

UNIVERZA V  
LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SUZANA PORENTA

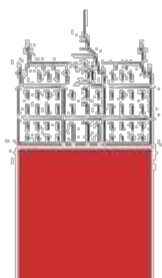
**ANALIZA PREDPISOVANJA REZERVNIH PROTIMIKROBNIH  
ZDRAVIL V UKC LJUBLJANA**

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za *farmacijo*



**SUZANA PORENTA**

**ANALIZA PREDPISOVANJA REZERVNIH  
PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL V UKC LJUBLJANA**

**ANALYSIS OF PRESCRIBING FOR RESTRICTED  
ANTIBIOTICS AND ANTIFUNGALS IN UMC  
LJUBLJANA**

**MAGISTRSKA NALOGA**

**ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE**

Ljubljana, 2014

Raziskovalni del magistrske naloge sem opravljala v lekarni Univerzitetnega Kliničnega Centra Ljubljana in na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, somentorice prof. dr. Bojane Beović, dr. med. in delovne mentorice Vesne Bizjak, mag.farm.

## ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag.farm. za izkazano zaupanje, ves vložen čas, potrpežljivost, strokovno vodenje ter vsestransko pomoč pri nastajanju magistrske naloge.

Zahvaljujem se tudi somentorici prof. dr. Bojani Beović in delovni mentorici Vesni Bizjak mag.farm. za neprecenljivo strokovno in tehnično pomoč ter podporo.

Posebno zahvalo namenjam fantu Marku, družini in prijateljem, ki so me tekom študija neprestano spodbujali, mi stali ob strani in verjeli vame. Hvala vsem!

## IZJAVA

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag.farm. in somentorice prof. dr. Bojane Beović, dr. med.

Suzana Porenta

Predsednik komisije: izr. prof. dr. Marko Anderluh, mag. farm.

Članica komisije: doc. dr. Petra Kocbek, mag. farm.

## VSEBINA

|                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>POVZETEK</b> .....                                                                                            | iii |
| <b>ABSTRACT</b> .....                                                                                            | v   |
| <b>SEZNAM OKRAJŠAV</b> .....                                                                                     | vii |
| <b>1. UVOD</b> .....                                                                                             | 1   |
| <b>1.1. PROTIMIKROBNE UČINKOVINE</b> .....                                                                       | 1   |
| 1.1.1. Odpornost mikroorganizmov.....                                                                            | 1   |
| 1.1.2. Racionalna farmakoterapija.....                                                                           | 1   |
| 1.1.3. Racionalizacija uporabe protimikrobnih zdravil.....                                                       | 2   |
| <b>1.2. LISTA PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM</b> .....                                       | 3   |
| 1.2.1. Amikacin .....                                                                                            | 4   |
| 1.2.2. Aztreonam .....                                                                                           | 4   |
| 1.2.3. Cefuroksim v obliki natrijevega cefuroksimata in aksetilcefuroksimata [cefalosporini 2. generacije] ..... | 5   |
| 1.2.4. Cefiksim, cefotaksim, ceftazidim, ceftibuten in ceftriakson [cefalosporini 3. generacije] .....           | 5   |
| 1.2.5. Cefepim [cefalosporini 4. generacije] .....                                                               | 7   |
| 1.2.6. Daptomicin .....                                                                                          | 7   |
| 1.2.7. Doripenem .....                                                                                           | 7   |
| 1.2.8. Imipenem in cilastatin.....                                                                               | 8   |
| 1.2.9. Linezolid .....                                                                                           | 8   |
| 1.2.10. Meropenem .....                                                                                          | 9   |
| 1.2.11. Piperacilin in tazobaktam.....                                                                           | 9   |
| 1.2.12. Teikoplanin, vankomicin [glikopeptidi] .....                                                             | 10  |
| 1.2.13. Tigeciklin .....                                                                                         | 11  |
| 1.2.14. Ciprofloksacin .....                                                                                     | 12  |
| 1.2.15. Amfotericin B, anidulafungin, kaspofungin, posakonazol, vorikonazol [antimikotiki] .....                 | 12  |
| <b>2. NAMEN DELA</b> .....                                                                                       | 15  |
| <b>3. MATERIALI IN METODE DELA</b> .....                                                                         | 16  |
| <b>3.1. PREDSTAVITEV KLINIČNEGA OKOLJA</b> .....                                                                 | 16  |
| <b>3.2. ANALIZA ZBRANIH PODATKOV</b> .....                                                                       | 16  |
| 3.2.1. Podatki, ki smo jih pridobili .....                                                                       | 16  |
| <b>3.3. STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV</b> .....                                                                   | 17  |

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.3.1. Demografski podatki .....                                                    | 18 |
| 3.3.2. Podatki o porabi protimikrobnih zdravil .....                                | 18 |
| 3.3.3. Podatki o načinu zdravljenja .....                                           | 19 |
| 3.3.4. Podatki o protimikrobni terapiji .....                                       | 19 |
| 3.3.5. Podatki o povzročiteljih .....                                               | 20 |
| 3.3.6. Podatki o zdravniku .....                                                    | 20 |
| 4. REZULTATI IN RAZPRAVA .....                                                      | 21 |
| 4.1 DEMOGRAFSKI PODATKI .....                                                       | 21 |
| 4.1.1. Spol .....                                                                   | 21 |
| 4.1.2. Starost .....                                                                | 21 |
| 4.2. PORABA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL .....                                            | 22 |
| 4.2.1. Poraba protimikrobnih zdravil po klinikah .....                              | 24 |
| 4.2.2. Odmerjanje antibiotikov iz rezervne liste .....                              | 28 |
| 4.3. NAČIN ZDRAVLJENJA .....                                                        | 30 |
| 4.3.1. Spremljajoče bolezni .....                                                   | 30 |
| 4.3.2. Kužnina .....                                                                | 32 |
| 4.3.3. Izkustveno zdravljenje .....                                                 | 34 |
| 4.3.4. Usmerjeno zdravljenje .....                                                  | 35 |
| 4.3.5. Primerjava izkustvenega in usmerjenega zdravljenja .....                     | 36 |
| 4.3.6. Prehod izkustveno ↔ usmerjeno zdravljenje .....                              | 37 |
| 4.3.7. Profilaksa .....                                                             | 38 |
| 4.4. PROTIMIKROBNA TERAPIJA .....                                                   | 39 |
| 4.4.1. Diagnoza .....                                                               | 39 |
| 4.4.2. Diagnoza glede na okolje pridobitve infekcije .....                          | 40 |
| 4.4.3. Protimikrobno zdravljenje v korelaciji z diagnozo .....                      | 41 |
| 4.4.4. Protimikrobno zdravljenje glede na okolje pridobitve infekcije .....         | 47 |
| 4.5. ZDRAVLJENJE GLEDE NA POVZROČITELJA .....                                       | 49 |
| 4.5.1. Predpisovanje rezervnih antibiotikov glede na izoliran mikroorganizem .....  | 51 |
| 4.5.2. Predpisovanje rezervnih antimikotikov glede na izoliran mikroorganizem ..... | 57 |
| 4.6. PREDPISOVANJE GLEDE NA ZDRAVNIKA .....                                         | 58 |
| 4.6.1. Predpisovanje glede na odobritev infektologa .....                           | 59 |
| 5. SKLEP .....                                                                      | 61 |
| 6. LITERATURA .....                                                                 | 64 |

## POVZETEK

Protimikrobne učinkovine so snovi, ki imajo sposobnost, da zavirajo rast in razmnoževanje mikroorganizmov ali pa le-te uničijo. Z množično ter nekritično uporabo protimikrobnih učinkovin se je postopno razvilo vse več sevov, ki so odporni proti prenekaterim protimikrobnim zdravilom. Zato je pomembno, da omejimo predpisovanje in porabo protimikrobnih zdravil in ena izmed najučinkovitejših metod je koncept rezervne liste, ki vključuje omejen seznam protimikrobnih učinkovin in nadzorovano predpisovanje le-teh. V UKC Ljubljana seznam vključuje 26 učinkovin, ki jih zdravniki predpisujejo na podlagi naročilnice, na kateri so zavedeni vsi pomembni podatki o bolniku. V obdobju enega leta, med 1. 10. 2011 in 31. 9. 2012, je bilo 4.053 bolnikom, na podlagi 9.854 naročilnic, predpisanih 10.742 protimikrobnih učinkovin z omejenim predpisovanjem.

Na podlagi pridobljenih podatkov iz naročilnic smo prišli do mnogih ugotovitev. Ugotovili smo, da so v pregledovanem obdobju, kar 9,73 % vseh bolnišnično oskrbnih dni bolniki prejeli protimikrobne učinkovine iz rezervne liste. Najpogosteje predpisana protimikrobna učinkovina je bil piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom, sledita pa mu vankomicin in imipenem v kombinaciji s cilastatinom, odmerjanje le-teh pa večinoma ni preseglo definirane dnevnega odmerka. Najpogostejša diagnoza zavedena na naročilnicah je bila pljučnica (kar 17,02 %), ki je bila hkrati tudi najpogostejša bolnišnična okužba. Predpisovanje protimikrobnih zdravil v korelaciji z diagnozo pa je večinoma dobro sledilo smernicam [29].

Namen raziskave je bil tudi identificirati napake, ki se pojavljajo pri predpisovanju protimikrobnih učinkovin in ob tem poiskati rešitve za odpravo le-teh. Za optimizacijo predpisovanja bi bila najpomembnejša uvedba elektronskih naročilnic, ki bi skupaj z izdelanim SOP-jem predpisovanja protimikrobnih učinkovin z rezervne liste dala zdravnikom jasna navodila za izpolnjevanje, ki jih ne bi bilo mogoče zaobiti in kjer bi sam elektronski sistem zmanjšal število nejasnosti in napak na naročilnicah. Ob tem bi takšna oblika predpisovanja močno zmanjšala porabljeni čas zdravnika in farmacevta, prav tako pa bi se povečal obseg podatkov, ki bi bilo dostopni farmacevtom. Rešitve, ki smo jih poskušali najti, pa se lahko ekstrapolirajo tudi na širše področje bolnišničnih farmacevtov in premajhno vključenost kliničnega farmacevta v multidisciplinarne time. Klinični farmacevti bi s svojim znanjem lahko v vseh slovenskih bolnišnicah pomembno pripomogli k zmanjšanju porabe protimikrobnih učinkovin z omejenim predpisovanjem.

**Ključne besede:** protimikrobna zdravila, odpornost, rezervna lista, elektronske naročilnice

## ABSTRACT

Antimicrobials are agents which kills microorganisms or inhibit their growth and reproduction. With the development of medicine and massive, often indiscriminate use of antimicrobial medicines a growing number of strains that are resistant to many antibiotics and antifungals have gradually developed. Therefore, it is important that we do everything to restrict the prescribing and consumption of antibiotics and antifungals. One of the simplest and most effective methods is the concept of a reserve list, which includes a limited list of antibiotics and antifungals and a controlled prescribing of these. In UMC Ljubljana the list includes 26 substances, which are prescribed by doctors on the basis of a form, which contains all the important data on patients. Between 1. 10. 2011 and 31. 9. 2012, 4,053 patients were prescribed 10,742 antibiotics and antifungals with restricted prescribing on the basis of 9,854 forms.

On the basis of the obtained data, we were able to determine many findings. In a period of one year, 9,73 % of BOD the patients were receiving one of the antimicrobials medicines with restricted prescribing. In the majority doctors were prescribing piperacillin in combination with tazobactam, vancomycin and imipenem in combination with cilastatin, and the dosage usually didn't exceed the defined daily dose (DDD). The most common diagnosis was pneumonia (17,02 %), which was also often in hospital obtained infection. Prescribing correlated to the diagnosis has usually followed the guidelines [29] appropriately.

The purpose of the study in addition to the analysis of prescribing of restricted antibiotics and antifungals was to identify the errors that occur with prescribing and to find solutions to eliminate them. We voiced several ideas on how to optimize the prescribing: the main and most important is the introduction of electronic orders, which would together with an established SOP for prescribing of restricted antibiotics and antifungals, give the doctors clear instructions on how to fill out the order forms, which could not be bypassed and the electronic system itself would reduce the number of deficiencies and errors in the order forms. At the same time, this kind of prescribing would significantly reduce the time spent by both the doctor as well as the pharmacist. The solutions, which we have tried to find, can also reflect to a wider range of hospital pharmacists and the lack of involvement of a clinical pharmacist in multidisciplinary teams. As clinical pharmacists could, using their



knowledge, significantly contribute to the reduction of the consumption of antibiotics and antifungals with restricted prescribing in all Slovenian hospitals.

**Key words:** antibiotics, antifungals, resistance, reserve list, electronic orders

## SEZNAM OKRAJŠAV

BOD – bolnišnično oskrbni dnevi

CIA – critically important antimicrobials (kritično pomembni antibiotiki)

DDD – defined daily dose (definirani dnevni odmerek)

DDD/100 BOD – definirani dnevni odmerek na 100 bolnišnično oskrbnih dni

DNK – deoksiribonukleinska kislina

DOT – days of therapy (dnevi zdravljenja bolnika)

EASAC – European Academies Science Advisory Council (Svetovalni odbor za znanost evropskih akademij)

EDCD – Evropski svet za preventivo in nadzor bolezni

ESBL – extended-spectrum beta-lactamase (betalaktamaze z razširjenim spektrom)

HIV – virus humane imunske pomanjkljivosti

im – intramuskularna aplikacija

iv – intravenska aplikacija

MRSA – proti metilcilinu odporni *Staphylococcus aureus*

MRSS – proti metilcilinu odporni *Staphylococcus species*

PBPs – penicillin-binding proteins (penicilin vezavni proteini)

po – peroralna aplikacija

RNK – ribonukleinska kislina

SmPC – Summary of Product Characteristics (povzetek glavnih značilnosti zdravila)

SOP – standard operating procedure (standardni operativni postopek)

spp. – rod

SZO – svetovna zdravstvena organizacija

UKC – Univerzitetni klinični center

## 1. UVOD

### 1.1. PROTIMIKROBNE UČINKOVINE

Odkritje protimikrobnih učinkovin je bil pomemben korak naprej v medicini. Zaradi razširjene uporabe se je močno zmanjšalo število smrti zaradi infekcij, hkrati pa se je skozi čas razvilo vse več odpornih sevov proti mnogim protimikrobnim učinkovinom [1].

Protimikrobne učinkovine zavirajo rast in razmnoževanje mikroorganizmov ali pa le-te uničijo in so naravnega izvora. Kemoterapevtiki pa so protimikrobne učinkovine, pridobljene sintezno ali polysintezno, s čimer so izboljšane njegove farmakološke lastnosti. Protimikrobne učinkovine vključujejo tako antibiotike, kot tudi antimikotike, protivirusne in tudi protiparazitne učinkovine.

#### 1.1.1. Odpornost mikroorganizmov

Opažamo vse večjo odpornost mikroorganizmov proti antibiotikom [2]. Odpornost bakterij pomeni, da določen bakterijski sev ni občutljiv na koncentracijo antibiotika, ki jo dosežemo z običajnim odmerjanjem ali kadar se je bakterija sposobna na podlagi svojih lastnosti ubraniti proti vnesenim antibiotikom. Poznamo prirojeno in pridobljeno odpornost bakterij na antibiotike. Prirojena odpornost nas ne skrbi saj je nekaj povsem običajnega, jo poznamo in vemo da so vsi sevi določene bakterije iz določenega razloga odporni na določen antibiotik, pridobljena ali sekundarna odpornost pa je problematična, saj le določeni sevi bakterij izrazijo svojo neobčutljivost [3].

#### 1.1.2. Racionalna farmakoterapija

Poleg pridobljene odpornosti bakterijskih sevov nas skrbi tudi ekonomski vidik nesmotrnega predpisovanja protimikrobnih zdravil. Po deklaraciji svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je racionalna farmakoterapija »izbira najučinkovitejšega zdravila v najustreznejšem odmerku, uporabljenega na najustreznejši način v določenem časovnem obdobju, ko je za to utemeljena indikacija«, vendar pa tega ne smemo enačiti z varčevanjem [4]. Analize so pokazale, da kar polovica vseh bolnišnično zdravljenih bolnikov prejema protimikrobna zdravila po nepotrebnem, hkrati pa stroški za protimikrobna zdravila v bolnišnicah predstavljajo kar 1/3 stroškov za zdravila [4]. Ob tem je potrebno poudariti, da so okužbe z odpornimi bakterijami povezane s podaljšanim,

včasih tudi neuspešnim zdravljenjem, daljšim bivanjem v bolnišnici, pogostejšimi zapleti zaradi okužb in zdravljenja in neredko tudi daljšo kužnostjo. Pri aktivnem prebivalstvu vse našteto daljša odsotnost z dela, s čimer se poveča socialno-ekonomsko breme za državo, zdravstvo in za posameznika [3].

#### 1.1.3. Racionalizacija uporabe protimikrobnih zdravil

Pogosto se protimikrobna zdravila predpisujejo zaradi želje zdravnika čim bolj pomagati svojim bolnikom. Vendar pa antibiotiki ne pomagajo, če ne gre za bakterijsko okužbo, hkrati pa nepotrebna uporaba prinaša stroške, potencialne neželene učinke za bolnika, predvsem pa se poveča možnost za pojav odpornih mikroorganizmov [2, 5].

Takšen trend predpisovanja je potrebno spremeniti z uvedbo programov za racionalizacijo uporabe protimikrobnih zdravil. Izpostavlja se predvsem podpora farmacevtske industrije in pa nadzor nad uporabo antibiotikov, saj bomo le tako učinkovito preprečili širjenje odpornosti. Hkrati pa bi bilo potrebno narediti več za spodbujanje razvoja in nadaljevanje raziskav na področju novih protibakterijskih zdravil ter omogočiti boljši pretok informacij med državami [2]. Pomembno je tudi sprotno spremljanje odpornosti bakterij in njenega širjenja tako na lokalni, regionalni, nacionalni in mednarodni ravni, na podlagi česar je možno nadalje načrtovati aktivnosti za zmanjševanje števila odpornih sevov [3].

Eden izmed najenostavnejših načinov racionalizacije porabe protimikrobnih zdravil so izobraževalni programi v obliki predavanj, sestankov in seminarjev, podajanje informacij o porabi zdravil, sestava smernic in priporočil za čim bolj smotrno uporabo protimikrobnih zdravil in opozarjanje na probleme pri nesmotrnem predpisovanju. Potrebno je hkratno informiranje in izobraževanje tako javnosti kot tudi zdravstvenih delavcev [3, 5].

##### 1.1.3.1. Koncept »rezervne liste«

Koncept »rezervne liste« protimikrobnih učinkovin se je izkazal kot najenostavnejši in najučinkovitejši način za omejevanje predpisovanja protimikrobnih zdravil. Koncept vključuje omejen seznam protimikrobnih učinkovin v različnih jakostih in farmacevtskih oblikah ter nadzorovano predpisovanje le-teh.

Prvi korak k racionalizaciji terapije je sestava liste protimikrobnih učinkovin z omejenim predpisovanjem. Pri sestavi liste je pomembno upoštevati naslednja priporočila: na listi je potrebno omejiti število antibiotikov, ki jih zdravnik lahko predpiše pri eni terapiji, na listi je potrebno imeti le en antibiotik iz vsake osnovne skupine, upoštevati rezistenco

bolnišničnih sevov, na listo uvesti tudi antibiotike na osnovi posebnih indikacij, toksičnosti in cene, ter periodično izvajati revizijo liste [5].

## 1.2. LISTA PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM

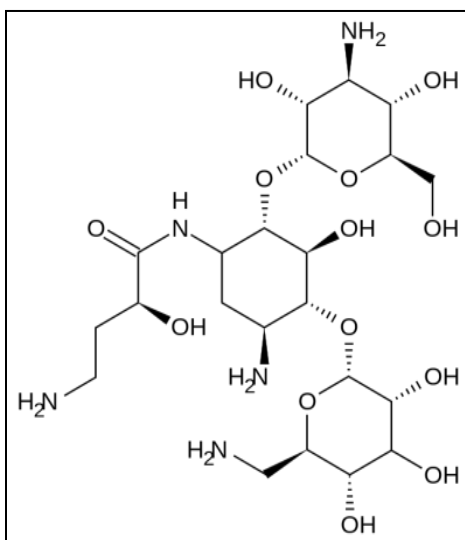
Preglednica I je povzeta po internem gradivu in prikazuje katere protimikrobne učinkovine so razvrščene na rezervno listo v UKC Ljubljana.

*Preglednica I: Seznam rezervnih protimikrobnih učinkovin z omejenim predpisovanjem v UKC Ljubljana*

| OSNOVNA SKUPINA                                            | ATC   | UČINKOVINA                  | LASTNIŠKO IME ZDRAVILA         |        | JAKOST                                                                              |
|------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------|--------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| CEFALOSPORINI<br>2. generacija                             | J01DC | cefuroksim - natrij         | ZINACEF                        | im, iv | 750 mg, 1,5 g                                                                       |
|                                                            |       | cefuroksim - aksetil        | ZINNAT                         | po     | film. obl. tbl.: 10x500 mg<br>suspenzija: 125 mg/5 ml, 50 ml<br>250 mg/5 ml, 100 ml |
| CEFALOSPORINI<br>3. generacija                             | J01DD | cefiksime                   | PANCEF                         | po     | film. obl. tbl.: 10x400 mg<br>suspenzija: 100 mg/5 ml, 100 ml                       |
|                                                            |       |                             | ALTACEF                        |        |                                                                                     |
|                                                            |       | cefotaksim                  | CEFOTAKSIM                     | im, iv | 1 g<br>2 g                                                                          |
|                                                            |       |                             | MAKROCEF                       |        |                                                                                     |
|                                                            |       | ceftazidim                  | CEFTAZIDIM KABI                | im, iv | 1 g                                                                                 |
|                                                            |       |                             | FORTUM                         |        |                                                                                     |
|                                                            |       | ceftibuten                  | CEDAX                          | po     | kapsule: 5x400 mg<br>suspenzija: 36 mg/ml, 60 ml                                    |
|                                                            |       | ceftriakson                 | LENDACIN                       |        |                                                                                     |
|                                                            |       |                             | CEFTRIAKSON LEK                | im, iv | 1 g                                                                                 |
|                                                            |       |                             | OLICEF                         |        | 2 g                                                                                 |
| CEFALOSPORINI<br>4. generacija                             | J01DE | cefepime                    | CEFEPIM KABI                   | im, iv | 1 g                                                                                 |
|                                                            |       |                             | MAXIPIME                       |        | 2 g                                                                                 |
| MONOBAKTAMI                                                | J01DF | aztreonam                   | AZACTAM                        | im, iv | 1 g                                                                                 |
| KARBAPENIMI                                                | J01DH | doripenem                   | DORIBAX                        | iv     | 500 mg                                                                              |
|                                                            |       | imipenem +<br>cilastatin    | CONET                          |        |                                                                                     |
|                                                            |       |                             | IMIPENEM+CILASTATIN            | iv     | 500 mg + 500 mg                                                                     |
|                                                            |       | meropenem                   | MERONEM                        | iv     | 1 g                                                                                 |
| FLUOROKINOLONI                                             | J01MA | ciprofloksacin              | CIPRINOL                       |        |                                                                                     |
|                                                            |       |                             | CIPROFLOKSACIN CLARIS          | iv     | 200 mg, 400 mg                                                                      |
|                                                            |       |                             | CIPROFLOKSACIN LEK             |        |                                                                                     |
| GLIKOPEPTIDI                                               | J01XA | teikoplanin                 | TARGOCID                       | im, iv | 200 mg, 400 mg                                                                      |
|                                                            |       | vankomicin                  | EDICIN                         |        |                                                                                     |
|                                                            |       |                             | VANKOMICIN KABI                | iv     | 500 mg, 1 g                                                                         |
| KOMBINACIJA<br>PENICILINOV Z<br>ZAVIRALCI<br>LAKTAMAZ BETA | J01CR | piperacilin +<br>tazobaktam | PIPERACILIN/TAZOBAKTAM ACTAVIS |        | 4,5 g                                                                               |
|                                                            |       |                             | PIPERACILIN/TAZOBAKTAM MYLAN   | iv     | 4,5 g, 2,25 g                                                                       |
|                                                            |       |                             | PIPERACILIN/TAZOBAKTAM TEVA    |        |                                                                                     |
|                                                            |       |                             | TAZOCIN                        |        | 4,5 g                                                                               |
| AMINOGLIKOZIDNI<br>ANTIBIOTIKI                             | J01G  | amikacin                    | AMIKACIN                       | im, iv | 100 mg/2 ml<br>500 mg/2 ml                                                          |
|                                                            |       | tobramicin                  | LIKACIN                        |        |                                                                                     |
|                                                            |       |                             | GERNEBCIN                      | iv     | 80 mg/2 ml                                                                          |
| TETRACIKLINI                                               | J01AA | tigeciklin                  | TYGACIL                        | iv     | 50 mg                                                                               |
| DRUGE<br>PROTIMIKROBNE<br>UČINKOVINE                       | J01XX | linezolid                   | ZYVOXID                        | iv, po | 600 mg/300 ml<br>600 mg tbl.                                                        |
|                                                            |       | daptomicin                  | CUBICIN                        | iv     | 350 mg, 500 mg                                                                      |
| ANTIMIKOTIKI ZA<br>SISTEMSKO<br>ZDRAVLJENJE                | J02A  | amfotericin B               | AMBISOME                       | iv     | 50 mg                                                                               |
|                                                            |       | anidulafungin               | ECALTA                         | iv     | 100 mg                                                                              |
|                                                            |       | kaspofungin                 | CANCIDAS                       | iv     | 50 mg, 70 mg                                                                        |
|                                                            |       | posakonazol                 | NOXAFIL                        | po     | suspenzija: 40 mg/ml, 105 ml                                                        |
|                                                            |       | vorikonazol                 | VFEND                          | iv, po | 200 mg<br>200 mg tbl.                                                               |

### 1.2.1. Amikacin

Amikacin (slika 1) je polsintezni aminoglikozidni antibiotik z bruto kemijsko formulo  $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ , ki je učinkovit proti širokemu spektru gramnegativnih bakterij in tudi proti nekaterim grampozitivnim bakterijam. Ima baktericidno delovanje, saj zavira sintezo beljakovin v občutljivih bakterijah tako, da se ireverzibilno veže na 30S ribosomsko podenoto. Amikacin se uporablja za kratkotrajno zdravljenje, pogosto se daje skupaj z betalaktamskimi antibiotiki zaradi sinergističnega delovanja. Pomembno je, da so bolniki med zdravljenjem dobro hidrirani, posebna pozornost pa je potrebna pri bolnikih z že obstoječo ledvično insuficienco, z že obstoječo poškodbo sluha ali ravnotežnega organa in pri bolnikih z zmanjšano glomerulno filtracijo. Bolniki morajo biti pod skrbnim kliničnim



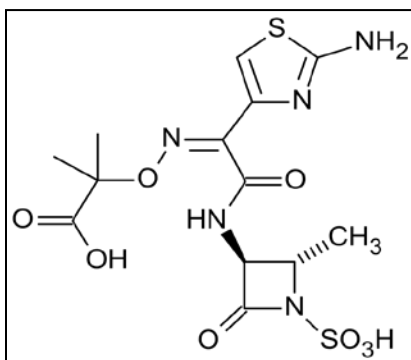
Slika 1: Kemijska struktura amikacina

nadzorom zaradi potencialne:

- \* ototoksičnosti (poškodbe kohlearnega živca in sluha ter poškodbe ravnotežnega organa), ki se kaže kot naglušnost, vrtoglavica, otrplost, mravljinčenje kože, trzanje mišic (aminoglikozidno povzročena ototoksičnost je običajno nepopravljiva).
- \* nefrotoksičnosti (poškodbe proksimalnega tubula in kopičenje amikacina v kortikalnih celicah), zaradi česar je potrebno skrbno spremljanje ledvične funkcije na začetku in med zdravljenjem [7, 8, 9, 10].

### 1.2.2. Aztreonam

Aztreonam (slika 2) je monobaktamski antibiotik, odporen na večino betalaktamaz. Deluje baktericidno z zaviranjem izgradnje bakterijske celične stene širokega spektra



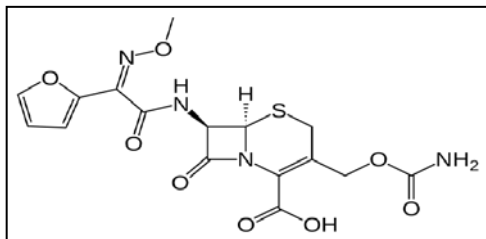
Slika 2 : Kemijska struktura aztreonama

gramnegativnih aerobnih bakterij, hkrati pa nima nobene aktivnosti proti grampozitivnim organizmom in anaerobom. Običajno se uporabi pri bolnikih, kjer aminoglikozidi niso priporočljivi zaradi ledvičnih okvar ali jim le-ti povzročajo hujše neželene učinke ter pri izoliranem gramnegativnem mikroorganizmu, ki je rezistenten na antibiotike prve izbire [9, 10, 11].

### 1.2.3. Cefuroksim v obliki natrijevega cefuroksimata in aksetilcefuroksimata

#### [cefalosporini 2. generacije]

Cefuroksim (slika 3) je cefalosporinski antibiotik druge generacije v parenteralni in peroralni obliki aplikacije, s kemijsko formulo  $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ . Ima baktericidno delovanje, saj inhibira sintezo celične stene z vezavo na penicilin vezavne proteine (PBPs), kar ima za posledico prekinitev celične stene (peptidoglikana), ki vodi do lize bakterijske celice in njene smrti. V primerjavi z cefalosporini 1. in 2. generacije je cefuroksim manj dovzeten



za razgradnjo z betalaktamazami. Za razliko od večine ostalih cefalosporinov 2. generacije, lahko cefuroksim prehaja skozi krvno-možgansko pregrado v primeru vnetja ovojnic osrednjega živčevja [12, 13, 15].

Slika 3: Kemijska struktura cefuroksima

### 1.2.4. Cefiksim, cefotaksim, ceftazidim, ceftibuten in ceftriakson [cefalosporini 3. generacije]

#### [cefalosporini 3. generacije]

Cefalosporini 3. generacije so polysintezne spojine z baktericidnim delovanjem, saj zavirajo sintezo peptidoglikana v bakterijski celični steni, s čimer posledično povzročijo smrt bakterijske celice. Glavna značilnost večine antibiotikov te skupine je velika odpornost proti betalaktamazam gramnegativnih bakterij ter zelo širok spekter delovanja, saj delujejo na skoraj vse grampozitivne bakterije, enterobakterije in imajo tudi povečano učinkovitost proti gramnegativnim bakterijam v primerjavi s cefalosporini prejšnjih generacij. Prehajajo preko krvno-možganske pregrade in so zato uporabni tudi pri meningitisu. Neželeni učinki cefalosporinov te generacije na ledvicah so manj izraženi kot pri cefalosporinih 2. generacije. Vseeno pa je potrebna večja previdnost pri hkratnem dajanju z aminoglikozidi ali drugimi nefrotoksičnimi zdravili ter pri starejših bolnikih in bolnikih z že obstoječo okvaro ledvic, kjer je možno povečanje nefrotoksičnih učinkov. Cefalosporini 3. generacije imajo tudi boljše farmakokinetične lastnosti, dobro prehajajo v tkiva in serozne tekočine, tudi v likvor [7, 10, 11, 12, 13].

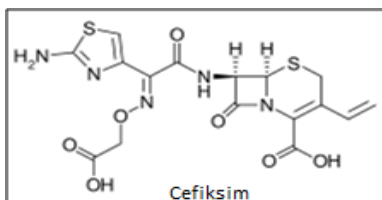
\*cefiksim (slika 4) – peroralno uporaben cefalosporin 3. generacije. Je odporen proti delovanju velikega števila bakterijskih betalaktamaz, zato je veliko mikroorganizmov, ki so zaradi vsebnosti betalaktamaz odporni proti penicilinom in nekaterim cefalosporinom, občutljivih za cefiksim. Torej ima izredno močno delovanje na gramnegativne bakterije.

\*cefotaksim (slika 5) – je najpogosteje uporabljen predstavnik cefalosporinov 3. generacije. Uporablja se pri zdravljenju okužb, ki jih pogosto povzročajo bakterije odporne proti več antibiotikom. Če je povzročitelj odporen proti penicilinskim antibiotikom in proti cefalosporinom 1. in 2. generacije, se običajno predpiše terapija s cefotaksimom.

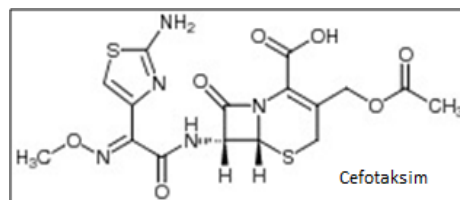
\*ceftazidim (slika 6) – v primerjavi z drugimi cefalosporini 3. generacije bolje učinkuje na *Pseudomonas aeruginosa*. Drugače ima dokaj ozek spekter protimikrobnega delovanja, ki je v glavnem omejen na aerobne gramnegativne bakterije.

\*ceftibuten (slika 7) – je peroralno uporaben cefalosporin, ki se zelo dobro absorbira iz prebavil. Deluje odlično na gramnegativne bacile in enterobakterije, ni pa učinkovit proti stafilokokom, enterokokom in *Pseudomonas spp.* Odporen je proti delovanju betalaktamaz razširjenega spektra. Uporablja se za nadaljevanje parenteralnega zdravljenja.

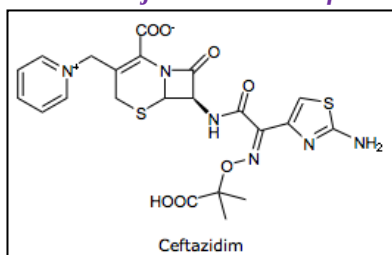
\*ceftriakson (slika 8) – po svojem antibakterijskem spektru delovanja je povsem primerljiv in zamenljiv s cefotaksimom. Pomembno je upoštevati, da je ceftriakson kontraindiciran pri nedonošenčkih do 41. tedna starosti in pri donošenih novorojenčkih, pri katerih obstaja velika verjetnost za moteno vezavo bilirubina (zlatenica). Zdravilo se ne sme mešati ali uporabljati sočasno z raztopinami, ki vsebujejo kalcij, ker lahko pride do obarjanja kalcijevega ceftriaksonata [7, 10, 11, 12, 13].



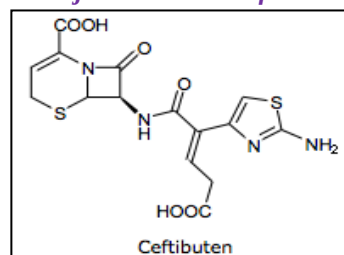
Slika 4: Kemijska struktura cefiksima



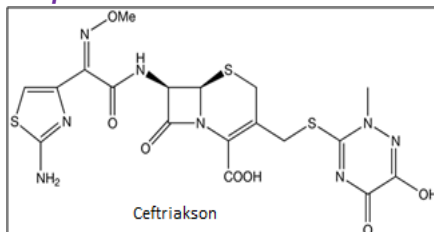
Slika 5: Kemijska struktura cefotaksima



Slika 6: Kemijska struktura ceftazidima



Slika 7: Kemijska struktura ceftibutena

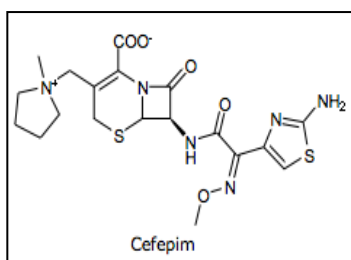


Slika 8: Kemijska struktura ceftriaksona



### 1.2.5. Cefepim [cefalosporini 4. generacije]

Cefepim (slika 9) kot predstavnik cefalosporinov 4. generacije s kemijsko formulo  $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$ , ima izredno širok spekter protibakterijskega delovanja, ki združuje spekter ceftazidima in cefotaksima. Dobro deluje na enterobakterije, prav tako ima močan učinek na pomembne patogene kot so *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* in na pogosto večino antibiotikov odporen *Streptococcus pneumoniae*. Njegova učinkovitost je posledica odpornosti proti plazmidno in kromosomsko pogojenemu delovanju betalaktamaz. Njegova posebnost je zwitterionska struktura ali struktura iona-dvojčka, kar

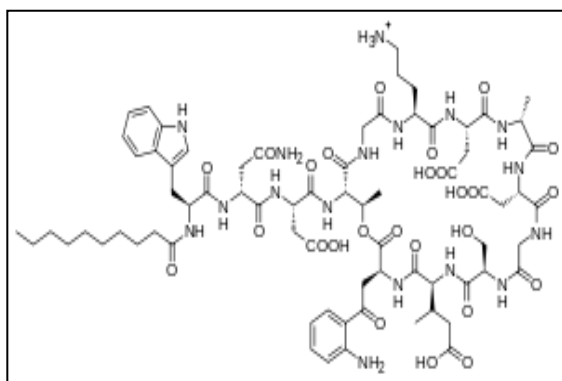


ga tudi ločuje od cefalosporinov 3. generacije. Kvarterni amin s pozitivnim nabojem in karboksilna skupina z negativnim nabojem, ki ga sestavljata, omogočata antibiotiku hitro prehajanje v periplazemski prostor gramnegativnih bakterij in s tem takojšen nastop delovanja [7, 12].

Slika 9: Kemijska struktura cefepima

### 1.2.6. Daptomicin

Daptomicin (slika 10) je ciklični lipopeptid naravnega izvora s kemijsko formulo  $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$ , ki deluje samo proti grampozitivnim bakterijam. Veže se na bakterijske



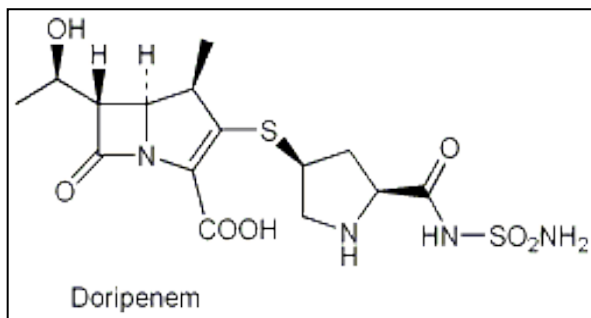
membrane rastočih celic, kar povzroči depolarizacijo in posledično je zavrtta sinteza proteinov, DNK in RNK, čigar rezultat je smrt celic. Običajno se daptomicin uporablja pri odraslih za zdravljenje infekcij kože in mehkih tkiv, za zdravljenje pljučnice pa zdravilo ni učinkovito [7, 15].

Slika 10: Kemijska struktura daptomicina

### 1.2.7. Doripenem

Doripenem (slika 11) je sintezni karbapenemski antibiotik s kemijsko formulo  $C_{15}H_{24}N_4O_6S_2$ , ki je stabilen v prisotnosti betalaktamaz in odporen proti inaktivaciji z ledvičnimi dihidropeptidazami. Ima širok spekter protimikrobnega delovanja, ki temelji na zaviranju biosinteze bakterijske celične stene in inaktivaciji več esencialnih PBP, kar posledično povzroči smrt celic. Uporablja se za zdravljenje bolnišničnih pljučnic, zapletenih intraabdominalnih okužb in zapletenih okužb sečil, ki jih povzročajo tako

grampozitivne kot gramnegativne bakterije. Pomembno je upoštevati, da sočasna uporaba

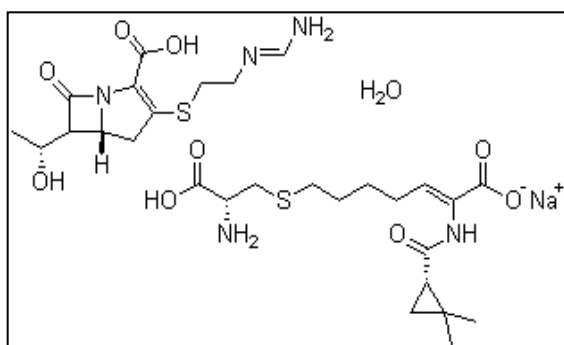


Slika 11: Kemijska struktura doripenema

doripenema in valprojske kisline ni priporočljiva, saj se koncentracija valprojske kisline v serumu pomembno zmanjša in pade pod terapevtsko območje, kar lahko povzroči nezadosten nadzor nad epileptičnimi napadi [9, 14, 15].

#### 1.2.8. Imipenem in cilastatin

Imipenem je najpogostejši predstavnik karbapenemskih antibiotikov. Kot tak je imipenem zelo nestabilen, saj ga v tubulnih celicah ledvic razkraja encim dihidropeptidaza in je zato njegova koncentracija v urinu zelo nizka. Z dodatkom cilastatina, ki ima podobno farmakokinetiko kot imipenem, so uspeli zavreti delovanje dihidropeptidaze in pridobili so baktericidno delujoč antibiotik z izredno širokim spektrom delovanja. Sočasna uporaba imipenema in cilastatina tako omogoča, da imipenem doseže terapevtsko protibakterijsko koncentracijo v urinu in plazmi. Ker je imipenem v kombinaciji s cilastatinom (slika 12) izredno učinkovit antibiotik, predstavlja alternativo za kombinirano antibiotično zdravljenje pri hudih okužbah z neznanim povzročiteljem ali pri mešanih okužbah, kjer nadomesti kombinacijo različnih antibiotikov. Da se ne bi pojavila odpornost proti imipenemu, ga uporabljamo le takrat, ko zdravljenje z drugimi antibiotiki ni uspešno.



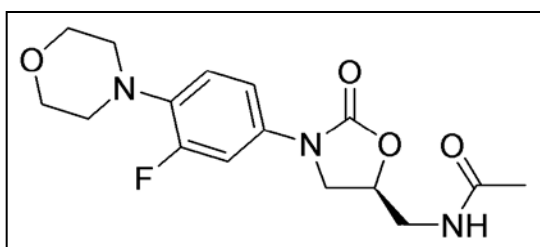
Slika 12: Kemijska struktura: imipenem-cilastatin natrijev hidrat

Pogosti neželeni učinki pri uporabi imipenema v kombinaciji s cilastatinom so razdražen želodec, bruhanje in bolečine v trebuhu. Lahko pa se pojavijo tudi toksične reakcije na centralnem živčevju (mioklonična aktivnost, stanja zmedenosti ali napadi krčev) [6, 7, 11, 12].

#### 1.2.9. Linezolid

Linezolid (slika 13) je sintetični oksazolidinski antibiotik s kemijsko formulo C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, ki deluje samo na grampozitivne aerobne in anaerobne mikroorganizme. Spekter delovanja linezolida je podoben kot pri vankomicinu, saj enako kot vankomicin

zavira bakterijsko rast vendar z drugačnim mehanizmom delovanja. Linezolid se veže na bakterijske ribosome in preprečuje tvorbo funkcionalnega iniciacijskega kompleksa 70S, ki je bistvena komponenta procesa translacije. Zaradi takšnega načina delovanja je odpornost bakterij proti tej učinkovini na srečo zelo redka. Pri dolgotrajni uporabi ima lahko linezolid hude neželene učinke. Predvsem zavira delovanja kostnega mozga, pojavlja pa se tudi mitohondrijska toksičnost, ki se kaže kot periferna nevropatija in nevropatija vidnega živca, ki je lahko nepovratna, lahko povzroča tudi kopičenje mlečne kisline oziroma laktacidozo. Linezolid je na listo rezervnih protimikrobnih učinkovin razvrščen tudi, ker

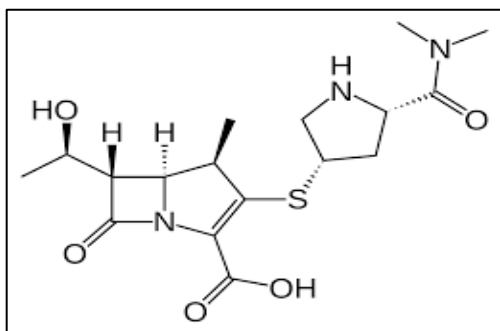


Slika 13: Kemijska struktura linezolida

gre za zelo drago zdravilo. Vendar pa je stroškovno zelo učinkovit, zaradi hitrega prehoda na peroralno zdravljenje in s tem se močno zniža število dni hospitalizacije, kar zniža skupne stroške zdravljenja [7, 9, 10, 12].

#### 1.2.10. Meropenem

Meropenem (slika 14) je podobno kot imipenem širokospektralni antibiotik, ki deluje baktericidno na enterobakterije nekoliko učinkoviteje kot imipenem, vendar pa nekoliko slabše na grampozitivne bakterije. Je rezistenten na delovanje betalaktamaz in tudi na delovanje encima dihidropeptidaze, zato dodajanje cilastatina ni potrebno. Izloča se nespremenjen skozi ledvice in ni nefrotoksičen za razliko od imipenema. Pomembno pa je upoštevati možnost toksičnih učinkov na jetra, saj lahko pride do disfunkcije jeter s



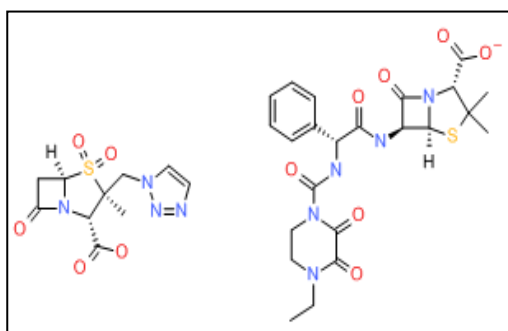
Slika 14: Kemijska struktura meropenema

holestazo in citolizo. Enako kot imipenem se predpisuje pri težkih bolnišničnih okužbah z neznanim povzročiteljem in pri neuspešnem predhodnem zdravljenju s kombinacijo antibiotikov. Ker ne povzroča nevrotoksičnih reakcij, se predpisuje tudi za zdravljenje akutnega bakterijskega meningitisa [7, 11, 12].

#### 1.2.11. Piperacilin in tazobaktam

Piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom (slika 15) je kombiniran sistemski antibiotik, ki vsebuje kombinacijo piperacilina kot antibiotika razširjenega spektra delovanja, ki deluje

baktericidno tako, da zavira sintezo celične stene, in tazobaktama kot inhibitorja številnih betalaktamaz, ki običajno povzročajo odpornost proti penicilinom in cefalosporinom. Tazobaktam se ireverzibilno veže na betalaktamaze, zato te ne morejo hidrolizirati in s tem razgraditi piperacilina. S tem tazobaktam močno razširja spekter delovanja piperacilina, saj je tako antibiotik prost in deluje na bakterije. Kot neželena učinka se pojavljata levkopenija in nevtropenija, zlasti pri bolnikih, ki dolgotrajno prejemajo omenjeno zdravilo, zato je potrebno konstantno spremljanje hematopoetskega sistema. Pri bolnikih z nizkim nivojem kalija se lahko pojavi hipokaliemija, zato je priporočeno redno spremljanje koncentracije elektrolitov. V kolikor ima bolnik okvaro ledvic, je potrebno odmerke zdravila in odmerni

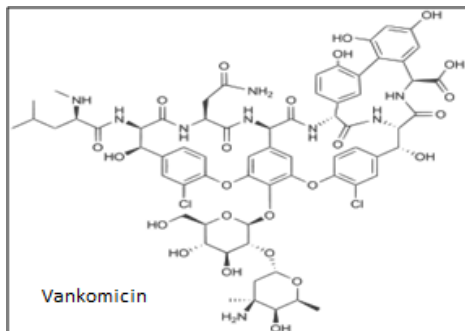


interval med odmerki prilagoditi stopnji okvare, pri bolnikih z okvaro jeter pa prilagajanje ni potrebno. Zdravilo s kombinacijo piperacilina in tazobaktama ima odličen varnostni profil in se je izkazalo kot najbolj zanesljiva možnost pri izkustvenem zdravljenju zmernih do hudih okužb pri hospitaliziranih bolnikih [7, 12, 16].

Slika 15: Kemijska struktura piperacilina in tazobaktama

#### 1.2.12. Teikoplanin, vankomicin [glikopeptidi]

Teikoplanin in vankomicin sta kemično podobna antibiotika iz skupine glikopeptidov, ki delujeta baktericidno na večino zanju občutljivih bakterij ter bakteristatično na enterokoke. Njuno delovanje je podobno delovanju betalaktamskih antibiotikov, saj zavirata sintezo bakterijske stene, vendar v drugi fazi, zato se pogosto uporabljata pri bolnikih s preobčutljivostjo na betalaktame ali pri bolnikih, ki so okuženi z mikroorganizmi odpornimi proti betalaktamom, kot sta proti metilcilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA) in proti metilcilinu odpornim *Staphylococcus species* (MRSS) [7, 11, 12].

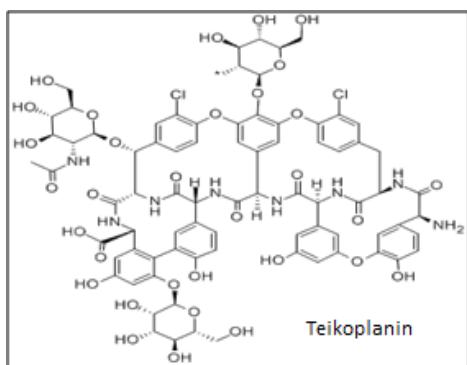


Slika 16: Kemijska struktura vankomicina

\*vankomicin (slika 16), se zaradi svojih mnogih potencialnih neželenih učinkov, uporablja le za zdravljenje resnih in smrtno nevarnih okužb z grampozitivnimi bakterijami, ki se ne odzivajo na druga, manj toksična protimikrobna zdravila. Pogost

neželen učinek vankomicina je nefrotoksičnost, ki je pretežno reverzibilna in se običajno pojavlja pri bolnikih, ki prejema tudi druge nefrotoksične učinkovine, predvsem aminoglikozide. Upoštevati je potrebno tudi ototoksičnost (škodljivost za sluh), ki se pojavlja občasno pri velikih odmerkih vankomicina, pri starostnikih in pri bolnikih z anamnezo slabšega sluha [7, 11, 12, 17].

\*teikoplanin (slika 17) se uporablja podobno kot vankomicin, pogosteje pa tudi v profilaksi. Bolje učinkuje na streptokoke, slabše pa na koagulazno negativne stafilokoke,

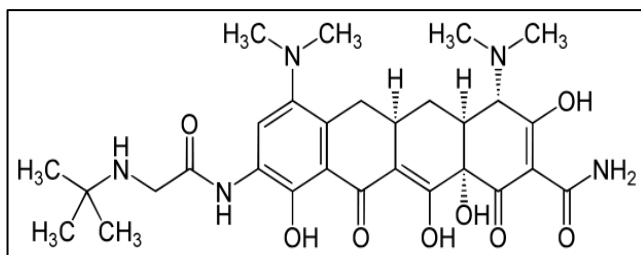


hkrati pa ima manj neželenih stranskih učinkov. Enako kot pri vankomicinu je potrebno upoštevati možno nefrotoksičnost in ototoksičnost, ki se pojavljata predvsem pri bolnikih, ki prejema teikoplanin v kombinaciji z drugimi potencialno nefrotoksičnimi ali ototoksičnimi zdravili (aminoglikozidi, ciklosporin, cisplatin,..) [7, 11, 12].

Slika 17: Kemijska struktura teikoplanina

### 1.2.13. Tigeciklin

Tigeciklin (slika 18) je prvi član glicilciklinov oziroma z glicinskim ostankom derivatiziranih tetraciklinskih antibiotikov, nove skupine protimikrobnih učinkovin. Izkazuje močno bakteriostatično delovanje na grampozitivne, gramnegativne in anaerobne bakterije, vključno z boljšo zaščito proti različnim mehanizmom razvoja odpornosti na antibiotike, ki vplivajo na druge skupine protimikrobnih učinkovin. S to učinkovino širokega spektra delovanja so se rezultati zdravljenja pri bolnikih, okuženih z večkratno odpornimi sevi, močno izboljšali. Tigeciklin se uporablja za zdravljenje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv ter zapletenih intraabdominalnih okužb. Trenutno je na voljo le za intravensko uporabo. Zdravilo ima predvidljiv farmakokinetični profil in zelo majhne možnosti za potencialne interakcije z drugimi zdravili. Bolniki ga na splošno dobro



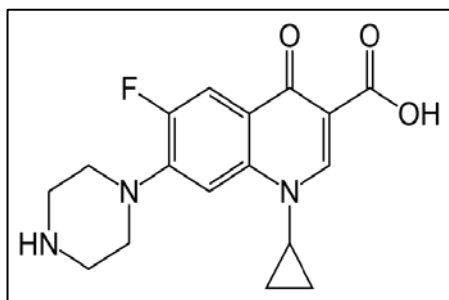
prenašajo, najpogostejši neželeni učinki pa so slabost, bruhanje, driska, lokalna reakcija in vročina. Potrebno je upoštevati, da je po svoji zgradbi tetraciklinski antibiotik, zato tudi

Slika 18: Kemijska struktura tigeciklina

povzroča enake neželene učinke kot ostali tetraciklini. Izkušenj z uporabo tigeciklina za zdravljenje okužb pri bolnikih s hudimi osnovnimi boleznimi je malo [15, 18, 19].

#### 1.2.14. Ciprofloksacin

Ciprofloksacin (slika 19) je antibiotik druge generacije fluorokinolonov s kemijsko formulo  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  in je prvi antibiotik te skupine, ki je dosegel terapevtske koncentracije tako v serumu kot v tkivih, saj odlično prodira v tkiva. Na voljo je tako v parenteralni kot tudi v peroralni obliki. Je eden izmed antibiotikov s širokim spektrom delovanja, saj deluje proti večini patogenih gramnegativnih in tudi grampozitivnih bakterijskih sevov, ki so odgovorni za abdominalne infekcije, infekcije dihal, urinarnega trakta in prebavil. Deluje baktericidno in sicer tako, da zavira bakterijska encima topoizomerazo II (DNK girazo) in topoizomerazo IV, ki sta potrebna za podvajanje,



prepisovanje, popravljanje in rekombinacijo bakterijske DNK. Potrebno je upoštevati, da se ciprofloksacina ne sme uporabljati hkrati s tizanidinom, saj pride do obsežnega povečanja koncentracije tizanidina v serumu, kar spremljata močnejši hipotenzivni in sedativni učinek [7, 12, 20].

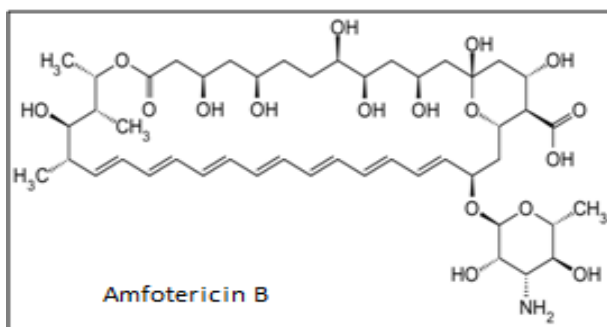
*Slika 19: Kemijska struktura ciprofloksacina*

#### 1.2.15. Amfotericin B, anidulafungin, kaspofungin, posakonazol, vorikonazol

##### [antimikotiki]

Glivične okužbe zdravimo z antimikotiki. Učinkovin, ki selektivno delujejo na glive, je malo. Njihovo uporabo omejujejo neželeni učinki, ozek antimikotični spekter, slabo prehajanje v tkiva in neobčutljivost nekaterih gliv na razpoložljive antimikotike. Neželeni učinki pri zdravljenju so razmeroma pogosti in so posledica tega, da so glive enako kot ljudje evkarionti, in zato tarča antimikotikov niso le celice gliv ampak tudi bolnikove celice. Intenzivno poteka razvoj novih antimikotikov z bolj specifičnim delovanjem na celice gliv [1].

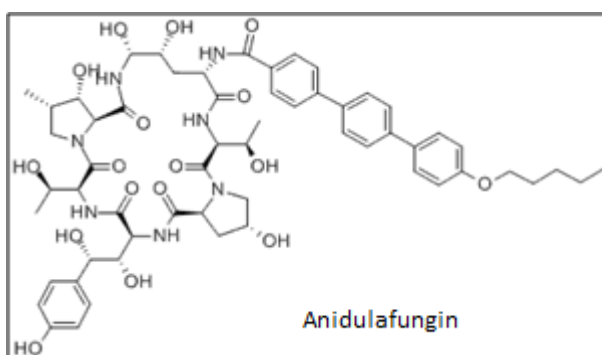
\*amfotericin B (slika 20) – je polienski antimikotik, ki se uporablja za zdravljenje sistemskih glivičnih okužb, pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom. Amfotericin B povzroča lahko tudi zelo resne neželene učinke, med drugim izzove vročino, mrzlico, hipotenzijo, anoreksijo, slabost, bruhanje, glavobol, pogosto tudi nefrotoksičnost, kjer lahko nastane celo trajna okvara ledvic. Amfotericin B je v zdravila vgrajen kot lipidni



Slika 20: Kemijska struktura amfotericina B

kompleks ali v obliki liposomov, kar se je izkazalo za precej učinkovitejše in manj toksično. Tudi bolniki ga v takšni obliki bolje prenašajo [1,12].

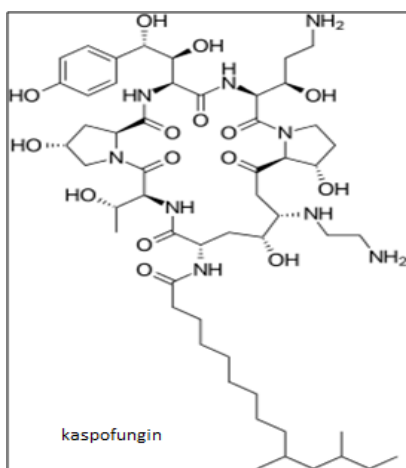
\*anidulafungin (slika 21) – je polsintezni ehinokandin, ki selektivno zavira 1,3- $\beta$ -D-glukan-sintazo, encim, ki je prisoten v celicah gliv, ne pa v celicah sesalcev. Poleg tega se



Slika 21: Kemijska struktura anidulafungina

od drugih antimikotikov razlikuje predvsem v tem, da je v telesu podvržen kemijski razgradnji do neaktivne oblike že pri fiziološki temperaturi in pH-ju. Ker se ne opira na encimsko razgradnjo v jetrih ali ledvicah, je zdravilo varno za uporabo tudi pri bolnikih s katerokoli stopnjo okvare jeter ali ledvic [1, 15, 21].

\*kaspofungin (slika 22) – je lipopeptidni antimikotik iz skupine ehinokandinov, ki deluje

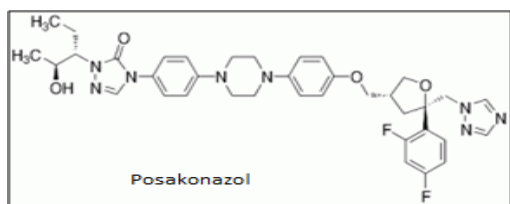


Slika 22: Kemijska struktura kaspofungina

podobno kot anidulafungin. Uporablja se za empirično zdravljenje domnevnih glivičnih okužb pri febrilnih, nevtropeničnih odraslih bolnikih in za zdravljenje invazivne aspergilioze pri odraslih bolnikih, ki so nedovzetni za zdravljenje z drugimi antimikotiki ali teh zdravil ne prenašajo. V primerjavi z amfotericinom B ima kaspofungin nizko pojavnost neželenih učinkov. Pojavljajo se predvsem slabost, bruhanje, diareja, glavobol, vročila, dispnea, itd [15, 22].

\*posakonazol (slika 23) – peroralni fungistatični antimikotik iz skupine triazolov. Njegov antimikotični učinek je posledica inhibicije encima citokroma P-51 (CYP51), ki katalizira nujno stopnjo v biosintezi ergosterola pri glivah. Azoli kot taki so učinkoviti in pogosto

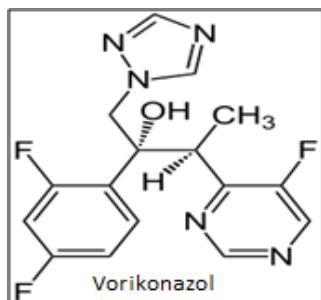




uporabljeni antimikotiki predvsem zaradi možnega peroralnega vnosa, saj dosežejo 90 % biološko uporabnost, in zaradi manjše toksičnosti v primerjavi z amfotericinom B [1, 15, 23].

*Slika 23: Kemijska struktura posakonazola*

\*vorikonazol (slika 24) – peroralni fungistatični antimikotik iz skupine triazolov.



Uporablja se za zdravljenje invazivne aspergiloze, pri čemer je učinkovitejši od amfotericina B, za zdravljenje kandidemije, kjer je enako učinkovit kot amfotericin B, vendar z manj neželenimi učinki in za empirično zdravljenje drugih glivičnih infekcij [15].

*Slika 24: Kemijska struktura vorikonazola*



## 2. NAMEN DELA

Namen raziskave bo ugotoviti način predpisovanja rezervnih protimikrobnih zdravil v UKC Ljubljana v obdobju med 1. 10. 2011 in 31. 9. 2012. V raziskavo bodo vključene vse naročilnice za rezervna protimikrobna zdravila, ki so v omenjenem obdobju prispela v lekarno UKC Ljubljana, ne glede na to, na kateri kliniki ali oddelku je bilo določeno zdravilo predpisano.

Preverili bomo, kakšno je bilo predpisovanje rezervnih protimikrobnih učinkovin glede na posamezni oddelek, določeno bakterijo, način zdravljenja, indikacijo, starost bolnika, osnovne bolezni bolnika, vrsto okužbe, odvzete kužnine in infektologa, ki je naročilo potrdil. Primerjali bomo ali je predpisovanje rezervnih protimikrobnih učinkovin ustrezno sledilo smernicam. Ugotoviti želimo čas trajanja terapije, število protimikrobnih zdravil pri posameznem bolniku in število menjav protimikrobne terapije pri prehodu iz izkustvenega na usmerjeno zdravljenje. Zanimalo nas bo tudi, v koliko primerih je bila zavedena osnovna bolezen; pri usmerjenem zdravljenju pa nas bo zanimala kužnina, iz katere je bil osamljen mikroorganizem.

Osredotočili se bomo tudi na manjkajoče podatke na naročilnicah in na napake, ki so se morebiti pojavljale pri predpisovanju protimikrobnih zdravil. Ugotavljali bomo vzroke, zakaj do takšnih napak prihaja in ob tem poiskali rešitve, kako bi le te odpravili, ter razmišljali, kako bi tehnično izpopolnili naročilnico za naročanje protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem in s tem izboljšali sistem naročanja in sledljivost porabe rezervnih protimikrobnih zdravil v UKC Ljubljana.

### 3. MATERIALI IN METODE DELA

#### 3.1. PREDSTAVITEV KLINIČNEGA OKOLJA

Podatke za statistično vrednotenje smo pridobili iz realnega kliničnega okolja UKC Ljubljana. Analizirali in statistično ovrednotili smo 9.854 naročilnic na katerih je bilo predpisanih 10.742 protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem za 4.053 bolnikov, ki so bili v UKC Ljubljana hospitalizirani med 1. 10. 2011 in 31. 9. 2012.

Podatke za analizo smo pridobili iz naročilnic za protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem, ki jih hranijo v lekarni UKC Ljubljana. Farmacevti v lekarni vse podatke, pridobljene iz naročilnic sproti vnašajo v elektronski program, iz katerega smo celotno bazo podatkov izvozili v Excel-ovo tabelo za boljšo preglednost in lažjo statistično obdelavo. S tem smo pridobili informacije o kliničnem oddelku, osebne podatke bolnika, diagnoze, osnovne bolezni oziroma stanja bolnika, kraj pridobitve okužbe, način zdravljenja, vrsto odvzete kužnine, izoliran mikroorganizem, naročena protimikrobna zdravila, ime in priimek lečečega zdravnika in infektologa.

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 smo imeli z različnimi diagnozami in raznimi povzročitelji okužb.

#### 3.2. ANALIZA ZBRANIH PODATKOV

V elektronskem sistemu lekarne UKC Ljubljana smo poiskali informacije o naročilnicah za protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem, izdane v pregledovanem obdobju. Vse podatke smo nato izvozili in nadaljevali s preučevanjem podatkov zgolj v Excelovi tabeli.

##### 3.2.1. Podatki, ki smo jih pridobili

Naročilnica za protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem je uradni dokument, ki mora pred izdajo zdravila vsebovati vse zahtevane podatke. Pridobljeni podatki za posameznega bolnika so:

**a) Demografski podatki:**

- Spol
- Starost

**b) Podatki o porabi protimikrobnih zdravil:**

- Klinični oddelek, ki zdravilo naroča
- Stroškovno mesto
- Žig klinike
- Zdravilna učinkovina (ena učinkovina ali kombinacije dveh/treh protimikrobnih učinkovin)
- Odmerjanje (jakost in režim odmerjanja)
- Način aplikacije
- Trajanje zdravljenja
- Morebitna prilagoditev odmerka zaradi okvare jeter ali ledvic

**c) Podatki o načinu zdravljenja**

- Dejavniki, ki otežujejo zdravljenje (spremljajoče bolezni oziroma stanja)
- Vrsta kužnine, odvzete pred uvedbo protimikrobnega zdravljenja
- Namen zdravljenja (izkustveno zdravljenje, usmerjeno zdravljenje ter kirurška ali medicinska profilaksa)
- Morebitne alergije na antibiotike
- Dosedanje protimikrobno zdravljenje

**d) Podatki o protimikrobni terapiji**

- Diagnoza, zaradi katere bolnik prejme protimikrobno zdravilo
- Okolje pridobitve okužbe (bolnišnična ali doma pridobljena okužba ter okužba po kirurškem posegu)

**e) Podatki o povzročiteljih**

- mikroorganizem, ki je bil osamljen iz odvzete kužnine ter njegova morebitna odpornost proti antibiotikom

**f) Podatki o zdravniku**

- Ime in priimek ter podpis lečečega zdravnika
- Ime in priimek ter podpis infektologa, ki je zdravilo odobril, v kolikor je ta podatek potreben

### 3.3. STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV

Podatke smo obdelali s pomočjo programa Microsoft Office Excel 2010. Analizirali smo jih z metodami opisne statistike, kjer smo uporabili numerični in grafični pristop. V

statistično analizo smo zajeli protimikrobna zdravila združena po učinkovinah, saj zaščitena imena zdravil, ki vsebujejo te učinkovine za našo raziskavo niso relevantna.

### 3.3.1. Demografski podatki

Naročilnice za protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem so bile predpisane za 4053 bolnikov, od tega za dva bolnika ni bilo mogoče ugotoviti spola niti datuma rojstva, ki je bil zaveden kot 1. 1. 1900, zato smo v nadaljnjo analizo vzeli 4051 bolnikov. Nekateri od teh bolnikov so protimikrobno zdravilo na naročilnico prejeli večkrat, vendar bolnik ob vsakem sprejemu v bolnišnico pridobi matično številko in za nas je ena matična številka pomenila enega bolnika. Razen v primeru, če je bil bolnik hospitaliziran dlje časa in je prejemal v velikem časovnem razmiku dva povsem različna antibiotika ali antimikotika na naročilnico za povsem drugačno indikacijo, takrat smo ga obravnavali kot dva različna primera, kljub temu da je imel enako matično številko.

Pri analizi smo operirali izključno z matičnimi številkami bolnikov in ne z imeni in priimki. S tem je bila zavarovana zaupnost osebnih podatkov, saj smo zakrili identiteto bolnikov, ki so bili vključeni v raziskavo.

### 3.3.2. Podatki o porabi protimikrobnih zdravil

#### 3.3.2.1. Poraba protimikrobnih zdravil po klinikah

Protimikrobna zdravila so naročale različne klinike, podatki o klinikah pa na naročilnicah sledijo Šifrantu stroškovnih mest in organizacijskih enot v UKC Ljubljana [24] zato smo za boljšo preglednost združili skupaj vse oddelke, ki spadajo k določenim klinikam.

#### **Klinike, ki so se pojavljale na naročilnicah:**

- |                                                                |                        |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|
| - interna klinika                                              | - negovalna bolnišnica |
| - kirurška klinika                                             | - očna klinika         |
| - klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja           | - ortopedska klinika   |
| - dermatovenerološka klinika                                   | - ginekološka klinika  |
| - klinika za nuklearno medicino                                | - pediatrična klinika  |
| - klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo |                        |
| - nevrološka klinika                                           |                        |

### *3.3.2.2. Odmerjanje protimikrobnih zdravil*

Vsako bolnik je imel za vsako izdano zdravilo na naročilnici zavedeno odmerjanje zdravila, torej enkratni odmerek in število dnevnih odmerkov zdravila, ki jih bolnik prejme. Da smo pridobili povprečje enkratnega odmerka pri vseh bolnikih, ki so določeno zdravilo prejeli, smo sešteli vse enkratne odmerke in jih delili s številom naročilnic, ki so imele predpisano to zdravilo. Enako smo potem sešteli tudi število dnevnih odmerkov in ga delili s celokupnim številom dni, ko so bolniki to zdravilo prejeli, da smo pridobili povprečno število dnevnih odmerkov. Zanimal pa nas je tudi povprečni celokupni dnevni odmerek, ki smo ga izračunali tako, da smo pomnožili povprečni enkratni odmerek s povprečnim številom odmerkov na dan.

### **3.3.3. Podatki o načinu zdravljenja**

#### *3.3.3.1 Namen zdravljenja*

Pogosto pri oznaki namena (izkustveno, usmerjeno zdravljenje, kirurška ali medicinska profilaksa) uporabe protimikrobnih zdravil na naročilnici pride do podvajanja podatkov. To pomeni, da je hkrati označen odvzem kužnine pri uvedbi izkustvenega zdravljenja in profilaksa ali pa je označen odvzem kužnine tako pri izkustvenem kot pri usmerjenem zdravljenju, lahko pa tudi ni označenega ničesar. Zato smo ločeno obravnavali:

- naročilnice z zavedeno kirurško/medicinsko profilakso ne glede na to ali je ob tem bilo navedeno tudi, da bila odvzeta kužnina ali izoliran mikroorganizem pri rubriki izkustvenega oz. usmerjenega zdravljenja,
- naročilnice z izoliranim mikroorganizmom smo obravnavali, kot da gre za usmerjeno zdravljenje ne glede na to, ali je bilo poleg tega na naročilnici označeno še kaj,
- naročilnice z označenim odvzemom kužnine pred uvedbo izkustvenega zdravljenja in naročilnice brez odvzema kužnine smo smatrali, kot da gre za izkustveno zdravljenje. Ob tem vseeno ostaja dvom, da je na naročilnicah, kjer ni bilo označenega podatka o namenu uporabe, šlo za nepopolno izpolnjene naročilnice, vendar tega ne moremo vedeti.

### **3.3.4. Podatki o protimikrobni terapiji**

#### *3.3.4.1 Diagnoza*

Zdravniki so lahko na naročilnici označili 17 različnih diagnoz, zaradi katerih je bolnik prejel protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem. Ena izmed možnosti, ki so jo lahko označevali je tudi »drugo«, kamor so potem vpisali, za katero diagnozo je šlo. Vendar se pojavlja velik problem nečitljivosti, ko farmacevt v lekarni diagnoze ni znal

razbrati in zato je vnesel v sistem, da gre za neznano diagnozo in s tem se izgubi del podatkov. Prav tako so zdravniki večkrat med diagnozo »drugo« vpisali eno izmed diagnoz, ki se nahaja tudi na seznamu. Takšne diagnoze smo združili, da smo pridobili čim bolj natančne podatke. Izmed vseh 9854 naročilnic ki smo jih pregledali, dve naročilnici nista imeli zavedene diagnoze, zato smo ju izpustili iz nadaljnje obravnave.

#### *3.3.4.2 Diagnoza glede na okolje pridobitve infekcije*

Za vsako diagnozo posebej smo pregledali, katera protimikrobna zdravila so se predpisovala, saj smo tako ugotavljali, ali je bilo predpisovanje v skladu s smernicami. Pri vseh diagnozah se po smernicah predpisovanje razlikuje glede na okolje pridobitve infekcije, torej ali je šlo za bolnišnično okužbo ali za doma pridobljeno okužbo, zato smo tudi pregled predpisovanja protimikrobnih zdravil razdelili v ti dve kategoriji.

#### *3.3.5. Podatki o povzročiteljih*

Na naročilnicah, ki so bile predpisane na podlagi usmerjenega zdravljenja, je bil poleg vrste odvzete kužnine označen tudi mikroorganizem, ki je bil osamljen iz le-te. Pogosto je bil izoliran več kot le en mikroorganizem, zato smo v nadaljnjo analizo vzeli le 2214 naročilnic, ki so imele označenega samo enega povzročitelja. Tako smo lahko pridobili relevantne rezultate za ugotavljanje, ali je bilo predpisovanje protimikrobnih zdravil v skladu s smernicami. V nadaljevanju se je še izkazalo, da je bilo treba izpustiti tudi tiste naročilnice, ki so imele hkrati predpisana dva ali tri zdravila, da smo pridobili realno sliko.

#### *3.3.6. Podatki o zdravniku*

Na naročilnici morajo biti navedeni ime in priimek ter podpis lečečega zdravnika, ki je protimikrobno zdravilo z omejenim predpisovanjem predpisal, vendar so v Excelov program vnesene le šifre zdravnikov, ki so zdravilo predpisali, zato dostopa do imen in priimkov lečečih zdravnikov nismo imeli. Poleg tega mora v večini primerov naročilnico odobriti še infektolog in takrat so na naročilnici zavedeni tudi ime in priimek ter podpis infektologa.

Na naročilnicah je bilo podpisanih 30 različnih infektologov, vendar so le-ti predpisali zelo različno število naročilnic. V nadaljnjo analizo smo vzeli samo 5 infektologov, ki so naročilnice podpisovali najbolj pogosto, torej vsaj 500 naročilnic ali več. Zaradi varovanja osebnih podatkov pa v rezultate analize nismo vključili imen in priimkov infektologov, pač pa smo jih označili le s črkami A, B, C, D, E.

## 4. REZULTATI IN RAZPRAVA

### 4.1 DEMOGRAFSKI PODATKI

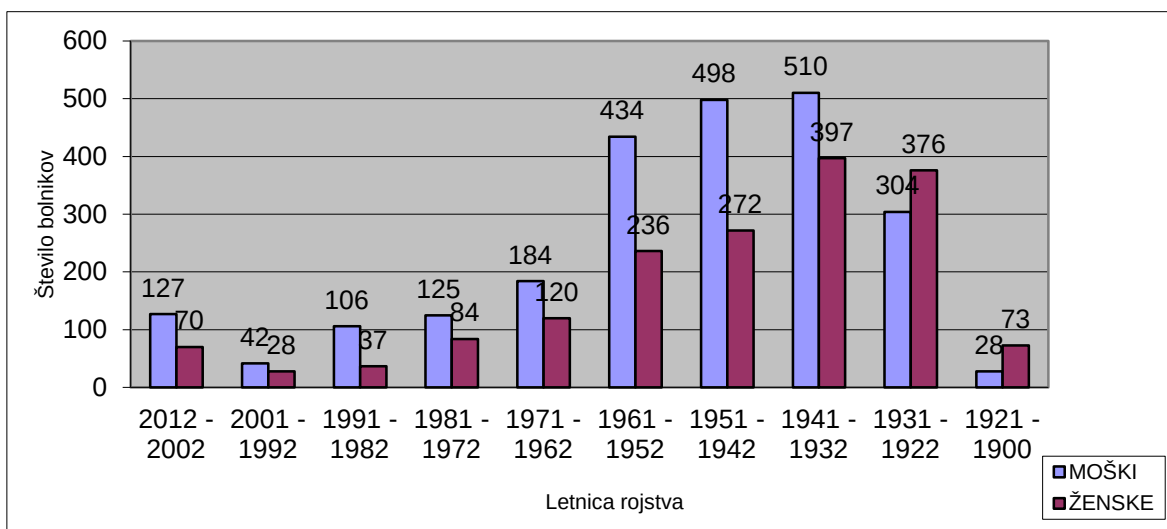
#### 4.1.1. Spol

V povprečju je bilo med bolniki več moških (58,21 %) kot žensk (41,79 %), trend pa se obrne pri ljudeh starejših od 80 let. Razlog gre verjetno iskati v daljši življenjski dobi žensk, kajti statistični urad Slovenije navaja, da v celotni populaciji Slovencev v starosti nad 80 let pride približno 275 žensk na 100 moških [25].

#### 4.1.2. Starost

V zajetem obdobju od 1. 10. 2011 do 31. 9. 2012, v katerem smo pregledovali naročilnice, Pediatrična klinika še ni imela uvedenega enakega sistema naročanja rezervnih protimikrobnih učinkovin kot ostale klinike, zato velik delež pediatrične populacije v tej analizi ni bil zajet, saj nismo imeli dostopa do teh podatkov.

Vseh 4.051 bolnikov, ki so prejeli protimikrobne učinkovine z omejenim predpisovanjem, smo glede na njihovo starost razdelili v razrede z 10 letnim razmikom (slika 25). Največ protimikrobnih zdravil je bilo predpisanih bolnikom v starosti od 51 do 90 let, kar 74,72 %, najmanj pa je bilo protimikrobnih učinkovin predpisanih bolnikom v starosti od 11 do 20 let (1,73 %) in v starosti od 91 do 112 let (2,49 %). Povprečna starost bolnikov je bila 61,79 let, torej je bil delež starejših, ki so prejeli protimikrobno zdravljenje precej večji kot delež mlajših. Kar 77,22 % bolnikov je bilo starejših od 50 let in le 22,78 % bolnikov je bilo mlajših od 50 let.

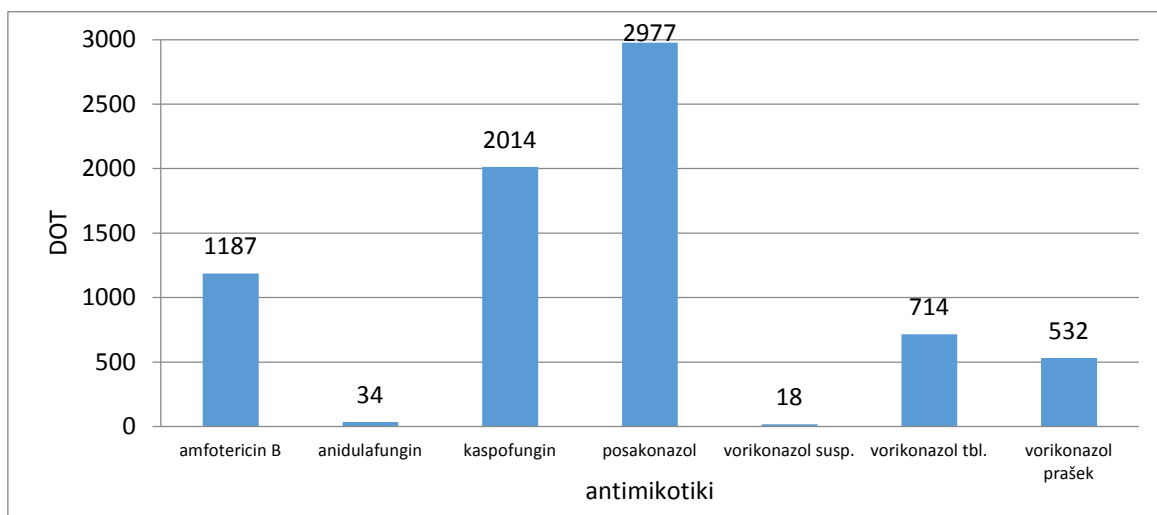


Slika 25: Poraba rezervnih protimikrobnih učinkovin glede na spol in letnico rojstva bolnikov

#### 4.2. PORABA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL

Povsem neodvisno od števila bolnikov in predpisanih naročilnic, torej ne glede na to, komu in kolikokrat je bilo neko protimikrobno zdravilo iz rezervne liste predpisano, nas je zanimalo, koliko dni so vsi bolniki skupaj v zajetem obdobju od 1. 10. 2011 do 31. 9. 2012 prejeli protimikrobna zdravila iz rezervne liste v UKC Ljubljana. Za definiranje merila porabe antibiotikov se v svetu uporablja metoda DOT (dnevi zdravljenja bolnika), ki predstavljajo število dni, ko je bolnik prejel antibiotično terapijo in predpostavlja, da je bilo odmerjanje predpisanih antibiotikov ustrezno, ter hkrati upošteva vse antibiotike, ne glede na število antibiotikov, ki so jih bolniki prejeli dnevno [26]. Podatke je možno predstaviti tudi v obliki DDD/100 BOD (definiran dnevni odmerek na 100 bolnišnično oskrbnih dni), kakor jih vsako leto objavi nacionalna komisija za smiselno porabo antibiotikov v Sloveniji [27], vendar so podatki o DDD/100 BOD točni le ob predpostavki, da je predpisani odmerek antibiotikov enak DDD, kar pa izključuje pediatrično populacijo, za katero je priporočljivo uporabljati DOT namesto DDD, kadar je to le možno [28].

Vsega skupaj so bolniki v UKC Ljubljana v enem letu kar 58.441 dni prejeli eno izmed protimikrobnih zdravil iz rezervne liste. Po internih podatkih UKC Ljubljana je bilo v letu 2012 hospitaliziranih 101.631 bolnikov, ki so v bolnišnici ležali v povprečju 5,6 dni, kar pomeni 568.530 BOD v UKC Ljubljana. Torej kar 9,73 % vseh BOD so bolniki prejeli protimikrobna zdravila iz rezervne liste. Primerjalno med antimikotiki in antibiotiki je ogromna razlika, kajti le 7.476 dni so prejeli enega izmed antimikotikov na rezervni listi (slika 26) in kar 50.965 dni so prejeli enega izmed antibiotikov na rezervni listi.

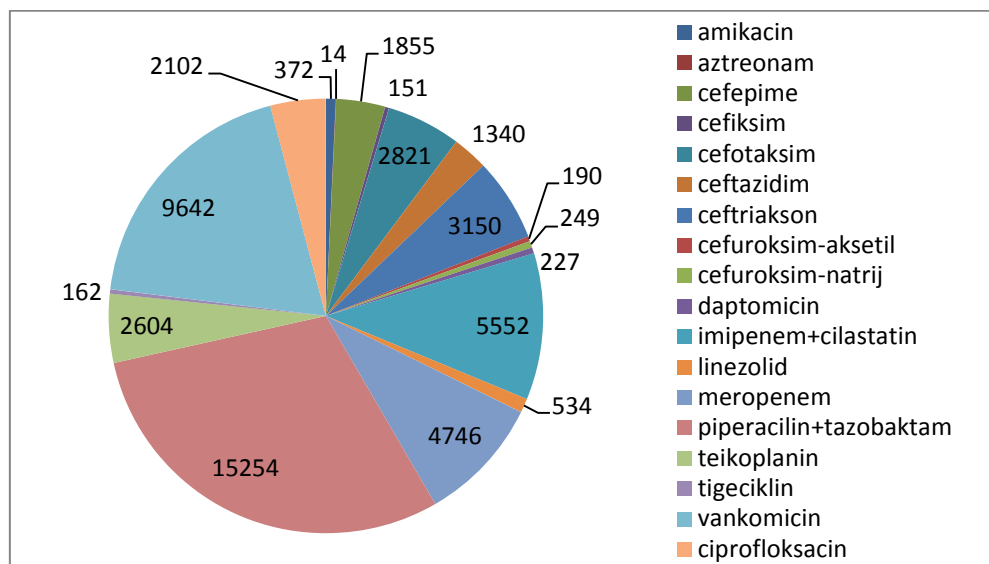


*Slika 26: DOT za posamezne antimikotike z rezervne liste UKC Ljubljana*



Od antimikotikov na rezervni listi so največ dni – 2.977 (39,82 %) bolniki prejeli peroralno suspenzijo posakonazola (Noxafil), najmanj dni – 18 (0,24 %) pa vorikonazol prašek za peroralno suspenzijo.

Pri predpisovanju antibiotikov smo zaradi boljše preglednosti predpisovanja med seboj združili antibiotike različnih jakosti in farmacevtskih oblik ter jih predstavili le na podlagi učinkovine, ki je bila predpisana bolnikom (slika 27). Najpogosteje predpisan antibiotik iz rezervne liste protimikrobnih učinkovin v UKC Ljubljana je bil piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom, ki so ga bolniki prejeli kar 15.254 dni (29,93 %), precej bolj pogosto pa je bil predpisan v večji jakosti torej 4 g/0,5 g in veliko redkeje v manjši jakosti torej 2 g/0,25 g. Naslednji antibiotik po številu predpisanih dni je vankomicin, ki so ga bolniki prejeli 9.642 dni (18,92 %), zdravniki pa so ga veliko pogosteje predpisovali v večji jakosti torej 1 g in veliko redkeje v manjši jakosti torej 500 mg. Tretja skupina najpogosteje predpisanih protimikrobnih učinkovin so karbapenemski antibiotiki druge generacije, kamor sodita tudi meropenem in imipenem [12]. Meropenem je bil predpisan bolnikom 4.746 dni (9,31 %), imipenem v kombinaciji s cilastatinom pa 5.552 dni (10,89 %), torej skupaj kar 10.298 dni (20,21 %). Po pogostosti predpisovanja pa nato sledijo cefalosporini tretje generacije, kot sta cefotaksim, bolnikom predpisan 2.821 dni (5,54 %), in ceftriakson, bolnikom predpisan 3.150 dni (6,18 %).



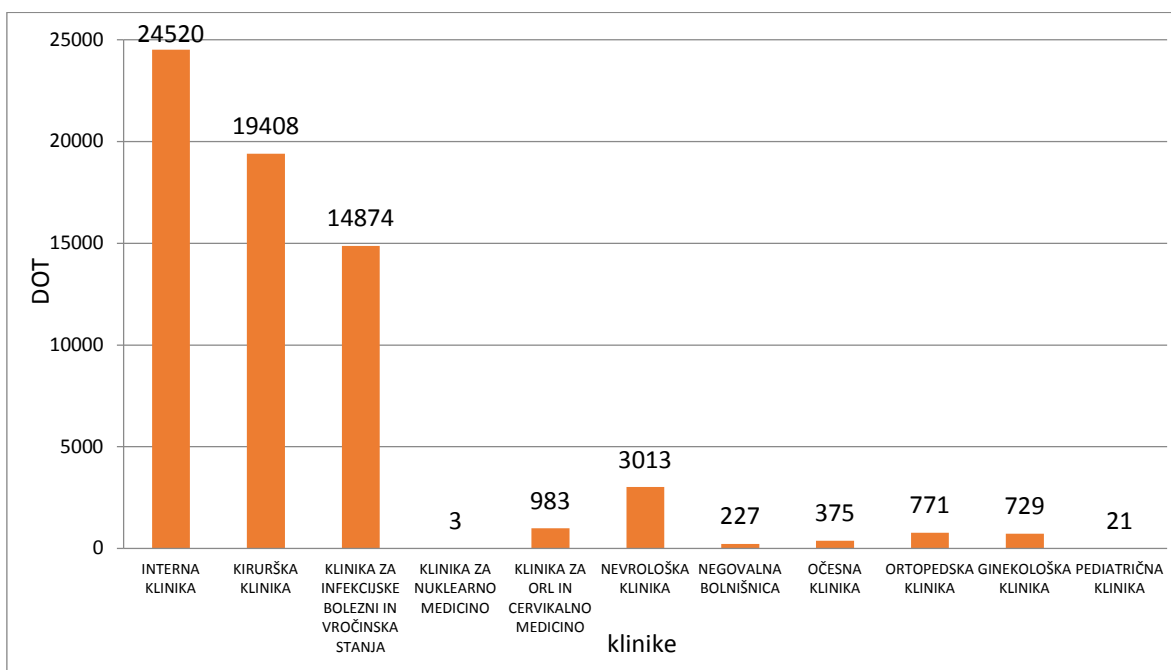
Slika 27: DOT za posamezne antibiotike z rezervne liste UKC Ljubljana

Najmanjkrat so zdravniki bolnikom predpisali antibiotike z učinkovinami aztreonam (14 dni ali 0,03 %), cefiksim (151 dni ali 0,30 %) in tigeciklin (162 dni ali 0,32%). Medtem

zdravniki niti enkrat niso predpisali amikacina v jakosti 100 mg/2 ml, ceftibutena za peroralno aplikacijo v obliki 500 mg filmsko obloženih tablet in v obliki zrnca za peroralno suspenzijo, doripenema 500 mg praška za raztopino za infundiranje, kloramfenikola 1 g praška za raztopino za injiciranje ali infundiranje, prav tako pa nikoli niso predpisali tobramicina 80 mg/2 ml raztopine za inj./inf. in inhalacijo.

#### 4.2.1. Poraba protimikrobnih zdravil po klinikah

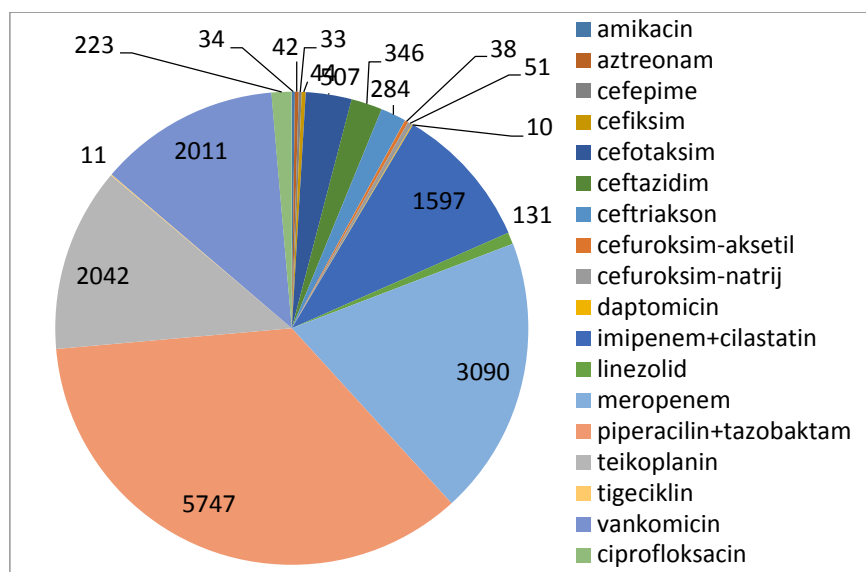
Pri nadaljnjem pregledu količinskih podatkov smo se osredotočili na antibiotike iz liste rezervnih protimikrobnih učinkovin in na tri klinike upoštevaje vse pripadajoče oddelke [24], kjer so v enem letu predpisali največje število le-teh, pri čemer smo upoštevali le DOT, torej število dni ko so jih bolniki prejeli (slika 28).



Slika 28: DOT za posamezne antibiotike z rezervne liste razdeljeno po klinikah

##### 4.2.1.1. Interna klinika

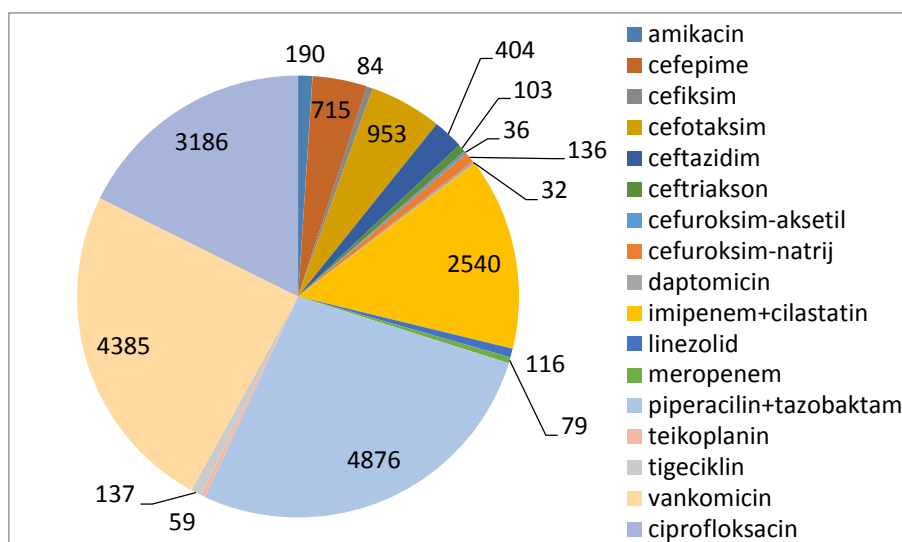
Na interni kliniki, kjer se predpiše največ antibiotikov iz rezervne liste v UKC Ljubljana (slika 29), so zdravniki najpogosteje predpisovali piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom, in sicer 5.747 dni (35,39 %), precej pogosteje v večji jakosti torej 4 g/0,5 g ter meropenem (3.090 dni ali 16,21 %). V približno enakem deležu so predpisovali še teikoplanin (2.042 dni ali 12,57 %) in vankomicin (2.011 dni ali 12,38 %). Najmanjkrat so zdravniki na interni kliniki predpisali daptomicin (le 10 dni ali 0,06 %) in tigeciklin (le 11 dni ali 0,07 %), nekatere antibiotike pa so predpisovali le v določenih farmacevtskih oblikah in jakostih.



Slika 29: DOT za posamezne antibiotike z rezervne liste, predpisane na interni kliniki

#### 4.2.1.2. Kirurška klinika

Na kirurški kliniki (slika 30) so bolniki, enako kot na interni kliniki, največ, kar 4.876 dni (27,09 %) prejeli piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom, veliko pogosteje v večji jakosti torej 4 g/0,5 g, drugi najpogosteje predpisovan antibiotik iz rezervne liste pa je bil vankomicin, veliko pogosteje v večji jakosti torej 1 g, ki so ga bolniki prejeli 4.385 dni (24,36 %). Meropenem in teikoplanin, ki sta bila med najpogosteje predpisanimi antibiotiki na interni kliniki, pa sta tukaj predpisana podpovprečno. V zelo velikih deležih so bolniki prejeli še ciprofloksacin (3.186 dni ali 17,70 %) in imipenem v kombinaciji s cilastatinom (2.540 dni ali 14,11 %).

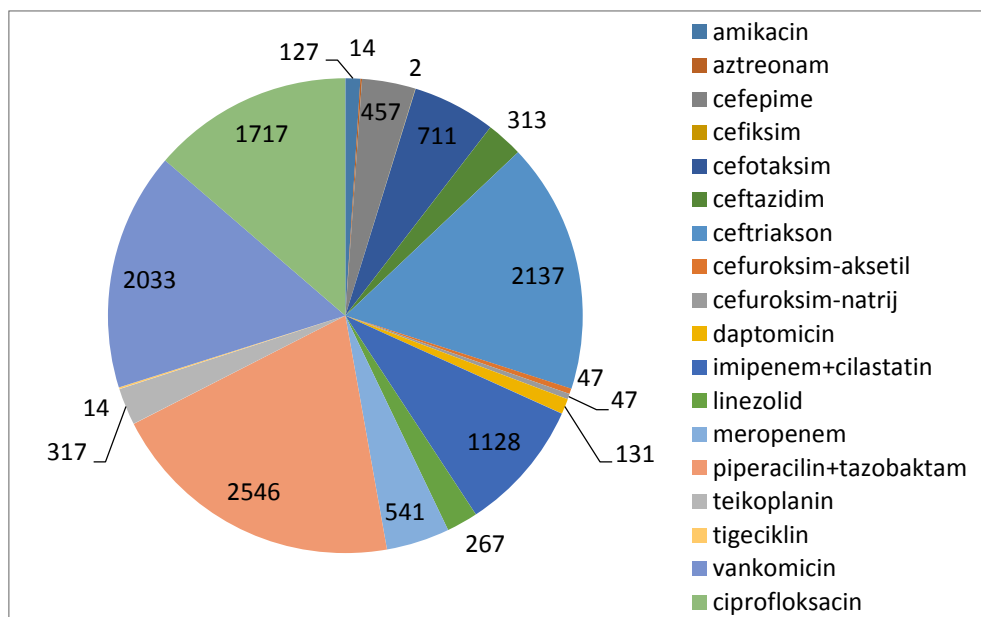


Slika 30: DOT za posamezne antibiotike z rezervne liste, predpisane na kirurški kliniki

Najmanj dni so bolniki na kirurški kliniki prejeli cefuroksim v obliki aksetilcefuroksimata (le 36 dni ali 0,20 %) in daptomicin (le 32 dni ali 0,18 %). Nikoli pa zdravniki na kirurški kliniki niso predpisali aztreonama in nekaterih drugih antibiotikov v določenih farmacevtskih oblikah in jakostih.

#### 4.2.1.3. Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja

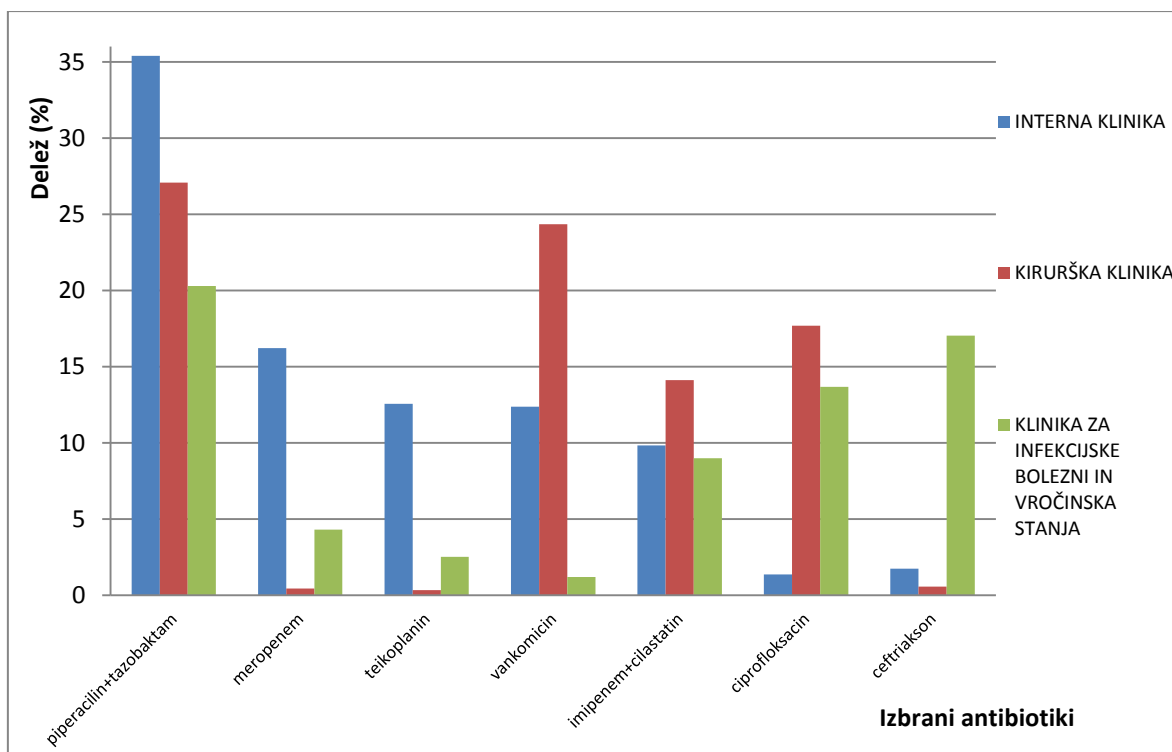
Na kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja (slika 31) so bolniki, enako kot na kirurški in interni kliniki, največ dni prejeli piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom, vsega skupaj kar 2.546 dni ali 20,29 %, pogosteje v večji jakosti torej 4 g/0,5 g. Kot drugi najpogosteje predpisani antibiotik iz rezervne liste pa se na kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja bolnikom predpisuje ceftriakson, večinoma v jakosti 2g, ki so ga bolniki prejeli 2.137 dni (17,03 %). Nato pa si po številu predpisanih dni sledijo vankomicin (2.033 dni ali 16,20 %), ciprofloksacin (1.717 dni ali 13,68 %), imipenem v kombinaciji s cilastatinom (1.128 dni ali 8,99 %) itd. Najmanj dni so bolniki na kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja prejeli cefiksime (2 dni ali 0,02 %) ter aztreonam in tigeciklin, oba le 14 dni (0,11 %).



**Slika 31: DOT za posamezne antibiotike z rezervne liste, predpisane na kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja**

Na sliki 32 opazimo, da med klinikami ni razlik na prvem mestu v DOT za posamezne antibiotike z rezervne liste, kajti piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom je povsod najpogosteje predpisan antibiotik. Dokaj konstantno je še predpisovanje imipenema v

kombinaciji s cilastatinom, torej oba antibiotika, ki sta najbolj širokispektralna med vsemi antibiotiki na rezervni listi. Pri ostalih antibiotikih pa so precejšnje razlike v predpisovanju. Medtem ko na kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja vankomicina skoraj ne predpisujejo, je le-ta skoraj enako pogosto predpisan kot piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom na kirurški kliniki. Pogosto njegova empirična uporaba ni upravičena, kajti namenjen je predvsem zdravljenju MRSA okužb, česar se očitno najboljše zavedajo prav na kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja. Ceftriakson je na kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja med najpogostejše predpisanimi, saj s tem antibiotikom zdravijo predvsem boreliozo, ki je drugje ne obravnavajo, zato je na ostalih klinikah predpisovanje ceftriaksona zanemarljivo. Zavedamo se, da gredo razlike med predpisovanjem različnih protimikrobnih zdravil predvsem na račun specifične uporabe zdravil na posameznih klinikah.

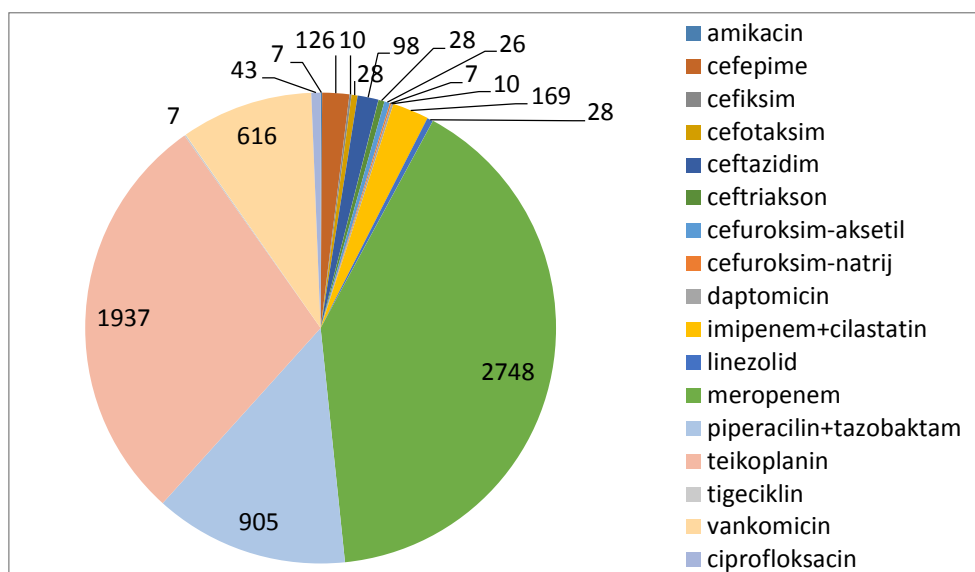


*Slika 32: Primerjava predpisovanja izbranih antibiotikov med različnimi klinikami*

#### *4.2.1.4. Interna klinika – klinični oddelek za hematologijo*

Ugotovili smo, da se določene bolezni, kot sta nevtropenija in rak krvotvornih organov zdravijo večinoma le na kliničnem oddelku za hematologijo, ki spada pod interno kliniko in hkrati se na tem oddelku predpisujejo specifična protimikrobna zdravila iz rezervne liste, zato smo ta oddelek bolj podrobno pogledali.

Na kliničnem oddelku za hematologijo (slika 33) so bolniki prejeli enega izmed antibiotikov z rezervne liste 6.793 dni. Daleč najpogosteje predpisan antibiotik je bil meropenem, ki so ga bolniki prejeli 2.748 dni (40,45 %), kar je skoraj polovica vseh predpisanih antibiotikov z rezervne liste na tej kliniki. To veliko predpisovanje meropenema je tudi glavni razlog, zakaj je v skoraj 25 % kliničnih primerov okužb z *Pseudomonas aeruginosa* odpornih na zdravljenje z meropenemom. Nato po predpisovanju sledijo teikoplanin, ki so ga bolniki prejeli 1.937 dni (28,51 %), piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom, ki so ga prejeli 905 dni (13,32 %) ter vankomicin, ki so ga prejeli 616 dni (9,07 %). Vse ostale antibiotike iz rezervne liste so zdravniki na kliničnem oddelku za hematologijo predpisovali zelo redko oziroma mnogih iz liste sploh niso nikoli predpisali. Omenjeni klinični oddelek tudi odstopa od ostalih po tem, da pri predpisovanju protimikrobnih učinkovin z rezervne liste po internem dogovoru posvet z infektologom ni potreben. Na kliničnem oddelku za hematologijo je bilo predpisanih 1.921 naročilnic izmed teh pa je na kar 1.902 naročilnicah (99,01 %) zavedeno, da ni bilo posveta z infektologom.



Slika 33: DOT za posamezne antibiotike z rezervne liste, predpisane na interni kliniki, na kliničnem oddelku za hematologijo

#### 4.2.2. Odmerjanje antibiotikov iz rezervne liste

Glede na predpisano odmerjanje protimikrobnih učinkovin z rezervne liste in na trajanje zdravljenja smo preverili ali v povprečju enkratni odmerki in dnevni odmerki, ki so jih prejeli bolniki, ne presegajo najvišjih dovoljenih odmerkov oziroma ali ustrezajo definiranemu dnevnemu odmerku (DDD). Torej uporabili smo še drugo metodo za

definiranje merila porabe antibiotikov, ki je v svetu široko sprejeta – DDD, ki predstavlja povprečni dnevni odmerek pri standardnem bolniku in hkrati predpostavlja, da so bolniki in bolnice homogeni subjekti [26]. Poleg tega smo preverili še koliko dnevni odmerki so bolniki v povprečju prejeli.

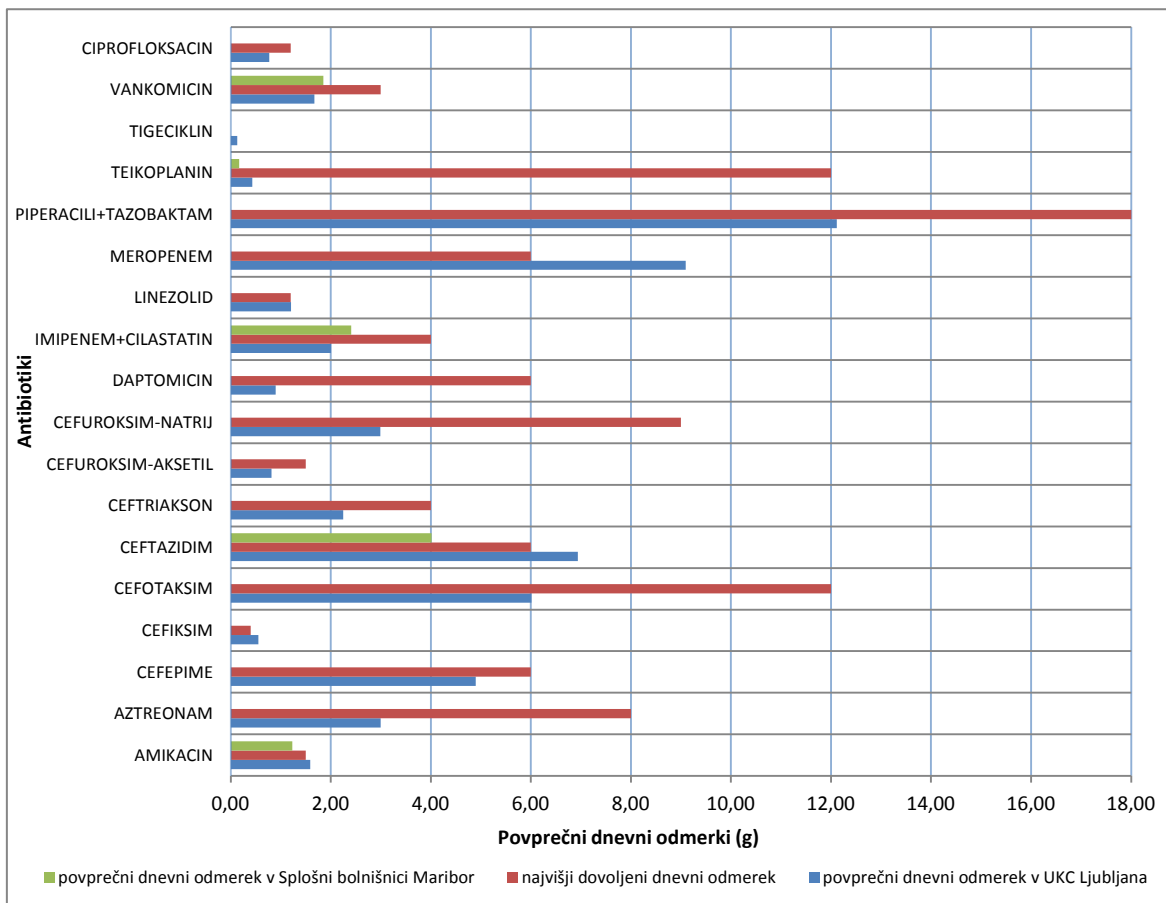
*Preglednica II: Primerjava eksperimentalnih podatkov o odmerjanju antibiotikov z rezervne liste v UKC Ljubljana z podatki, ki smo jih pridobili iz smernic [29] in iz povzetkov glavnih značilnosti zdravil (SmPC) pridobljenih na spletni strani centralne baze zdravil Slovenije [12].*

| antibiotik             | izdana količina [g] | povprečni enkratni odmerek [g] | povprečno št. odmerkov na dan | povprečni dnevni odmerek [g] | DDD [g] | običajno dnevno odmerjanje [g] | najvišji dovoljeni dnevni odmerek | št. odmerkov na dan |
|------------------------|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| AMIKACIN               | 36583               | 0,81                           | 1,95                          | 1,59                         | 1       | 1                              | 1,5                               | 1-3                 |
| AZTREONAM              | 84                  | 1,00                           | 3,00                          | 3,00                         | 4       | 3-6                            | 8                                 | 3                   |
| CEFEPIME               | 2800416             | 1,91                           | 2,56                          | 4,90                         | 2       | 1-2                            | 6                                 | 3                   |
| CEFIKSIM               | 1755                | 0,43                           | 1,29                          | 0,55                         | 0,4     | 0,4                            | 0,4                               | 1-2                 |
| CEFOTAKSIM             | 7647937             | 1,76                           | 3,42                          | 6,01                         | 4       | 2-4                            | 12                                | 2-4                 |
| CEFTAZIDIM             | 2102886             | 1,59                           | 4,36                          | 6,94                         | 4       | 3-6                            | 6                                 | 3                   |
| CEFTRIAKSON            | 2512567             | 1,80                           | 1,25                          | 2,25                         | 2       | 1-2                            | 4                                 | 1-2                 |
| CEFUROKSIM-AKSETIL     | 4496                | 0,47                           | 1,72                          | 0,82                         | 0,5     | 0,5-1,0                        | 1,5                               | 2                   |
| CEFUROKSIM-NATRIJ      | 31840               | 1,18                           | 2,54                          | 2,99                         | 3       | 4,5                            | 9                                 | 3                   |
| DAPTOMICIN             | 7346                | 0,57                           | 1,59                          | 0,90                         | 4       | 4                              | 6                                 | 1                   |
| IMIPENEM+CILASTATIN    | 9800487             | 0,53                           | 3,80                          | 2,01                         | 2       | 2                              | 4                                 | 3-4                 |
| LINEZOLID              | 31359               | 0,57                           | 2,13                          | 1,20                         | 1,2     | 1,2                            | 1,2                               | 2                   |
| MEROPENEM              | 30782362            | 1,74                           | 5,24                          | 9,10                         | 2       | 1,5-3                          | 6                                 | 3                   |
| PIPERACILIN+TAZOBAKTAM | 449341876           | 4,02                           | 3,02                          | 12,12                        | 14      | 12                             | 18                                | 3                   |
| TEIKOPLANIN            | 623733              | 0,40                           | 1,08                          | 0,43                         | 0,4     | 0,4 (mg/kg)                    | 12 (mg/kg)                        | 1-2                 |
| TIGECIKLIN             | 872                 | 0,06                           | 1,99                          | 0,13                         | 0,1     | 0,1                            | /                                 | 2                   |
| VANKOMICIN             | 29749121            | 0,90                           | 1,87                          | 1,67                         | 2       | 2                              | 2-3                               | 3-4                 |
| CIPROFLOKSACIN         | 9275254             | 0,37                           | 2,08                          | 0,77                         | 0,5-1   | 0,4-0,8                        | 1,2                               | 2-3                 |

V preglednici II so prikazane količine antibiotikov z rezervne liste v UKC Ljubljana v gramih, povprečni enkratni odmerek, ki so ga prejeli bolniki v gramih, povprečni dnevni odmerek v gramih in povprečno število odmerkov posameznega antibiotika na dan. To so bili podatki, ki smo jih pridobili iz obdelanih naročilnic in le-te smo primerjali s podatki o DDD, o običajnem dnevnem odmerjanju pri odraslih v gramih, najvišjem dovoljenem dnevnem odmerku pri odraslih v gramih in številu odmerkov na dan, ki smo jih pridobili iz literature, torej iz smernic [29] in iz povzetkov glavnih značilnosti zdravil (SmPC) pridobljenih na spletni strani centralne baze zdravil Slovenije [12].

Ker nas skrbijo predvsem prekoračitve dovoljenih dnevni odmerkov, smo grafično prikazali tudi primerjavo povprečnih dnevni odmerkov v UKC Ljubljana z najvišjimi dovoljenimi dnevnimi odmerki, za katere smo podatke pridobili v literaturi [12, 29]. Za nekaj antibiotikov smo pridobili tudi podatke o povprečnih dnevnih odmerkih v UKC Maribor [11], ki pa so po večini nižji od odmerkov, ki jih prejema bolniki v UKC Ljubljana.

Večinoma povprečni dnevni odmerki antibiotikov z rezervne liste v UKC Ljubljana ne presegajo najvišjih dovoljenih dnevnih odmerkov in po večini tudi ustrezajo predpisanim dnevnim odmerkom v smernicah. Povprečni dnevni odmerki presegajo dovoljene pri antibiotikih cefiksim, ceftazidim in meropenem, medtem ko so pri večini ostalih antibiotikov povprečni dnevni odmerki precej nižji od najvišjih dovoljenih (slika 34).



*Slika 34: Primerjava povprečnih dnevnih odmerkov izbranih antibiotikov v UKC Ljubljana in UKC Maribor z najvišjimi dovoljenimi dnevnimi odmerki*

### 4.3. NAČIN ZDRAVLJENJA

#### 4.3.1. Spremljajoče bolezni

Na naročilnici se beležijo tudi podatki o spremljajočih boleznih bolnika oziroma bolezenskih stanjih, ki sicer niso vzrok za začetek zdravljenja z protimikrobnimi zdravili z rezervne liste, pač pa le spremljajoč dejavnik, ki pogosto v splošnem otežuje zdravljenje. Zdravljenje je oteženo zaradi ožje izbire zdravil, ki jih zdravnik lahko uporabi na primer pri bolniku s hudo okvaro ledvic ali jeter, hkrati tak bolnik zaradi svoje spremljajoče bolezni tudi že ima kronično terapijo, ki otežuje zdravnikovo odločitev zaradi možnih in

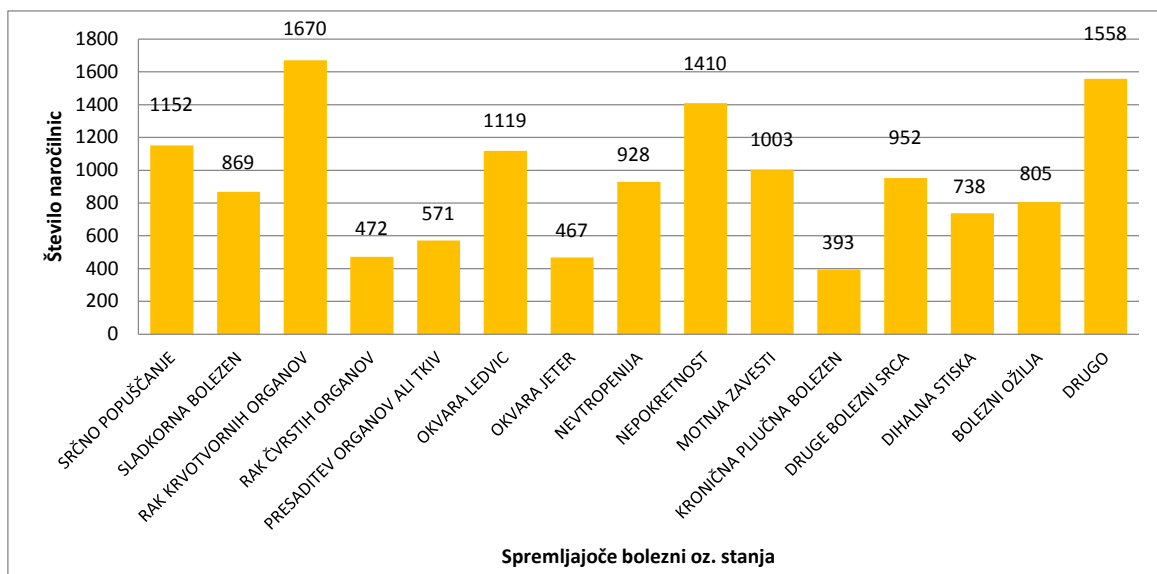


običajno pogostih interakcij. Ob tem pa je potrebno tudi upoštevati, da je takšen bolnik z več spremljajočimi boleznimi, težji in bolj specifičen bolnik, zato mora protimikrobno zdravilo prejeti čim prej, in ker je možen širši spekter povzročiteljev, tudi bolj širikospektralno protimikrobno zdravilo.

**Preglednica III: Število spremljajočih bolezni na naročilnicah**

| število spremljajočih bolezni na naročilnici | število naročilnic |
|----------------------------------------------|--------------------|
| 0                                            | 2659               |
| 1                                            | 3146               |
| 2                                            | 2261               |
| 3                                            | 1110               |
| 4                                            | 425                |
| 5                                            | 152                |
| 6                                            | 66                 |
| 7                                            | 27                 |
| 8                                            | 8                  |

Najpogosteje ima bolnik, ki mu je bilo predpisano protimikrobno zdravilo z rezervne liste vsaj eno spremljajočo bolezen oz. stanje (preglednica III). Ob pregledu naročilnic je opaziti nedoslednosti pri navajanju spremljajočih bolezni oz. stanj pri bolnikih, ki so prejeli protimikrobna zdravila z rezervne liste dlje časa in so jim bile predpisane na več različnih naročilnicah. Na naročilnicah so navedene predvsem kronične bolezni oziroma stanja (srčno popuščanje, sladkorna bolezen, rak, presaditev organov, kronična pljučna bolezen); torej bi morale biti na vseh naročilnicah za enega bolnika zavedene enake spremljajoče bolezni oziroma stanja, pa v večini primerov niso bile. Ker pa se je lahko neka spremljajoča bolezen oz. stanje, kot je okvara ledvic ali okvara jeter, pojavila ali pokazala šele kasneje tekom zdravljenja, pa na podlagi pridobljenih podatkov iz naročilnic za protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem ne moremo točno oceniti, katere naročilnice so bile pravilno izpolnjene in katere pomanjkljivo, vsaj kar se tiče podatkov o spremljajočih boleznih oziroma stanjih.



**Slika 35: Pogostost posameznih spremljajočih bolezni oziroma bolezenskih stanj pri bolnikih v UKC Ljubljana, katerim so bila predpisana protimikrobna zdravila z rezervne liste**

Najpogostejše je spremljajoča bolezen oziroma stanje pri bolnikih, ki so prejeli protimikrobno zdravilo z omejenim predpisovanjem rak krvotvornih organov (11,83 % naročilnic), sledijo nepokretnost (9,99 % naročilnic), srčno popuščanje (8,17 % naročilnic), okvara ledvic (7,93 % naročilnic), motnja zavesti (7,11 % naročilnic), druge bolezni srca (6,75 % naročilnic), nevtropenija (6,58 % naročilnic), itd. Pogosto, kar na 1558 naročilnicah (11,04 %) je navedena spremljajoča bolezen kot »drugo«, kamor so zdravniki vpisali več kot 800 različnih bolezni oziroma stanj, večkrat pa so vpisovali tudi kombinacije različnih bolezni/stanj (slika 35).

#### 4.3.2. Kužnina

Bolnik, ki je sprejet v bolnišnico zaradi infekcije, pogosto takoj potrebuje protimikrobno zdravljenje, zato se zdravnik za izbiro prvega protimikrobnega zdravila odloči na podlagi empiričnih podatkov – izkustveno zdravljenje. Hkrati ob uvedbi zdravila, zdravnik odvzame kužnino (preglednica IV), iz katere kasneje izolirajo povzročitelja infekcije, naredijo antibiogram in zdravnik preide na usmerjeno zdravljenje, kjer na podlagi laboratorijskih izvidov izbere ustrezno protimikrobno zdravilo glede na dokazanega povzročitelja.

Naročilnica za predpisovanje protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem je sestavljena tako, da zdravnik odvzame kužnino le pri izkustvenem zdravljenju in le-to označi na naročilnici, kasneje ko preide na usmerjeno zdravljenje, pa na naročilnici označi, iz katere kužnine je bil osamljen povzročitelj, proti kateremu je zdravljenje usmerjeno.

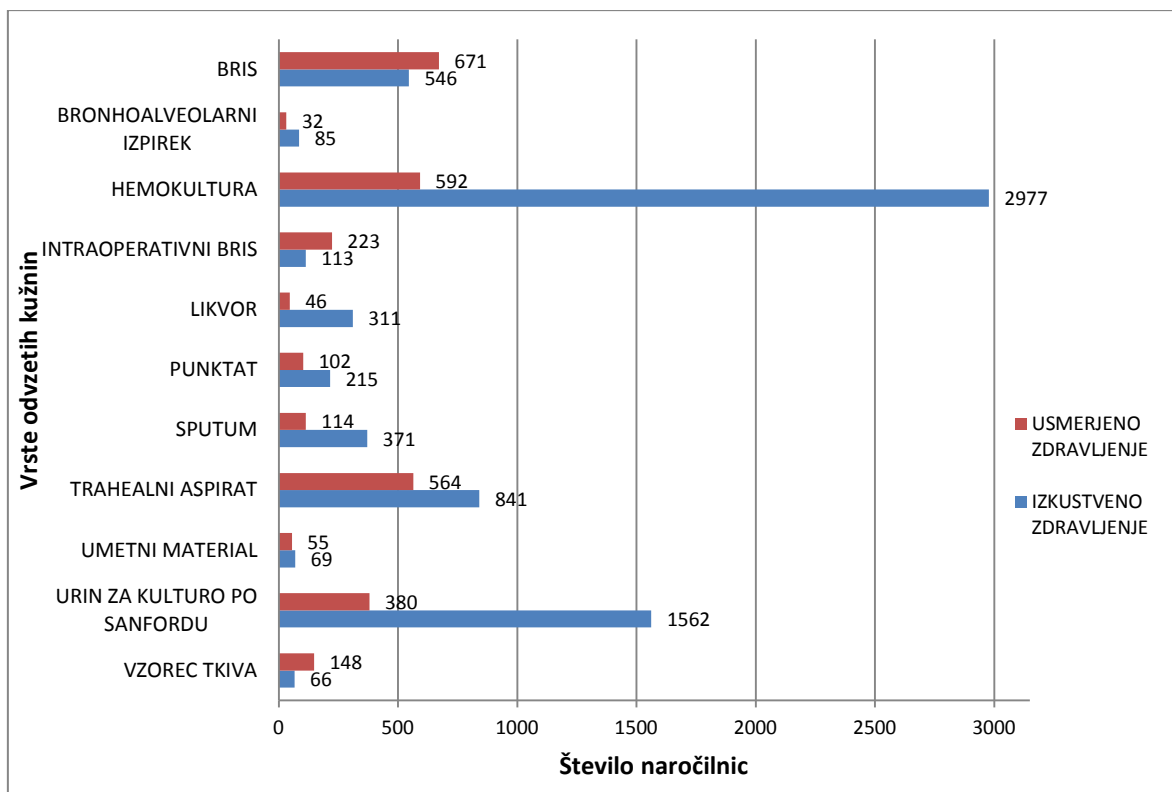
*Preglednica IV: Število odvzetih kužnin na naročilnicah, z izkustvenim načinom zdravljenja*

| ŠTEVILO<br>ODVZETIH<br>KUŽNIN | ŠTEVILO<br>NAROČILNIC | DELEŽ<br>NAROČILNIC [%] |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 0                             | 2960                  | 42,21                   |
| 1                             | 1930                  | 27,52                   |
| 2                             | 1338                  | 19,08                   |
| 3                             | 613                   | 8,74                    |
| 4                             | 149                   | 2,12                    |
| 5                             | 17                    | 0,24                    |
| 6                             | 5                     | 0,07                    |

mogoč, lahko pa gre samo za nepopolno izpolnjene naročilnice.

Zdravniki so se za izkustveno zdravljenje odločili v 7.012 primerih. Od tega, kar v 2.960 primerih ali 42,21 % ni bilo odvzete kužnine. Pogosto so to bolniki, ki so protimikrobno zdravilo z omejenim predpisovanjem prejeli le enkrat in se zdravnik za odvzem kužnine ni odločil, možno je tudi, da je šlo za infekcijo na mestu, kjer odvzem kužnine ni

Zdravniki se odločijo za odvzem različnih kužnin glede na lokacijo infekcije oziroma organ, v katerem je okužba nastala. Slika 36 prikazuje, katere kužnine so bile odvzete in v koliko primerih pri izkustvenem in usmerjenem zdravljenju.

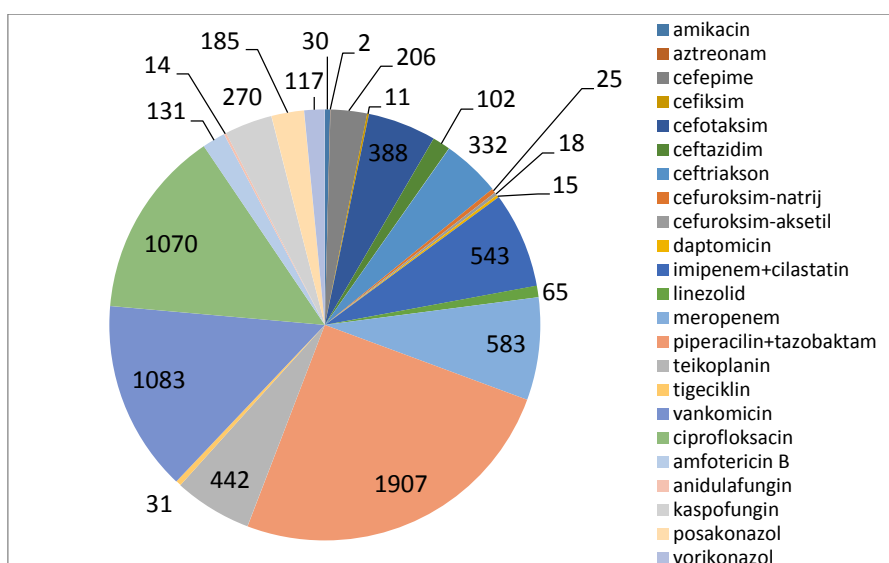


Slika 36: Vrste in število odvzetih kužnin glede na način zdravljenja

Daleč najpogostejše (v 2.977 primerih ali 41,60 %) so se zdravniki odločili za odvzem hemokulture, kar je razumljivo, kajti vedno ko ni lokalizacije infekcije je smiselno izbrati hemokulturo. Po pogostosti odvzema si nato sledijo urin za kulturo po Sanfordu (v 1.562 primerih ali 21,83 %), trahealni aspirat (v 841 primerih ali 11,75 %) in bris (v 546 primerih ali 7,63 %), kar lahko razumemo, kajti gre za neinvazivne posege pri odvzemu teh kužnin in so za to za bolnika bolj sprejemljive in varne. Primerjalno lahko na sliki 36 vidimo odvzem katerih kužnin je bil označen na naročilnicah z usmerjenim načinom zdravljenja. Na teh naročilnicah so bili označeni predhodni odvzemi kužnin za izkustveno zdravljenje, iz katerih je že bil osamljen mikroorganizem, zaradi česar bi pričakovali, da bo pogostost odvzema kužnin pri usmerjenem zdravljenju manjše od pogostosti pri izkustvenem, saj ni pri vseh bolnikih prišlo do prehoda iz izkustvenega na usmerjeno zdravljenje. Odvzema intraoperativnega brisa in vzorca tkiva sta bila pogostejša pri usmerjenem zdravljenju kot pri izkustvenem. Zelo verjetno se v teh primerih zdravniki odločijo, da bolnika ne bodo

zdravili z protimikrobnimi zdravili do prejema mikrobioloških izvidov. Druga možnost pa je, da ti bolniki izkustveno prejemajo protimikrobna zdravila, ki niso na rezervni listi, po prejemu mikrobioloških izvidov, pa je potrebno bolniku zaradi odpornosti osamljenih bakterij za predpisane izkustvene antibiotike poseči po protimikrobnemu zdravilu z rezervne liste. Vsekakor pa obstaja možnost, da so podatki o kužninah delno nepravilni oziroma nepopolni, kajti na podlagi tega, da zdravniki večkrat na naročilnicah označujejo, kot da je šlo hkrati za usmerjeno in izkustveno zdravljenje (na 218 naročilnicah ali 2,35 %) ali pa označijo izolirani mikroorganizem vendar manjka podatek iz katere kužnine (na 234 naročilnicah ali 2,52 %), označevali so tudi hkrati da gre za profilakso in kateri mikroorganizem je bil predhodno izoliran (na 29 naročilnicah ali 0,31 %), lahko predvidevamo, da nekateri zdravniki mogoče ne vedo natančno kako izpolniti naročilnico in zato prihaja do nepopolnih podatkov (na 2.133 naročilnicah ali 23,01 % ni v tem sklopu označenega popolnoma ničesar) ali do podvajanja podatkov o odvzetih kužninah (na 162 naročilnicah ali 1,75 % je enak odvzem kužnine označen dvakrat).

#### 4.3.3. Izkustveno zdravljenje

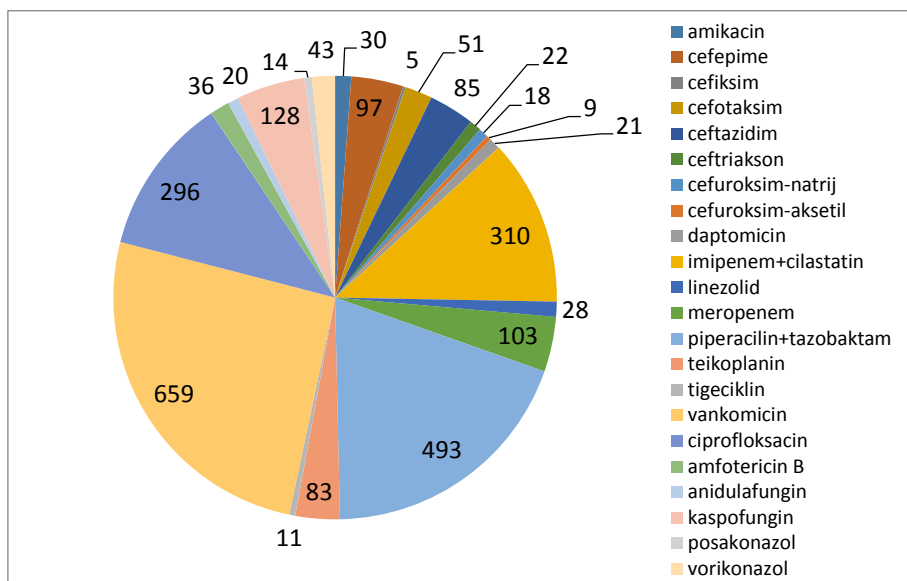


**Slika 37: Število primerov, ko so bolniki prejeli določeno protimikrobno zdravilo z omejenim predpisovanjem, ki jim je bilo uvedeno kot izkustveno zdravljenje**

Po sprejetju bolnika v bolnišnico se zdravnik glede na status in anamnezo lahko odloči za zdravljenje z enim izmed protimikrobnih zdravil z rezervne liste. Če bolniku prvič predpiše protimikrobno zdravilo z rezervne liste, gre za izkustveno zdravljenje, ki traja največ 3 dni [30] (slika 37). V resnici je izkustveno zdravljenje običajno trajalo dlje časa, tudi iz objektivnih razlogov, ker zdravnik še ni prejel izvida o izolaciji mikroorganizma oziroma

antibiogram še ni bil izveden. Pri izkustvenem zdravljenju zdravnik predpiše protimikrobno zdravilo glede na lokalizacijo okužbe in izbere najustreznejše zdravilo glede na predvidenega povzročitelja in njegovo občutljivost na protimikrobna zdravila. Pomembno je, da je rezistenca na izbrano zdravilo čim nižja in v populaciji naj ne bi presegala 10 do 20 %. Zaradi visokega deleža rezistentnih bakterij je učinek izkustvenega zdravljenja vprašljiv [31, 32]. Pri izbiri ustreznega zdravila pri izkustvenem zdravljenju je zdravnikom v veliko pomoč zbir podatkov Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani - *Letno poročilo o občutljivosti bakterij za antibiotike*. V tej publikaciji so zbrani letni podatki o občutljivosti in odpornosti določenih bakterijskih vrst v zadnjem letu, s čimer je izboljšano vodenje empiričnega zdravljenja in so zdravniki spodbujeni k zmanjšani uporabi širokospektralnih antibiotikov, kadar to ni nujno potrebno [33].

#### 4.3.4. Usmerjeno zdravljenje



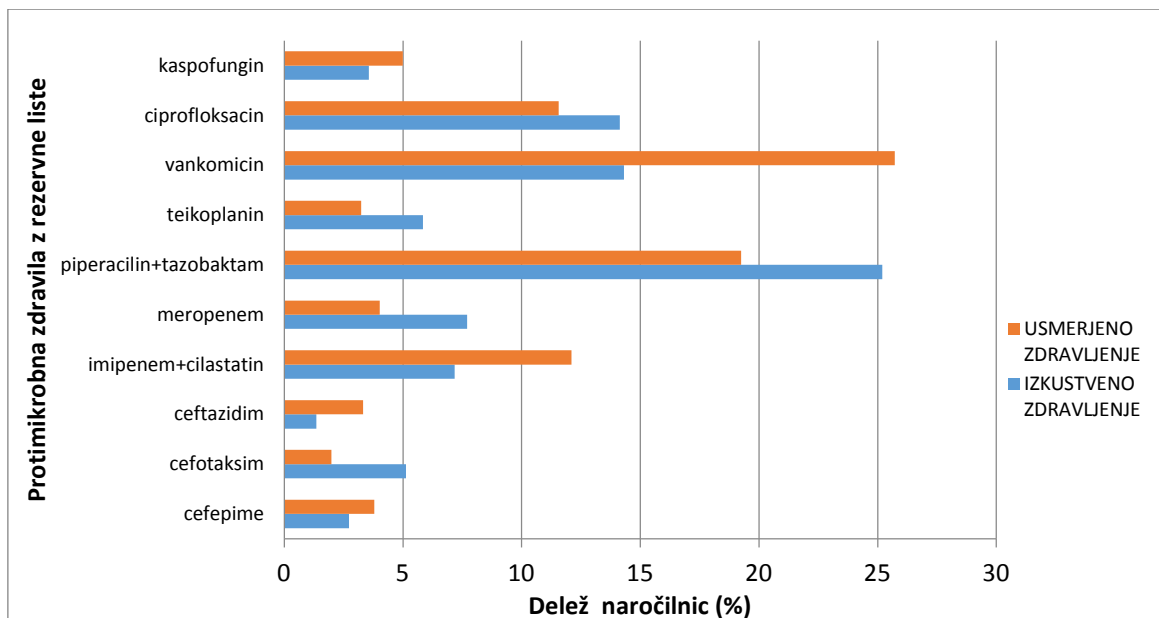
**Slika 38: Število primerov, ko so bolniki prejeli določeno protimikrobno zdravilo z omejenim predpisovanjem, ki jim je bilo uvedeno kot usmerjeno zdravljenje**

V treh dneh, kolikor predvidoma traja izkustveno zdravljenje, naj bi zdravnik pridobil podatke o izoliranem mikroorganizmu, torej o povzročitelju infekcije in njegovi občutljivosti na antibiotike. Takrat zdravnik predpiše protimikrobno zdravilo z najožjim spektrom delovanja, ki je hkrati učinkovit proti ugotovljenemu povzročitelju okužbe in ima čim manj stranskih učinkov. Torej zdravljenje glede na rezultate mikrobiološke preiskave imenujemo usmerjeno zdravljenje [30].

Po pričakovanjih se zdravniki veliko bolj pogosto odločijo za predpisovanje protimikrobnih učinkovin iz rezervne liste na podlagi izkustvenega zdravljenja (slika 38). Gre za razmerje 1:3 v primerjavi z usmerjenim zdravljenjem. Torej, v kolikor ni šlo za profilakso, so se zdravniki v 75,64 % odločili za izkustveno zdravljenje in le v 24,36 % za usmerjeno zdravljenje. Velik delež tega gre tudi v smer nedoslednosti, kajti po treh dneh izkustvenega zdravljenja zdravnik ponovno napiše naročilnico za naslednje tri dni kot izkustveno zdravljenje. Vzrokov za to je več, pogosto zdravnik v treh dneh še ne prejme izvida kužnine ali antibiograma, možno je, da je bila kužnina negativna, lahko gre za infekcijo na mestu, kjer odvzem kužnine ni mogoč ali pa se je na podlagi priporočil in izkušenj preprosto odločil, da odvzem kužnine ni potreben. Po priporočilih EDCC (Evropski svet za preventivo in nadzor bolezni) so odvzemi kužnin nujno potrebni pri predpisovanju CIA (kritično pomembnih antibiotikov), kamor sodijo cefalosporini 3. in 4. generacije, karbapenemi in kinoloni, v ostalih primerih pa je nujnost odvzema odvisna od bolezni.

#### 4.3.5. Primerjava izkustvenega in usmerjenega zdravljenja

Za primerjavo predpisovanja protimikrobnih učinkovin z omejenim predpisovanjem smo na sliki 39 predstavili podatke o deležu najpogostejše predpisanih protimikrobnih zdravil z rezervne liste primerjalno med usmerjenim in izkustvenim zdravljenjem.



*Slika 39: Pogostost predpisovanja izbranih protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem pri usmerjenem in pri izkustvenem zdravljenju*

Pri usmerjenem zdravljenju je opazno, da so zdravniki pogosteje predpisovali protimikrobna zdravila z ozkim spektrom delovanja. Vankomicin, ki specifično deluje na seve MRSA in koagulazno negativne stafilokoke odporne proti metilcilinu, ter nekatere enterokoke, je pri usmerjenem zdravljenju najpogosteje predpisano protimikrobno zdravilo – predpisan kar v 25,72 %, medtem ko je pri izkustvenem zdravljenju delež še vedno kar visok, vendar vseeno nižji – predpisan v 14,31 %. Opazno pa je tudi manjše predpisovanje širokospektralnih protimikrobnih zdravil pri usmerjenem zdravljenju v primerjavi z izkustvenim, kar je tudi pričakovano. Najpogosteje predpisano protimikrobno zdravilo piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom pri izkustvenem zdravljenju (predpisan v 25,19%), ki je eden izmed širokospektralnih protimikrobnih zdravil z rezervne liste, so pri usmerjenem zdravljenju predpisali le v 19,24 %. Vendar vseeno ne moremo trditi, da so pomembne razlike med predpisovanjem protimikrobnih zdravil pri usmerjenem in izkustvenem zdravljenju, izluščimo lahko le to, da se zdravniki za predpisovanje protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem ne odločajo na podlagi vrste zdravljenja, torej izkustvenega ali usmerjenega. Iz primerjave je izpuščeno predpisovanje protimikrobnih zdravil zaradi kirurške ali medicinske profilakse, kjer gre za specifično predpisovanje na podlagi smernic.

#### 4.3.6. Prehod izkustveno ↔ usmerjeno zdravljenje

Kot smo že ugotovili, ni pričakovati popolnega sledenja smernicam glede prehajanja iz izkustvenega na usmerjeno zdravljenje, kajti vsak bolnik ima uvedeno individualno terapijo, prilagojeno vsem njegovim spremljajočim dejavnikom, ki jih morda smernice ne zajemajo ali ne opredeljujejo. Vseeno pa nas je zanimalo, koliko bolnikov je iz začetnega izkustvenega zdravljenja prešlo v nadaljevanju na usmerjeno zdravljenje, kakor narekujejo smernice.

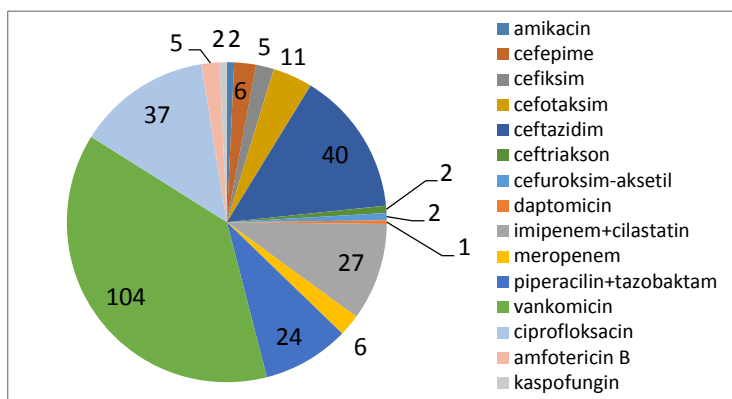
V enoletnem obdobju, v katerem smo pregledali vse predpisane naročilnice, smo preučili 4.051 bolnikov, katerim je bilo predpisanih 9.854 naročilnic. Ker nas je zanimalo le, koliko bolnikov je ustrezno prešlo iz izkustvenega na usmerjeno zdravljenje smo izpustili: \*naročilnice, na katerih je bilo protimikrobno zdravilo z rezervne liste predpisano na podlagi medicinske ali kirurške profilakse, takšnih je bilo 584 naročilnic, predpisanih za 279 bolnikov (oziroma 6,89 % bolnikov). Tako je za nadaljnjo raziskavo 3.772 bolnikov. \*bolnike, ki so prejeli le eno naročilnico za protimikrobno zdravilo, takšnih je bilo 2.000 oziroma 49,37 % bolnikov. Tako je za nadaljnjo raziskavo 1.772 bolnikov ali 43,74 %.

\*161 bolnikov ali 3,97 %, ki so ves čas imeli predpisano protimikrobno zdravilo na podlagi usmerjenega zdravljenja; vzrok za to lahko vidimo v tem, da so na podlagi izkustvenega zdravljenja prejeli protimikrobno zdravilo, ki ni na rezervni listi ali pa so ga prejeli v času pred našim pregledom naročilnic, torej v času pred 1. 10. 2011.

Med preostalimi bolniki, ki jih je bilo 1.611, pa jih je 385 (ali 23,9 %) ustrezno prešlo iz izkustvenega na usmerjeno zdravljenje, vsi ostali (76,1 %) pa so imeli ves čas zavedeno izkustveno zdravljenje ali menjavanje med izkustvenim in usmerjenim zdravljenjem. Potrebno pa se je zavedati, da analizo motijo vsi bolniki, ki so s terapijo pričeli pred 1. 10. 2011 ali pa so s terapijo nadaljevali po 31. 9. 2012, torej izven obdobja, ko smo pregledovali predpisovanje.

#### 4.3.7. Profilaksa

Zdravniki lahko na naročilnici označijo tudi da gre za medicinsko ali kirurško profilakso in takrat se protimikrobno zdravilo z rezervne liste lahko izda za 1 ali 2 dni. Pri medicinski profilaksi so zdravniki v večini primerov napisali, da gre za hematološko profilakso, torej



za profilakso, ki je bila predpisana na kliničnem oddelku za hematologijo. Pri kirurški profilaksi pa je namen zmanjšati nastanek kirurških okužb po operacijah s preventivno protimikrobno zaščito.

*Slika 40: Število primerov, ko so bolniki prejeli določeno protimikrobno zdravilo z rezervne liste, ki jim je bilo uvedeno zaradi kirurške profilakse*

Na sliki 40 vidimo, da je bil vankomicin najpogosteje predpisano protimikrobno zdravilo zaradi kirurške profilakse (predpisan v 104 primerih ali 37,96 %), kajti smernice navajajo le-tega pri večini kirurških posegov kot zdravilo alternativne izbire, kadar so bolniki na betalaktamske antibiotike preobčutljivi oziroma se ga uporablja potencialno v okoljih, kjer je veliko MRSA. Pomembno je, da vankomicin uporabljamo pametno, da ne pride do razvoja proti vankomicinu odpornih enterokokov, zato je priporočljiv odvzem nadzorne kužnine. Zelo pogosto so zdravniki predpisali tudi ciprofloksacin (predpisan v 37 primerih

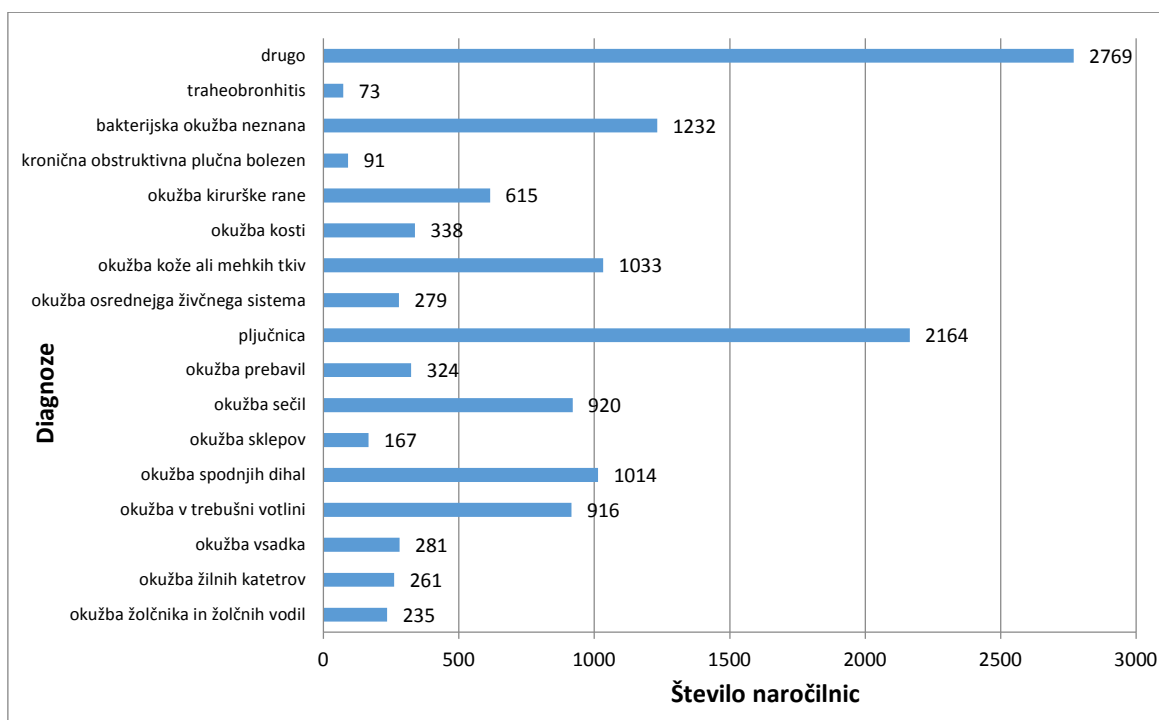


ali 13,5 %), ki je protimikrobno zdravilo prve izbire pri posegih kot so urološke operacije brez posega na črevesju, cistoskopski posegi, biopsija prostate itd. Smernice navajajo pri večini posegov kot protimikrobno zdravilo prve izbire za profilakso pred kirurškimi posegi cefazolin, ki je protimikrobno zdravilo, vendar ni uvrščen na seznam rezervnih protimikrobnih zdravil v UKC Ljubljana [34].

#### 4.4. PROTIMIKROBNA TERAPIJA

##### 4.4.1. Diagnoza

Izmed vseh naročilnic, ki smo jih pregledali, dve naročilnici nista imeli zavedene diagnoze, zaradi katere je bolnik prejel protimikrobno zdravilo iz rezervne liste, zato smo ju izločili iz nadaljnje obravnave. Vse ostale so imele zavedeno od 1 do 5 različnih diagnoz za enega bolnika.



**Slika 41: Diagnoze, zaradi katerih so bolniki prejeli protimikrobno zdravilo z omejenim predpisovanjem**

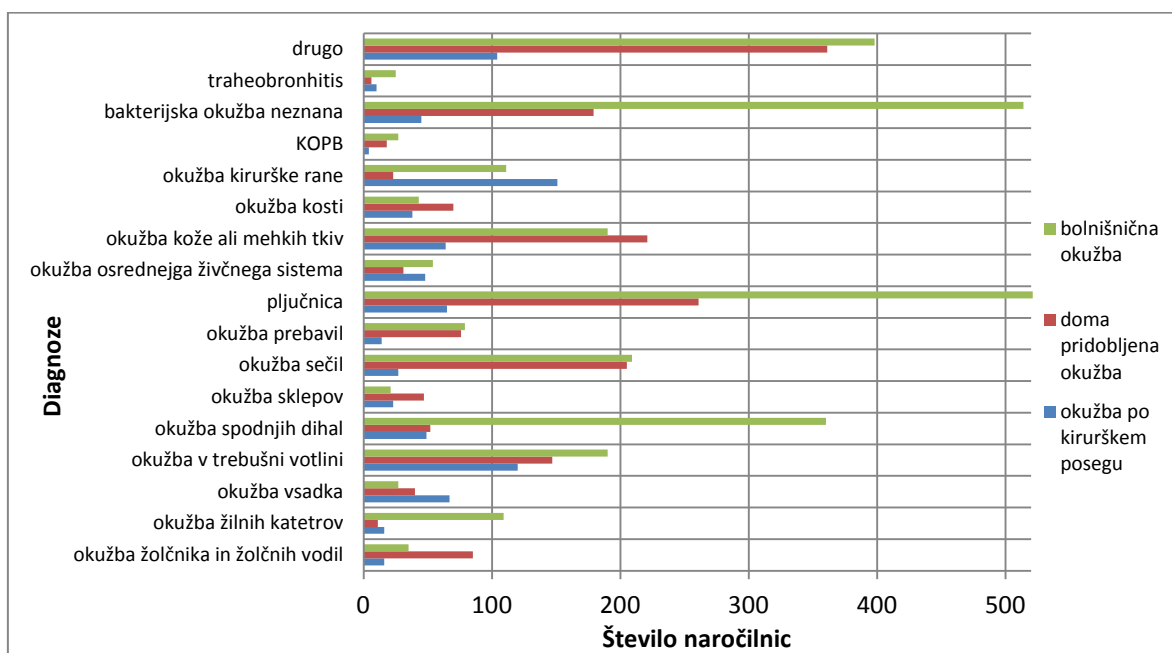
Vsaka navedena diagnoza je svoj sklop, razen pri okužbi spodnjih dihal, kamor sodijo tudi pljučnica, kronična obstruktivna pljučna bolezen in traheobronhitis. Celoten sklop okužb spodnjih dihal predstavlja kar 26,29 % vseh navedenih diagnoz. Najpogostejša infekcija, zaradi katere bolniku predpišejo protimikrobno zdravilo iz seznama rezervnih protimikrobnih učinkovin, je pljučnica (17,02 %), po pogostnosti pa ji sledijo bakterijska okužba neznane lokalizacije (9,69 %), okužba kože ali mehkih tkiv (8,13 %), okužba sečil

(7,24 %), okužba v trebušni votlini (7,21 %), itd. Kar v 2.769 primerih (21,78 %) je bila na naročilnici diagnoza označena kot »drugo«, kjer so pogosto navedli kot diagnozo profilakso, okužbo osrednjega živčnega sistema, nevtropenija, sepsa, rak krvotvornih organov, itd. Največkrat pa je bilo med »drugo« navedeno, da gre za neznano okužbo (kar v 518 primerih (4,07 %)) (slika 41).

#### 4.4.2. Diagnoza glede na okolje pridobitve infekcije

Zdravnik na naročilnici za protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem označi ali je bila okužba pridobljena doma ali v bolnišnici oziroma ali gre za okužbo po kirurškem posegu. Žal je ta podatek na pridobljenih naročilnicah zelo pogosto manjkal in smo lahko v nadaljnjo analizo vključili le 4.912 oziroma 49,85 % vseh predpisanih naročilnic.

Najpogosteje je bilo bolnikom predpisano protimikrobno zdravilo zaradi bolnišnične okužbe, in sicer v 2.622 primerih (53,38 %), sledijo doma pridobljene okužbe v 1.606 primerih (32,7 %), najmanjkrat pa je šlo za okužbo po kirurškem posegu, samo v 684 primerih (13,92 %).



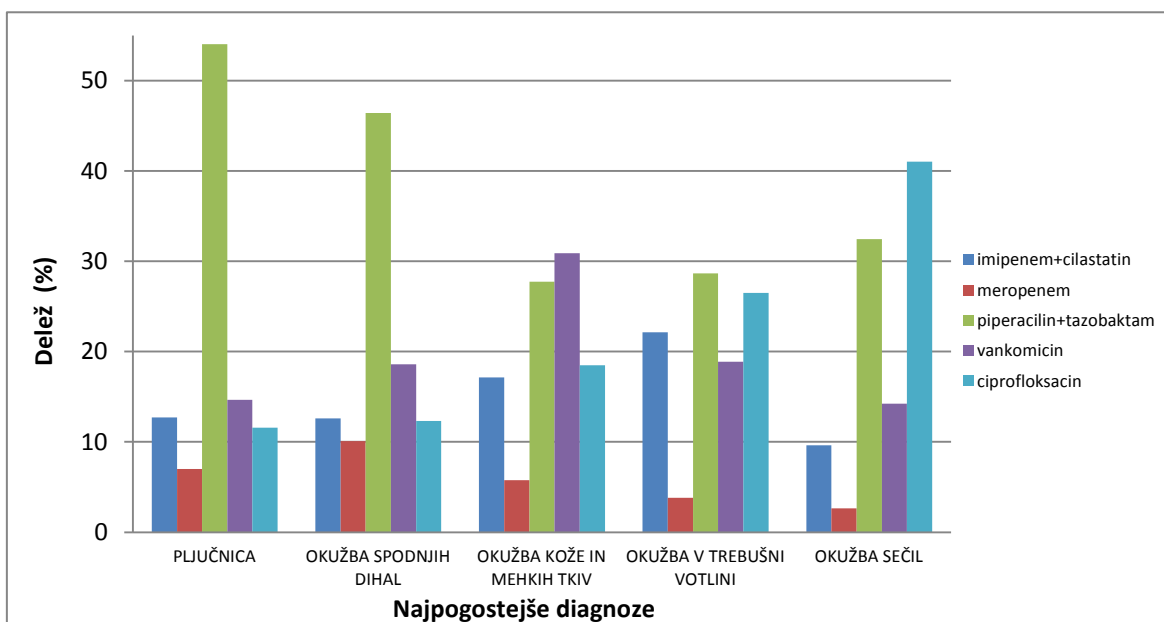
*Slika 42: Pogostost diagnoz, glede na okolje pridobitve okužbe*

Na sliki 42 vidimo, da sta bili najpogostejši bolnišnični okužbi pljučnica in bakterijska okužba neznane lokalizacije, ki sta tudi v primerjavi z vsemi doma pridobljenimi okužbami in okužbami po kirurškem posegu močno izstopali. Okužbe, ki so največkrat pridobljene doma, so bile okužba žolčnika in žolčnih izvodil, okužba sklepov in okužba kosti. Kot

pričakovano so bile najpogostejše okužbe pridobljene po kirurškem posegu: okužba kirurške rane, okužba v trebušni votlini in okužba vsadka.

#### 4.4.3. Protimikrobno zdravljenje v korelaciji z diagnozo

Na skupnem grafikonu (slika 43) smo prikazali predpisovanje petih najpogostejših protimikrobnih zdravil z rezervne liste pri petih najpogostejših diagnozah, ki so bile zavedene na naročilnicah. Opazimo, da je bil piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom najpogosteje predpisano protimikrobno zdravilo pri zdravljenju pljučnice, okužb spodnjih dihal in okužb v trebušni votlini, vankomicin je bil najpogosteje predpisano protimikrobno zdravilo pri zdravljenju okužb kože in mehkih tkiv, ciprofloksacin pa pri zdravljenju okužb sečil. Za določitev, ali je predpisovanje v skladu s smernicami, je bilo potrebno pogledati predpisovanje protimikrobnih zdravil za vsako diagnozo posebej.



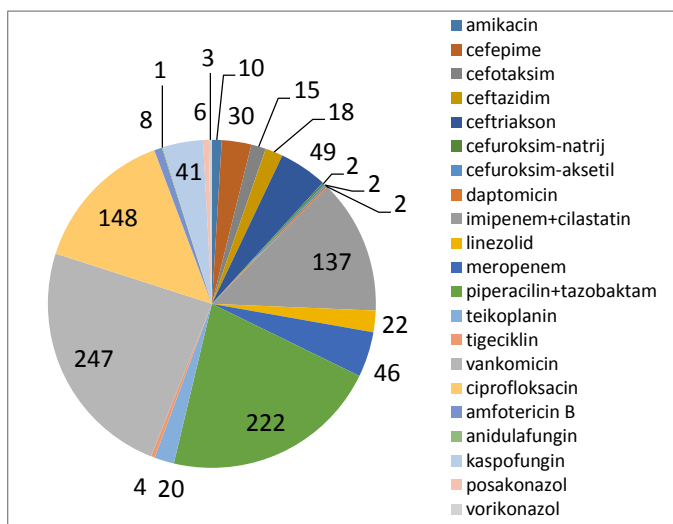
**Slika 43: Pogostost predpisovanja petih najpogostejših protimikrobnih zdravil z rezervne liste za zdravljenje petih najpogostejših diagnoz**

##### 4.4.3.1. Okužba kože in mehkih tkiv

Najpogostejši povzročitelji okužb kože in mehkih tkiv so stafilokoki. Te okužbe so zelo pogoste, vendar jih lahko zdravimo lokalno, sistemsko zdravljenje pa je potrebno le, če se pojavijo sistemski znaki okužbe, kot je na primer vročina. Parenteralna protimikrobna zdravila so predpisana, le kadar je bolnik huje bolan – predvsem pri boleznih kot so šen na obrazu, celulitis, perianalni celulitis, absces ob zadnjiku itd. Smernice pri teh boleznih predpisujejo zdravljenje z naslednjimi antibiotiki z rezervne liste (slika 44): ciprofloksacin (predpisan v 148 primerih ali 14,33 %), linezolid (predpisan v 22 primerih ali 2,13 %) in

daptomicin (predpisan v 2 primerih ali 0,19 %). Opaziti je, da so zdravniki pogosto predpisovali vankomicin, ki je antibiotik namenjen zdravljenju hudih okužb s sevi MRSA, ter okužbam s koagulazno negativnimi stafilokoki, odpornimi proti metilcilinu (predpisan v 247 primerih ali 23,91 %), saj narašča prevalenca zunaj bolnišničnih sevov (iz domačega

okolja) proti metilcilinu odpornega *S. aureusa* [35]. V veliki meri so predpisovali tudi imipenem v kombinaciji s cilastatinom (predpisan v 137 primerih ali 13,26 %) in piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom (predpisan v 222 primerih ali 21,49 %), ki imata med protimikrobnimi zdravili na rezervni listi najširši spekter delovanja [7, 29].

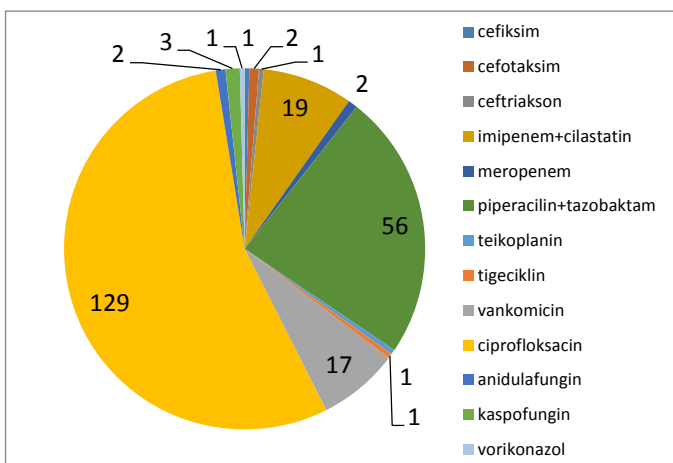


**Slika 44: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil z rezervne liste za zdravljenje okužb kože in mehkih tkiv**

#### 4.4.3.2. Okužba žolčnika in žolčevodov

Blago bolnim, brez dejavnikov tveganja, z domačo okužbo žolčnika in žolčevodov so se predpisovala protimikrobna zdravila, ki niso na rezervni listi. Huje bolnim, z doma pridobljenim akutnim vnetjem, ne glede na to ali so imeli dejavnike tveganja za hud potek

bolezni ali ne, in bolnikom z akutnim vnetjem žolčevodov po endoskopiji, se je v skladu s smernicami kot antibiotik prve izbire predpisoval ciprofloksacin (predpisan v 129 primerih ali 54,89 %). Kot antibiotike alternativne izbire pa smernice priporočajo uporabo piperacilina v kombinaciji



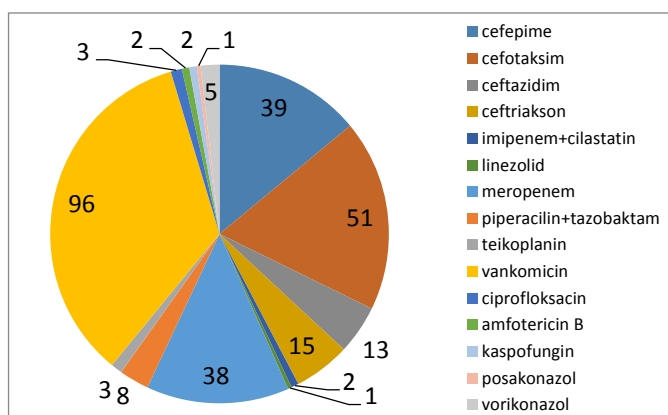
**Slika 45: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil z rezervne liste za zdravljenje okužb žolčnika in žolčevodov**

s tazobaktamom (predpisan v 56 primerih ali 23,83 %), imipenema v kombinaciji s cilastatinom (predpisan v 19 primerih ali 8,08 %) ter cefotaksim, ceftriakson in meropenem, ki so tudi bili predpisani v nekaj primerih. Predpisovanje vankomicina lahko zopet pripišemo zdravljenju okužb povzročenih s sevi MRSA, okužb koagulazno negativnih stafilokokov, odpornih proti metilcilinu ter z enterokoki, odpornimi proti ampicilinu. Predpisovanje protimikrobnih zdravil za zdravljenje okužb žolčnika in žolčevodov je bilo v veliki večini skladno s smernicami (slika 45) [7, 29].

#### 4.4.3.3. Okužbe osrednjega živčevja

Pri odraslih bolnikih se med okužbami osrednjega živčevja najpogosteje pojavita možganski absces in bakterijski meningitis, pri čimer nas prav slednji najbolj skrbi, kajti bakterijski meningitis je eden od 10 najpogostejših vzrokov smrti zaradi okužb. Pomembno je, da bolnik čim prej dobi ustrezno protimikrobno zdravilo, kajti čakanje poveča odstotek primerov s smrtnim izidom in tudi povečuje odstotek primerov z neugodnim izidom – izguba sluha, nevrološke okvare. Smernice priporočajo (slika 46) kot antibiotik izbire za zdravljenje bakterijskega meningitisa cefotaksim (predpisan v 51 primerih ali 18,28 %) in ceftriakson (predpisan v 15 primerih ali 5,38 %), v kolikor pa gre za bolnike z virusom HIV ali za bolnike po nevrokirurškem posegu zaradi možne prisotnosti *Pseudomonas aeruginosa* pa lahko cefotaksim oz. ceftriakson nadomesti cefepim (predpisan v 39 primerih ali 13,98 %). Kot antibiotik alternativne izbire pri bolnikih nad 60 let, alkoholikih, rakavih bolnikih, itd. smernice predpisujejo uporabo meropenema (predpisan v 38 primerih ali 13,62 %). Pri bolnikih z meningitisom po nevrokirurškem posegu oziroma z bolnišnično okužbo po poškodbi pa smernice predpisujejo uporabo vankomicina (predpisan v 96 primerih ali 34,41 %) v kombinaciji

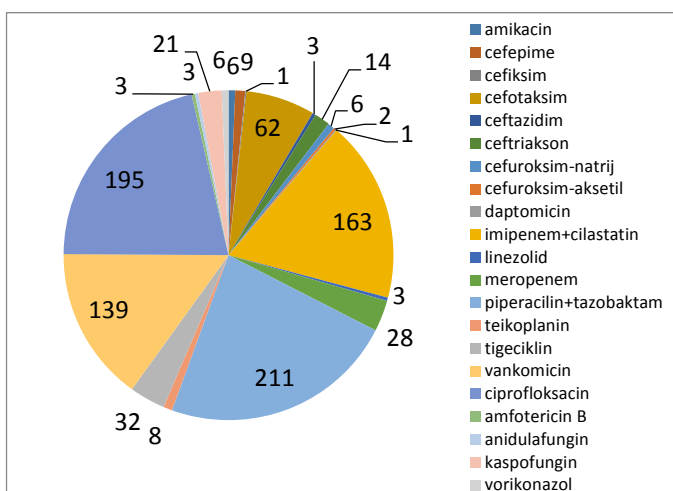
s cefepimom. Pri zdravljenju okužb osrednjega živčevja je pomembno, da se izbere protimikrobno zdravilo, ki dobro prehaja krvno-možgansko pregrado – piperacilin in ciprofloksacin načeloma ne prehajata, zato je to napačno predpisovanje [29, 35].



**Slika 46: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil z rezervne liste za zdravljenje okužb osrednjega živčevja**

#### 4.4.3.4. Okužba v trebušni votlini

Pri okužbah v trebušni votlini (slika 47) protimikrobno zdravljenje običajno traja od 3 do 7 dni, saj dlje trajajoče zdravljenje ni koristno. Pri blagih do zmerno hudih okužbah smernice kot antibiotik prve izbire navajajo cefotaksim (predpisan v 62 primerih ali 6,77 %) ali ceftriakson (predpisan v 14 primerih ali 1,53 %). Kot antibiotike alternativne izbire pa smernice navajajo cefuroksim (predpisan v 14 primerih ali 1,53 %) in ciprofloksacin (predpisan v 195 primerih ali 21,29 %). Pri hudih okužbah s septičnim potekom, pri starostnikih in imunsko oslabeledih pa smernice priporočajo imipenem (v kombinaciji s cilastatinom predpisan v 163 primerih ali 17,79%), meropenem (predpisan v 28 primerih ali 3,06 %) in piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom (predpisan v 211 primerih ali 23,03 %). Pri bolnikih, ki imajo dokazano okužbo z MRSA ali pri bolnikih z veliko nevarnostjo za okužbo z MRSA pa se uporablja zdravljenje z vankomicinom (predpisan v 139 primerih ali 15,17 %) [29, 36].

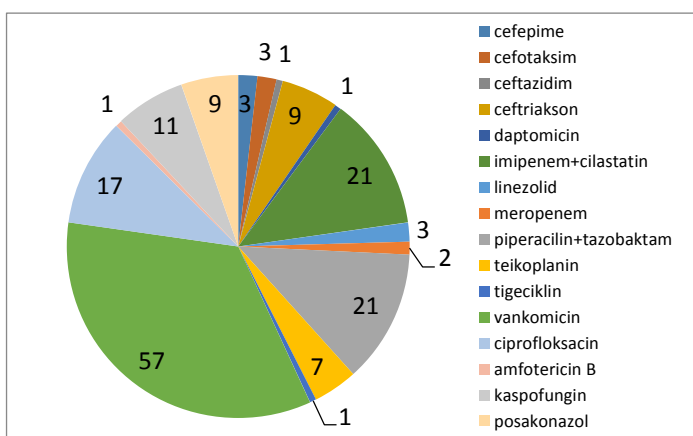


**Slika 47: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil z rezervne liste za zdravljenje okužb v trebušni votlini**

#### 4.4.3.5. Okužba sklepov

Običajno gre za vnetje sklepa ali bakterijski artritis, ki se najpogosteje pojavi pri otrocih in starejših ter v 25 do 50 % vodi do izgube funkcije sklepa. Najpogosteje so povzročitelji okužbe mikroorganizmi *Staphylococcus aureus*, za zdravljenje artritisa pa so potrebni veliki odmerki parenteralnih protimikrobnih zdravil. Smernice navajajo (slika 48), glede na različne povzročitelje okužbe, različna protimikrobna zdravila. Pri okužbi z MRSA je antibiotik izbire vankomicin (predpisan v 57 primerih ali 34,13 %) ali kot alternativna možnost linezolid (predpisan v 3 primerih ali 1,80 %). Pri okužbi povzročeni s gramnegativnimi bacili smernice navajajo zdravljenje s ceftriaksonom (predpisan v 9 primerih ali 5,39 %) ali cefotaksimom (predpisan v 3 primerih ali 1,80 %), kot alternativno možnost pa se predpisuje zdravljenje s ciprofloksacinom (predpisan v 17 primerih ali 10,18 %). Enako kot pri gramnegativnih bacilih, tudi kadar v razmazu ni vidnih bakterij, in

pri okužbah z gramnegativnimi diplokoki, navajajo smernice zdravljenje s ceftriaksonom in cefotaksimom. Opazno je bilo precej obsežno predpisovanje širokospektralnih

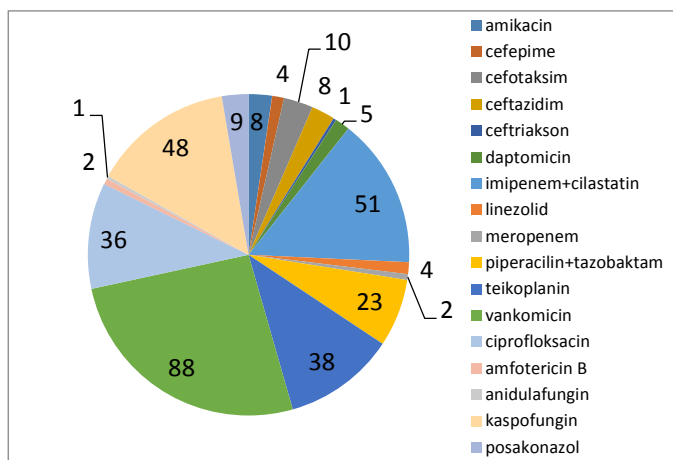


antibiotikov kot sta imipenem v kombinaciji s cilastatinom in piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom (oba predpisana v 21 primerih ali 12,57 %), česar smernice ne predvidevajo in gre torej za napačno predpisovanje širokospektralnih antibiotikov [29, 36].

**Slika 48: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil z rezervne liste za zdravljenje okužb sklepov**

#### 4.4.3.6. Okužba kosti

Okužbe kosti ali osteomielitis (slika 49) običajno povzročajo bakterije, redkeje glive. Ogrožena populacija so bolniki s sladkorno boleznijo, bolniki s preležaninami, hemodializni bolniki in odvisniki od drog. V smernicah so navedena priporočila za protimikrobno zdravljenje osteomielitisa razdeljena glede na povzročitelja. Kot pri vseh ostalih okužbah, v kolikor gre za povzročitelja MRSA, je priporočeno zdravljenje z vankomicinom (predpisan v 88 primerih ali 26,04 %) ali linezolidom (predpisan v 4 primerih ali 1,18 %). Pri okužbah s streptokoki je priporočeno zdravljenje s ceftriaksonom, pri okužbah z enterobakterijami pa je priporočeno predpisovanje ceftriaksona ali



cefotaksima (predpisan v 10 primerih ali 2,96 %). Kot antibiotik alternativne izbire pa smernice navajajo uporabo ciprofloksacina (predpisan v 36 primerih ali 10,65 %). V kolikor gre za kronični osteomielitis, kjer simptomi trajajo več kot 10 dni, pogosto pa celo mesece ali leta, smernice navajajo

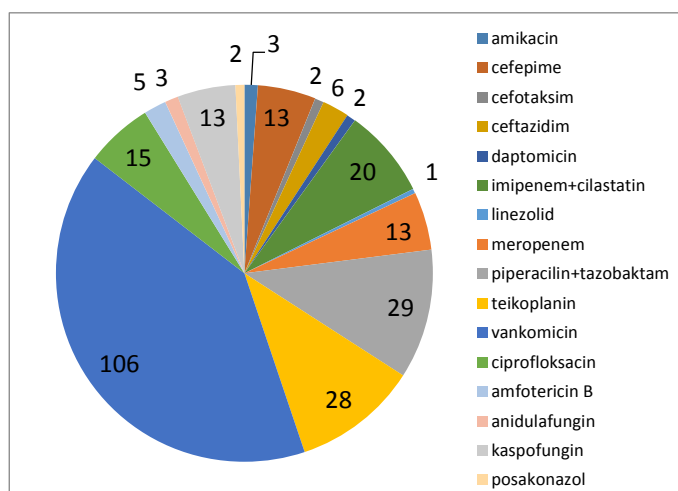
**Slika 49: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil z rezervne liste za zdravljenje okužb kosti**

kot eno izmed možnosti uporabo teikoplanina, česar so se zdravniki pogosto posluževali (predpisan v 38 primerih ali 11,24 %). Opazimo pa precejšnje predpisovanje kaspofungina (predpisan v 48 primerih ali 14,20 %), ki je antimikotik indiciran za zdravljenje invazivne kandidoze ali aspergiloze. Po natančnejšem preverjanju smo ugotovili, da gre za tri različne bolnike, ki so prejeli kaspofungin, od česar sta dva izmed njih takšno terapijo prejela približno pol leta. Vsi trije pa so antimikotik prejeli na podlagi izoliranega mikroorganizma, torej je šlo za usmerjeno zdravljenje [29, 36].

#### 4.4.3.7. Okužbe žilnih katetrov

Vsaka umetna snov v telesu je idealno mesto za nastanek okužbe. Vsadki se običajno kontaminirajo ob operaciji, ker pa okužbe običajno le tlijo, jih zato zaznamo šele ko pride do pomembne disfunkcije tkiva ali organov. Najpogostejša rešitev je odstranitev vsadka in vstavev novega. Smernice predpisujejo zdravljenje okužbe glede na povzročitelje bakteriemije ali fungemije (slika 50). Najpogosteje so se zdravniki posluževali predpisovanja vankomicina (predpisan v 106 primerih ali 40,61 %), ki ga smernice priporočajo za uporabo pri izkustvenem zdravljenju, kadar gre za hudo bolne bolnike, ki nujno potrebujejo protimikrobno zdravilo še predno je dokazan povzročitelj, prav tako pa se vankomicin uporablja pri zdravljenju okužbe povzročene z MRSA, z proti metilicilin odpornimi koagulazno negativnimi stafilokoki in z proti ampicilinu odpornimi enterokoki. Smernice priporočajo kot zamenjavo za vankomicin pri izkustvenem zdravljenju še cefepim (predpisan v 13 primerih ali 4,98 %). Za zdravljenje okužb povzročenih z *Escherichia coli* smernice priporočajo uporabo cefotaksima (predpisan v 2 primerih ali

0,77 %) kot antibiotik izbire in ciprofloksacin kot alternativni antibiotik (predpisan v 15 primerih ali 5,75 %), medtem ko pri povzročiteljih *Acinetobacter* in *Pseudomonas aeruginosa* smernice priporočajo uporabo širokospektralnih antibiotikov zaradi različne občutljivosti. V prvem primeru zdravniki



**Slika 50: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil z rezervne liste za zdravljenje okužb žilnih katetrov**



predpisujejo imipenem (v kombinaciji s cilastatinom predpisan v 20 primerih ali 7,36 %), v drugem primeru pa piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom (predpisan v 29 primerih ali 11,11 %). Ko gre za fungicidno zdravljenje okužb, smernice predpisujejo zdravljenje z amfotericinom B (predpisan v 5 primerih ali 1,92 %) in s kaspofunginom (predpisan v 13 primerih ali 4,98 %) [29, 35].

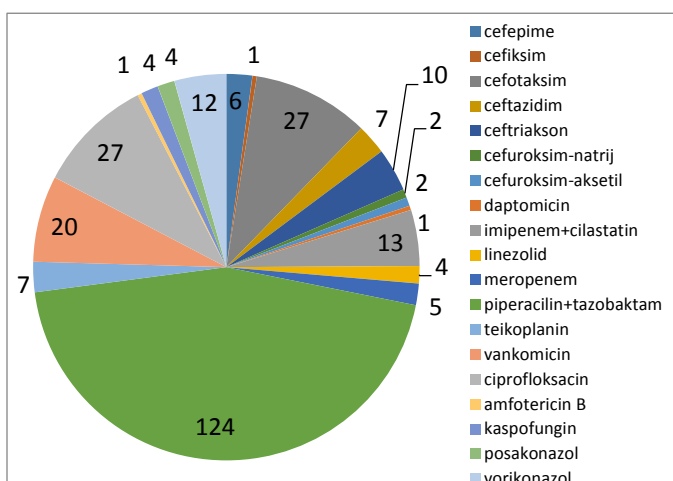
#### 4.4.4. Protimikrobno zdravljenje glede na okolje pridobitve infekcije

Ker se po smernicah lahko predpisana protimikrobna zdravila razlikujejo glede na okolje pridobitve infekcije, torej ali gre za doma pridobljeno okužbo, bolnišnično okužbo ali okužbo po kirurškem posegu, smo bolnike z nekaterimi diagnozami razdelili na te tri skupine in pregledali katero protimikrobno zdravilo z omejenim predpisovanjem jim je bilo najpogosteje predpisano. S tem smo ugotavljali ali predpisovanje sledi smernicam.

##### 4.4.4.1. Pljučnica domačega okolja

Bolnikom, ki so imeli doma pridobljeno pljučnico (slika 51), je bil najpogosteje predpisan antibiotik piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom (v 124 primerih ali 44,77 %) zaradi njegovega širokospektralnega delovanja. Opazen je tudi precej velik delež predpisovanja cefotaksima (predpisan v 27 primerih ali 9,75 %) in ceftriaksona (predpisan v 10 primerih ali 3,61 %), kar je v skladu s smernicami za bolnišnično zdravljenje pljučnice domačega okolja na oddelku za intenzivno zdravljenje. Smernice priporočajo zdravljenje s cefotaksimom 2 g/6 h ali ceftriaksonom 2 g/24 h v kombinaciji z azitromicinom. Pri sumu

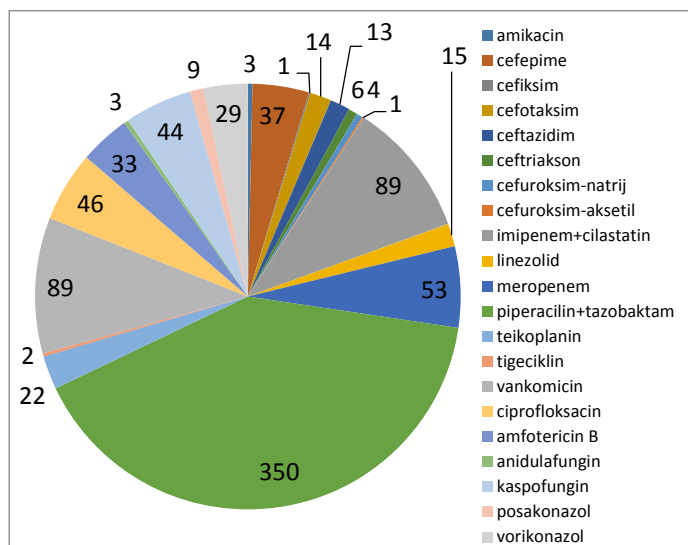
na okužbo s *Pseudomonas aeruginosa* smernice dopuščajo možnost zamenjave cefotaksima ali ceftriaksona s cefepimom (predpisan 6 primerih ali 2,17 %), ceftazidimom (predpisan v 7 primerih ali 2,53 %) ali piperacilinom v kombinaciji s tazobaktamom, ki je bil tudi največkrat predpisan. [29, 37].



**Slika 51: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil z rezervne liste za zdravljenje pljučnice domačega okolja**

#### 4.4.4.2. Bolnišnična pljučnica

Gre za pljučnico, ki se bolnikom razvije vsaj 48 ur po sprejemu v bolnišnico in predstavlja hudo bolezen z visoko smrtnostjo (20 – 50 %, na enotah intenzivnega zdravljenja lahko presega tudi 70 %) in visokimi stroški zdravljenja, ki podaljšuje hospitalizacijo in povzroča druge zaplete [37]. Pri bolnikih z zmerno hudo pljučnico, z ali brez dejavnikov tveganja za posamezne povzročitelje, smernice priporočajo predpisovanje cefuroksima (predpisan v 5 primerih ali 0,58 %) ali cefotaksima (predpisan v 14 primerih ali 1,62 %). V kolikor pride do preobčutljivosti na antibiotike prve izbire se kot alternativa predpisuje ciprofloksacin (predpisan v 46 primerih ali 5,33 %), ali v primeru, da ima bolnik možne dejavnike tveganja za okužbo s *Staphylococcus aureus* (poškodba glave, nezavest, nevrokirurški bolnik, sladkorna bolezen, odpoved ledvic, gripa) se dodaja vankomicin (predpisan v 89 primerih ali 10,31 %) ali linezolid (predpisan v 15 primerih ali 1,74 %). Pri bolnikih s hudo obliko pljučnice, ki so hospitalizirani več kot 5 dni, imajo dejavnike tveganja za posamezne povzročitelje ali pa so prejeli antibiotično zdravljenje v zadnjih treh mesecih, smernice priporočajo predpisovanje antibiotikov s širšim spektrom delovanja,



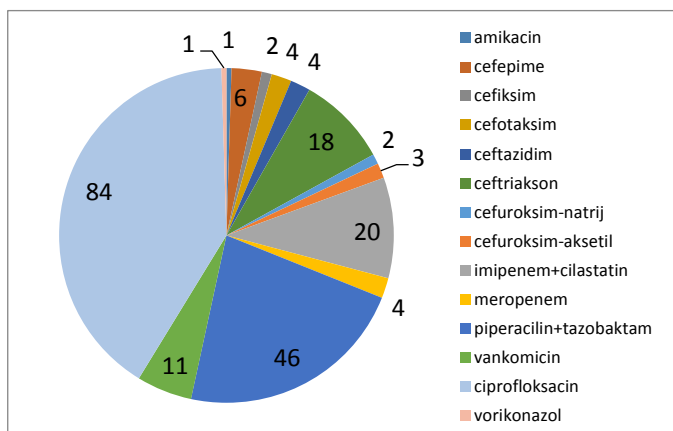
predvsem imipenema (v kombinaciji s cilastatinom predpisan v 89 primerih ali 10,31 %), meropenema (predpisan v 53 primerih ali 6,14 %), piperacilina v kombinaciji s tazobaktamom (predpisan v 350 primerih ali 40,56 %) ali cefepima (predpisan v 37 primerih ali 4,29 %) [29] (slika 52).

**Slika 52: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil z rezervne liste za zdravljenje bolnišnične pljučnice**

#### 4.4.4.3. Domača okužba sečil

V smernicah za zdravljenje okužb sečil, pri kateri bolnik zboli doma, a je sprejet v bolnišnico zaradi težje klinične slike, je priporočen antibiotik prve izbire ciprofloksacin 500 mg/12 ur. To se kaže tudi na sliki 53, saj so ga zdravniki predpisali kar v 84 primerih ali 44,78 % za to vrsto okužbe. Smernice [29] navajajo kot alternativno možnost tudi

predpisovanje cefuroksima (predpisan v 5 primerih ali 2,43 %), cefotaksima (predpisan v 4 primerih ali 1,94 %), ceftriaksona (predpisan v 18 primerih ali 8,74 %) in drugih, vendar predpisovanja le teh v večji meri ni opaziti, pač pa so zdravniki več predpisovali

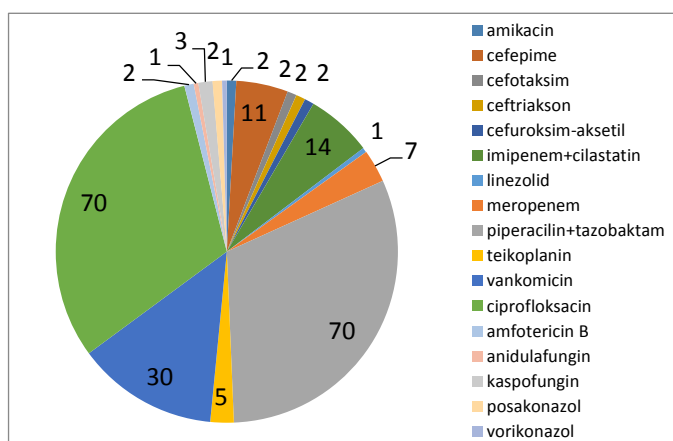


protimikrobna zdravila s širokim spektrom delovanja kot sta imipenem v kombinaciji s cilastatinom (predpisan v 20 primerih ali 9,71 %) in piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom (predpisan v 46 primerih ali 22,33 %).

*Slika 53: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil z rezervne liste za zdravljenje domače okužbe sečil*

#### 4.4.4.4. Bolnišnična okužba sečil

Smernice navajajo, da zdravljenje priredimo glede na osamljenega povzročitelja. Kot zdravilo izbire je priporočen antibiotik ampicilin v kombinaciji z gentamicinom, medtem ko se kot alternativne možnosti navaja zdravljenje z ciprofloksacinom 200 – 400 mg/12 ur, cefotaksimom ali ceftriaksonom, cefepimom ali piperacilinom v kombinaciji s tazobaktamom 4,5 g/8 ur [29]. Opazimo, da predpisovanje antibiotikov z rezervne liste v



precejšnji meri sledi smernicam, kajti kar v 70 primerih ali 31,11 % so zdravniki predpisali ciprofloksacin in enako v 70 primerih ali 31,11 % so tudi predpisovali piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom (slika 54).

*Slika 54: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil z rezervne liste za zdravljenje bolnišnične okužbe sečil*

### 4.5. ZDRAVLJENJE GLEDE NA POVZROČITELJA

Ko je bakterija osamljena iz klinično pomembne kužnine, zdravnik predpiše usmerjeno zdravljenje na podlagi znanega povzročitelja infekcije. Prav tako se lahko izvedejo klinični

testi za ugotavljanje občutljivosti bakterij na posamezne vrste antibiotikov. Pomembno je, da se ob prejemu mikrobiološkega izvida prekine širokospektralna terapija in se uvede čim bolj ozkospektralno protimikrobno zdravilo, ki ima ciljano delovanje le na manjši nabor mikroorganizmov [38].

V preglednici V so zbrani izolirani mikroorganizmi na vseh predpisanih naročilnicah za protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem, ki si po pogostosti, v padajočem vrstnem redu, sledijo: *Pseudomonas aeruginosa* (11,70 %), *Escherichia coli* (10,80 %), *Staphylococcus aureus* (9,32 %), Koagulazni negativni stafilokoki (6,83 %), *Klebsiella* spp. (4,98 %), *Enterococcus faecium* (4,70 %) itd.

**Preglednica V: Število naročilnic z navedenimi izoliranimi mikroorganizmi, razvrščeni glede na diagnozo**

|                                    | <i>STREPTOCOCCUS<br/>PYOGENES</i> | <i>STREPTOCOCCUS<br/>PNEUMONIAE</i> | <i>STAPHYLOCOCCUS<br/>AUREUS</i> | <i>PSEUDOMONAS<br/>AERUGINOSA</i> | <i>PROTEUS<br/>SPP.</i> | <i>KOAGULAZNI<br/>NEGATIVNI<br/>STAFILOKOKI</i> | <i>KLEBSIELLA<br/>SPP.</i> | <i>ESCHERICHIA<br/>COLI</i> |
|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| okužba žolčnika in žolčnih vodil   | 0                                 | 0                                   | 0                                | 0                                 | 0                       | 2                                               | 5                          | 9                           |
| okužba žilnih katetrov             | 0                                 | 3                                   | 10                               | 5                                 | 0                       | 15                                              | 2                          | 0                           |
| okužba vsadka                      | 0                                 | 0                                   | 15                               | 20                                | 1                       | 15                                              | 3                          | 3                           |
| okužba v trebušni votlini          | 0                                 | 1                                   | 10                               | 22                                | 8                       | 10                                              | 20                         | 34                          |
| okužba spodnjih dihal              | 0                                 | 5                                   | 16                               | 33                                | 1                       | 0                                               | 13                         | 13                          |
| okužba sklepov                     | 0                                 | 0                                   | 6                                | 4                                 | 1                       | 10                                              | 0                          | 1                           |
| okužba sečil                       | 0                                 | 0                                   | 0                                | 35                                | 8                       | 5                                               | 36                         | 124                         |
| okužba prebavil                    | 0                                 | 0                                   | 3                                | 1                                 | 1                       | 0                                               | 0                          | 4                           |
| pljučnica                          | 2                                 | 11                                  | 86                               | 81                                | 14                      | 16                                              | 77                         | 61                          |
| okužba osrednjega živčnega sistema | 0                                 | 0                                   | 5                                | 10                                | 0                       | 6                                               | 6                          | 2                           |
| okužba kože ali mehkih tkiv        | 11                                | 0                                   | 73                               | 104                               | 24                      | 17                                              | 34                         | 59                          |
| okužba kosti                       | 2                                 | 2                                   | 39                               | 14                                | 12                      | 27                                              | 11                         | 5                           |
| okužba kirurške rane               | 0                                 | 1                                   | 26                               | 36                                | 10                      | 24                                              | 20                         | 23                          |
| kopb                               | 0                                 | 0                                   | 1                                | 0                                 | 0                       | 0                                               | 2                          | 0                           |
| bakterijska okužba neznana         | 0                                 | 1                                   | 12                               | 11                                | 2                       | 13                                              | 3                          | 8                           |
| traheobronhitis                    | 0                                 | 0                                   | 0                                | 6                                 | 0                       | 1                                               | 3                          | 2                           |
| drugo                              | 3                                 | 10                                  | 57                               | 70                                | 13                      | 59                                              | 28                         | 63                          |

|                                    | <i>ENTEROCOCCUS<br/>FAECIUM</i> | <i>ENTEROCOCCUS<br/>FAECALIS</i> | <i>DRUGI<br/>STREPTOKOKI</i> | <i>CANDIDA<br/>TROPICALIS</i> | <i>CANDIDA<br/>GLABRATA</i> | <i>CANDIDA<br/>CRUSEI</i> | <i>CANDIDA<br/>ALBICANS</i> | <i>ASPERGILLUS</i> | <i>ACINETOBACTER<br/>SPP.</i> |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------------------|
| okužba žolčnika in žolčnih vodil   | 3                               | 7                                | 2                            | 0                             | 0                           | 0                         | 0                           | 0                  | 0                             |
| okužba žilnih katetrov             | 1                               | 8                                | 2                            | 0                             | 3                           | 0                         | 3                           | 0                  | 0                             |
| okužba vsadka                      | 1                               | 9                                | 0                            | 0                             | 2                           | 0                         | 0                           | 0                  | 0                             |
| okužba v trebušni votlini          | 48                              | 35                               | 11                           | 0                             | 4                           | 2                         | 3                           | 0                  | 5                             |
| okužba spodnjih dihal              | 4                               | 3                                | 2                            | 0                             | 5                           | 0                         | 16                          | 11                 | 5                             |
| okužba sklepov                     | 1                               | 0                                | 0                            | 0                             | 5                           | 0                         | 0                           | 0                  | 0                             |
| okužba sečil                       | 31                              | 30                               | 0                            | 0                             | 6                           | 0                         | 6                           | 1                  | 4                             |
| okužba prebavil                    | 3                               | 5                                | 0                            | 0                             | 6                           | 0                         | 2                           | 0                  | 2                             |
| pljučnica                          | 14                              | 18                               | 0                            | 2                             | 12                          | 4                         | 40                          | 23                 | 24                            |
| okužba osrednjega živčnega sistema | 0                               | 7                                | 0                            | 0                             | 2                           | 0                         | 0                           | 2                  | 1                             |
| okužba kože ali mehkih tkiv        | 52                              | 75                               | 16                           | 0                             | 0                           | 0                         | 2                           | 0                  | 36                            |
| okužba kosti                       | 3                               | 14                               | 2                            | 0                             | 9                           | 7                         | 2                           | 0                  | 0                             |
| okužba kirurške rane               | 11                              | 51                               | 2                            | 0                             | 1                           | 0                         | 5                           | 0                  | 10                            |
| kopb                               | 0                               | 1                                | 0                            | 0                             | 0                           | 0                         | 1                           | 0                  | 0                             |
| bakterijska okužba neznana         | 3                               | 5                                | 0                            | 0                             | 1                           | 0                         | 3                           | 0                  | 1                             |
| traheobronhitis                    | 0                               | 1                                | 1                            | 0                             | 0                           | 0                         | 0                           | 0                  | 1                             |
| drugo                              | 28                              | 44                               | 12                           | 0                             | 15                          | 2                         | 23                          | 8                  | 7                             |

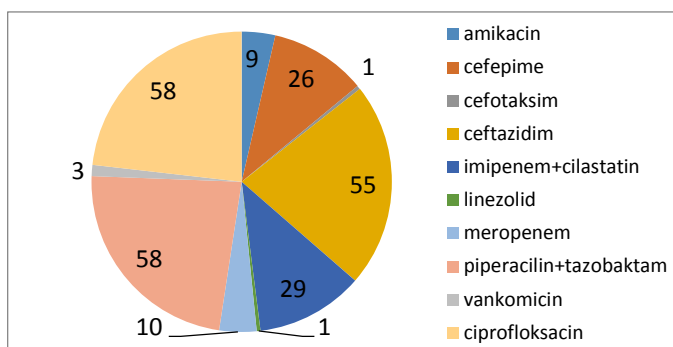
Nadaljevali smo s pregledom predpisanih protimikrobnih zdravil z rezervne liste pri izkustvenem zdravljenju, torej tam kjer je bil izoliran mikroorganizem, glede na povzročitelja okužbe in le to primerjali s priporočili v smernicah [29]. V primerjavo so vzete le naročilnice, kjer je bila bolnikom izolirana le ena vrsta mikroorganizmov, kjer bi lahko pričakovali popolno ujemanje s smernicami. Poleg tega smo izpustili tudi naročilnice, na katerih je bilo predpisano več kot eno protimikrobno zdravilo. Smernice narekujejo, da je po osamitvi mikroorganizma in določitvi njegove občutljivosti za protimikrobna zdravila potrebno glede na pridobljene podatke, izbrati protimikrobno zdravilo, ki ima čim ožji spekter delovanja, vendar je hkrati učinkovito in povzroča čim manj neželenih učinkov, kajti le tako dosežemo najmanjši vpliv na razvoj odpornosti. Vsekakor je pričakovati tudi odstopanja, kajti protimikrobno zdravilo z rezervne liste mora biti prilagojeno tudi bolniku, njegovim morebitnim alergijam, spremljajočim boleznim in bolezenskim stanjem. Ob tem pa vsako predpisano protimikrobno zdravilo obravnavamo posamezno, brez sledenja zgodovini predpisovanja protimikrobnih zdravil bolnikom in brez upoštevanja morebitnega sinergističnega delovanja hkrati predpisanih protimikrobnih zdravil z rezervne liste.

#### 4.5.1. Predpisovanje rezervnih antibiotikov glede na izoliran mikroorganizem

##### 4.5.1.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Smernice narekujejo, da v kolikor gre za okužbe sečil, se bolnikom starim nad 18 let predpiše ciprofloksacin (predpisan v 58 primerih ali 23,20 %) ali ceftazidim (predpisan v 55 primerih ali 22,00 %). V kolikor pa gre za okužbo drugih mest, se bolnikom predpiše ceftazidim ali cefepim (predpisan v 26 primerih ali 10,40 %) v kombinaciji z aminoglikozidnim antibiotikom, torej na primer amikacinom (predpisan v 9 primerih ali

3,60 %). Kot alternativa pa so priporočena protimikrobna zdravila z rezervne liste piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom (predpisan v 58 primerih ali 23,20 %), imipenem v kombinaciji s cilastatinom (predpisan v 29

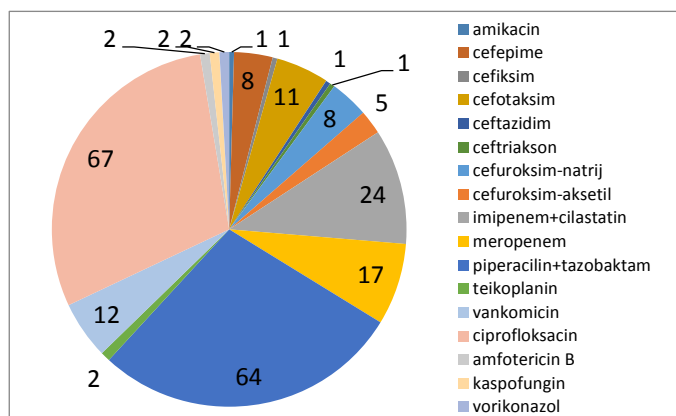


Slika 55: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil za zdravljenje infekcij povzročenih s *Pseudomonas aeruginosa*

primerih ali 11,60 %) in meropenem (predpisan v 10 primerih ali 4,00 %). Opazimo, da zdravniki le v 5 primerih (2,00 %) niso sledili smernicam [29], ko so predpisali cefotaksim, linezolid in vankomicin (slika 55).

#### 4.5.1.2. *Escherichia coli*

Za zdravljenje okužb povzročenih z *Escherichia coli* je veliko možnosti pri izbiri protimikrobnih zdravil za zdravljenje. Smernice [29] predvsem narekujejo, da v kolikor gre za sistemsko okužbo, se takemu bolniku predpiše cefotaksim (predpisan v 11 primerih ali 4,82 %) ali ceftriakson (predpisan v 1 primeru ali 0,44 %) v kombinaciji z gentamicinom, v kolikor pa gre za lokalno okužbo se predpisuje trimetoprim s sulfametoksazolom, ki pa ni na listi rezervnih protimikrobnih učinkovin. Kot alternativa se lahko pri sistemski in pri lokalni okužbi predpisujejo cefalosporini 1., 2. in 3. generacije (predpisani v 35 primerih ali 15,35 %) ter ciprofloksacin (predpisan v 67 primerih ali 29,39 %). Opaziti je dokaj veliko ne sledenje smernicam, saj so zdravniki v veliki meri predpisovali vankomicin

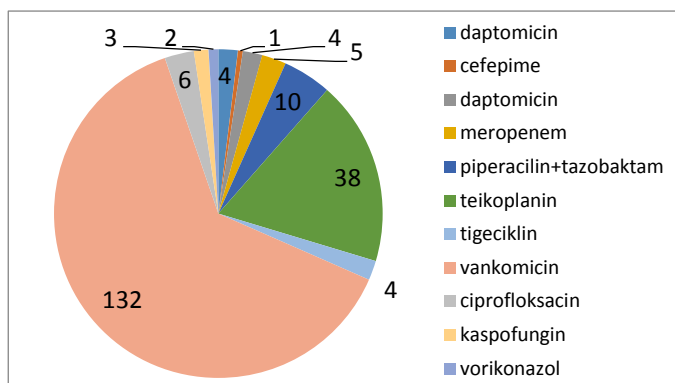


(predpisan v 12 primerih ali 5,26 %), teikoplanin (predpisan v 2 primerih ali 0,88 %) ter antimikotike (predpisani v 6 primerih ali 2,63 %), kar je absolutno narobe predpisano, ker nobeden izmed teh na okužbo z *E. coli* sploh ne deluje (slika 56).

**Slika 56: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil za zdravljenje infekcij povzročenih z *Escherichia coli***

#### 4.5.1.3. Koagulazno negativni stafilokoki (*Staphylococcus epidermidis*, MRSS)

Kot protimikrobno zdravilo prve izbire pri okužbi s koagulazno negativnimi stafilokoki smernice [29] narekujejo predpisovanje vankomicina (predpisan v 132 primerih ali 63,16 %). Kot enega izmed možnih antibiotikov alternativnega izbora smernice tudi navajajo teikoplanin (v 38 primerih ali 18,18 %) in ciprofloksacin (predpisan v 6 primerih ali 2,87 %). Tudi z ostalimi antibiotiki, ki so bili predpisani, je možno zdraviti takšno okužbo, če ne gre za bakterijo, ki je odporna proti metilcilinu, kar pa je zelo pogosto. Narobe predpisani so samo antimikotiki (predpisani v 5 primerih ali 2,39 %), ki na bakterijske okužbe ne delujejo (slika 57).

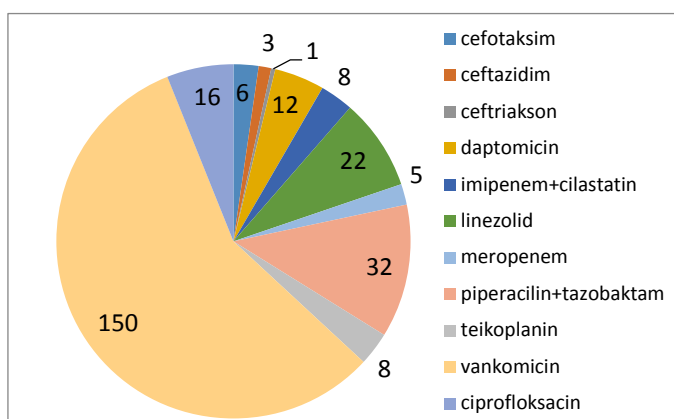


Slika 57: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil za zdravljenje infekcij povzročenih s koagulazno negativnimi stafilokoki

#### 4.5.1.4. *Staphylococcus aureus*

Zdravilo izbora, ki ga narekujejo smernice [29], je penicilin, vendar se pogosto pojavlja kot povzročitelj okužbe *Staphylococcus aureus* odporen proti metilcilinu (MRSA) zato je zdravilo izbora za takšnega povzročitelja vankomicin (predpisan v 150 primerih ali 57,00 %). Med alternativnimi možnostmi so navedeni še ciprofloksacin (predpisan v 16 primerih ali 6,08 %), teikoplanin (predpisan v 8 primerih ali 3,04 %), linezolid (predpisan v 22 primerih ali 8,37 %) in daptomicin

(predpisan v 12 primerih ali 4,56 %). Zelo narobe je predpisan le ceftazidim, kar pomeni, da so zdravniki v treh primerih ali 1,14 % predpisali napačno zdravilo, ki proti *Staphylococcus aureus* sploh ne deluje (slika 58).



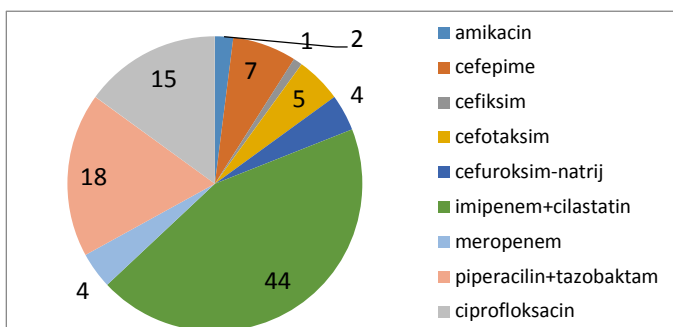
Slika 58: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil za zdravljenje infekcij povzročenih s *Staphylococcus aureus*

#### 4.5.1.5. *Klebsiella spp.*

Za zdravljenje okužb z gramnegativnimi bakterijami iz rodu *Klebsiella spp.*, katere najpogostejši predstavnik, ki povzroča bakterijske okužbe pri ljudeh, je *Klebsiella pneumoniae*, se predpisuje cefotaksim (predpisan v 5 primerih ali 5,00 %) ali ceftiakson. Kot alternativno zdravljenje se med drugimi predpisuje imipenem, ki je bil za ta mikroorganizem najpogostejše predpisan antibiotik. Zdravniki so imipenem v kombinaciji s cilastatinom predpisali v 44 primerih ali 44,00 %. Možne alternative pa so še ceftazidim,



cefepim (predpisan v 7 primerih ali 7,00 %), ciprofloksacin (predpisan v 15 primerih ali 15,00 %) in meropenem (predpisan v 4 primerih ali 3,64 %). Zdravljenje je bilo ustrezno, saj niso predpisovali napačnih protimikrobnih zdravil z rezervne liste. Opazno pa je veliko predpisovanje široko spektralnega antibiotika piperacilina v kombinaciji s tazobaktamom (predpisan v 18 primerih ali 18,00 %), kar je pogosta praksa, saj se zaradi odpornosti proti

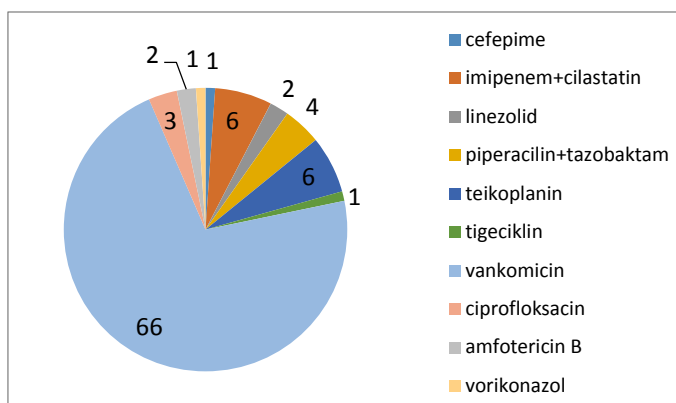


betalaktamazam z razširjenim spektrom (ESBL) omejuje predpisovanje cefalosporinov in se kot njihova zamenjava predpisuje piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom [29] (slika 59).

**Slika 59:** Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil za zdravljenje infekcij povzročenih s *Klebsiella* spp.

#### 4.5.1.6. *Enterococcus faecium*

Kot antibiotik prve izbire pri okužbah z *Enterococcus faecium* smernice predpisujejo vankomicin (predpisan v 66 primerih ali 71,74 %), kot alternativno zdravljenje pa smernice dopuščajo predpisovanje linezolida (predpisan v 2 primerih ali 2,17 %). Tudi ostali



antibiotiki, ki so jih v zelo majhni meri predpisovali, so sprejemljivi, napačno pa je bilo predpisovanje antimikotikov (v 3 primerih ali 3,26 %) ter cefalosporinov (predpisani v 1 primeru ali 1,09 %), ki na enterokoke sploh ne delujejo [29] (slika 60).

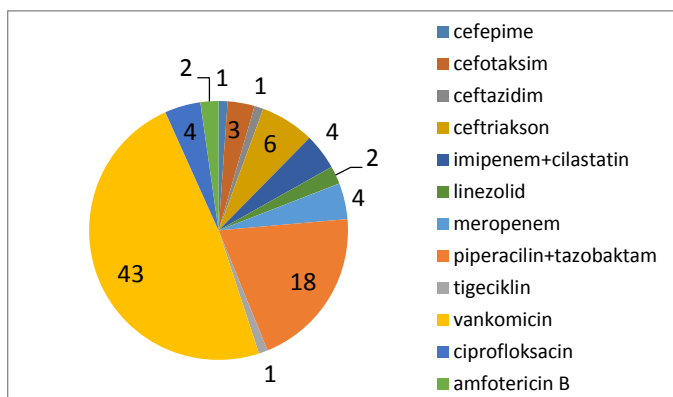
**Slika 60:** Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil za zdravljenje infekcij povzročenih s *Enterococcus faecium*

#### 4.5.1.7. *Enterococcus faecalis*

Smernice narekujejo predpisovanje ampicilina pri endokarditisu ali drugih hudih okužbah, vendar zdravniki v UKC Ljubljana tega antibiotika niso predpisovali. Kot alternativno zdravljenje pa smernice priporočajo vankomicin (predpisan v 43 primerih ali 48,30 %) v kombinaciji z gentamicinom, linezolid (predpisan v 2 primerih ali 2,25 %) ali



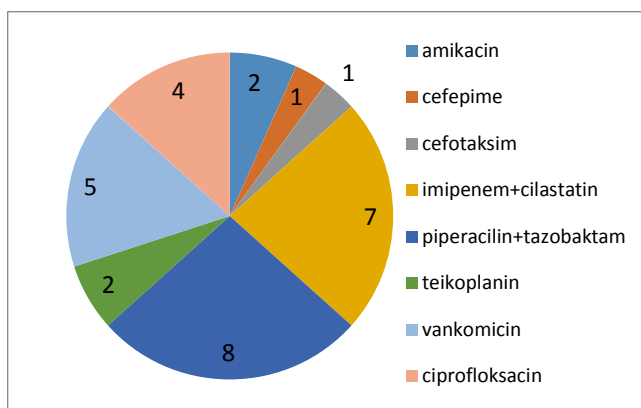
ciprofloksacin (predpisan v 4 primerih ali 4,50 %). Tudi tukaj je bil amfotericin B kot antimikotik predpisan napačno in tudi vsi cefalosporini, ki na enterokoke ne delujejo.



**Slika 61: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil za zdravljenje infekcij povzročenih s *Enterococcus faecalis***

#### 4.5.1.8. *Acinetobacter spp.*

Za rod gramnegativnih bakterij *Acinetobacter spp.* smernice [29] priporočajo predpisovanje imipenema (predpisan v kombinaciji s cilastatinom v 7 primerih ali 23,33 %), v kombinaciji z aminoglikozidom, na primer z amikacinom (predpisan v 2 primerih ali 6,67 %). Kot alternativno smernice priporočajo predpisovanje ciprofloksacina (predpisan v 4 primerih ali 13,33 %) ali meropenema. Pri okužbah z omenjeno bakterijo je bilo opazno

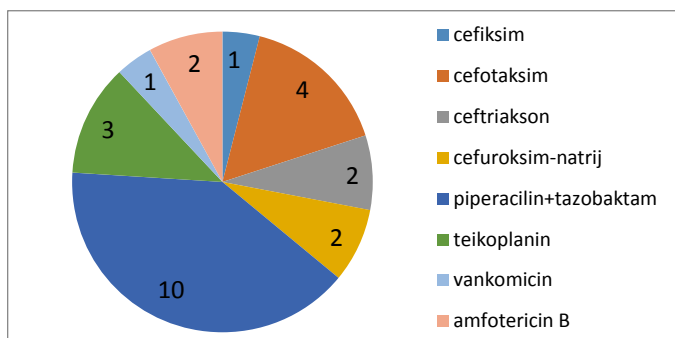


**Slika 62: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil za zdravljenje infekcij povzročenih s *Acinetobacter spp.***

#### 4.5.1.9. *Streptococcus pneumoniae*

Enako tudi kot pri zdravljenju okužb povzročenih z *Acinetobacter spp.* tudi tukaj opazimo precejšnje predpisovanje piperacilina v kombinaciji s tazobaktamom, kar ni v skladu s smernicami. Smernice predpisujejo kot prvo izbiro penicilin, kot alternativo pa vankomicin

(predpisan v 1 primeru ali 4,00 %), cefotaksim (predpisan v 4 primerih ali 16,00 %), ceftriakson (predpisan v 2 primerih ali 7,69 %) in še mnogo drugih antibiotikov, ki niso na

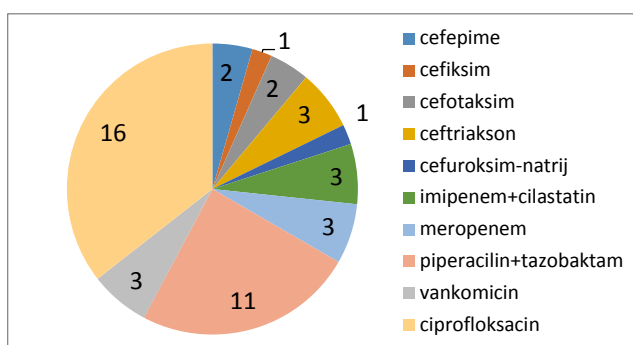


seznamu rezervnih protimikrobnih zdravil. Tudi tukaj je prišlo do predpisovanja amfotericina B, ki je antimikotik, kar je povsem narobe, saj na bakterijske okužbe ne deluje [29] (slika 63).

**Slika 63: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil za zdravljenje infekcij povzročenih s *Streptococcus pneumoniae***

#### 4.5.1.10. *Proteus spp.*

Smernice [29] iz roda bakterij *Proteus spp.* izpostavljajo bakterijo *Proteus mirabilis*, kjer je priporočen antibiotik prve izbire ampicilin, ki pa ga zdravniki niso predpisovali, kot alternativna izbira pa priporočajo cefuroksim (predpisan v 1 primeru ali 2,22 %), cefotaksim (predpisan v 2 primerih ali 4,44 %), ceftriakson (predpisan v 3 primerih ali 6,67 %) in ciprofloksacin (predpisan v 16 primerih ali 35,56 %). Smernice kot drugo izpostavljajo bakterijo indol-pozitivni sev *Proteusa*, kjer sta antibiotika prve izbire cefotaksim in ceftriakson, kot alternativno izbiro pa priporoča predpisovanje piperacilina v kombinaciji s tazobaktamom (predpisan v 11 primerih ali 24,44 %), imipenem (v



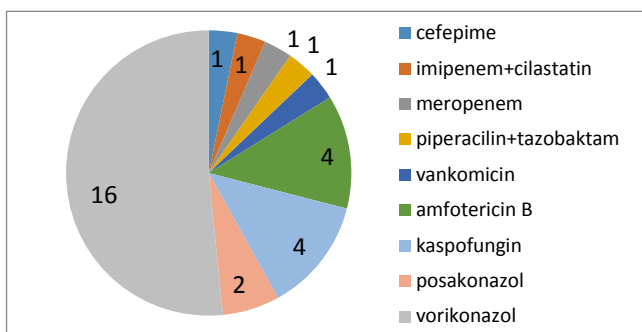
kombinaciji z cilastatinom predpisan v 3 primerih ali 6,67 %), meropenem (predpisan v 3 primerih ali 6,67 %) in ciprofloksacina. Pri zdravljenju infekcij povzročenih s *Proteus spp.* je bilo zelo dobro ujemanje s smernicami (slika 64).

**Slika 64: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil za zdravljenje infekcij povzročenih s *Proteus spp.***

#### 4.5.2. Predpisovanje rezervnih antimikotikov glede na izoliran mikroorganizem

##### 4.5.2.1. *Aspergillus*

Smernice [29] narekujejo pri antimikotičnem zdravljenju okužbe povzročene z glivami iz rodu *Aspergillus*, kot zdravilo prvega izbora vorikonazol (6 mg/kg na 12 ur 1 dan, nato 4 mg/kg na 12 ur), ki je bil tudi v UKC Ljubljana najpogostejše predpisan (v 16 primerih ali 51,61 %). Kot alternativno zdravljenje pa smernice dopuščajo dve možnosti: kaspofungin (predpisan v 4 primerih ali 12,90 %) ali amfotericin B (predpisan v 4 primerih ali 12,90

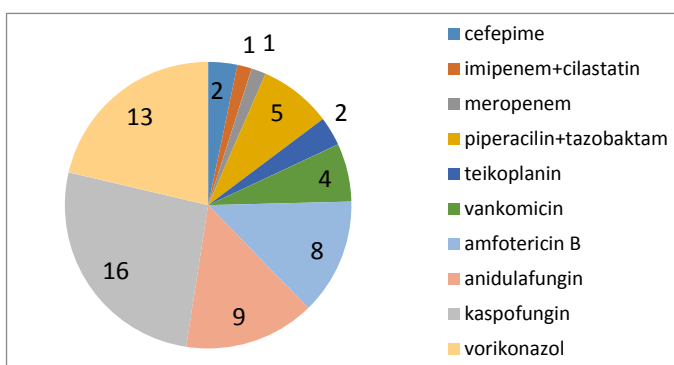


%), lahko se predpisuje tudi posakonazol (predpisan v 2 primerih ali 6,45 %). Predpisovanje antibiotikov (v 5 primerih ali 16,13 %) za zdravljenje okužb povzročenih z glivami je neustrezno (slika 65).

**Slika 65:** Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil za zdravljenje infekcij povzročenih z glivami rodu *Aspergillus*

##### 4.5.2.2. *Candida albicans* & *Candida tropicalis*

Ker smernice [29] narekujejo enako zdravljenje za okužbe povzročene s tema dvema vrstama kvasovk iz rodu *Candida*, smo tudi pregled predpisanih protimikrobnih učinkovin z rezervne liste združili. Kot antimikotik prve izbire je priporočen flukonazol, ki pa ni na seznamu rezervnih protimikrobnih učinkovin. Antimikotiki alternativne izbire pa so amfotericin B (predpisan v 8 primerih ali 13,11 %), kaspofungin (predpisan v 16 primerih

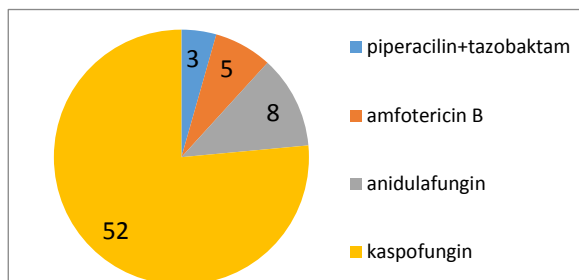


ali 26,23 %) in vorikonazol (predpisan v 13 primerih ali 21,31 %). Enako tudi tukaj se kaže nekaj neustreznega predpisovanja antibiotikov (11 primerov ali 18,03 %) za zdravljenje glivičnih okužb (slika 66).

**Slika 66:** Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil za zdravljenje infekcij povzročenih s kvasovkami *Candida albicans* & *Candida tropicalis*

#### 4.5.2.3. *Candida glabrata* & *Candida crusei*

Enako kot pri *Candida albicans* in *tropicallis* smo tudi tukaj združili dve vrsti kvasovk iz rodu *Candida* zaradi enakega zdravljenja. Smernice [29] narekujejo kot antimikotik prve izbire amfotericin B (predpisan v 5 primerih ali 7,35 %) ali kaspofungin (predpisan v 52 primerih ali 76,47 %). Alternativno zdravljenje pa je možno še z vorikonazolom, ki pa ga



zdravniki v UKC Ljubljana niso nikoli predpisali. Napačno je bil predvsem predpisan piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom, ki ni antimikotik in na glivične okužbe ne deluje (slika 67).

**Slika 67: Pogostost predpisovanja posameznih protimikrobnih zdravil za zdravljenje infekcij povzročenih s kvasovkami *Candida glabrata* & *Candida crusei***

#### 4.6. PREDPISOVANJE GLEDE NA ZDRAVNIKA

Za izdajo protimikrobnih zdravil z rezervne liste v UKC Ljubljana je potrebno, da naročilnico za protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem podpiše lečeči zdravnik, nato pa jo odobri še zdravnik infektolog osebno ali po telefonu. Vendar glede na interni dogovor obstajajo izjeme, kjer podpis infektologa ni potreben (pri izdaji ciprofloksacina za parenteralno aplikacijo in pri izkustvenem zdravljenju z antibiotiki linezolidom, teikoplaninom in vankomicinom, kjer se antibiotik lahko izda za največ 3 dni).

Kot smo ugotovili, je bilo v časovnem okvirju enega leta predpisanih 10.742 protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem, ki so bila predpisana na 9.854 naročilnicah. Na 793 naročilnicah (ali 8,05 %) je bilo navedeno, da v skladu z internim dogovorom odobritev infektologa ni potrebna, od česar je bilo 5 naročilnic neutemeljenih, saj ni šlo za nobenega izmed dogovorjenih antibiotikov. Na 6.429 naročilnicah je bil ustrezno naveden posvet z infektologom osebno (v 2.231 primerih ali 22,64 %) ali po telefonu (v 4.198 primerih ali 42,60 %). V lekarno pa je prišlo tudi 2.632 naročilnic (ali 26,71 %), kjer posveta z infektologom ni bilo, kljub temu pa je bilo protimikrobno zdravilo z rezervne liste izdano, zato lahko sklepamo, da je odgovorni farmacevt za to imel razlog, kot je na primer notranji dogovor. Najpogosteje je šlo za naročilnice iz interne klinike – klinični oddelek za hematologijo (1.676 naročilnic ali 63,68 %), kjer so diagnoze dokaj konstante in so tudi predpisana protimikrobna zdravila z rezervne liste precej specifična,

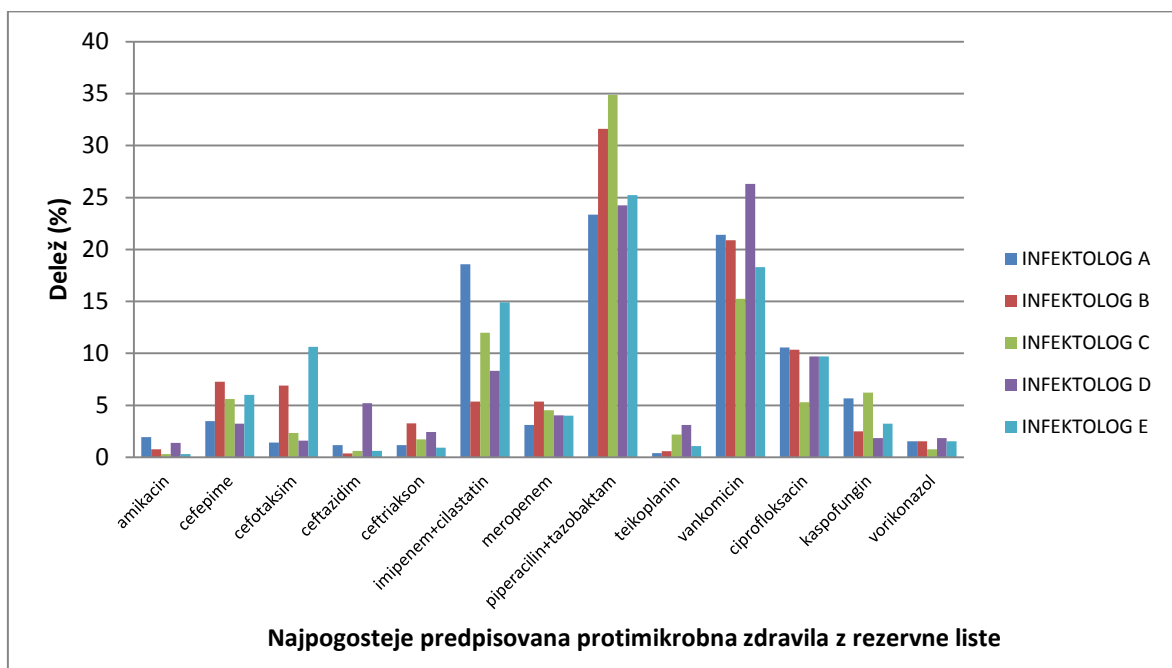
zato jih glede na notranji dogovor farmacevti izdajajo izključno na to kliniko tudi brez posveta z infektologom. Pogosto se tudi dogaja, da pri usmerjenem zdravljenju zdravnik predpiše 7 dnevno zdravljenje z izbranim protimikrobnim zdravilom nato pa na naročilnico zapiše »ponoviti 2x«, zato naslednja naročilnica za tega bolnika za isto zdravilo čez 7 dni pride v lekarno nepodpisana s strani infektologa, vendar vezano na njegov predpis iz prejšnjega tedna farmacevt to zdravilo izda, naročilnica pa ostane zavedena kot da posveta z infektologom ni bilo. S takim in podobnim ravnanjem se izgublja sledljivost, zato kljub mogoče utemeljenim razlogom lahko rečemo, da je bilo 956 naročilnic ali 9,70 % nepopolnih saj ni bilo zavedenega posveta z infektologom in za to ni bilo navedenega nobenega utemeljenega razloga. Pri vseh teh naročilnicah bi bila potrebna intervencija farmacevta, da bi stopil v stik z infektologom in pridobil njegovo potrditev za utemeljenost izdaje protimikrobnega zdravila z rezervne liste.

Pogledali smo tudi, kako je pri hkratnem predpisovanju na eno naročilnico, ko zdravnik predpiše eno zdravilo, za katerega posvet z infektologom ni potreben in eno zdravilo, ko bi njegovo izdajo moral odobriti infektolog. Takšnih naročilnic so v lekarno prejeli le 7, od tega 4 niso bile ustrezno izpolnjene, saj je bilo na njih navedeno eno zdravilo, za čigar izdajo bi bil potreben posvet z infektologom vendar le-ta ni bil naveden. Vse skupaj lahko povzamemo, da so v lekarno prejeli 965 naročilnic (ali 9,79 %) za protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem, ki niso bile ustrezno izpolnjene glede na posvet oziroma odobritev odgovornega infektologa.

#### 4.6.1. Predpisovanje glede na odobritev infektologa

Pregledali smo 6.429 naročilnic, kjer je bilo navedenih 28 različnih infektologov, ki so odobrili zdravilo osebno ali po telefonu. Na 6.429 naročilnicah so bila navedena 1, 2 ali 3 različna zdravila, torej vse skupaj je bilo predpisanih 6.966 protimikrobnih zdravil. Da bi dobili konstruktivni vzorec, smo pri nadaljnji analizi upoštevali le tiste infektologe, ki so odobrili večino protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem. V pregled smo vzeli predpisovanje petih infektologov, ki so predpisali: A – 775 protimikrobnih zdravil ali 11,13 %, B – 522 protimikrobnih zdravil ali 7,49 %, C – 642 protimikrobnih zdravil ali 9,22 %, D – 866 protimikrobnih zdravil ali 12,43 % in E – 650 protimikrobnih zdravil ali 9,33 %. Pregledali pa smo le predpisovanje najpogosteje uporabljenih protimikrobnih zdravil z rezervne liste UKC Ljubljana.

Na sliki 68 vidimo, da je vseh pet infektologov, ki smo jih obravnavali, najpogosteje predpisovalo piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom, vendar infektologa B in C v večji meri kot ostali, ter vankomicin, ki pa ga je infektolog C predpisal občutno manj. Infektolog A je v primerljivih odstotkih predpisoval piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom, vankomicin in imipenem v kombinaciji s cilastatinom, dokaj visok odstotek predpisovanja smo opazili še pri ciprofloksacinu in kaspofunginu. Infektolog B je največ predpisoval piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom, sledilo je predpisovanje vankomicina, v zelo majhni meri pa je predpisoval cefepime, cefotaksim, ciprofloksacin, medtem ko je imipenem v kombinaciji s cilastatinom predpisoval najmanj v primerjavi z ostalimi infektologi, ki smo jih obravnavali. Infektolog C je predpisoval piperacilina v kombinaciji s tazobaktamom največ med vsemi infektologi, hkrati pa je predpisoval najmanj vankomicina med infektologi, ki smo jih obravnavali. Sledilo je predpisovanje imipenema v kombinaciji s cilastationom, zelo malo pa je predpisal ciprofloksacina. Infektolog D je najpogosteje predpisoval vankomicin, sledilo je predpisovanje piperacilina v kombinaciji s tazobaktamom, medtem ko je ciprofloksacina predpisal približno enako kot ostali infektologi. Infektolog E je imel zelo primerljivo dinamiko predpisovanja kot infektolog A, izstopa le povečano predpisovanje cefotaksima, ki ga je predpisal največ med infektologi, ki smo jih obravnavali.



**Slika 68:** Pogostost predpisovanja najpogosteje predpisanih protimikrobnih zdravil z rezervne liste v UKC Ljubljana, v korelaciji z infektologom, ki je zdravilo odobril

## 5. SKLEP

Analizo predpisovanja rezervnih protimikrobnih zdravil v UKC Ljubljana smo izvedli z namenom ugotoviti način predpisovanja le-teh glede na različne informacije, ki smo jih pridobili iz naročilnic ter hkrati spremljati ali predpisovanje antibiotikov in antimikotikov sledi smernicam. Na podlagi pridobljenih podatkov smo prišli do mnogih ugotovitev. Ugotovili smo, da so bolniki kar 9,73 % vseh bolnišnično oskrbnih dni v pregledovanem obdobju prejemali protimikrobna zdravila z rezervne liste. Precej več dni zdravljenja so bolniki prejemali antibiotike v primerjavi z antimikotikom, saj je razmerje kar 1:2,8 v prid antibiotikov. Največ antibiotikov so zdravniki predpisali na interni kliniki, sledita pa ji kirurška klinika in klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, med tem ko je bilo predpisovanje antibiotikov na ostalih klinikah zanemarljivo. Najpogosteje predpisana antibiotika sta piperacilin v kombinaciji s tazobaktamom in imipenem v kombinaciji s cilastatinom, ki sta tudi najbolj širokospektralna antibiotika na rezervni listi. Zelo pogosto so zdravniki predpisovali še ciprofloksacin in vankomicin. Po pregledu eksperimentalno pridobljenih podatkov o povprečnih dnevni odmerkih antibiotikov z rezervne liste v UKC Ljubljana lahko rečemo, da po večini ustrezajo predpisanim dnevnim odmerkom v smernicah oziroma, da ne presegajo najvišjih dovoljenih dnevni odmerkov. Največja odstopanja od smernic smo ugotovili pri prehajanju iz izkustvenega na usmerjeno zdravljenje, saj je kar 1.226 bolnikov (ali 39,77 %) imelo ves čas zavedeno izkustveno zdravljenje ali menjavanje med izkustvenim in usmerjenim zdravljenjem, medtem ko smernice jasno določajo, da je potrebno po pridobitvi podatkov o izoliranem mikroorganizmu in njegovi občutljivosti na antibiotike ustrezno preiti na usmerjeno zdravljenje. Najpogosteje zavedene diagnoze na naročilnicah so bile pljučnica, okužba spodnjih dihal, okužbe kože in mehkih tkiv, okužba v trebušni votlini ter okužba sečil, predpisovanje protimikrobnih zdravil v korelaciji diagnozo pa je večinoma ustrezno sledilo smernicam. Enako tudi v korelaciji z izoliranim mikroorganizmom oziroma povzročiteljem infekcije je predpisovanje protimikrobnih zdravil ustrezno sledilo smernicam. Občasno smo opazili le, da so zdravniki za bakterijske okužbe predpisovali antimikotike in obratno, za glivične okužbe so predpisovali antibiotike, kar je seveda neustrezno.

Poleg same analize podatkov pa smo spremljali tudi napake in pomanjkljivosti na naročilnicah. Ugotovili smo, da je napak in pomanjkljivosti na naročilnicah preveč, kljub temu, da je bila lista rezervnih protimikrobnih zdravil v UKC Ljubljana uvedena precej



preden smo izvedli analizo predpisovanja. Hkrati pa ugotavljamo, da je administracija v takšni obliki kot je trenutno, zelo zamudna in ni optimalna. Predvsem se nam zdi pomembno opozoriti, da zdravnik naročilnice pogosto ne izpolni v celoti ali pa jo izpolni napačno. Razloge gre iskati predvsem v pomanjkanju časa, pogosto pa tudi v subjektivni oceni zdravnika, da podatki na naročilnici niso relevantni za izdajo zdravila, pa tudi v pomanjkanju navodil, kako izpolnjevati naročilnice. Možno je tudi, da je naročilnica preveč zaprt tip obrazca, saj zdravnikom ne dopušča veliko manevrskega prostora, predvsem pri zapletenih primerih bolnikov. Ko kasneje farmacevt prejme takšno naročilnico in ugotovi pomanjkljivosti, po telefonu kontaktira zdravnika, da pridobi potrebne informacije oziroma ga opozori, v kolikor gre na primer za preveliko odmerjanje, da nato kar najbolj optimalno uskladita podatke na naročilnici za izdajo zdravila. Vendar se tu administracija še ne zaključi, kajti farmacevt nato še pretipka podatke s papirnatih naročilnic v interni elektronski program UKC Ljubljana, kjer vodijo porabo protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem.

Optimizacijo predpisovanja protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem bi lahko izvedli na več nivojih, s čimer bi olajšali delo vsem vpletenim in pa predvsem skrajšali postopek in z manj vloženega časa dosegli boljše rezultate. Prvi predlagani ukrep bi bil zapis SOP predpisovanja protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem, kjer bi zelo natančno razdelali kaj, kje in kako je potrebno izpolnjevati naročilnice. S tem bi dali zdravnikom natančna navodila o izpolnjevanju s čimer predvidevamo, da bi se zmanjšalo število napak na naročilnicah in pa zmanjšalo bi se tudi število farmacevtskih intervencij. Drugi predlagani ukrep in hkrati najpomembnejši pa bi bila uvedba elektronskih naročilnic. Torej uvedba internega elektronskega programa sestavljenega po osnovni naročilnici, ki je sedaj v uporabi vendar s to omejitvijo, da program ne bi dovolil zaključiti obdelave dokler ne bi bili na naročilnici vsi podatki pravilno izpolnjeni. Poglavitna sprememba se nanaša na to, da bi se elektronska naročilnica izpolnila na oddelku, s strani katerega koli zdravstvenega delavca, lečeči zdravnik in infektolog, v kolikor je le-ta potreben, pa bi naročilnico le potrdila. Potrjeno elektronsko naročilnico bi nato v lekarni pregledal še farmacevt, da ne bi prišlo do napak pri izdajanju zdravila. S tem sedaj tudi farmacevtu ne bi bilo več potrebno ročno pretipkavanje papirnatih naročilnic v elektronski sistem. Ena izmed številnih prednosti elektronske naročilnice je tudi več manevrskega prostora, torej zdravnikom bi omogočili širši nabor diagnoz, osnovnih bolezni, mikroorganizmov, itd, ki



bi jih lahko zabeležili na naročilnici in se s tem hkrati izognili prekomernemu vpisovanju pod možnost »drugo«, ki običajno ne poda nobene informacije.

Pri vseh naročilnicah, ne glede na to kdo jih izpolnjuje in v kakšni obliki so, pa se lahko vprašamo ali so podatki o diagnozi, spremljajočih boleznih, itd sploh pravilni? V sistemu, kot obstaja sedaj, lahko v to podvomimo, saj nihče ne preverja na primer ali je diagnoza na naročilnici dejansko enaka tisti v bolnikovi dokumentaciji. Predvsem na klinikah oziroma oddelkih, ki imajo elektronski sistem vodenja bolnikove dokumentacije, bi se lahko osnovni podatki o bolniku, njegovi diagnozi, spremljajočih boleznih, morebitnih alergijah, okolju okužbe, itd. izvozili na naročilnice avtomatsko, s tem pa bi tudi zagotovili, da so podatki pravilni in hkrati olajšali delo izpolnjevalcu naročilnice.

Tretji predlog, ki pa je vezan na širše področje in ne le na predpisovanje protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem, pa je vključenost kliničnega farmacevta. Farmacevt je v sistemu, ki obstaja trenutno premalo pomemben člen in večinoma brez kakršnega koli vpliva na predpisovanje, čeprav bi s svojim znanjem lahko pomembno prispeval k optimizaciji in izboljšanju tako kliničnih kot tudi humanističnih in ekonomskih vidikov zdravljenja. V kolikor bi uspeli vzpostaviti sistem, da bi tudi farmacevt poleg zdravnika, imel vpogled v celotno bolnikovo dokumentacijo, bi se kot del interdisciplinarnega tima zdravnik-infektolog-farmacevt lahko vključeval v izbiro protimikrobnega zdravila, priporočal morebitno prilagajanje odmerka zaradi specifičnih stanj bolnika in skrbel, da ne bi prišlo do prekoračitev definiranih dnevnih odmerkov. Z večjo vključenostjo farmacevta bi lahko tudi pomembno zmanjšali porabo protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem, saj bi le ta zdravila nadomestili z antibiotiki ali antimikotiki, ki niso na listi z omejenim predpisovanjem [39,40,41].

Namen naše raziskave je bi le analizirati predpisovanje protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem po osnovnih postavkah na naročilnici. S tem smo pripomogli k boljšemu vpogledu v predpisovanje in pripravili osnovo za morebitno nadaljnje ukrepanje s strani stroke, ki se vsakodnevno ukvarja z problematiko predpisovanja protimikrobnih zdravil.

## 6. LITERATURA

1. Gubina M, Ihan A: *Medicinska bakteriologija z imunologijo in mikologijo*, Medicinski razgledi, Ljubljana, 2002: 427-446.
2. Seketelj J: *Odpornost mikroorganizmov proti antibiotikom ogroža dosežke medicine*. Zdrav.vestn 2008; 77: 425-426.
3. Ribič H: *Ali lahko obvladamo odpornost bakterij?* Zdrav.var 2005; 44: 61-64.
4. Tratar F: *Racionalizacija uporabe protimikrobnih zdravil v splošni bolnišnici Celje*, Specialistična naloga, Ljubljana, 2006: 4-13.
5. Knežević A: *Racionalizacija uporabe antimikrobnih lijekova – koncepcija »rezervnog antibiotika«*. Medicus 2000; 2: 215-220.
6. WHO Model List of Essential Medicines. World Health Organization. Oktober 2013 [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML\\_18\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1) (23.9.2014).
7. Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A: *Infekcijske bolezni*, Založba Tangram, Ljubljana, 2002: 550-589.
8. Edson R S, Terrell C L: *The aminoglycosides*. Mayo Clinic Proceedings 1999; 74(5): 519-528.
9. The electronic Medicines Compendium (eMC) <https://www.medicines.org.uk/emc/> (23.9.2014).
10. Rang H P, Dale M M, Ritter J M, Moore P K: *Rang and Dale's Pharmacology* Sixth Edition, 6. izdaja, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2003: 661-678.
11. Drofenik P: *Vpliv uvedbe liste rezervnih antibiotikov v Splošni bolnišnici Maribor na njihovo predpisovanje*, Specialistična naloga, Ljubljana, 2001: 4-15.
12. Centralna baza zdravil  
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView) (2.8.2014).
13. Drug information online [www.drugs.com](http://www.drugs.com) (2.8.2014).
14. Greer N D: *Doripenem (Doribax): the newest addition to the carbapenems*. Proceedings (Baylor University Medical Center) 2008; 21(3): 337-341.
15. European medicines agency  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (3.10.2014).

16. Gin A, Dilay L, Karlowsky J A, Walkty A, Rubinstein E, Zhanel G G: *Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination*. Expert Review of Anti-infective Therapy 2007; 5(3): 365-383
17. Thomas P, Lodise T P, Patel N, Lomaestro B M, Rodvold K A, Drusano G L: *Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients*. Clinical Infectious Diseases 2009; 49(4): 507–514.
18. Rose W E, Rybak M J: *Tigecycline: First of a New Class of Antimicrobial Agents*. Pharmacotherapy 2006; 26(8): 1099–1110.
19. Doan T L, Fung H B, Mehta D, Riska P F: *Tigecycline: a glycycline antimicrobial agent*. Clinical Therapeutics 2006; 28(8): 1079-1106.
20. Oliphant C M, Green G M: *Quinolones: a comprehensive review*. American Family Physician 2002; 65(3): 455-464.
21. Scientific discussion  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000788/WC500020676.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000788/WC500020676.pdf) (2.8.2014).
22. Deresinski S C, Stevens D A: *Caspofungin*. Clin.Infect.Dis. 2003; 36(11): 1445-57.
23. Schiller D S, Fung H B: *Posaconazole: an extended-spectrum triazole antifungal agent*. Clin Ther. 2007; 29(9): 1862-86.
24. Interno gradivo UKC Ljubljana: *Šifrant stroškovnih mest in organizacijskih enot v UKC Ljubljana* Januar 2012.
25. Statistični urad Republike Slovenije  
[http://www.stat.si/publikacije/pub\\_moskizenske.asp?stran=5](http://www.stat.si/publikacije/pub_moskizenske.asp?stran=5) (8.7.2014)
26. Mertz D: *Comparing days of therapy (DOT) and defined daily doses (DDD) as risk factors for antimicrobial resistance in a multi-level model*, Doktorska disertacija, McMaster University, 2011: 1-13.
27. Čizman M: *Poraba antibiotikov v slovenskih bolnišnicah v letu 2011*. Revija ISIS 2012; 64–66.
28. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: *Guidelines for ATC Classifications and DDD Assignment 2014*, Norwegian Institute of Public Health, Norway, 2002: 165-183.
29. Čizman M, Beović B: *Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah*, Sekcija za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva, Ljubljana, 2007: 3-110.

30. Živko U: *Analiza predpisovanja in izdajanja antibiotikov iz rezervne liste v UKC Maribor*, Diplomsko naloga, Ljubljana, 2010: 56-72.
31. Ribič H, Smole A, Oražem T: *Odpornost bakterij, ki smo jih osamili pri varovancih domov za ostarele*. Zdrav Var 2003; 42: 145-156.
32. Lindič J: *Bakterijske okužbe sečil pri odraslih*. Krka Med Farm 2003; 24: 11-62.
33. Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani: *Letno poročilo o občutljivosti bakterij za antibiotike 2012*, UKC Ljubljana, 2012: 1-16.
34. Zidar Zupan A: *Smernice antibiotične zaščite pred operativnim posegom v UKC Ljubljana*, Magistrsko delo, Kranj, 2014: 16-25.
35. Sekcija za protimikrobno zdravljenje: *2. podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja za bolnišnične zdravnike*, Interno gradivo, Ljubljana, 2011: 89-98, 210-215, 239-250, 251-261.
36. Sekcija za protimikrobno zdravljenje: *1. podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja za zdravnike, ki delajo na primarni ravni zdravstvenega varstva*, Interno gradivo, Ljubljana, 2012.
37. Nagelj Kovačič N, Drinovec J, Mrhar A: *Družbeno breme v bolnišnici pridobljene pljučnice*. Farm. vest. 2006; 57: 3-8.
38. Beović B: *Kako zdravniki predpisujemo antibiotike* Interno izobraževalno gradivo.
39. Al-Somai N, Al-Muhur M, Quteimat O, Hamzah N: *The impact of clinical pharmacist and ID intervention in rationalization of antimicrobial use*. Saudi Pharmaceutical Journal 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2014.02.003> (30.10.2014).
40. Knox K, Lawson W, Dean B, Holmes A: *Multidisciplinary antimicrobial management and the role of the infectious diseases pharmacist—a UK perspective*. Journal of Hospital Infection 2003; 53(2): 85-90.
41. Tonna A P, Stewart D, West B, Gould I, McCaig D: *Antimicrobial optimisation in secondary care: the pharmacist as part of a multidisciplinary antimicrobial programme*. International Journal of Antimicrobial Agents 2008; 31(6): 511–517.