za eno naročilo za enega bolnika.*

EMŠO/KZZ: \_\_\_\_\_  
 Dat.roj.: \_\_\_\_\_ LET  
 Zap.št.: \_\_\_\_\_  
 Mat.št.: \_\_\_\_\_

Oddelek: \_\_\_\_\_ eno: \_\_\_\_\_  
 376 Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo

**PODATKI O BOLEZNI**

Začetnici: \_\_\_\_\_ Starost: \_\_\_\_\_ Mat št.: \_\_\_\_\_

Alergija na antibiotike:  penicilini  cefalosporini  
 sulfanamidi  kinoloni  tetraciklini  drugo \_\_\_\_\_

Druge osnovne bolezni: \_\_\_\_\_

Nevtropenija:  Okvara ledvic:  Okvara jeter:  Predhodna operacija:

Predhodno antibiotično zdravljenje: \_\_\_\_\_

Doma pridobljena okužba:  Bolnišnična okužba (> 48 h po sprejemu)

**NAMEN UPORABE**

**IZKUSTVENO ZDRAVLJENJE** Mesto okužbe: kri  OŽS  zg. dihala  sp. dihala  urin  ORL   
 i. v. kanal  trebuh  koža/mehka tkiva  rana   
 medenica  kost/sklep  drugo: \_\_\_\_\_  
 Odzete kulture: kri  likvor  sputum  aspirat traheje  urin   
 bris rane  drugo: \_\_\_\_\_

**USMERJENO ZDRAVLJENJE** Mesto okužbe: \_\_\_\_\_  
 Izolirana bakterija: \_\_\_\_\_  
 Občutljivost bakterije (S): \_\_\_\_\_

**KIRURŠKA PROFILAKSA** glava/vrat  nevrokirurgija  kardio/torakalna  trebuh  žolčevodi   
 porodništvo/ginekologija  ortopedija  drugo: \_\_\_\_\_

**NAROČENI ANTIBIOTIKI**

ANTIBIOTIKE NAROČIL  LEČEČI ZDRAVNIK:  DEŽURNI ZDRAVNIK

IME	odmerek (mg)/način dajanja (i.v. bolus, i.v. infuzija, i.m.)	št. odmerkov /dan	predvideno trajanje (dni)	IZPOLNI LEKARNA	
				naziv antibiotika	št. izdanih ampul
AMFOTERICIN B					
AMIKACIN					
AZTREONAM					
CEFOPERAZON					
CEFPIROM					
CEFTAZIDIM					
IMPENEM					
KLORAMFENIKOL					
LIPIDNI AMFOTERICIN B					
MEROPENEM					
TEIKOPLANIN					
TOBRAMICIN					
VANKOMICIN					

DATUM \_\_\_\_\_ LEČEČI ZDRAVNIK: \_\_\_\_\_ NADZORNI ZDRAVNIK: \_\_\_\_\_

URA \_\_\_\_\_

INFĚKTOLOG (ČE JE PRIPOROČIL UPORABO ZDRAVILA): \_\_\_\_\_ OSEBNO  PO TELEFONU

Komisija za antibiotike SBM UKC MB 614896  
KCTIS 102026

Slika 1: Naročilnica za rezervne antibiotike v UKC Maribor

Čas, za katerega se lahko izda protimikrobno zdravilo z rezervne liste, je omejen. Pri izkustvenem zdravljenju se zdravilo izda za največ tri dni, pri usmerjenem za 5 do 7 dni, profilaktično zdravljenje pa dovoljuje izdajo za 1 do 2 dni. Če želimo zdravljenje podaljšati, je potrebno izpolniti novo naročilnico. (23)

Zraven seznama zdravil in nekaterih osebnih podatkov o bolniku (ime, priimek, starost, oddelek, kjer je hospitaliziran) vsebuje naročilnica tudi diagnozo, podatke o alergijah, dejavnike, ki otežujejo zdravljenje, predhodno antibiotično zdravljenje in podatke o vrsti terapije.

#### **1.4.2. Vloga farmacevta v bolnišnični lekarni**

Izvajanje farmacevtskih intervencij z namenom zmanjšanja porabe antibiotikov ni tako enostavno. Vse strategije za uspešno zmanjšanje porabe antibiotikov vključujejo elemente restrikcije in prisile, podprte z veliko količino izobraževanja. Farmacevtske intervencije te vrste so dolgotrajne in potrebujejo nekoga, ki se z njimi ukvarja poln delovni čas. Ta naloga je zelo primerna za farmacevta v bolnišnični lekarni, kar se je v Veliki Britaniji izkazalo za zelo koristno. (22)

V načrt so bile vključene strategije za spremljanje in izboljšanje predpisovanja protimikrobnih zdravil z upoštevanjem smernic, podpiranjem strokovnega nadzora nad pravilnim predpisovanjem in zmanjševanjem nepravilnega predpisovanja. Po vzoru SZO in priporočila iz Kopenhagna, ki velja za Evropsko unijo, naj bi vsaka bolnišnica imela ekipo »protimikrobnih« strokovnjakov, ki bi jo sestavljali farmacevt specialist, mikrobiolog in zdravnik specialist infektolog. Klinični farmacevt naj bi tako svoj čas v službi preživel na bolnišničnih oddelkih, pregledoval predpisovanje zdravil in pomagal oblikovati optimalni režim zdravljenja za posameznega bolnika. Farmacevt, ki bi bil tudi strokovnjak za protimikrobna zdravila, naj bi imel znanje in čas, da vsakodnevno spremlja porabo antibiotikov. Neustrezno predpisovanje specifičnih antibiotikov bi se s tem na splošno zmanjšalo. Tak farmacevt bi spremljal tudi posebno problematična področja, kot so preklop na peroralno terapijo in predpisovanje antibiotikov z ozkim terapevtskim oknom. (22)

Vloga farmacevta je tudi pri nas vse večja. Podajanje strokovnih nasvetov, ki ponekod, kjer farmacevti sodelujejo na oddelkih, poteka v živo, v večini primerov pa po telefonu, spremljanje predpisovanja antibiotikov z rezervne liste in preračunavanje odmerkov pri

bolnikih s posebnimi fiziološko-patološkimi lastnostmi, so del vsakdanje prakse. Kar bi se pa lahko izboljšalo, je večje sodelovanje z mikrobiologi in zdravniki infektologi ter podajanje strokovnih nasvetov o terapiji, kontrola predpisovanja protimikrobnih zdravil, spremljanje odpornosti bakterij na antibiotike in njihove občutljivosti, spremljanje serumskih koncentracij antibiotikov ter varno in učinkovito odmerjanje. Farmacevt bi prav tako spremljal complianco bolnikov in beležil povratne informacije o neželenih učinkih, predstavljal nove smernice in izobraževal ostale udeležence v procesu zdravljenja o preudarni uporabi antibiotikov. (31)



## 2. NAMEN DELA

Zaradi vse večje odpornosti bakterij in gliv postaja prepogosta uporaba protimikrobnih zdravil v svetu vse večji problem. Privede nas lahko celo v obdobje pred odkritjem penicilina. Težavo predstavlja tudi toksičnost protimikrobnih zdravil in njihova visoka cena. Neprimerna uporaba vodi v pojavljanje neželenih učinkov, kar slabo vpliva na kakovost bolnikove oskrbe in na višje stroške zdravljenja.

Namen diplomske naloge je pregled obstoječega stanja pri predpisovanju in izdajanju antibiotikov z rezervne liste v UKC Maribor, optimiziranje vsebine naročilnice za rezervne antibiotike in izdelava standardnega operacijskega postopka, ki bo v pomoč bolnišničnemu farmacevtu pri izdaji in zdravniku pri predpisovanju rezervnih antibiotikov. Iz naročilnic pridobljeni podatki so bili osnova za popis trenutnega stanja pri predpisovanju in izdaji protimikrobnih zdravil z rezervne liste ter farmacevtskih intervencij.

Pregledali in statistično ovrednotili smo naročilnice za rezervne antibiotike, zabeležili farmacevtske intervencije, ki se ob izdaji rezervnih antibiotikov pojavljajo in osnovali predloge za morebitno izboljšanje.

Raziskava se nanaša na vzorec 1147 naročilnic za protimikrobna zdravila z rezervne liste v obdobju med 1. januarjem in 16. aprilom 2009 v UKC Maribor.

### 3. MATERIALI IN METODE DE LA

#### 3.1. Predstavitev kliničnega okolja

Podatke za statistično vrednotenje smo pridobili iz realnega kliničnega okolja UKC Maribor. Analizirali in statistično ovrednotili smo 1147 naročilnic bolnikov, ki so bili v UKC Maribor hospitalizirani med 1. januarjem 2009 in 16. aprilom 2009 in so se zdravili s protimikrobnimi zdravili z rezervne liste. Podatke za analizo smo pridobili iz naročilnic za rezervne antibiotike, ki jih hranijo v Centralni lekarni, pri čemer smo si pomagali s tabelo, narejeno v programu Excel, kjer si farmacevti beležijo izdajo protimikrobnih zdravil z rezervne liste.

Osnovni dokument, ki smo ga uporabljali za analizo, je bila naročilnica za rezervne antibiotike. Iz nje smo pridobili podatke o oddelku, na katerem je bil bolnik hospitaliziran, vrsti antibiotika, odmerku in načinu zdravljenja. Lahko smo razbrali tudi farmacevtsko intervencijo, če je bila zapisana oziroma ugotovili pomanjkljivosti in napake, ki na naročilnici niso bile zabeležene oziroma so bile napačno zabeležene.

Tabela v programu Excel pa je služila spremljanju opomb, ki si jih farmacevti beležijo, ter kontroli oziroma lažjemu branju podatkov iz naročilnic, saj so bili nekateri rokopisi zelo nečitljivi.

Struktura analizirane skupine je zelo raznolika, od otrok, starejših, bolnikov s kroničnimi boleznimi, ki so se okužili v bolnišnici, do bolnikov, ki so bili operirani. Opraviti imamo z različnimi diagnozami in raznimi povzročitelji okužb.

Oddelke, ki so se na naročilnicah pojavljali, smo razdelili v 5 skupin po sorodnih karakteristikah, da smo jih lažje obdelali.

V skupino kirurških oddelkov smo prišteli:

- oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo,
- oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk,
- oddelek za kardiokirurgijo,
- oddelek za nevrokirurgijo,

- oddelek za očne bolezni,
- oddelek za ortopedijo,
- oddelek za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo,
- oddelek za plastično in rekonstruktivno kirurgijo,
- oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo,
- oddelek za torakalno kirurgijo,
- oddelek za travmatologijo,
- oddelek za urologijo in
- oddelek za žilno kirurgijo.

V skupino kirurških intenzivnih oddelkov smo prišteli:

- oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin.

V skupino internističnih oddelkov smo prišteli:

- oddelek za endokrinologijo in diabetologijo,
- oddelek za gastroenterologijo,
- oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo,
- oddelek za kardiologijo in angiologijo,
- oddelek za kožne in spolne bolezni,
- oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja,
- oddelek za nefrologijo,
- oddelek za nevrološke bolezni,
- oddelek za pljučne bolezni,
- oddelek za psihiatrijo in
- oddelek za revmatologijo.

V skupino internističnih intenzivnih oddelkov smo prišteli:

- oddelek za intenzivno interno medicino.

V skupino pediatričnih oddelkov pa smo prišteli:

- kliniko za pediatrijo.

V UKC Maribor obstaja še nekaj drugih oddelkov, vendar jih na sezname nismo uvrščali, ker v času med 1.1. in 16.4.2009 niso naročili nobenega protimikrobnega zdravila z rezervne liste.

## **3.2. Analiza zbranih podatkov**

### **3.2.1. Predstavitev populacije bolnikov**

V arhivu Centralne lekarne smo poiskali naročilnice za rezervne antibiotike in izbrali tiste, ki so bile izdane v obdobju datum med 1.1.2009 in 16.4.2009. Podatke, ki smo jih želeli podrobneje preučiti, smo zbrali v Excelovi tabeli, in smo jih nato primerjali s podatki farmacevtov v Centralni lekarni, kar je služilo kontroli zbiranja podatkov in pomagalo pri branju rokopisov, saj so bili nekateri nečitljivi.

### **3.2.2. Podatki, ki smo jih pridobili**

Naročilnice za rezervne antibiotike so uradni dokumenti, ki so opremljeni z nalepko bolnika in vsebujejo podatke o starosti, diagnozi, morebitnih alergijah, predhodnem jemanju antibiotikov, izkustvenem, usmerjenem ali profilaktičnem zdravljenju, naročeni učinkovini, enkratnem odmerku, številu dnevni odmerkov, predvidenem trajanju jemanja, datumom in podpisom konziliarnega infektologa ter lečečega zdravnika. Z natančnim pregledom popisov smo želeli dobiti čim več podatkov, ki bi nam koristili pri analizi uporabe rezervnih antibiotikov.

Pridobljeni podatki za posameznega bolnika so:

#### **a) demografski podatki:**

- spol,
- starost.

#### **b) podatki o diagnozi in načinu zdravljenja:**

- diagnoza (pljučnica, sepsa, razni tumorji, bronhitis, urinarni infekt, poškodbe, stanje po operaciji ipd.)
- dejavniki, ki otežujejo zdravljenje (nevtropenija, okvara jeter, okvara ledvic, predhodna operacija, bolnišnična okužba),

- namen uporabe (izkustveno zdravljenje: mesto okužbe, odvzete kužnine; usmerjeno zdravljenje: mesto okužbe, izolirana bakterija, občutljivost bakterije; profilaktično zdravljenje),
- predhodna uporaba antibiotikov,

**c) podatki o terapiji:**

- nelastniško in lastniško ime protimikrobnega zdravila,
- enkratni odmerek protimikrobnega zdravila,
- kombinirana terapija (kombinacija dveh ali treh protimikrobnih zdravil).

**d) ostali podatki:**

- podatki o posvetu z infektologom (kjer je to potrebno; zdravnikom na intenzivnih oddelkih se ni potrebno posvetovati z infektologom),
- priložen konziliarni list infektologa.

**e) farmacevtske intervencije:**

- manjka diagnoza,
- namen uporabe ni označen,
- podatki o bolniku (alergije, predhodno zdravljenje z antibiotiki, okvare jeter in ledvic, bolnišnična okužba, predhodna operacija) niso zabeleženi,
- lečeči zdravnik se ni posvetoval z infektologom,
- manjka predvideno trajanje zdravljenja,
- manjka podpis lečečega in nadzornega zdravnika,
- predpisan antibiotik, ki ni z liste<sup>3</sup> ali napačno predpisan antibiotik,
- napaka v odmerku,
- napaka v številu odmerkov dnevno,
- napaka v predvidenem trajanju zdravljenja.

---

<sup>3</sup> Naročilnice, na katerih je predpisan rezervni antibiotik, ki ni na listi, sicer končajo v smeteh in se ne obdelujejo kot intervencije. Razlog, da smo obdelali nekaj takšnih naročilnic, je, da je bil na naročilnici zraven antibiotika, ki ni na listi, naročen še antibiotik, ki je na listi.

### 3.3. Lista rezervnih antibiotikov v Centralni lekarni UKC Maribor

Listo rezervnih antibiotikov so v UKC Maribor uvedli novembra 1999. Na njej so trenutno uvrščene naslednje učinkovine:

- amfotericin B,
- amfotericin B liposomski,
- amikacin,
- anidulafungin,
- cefepim,
- ceftazidim,
- daptomicin,
- doripenem,
- ertapenem<sup>4</sup>,
- imipenem/cilastatin,
- kaspofungin,
- kloramfenikol,
- kolistin,
- linezolid,
- meropenem,
- piperacilin/tazobaktam,
- posakonazol,
- teikoplanin,
- tigeciklin,
- tobramicin,
- vankomicin,
- vorikonazol.

---

<sup>4</sup> Ertapenem je na rezervni listi šele od decembra 2009, ko ga je na podlagi intenzivnega dela farmacevtov v centralni lekarni uspelo uvrstiti na listo. Zaradi priročnega odmerjanja enkrat dnevno se je poraba razširila izven obvodljivih meja, po uvedbi na listo pa se je ponovno zmanjšala. V naši raziskavi tako ni vključen kot protimikrobno zdravilo na rezervni listi.

Zdravila, ki so na listi, se predpisujejo le v natančno določenih primerih zaradi pojava odpornosti bakterij, visoke toksičnosti ali visoke cene. Večina se jih uporablja parenteralno. Za ostale antibiotike, ki niso na listi, zdravnikom ni potrebno izpolnjevati posebnih obrazcev. Če želi zdravnik zdravila, ki so navedena na posebni naročilnici »za rezervne antibiotike«, naročiti, se mora posvetovati z infektologom in izpolniti naročilnico. Posvet z infektologom v UKC Maribor ni nujen za zdravnike z intenzivnih oddelkov in zdravnike z oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo (v primeru prisotne nevtropenije pri bolniku).

Zdravila na listi po ATC klasifikaciji spadajo v različne skupine. (Preglednica VII)

**Preglednica VII:** ATC klasifikacija protimikrobnih zdravil na rezervni listi (32, 33)

Nelastniško ime učinkovine	ATC koda	Širša skupina po ATC	ATC klasifikacija
<b>Tigeciklin</b>	J01AA12	J01A Tetraciklini	J01AA Tetraciklini
<b>Kloramfenikol</b>	J01BA01	J01B Amfenikoli	J01BA Amfenikoli
<b>Piperacilin/tazobaktam</b>	J01CR05	J01C Betalaktamski antibiotiki, penicilini	J01CR Kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta
<b>Ceftazidim</b>	J01DD02	J01D Drugi betalaktamski antibiotiki	J01DD Tretja generacija cefalosporinov
<b>Cefepim</b>	J01DE01	J01D Drugi betalaktamski antibiotiki	J01DE Četrta generacija cefalosporinov
<b>Meropenem</b>	J01DH02	J01D Drugi betalaktamski antibiotiki	J01DH Karbapenemski antibiotiki
<b>Doripenem</b>	J01DH04	J01D Drugi betalaktamski antibiotiki	J01DH Karbapenemski antibiotiki
<b>Imipenem/cilastatin</b>	J01DH51	J01D Drugi betalaktamski antibiotiki	J01DH Karbapenemski antibiotiki
<b>Tobramicin</b>	J01GB01	J01G Aminoglikozidni antibiotiki	J01GB Drugi aminoglikozidni antibiotiki
<b>Amikacin</b>	J01GB06	J01G Aminoglikozidni antibiotiki	J01GB Drugi aminoglikozidi
<b>Vankomicin</b>	J01XA01	J01X Druge protimikrobne učinkovine	J01XA Glikopeptidni antibiotiki
<b>Teikoplanin</b>	J01XA02	J01X Druge protimikrobne učinkovine	J01XA Glikopeptidni antibiotiki



<b>Kolistin</b>	J01XB01	J01X Druge protimikrobne učinkovine	J01XB Polimiksini
<b>Linezolid</b>	J01XX08	J01X Druge protimikrobne učinkovine	J01XX Druge protimikrobne učinkovine
<b>Daptomicin</b>	J01XX09	J01X Druge protimikrobne učinkovine	J01XX Druge protimikrobne učinkovine
<b>Amfotericin B</b>	J02AA01	J02A Antimikotiki za sistemsko zdravljenje	J02AA Antibiotiki
<b>Amfotericin B liposomski</b>	J02AA01	J02A Antimikotiki za sistemsko zdravljenje	J02AA Antibiotiki
<b>Vorikonazol</b>	J02AC03	J02A Antimikotiki za sistemsko zdravljenje	J02AC Derivati triazola
<b>Posakonazol</b>	J02AC04	J02A Antimikotiki za sistemsko zdravljenje	J02AC Derivati triazola
<b>Kaspofungin</b>	J02AX04	J02A Antimikotiki za sistemsko zdravljenje	J02AX Drugi antimikotiki za sistemsko zdravljenje
<b>Anidulafungin</b>	J02AX06	J02A Antimikotiki za sistemsko zdravljenje	J02AX Drugi antimikotiki za sistemsko zdravljenje

### 3.3.1. Način uporabe restriktivne liste

Rezervni antibiotiki so na listi, ker zanje iz že večkrat omenjenih razlogov velja omejitev uporabe. Zanje velja poseben način naročanja in posebna pravila predpisovanja. Kot smo že omenili, v UKC Maribor velja, da lahko zdravniki na oddelkih intenzivne terapije in oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo naročajo antibiotike z rezervne liste z naročilnico brez posveta z infektologom. Ostali zdravniki potrebujejo posvet z infektologom. Za vse pa velja, da se pri odločitvi za izkustveno zdravljenje protimikrobno zdravilo izda za 3 dni. Po izteku tega časa je potrebno oceniti uspeh zdravljenja in se odločiti za nadaljnje ukrepe – nadaljnjo parenteralno uporabo istega zdravila, prehod na peroralno zdravljenje, zamenjavo protimikrobnega zdravila ali za ukinitve zdravljenja. Odločitev temelji na klinični sliki in mikrobioloških izvidih. Če je diagnoza jasna in povzročitelj okužbe mikrobiološko opredeljen, se protimikrobno zdravilo izda za 5 do 7 dni. (34)

### **3.4. Statistična analiza podatkov**

Podatke smo obdelali s pomočjo programa Microsoft Office Excel 2003. Analizirali smo jih z metodami opisne statistike, kjer smo uporabili numerični in grafični pristop. Dobili smo odstotke, povprečja, standardne odklone in mediane.

#### **3.4.1. Analiza trenutnega stanja pri predpisovanju antibiotikov z rezervne liste**

Najprej smo preučili osnovne podatke, ki prikazujejo stanje v UKC Maribor glede predpisovanja antibiotikov z rezervne liste (demografski podatki, predpisani antibiotiki, bolnišnične okužbe, vrsta zdravljenja, čas trajanja zdravljenja).

#### **3.4.2. Analiza farmacevtskih intervencij**

Farmacevtske intervencije smo razdelili v skupine in jih nato obdelali z metodami opisne statistike. Razdelili smo jih glede na skupine oddelkov in na posamezne oddelke znotraj skupin. Prešteli smo naročilnice, na katerih se je pojavljala posamezna farmacevtska intervencija najprej po oddelkih, nato pa smo izračunali število farmacevtskih intervencij v skupini oddelkov. Izračunali smo relativne frekvence glede na število bolnikov v skupini oddelkov, glede na skupno število posameznih farmacevtskih intervencij in glede na število vseh naročilnic.

#### **3.4.3. Vpliv farmacevtskih intervencij na izide zdravljenja**

Farmacevtske intervencije so pomembne, ker preprečujejo nastajanje problemov in napak pri zdravljenju. Opozarjajo na težave, ki nastajajo pri predpisovanju in izdajanju zdravil ter predstavljajo kontrolo nad zdravljenjem. Z analizo farmacevtskih intervencij, standardnim operacijskim postopkom za zdravnike in farmacevte ter novo naročilnico bomo poskušali vplivati na večjo urejenost predpisovanja in izdajanja protimikrobnih zdravil z rezervne liste ter na zmanjšano porabo protimikrobnih zdravil z rezervne liste v UKC Maribor.

### **3.5. Standardni operacijski postopek**

Za pripravo standardnega operacijskega postopka za zdravnike in farmacevte smo morali najprej spoznati potek dela v Centralni lekarni UKC Maribor in postopek naročanja rezervnih antibiotikov. Pri pregledovanju naročilnic smo spoznali, s kakšnimi težavami se farmacevti soočajo. Na podlagi ugotovljenih težav smo izdelali standardni operacijski postopek, ki bo bolnišničnemu farmacevtu v pomoč pri izdajanju rezervnih antibiotikov, zdravniku pa pri predpisovanju. Standardni operacijski postopek za zdravnike smo izdelali glede na zahteve in potrebe farmacevta in bolnika, kar pomeni, da smo ga napisali na podlagi opaženih napak in pomanjkljivosti z namenom, da se le-te zmanjšajo oziroma odpravijo.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Demografski podatki (Preglednica VIII, Preglednica IX)

Pregledali smo 1147 naročilnic za rezervne antibiotike, kar pomeni 1147 bolnikov, ki so prejeli protimikrobna zdravila z rezervne liste. Od tega je bilo 721 moških (62,9 %) in 422 (36,8 %) žensk. Za 4 bolnike (0,35 %) ni bilo mogoče določiti spola, ker le-ta na naročilnici ni bil naveden, prav tako ni bilo imena, iz katerega bi lahko o spolu sklepali.

Povprečna starost vseh bolnikov je bila  $63,2 \pm 20,3$ . Povprečna starost bolnikov je bila  $61,7 \pm 19,6$ , mediana je bila pri 66 letih, povprečna starost bolnic je bila  $65,8 \pm 21,1$ , mediana je bila pri 74 letih. Največ bolnikov je bilo starih 69 let. Delež starejših bolnikov je precej večji kot delež mlajših bolnikov. Tako je 16,1 % bolnikov mlajših od 50 let. Največ, kar 405 bolnikov, se nahaja v razredu med 71 in 80 let. V razredu med 91 in 100 let se nahajajo samo ženske.

Nekateri od bolnikov so protimikrobno zdravilo na naročilnico prejeli večkrat. Ker so nas zanimale naročilnice in farmacevtske intervencije, ki se na njih pojavljajo, smo te bolnike obravnavali kot različne osebe.

**Preglednica VIII:** Demografski podatki

Splošni podatki bolnikov	Bolniki (%) (1. januar – 16. april 2009)
Število bolnikov, ki so prejeli protimikrobna zdravila z rezervne liste	1147
Povprečna starost bolnikov	$63,2 \pm 20,3$
Moški	721 (62,9 %)
Ženske	422 (36,8 %)

**Preglednica IX:** Starostne skupine bolnikov

Razredi	Skupaj	Moški	Ženske	Spol ni znan
1-10	15 (1,3 %)	9 (1,3 %)	5 (1,2 %)	1 (25,0 %)
11-20	24 (2,1 %)	11 (1,5 %)	13 (3,1 %)	0
21-30	33 (2,9 %)	28 (3,9 %)	5 (1,2 %)	0
31-40	19 (1,7 %)	10 (1,4 %)	9 (2,1 %)	0
41-50	58 (5,1 %)	44 (6,1 %)	14 (3,3 %)	0
51-60	180 (15,7 %)	120 (16,6 %)	59 (14,0 %)	1 (25,0 %)
61-70	237 (20,7 %)	186 (25,8 %)	50 (11,9 %)	1 (25,0 %)
71-80	405 (35,3 %)	228 (31,6 %)	176 (41,7 %)	1 (25,0 %)
81-90	133 (11,6 %)	62 (8,6 %)	71 (16,8 %)	0
91-100	7 (0,6 %)	0 (0,0 %)	7 (1,7 %)	0
D	18 (1,6 %)	10 (1,4 %)	8 (1,9 %)	0
N	18 (1,6 %)	13 (1,8 %)	5 (1,2 %)	0
<b>Skupaj</b>	<b>1147</b>	<b>721</b>	<b>422</b>	<b>4</b>

Legenda:

D: dojenčki (stari med 1 in 12 mesecev)

N: novorojenčki (stari do 30 dni)

Znotraj skupin, ki smo jih ustvarili, je bilo največ naročilnic za antibiotike z rezervne liste na kirurških oddelkih, 377 (32,9 %), sledijo internistični oddelki s 376 naročilnicami (32,8 %), nato oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin z 291 naročilnicami (25,4 %), klinika za pediatrijo z 72 naročilnicami (6,3 %), najmanj, 31 naročilnic (2,7 %) pa so izdali na oddelku za intenzivno interno medicino.

Izmed kirurških oddelkov so največ naročilnic izpolnili na oddelku za abdominalno in splošno kirurgijo, 120 ali 10,5 % vseh naročilnic, sledi oddelek za kardiokirurgijo s 74 naročilnicami ali 6,5 % vseh naročilnic. Najmanj naročilnic je bilo na oddelku za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo, 3 ali 0,3 %.

Izmed internističnih oddelkov so največ naročilnic izdali na oddelku za nalezljive bolezni in vročinska stanja, 113 ali 9,9 % vseh izdanih naročilnic, najmanj pa na oddelku za psihiatrijo, 3 ali 0,3 %. (Preglednica X)

**Preglednica X:** Število bolnikov na oddelkih, ki so prejeli protimikrobna zdravila na rezervni listi

<b>Oddelki</b>	<b>Število obdelanih bolnikov na oddelku, ki so prejeli PZ (% glede na vse naročilnice)</b>
<b>Kirurški oddelki</b>	<b>377 (32,9 %)</b>
Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo	120 (10,5 %)
Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk	4 (0,4 %)
Oddelek za kardiokirurgijo	74 (6,5 %)
Oddelek za nevrokirurgijo	43 (3,8 %)
Oddelek za očne bolezni	18 (1,6 %)
Oddelek za ortopedijo	7 (0,6 %)
Oddelek za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo	3 (0,3 %)
Oddelek za plastično in rekonstruktivno kirurgijo	17 (1,5 %)
Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo	4 (0,4 %)
Oddelek za torakalno kirurgijo	11 (1,0 %)
Oddelek za travmatologijo	47 (4,1 %)
Oddelek za urologijo	20 (1,7 %)
Oddelek za žilno kirurgijo	9 (0,8 %)
<b>Kirurški intenzivni oddelki</b>	<b>291 (25,4 %)</b>
Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin	291 (25,4 %)
<b>Internistični oddelki</b>	<b>376 (32,8 %)</b>
Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo	29 (2,5 %)
Oddelek za gastroenterologijo	32 (2,8 %)
Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo	62 (5,4 %)
Oddelek za kardiologijo in angiologijo	11 (1,0 %)
Oddelek za kožne in spolne bolezni	10 (0,9 %)
Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja	113 (9,9 %)
Oddelek za nefrologijo	20 (1,7 %)
Oddelek za nevrološke bolezni	27 (2,4 %)
Oddelek za pljučne bolezni	56 (4,9 %)
Oddelek za psihiatrijo	3 (0,3 %)
Oddelek za revmatologijo	13 (1,1 %)
<b>Internistični intenzivni oddelki</b>	<b>31 (2,7 %)</b>
Oddelek za intenzivno interno medicino	31 (2,7 %)
<b>Klinika za pediatrijo</b>	<b>72 (6,3 %)</b>
<b>Skupaj</b>	<b>1147</b>

## 4.2. Podatki o načinu zdravljenja

### 4.2.1. Spremljevalni podatki, ki jih beležimo na naročilnicah (Preglednica XI)

Spremljevalni podatki, torej nevtropenija, okvara ledvic in jeter, predhodna operacija in bolnišnična okužba, so pomembni, ker otežujejo zdravljenje in narekujejo posebno ravnanje z bolnikom.

Pregledali smo, koliko bolnikov je na posameznih oddelkih imelo nevtropenijo, okvaro ledvic ali jeter, koliko jih je bilo predhodno operiranih in koliko jih je zbolelo za bolnišnično okužbo. Možno je, da je bilo teh bolnikov še več, vendar na naročilnici podatki niso bili navedeni.

Najpogostejši dejavnik, ki otežuje zdravljenje, je bolnišnična okužba (BO), ki se je pojavila pri 493 oziroma 43,0 % vseh naročilnic. Sledijo ji predhodna operacija z 253 oziroma 22,1 %, okvara ledvic s 147 oziroma 12,8 % ter okvara jeter s 35 ali 3,1 % vseh naročilnic. Najmanj pogosti spremljevalni dejavnik zdravljenja je nevtropenija, ki se pojavi na 25 oziroma pri 2,2 % vseh naročilnic.

Na kirurških intenzivnih oddelkih se je BO pojavila na 185 naročilnicah, kar znaša 63,6 % naročilnic, ki so bile izpolnjene v tej skupini oddelkov. Na kirurških oddelkih se je pojavila na 156 naročilnicah, kar pomeni 41,4 % izpolnjenih naročilnic v tej skupini oddelkov. Na internističnih oddelkih je bila BO označena na 127 naročilnicah, kar znaša 33,8 % naročilnic v tej skupini oddelkov. V 15 primerih se je BO pojavila na internističnih intenzivnih oddelkih, kar znaša 48,4 % naročilnic iz te skupine oddelkov, v 10 primerih pa se je pojavila na kliniki za pediatrijo, kar znaša 13,9 % naročilnic v tej skupini oddelkov.

Predhodna operacija se je na kirurških oddelkih pojavila v 123 primerih, kar znaša 32,6 % naročilnic v tej skupini oddelkov. Na kirurških intenzivnih oddelkih se je pojavila v 120 primerih, kar znaša 41,4 % izpolnjenih naročilnic iz te skupine oddelkov. Na internističnih oddelkih je bilo na naročilnicah označenih 8 predhodnih operacij, kar znaša 2,1 % naročilnic v tej skupini oddelkov. Na internističnih intenzivnih oddelkih in kliniki za pediatrijo pa smo zasledili po 1 primer, kar znaša 3,2 % oziroma 1,4 % naročilnic v tej skupini oddelkov.

Največ naročilnic z označeno okvaro ledvic je bilo na kirurških intenzivnih oddelkih, 97, kar znaša 33,3 % naročilnic v tej skupini oddelkov. Na kirurških oddelkih je bila okvara ledvic prisotna v 18 primerih, kar znaša 4,8 % naročilnic v tej skupini oddelkov. Na internističnih oddelkih je bilo primerov z okvaro ledvic 26 (6,9 % naročilnic v tej skupini oddelkov), na internističnih intenzivnih oddelkih pa je bilo takih naročilnic 6 (19,4 % naročilnic v tej skupini oddelkov). Iz klinike za pediatrijo nismo zasledili nobene naročilnice, kjer bi bila označena okvara ledvic.

Največ naročilnic z označeno okvaro jeter je bilo na kirurških intenzivnih oddelkih, 27, kar znaša 9,3 % naročilnic v tej skupini oddelkov. Po 4 take naročilnice so prišle iz kirurških (1,1 % naročilnic v tej skupini oddelkov) in internističnih oddelkov (1,1 % naročilnic v tej skupini oddelkov). Na internističnih intenzivnih oddelkih in kliniki za pediatrijo nismo zasledili nobene naročilnice, kjer bi bila označena okvara jeter.

Nevtropenija je bila najpogosteje prisotna na internističnih oddelkih, zabeležili smo 21 primerov, kar znaša 5,6 % naročilnic v tej skupini oddelkov, od tega je 18 primerov z oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo, kar znaša 4,8 %. 2 primera nevtropenije smo opazili na naročilnicah iz klinike za pediatrijo, kar znaša 2,8 % naročilnic v tej skupini oddelkov, po 1 primer pa smo opazili na naročilnicah kirurških oddelkov (0,3 % naročilnic v tej skupini oddelkov) in kirurških intenzivnih oddelkov (0,3 % naročilnic v tej skupini oddelkov). Na internističnih intenzivnih oddelkih v času naše raziskave noben bolnik ni bil nevtropeničen.

#### Kombinacije dejavnikov, ki otežujejo zdravljenje

Okvara ledvic in jeter hkrati se je pojavila v 24 primerih. Bolnikov, ki so bili predhodno operirani in so dobili BO, je bilo 223. Takih, ki so poleg tega imeli še okvaro ledvic, je bilo 58. Bolnikov, ki so bili predhodno operirani z okvaro jeter, je bilo 18, takih z okvaro jeter in BO pa je bilo 17. Bolnikov, ki so bili predhodno operirani z okvaro ledvic, je bilo 66, takih z okvaro ledvic in BO pa je bilo 106.



**Preglednica XI:** Frekvence dejavnikov, ki otežujejo zdravljenje, po oddelkih

Oddelki	Število obdelanih bolnikov na oddelku, ki so prejeli PZ	Neutropenija	Okvara jeter	Okvara ledvic	Prethodna operacija	Bolnišnična okužba
<b>Kirurški oddelki</b>	<b>377</b>	<b>1 (0,3 %)</b>	<b>4 (1,1 %)</b>	<b>18 (4,8 %)</b>	<b>123 (32,6 %)</b>	<b>156 (41,4 %)</b>
Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo	120	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)	4 (1,1 %)	81 (21,5 %)	87 (23,1 %)
Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk	4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)	2 (0,5 %)
Oddelek za kardiokirurgijo	74	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	3 (0,8 %)	4 (1,1 %)
Oddelek za nevrokirurgijo	43	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)	3 (0,8 %)	13 (3,5 %)
Oddelek za očesne bolezni	18	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Oddelek za ortopedijo	7	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)	2 (0,5 %)
Oddelek za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo	3	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Oddelek za plastično in rekonstruktivno kirurgijo	17	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (0,8 %)	5 (1,3 %)
Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo	4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (1,1 %)	2 (0,5%)
Oddelek za torakalno kirurgijo	11	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Oddelek za travmatologijo	47	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)	6 (1,6 %)	12 (3,2 %)	30 (8,0 %)
Oddelek za urologijo	20	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (1,1 %)	4 (1,1 %)
Oddelek za žilno kirurgijo	9	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	5 (1,3 %)	8 (2,1 %)	7 (1,9 %)
<b>Kirurški intenzivni oddelki</b>	<b>291</b>	<b>1 (0,3 %)</b>	<b>27 (9,3 %)</b>	<b>97 (33,3 %)</b>	<b>120 (41,2 %)</b>	<b>185 (63,6 %)</b>
<b>Internistični oddelki</b>	<b>376</b>	<b>21 (5,6 %)</b>	<b>4 (1,1 %)</b>	<b>26 (6,9 %)</b>	<b>8 (2,1 %)</b>	<b>127 (33,8 %)</b>
Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo	29	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	6 (1,6 %)	0 (0,0 %)	12 (3,2 %)

Oddelek za gastroenterologijo	32	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	7 (1,9 %)
Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo	62	18 (4,8 %)	1 (0,3 %)	3 (0,8 %)	0 (0,0 %)	26 (6,9 %)
Oddelek za kardiologijo in angiologijo	11	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	5 (1,3 %)
Oddelek za kožne in spolne bolezni	10	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)	2 (0,5 %)	5 (1,3 %)
Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja	113	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	6 (1,6 %)	4 (1,1 %)	36 (9,6 %)
Oddelek za nefrologijo	20	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (1,1 %)	1 (0,3 %)	11 (2,9 %)
Oddelek za nevrološke bolezni	27	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	12 (3,2 %)
Oddelek za pljučne bolezni	56	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)	0 (0,0 %)	6 (1,6 %)
Oddelek za psihiatrijo	3	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)
Oddelek za revmatologijo	13	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	5 (1,3 %)
<b>Internistični intenzivni oddelki</b>	<b>31</b>	<b>0 (0,0 %)</b>	<b>0 (0,0 %)</b>	<b>6 (19,4 %)</b>	<b>1 (3,2 %)</b>	<b>15 (48,4 %)</b>
<b>Klinika za pediatrijo</b>	<b>72</b>	<b>2 (2,9 %)</b>	<b>0 (0,0 %)</b>	<b>0 (0,0 %)</b>	<b>1 (1,4 %)</b>	<b>10 (13,9 %)</b>
<b>Skupaj</b>	<b>1147</b>	<b>25 (2,2 %)</b>	<b>35 (3,1 %)</b>	<b>147 (12,8 %)</b>	<b>253 (22,1 %)</b>	<b>493 (43,0 %)</b>

#### 4.2.2. Namen zdravljenja (Preglednica XII)

Največ zdravnikov je protimikrobno zdravilo z rezervne liste predpisalo kot izkustveno zdravljenje (625 ali 54,5 %), 329 (28,7 %) se jih je odločilo za usmerjeno zdravljenje, najmanj pa se jih je odločilo za profilaktično zdravljenje (34 ali 3,0 %). Na 159 naročilnicah (13,9 %) namen uporabe protimikrobnega zdravila ni bil označen.

V skupini kirurških oddelkov je bilo izmed 377 naročilnic na 49,3 % naročilnic označeno izkustveno zdravljenje, na 20,7 % usmerjeno zdravljenje in na 6,6 % profilaktično zdravljenje. Na 23,3 % naročilnic namen zdravljenja ni bil označen.

Na kirurških intenzivnih oddelkih je bilo izmed 291 naročilnic na 49,8 % označeno izkustveno zdravljenje, na 44,0 % usmerjeno zdravljenje in na 1,4 % profilaktično zdravljenje. Na 3,7 % naročilnic namen zdravljenja ni bil označen.

Na internističnih oddelkih je bilo izmed 376 naročilnic na 61,2 % naročilnic označeno izkustveno zdravljenje, na 25,8 % usmerjeno zdravljenje in na 1,1 % profilaktično zdravljenje. Na 12,0 % naročilnic namen zdravljenja ni bil označen.

Na internističnih intenzivnih oddelkih je bilo izmed 31 naročilnic na 54,8 % naročilnic označeno izkustveno zdravljenje in na 38,7 % usmerjeno zdravljenje. Profilaktično zdravljenje ni bilo označeno na nobeni naročilnici. Na 6,5 % naročilnic namen zdravljenja ni bil označen.

Na kliniki za pediatrijo je bilo izmed 72 naročilnic na 65,3 % naročilnic označeno izkustveno zdravljenje, na 19,4 % usmerjeno zdravljenje in na 1,4 % profilaktično zdravljenje. Na 13,9 % naročilnic namen zdravljenja ni bil označen.

### Preglednica XII: Namen zdravljenja

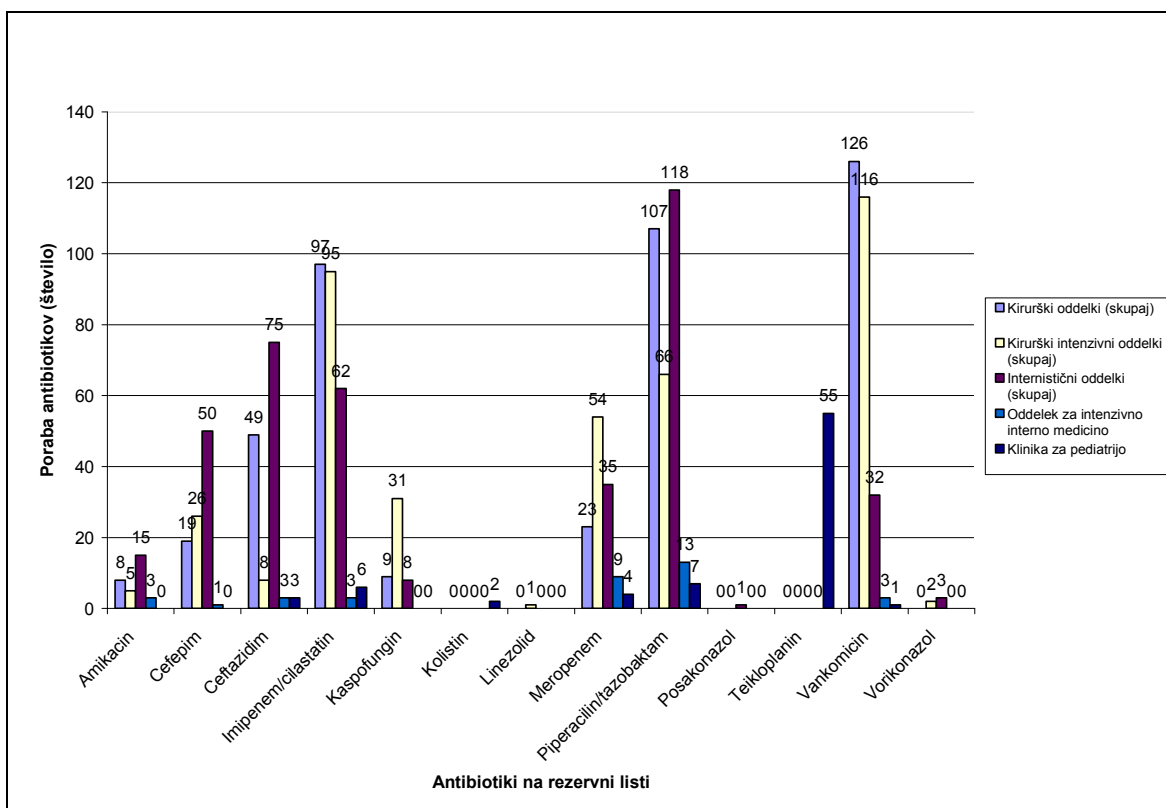
Namen zdravljenja \ Oddelek	Kirurški oddelki	Kirurški intenzivni oddelki	Internistični oddelki	Internistični intenzivni oddelki	Klinika za pediatrijo	Skupaj (glede na vse naročilnice)
<b>Število bolnikov, ki so prejeli PZ v skupinah oddelkov</b>	377	291	376	31	72	<b>1147</b>
<b>Izkustveno zdravljenje</b>	186 (49,3 %)	145 (49,8 %)	230 (61,2 %)	17 (54,8 %)	47 (65,3 %)	<b>625 (54,5 %)</b>
<b>Usmerjeno zdravljenje</b>	78 (20,7 %)	128 (44,0 %)	97 (25,8 %)	12 (38,7 %)	14 (19,4 %)	<b>329 (28,7 %)</b>
<b>Profilaktično zdravljenje</b>	25 (6,6 %)	4 (1,4 %)	4 (1,1 %)	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	<b>34 (3,0 %)</b>
<b>Namen zdravljenja ni označen</b>	88 (23,3 %)	14 (3,7 %)	45 (12,0 %)	2 (6,5 %)	10 (13,9 %)	<b>159 (13,9 %)</b>

### 4.3. Podatki o terapiji

#### 4.3.1. Protimikrobna zdravila (Slika 2)

V obdobju, za katerega smo pregledovali naročilnice, je bilo v UKC Maribor izdanih 1354 protimikrobnih zdravil z rezervne liste. Sicer je bilo izdanih 1147, vendar je na eni naročilnici lahko bila predpisana tudi kombinacija protimikrobnih zdravil. Zdravniki so predpisali največ piperacilina s tazobaktamom, linezolid in posakonazol pa sta bila predpisana le v enem primeru.

Največ rezervnih antibiotikov so predpisali na kirurških oddelkih (438), najmanj pa na oddelku za intenzivno interno medicino (35). Največ rezervnih antibiotikov na bolnika predpišejo na kirurških intenzivnih oddelkih in sicer 1,4 na bolnika, najmanj pa na internističnih oddelkih, intenzivnih internističnih oddelkih in kliniki za pediatrijo (1,1 na bolnika). Skupno so v tem času v UKC Maribor predpisali 1,2 antibiotika z rezervne liste na bolnika, kar pomeni, da vsak peti bolnik prejme hkrati dva antibiotika z rezervne liste.



Slika 2: Porabljena protimikrobna zdravila z rezervne liste po skupinah oddelkov

**Preglednica XIII:** Porabljena protimikrobna zdravila z liste rezervnih antibiotikov (skupaj)

Učinkovina	Frekvenca uporabe
Amikacin	31
Cefepim	96
Ceftazidim	138
Imipenem/cilastatin	263
Kasprofungin	48
Kolistin	2
Linezolid	1
Meropenem	125
Piperacilin/tazobaktam	311
Posakonazol	1
Teikoplanin	55
Vankomicin	278
Vorikonazol	5
<b>Skupaj</b>	<b>1354</b>
<b>Antibiotik na bolnika</b>	<b>1,2</b>

#### 4.3.2. Kombinacije protimikrobnih zdravil z rezervne liste

Nekateri bolniki niso prejeli samo enega antibiotika, ampak so prejeli kombinacijo dveh ali treh protimikrobnih zdravil z rezervne liste. Najpogosteje smo zasledili kombinacije z vankomicinom, bilo jih je 168. V 110 primerih smo zasledili kombinacijo imipenem/cilastatina z drugim antibiotikom. V 54 primerih smo opazili kombinacijo s kasprofunginom, v 39 primerih pa z meropenemom. V 33 primerih smo zasledili kombinacijo s ceftazidimom, v 19 primerih s piperacilin/tazobaktamom, v 17 primerih z amikacinom, v 7 primerih s cefepimom, v 6 primerih s teikoplaninom in v 5 primerih z vorikonazolom.

Kombinacija vankomicina z imipenem/cilastatinom se je pojavila največkrat, takih primerov je bilo 93. V 24 primerih je bolnik prejel kombinacijo vankomicina in meropenema, v 20 primerih kombinacijo vankomicina in ceftazidima. V 16 primerih smo zasledili kombinacijo vankomicina in kasprofungina, v 7 primerih kombinacijo vankomicina in cefepima, v 6 primerih kombinacijo vankomicina in piperacilin/tazobaktama in v 2 primerih kombinacijo vankomicina z amikacinom.

Ceftazidim smo v 6 primerih opazili v kombinaciji z amikacinom in v 7 primerih v kombinaciji s kaspofunginom.

Imipenem/cilastatin je bil 14-krat kombiniran s kaspofunginom in 3-krat s teikoplaninom.

Kaspofungin smo poleg zgoraj omenjenih kombinacij opazili tudi v kombinaciji s piperacilin/tazobaktamom (6 primerov) in meropenemom (6 primerov).

Meropenem je bil v 2 primerih kombiniran s piperacilin/tazobaktamom, v 3 primerih s teikoplaninom in v 4 primerih z vorikonazolom. Z vorikonazolom je bil enkrat kombiniran tudi piperacilin/tazobaktam.

Primerov, kjer bi bila predpisana tri protimikrobna zdravila z rezervne liste hkrati, je bilo manj. 5 bolnikov je hkrati prejelo amikacin, kaspofungin in ceftazidim, 11 bolnikov imipenem/cilastatin, kaspofungin in vankomicin, 3 bolniki kaspofungin, vankomicin in meropenem ter 1 bolnik vorikonazol, meropenem in piperacilin/tazobaktam.

#### **4.4. Farmacevtske intervencije**

Farmacevtska intervencija je del zdravstvene skrbi. Rešuje probleme, ki se pojavijo pri predpisovanju, izdajanju, naročanju, prevzemanju ter svetovanju o pravilni in varni uporabi zdravil. Farmacevt v okviru farmacevtske intervencije problem opredeli, ga poskuša rešiti in deluje s ciljem preprečevanja nastajanja problemov, torej sprejema ukrepe za njihovo preprečevanje.

Pri pregledu vseh naročilnic smo ugotovili, da se največ napak pojavlja pri predvidenem trajanju zdravljenja. V 554 primerih (48,3 %) so zdravniki predpisali protimikrobno zdravilo z rezervne liste za preveč dni. Kot smo že omenili, je pri izbiri izkustvenega zdravljenja antibiotik z rezervne liste možno predpisati samo za tri dni, pri izbiri usmerjenega zdravljenja, kjer je poznan povzročitelj okužbe, saj je zdravnik že prejel rezultate mikrobioloških preiskav, za pet do sedem dni, pri izbiri profilaktičnega zdravljenja pa za 24 do 48 ur. Kljub temu so v 554 primerih predpisali antibiotik z rezervne liste za 7, 10, 14, celo za 21 dni pri izkustvenem zdravljenju, 10 ali 14 dni pri usmerjenem zdravljenju ter za 5 dni pri kirurški profilaksi.

V 387 primerih (33,7 %) manjkajo podatki o bolniku, kamor sodijo: ime, priimek, starost bolnika, podatki o alergijah, druge osnovne bolezni, predhodno antibiotično zdravljenje,

mesto pridobljene okužbe (doma, v bolnišnici). V 4 primerih je na naročilnici manjkala nalepka bolnika, iz katere je razvidno ime, priimek, starost bolnika in oddelek, na katerem je hospitaliziran. Izmed 578 naročilnic, pri katerih je bil posvet z infektologom zahtevan (v tem primeru so izvzete so naročilnice z intenzivnih oddelkov, za katere posvet z infektologom ni zahtevan), je bilo kar 276 naročilnic (47,8 %), pri katerih posveta ni bilo. Med 1147 naročilnicami so bili konziliarni list priloženi v samo 94 primerih (8,2 %). Namen uporabe (izkustveno, usmerjeno ali profilaktično zdravljenje) ni bil označen na 159 naročilnicah (13,9 %). Na 78 naročilnicah (6,8 %) ni bila zabeležena diagnoza bolnika, na 6 (0,5 %) ni bilo podatka o predvidenem trajanju zdravljenja.

Na 6 naročilnicah (0,5 %) se je pojavilo zdravilo, ki ni z rezervne liste protimikrobnih zdravil.<sup>5</sup> Opazili pa smo tudi po 2 primera (0,2 %), kjer je bil predpisan napačen odmerek oziroma napačno število dnevnih odmerkov.

Intervencije smo razporedili tudi po skupinah oddelkov in po oddelkih.

Na kirurških oddelkih so izmed 377 naročilnic na največ naročilnicah (52,8 %) manjkali podatki o bolniku, posvet z infektologom je manjkal na 41,4 % naročilnic, na 40,6 % naročilnic pa je bila napaka v predvidenem trajanju zdravljenja, ki je bilo v vseh primerih predolgo. V 23,3 % primerov iz kirurških oddelkov namen uporabe rezervnega antibiotika ni bil označen, v 8,2 % primerov je manjkala diagnoza. V 1,1 % primerov je manjkalo predvideno trajanje zdravljenja ali pa je bilo predpisano protimikrobno zdravilo, ki ni z liste rezervnih antibiotikov.<sup>6</sup> V 0,8 % naročilnic je manjkal podpis nadzornega ali lečečega zdravnika, v 0,3 % naročilnic pa je bila zaznana napaka v odmerku ali napaka v številu dnevnih odmerkov. Konziliarni list je bil priložen v 22,8 %.

Na kirurških intenzivnih oddelkih smo izmed 291 naročilnic v 121 primerih (41,6 % naročilnic v tej skupini oddelkov) zaznali napako v predvidenem trajanju zdravljenja. V 31 primerih (10,7 % naročilnic) so manjkali podatki o bolniku, v 14 primerih (4,8 % naročilnic) namen uporabe protimikrobnega zdravila ni bil označen, v 11 primerih (3,8 % naročilnic) zdravnik ni označil diagnoze. V 1 primeru (0,3 % naročilnic) smo opazili napako v odmerku ali predpisano protimikrobno zdravilo, ki ni na listi.<sup>7</sup> Ostale pomanjkljivosti niso bile prisotne. Konziliarni list ni bil priložen v nobenem primeru.

---

<sup>5, 6, 7</sup> Naročilnice, na katerih je predpisan rezervni antibiotik, ki ni na listi, sicer končajo v smeteh in se ne obdelujejo kot intervencije. Razlog, da smo obdelali nekaj takšnih naročilnic, je, da je bil na naročilnici zraven antibiotika, ki ni na listi, naročen še antibiotik, ki je na listi.

Posvet z infektologom na kirurških intenzivnih oddelkih ni potreben, saj sodi oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin med intenzivne oddelke.

Na internističnih oddelkih smo izmed 376 naročilnic v 206 primerih (54,8 % naročilnic v tej skupini oddelkov) zaznali napako v predvidenem trajanju zdravljenja. V 120 primerih (31,9 % naročilnic) je manjkala posvet z infektologom, v 100 primerih (26,6 % naročilnic) ni bilo podatkov o bolniku, v 45 primerih (12,0 % naročilnic) namen uporabe antibiotika ni bil označen. V 27 primerih (7,2 % naročilnic) je manjkala diagnoza, v 2 primerih (0,5 % naročilnic) je manjkalo predvideno trajanje zdravljenja, v 1 primeru (0,3 % naročilnic) je bilo predpisano protimikrobno zdravilo, ki ni z rezervne liste<sup>8</sup> in prav tako v 1 primeru (0,3 % naročilnic) smo zaznali napako v številu dnevni odmerkov. Ostale pomanjkljivosti niso bile prisotne. Konziliarni list je bil priložen v 8 primerih (2,1 % naročilnic).

Na internističnih intenzivnih oddelkih je izmed 31 naročilnic v 9 primerih (29,3 % naročilnic v tej skupini oddelkov) prišlo do napake v predvidenem trajanju zdravljenja, v 8 primerih (25,8 % naročilnic) so manjkali podatki o bolniku, v 3 primerih (9,7 % naročilnic) na naročilnici ni bila navedena diagnoza in v 2 primerih (6,5 % naročilnic) namen uporabe ni bil označen. Ostalih pomanjkljivosti nismo zaznali. Konziliarni list ni bil priložen v nobenem primeru, posvet z infektologom pa ni potreben, saj spada oddelek za intenzivno interno medicino v skupino intenzivnih oddelkov, za katere se posvet z infektologom ne zahteva.

Na kliniki za pediatrijo je bila izmed 72 naročilnic napaka v predvidenem trajanju zdravljenja prisotna kar v 65 primerih (90,8 % naročilnic v tej skupini oddelkov), v 49 primerih (68,1 % naročilnic) so manjkali podatki o bolniku, v 10 primerih (13,9 % naročilnic) namen uporabe ni bil označen in v 6 primerih (8,3 % naročilnic) zdravnik ni napisal diagnoze bolnika. Ostalih pomanjkljivosti nismo zaznali. Prav tako na intenzivnem oddelku klinike za pediatrijo, od koder prihajajo naročilnice, posvet z infektologom ni potreben. V nobenem primeru konziliarni list ni bil priložen. (Preglednica XIV)

---

<sup>8</sup> Naročilnice, na katerih je predpisan rezervni antibiotik, ki ni na listi, sicer končajo v smeteh in se ne obdelujejo kot intervencije. Razlog, da smo obdelali nekaj takšnih naročilnic, je, da je bil na naročilnici zraven antibiotika, ki ni na listi, naročen še antibiotik, ki je na listi.



**Preglednica XIV:** Primeri napak in pomanjkljivosti na naročilnicah po skupinah oddelkov

Intervencije \ Oddelki	Kirurški oddelki	Kirurški intenzivni oddelki	Internistični oddelki	Internistični intenzivni oddelki	Klinika za pediatrijo	Skupaj (glede na skupno število naročilnic)
<b>Število bolnikov na oddelku, ki so jim predpisali PZ z rezervne liste</b>	377	291	376	31	72	<b>1147</b>
<b>Manjkajoče diagnoze</b>	31 (8,2 %)	11 (3,8 %)	27 (7,2 %)	3 (9,7 %)	6 (8,3 %)	<b>78 (6,8 %)</b>
<b>Manjka namen uporabe</b>	88 (23,3 %)	14 (4,8 %)	45 (12,0 %)	2 (6,5 %)	10 (13,9 %)	<b>159 (13,9 %)</b>
<b>Manjkajo podatki o bolniku</b>	199 (52,8 %)	31 (10,7 %)	100 (26,6 %)	8 (25,8 %)	49 (68,1 %)	<b>387 (33,7 %)</b>
<b>Manjka posvet z infektologom</b>	156 (41,4 %)	Ni potreben	120 (31,9 %)	Ni potreben	Ni potreben	<b>276 (47,8 %)</b>
<b>Manjka predvideno trajanje zdravljenja</b>	4 (1,1 %)	0 (0,0 %)	2 (0,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	<b>6 (0,5 %)</b>
<b>Manjka podpis lečečega ali nadzornega zdravnika</b>	3 (0,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	<b>3 (0,3 %)</b>
<b>Predpisano PZ, ki ni z rezervne liste</b>	4 (1,1 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	<b>6 (0,5 %)</b>
<b>Napaka v odmerku</b>	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	<b>2 (0,2 %)</b>
<b>Napaka v številu dnevni odmerkov</b>	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	<b>2 (0,2 %)</b>
<b>Napaka v predvidenem trajanju zdravljenja</b>	153 (40,6 %)	121 (41,6 %)	206 (54,8 %)	9 (29,3 %)	65 (90,3 %)	<b>554 (48,3 %)</b>
<b>Konziliarni list priložen</b>	86 (22,8 %)	0 (0,0 %)	8 (2,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	<b>94 (8,2 %)</b>

V nadaljevanju smo naročilnice razdelili po oddelkih in spremljali, ali se na njih napaka oziroma pomanjkljivost sploh pojavi ali pa je naročilnica pravilno izpolnjena.

Na kirurških oddelkih je bilo 311 naročilnic z vsaj eno farmacevtsko intervencijo, kar znaša 82,5 % vseh naročilnic na kirurških oddelkih, 66 naročilnic, kar znaša 17,5 % vseh naročilnic na kirurških oddelkih, pa je bilo izpolnjenih pravilno.

Največ, 23,3 % naročilnic z vsaj eno napako ali pomanjkljivostjo so izpolnili na oddelku za abdominalno in splošno kirurgijo, najmanj, 0,8 % pa na oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojke ter na oddelku za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacilarno kirurgijo. Največ pravilno izpolnjenih naročilnic je bilo na oddelku za abdominalno in splošno kirurgijo, 8,5 %, najmanj pa na oddelku za očne bolezni in na oddelku za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacilarno kirurgijo, kjer ni bila pravilno izpolnjena niti ena naročilnica.

Na kirurških intenzivnih oddelkih je bilo napačno ali pomanjkljivo izpolnjenih 142 naročilnic, kar znaša 48,8 % vseh naročilnic iz kirurških intenzivnih oddelkov, pravilno izpolnjenih pa 149, kar znaša 51,2 % vseh naročilnic iz kirurških intenzivnih oddelkov.

Na internističnih oddelkih je bilo napačno ali pomanjkljivo izpolnjenih 279 naročilnic, kar znaša 74,2 % vseh naročilnic na internističnih oddelkih, pravilno izpolnjenih pa je bilo 97, kar znaša 25,8 % vseh naročilnic z internističnih oddelkov. Največ naročilnic z vsaj eno napako ali pomanjkljivostjo je z oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo, 16,5 %, najmanj pa z oddelka za psihiatrijo, 0,8 %. Največ pravilno izpolnjenih naročilnic je z oddelka za nalezljive bolezni in vročinska stanja, 14,4 %, najmanj pa z oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo in oddelka za psihiatrijo, kjer niso pravilno izpolnili niti ene naročilnice.

Na oddelku za intenzivno interno medicino je bilo 13 napačno izpolnjenih naročilnic, kar znaša 41,9 % vseh naročilnic na tem oddelku, 18 naročilnic oziroma 58,1 % vseh naročilnic na tem oddelku pa je bilo izpolnjenih brez napak.

Na kliniki za pediatrijo so izmed 72 naročilnic, kolikor jih je bilo skupaj, 68 naročilnic ali 94,4 % vseh naročilnic izpolnili tako, da so imele vsaj eno napako ali pomanjkljivost, samo 4 naročilnice oziroma 5,6 % pa so izpolnili pravilno.

Skupaj je tako 813 naročilnic (70,9 %) imelo vsaj eno napako ali pomanjkljivost, 334 (29,1 %) pa jih je bilo pravilno izpolnjenih. (Preglednica XV)

**Preglednica XV:** Naročilnice za rezervne antibiotike brez napak ali pomanjkljivosti ali z vsaj eno napako ali pomanjkljivostjo po skupinah oddelkov

Oddelki	Pomanjkljivost	
	DA (%)	NE (%)
<b>Kirurški oddelki</b>	<b>311 (82,5 %)</b>	<b>66 (17,5 %)</b>
Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo	88 (23,3 %)	32 (8,5 %)
Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk	3 (0,8 %)	1 (0,3 %)
Oddelek za kardiokirurgijo	70 (18,6 %)	4 (1,1 %)
Oddelek za nevrokirurgijo	38 (10,1 %)	5 (1,3 %)
Oddelek za očne bolezni	18 (4,8 %)	0 (0,0 %)
Oddelek za ortopedijo	5 (1,3 %)	2 (0,5 %)
Oddelek za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo	3 (0,8 %)	0 (0,0 %)
Oddelek za plastično in rekonstruktivno kirurgijo	13 (3,4 %)	4 (1,1 %)
Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo	4 (1,1 %)	0 (0,0 %)
Oddelek za torakalno kirurgijo	9 (2,4 %)	2 (0,5 %)
Oddelek za travmatologijo	37 (9,8 %)	10 (2,7 %)
Oddelek za urologijo	17 (4,5 %)	3 (0,8 %)
Oddelek za žilno kirurgijo	6 (1,6 %)	3 (0,8 %)
<b>Kirurški intenzivni oddelki</b>	<b>142 (48,8 %)</b>	<b>149 (51,2 %)</b>
<b>Internistični oddelki</b>	<b>279 (74,2 %)</b>	<b>97 (25,8 %)</b>
Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo	25 (6,6 %)	4 (1,1 %)
Oddelek za gastroenterologijo	19 (5,1 %)	13 (3,5 %)
Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo	62 (16,5 %)	0 (0,0 %)
Oddelek za kardiologijo in angiologijo	9 (2,4 %)	2 (0,5 %)
Oddelek za kožne in spolne bolezni	9 (2,4 %)	1 (0,3 %)
Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja	59 (15,7 %)	54 (14,4 %)
Oddelek za nefrologijo	13 (3,5 %)	7 (1,9 %)
Oddelek za nevrološke bolezni	23 (6,1 %)	4 (1,1 %)
Oddelek za pljučne bolezni	46 (12,2 %)	10 (2,7 %)
Oddelek za psihiatrijo	3 (0,8 %)	0 (0,0 %)
Oddelek za revmatologijo	11 (2,9 %)	2 (0,5 %)
<b>Oddelek za intenzivno interno medicino</b>	<b>13 (41,9 %)</b>	<b>18 (58,1 %)</b>
<b>Klinika za pediatrijo</b>	<b>68 (94,4 %)</b>	<b>4 (5,6 %)</b>
<b>Skupaj</b>	<b>813 (70,9 %)</b>	<b>334 (29,1 %)</b>

Legenda:

DA – prisotna je vsaj ena farmacevtska intervencija na naročilnici

NE – farmacevtske intervencije ni bilo, naročilnica je pravilno izpolnjena

## 5. RAZPRAVA

Poraba protimikrobnih zdravil je vse večja, s tem pa se povečujejo odpornost mikroorganizmov, neželeni učinki antibiotikov in stroški zdravljenja. Potrebni so številni ukrepi za zmanjšanje porabe protimikrobnih zdravil, še zlasti tistih, ki so z rezervne liste. Ti antibiotiki, poleg tega, da so toksični in zelo dragi, predstavljajo tudi zadnjo obrambno linijo pred povzročitelji okužb, zato jih je smotrno hraniti za nujne primere.

Nekateri od ukrepov za zmanjšanje porabe protimikrobnih zdravil so natančno spremljanje in analiza izpolnjenih naročilnic za protimikrobna zdravila z rezervne liste, beleženje farmacevtskih intervencij in primerno ukrepanje ob ugotovljenih pomanjkljivostih ter izobraževanje medicinskega osebja o pravilni in varni uporabi antibiotikov.

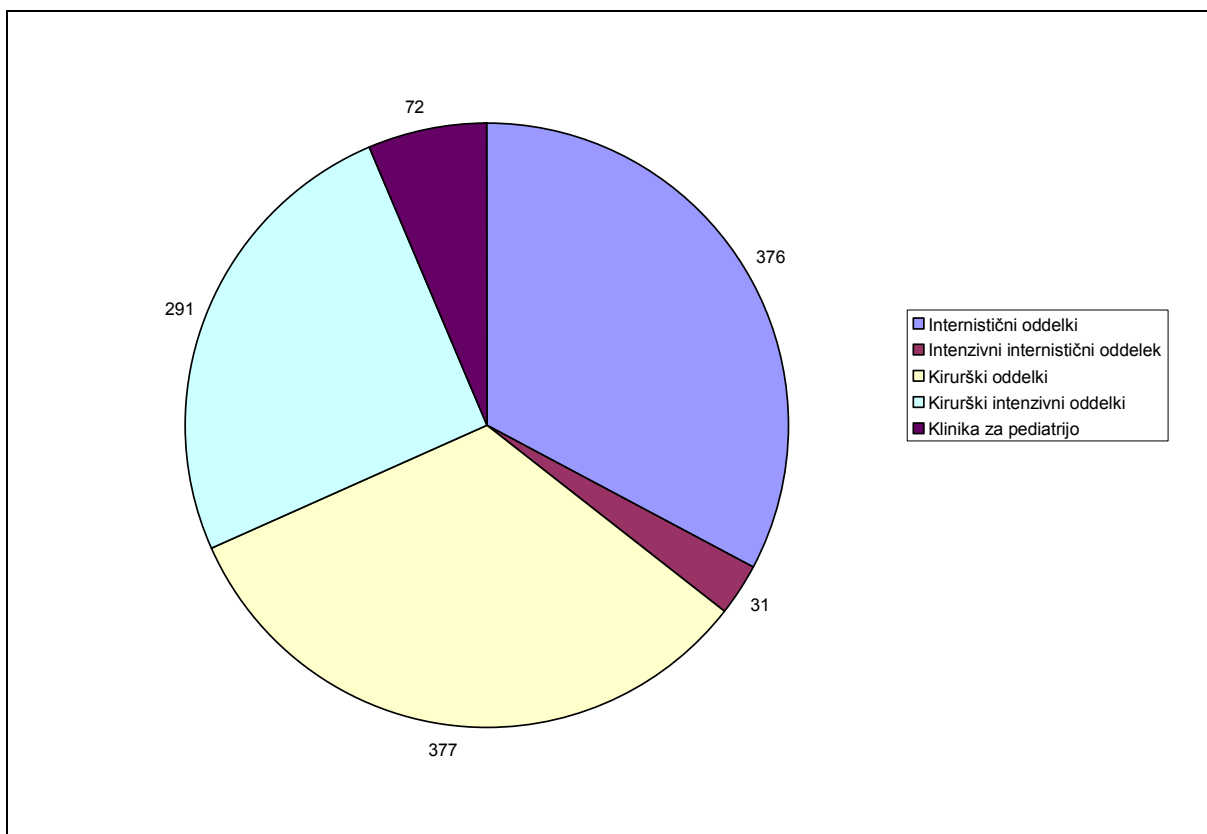
Rezultati, ki smo jih pridobili iz naročilnic, vsebujejo le tiste podatke, ki so jih zdravniki ob izpolnjevanju naročilnic navedli. Namen raziskave je bil, da ugotovimo pomanjkljivosti in napake pri izpolnjevanju naročilnic, intervencije, ki se ob napakah in pomanjkljivostih pojavljajo in njihovo pogostnost ter predlagamo ukrepe za izboljšanje obstoječega stanja.

Retrospektivno raziskavo smo izvedli v Centralni lekarni UKC Maribor, kjer smo analizirali izpolnjene naročilnice za protimikrobna zdravila z rezervne liste v obdobju med 1.1.2009 in 16.4.2009. Namen raziskave je bil obdelati samo farmacevtske intervencije, vendar smo za oceno celotnega stanja pregledali in analizirali tudi druge podatke, ki jih lahko pridobimo iz naročilnic.

Analizirali smo 1147 naročilnic za rezervne antibiotike. Skoraj dve tretjini bolnikov, ki so prejeli protimikrobna zdravila, je bilo moških (721), le dobra tretjina je bila žensk (422). V povprečju so bile ženske 4,1 leta starejše od moških.

Največ protimikrobnih zdravil z rezervne liste so naročili na kirurških oddelkih (377), takoj za njimi sledijo internistični oddelki (376). Na kirurških oddelkih je osnovni cilj protimikrobne terapije preventivno zdravljenje, torej znižanje števila okužb pri kirurških posegih. Protimikrobna zaščita je priporočljiva pri vseh operacijah z vsadki in mora biti učinkovita za najpogostejše povzročitelje okužb, torej širokospektralna. Koristna profilaksa

je vedno usmerjena na točno določen mikroorganizem. Za večino posegov zadošča en odmerek (ponavadi v 24 urah), vse, kar je več, je nepotrebno, saj poveča pojav odpornosti, stroške zdravljenja in poveča tveganje za razvoj superinfekcije z rezistentnimi mikroorganizmi.



**Slika 3:** Število izdanih naročilnic v različnih skupinah oddelkov

Izmed kirurških oddelkov so največ protimikrobnih zdravil z rezervne liste predpisali na oddelku za abdominalno in splošno kirurgijo, 120, pri raznih diagnozah, kot so perforacije ulkusa, dvanajstnika, abscesi, stanja po različnih operacijah, sepse ipd. Nobena diagnoza ni po številu izrazito izstopala. Na internističnih oddelkih pa so po pričakovanjih največ naročilnic izdali na oddelku za nalezljive bolezni in vročinska stanja (to je oddelek, specializiran za zdravljenje okužb), pri diagnozah, kot so pljučnice, sepsa in okužbe sečil.

Čeprav je bilo profilaktično zdravljenje na naročilnicah označeno samo v 34 primerih, predhodna operacija pa v 253 primerih (od tega v 123 primerih na kirurških oddelkih), vseeno sklepamo, da gre na kirurških oddelkih večinoma za profilaktično zdravljenje ali pa za zdravljenje okužbe, ki je nastala po operaciji.

Profilaktično zdravljenje je bilo največkrat predpisano na oddelku za očne bolezni. Največkrat predpisan antibiotik je bil ceftazidim, ki ga predpisujejo profilaktično pri poškodbah zrkla v odmerku 3 g tri dni zaporedoma. Prejeli so ga vsi bolniki z oddelka za očne bolezni z označeno profilakso. Čeprav različni viri priporočajo različno število odmerkov protimikrobnih zdravil za kirurško profilakso, pa lahko strnemo, da ponavadi zadošča že en odmerek. Protimikrobna zaščita naj ne bi trajala več kot 24 ur, po nekaterih priporočilih pa do 48 ali celo 72 ur. V našem primeru so bile vse terapije predpisane za 24 ur, razen na oddelku za očne bolezni.

UKC Maribor je leta 2007 izdal protokole oziroma Priporočila za antibiotično zaščito pri kirurških posegih. (36) Zanimivo bi bilo preveriti, kako se zdravniki in ostalo medicinsko osebje držijo teh protokolov in kako se izvaja nadzor nad morebitnimi nepravilnostmi.

Zdravniki se pri izbiri protimikrobnega zdravila z rezervne liste najpogosteje poslužujejo izkustvenega zdravljenja, ki so ga označili kar v 54,5 %. Rezultat je bil pričakovan v smislu največjega odstotka ravno za izkustveno zdravljenje, saj za tovrsten način zdravljenja ni zahtevan podatek o izoliranih bakterijah in njihovi občutljivosti na antibiotike. Razlog za izbiro izkustvenega zdravljenja je ta, da bolnik že lahko prejema protimikrobno terapijo, preden so znani rezultati mikrobioloških preiskav. Antibiotik v primeru izkustvenega zdravljenja bolnik prejema 3 dni, v tem času pa naj bi bili na voljo mikrobiološki rezultati preiskav kužnin. Če je povzročitelj okužbe znan, se predpiše antibiotik, na katerega je občutljiv. Temu pravimo usmerjeno zdravljenje.

Opazili smo, da se zdravniki ne poslužujejo izkustvenega zdravljenja samo takrat, kadar čakajo na izvide, ampak da po 3 dneh, ko bi za usmerjeno zdravljenje morali na naročilnico vpisati povzročitelja okužbe, ponovno zabeležijo, da gre za izkustveno zdravljenje in antibiotik spet prejmejo za 3 dni. To je sprejemljivo le, kadar gre za okužbe na mestu, kjer je odvzem kužnine nemogoč.

Usmerjeno zdravljenje je bilo predpisano v 28,7 %, od tega v 44,0 % na kirurških intenzivnih oddelkih.

## 5.1. Terapija s protimikrobnimi zdravili z rezervne liste

Na rezervni listi v UKC Maribor je bilo leta 2009 21 protimikrobnih zdravil, zdravniki pa so v času naše raziskave predpisovali 13 rezervnih antibiotikov izmed teh. Amfotericin B, amfotericin B liposomski, anidulafungin, daptomicin, doripenem, kloramfenikol, tigeciklin in tobramicin niso bili predpisani niti enkrat.

Najpogosteje predpisan antibiotik je bil piperacilin s tazobaktamom. Piperacilin je široko spektralni antibiotik, ki deluje na večino grampozitivnih in gramnegativnih aerobnih in anaerobnih bakterij, ne deluje pa na MRSA. V zdravilu je piperacilin kombiniran s tazobaktamom, inhibitorjem betalaktamaz. (17) Največkrat so ga predpisali na oddelku za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin in na oddelku za abdominalno in splošno kirurgijo, pri diagnozah, kot so bolnišnične okužbe, pljučnice, sepsa in stanje po operaciji. Prejelo ga je tudi največ oddelkov. Povprečni dnevni odmerek je bil 12,7 g. Običajni dnevni odmerki za odrasle so do 13,5 g.

Vankomicin je bil drugi najpogosteje predpisan rezervni antibiotik v preiskovanem obdobju. Razlog za pogosto uporabo vankomicina je njegovo delovanje na MRSA, čeprav še vedno obstajajo primeri, kjer se uporablja neupravičeno. Največ so ga predpisali na kirurških in kirurških intenzivnih oddelkih, pri diagnozah, kot je stanje po operaciji srca (uporablja se za preprečevanje okužb ob kirurški vsaditvi umetnih srčnih zaklopk, žilnih vsadkov ipd.), ishemična srčna odpoved, vstavev umetnega kolka. Vankomicin je učinkovina, ki je najpogosteje nastopala v kombinaciji z drugim antibiotikom; v 169 je bil kombiniran z enim protimikrobnim zdravilom, v 14 pa z dvema. Kombinacija antibiotikov razširi spekter in tako deluje na različne povzročitelje pri hudo okuženih bolnikih, uporablja se za zdravljenje mešanih okužb, kjer vsak antibiotik v kombinaciji deluje na enega povzročitelja. Deluje sinergistično, kar pomeni, da je učinek obeh antibiotikov večji od učinka vsakega posameznega. Obstaja pa tudi tveganje pri uporabi kombinacije antibiotikov, saj obstaja možnost težje postavitve diagnoze, poveča se možnost za pojav neželenih učinkov in narastejo stroški zdravljenja. Povprečni dnevni odmerek je bil 1,8 g, običajni dnevni odmerek za odrasle pa je 2 g.

Imipenem je najbolj uporabljan karbapenem, ki ne deluje na MRSA. Usmerjeno se uporablja pri zdravljenju okužb z enterobakterijami, ki izločajo laktamaze beta s širokim spektrom (ESBL). V zdravilu je kombiniran s cilastatinom, ki ga ščiti pred dehidropeptidazo in podaljša njegov protibakterijski učinek. Gre za zdravilo za najhujše okužbe z neznanimi in mešanimi povzročitelji. Prejelo ga je največ oddelkov. Največ so ga predpisali na kirurških in kirurških intenzivnih oddelkih, pri diagnozah, kot so pljučnice, sepsa in stanje po operaciji. Imipenem inducira produkcijo betalaktamaz pri bakterijah, zato nekateri viri svetujejo, naj se nadomešča z meropenemom. Pogosto je kombiniran z vankomicinom in kaspofunginom pri mešanih okužbah, kjer so povzročitelji poleg bakterij tudi glive ter pri okužbah z MRSA, ker imipenem na meticilin odporni *S. aureus* nima učinka, vankomicin pa ga ima. Povprečni dnevni odmerek na obdelanih naročilnicah je bil 1,9 g, običajni dnevni odmerek za odrasle pa znaša okoli 2 g. Najvišji odmerki so se pojavili na oddelku za intenzivno interno medicino, kjer so znašali v povprečju 2,5 g.

Ceftazidim je bil predpisan v 138 primerih; največkrat na internističnih oddelkih in sicer na oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo, na oddelku za nalezljive bolezni in vročinska stanja, od kirurških oddelkov pa na oddelku za očne bolezni. Na oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo se ceftazidim najpogosteje uporablja za izkustveno zdravljenje febrilnih stanj pri nevtropeničnih bolnikih. Na oddelku za očne bolezni je ceftazidim namenjen profilaktičnemu zdravljenju pri poškodbah zrkla v odmerku 3 g 3 dni zapored. Preventivo včasih podaljšajo v empirično zdravljenje. Po informacijah iz Centralne lekarne je poraba ceftazidima dokaj stalna, saj je med cefalosporini najučinkovitejši proti *Pseudomonas aeruginosa*. Slaba stran tega protimikrobnega zdravila je, da pri bakterijah inducira tvorbo betalaktamaz, zato bi bilo smiselno razmisliti o vsaj delni zamenjavi s katerim drugim antibiotikom. Povprečni dnevni odmerek je bil 3,9 g, običajni dnevni odmerek za odrasle pa se giblje med 3 in 6 g.

Meropenem je bil na naročilnicah predpisan v 125 primerih; največ ga je potrošil oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine. Meropenem spada v isto skupino učinkovin kot imipenem, med karbapeneme, izbran je takrat, ko pri bolniku obstaja večje tveganje za neželene učinke imipenema na CŽS (pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, s predhodno poškodbo/okvaro CŽS in pri bolnikih z vnetjem CŽS).



Povprečni dnevni odmerek na naročilnicah je bil 2,7 g, običajni dnevni odmerki za odrasle pa se gibljejo med 1,5 in 3 g.

Cefepim je cefalosporinski antibiotik 4. generacije, ki ne deluje na enterokoke in MRSA. Uporablja se za zdravljenje hude bakterijske bolnišnične okužbe, ki se kaže kot pljučnica, sepsa, okužba sečil ter pri febrilni nevtropeniji. Največ so ga porabili na oddelku za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine, kar je smiselno, saj spada ta oddelek med intenzivne oddelke. Povprečni dnevni odmerek je znašal 3,8 g, običajni odmerek za odrasle pa se giblje med 2 in 4 g.

Ves teikoplanin, ki je bil naročen, so porabili na otroških oddelkih, v zelo nizkih odmerkih. Povprečni dnevni odmerek je znašal manj kot 0,2 g, medtem ko je običajni odmerek za odrasle 0,4 g. Teikoplanin se uporablja pri okužbah z grampozitivnimi bakterijami, ki so odporne na vankomicin in občutljive na teikoplanin, pri bolnikih, ki ne prenašajo vankomicina, zaradi manj izraženih toksičnih učinkov pa je njegova uporaba varnejša kot uporaba vankomicina.

Kasprofungin je bil uporabljen v 48 primerih, najpogosteje na oddelku za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine. Večinoma se uporablja za izkustveno zdravljenje kandidemije neznane vrste, kjer ima bolnik klinično sliko hude sepse ali septičnega šoka ter kot zdravilo izbire pri febrilni nevtropeniji, ki poteka kot huda sepsa in obstaja sum na glivično okužbo. Povprečni dnevni odmerek je znašal 0,05 g, kar je običajni dnevni odmerek za odrasle. Za otroke kasprofungin ni registriran.

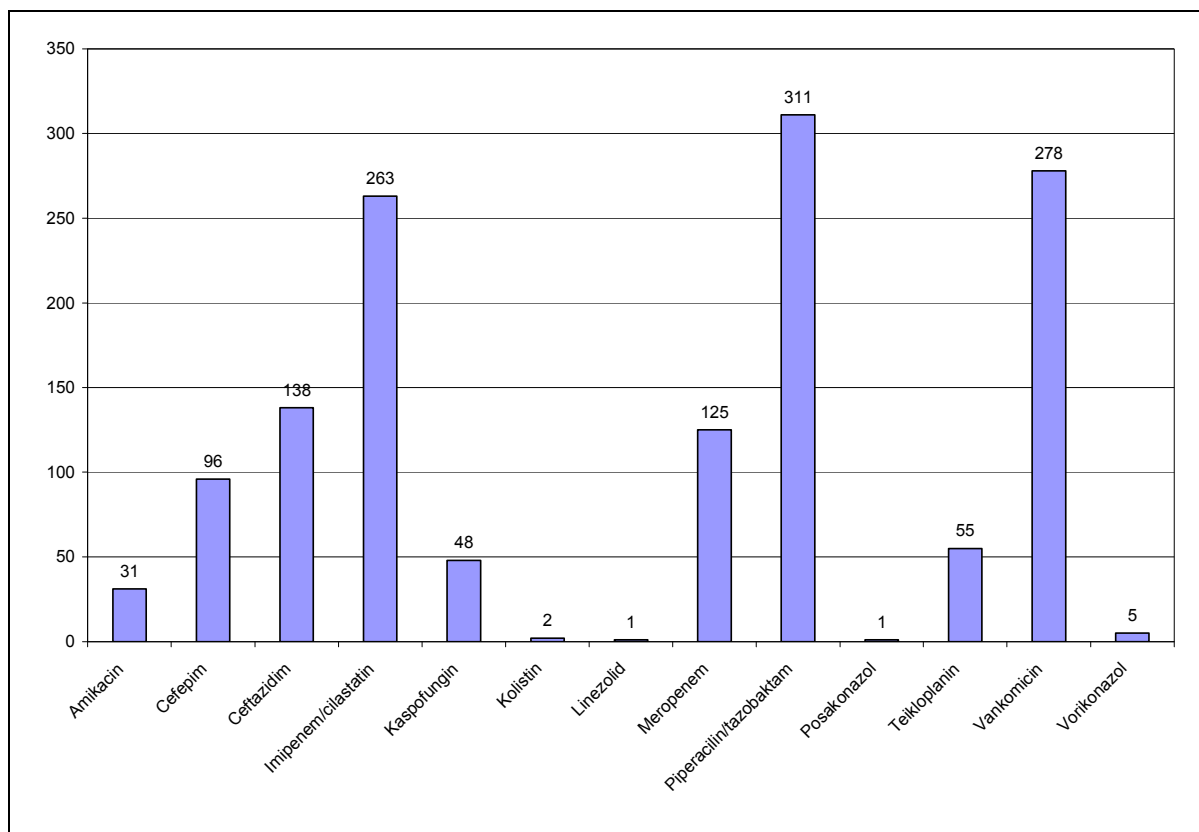
Amikacin je aminoglikozidni antibiotik, ki so ga največ porabili na oddelku za nalezljive bolezni in vročinska stanja. Namenjen je usmerjenemu zdravljenju bolnišničnih okužb z gramnegativnimi aerobnimi bakterijami in se praviloma ne uporablja kot monoterapija. Na naših naročilnicah je bil kombiniran s ceftazidimom in kasprofunginom v kombinaciji treh protimikrobnih zdravil ali pa s ceftazidimom, kasprofunginom, piperacilinom s tazobaktamom ali vankomicinom v kombinaciji dveh protimikrobnih zdravil. V kombinaciji z inhibitorji celične stene (vankomicinom, betalaktami) deluje sinergistično. Povprečni dnevni odmerek je znašal 1,2 g, običajni dnevni odmerek je 1 g za odrasle, najvišji pa 1,5 g.

Vorikonazol je bil uporabljen samo na oddelku za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine in na oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo. Uporablja se za zdravljenje invazivne aspergiloze in kandidemije pri nevtropeničnih bolnikih. Povprečni dnevni odmerek je bil 0,47 g, kar je v okviru priporočenih dnevnih odmerkov med 0,4 in 0,6 g.

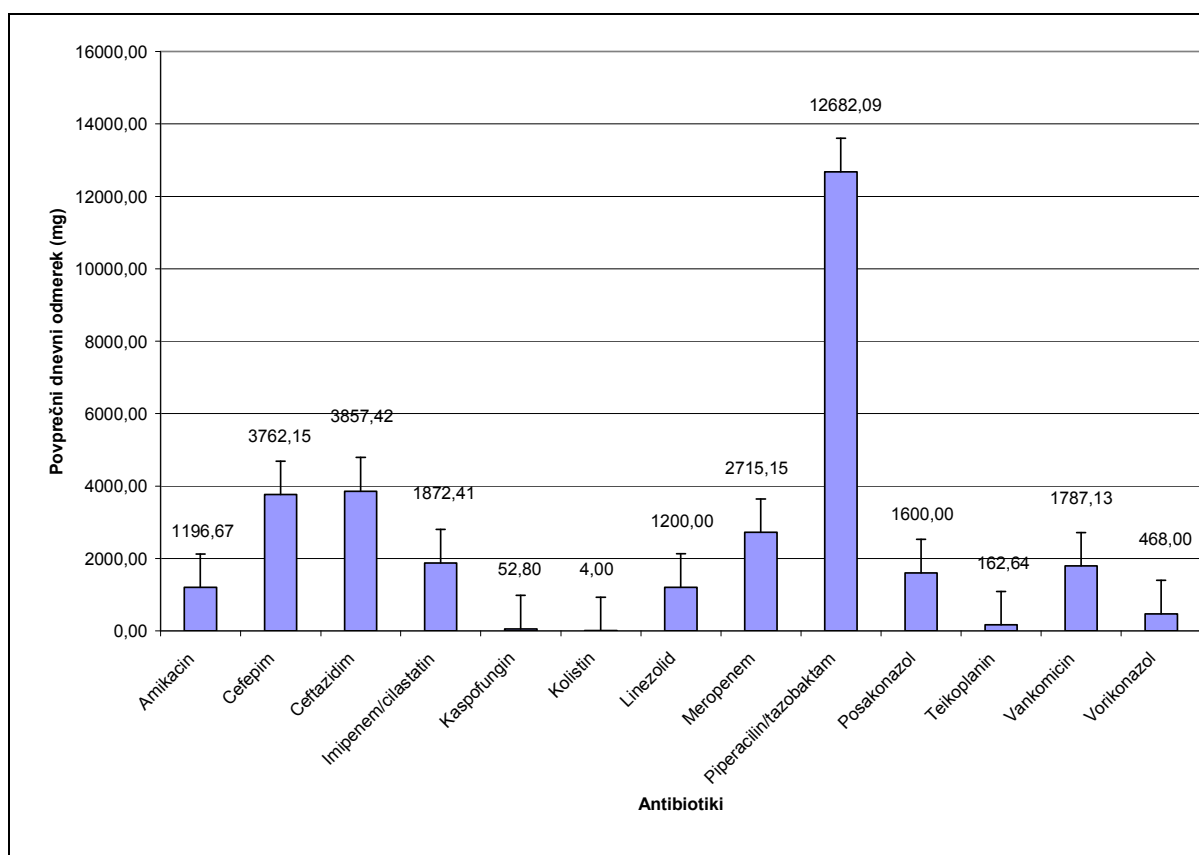
Kolistin je bil uporabljen samo v dveh primerih in sicer na otroškem oddelku pri cistični fibrozi. Kolistin je zelo toksičen antibiotik iz skupine polimiksinov, ki se zelo redko sistemsko uporablja. Povprečni dnevni odmerek je znašal 4.000.000 IE, kar je v mejah običajnega dnevnega odmerka, ki znaša od 3.000.000 do 6.000.000 IE.

Linezolid je bil uporabljen samo enkrat na oddelku za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine in sicer pri bolniku s septičnim šokom in akutno odpovedjo ledvic. Povprečni dnevni odmerek je znašal 1,2 g, kar je običajni dnevni odmerek za odrasle.

Z raziskavo smo ugotovili, da bi bilo potrebno zmanjšati delež vankomicina na račun drugih antibiotikov, razen pri bolnikih, ki so okuženi z MRSA (v samo 5 primerih je bila dokazana prisotnost *S. aureus*). Smotno bi bilo razmislili o prehodu s protimikrobnega zdravila s širšim spektrom na protimikrobna zdravila z ožjim spektrom. Seleksijski pritisk za nastanek odpornosti bi se na ta način zmanjšal, ohranjala bi se učinkovitost širokospektralnih zdravil, poleg tega pa bi se zmanjšali stroški zdravljenja.



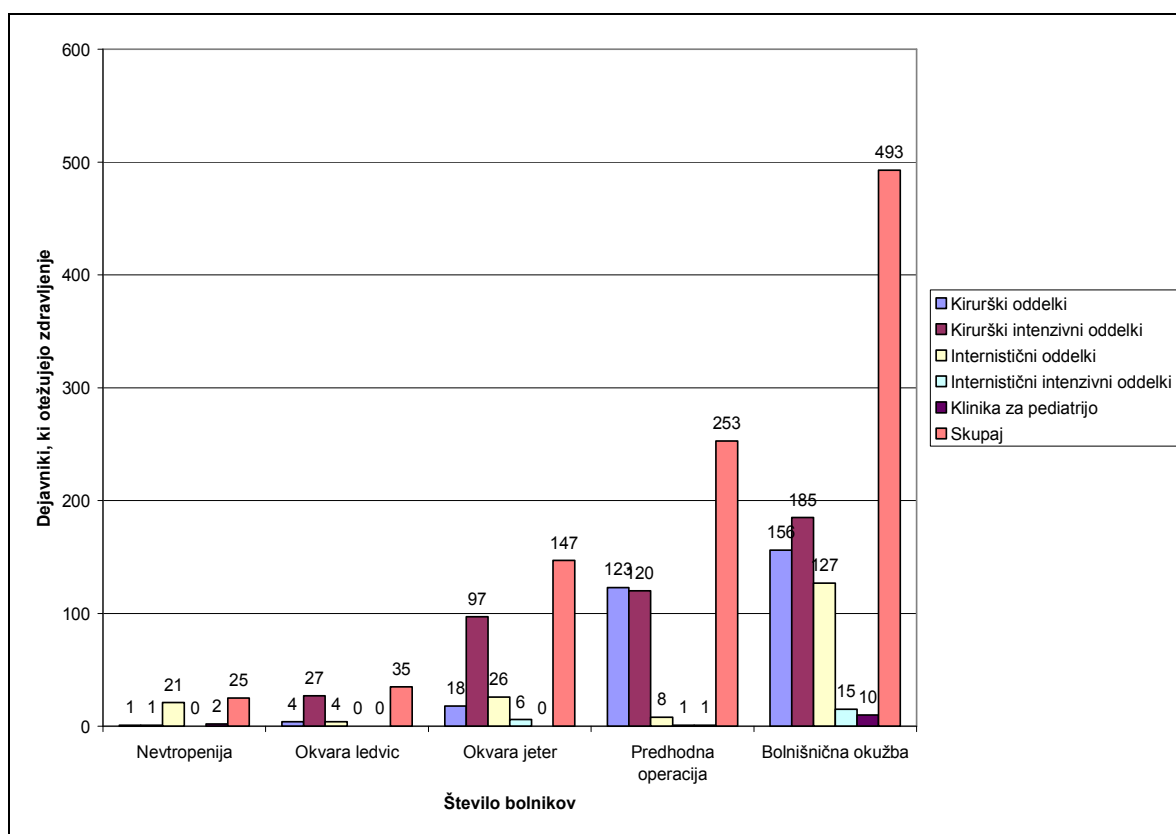
Slika 4: Število naročilnic za posamezen antibiotik z rezervne liste UKC Maribor



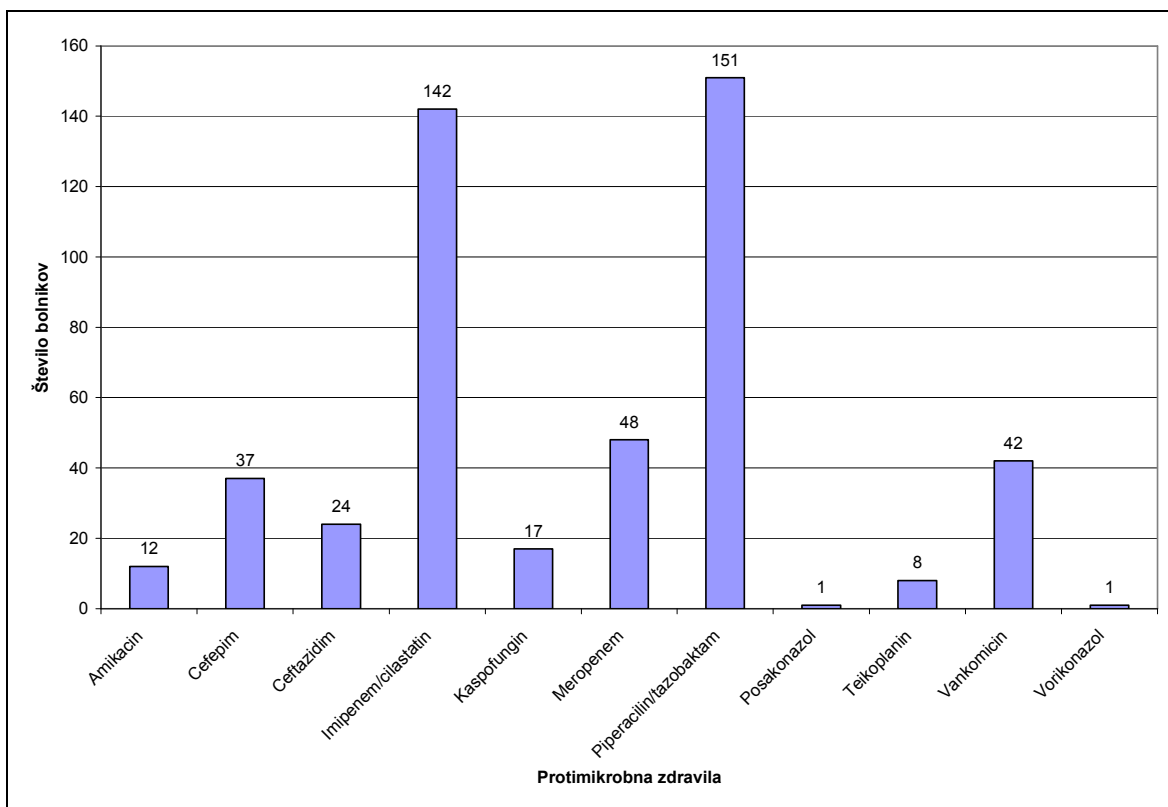
Slika 5: Povprečni dnevni odmerki predpisanih antibiotikov z rezervne liste

## 5.2. Spremljevalni dejavniki, ki otežujejo zdravljenje

Najpogostejši dejavnik, ki otežuje zdravljenje, je bolnišnična okužba, ki se je v naši raziskavi pojavila v 493 primerih, od tega v 185 primerih na kirurških intenzivnih oddelkih in v 156 primerih na kirurških oddelkih. Po podatkih iz literature so okužbe kirurških ran na drugem mestu po pogostnosti bolnišničnih okužb. Okužbe ran so najpogostejše pri nečistih in primarno inficiranih ranah, sledijo pa kontaminirane rane. (28) Na internističnih oddelkih je bilo 127 primerov bolnišničnih okužb, največ na oddelku za nalezljive bolezni in vročinska stanja in sicer so bile bolnikom predpisane diagnoze: bolnišnična pljučnica, sepsa ali okužba sečil, ki sodijo med najpogostejše bolnišnične okužbe.



Slika 6: Pogostnost dejavnikov, ki otežujejo zdravljenje, v skupinah oddelkov



**Slika 7:** Število bolnikov z bolnišnično okužbo, zdravljenih s posameznimi rezervnimi antibiotiki

Nevtropenije so najpogostejše na oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo, kar je smiselno, saj se prav ta oddelek ukvarja z zdravljenjem te bolezni. V UKC Maribor imajo dogovor, da za te bolnike posvet z infektologom ni potreben, zahtevana je samo izpolnjena naročilnica. Pomembno je, da je nevtropenija, v kolikor jo bolnik ima, na naročilnici označena, saj farmacevtu olajša odločitev pri izdaji antibiotika in napove, da bo preventiva trajala dalj časa.

Okvara ledvic je bila označena na 147 naročilnicah, najpogosteje, v 97 primerih, na naročilnicah iz kirurškega intenzivnega oddelka. Ker okvara ledvic vpliva na izločanje zdravila iz telesa, je za farmacevta podatek, ali je okvara pri bolniku prisotna ali ne, zelo pomemben. Bolniki s tovrstno okvaro v večini primerov prejema nižje odmerke kot bolniki, ki okvare nimajo. Nižje odmerke je potrebno preračunati, pripraviti in nanje opozoriti oddelek.

Okvara jeter je bila označena na 35 naročilnicah, najpogosteje, v 27 primerih, na naročilnicah iz kirurškega intenzivnega oddelka. Vpliv okvare jeter na izločanje zdravil iz

telesa je za farmacevta prav tako pomemben kot vpliv okvare ledvic. Bolniki tudi v tem primeru pri nekaterih antibiotikih prejemajo nižje odmerke od običajnih.

### 5.3. Farmacevtske intervencije

V drugem delu raziskave smo poskušali ugotoviti, koliko napak, pomanjkljivosti in s tem povezanih farmacevtskih intervencij se na naročilnicah pojavlja.

Najpogostejša napaka pri izpolnjevanju naročilnic je določitev predvidenega trajanja zdravljenja, iz česar sklepamo, da je to področje, na katerem bi bilo potrebno nekaj ukreniti. Na 554 naročilnicah, kar znaša skoraj polovico izpolnjenih naročilnic, je bilo trajanje zdravljenja predolgo glede na smernice. Predvidevamo, da bi z izobraževanjem in obveščanjem vseh sodelujočih, ki predpisujejo protimikrobna zdravila, pripomogli k temu, da bi se ta odstotek zmanjšal.

Na tretjini naročilnic so manjkali podatki o bolniku, od tega v več kot polovici primerov na kirurških oddelkih. Podatki o bolniku so za farmacevta zelo pomembni, saj mu dajo informacijo o alergijah, predhodnem zdravljenju z antibiotiki, o okvari jeter in ledvic, bolnišnični okužbi in predhodnem operativnem posegu. Podatki o bolniku, ki bi jih naj do sedaj zdravniki na naročilnici navajali, so velikokrat premalo, da bi lahko farmacevt optimalno preveril način zdravljenja, zato je res pomembno, da se zahtevani podatki dosledno beležijo. Menimo, da je razlog za tako nizek odstotek pravilno izpolnjenih naročilnic s podatki o bolniku pomanjkanje časa in preobremenjenost zdravnikov, nezadostno sodelovanje s farmacevti in nezavedanje pomena teh podatkov za farmacevta. Poleg zahtevanih podatkov bi bilo smotno na naročilnico uvrstiti tudi telesno maso kot zahtevan podatek, kajti odmerki zdravil so preračunani na osebe s 70 kg. Pri otrocih, podhranjenih ali prekomerno hranjenih bolnikih bi se optimalni odmerek lahko izračunal glede na telesno maso, kar bi privedlo do uspešnejšega zdravljenja.

Posvet z infektologom je manjkal na 276 naročilnicah, kar znaša 43 % naročilnic, na katerih je posvet zahtevan. V intenzivnih oddelkih, oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja ter oddelku za hematologijo in hematološko onkologijo (v primerih nevtropenije) posvet z infektologom ni nujen. Kljub temu smo v 27 primerih zasledili posvetovanje z infektologom o izbiri najprimernejšega zdravljenja. Zaskrbljujoče je, da so se na internističnih oddelkih v manj kot polovici primerov posvetovali z infektologom, na

kirurških oddelkih pa v nekaj več kot 40 %. Glede na dejstvo, da je posvet z infektologom pogoj za naročilo rezervnega antibiotika, bi moral biti delež 100 % in ne manj kot 50 %. Nekateri oddelki poleg označenega posveta z infektologom prilagajajo tudi konziliarne liste. Na kirurških oddelkih je bilo 86 takšnih primerov, od tega večji del na oddelku za abdominalno in splošno kirurgijo, medtem ko jih je bilo na internističnih oddelkih samo 8. Smiselno bi bilo uvesti nov pogoj za naročanje rezervnih antibiotikov in sicer priložen konziliarni list. Z njega namreč farmacevt razbere diagnozo, antibiotik, ki ga je priporočal infektolog, odmere in nasvet glede trajanja zdravljenja.

Namen uporabe protimikrobnega zdravila v 159 primerih ni bil označen. Je pa potreben, saj vpliva na dolžino zdravljenja z rezervnim antibiotikom. Po priporočilih se namreč pri izkustvenem zdravljenju antibiotik predpiše za 3 dni, pri usmerjenem zdravljenju za 5 do 7 dni in pri kirurški profilaksi za 1 dan. Največje predvideno trajanje zdravljenja, kjer namen uporabe ni bil označen, naj bi bilo 21 dni, seveda je bilo ustrezno zmanjšano na 3 dni.

V 78 primerih je na naročilnici manjkala diagnoza. Najpogosteje se je to zgodilo na kirurških oddelkih. Pomembnost diagnoze je za farmacevta precejšnja. S pomočjo diagnoze, zaradi katere je bolnik prejel protimikrobno zdravilo, se lažje odloči, ali je odmerek pravilen, ali bi lahko predpisano protimikrobno zdravilo zamenjal s katerim, ki ni z rezervne liste, ali bi lahko bolnik prešel na peroralno zdravljenje. Poleg glavne diagnoze, zaradi katere bolnik prejema protimikrobno terapijo, so pomembne spremljajoče diagnoze (osnovne bolezni, ki jih ima bolnik in druge bolezni, ki navidez niso povezane z okužbo). Zaradi kompleksne terapije, ki jo bolnik lahko prejema poleg protimikrobne, pride do interakcij med zdravili, kar lahko zmanjša ali poveča učinek zdravila.

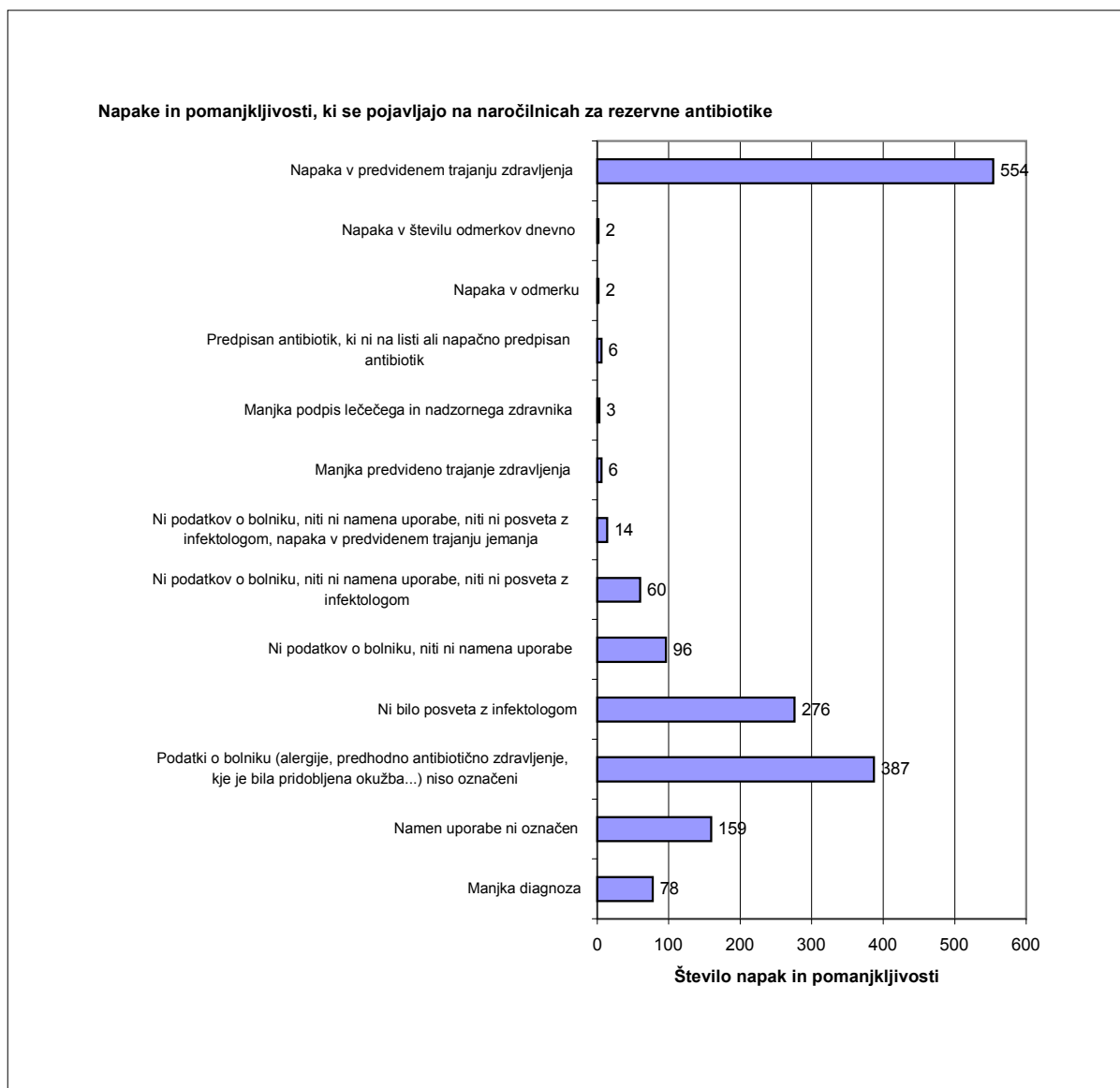
Naročilnic, kjer predvideno trajanje zdravljenja sploh ni bilo označeno in naročilnic, kjer je bilo predpisano protimikrobno zdravilo, ki ni z rezervne liste, je bilo 6. Slednjih primerov je bilo verjetno še več, vendar se take naročilnice zavržejo, ohranijo pa se le tiste, kjer je predpisana kombinacija antibiotikov in je kakšen od njih z rezervne liste. Manjkajoče predvideno trajanje zdravljenja je bilo v 4 primerih prisotno na naročilnicah iz kirurških oddelkov, v dveh primerih pa na internističnih oddelkih. V dveh primerih, kjer ni bilo označeno predvideno trajanje zdravljenja, ni bil označen niti namen zdravljenja, v dveh primerih je bilo označeno izkustveno zdravljenje, v dveh primerih pa usmerjeno, pri čemer



so bile označene tudi izolirane bakterije. Sklepamo, da gre za zmoto ali pa za prepustitev odločitve farmacevtu, v kolikor zdravnik ni bil prepričan, za koliko dni naj zdravilo izda.

Podpis lečečega ali nadzornega zdravnika je manjkal v treh primerih na kirurških oddelkih. Sklepamo, da gre za zmanjšano pozornost pri izpolnjevanju naročilnice in ne za ponareditev naročila zdravila.

Napaka v številu dnevni odmerkov in napaka v odmerku je bila zaznana v vsakem posameznem primeru dvakrat. Tudi tukaj sklepamo, da gre za lapsus in ne za nestrokovnost.



**Slika 8:** Število napak in pomanjkljivosti na 1147 naročilnicah za rezervne antibiotike

Naročilnice smo obdelali tudi tako, da smo spremljali, ali se napaka ali pomanjkljivost na naročilnici sploh pojavi ali ne. Glede na vse naročilnice, ki smo jih analizirali, se je napaka ali pomanjkljivost pojavila na 813 naročilnicah (70,9 %). Samo 334 naročilnic (29,1 %) je bilo brez napake ali pomanjkljivosti. Vzroki za tako visok odstotek so različni. Sklepamo, da so nekateri od vzrokov pomanjkanje časa, preveč administracije, pomanjkanje pozornosti, preobremenjenost zdravnikov, slabo razumevanje pomena pravilno izpolnjene naročilnice, premalo izobraževanj o protimikrobnih zdravilih z rezervne liste, nezavedanje škodljivosti prekomerne porabe protimikrobnih zdravil (še zlasti tistih z rezervne liste)... Največ težav pri izpolnjevanju naročilnic imajo na kliniki za pediatrijo, kjer so pravilno izpolnili samo 5,6 % naročilnic, sledijo pa kirurški oddelki s 17,5 % pravilno izpolnjenimi naročilnicami.

Problemi, ki smo jih opazili in jih nismo posebej kategorizirali:

- zdravnik predpiše rezervni antibiotik za tri dni, nato pa ga naslednji dan predpiše ponovno, za tri dni, zraven tega pa nov rezervni antibiotik. V tem primeru se za dan ali dva odmerki podvoji, kar poveča stroške zdravljenja, rezervni antibiotik pa ostane na oddelku in se lahko nekontrolirano uporablja brez naročilnice in ostalih pogojev, ki so zahtevani za izdajo takega zdravila.
- zdravnik predpiše antibiotik 5. dan ali 6. dan, čeprav je ob zadnjem naročilu predpisal antibiotik za 7 dni. Spet je odmerek za nekaj dni podvojen.
- Bolnik je odpuščen iz bolnišnice ali premeščen na drugi oddelek, preden je potrošil vse naročene odmerke antibiotika. Zdravil ne vrnejo v bolnišnično lekarno, ampak jih obdržijo na oddelku in z njimi nekontrolirano zdravijo druge bolnike.

Po pregledu naročilnic farmacevti v Centralni lekarni UKC Maribor v svojo bazo v programu Excel zabeležijo vse izpolnjene podatke ter morebitne napake ter le-te popravijo tudi na naročilnici. Če je označeno predolgo predvideno trajanje zdravljenja, farmacevt brez posveta z lečečim zdravnikom antibiotik izda za toliko dni, kolikor je predvideno pri izbranem namenu zdravljenja (3 dni pri izkustvenem, 5 do 7 dni pri usmerjenem in 24 do 48 ur pri profilaktičnem zdravljenju). Če posvet z infektologom ni označen, manjkajo podatki o bolniku, manjka diagnoza ali pa je prisotna napaka v odmerku oziroma številu dnevniških odmerkov, farmacevt kontaktira lečečega zdravnika (ponavadi po telefonu), z njim

prediskutira naročilnico in jo na osnovi diskusije tudi popravi. Antibiotik se nato izda glede na popravljeno naročilnico.

## **5.4. Izboljšave in predlogi pri predpisovanju in izdajanju protimikrobnih zdravil z rezervne liste**

Čeprav sklepamo, da je eden izmed razlogov za napačno ali pomanjkljivo izpolnjene naročilnice pomanjkanje časa, smo izdelali novo naročilnico, pri kateri je potrebno izpolniti nekoliko več podatkov kot do sedaj, zato bo zdravnik potreboval nekoliko več časa, da jo izpolni. Vendar pa se je treba zavedati, da so podatki, ki jih farmacevt pridobi z naročilnice, pomembni in potrebni, zato je nujno, da je naročilnica pravilno in v celoti izpolnjena. Pomanjkanje časa je administrativni problem, ki ne sme vplivati na zdravnikovo strokovnost.

### **5.4.1. Predlogi izboljšave naročilnice**

Predlagamo, da se obstoječa naročilnica v UKC Maribor dopolni z naslednjimi elementi oziroma podatki:

#### **5.4.1.1. Telesna masa in ITM**

Sam ITM ni vedno dovolj, saj nam poda hranjenost osebe (podhranjenost, normalna hranjenost, prekomerna telesna masa, debelost), pri odmerkih in spremljanju plazemskih koncentracij pa za izračun potrebujemo telesno maso.

#### **5.4.1.2. Telesna višina**

Višina bolnika je pomembna za izračun glomerulne filtracije in pri računanju plazemske koncentracije vankomicina.

#### **5.4.1.3. Telesna temperatura**

Povišana telesna temperatura je pogost in nespecifičen bolezenski znak, ki lahko kaže na okužbo ali vnetje.

#### 5.4.1.4. Nosečnost

Večina rezervnih antibiotikov, kot tudi ostalih zdravil, se pri nosečnicah uporablja le v primerih, ko korist odtehta možno tveganje za plod. V nosečnosti se tako lahko uporablja običajni amfotericin B, vsi ostali pa pod strogim nadzorom in budnim očesom zdravnika. Anidulafungin se pri nosečnicah naj ne bi uporabljal, z uporabo amikacina pa tveganje za ototoksičnost pri fetusu naraste. V nosečnosti je možno pospešeno izločanje antibiotika zaradi večjega očistka in volumna porazdelitve, zato lahko zdravnik odmerke tudi prilagodi in zahteva spremljanje količine učinkovine v krvi (predvsem vankomicin, aminoglikozidi).

#### 5.4.1.5. Število levkocitov v krvi

Znižano število levkocitov v krvi (levkopenija) kaže na okužbo, močno znižano število pa na hujšo bolezen, npr. sepso. Lahko kaže tudi na levkemijo, aplastično anemijo, HIV, malarijo, pomanjkanje folatov ali pa na neželene učinke nekaterih zdravil (imunosupresivi, antibiotiki).

#### 5.4.1.6. C reaktivni protein (CRP)

Koncentracija CRP se poviša pri bakterijskih okužbah in po operacijah. Pri virusnih okužbah CRP ni povišan. Povišane vrednosti so prisotne že 6 do 12 ur po začetku vnetnega procesa, vrh pa CRP doseže veliko prej kot drugi pokazatelji vnetja. Pri uspešni protimikrobni terapiji se CRP v enem dnevu zniža za polovico, kar je dober pokazatelj napredovanja zdravljenja in odziva bolnika nanj.

#### 5.4.1.7. Serumska koncentracija kreatinina

S pomočjo serumske koncentracije kreatinina lahko ocenimo glomerulno filtracijo, preko tega pa stanje ledvic bolnika. V primeru okvare ledvic je namreč potrebno prilagajati odmerke zdravil.

#### 5.4.1.8. Glavna diagnoza in spremljajoče diagnoze

Glavna diagnoza (zaradi katere bolnik prejema rezervni antibiotik) je za farmacevta pomembna, da lahko preveri, ali je predpisan antibiotik optimalen za to diagnozo in ga po posvetu z lečečim zdravnikom zamenja s kakšnim antibiotikom, ki ni na listi ali pa namesto parenteralne terapije predlaga peroralno (kadar je to mogoče). Pravilna diagnoza je ključno zagotovilo, da se z antibiotiki zdravijo le bakterijske okužbe.

Spremljajoče diagnoze (osnovne, kronične bolezni) pa so pomembne z vidika zdravstvenega stanja bolnika in z vidika interakcij. Zdravila, ki jih bolnik jemlje, namreč lahko interagirajo s predpisanimi antibiotiki in lahko zmanjšajo ali povečajo učinek zdravila.

#### 5.4.1.9. Obrambna sposobnost organizma

Zmanjšana obrambna sposobnost organizma vodi v razraščanje mikroorganizmov, poškodbe tkiva in vnetje, kar lahko poslabša stanje bolnika. Obstaja večje tveganje za razvoj bolnišnične okužbe. Možno je, da obrambna sposobnost bolnika pade po uporabi antibiotikov, saj ti vplivajo na naravno črevesno floro. V primeru uničenja le-te se v črevesju razrastejo patogeni mikrobi, posledica česar je lahko diareja.

### **5.4.2. Izboljšave liste zdravil**

#### 5.4.2.1. Razdelitev liste zdravil v manjše skupine glede na tveganje

Po vzoru nekaterih bolnišnic v Sloveniji bi lahko tudi v UKC Maribor razdelili rezervne antibiotike v skupine glede na tveganje, ki ga uporaba prinaša. V skupini A bi tako bili peroralni antibiotiki, ki niso z rezervne liste, v skupinah B, C in D pa parenteralni antibiotiki, ki so z rezervne liste. V skupini B se tako znajdejo antibiotiki, katerih uporaba je najmanj tvegana (npr. piperacilin s tazobaktamom), v skupini C antibiotiki z večjim tveganjem, v skupini D pa antibiotiki, ki predstavljajo največje tveganje za bolnika in se uporabljajo za najtežje bolnišnične okužbe (amfotericin B, kaspofungin, linezolid in vorikonazol).

UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR					
NAROČILNICA ZA REZERVNE ANTIBIOTIKE					
Velja za eno naročilo za enega bolnika (prosimo, da za izdajo rezervnega antibiotika izpolnite vsa polja)					
Oddelek: _____					
PODATKI O BOLNIKU					
Telesna masa: _____ Telesna višina: _____ ITM: _____					
Diagnoza, zaradi katere je predpisan antibiotik: _____					
Spremljajoče bolezni: _____					
Telesna temperatura: _____ Nosečnost: DA NE					
Število levkocitov v krvi: _____ CRP: _____ Serumska koncentracija kreatinina: _____					
Obrambna sposobnost: normalna <input type="checkbox"/> oslajljena <input type="checkbox"/>					
Nevtropenija <input type="checkbox"/> Okvara ledvic <input type="checkbox"/> Okvara jeter <input type="checkbox"/> Predhodna operacija <input type="checkbox"/> Presnovne motnje <input type="checkbox"/>					
Predhodno antibiotično zdravljenje: DA NE Antibiotiki: _____					
Alergije na antibiotike: penicilini <input type="checkbox"/> cefalosporini <input type="checkbox"/> sulfanamidi <input type="checkbox"/> kinoloni <input type="checkbox"/> drugo <input type="checkbox"/>					
Doma pridobljena okužba: <input type="checkbox"/> Bolnišnična okužba (> 48 h po sprejemu): <input type="checkbox"/>					
NAMEN UPORABE					
<input type="checkbox"/> Izkustveno zdravljenje (antibiotik se izda za 3 dni)		Mesto okužbe: _____ Odvzete kužnine: _____			
<input type="checkbox"/> Usmerjeno zdravljenje (antibiotik se izda za 5 do 7 dni)		Mesto okužbe: _____ Izolirana bakterija: _____ Občutljivost bakterije: _____			
<input type="checkbox"/> Kirurška profilaksa (antibiotik se izda za 24 ur, izjemoma za 48 ur)					
Mesto, kjer je potrebna preventiva: _____					
NAROČENI ANTIBIOTIKI	Odmerek (mg)/način dajanja(i.v. bolus, i.v. infuzija,i.m.)	Število odmerkov/dan	Predvideno trajanje (dni)	IZPOLNI LEKARNA!	
				Naziv antibiotika	Št. izdanih ampul
Amfotericin B					
Amfotericin B liposomski					
Amikacin					
Anidulafungin					
Cefepim					
Ceftazidim					
Daptomicin					
Doripenem					
Ertrapienem					
Imipenem/cilastatin					
Kasofungin					
Kloramfenikol					
Kolistin					
Linezolid					
Meropenem					
Piperacilin/tazobaktam					
Posakonazol					
Teikoplanin					
Tigeciklin					
Tobramicin					
Vankomicin					
Vorikonazol					
IME INFEKTOLOGA: _____ (če je priporočil uporabo zdravila)			LEČEČI ZDRAVNIK: _____		
Osebno Po telefonu			NADZORNI ZDRAVNIK: _____		
DATUM in URA: _____					

Slika 9: Predlog nove naročilnice za UKC Maribor

### 5.4.3. Ukrepi za izboljšano izpolnjevanje naročilnic

- Standardni operacijski postopek (SOP) predpisovanja protimikrobnih zdravil z rezervne liste za zdravnike s poudarkom na izpolnjevanju naročilnic in ukrepanju ob farmacevtskih intervencijah (Priloga 3),
- SOP izdajanja protimikrobnih zdravil z rezervne liste za farmacevte, ki določa tudi ukrepanje ob farmacevtskih intervencijah (Priloga 2),
- Stalna izobraževanja za zdravnike, medicinske sestre, farmacevte, mikrobiologe in ostale udeležence v procesu zdravljenja.
- Sodelovanje med zdravstvenimi delavci v skupnem procesu zdravljenja (zdravniki, medicinskimi sestrami, mikrobiologi, infektologi in farmacevti).
- Računalniški program, s pomočjo katerega se naročilnica izpolnjuje. Zahteval bi vnos v vse zahtevane rubrike in preprečeval končno potrdilo naročilnice, če vsi zahtevani podatki ne bi bili vnešeni.
- Predpisovanje zdravil, podkrepjeno z računalniškim sistemom, saj je uporaba računalnikov tudi v medicini postala nepogrešljiva. V našem primeru bi potrebovali program, ki bi pomagal zdravniku pri določanju optimalne terapije in bi vsaj v grobem preprečeval napake. Takšen program bi zmanjšal predpisovanje zdravil, na katere je bolnik v anamnezi imel alergijo, preprečil predoziranje in uskladil antibiotik z izvidi mikrobioloških preiskav. Na tak način se zmanjšajo stroški protimikrobne terapije, skupni stroški bolnišničnega zdravljenja in število hospitalnih dni. (23)

### 5.4.4. Zmanjšanje porabe protimikrobnih zdravil

Čeprav se je v UKC Maribor poraba protimikrobnih zdravil z rezervne liste v zadnjih nekaj letih od uvedbe rezervne liste leta 1999 zmanjševala, bi bilo smiselno preveriti, kako se je zmanjšala in nato trend tudi periodično spremljati. Motivacija in zanimanje za restriktivni način predpisovanja antibiotikov lahko z leti pade. Na tem področju je potrebno zdravnike kontinuirano izobraževati, jih obveščati in osveščati. Tudi v številnih virih najdemo priporočila o neprekinjenem izobraževanju in spodbujanju k racionalnejši porabi protimikrobnih zdravil, kar je nujno za uspešno predpisovanje zdravil. Pomembno je tudi dobro sodelovanje med vsemi zdravstvenimi delavci (zdravniki, infektologi, mikrobiologi, farmacevti, medicinskimi sestrami), saj le-to vpliva na kakovost zdravljenja bolnikov s



protimikrobnimi zdravili. Nekatere države so že uvedle posebne strokovnjake za protimikrobna zdravila, klinične farmacevte, ki so dobro podkovani z znanjem o okužbah in protimikrobnih zdravilih ter s svojimi nasveti pomagajo zdravnikom pri odločitvi, katero protimikrobno zdravilo je optimalno za posamezno okužbo in bolnika. Vsekakor je pomembno sodelovanje med različnimi strokovnjaki na področju okužb in protimikrobnih zdravil, kot tudi sodelovanje z bolniki.

Pravilnejše in bolj zavzeto izpolnjevanje naročilnic za rezervne antibiotike prav tako doprinese k zmanjšanju porabe protimikrobnih zdravil. Podvojena kontrola (zdravnik, farmacevt) vpliva na nekatere odločitve, istočasno pa se zmanjša možnost spregledanja napak. Zmanjšana poraba protimikrobnih zdravil pripomore k zmanjšanju pojavljanja odpornosti mikroorganizmov, k manjši pojavnosti neželenih učinkov in k nižjim stroškom zdravljenja.

Upoštevanje indeksov učinkovitosti prispeva k upočasnitvi razvoja visoko odpornih bakterij, h krajšemu času terapije, k manj pogostim neželenim učinkom ter posledično manjšim stroškom zdravljenja.

Zraven omenjenih ukrepov, ki vplivajo na zmanjšano porabo zdravil in posredno na zmanjšanje širjenja odpornosti, je pomembno tudi dosledno izvajanje ukrepov za preprečevanje bolnišničnih okužb (dober standard in opremljenost bolnišnice ali zdravstvene ustanove; velike in prostorne čakalnice; sobe z majhnim številom bolnikov, z ustreznimi razdaljami med posteljami in možnostjo prezračevanja; manjša zasedenost oddelkov; negovalni pripomočki in oprema za enkratno uporabo; ustrezna kadrovska zasedenost; higiena rok in razkuževanje; oskrba s pitno vodo in sodobno organizirana prehrana; ustrezne in dovolj številne sanitarije; pravilna uporaba zaščitnih sredstev (rokavice, halje, maske,...); ustrezna organizacija službe za sterilizacijo; ustrezno čiščenje prostorov in opreme; organiziran nadzor in spremljanje BO). (28)

#### **5.4.5. Vpliv farmacevtskih intervencij na izide zdravljenja**

Kakšen vpliv imajo farmacevtske intervencije na rezultate zdravljenja, je v tem trenutku težko vrednotiti. Dejstvo je, da predstavljajo kontrolo nad predpisovanjem zdravil, vendar pa farmacevtu vzamejo tudi veliko časa. Kljub temu, da so potrebne in koristne, bi bilo stanje boljše, če bi jih bilo manj oziroma bi predstavljale samo zadnjo kontrolo pred izdajo

zdravila. Zato je naš cilj opozoriti na napačno in pomanjkljivo predpisovanje protimikrobnih zdravil z rezervne liste in ga izboljšati.

Če bi hoteli ugotoviti, kakšen vpliv pa imajo farmacevtske intervencije na izide zdravljenja, bi morali zasnovati klinično raziskavo. Prvi skupini bolnikov bi se predpisali antibiotiki z rezervne liste na način, kot se predpisujejo sedaj (napačno in pomanjkljivo izpolnjene naročilnice), farmacevti pa bi s farmacevtskimi intervencijami poskrbeli, da bi bolniki dobili primerno terapijo. Drugi skupini bi bili prav tako predpisani antibiotiki z rezervne liste, vendar bi farmacevti izdali zdravila točno tako, kot bi bilo zapisano na naročilnici (torej tudi za 21 dni za izkustveno zdravljenje, če bi bilo potrebno). Tretji skupini bi bili predpisani antibiotiki z rezervne liste po novi naročilnici, ki bi bila pravilno izpolnjena. Farmacevti bi v tem primeru vršili samo kontrolo nad naročilnico in izdali zdravilo. V klinični raziskavi bi spremljali, v kateri skupini so bili izidi zdravljenja boljši, kdaj je bilo zdravljenje učinkovitejše, kdaj se je pojavilo manj neželenih učinkov, kdaj je bil čas trajanja terapije krajši, kdaj so bili stroški zdravljenja nižji in kdaj so bolniki boljše odzivali na terapijo.

## 6. SKLEP

Poraba protimikrobnih zdravil je vse večja, s tem pa se povečuje odpornost mikroorganizmov, neželeni učinki antibiotikov in stroški zdravljenja. Eden od ukrepov zmanjšanja porabe antibiotikov je restrikcija uporabe z rezervno listo.

Lista rezervnih protimikrobnih zdravil je bila v Centralno lekarno UKC Maribor uvedena novembra 1999. V tem času se je, po informacijah iz lekarn, zmanjšala poraba protimikrobnih zdravil z rezervne liste, kljub temu stanje še ni optimalno. Zraven tega se farmacevti vsakodnevno srečujejo z velikim številom farmacevtskih intervencij. Da bi se število le-teh zmanjšalo in da bi te predstavljale le še zadnjo kontrolo pred izdajo, ne pa popravljanje skoraj vsake naročilnice in v skrajnih primerih zavrnitev izdaje, smo izdelali novo naročilnico, standardni operacijski postopek za zdravnike in standardni operacijski postopek za farmacevte.

Napak in pomanjkljivosti na naročilnicah je preveč. Vsaj ena se pojavi na 70,9 % naročilnic, nekateri oddelki pa v času raziskave niso pravilno izpolnili niti ene naročilnice. Najpogostejša napaka je določitev predolgega predvidenega trajanja zdravljenja, ki se pojavi na 48,3 % naročilnic. Nekatere napake smo pripisali spodrsrljajem, velika večina pa je najverjetneje posledica pomanjkanja časa, preveč administracije, slabega razumevanja pomena pravilno izpolnjene naročilnice, pomanjkanja znanja oziroma izobraževanj o protimikrobnih zdravilih, nezavedanja škodljivosti prekomerne porabe antibiotikov.

Vpliv intervencij na izid zdravljenja je v tem trenutku težko vrednotiti, saj naša raziskava ni bila zastavljena na ta način. Če bi hoteli ugotoviti, kako so farmacevtske intervencije vplivale na izide zdravljenja, bi morali izvesti klinično raziskavo s tremi skupinami bolnikov, kjer bi s kontrolo naročilnic ali brez nje ter glede na novo izdelano naročilnico ugotovili, kateri način zdravljenja je uspešnejši.

Eden izmed namenov naše raziskave je bil tudi pokazati, da je sodelovanje med zdravstvenimi delavci premajhno, vendar čedalje pomembnejše. Vpliva na kakovost zdravljenja bolnikov. V slovenskih bolnišnicah bomo dosegli velik korak, ko se bo farmacevta spoznalo kot kliničnega strokovnjaka, ki s svojim znanjem o protimikrobnih zdravilih in z nasveti o načinu zdravljenja zdravniku pomaga pri odločitvi, katero protimikrobno zdravilo, kateri način aplikacije ter odmerek in število odmerkov so optimalni za posamezno okužbo in bolnika.

## 7. LITERATURA

1. Gubina M., Ihan A. Medicinska bakteriologija z imunologijo in mikologijo, Medicinski razgledi 2002, 439-440.
2. D. Kikelj Učinkovine za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij. Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij. Strokovno izpopolnjevanje magistror farmacije v letu 2005. Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana 2005; 39-46.
3. Ribič H., Ali lahko obvladamo odpornost bakterij?, Zdrav Var 2005; 44: 61-64.
4. Mrhar A., Obradović M., Cesar T., Drnovšek T. Pomen farmakokinetike in farmakodinamike pri napovedovanju terapevtskih izidov protimikrobnih zdravil. Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij. Strokovno izpopolnjevanje magistror farmacije v letu 2005. Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana 2005; 55-68.
5. Strle F., Sketelj J., Odpornost mikroorganizmov proti antibiotikom ogroža dosežke medicine, Zdrav Var; 47: 149-150.
6. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Moore P. K., Pharmacology, Fifth Edition, Churchill Livingstone Elsevier 2003: 111-119, 621, 629-647.
7. Bedenič B. Antibakterijski lijekovi. Medicinska mikrobiologija, Štamparija Fojnica d.o.o., 2009; poglavje 15: 221-252.
8. Marolt-Gomišček M., Radšel-Medvešček A., Infekcijske bolezni, Založba Tangram, Ljubljana, 2002: 550-589.
9. Gould I. M., A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. JAC (1999); 43: 459-465.
10. Grmek Košnik I., Odpornost bakterij proti antibiotikom. Zdrav Var 2001; 40: 388-390.
11. Drogenik P., Vpliv uvedbe liste rezervnih antibiotikov v Splošni bolnišnici Maribor na njihovo predpisovanje. Specialistična naloga, Ljubljana, julij 2001.
12. Tigeciklin SmPC: <http://emc.medicines.org.uk/document.aspx?documentid=17779> (16.3.2010).
13. [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net) (17.4.2010).
14. Kolistin SmPC:  
[http://www.forestlabs.com/products/prescription/colomycin/colomycin\\_injection/spc/](http://www.forestlabs.com/products/prescription/colomycin/colomycin_injection/spc/) (16.3.2010).

15. Vorikonazol SmPC:  
<http://emc.medicines.org.uk/document.aspx?documentId=10059> (16.3.2010).
16. Mavsar-Najdenov B., Kozjek F., Čižman M., Grabnar I., Poraba protimikrobnih zdravil v splošni bolnišnici Jesenice v obdobju od 1998 do 2004. *Zdrav Vestnik* 2007; 76; 677-83.
17. Čižman M., Beovič B., Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Sekcija za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva, Ljubljana 2007.
18. Wells B., Dipiro J., Schwinghammer T., Dipiro C., *Pharmacotherapy Handbook, Seventh Edition*, The McGraw-Hill Companies, 2009; 377-386.
19. Pavlišič M., Mrhar A. Kako zagotoviti najprimernejše odmerjanje protimikrobnih zdravil. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 547-52.
20. Čizman M. Poraba protimikrobnih učinkovin, dejavniki tveganja za pojav odpornosti proti antibiotikom, samozdravljenje in principi smiselne uporabe antibiotikov. Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij. Strokovno izpopolnjevanje magistrstov farmacije v letu 2005, Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana 2005; 69-75.
21. Drinovec J. Vloga farmacevtske industrije in smiselna poraba antibiotikov. *Med Razgl* 2004; 43: S 2: 35-38.
22. Weller T.M.A. in Jamieson C.E. The expanding role of the antibiotic pharmacist. *JAC* 2004; 54: 295-298.
23. Knežević A. Racionalizacija uporabe antimikrobnih lijekova – koncepcija »rezervnog antibiotika«. *Medicus* 2000, Vol. 9, 2: 215-220.
24. Lemke TL, Williams DA Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 5th Edition, Lippincott Williams&Wilkins 2002: 819-824.
25. Ribič H., Smole A., Oražem T. Odpornost bakterij, ki smo jih osamili pri varovancih domov za osterele. *Zdrav Var* 2003; 42: 145-155.
26. Pajk B. Febrilna stanja pri bolnikih z rakom. *Onkologija/za prakso* 2001: 63-66.
27. Malovrh M. Kronična ledvična bolezen. Zbornik predavanj X. Fajdigovih dnevov, oktober 2008, 155-162.
28. Kotnik Kevorkijan B. Bolnišnične okužbe. *Medicinski mesečnik*; februar 2006: 41-45.
29. Beovič B., Seminarji o racionalni rabi antibiotikov v kliničnih oddelkih Kirurške klinike. *Interno glasilo UKC Ljubljana*, avgust 2007: 9.

30. Ribič H., Dermota U., Grmek Košnik I., Rus I., Občutljivost bakterij za antibiotike pri bolnikih splošne bolnišnice Jesenice v obdobju od leta 2004 do 2006. *Zdrav Vestn* 2007, 76: 685-94.
31. Hand K. Antibiotic pharmacists in the ascendancy. *JAC* 2007; Suppl. 1: i73-i76.
32. Register zdravil RS (<http://www.ivz.si/index.php?akcija=novica&n=687>) (12.2.2010).
33. ATC kode posameznih učinkovin: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (28.2.2010).
34. Tratar F. Racionalizacija uporabe protimikrobnih zdravil. Specialistična naloga 2006: 7-8.
35. Podatkovna baza Micromedex (<http://www.thomsonhc.com>) (25.3.2010).
36. Reberšek Gorišek J., Saletinger J., Ferk J., Flis V., Gadžijev E. Priporočila za antibiotično zaščito pri kirurških posegih v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor. *Medicinski mesečnik*, September 2007; 261-270.

## 8. PRILOGE

**Priloga 1:** Protimikrobne učinkovine in pripadajoča lastniška imena zdravil z rezervne liste

Protimikrobna učinkovina	Lastniško ime zdravila
Amfotericin B	Amphotericin B <sup>®</sup> , Fungizome <sup>®</sup>
Amfotericin B liposomski	AmBisome <sup>®</sup>
Amikacin	Amikin <sup>®</sup> , Amikacin Merck <sup>®</sup>
Anidulafungin	Ecalta <sup>®</sup>
Cefepim	Maxipime <sup>®</sup>
Ceftazidim	Fortum <sup>®</sup> , Mirocef <sup>®</sup>
Daptomicin	Cubicin <sup>®</sup>
Doripenem	Doribax <sup>®</sup>
Imipenem/cilastatin	Conet <sup>®</sup>
Kasprofungin	Cancidas <sup>®</sup>
Kolistin	Colistin <sup>®</sup>
Linezolid	Zyvoxid <sup>®</sup>
Meropenem	Meronem <sup>®</sup>
Piperacilin/tazobaktam	Tazocin <sup>®</sup>
Posakonazol	Noxafil <sup>®</sup>
Teikoplanin	Targocid <sup>®</sup>
Tigeciklin	Tygacil <sup>®</sup>
Tobramicin	Gernebcin <sup>®</sup>
Vankomicin	Edicin <sup>®</sup>
Vorikonazol	Vfend <sup>®</sup>

**Priloga 2:** SOP izdajanja protimikrobnih zdravil z rezervne liste



## **SOP**

### **IZDAJANJA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL Z REZERVNE LISTE**

#### **1. NAMEN**

- Spremljanje izdajanja in kontrola nad izdajanjem protimikrobnih zdravil z rezervne liste (v nadaljevanju: rezervni antibiotiki oziroma blago).
- Optimalna preskrba oddelkov in bolnikov z rezervnimi antibiotiki.
- Izključitev možnosti napake pri izdaji protimikrobnih zdravil z rezervne liste.
- Vodenje farmacevtskih intervencij ob napakah na naročilnicah. Ukrepanje.
- Zmanjšanje porabe rezervnih antibiotikov in njihova nadomestitev z antibiotiki, ki niso na listi.

#### **2. PRIPOMOČKI ZA DELO**

Izpolnjene naročilnice, zahtevnice, izdajnice, baza rezervnih antibiotikov v programu Excel, podatkovne baze za pridobivanje podatkov o antibiotikih (Up to date, Micromedex).

#### **3. POSTOPEK**

Oddelek pošlje izpolnjene naročilnice za rezervne antibiotike v Centralno lekarno preko strežnice ali mobilne ekipe. Farmacevt naročilnice oštevilči z zaporednimi števkami (nadaljuje pri zadnji vloženi naročilnici v mapi, kjer se naročilnice zbirajo) in jih pregleda, kar pomeni, da preveri:

- ali ima naročilnica nalepko z bolnikovimi podatki (ime, priimek, starost, zaporedna številka bolnika, oddelek, črtna koda),
- ali sta jo podpisala lečeči zdravnik in infektolog (na naročilnicah iz intenzivnih oddelkov in oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo v primeru nevtropenije pri bolniku podpis infektologa ni potreben),
- ali so označeni vsi podatki o bolniku (diagnoza, zaradi katere bolnik prejema protimikrobno zdravilo, spremljajoče diagnoze/osnovne bolezni, alergije, predhodno zdravljenje z antibiotiki, dejavniki, ki otežujejo zdravljenje, kot je nevtropenija, okvara

ledvic, jeter..., ali je okužba doma pridobljena ali bolnišnična). Ko bo v uporabi nova naročilnica za rezervne antibiotike, bo potrebno pregledati tudi, ali so vnešeni podatki o telesni masi, višini, morebitni nosečnost, vrednosti CRP in serumskega kreatinina, stanju imunskega sistema;

- ali je označen namen uporabe (izkustveno zdravljenje, usmerjeno zdravljenje, kirurška profilaksa) in ostali zahtevani podatki (mesto okužbe, odvzete kužnine, izolirana bakterija, občutljivost bakterije),
- kateri rezervni antibiotik je naročen, ali je odmerek in število odmerkov pravilno, ali je pravilno predvideno trajanje dni (rezervni antibiotik se pri izkustvenem zdravljenju izda za 3 dni, pri usmerjenem zdravljenju za 5-7 dni, pri profilaktičnem pa za 24 do 48 ur<sup>9</sup>).

Farmacevt v excelovi tabeli po imenu in starosti poišče bolnika, ki je naveden na naročilnici in preveri, ali se je že zdravil z rezervnimi antibiotiki, ali se terapija nadaljuje, ali je spremenjena...

Vse zahtevane podatke o bolniku z naročilnice prenese v excelovo tabelo.

Če opazi kakršne koli nepravilnosti v smislu manjkajočih diagnoz, neoznačenega namena uporabe, napačnih odmerkov, predolgega trajanja zdravljenja, v excelovi bazi označi farmacevtsko intervencijo, nato pa kontaktira lečečega zdravnika. Po presoji lahko zaprosi tudi za konziliarni list infektologa, ki ga, če ga dobi, pripne na naročilnico in vstavi v mapo skupaj z njo. (glej poglavje 4. Farmacevtske intervencije)

Vse naročilnice se zbirajo v mapi od najnižje zaporedne številke do najvišje in se shranjujejo v arhivu Centralne lekarne vsaj 5 let od izdaje (Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini).

Ko farmacevt odobri izdajo rezervnega antibiotika, skladiščnik oziroma transportni delavec, dostavi in preda blago po pripravljeni zahtevnici in urniku za izdajo blaga na oddelke. Izjemoma predstavniki oddelkov sami prevzamejo blago, če naročajo izven tedenske dostave. Po zahtevnici se izda tudi izdajnica, kjer je izdaja finančno ovrednotena.

---

<sup>9</sup> Kadar na Oddelku za očne bolezni naročijo ceftazidim in označijo, da gre za profilaktično zdravljenje, se zdravilo kljub temu izda za 3 dni, saj gre že za zdravljenje in ne toliko za preventivo.

#### 4. FARMACEVTSKE INTERVENCIJE

V primeru nepravilnosti ali pomanjkljivosti je le-te naprej potrebno kategorizirati. Namreč, vse napake in pomanjkljivosti nimajo enake teže in vpliva na izdajo zdravila.

Če manjka datum in ura izdaje naročilnice, podatki o alergiji na antibiotike, predhodno zdravljenje z antibiotiki, podatek o osnovnih boleznih, to nima enake teže, kot če je napaka pri katerih od spodaj naštetih podatkov:

- manjka nalepka z bolnikovimi podatki oziroma osebni podatki o bolniku niso zabeleženi niti na naročilnici (ime, priimek, starost, oddelek, na katerem je hospitaliziran),
- manjka diagnoza, zaradi katere je antibiotik predpisan,
- odmerek antibiotika je napačen,
- izbira zdravila je nejasno definirana – diagnoza in izbira antibiotika nista skladni,
- manjka podpis lečečega zdravnika ali infektologa.

V primeru teh napak je potrebno takoj poklicati pristojnega zdravnika na oddelek in skupaj z njim pregledati naročilnico. Če se uspeta zdravnik in farmacevt o težavah pogovoriti, se v rubriko farmacevtske intervencije farmacevta v excelovi tabeli pogovor zabeleži, na naročilnici pa se napaka popravi oziroma dopolni. Farmacevt se ob tem podpiše s parafom. V skrajnem primeru, ko do dogovora z zdravnikom ne pride, se naročilnica zavrne in antibiotik se ne izda.

Kadar kontakt z zdravnikom ni mogoč (zdravnik je med operacijo, prost po dežurstvu ali podobno), zaradi nepopolno izpolnjene naročilnice pa izdaje ne bi smelo biti, se farmacevt z glavno sestro dogovori za izdajo tolikih odmerkov, da je zdravljenje možno nadaljevati do prihoda zdravnika. Kadar gre za previsok odmerek, mora farmacevt o farmacevtski intervenciji obvestiti nadomestnega zdravnika na oddelku ali infektologa.

Če je predvideno trajanje zdravljenja predolgo (kar je najpogostejša farmacevtska intervencija), farmacevt zmanjša število dni po svoji presoji, kar pri izkustvenem zdravljenju pomeni 3 dni, pri usmerjenem 5 dni in pri profilaktičnem 24 do 48 ur.

## **5. IZVAJALEC**

KONTROLA NAROČILNIC, VNOS V EXCELOVO BAZO: farmacevt.

FARMACEVTSKE INTERVENCIJE: farmacevt.

PRIPRAVA BLAGA: farmacevtski tehnik.

KONTROLA BLAGA: farmacevt.

DOSTAVA: skladiščnik, transportni delavec oziroma kurir ali medicinski tehnik, kadar gre za naročilo izven tedenske dostave.

## **6. KONTROLA IN NADZOR**

Kontrolo in nadzor izvaja farmacevt.

## **7. DOKUMENTACIJA**

- naročilnica za rezervne antibiotike,
- baza rezervnih antibiotikov v programu Excel,
- izdajnica,
- zahtevnica,
- urnik izdaje blaga.

## **8. VIRI**

Zakon o zdravilih.

Register zdravil RS.

Micromedex (<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>).

Ostala primerna literatura, iz katere farmacevt črpa podatke, ki jih potrebuje

## **9. IZOBRAŽEVANJE**

Zaradi velikega števila farmacevtskih intervencij bi bilo potrebno skupno izobraževanje za zdravnike in farmacevte, saj bi se tako olajšalo delo in prihranil čas, zmanjšala pa bi se tudi poraba protimikrobnih zdravil, še zlasti tistih z rezervne liste.

## **10. PRILOGE**

- Naročilnica.
- Primer zahtevanih podatkov v excelovi tabeli, kamor se beležijo podatki iz naročilnic in farmacevtske intervencije.

UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR

**NAROČILNICA ZA REZERVE**

Velja za eno naročilo za enega bolnika.

EMŠO/KZZ:

Dat.roj.:

LET

Zap.št.:

Mat.št.:

376 Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo

Oddelek: \_\_\_\_\_ eno

**PODATKI O BO**

Začetnici: \_\_\_\_\_ Starost: \_\_\_\_\_ Mat št.: \_\_\_\_\_

Alergija na antibiotike:  penicilini  cefalosporini  
 sulfanamidi  kinoloni  tetraciklini  drugo \_\_\_\_\_

Druge osnovne bolezni: \_\_\_\_\_

Nevtropenija:  Okvara ledvic:  Okvara jeter:  Predhodna operacija:

Predhodno antibiotično zdravljenje: \_\_\_\_\_

Doma pridobljena okužba:  Bolnišnična okužba (> 48 h po sprejemu)

**NAMEN UPORABE**

**IZKUSTVENO ZDRAVLJENJE** Mesto okužbe: kri  OŽS  zg. dihala  sp. dihala  urin  ORL   
i. v. kanal  trebuh  koža/mehka tkiva  rana   
medenica  kost/sklep  drugo: \_\_\_\_\_

Odvzete kulture: kri  likvor  sputum  aspirat traheje  urin   
bris rane  drugo: \_\_\_\_\_

**USMERJENO ZDRAVLJENJE** Mesto okužbe: \_\_\_\_\_  
Izolirana bakterija: \_\_\_\_\_  
Občutljivost bakterije (S): \_\_\_\_\_

**KIRURŠKA PROFILAKSA** glava/vrat  nevrokirurgija  kardio/torakalna  trebuh  žolčevodi   
porodništvo/ginekologija  ortopedija  drugo: \_\_\_\_\_

**NAROČENI ANTIBIOTIK**

ANTIBIOTIKE NAROČIL

LEČEČI ZDRAVNIK:

DEŽURNI ZDRAVNIK

IME	odmerek (mg)/način dajanja (i.v. bolus, i.v. infuzija, i.m.)	št. odmerkov /dan	predvideno trajanje (dni)	IZPOLNI LEKARNA	
				naziv antibiotika	št. izdanih ampul
AMFOTERICIN B					
AMIKACIN					
AZTREONAM					
CEFOPERAZON					
CEFPIROM					
CEFTAZIDIM					
IMPENEM					
KLORAMFENIKOL					
LIPIDNI AMFOTERICIN B					
MEROPENEM					
TEIKOPLANIN					
TOBRAMICIN					
VANKOMICIN					

DATUM \_\_\_\_\_ LEČEČI ZDRAVNIK: \_\_\_\_\_ NADZORNI ZDRAVNIK: \_\_\_\_\_

URA \_\_\_\_\_

INFĚKTOLOG (ČE JE PRIPOROČIL UPORABO ZDRAVILA): \_\_\_\_\_ OSEBNO  PO TELEFONU

Komisija za antibiotike SBM

UKC MB 614998  
KCTIS 105306

Slika: Naročilnica za rezervne antibiotike v UKC Maribor

Primeri rubrik v bazi v programu Excel, kamor farmacevti beležijo podatke o izdaji rezervnih antibiotikov:

1. Zaporedna številka naročilnice.
2. Datum izdaje naročilnice.
3. Oddelek.
4. Priimek bolnika.
5. Ime bolnika.
6. Starost bolnika.
7. Diagnoza (zaradi katere bolnik prejema protimikrobno terapijo, če je to iz naročilnice razvidno).
8. Nevtropenija.
9. Okvara jeter.
10. Okvara ledvic.
11. Predhodna operacija.
12. Bolnišnična okužba  
(v točkah 8. – 12. farmacevt z oznako x označi, če je dejavnik tveganja prisoten).
13. Namen uporabe
  - a) Izkustveno zdravljenje:
    - mesto okužbe,
    - odvzete kulture.
  - b) Usmerjeno zdravljenje:
    - mesto okužbe,
    - izolirana bakterija,
    - občutljivost bakterije.
  - c) Kirurška profilaksa (označeno z oznako x, če je šlo za profilakso).
14. Predhodno zdravljenje z antibiotiki.
15. Antibiotik 1:
  - a) učinkovina,
  - b) odmerek (mg),
  - c) število dnevni odmerkov,
  - d) predvideno trajanje zdravljenja (dni),
  - e) lastniško ime zdravila in odmerek,
  - f) število izdanih ampul/škatlic.

16. Antibiotik 2 (kadar je hkrati s prvim predpisan še drugi antibiotik z rezervne liste):

- a) učinkovina,
- b) odmerek (mg),
- c) število dnevni odmerkov,
- d) č) predvideno trajanje zdravljenja (dni),
- e) lastniško ime zdravila in odmerek,
- f) število izdanih ampul/škatlic.

17. Antibiotik 3 (kadar je hkrati s prvim in drugim predpisan še tretji antibiotik z rezervne liste):

- a) učinkovina,
- b) odmerek (mg),
- c) število dnevni odmerkov,
- d) č) predvideno trajanje zdravljenja (dni),
- e) lastniško ime zdravila in odmerek,
- f) število izdanih ampul/škatlic.

18. Ime infektologa, s katerim se je lečeči ali nadzorni zdravnik posvetoval.

19. Farmacevtska intervencija (kakršna koli intervencija, ki se pojavi zaradi napake ali pomanjkljivosti na naročilnici: telefonski razgovor z infektologom ali lečečim zdravnikom, zavrnjena naročilnica, izdan drug antibiotik).

20. Opombe (dolgi - če v lekarni ni dovolj ampul/škatlic zdravil na zalogi; beležka o deljenju zdravil - pri otrocih; beležka o premestitvi bolnika iz enega oddelka na drugega; nadaljevanje terapije).

21. Paraf farmacevta, ki je naročilnico obdelal.

**Priloga 3: SOP predpisovanja protimikrobnih zdravil z rezervne liste**



## **SOP**

### **PREDPISOVANJA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL Z REZERVNE LISTE**

#### **1. NAMEN**

- Pravilno izpolnjevanje naročilnice za rezervne antibiotike in zmanjšano število farmacevtskih intervencij.
- Optimalno predpisovanje antibiotikov z rezervne liste.
- Zmanjšana možnost napake pri izdaji protimikrobnih zdravil z rezervne liste.
- Ukrepanje ob farmacevtskih intervencijah, sporočenih iz Centralne lekarne.
- Zmanjšanje porabe rezervnih antibiotikov in njihova nadomestitev z antibiotiki, ki niso na listi.

#### **2. PRIPOMOČKI ZA DELO**

Naročilnice, SOP, podatkovne baze za pridobivanje podatkov o antibiotikih (Up to date, Micromedex).

#### **3. POSTOPEK**

Zdravnik, ki se glede na status in anamnezo bolnika odloči, da mu bo predpisal protimikrobno zdravilo z rezervne liste, mora za izdajo tovrstnega zdravila najprej izpolniti naročilnico za rezervne antibiotike (Priloga 1). Če bolniku prvič predpisuje antibiotik z rezervne liste, gre za izkustveno zdravljenje, ki traja največ 3 dni. V vmesnem obdobju zdravnik odredi pregled kužnine (kadar je to mogoče). Ko dobi rezultate mikrobiološke preiskave in ponovno naroči antibiotik z rezervne liste, rezultate vpiše na naročilnico pod usmerjeno zdravljenje. V primeru usmerjenega zdravljenja prejme antibiotik za 5 do 7 dni. Pri kirurški profilaksi lekarna izda antibiotik za 24 do 48 ur.

### **Izpolnjevanje naročilnice**

Zelo pomembno je, da je naročilnica izpolnjena v celoti in pravilno. Samo na ta način je lahko izdaja rezervnega antibiotika optimalna, zmanjša se možnost napačne izdaje, prihrani se čas in postopoma se zmanjšuje poraba protimikrobnih zdravil z rezervne liste.

Podatki, ki morajo biti navedeni na naročilnici:

- nalepka z bolnikovimi podatki (ime, priimek, starost, zaporedna številka bolnika, oddelek, črtna koda),
- podpis lečečega zdravnika in infektologa (na naročilnicah iz intenzivnih oddelkov in oddelka za hematologijo in hematološko onkologijo v primeru nevtropenije pri bolniku podpis infektologa ni potreben),
- označeni vsi podatki o bolniku (diagnoza, zaradi katere bolnik prejema protimikrobno zdravilo, spremljajoče diagnoze/osnovne bolezni, alergije, predhodno zdravljenje z antibiotiki, dejavniki, ki otežujejo zdravljenje, kot je nevtropenija, okvara ledvic, jeter..., ali je okužba doma pridobljena ali bolnišnična). Ko bo sprejeta nova naročilnica, bo potrebno vnesti tudi podatke o telesni masi, višini, presnovnih motnjah, nosečnosti, vrednosti CRP in serumskega kreatinina, stanju imunskega sistema;
- označen namen uporabe (izkustveno zdravljenje, usmerjeno zdravljenje, kirurška profilaksa) in ostali zahtevani podatki (mesto okužbe, odvzete kužnine, izolirana bakterija, občutljivost bakterije),
- rezervni antibiotik, ki je naročen, pravilen odmerek ali število odmerkov, predvideno trajanje dni (**rezervni antibiotik se pri izkustvenem zdravljenju izda za 3 dni, pri usmerjenem zdravljenju za 5-7 dni, pri profilaktičnem pa za 24 do 48 ur**).

Ko zdravnik pravilno izpolni naročilnico, jo preko strežnice ali mobilne ekipe pošlje v Centralno lekarno, kjer naročilnico pregledajo. Če ne ugotovijo nobenih nepravilnosti, na podlagi naročilnice izdajo naročeno zdravilo. Nato skladiščnik oziroma transportni delavec, razen v primerih, ko predstavniki oddelkov sami prevzamejo blago (če naročajo izven tedenske dostave), dostavi in preda blago po pripravljeni zahtevnici in urniku za izdajo blaga na oddelke. Po zahtevnici se izda tudi izdajnica, kjer je izdaja finančno ovrednotena.

#### 4. FARMACEVTSKE INTERVENCIJE

V primeru nepravilnosti ali pomanjkljivosti farmacevt farmacevtske intervencije najprej kategorizira. Namreč, vse napake in pomanjkljivosti nimajo enake teže in vpliva na izdajo zdravila.

Če manjka datum in ura izdaje naročilnice, podatki o alergiji na antibiotike, predhodno zdravljenje z antibiotiki, podatek o osnovnih boleznih, to nima enake teže, kot če je napaka pri katerih od spodaj naštetih podatkov:

- manjka nalepka z bolnikovimi podatki oziroma osebni podatki o bolniku niso zabeleženi niti na naročilnici (ime, priimek, starost, oddelek, na katerem je hospitaliziran),
- manjka diagnoza, zaradi katere je antibiotik predpisan,
- predvideno trajanje jemanja antibiotika je predolgo,
- odmerek antibiotika je napačen,
- izbira zdravila je nejasno definirana – diagnoza in izbira antibiotika nista skladni,
- manjka podpis lečečega zdravnika ali infektologa.

V primeru teh napak farmacevt takoj pokliče pristojnega zdravnika na oddelek in skupaj z njim ponovno preveri naročilnico. Če se uspeša zdravnik in farmacevt o težavah pogovoriti, se v rubriko farmacevtske intervencije farmacevta v excelovi tabeli pogovor zabeleži, na naročilnici pa se napaka popravi oziroma dopolni. Farmacevt se ob tem podpiše s parafom.

V skrajnem primeru, ko do dogovora ne pride, se naročilnica zavrne in antibiotik se ne izda. Zdravnik mora v tem primeru izpolniti novo naročilnico z vsemi zahtevanimi podatki.

Kadar kontakt z zdravnikom ni mogoč (zdravnik je v operacijski, prost po dežurstvu ali podobno), zaradi nepopolno izpolnjene naročilnice pa izdaje ne bi smelo biti, se farmacevt z glavno sestro dogovori za izdajo tolikih odmerkov, da je zdravljenje možno nadaljevati do prihoda zdravnika. Kadar gre za previsok odmerek, mora farmacevt o farmacevtski intervenciji obvestiti nadomestnega zdravnika na oddelku ali infektologa.

Če je predvideno trajanje zdravljenja predolgo (kar je najpogostejša farmacevtska intervencija), farmacevt zmanjša število dni po svoji presoji, kar pri izkustvenem zdravljenju pomeni 3 dni, pri usmerjenem 5 dni in pri profilaktičnem 24 do 48 ur.

## **5. IZVAJALEC**

PREDPISOVANJE REZERVNIH ANTIBIOTIKOV: zdravnik

IZDAJANJE REZERVNIH ANTIBIOTIKOV: farmacevt.

FARMACEVTSKE INTERVENCIJE: farmacevt.

UKREPANJE PO SPOROČENI FARMACEVTSKI INTERVENCIJI: zdravnik.

DOSTAVA: skladiščnik, transportni delavec oziroma kurir ali medicinski tehnik, kadar gre za naročilo izven tedenske dostave.

## **6. KONTROLA IN NADZOR**

Kontrolo in nadzor izvaja zdravnik na oddelku, farmacevt pa v lekarni.

## **7. DOKUMENTACIJA**

- naročilnica za rezervne antibiotike,
- SOP,
- urnik izdaje blaga.

## **8. VIRI**

Zakon o zdravilih.

Register zdravil RS.

Micromedex (<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>).

Ostala primerna literatura, iz katere zdravnik črpa podatke, ki jih potrebuje (članki, knjige, zborniki).

## **9. IZOBRAŽEVANJE**

Zaradi velikega števila farmacevtskih intervencij bi bilo potrebno skupno izobraževanje za zdravnike in farmacevte, saj bi se tako olajšalo delo in prihranil čas, zmanjšala pa bi se tudi poraba protimikrobnih zdravil, še zlasti tistih z rezervne liste.

## **10. PRILOGE**

- Naročilnica.

UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR

**NAROČILNICA ZA REZERVE**

Velja za eno naročilo za enega bolnika.

EMŠO/KZZ:

Dat.roj.:

LET

Zap.št.:

Mat.št.:

376 Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo

Oddelek: \_\_\_\_\_ eno

**PODATKI O BO**

Začetnici: \_\_\_\_\_ Starost: \_\_\_\_\_ Mat št.: \_\_\_\_\_

Alergija na antibiotike:  penicilini  cefalosporini  
 sulfanamidi  kinoloni  tetraciklini  drugo \_\_\_\_\_

Druge osnovne bolezni: \_\_\_\_\_

Nevtropenija:  Okvara ledvic:  Okvara jeter:  Predhodna operacija:

Predhodno antibiotično zdravljenje: \_\_\_\_\_

Doma pridobljena okužba:  Bolnišnična okužba (> 48 h po sprejemu)

**NAMEN UPORABE**

**IZKUSTVENO ZDRAVLJENJE** Mesto okužbe: kri  OŽS  zg. dihala  sp. dihala  urin  ORL   
i. v. kanal  trebuh  koža/mehka tkiva  rana   
medenica  kost/sklep  drugo: \_\_\_\_\_

Odvzete kulture: kri  likvor  sputum  aspirat traheje  urin   
bris rane  drugo: \_\_\_\_\_

**USMERJENO ZDRAVLJENJE** Mesto okužbe: \_\_\_\_\_  
Izolirana bakterija: \_\_\_\_\_  
Občutljivost bakterije (S): \_\_\_\_\_

**KIRURŠKA PROFILAKSA** glava/vrat  nevrokirurgija  kardio/torakalna  trebuh  žolčevodi   
porodništvo/ginekologija  ortopedija  drugo: \_\_\_\_\_

**NAROČENI ANTIBIOTIK**

ANTIBIOTIKE NAROČIL

LEČEČI ZDRAVNIK:

DEŽURNI ZDRAVNIK

IME	odmerek (mg)/način dajanja (i.v. bolus, i.v. infuzija, i.m.)	št. odmerkov /dan	predvideno trajanje (dni)	IZPOLNI LEKARNA	
				naziv antibiotika	št. izdanih ampul
AMFOTERICIN B					
AMIKACIN					
AZTREONAM					
CEFOPERAZON					
CEFPIROM					
CEFTAZIDIM					
IMPENEM					
KLORAMFENIKOL					
LIPIDNI AMFOTERICIN B					
MEROPENEM					
TEIKOPLANIN					
TOBRAMICIN					
VANKOMICIN					

DATUM \_\_\_\_\_ LEČEČI ZDRAVNIK: \_\_\_\_\_ NADZORNI ZDRAVNIK: \_\_\_\_\_

URA \_\_\_\_\_

INFĚKTOLOG (ČE JE PRIPOROČIL UPORABO ZDRAVILA): \_\_\_\_\_ OSEBNO  PO TELEFONU

Komisija za antibiotike SBM

UKC MB 614896  
KCTIS 102026

Slika: Naročilnica za rezervne antibiotike v UKC Maribor