

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ALEKSANDRA MESARIČ

**ANALIZA PORABE PROTIMIKROBNIH ZDRAVILNIH
UČINKOVIN V SPLOŠNI BOLNIŠNICI PTUJ V LETIH OD
2001 DO 2012**

MAGISTRSKA NALOGA
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2015

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ALEKSANDRA MESARIČ

**ANALIZA PORABE PROTIMIKROBNIH ZDRAVILNIH
UČINKOVIN V SPLOŠNI BOLNIŠNICI PTUJ V LETIH OD
2001 DO 2012**

**ANALYSIS OF ANTIMICROBIAL DRUGS USE IN
GENERAL HOSPITAL PTUJ IN YEARS FROM 2001 TO
2012**

MAGISTRSKA NALOGA
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2015

Magistrska naloga je zaključek enovitega magistrskega študijskega programa farmacija. Nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Mojce Kerec Kos. Podatki o porabi protimikrobnih zdravilnih učinkovin in diagnozah po oddelkih so pridobljeni iz lekarne Splošne bolnišnice Ptuj.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. Mojci Kerec Kos za vso pomoč pri izdelavi magistrske naloge ter Aleksandru Šerugi, mag. farm., spec. klin. farm, za pridobljene podatke o porabi protimikrobnih zdravilnih učinkovin. Posebna zahvala gre tudi staršem in fantu Davorinu, ki so mi vsa leta študija stali ob strani.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom doc. dr. Mojce Kerec Kos.

Ljubljana, 2015

Aleksandra Mesarič

Predsednik magistrske komisije: prof. dr. Danijel Kikelj

Članica magistrske komisije: doc. dr. Mojca Kerec Kos

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

VSEBINA

VSEBINA.....	II
KAZALO SLIK.....	IV
KAZALO PREGLEDNIC.....	V
POVZETEK	VII
SUMMARY	VIII
KEY WORDS	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV.....	IX
1 UVOD	1
1.1 Mehanizem delovanja protimikrobnih učinkovin.....	1
1.1.1 Sulfonamidi in trimetoprim	1
1.1.2 Betalaktamski antibiotiki.....	2
1.1.3 Tetraciklini.....	3
1.1.4 Kinoloni	3
1.1.5 Aminoglikozidi.....	4
1.1.6 Makrolidi, streptogramini, linkozamidi.....	4
1.1.7 Druge protimikrobne učinkovine.....	4
1.1.8 Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami.....	5
1.1.9 Protivirusne učinkovine	5
1.1.10 Antimikotiki	5
1.2 Kritično pomembna protimikrobna zdravila (CIA)	6
1.3 Bakterijska odpornost	6
1.4 Bakterije.....	8
2 NAMEN DELA.....	11
3 MATERIALI IN METODE	12
3.1 Podatki o porabi protimikrobnih zdravil.....	12
3.2 Protimikrobna zdravila	12
3.3 Podatki o diagnozah.....	15
3.4 Podatki o občutljivosti	15
3.5 Priporočila za predpisovanje protimikrobnih zdravil v bolnišnicah.....	15
3.6 Obdelava podatkov	15

4	REZULTATI.....	16
4.1	SB Ptuj kot celota	16
4.2	PORABA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL PO ODDELKIH	20
4.3	INTERNI ODDELEK.....	21
4.3.1	Poraba protimikrobnih učinkovin.....	21
4.3.2	Najpogostejše diagnoze	24
4.4	KIRURŠKI ODDELEK.....	25
4.4.1	Poraba protimikrobnih učinkovin.....	25
4.4.2	Najpogostejše diagnoze	28
4.5	GINEKOLOŠKO-PORODNI ODDELEK.....	28
4.5.1	Poraba protimikrobnih učinkovin.....	28
4.5.2	Najpogostejše diagnoze	31
4.6	OTROŠKI ODDELEK	32
4.6.1	Poraba protimikrobnih učinkovin.....	32
4.6.2	Najpogostejše diagnoze	35
4.7	ENOTA ZA INTENZIVNO TERAPIJO.....	35
4.7.1	Poraba protimikrobnih zdravil.....	35
4.7.2	Najpogostejše diagnoze	38
4.8	ODDELEK ZA PODALJŠANO BOLNIŠNIČNO ZDRAVLJENJE	39
4.8.1	Poraba protimikrobnih zdravil.....	39
4.9	OBCUTLJIVOST BAKTERIJ	41
4.9.1	<i>Escherichia Coli</i>	41
4.9.2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	42
4.9.3	<i>Proteus mirabilis</i>	43
4.9.4	<i>Streptococcus agalactiae</i>	43
4.9.5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43
4.9.6	<i>Enterococcus faecalis</i>	44
4.9.7	<i>Staphylococcus aureus</i>	44
4.9.8	<i>Enterococcus cloacae</i>	44
4.9.9	<i>Clostridium freundii</i>	45
4.10	PRIMERJAVA PRIPOROČIL ZA PREDPISOVANJE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL V BOLNIŠNICAH	46
5	RAZPRAVA	47

5.1	PORABA POSAMEZNIH SKUPIN UČINKOVIN	47
5.2	PORABA POSAMEZNIH UČINKOVIN	49
5.3	PROTIMIKROBNA ZDRAVILA IN PEDIATRIJA	54
5.4	ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKIH INFEKCIJ IN ODPORNE BAKTERIJE	55
5.5	PREDPISOVANJE PROTIMIKROBNI ZDRAVIL PO PRIPOROČILIH ZA ZDRAVLJENJE	56
6.	SKLEP	60
	LITERATURA	61

KAZALO SLIK

Slika 1:	Poraba protimikrobnih zdravil po skupinah in letih v SB Ptuj v DDD/100 BOD .	16
Slika 2:	Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je v SB Ptuj kot celoti z leti upadla. (O–peroralna, P–parenteralna uporaba)	19
Slika 3:	Prikaz z leti upadle porabe amoksicilina in zaviralcev laktamaz beta v SB Ptuj kot celoti (O–peroralna, P–parenteralna uporaba)	19
Slika 4:	Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je v SB Ptuj kot celoti z leti naraščala (O–peroralna, P–parenteralna uporaba)	20
Slika 5:	Poraba protimikrobnih zdravil po letih na internem oddelku v DDD/100 BOD ...	22
Slika 6:	Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na internem oddelku z leti upadla (O–peroralna, P–parenteralna uporaba)	23
Slika 7:	Prikaz z leti upadle porabe amoksicilina in zaviralcev laktamaz beta na internem oddelku (O–peroralna uporaba)	23
Slika 8:	Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na internem oddelku z leti naraščala (O–peroralna, P–parenteralna uporaba)	24
Slika 9:	Poraba protimikrobnih zdravil po letih na kirurškem oddelku v DDD/100 BOD .	25
Slika 10:	Poraba zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij po letih na kirurškem oddelku v DDD/100 BOD	26
Slika 11:	Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na kirurškem oddelku z leti upadla (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)	27
Slika 12:	Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na kirurškem oddelku z leti naraščala (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)	27
Slika 13:	Poraba protimikrobnih zdravil po letih na ginekološko-porodnem oddelku v DDD/100 BOD	29
Slika 14:	Poraba zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij po letih na ginekološko-porodnem oddelku v DDD/100 BOD	29

Slika 15: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na ginekološko-porodnem oddelku z leti upadla (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)	30
Slika 16: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na ginekološko-porodnem oddelku z leti naraščala (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)	31
Slika 17: Poraba protimikrobnih zdravil na otroškem oddelku po letih v DDD/100 BOD. 32	
Slika 18: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na otroškem oddelku z leti upadla (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)	34
Slika 19: Protimikrobne učinkovine z izrazitimi vrhovi porabe na otroškem oddelku (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)	34
Slika 20: Poraba protimikrobnih zdravil na enoti za intenzivno terapijo po letih v DDD/100 BOD.....	36
Slika 21: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na enoti za intenzivno terapijo z leti upadla (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)	37
Slika 22: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na enoti za intenzivno terapijo z leti naraščala (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)	38
Slika 23: Poraba protimikrobnih učinkovit po letih na oddelku za podaljšano bolnišnično zdravljenje v DDD/100 BOD	39
Slika 24: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na oddelku podaljšanega bolnišničnega zdravljenja z leti naraščala ali padala (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)	40

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Skupine betalaktamskih antibiotikov in njihovi predstavniki (6)	3
Preglednica II: ATC razvrstitev učinkovin iz skupine J01 (8).....	13
Preglednica III: ATC razvrstitev učinkovin iz skupine J02 (8).....	14
Preglednica IV: ATC razvrstitev učinkovin iz skupine J04 (8).....	14
Preglednica V: ATC razvrstitev učinkovin iz skupine J05 (8).....	14
Preglednica VI: Prikaz prvih 10 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo v SB Ptuj kot celoti. Učinkovina z največjo porabo je označena z 1.	18
Preglednica VII: Celokupna poraba protimikrobnih zdravil v posameznih letih in povprečna poraba protimikrobnih zdravil v letih 2004–2012 po oddelkih v DDD/100 BOD	21
Preglednica VIII: Prvih 5 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo na internem oddelku. Učinkovina z največjo porabo je označena z 1.	22
Preglednica IX: Prvih 5 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo na kirurškem oddelku. Učinkovina z največjo porabo je označena z 1.	26
Preglednica X: Prvih 5 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo na ginekološko-porodnem oddelku. Učinkovina z največjo porabo je označena z 1.	30

Preglednica XI: Prvih 5 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo na otroškem oddelku. Učinkovina z največjo porabo je označena z 1.....	33
Preglednica XII: Prvih 5 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo na enoti za intenzivno terapijo. Učinkovina z največjo porabo je označena z 1.	36
Preglednica XIII: Prvih 5 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo na oddelku za podaljšano bolnišnično zdravljenje. Učinkovina z največjo porabo je označena z 1.....	40
Preglednica XIV: Občutljivost bakterij <i>E. Coli</i> (ne-ESBL) na posamezne učinkovine.....	41
Preglednica XV: Občutljivost bakterij <i>E. Coli</i> (ESBL) na posamezne učinkovine	41
Preglednica XVI: Občutljivost bakterij <i>K. Pneumoniae</i> (ne-ESBL) na posamezne učinkovine	42
Preglednica XVII: Občutljivost bakterij <i>K. Pneumoniae</i> (ESBL) na posamezne učinkovine	42
Preglednica XVIII: Občutljivost bakterij <i>P. mirabilis</i> na posamezne učinkovine	43
Preglednica XIX: Občutljivost bakterij <i>S. agalactiae</i> na posamezne učinkovine.....	43
Preglednica XX: Občutljivost bakterij <i>P. aeruginosa</i> na posamezne učinkovine.....	43
Preglednica XXI: Občutljivost bakterij <i>E. faecalis</i> na posamezne učinkovine.....	44
Preglednica XXII: Občutljivost bakterij <i>S. aureus</i> na posamezne učinkovine.....	44
Preglednica XXIII: Občutljivost bakterij <i>E. cloacae</i> (ne-ESBL) na posamezne učinkovine	44
Preglednica XXIV: Občutljivost bakterij <i>E. cloacae</i> (ESBL) na posamezne učinkovine...	45
Preglednica XXV: Občutljivost bakterij <i>C. freundii</i> (ne-ESBL) na posamezne učinkovine	45
Preglednica XXVI: Občutljivost bakterij <i>C. freundii</i> (ESBL) na posamezne učinkovine ..	45

POVZETEK

Protimikrobna zdravila sodijo med najpogostejše predpisana zdravila tako v bolnišnicah kot tudi v ambulantah. Med njimi največji delež pripada zdravilom za zdravljenje bakterijskih infekcij, sledijo jim antimikotiki in protivirusna zdravila. Posledice prekomerne rabe protimikrobnih zdravil je med drugim nastanek odpornih bakterij, med katerimi največji problem predstavljajo večkratno odporne bakterije.

V nalogi smo analizirali porabo protimikrobnih zdravil v Splošni bolnišnici dr. Jožeta Potrča Ptuj. Analizirali smo podatke porabe dvanajstih let, od leta 2001 do leta 2012. Ovrednotili smo porabo protimikrobnih zdravil bolnišnice kot celote ter porabo posameznih oddelkov.

Opredelili smo se na porabo učinkovin ATC skupine J01 (učinkovine za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij), ATC skupine J02 (antimikotiki za sistemsko zdravljenje), ATC skupine J04 (učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami) in ATC skupine J05 (učinkovine za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij). V analizo smo vključili tudi podatke o najpogostejših diagnozah po oddelkih ter podatke o občutljivosti klinično pomembnih bakterij iz kužnin Splošne bolnišnice dr. Jožeta Potrča Ptuj.

Z analizo podatkov smo ugotovili, da se poraba protimikrobnih zdravil v Splošni bolnišnici dr. Jožeta Potrča Ptuj v zadnjih letih zmanjšuje. Največjo povprečno porabo vseh let smo zabeležili na enoti za intenzivno terapijo, najmanjšo pa na ginekološko-porodnem oddelku. Najpogostejše uporabljena protimikrobna zdravila so zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij. Na vseh oddelkih je bila največja poraba betalaktamskih antibiotikov, sledijo jim kinoloni. Med učinkovinami v vseh letih prevladuje kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline, sledi ji ciprofloksacin. Poraba večine učinkovin, ki predstavljajo velik problem zaradi odpornosti bakterij, se je skozi leta zmanjševala, prav tako se protimikrobna zdravila, ki se uporabljajo kot zadnja izbira za zdravljenje okužb, redko uporabljajo. Upoštevanja priporočil za predpisovanje protimikrobnih zdravil v bolnišnicah nismo uspeli podrobneje preveriti, saj smo imeli le podatke o najpogostejših diagnozah za obdobje desetih let ter celokupne podatke o porabi učinkovin za cel oddelek.

KLJUČNE BESEDE

Protimikrobne učinkovine, poraba zdravil, Splošna bolnišnica dr. Jožeta Potrča Ptuj, odpornost bakterij, diagnoze oddelkov

ABSTRACT

Antimicrobial drugs are among the most commonly prescribed drugs in hospitals as well as ambulatory care centres. Among them, the largest share belongs to drugs that are used to treat bacterial infections, followed by anti-fungal and antiviral drugs. The consequences of the antimicrobial drugs overuse are between others the emergence of resistant bacteria, among which the biggest problem represent the multiple-resistant bacteria.

In our work we analyzed the use of antimicrobials in dr. Jože Potrč hospital in Ptuj from 2001 to 2012. We evaluated the use of antimicrobial drugs in the hospital as a whole and in the individual departments.

We have focused on the use of drugs that belong to ATC group J01 (drugs for the treatment of bacterial infections), ATC group J02 (anti-fungal medications for systemic use) ATC group J04 (drugs for the treatment of mycobacterial infections) and ATC group J05 (drugs for the treatment of viral infections). The analysis also included the data about the most common diagnosis in each department and the data on the sensitivity of clinically important bacteria from contagium (samples for microbiological examinations) in dr. Jože Potrč hospital in Ptuj.

With the data analysis, we have discovered that the consumption of antimicrobial drugs in the dr. Jože Potrč hospital in Ptuj has declined in the last few years. In all the investigated years, the highest average usage of the drugs was observed in the intensive care unit, while the lowest average usage was in the gynaecological obstetric unit. The most commonly used antimicrobial drugs are the drugs that are used to treat bacterial infections, specifically a group of beta-lactam antibiotics, followed by quinolones. In all years, among the drugs there is a domination of the combination of amoxicillin and clavulanic acid, followed by ciprofloxacin. The usage of the majority of the antimicrobial drugs that pose a big problem due to bacterial resistance has declined over the years; furthermore, the antimicrobial drugs, which are used as a last resort to treat infections, are rarely used. We did not manage to check in detail adherence to recommendations for the prescription of antimicrobial drugs, because we only had the informations about the most common diagnosis for a period of ten years, and the total data on the use of drugs for the whole department.

KEY WORDS: Antimicrobial drugs, the usage of antimicrobial drugs, Dr. Jože Potrč hospital in Ptuj, bacterial resistance, diagnosis of the departments

SEZNAM OKRAJŠAV

ATC	anatomsko terapevtsko kemijska klasifikacija
CIA	kritično pomembna protimikrobna zdravila
<i>C. freundii</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
DDD	definiran dnevni odmerek
DNK	deoksiribonukleinska kislina
EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ECDC	Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ang. European Centre for Disease Prevention and Control)
ESBL	laktamaze beta razširjenega spektra
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
HSV	herpes simplex virus
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
MRSA	proti meticilinu odporen <i>Staphylococcus aureus</i>
NIJZ	Nacionalni inštitut za javno zdravje
PABA	para-aminobenzojska kislina
PBP	penicilin vezavne beljakovine
Per os	peroralna aplikacija zdravila
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
RNK	ribonukleinska kislina
SB Ptuj	Splošna bolnišnica dr. Jožeta Potrča Ptuj
SZO	Svetovna zdravstvena organizacija (WHO)
<i>S. agalactiae</i>	<i>Staphylococcus agalactiae</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
t-RNK	prenašalna ribonukleinska kislina
VRE	proti vankomicinu odporni enterokoki
VZV	varičela zoster virus

1 UVOD

Odkritje in uporaba protimikrobnih zdravil, ki se je začela v začetku 20. stoletja z odkritjem penicilina kot prve učinkovine za klinično rabo, je pomenila enega največjih dosežkov v zdravljenju infekcijskih bolezni. Vse do takrat so bile infekcijske bolezni eden od glavnih vzrokov za umrljivost pri ljudeh. V letih za tem smo bili priča odkrivanju vedno novih in novih skupin protimikrobnih zdravil, kar pa se je v zadnjih letih zelo upočasnilo (1).

Protimikrobna zdravila so med najpogostejše predpisanimi zdravili tako v bolnišnicah, kot tudi v ambulantah. Največji delež prepisanih zdravil v tej skupini zagotovo pripada zdravilom za zdravljenje bakterijskih infekcij, sledijo jim protivirusna zdravila in zdravila za zdravljenje okužb z glivicami (2). Uporabljamo jih kot usmerjeno ali izkustveno zdravljenje ter kot profilakso. Napačna in prekomerna raba protimikrobnih zdravil je v zadnjem času postala pereč problem v svetu. Po vsem svetu namreč opažajo razvoj in širjenje proti protimikrobnim zdravilom odpornih bakterijskih sevov (3). Največji problem predstavljajo večkratno odporne bakterije, kar pomeni, da so bakterije odporne proti več protimikrobnim učinkovinam hkrati (4).

Da bi upočasnili razvoj odpornih bakterij, je potrebno preudarno in premišljeno predpisovanje protimikrobnih zdravil, spremljanje odpornosti bakterij in izobraževanje profesionalne in laične javnosti. Med ukrepe sodi tudi spremljanje porabe protimikrobnih zdravil tako v bolnišnicah kot tudi v ambulantah. Odpornost bakterij pa ni edini razlog za preudarno predpisovanje zdravil, med drugim se z nepremišljeno rabo zdravil povečuje tudi možnost pojava neželenih učinkov in zapletov, ob jemanju več zdravil hkrati se povečuje nevarnost medsebojnega delovanja, hkrati pa so vse težje obvladljivi stroški zdravil (5).

1.1 Mehanizem delovanja protimikrobnih učinkovin

1.1.1 Sulfonamidi in trimetoprim

Sulfonamidi so strukturni analogi p-aminobenzojske kisline (PABA), ki je prekurzor pri sintezi folne kisline pri bakterijah. Tekmujejo s PABA v reakciji vezave na pterinski skelet na dihidropteroat sintetazi. Če so sulfonamidi v prebitku, nastaja za

nadaljnjo sintezo neuporaben produkt, blokirana je sinteza dihidrofolne in posledično tetrahidrofolne kisline, s tem pa je motena sinteza purinov in pirimidinov. Predstavnik sulfonamidov je sulfametoksazol. Ponavadi ga dajemo v kombinaciji s trimetoprimom, ki zavira dihidrofolat reduktazo pri sintezi folne kisline in s tem se potencira delovanje kombinacije (6).

1.1.2 Betalaktamski antibiotiki

Betalaktamski antibiotiki motijo sintezo celične stene bakterij (6). Glavna komponenta celične stene bakterij je peptidoglikan, katerega osnova je iz N-acetilglukozamina in N-acetilmuraminske kisline. Molekuli sta izmenično povezani v dolgo polisaharidno verigo, posamezne polisaharidne verige pa so s kratkimi peptidi povezane v mrežo (7). Povezovanje polisaharidnih verig omogoča transpeptidaza. Betalaktamski antibiotiki se kovalentno vežejo v aktivno mesto transpeptidaze, jo s tem ireverzibilno zavirajo ter tako preprečijo sintezo peptidoglikana. Betalaktamske antibiotike delimo na peniciline, cefalosporine, karbapeneme in monobaktame (6). Po anatomsko terapevtsko kemijski klasifikaciji (ATC klasifikaciji) uvrščamo cefalosporine, karbapeneme in monobaktame v skupino drugih betalaktamskih antibiotikov (8). Mehanizem delovanja je pri vseh enak. Penicilini, cefalosporini in karbapenemi so učinkovine za zdravljenje bakterijskih infekcij s širokim spektrom delovanja, medtem ko imajo monobaktami ozek spekter delovanja. Preglednica I prikazuje skupine betalaktamskih antibiotikov in nekatere njihove predstavnike (6).

Odpornost bakterij na betalaktamske antibiotike je med drugim posledica encimov betalaktamaz, ki hidrolizirajo beta-laktamski obroč antibiotikov, ki posledično niso več učinkoviti. Betalaktamaze so bolj učinkovite pri hidrolizi cefalosporinov kot pri hidrolizi penicilinov (6). Zaradi hidrolize z betalaktamazami se betalaktamski antibiotiki uporabljajo v kombinaciji z močnimi ireverzibilnimi zaviralci betalaktamaz. Učinkovina se posledično ne razgradi in deluje na bakterije. Med zaviralce betalaktamaz prištevamo klavulansko kislino, sulbaktam in tazobaktam (9).

Preglednica I: Skupine betalaktamskih antibiotikov in njihovi predstavniki (6)

SKUPINA	PREDSTAVNIKI	
Penicilini	Benzilpenicilin Ampicilin Kloksacilin Piperacilin	Fenoksimetilpenicilin Amoksicilin Flukloksacilin
Cefalosporini	I. generacija: Cefazolin Cefaleksin Cefadroksil III. generacija: Cefotaksim Cefiksim Ceftriakson Ceftazidim Ceftibuten	II. generacija: Cefuroksim Cefoksitin Cefaklor Cefprozil IV. generacija: Cefepim Cefpirom
Karbapenemi	Imipenem Ertapenem	Meropenem
Monobaktami	Aztreonam	

1.1.3 Tetraciklini

Tetraciklini so izjemno širokospektralne protimikrobne učinkovine. Z aktivnim transportom se prenesejo v bakterije, kjer se vežejo na 30S podenoto bakterijskega ribosoma in preprečijo vezavo tRNK. Posledica je ustavljena sinteza proteinov. Ker se odlagajo v kosteh in lahko povzročijo razne kostne deformacije, obarvanje zob in dentalno hipoplazijo, se ne uporabljajo pri otrocih, nosečnicah in doječih materah. Odpornost bakterij na tetracikline je zelo razširjena, kar zmanjšuje njihovo uporabnost. Mednje prištevamo doksiciklin, tigeciklin, minociklin (6).

1.1.4 Kinoloni

Kinoloni delujejo tako, da zavirajo delovanje topoizomeraze II, ki je odgovorna za zavijanje molekule DNK in tvorbo negativnega supernavoja. Bakterija ima en sam kromosom krožne, dvojnovijačne DNK. Ker bi dolžina razvite DNK molekule pri večini bakterij močno presegla dolžino celice, je DNK v celici močno negativno (levo) zavita struktura. Kinoloni z zaviranjem encima topoizomeraze II ustavijo proces uvajanja dodatnih negativnih zavojev. S tem so onemogočeni vitalni biološki procesi, kot sta replikacija in transkripcija, blokirani sta DNK sinteza in celična rast. Kinolone štejemo

med protimikrobne učinkovine s širokim spektrom delovanja. Predstavniki kinolonov so ciprofloksacin, levofloksacin, moksifloksacin, norfloksacin in drugi (6).

1.1.5 Aminoglikozidi

Aminoglikozidi zavirajo proteinsko sintezo zaradi vezave na 30S podenoto bakterijskega ribosoma. Imajo ozek spekter delovanja. Delujejo zoper aerobne gram-negativne organizme in nekatere grampozitivne organizme. Zaradi nefrotoksičnosti in ototoksičnosti so kontraindicirani v nosečnosti. V skupino aminoglikozidov prištevamo gentamicin, tobramicin, streptomycin, amikacin (6).

1.1.6 Makrolidi, streptogramini, linkozamidi

Makrolidi se vežejo na 50S podenoto bakterijskega ribosoma in tako zavirajo tvorbo nove peptidne vezi v molekuli proteina, ki jo ribosom sintetizira. S tem ustavijo sintezo proteinov. Delujejo predvsem proti grampozitivnim bakterijam ter tudi proti določenim gramnegativnim bakterijam. Predstavniki so klaritromicin, azitromicin, midekamicin (6).

Podobno kot makrolidi delujejo tudi streptogramini in linkozamidi, in sicer zavirajo proteinsko sintezo z vezavo na 50S podenoto bakterijskega ribosoma. Predstavnik streptograminov je streptomycin, predstavnika linkozamidov pa sta klindamicin in linkomicin (6).

1.1.7 Druge protimikrobne učinkovine

Oksazolidinone, med katere sodi linezolid, uvrščamo med novejšje protimikrobne učinkovine. Delujejo tako, da preprečijo vezavo N-formilmetionil t-RNK na 70S podenoto bakterijskega ribosoma. Večina gramnegativnih bakterij nanje ni občutljiva. Linezolid se uporablja tudi za zdravljenje bakterijskih infekcij, kjer so ostale učinkovine za zdravljenje bakterijskih infekcij neučinkovite zaradi odpornosti bakterij. Do sedaj je bilo prijavljenih le nekaj primerov odpornosti na linezolid (6).

Vankomicin in teikoplanin sta predstavnika glikopeptidnih učinkovin za zdravljenje bakterijskih infekcij. Delujeta tako, da zavirata sintezo celične stene bakterij, a v drugi fazi kot betalaktamski antibiotiki (9). Enako kot linezolid ju hranimo za težje okužbe (6).

Nitrofurantoin je sintetična učinkovina, ki deluje proti grampozitivnim in gram-negativnim bakterijam, mehanizem njegovega delovanja ni znan (6).

Metronidazol se je sprva uporabljal za zdravljenje okužb s praživalmi, šele kasneje so ugotovili, da je odlično sredstvo za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo anaerobne bakterije. Deluje tako, da zavira sintezo DNK bakterijske celice v hipoksičnih pogojih (9). V času zdravljenja in še nekaj dni po koncu jemanja se morajo bolniki izogniti alkoholu in snovem, ki ga vsebujejo, zaradi možnih neželenih učinkov (6).

1.1.8 Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami

Rifampicin, učinkovina za zdravljenje infekcij z mikobakterijami, sodi v skupino rifamicinov (10). Deluje tako, da zavira encim RNK-polimerazo, ki je potrebna za sintezo RNK v bakterijski celici. Je med najbolj aktivnimi protituberkuloznimi učinkovinami, poleg tega pa je učinkovit tudi proti večini grampozitivnim bakterijam in številnim gramnegativnim bakterijam. Poleg rifampicina se za zdravljenje okužb z mikobakterijami uporabljajo še cikloserin, izoniazid, etambutol in drugi (6).

1.1.9 Protivirusne učinkovine

Protivirusne učinkovine delujejo na več načinov. V naših podatkih o porabi protivirusnih učinkovin v Splošni bolnišnici dr. Jožeta Potrča Ptuj (SB Ptuj) smo zasledili uporabo aciklovira, oseltamivira in valaciklovira. Valaciklovir je predzdravilo aciklovira, ki ima slabo biološko uporabnost. Pri prehodu skozi sluznico prebavi v kri se valaciklovir pretvori v aciklovir. Aciklovir deluje kot zaviralec in substrat DNK polimeraze. Ko se aciklovir v obliki trifosfata vgradi v virusno DNK, se ustavi njeno podvojevanje. Deluje torej na viruse v obdobju replikacije. Aciklovir in valaciklovir delujeta proti virusoma herpes simplex (HSV) in varičela zoster (VZV) (9). Oseltamivir je zaviralec nevraminidaze. Nevraminidaza omogoča odcepitev virusa od gostiteljske celice s cepitvijo sialične kisline s celičnega receptorja. Uporablja se pri zdravljenju virusa gripe. Poleg omenjenih protivirusnih učinkovin poznamo še zanamivir, ribavirin, enfuvirtid in druge (6).

1.1.10 Antimikotiki

Glivične okužbe zdravimo z antimikotiki, ki pa jih je malo. Njihovo uporabo omejujejo ozek spekter delovanja, številni neželeni učinki, slabo prehajanje v različna

tkiva in neobčutljivost nekaterih gliv na določene antimikotike. Med antimikotiki so se v SB Ptuj uporabljali flukonazol, ketokonazol in vorikonazol, vsi sodijo v skupino azolov. Mehanizem delovanja je pri vseh treh enak, in sicer zavirajo glivni encim citokrom P450 A3, ki pretvarja lanosterol v ergosterol. Ergosterol je glavni sterol v celični membrani gliv. Zaradi pomanjkanja ergosterola se spremenijo fluidnost membrane in funkcije membranskih encimov. Vsi trije tudi zavirajo transformacijo glivic kandidate v hife. Med antimikotike štejemo še nekatere druge učinkovine, kot so itrakonazol, amfotericin, terbinafin (6).

1.2 Kritično pomembna protimikrobna zdravila (CIA)

V zadnjem času se v Evropi posebej izpostavlja protimikrobna zdravila, ki jih imenujemo kritično pomembna protimikrobna zdravila ali CIA (ang. *critically important antimicrobials*). Opredelili sta jih Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in Svetovna organizacija za zdrave živali. Mednje spadajo fluorokinoloni, cefalosporini tretje in četrte generacije ter karbapenemi, saj so ti zadnja izbira za zdravljenje številnih hudih okužb. CIA se naj bi predpisovali le usmerjeno, za zdravljenje okužb z dokazanimi povzročitelji, izkustveno pa se bi naj uporabljali le izjemoma. Cilj je namreč znižati rabo teh zdravil na najmanjšo možno mero, da bodo na razpolago za zdravljenje okužb, ki ogrožajo življenje (2, 3).

1.3 Bakterijska odpornost

Vzroki za nastanek odpornih bakterij so mnogoštevilni in kompleksni. Eden glavnih razlogov je nepravilna in prekomerna uporaba zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij, kar v praksi pomeni zdravljenje z njimi "na lastno pest", prevelika raba širokospektralnih zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij, prenizek ali previsok odmerek, prekratek ali predolg čas jemanja, neusklajenost zdravljenja s protimikrobnimi zdravili s podatki o mikrobiološki kulturi in podobno (11).

Bakterijska odpornost proti učinkovinam za zdravljenje bakterijskih infekcij je lahko naravna ali pridobljena. Naravna odpornost je nastala že v predantibiotični dobi zaradi genetskih, fizioloških ali strukturnih lastnosti mikroorganizmov in je vedno značilna za določeno bakterijsko skupino, rod ali vrsto. To pomeni, da je vsa bakterijska skupina, rod ali vrsta odporna proti neki skupini učinkovin za zdravljenje bakterijskih infekcij. Posamezne bakterijske vrste ali rodovi so naravno odporni proti nekaterim učinkovinam,

kadar nimajo tarčnih mest, na katere le-te delujejo. Za farmacijo pomembnejša je pridobljena odpornost, ki je nastala zaradi genetskih sprememb mikroorganizma, rezultat je spremenjena celična fiziologija in struktura. Značilna je le za posamezne seve bakterijske vrste ali rodu in je posledica mutacij kromosomskega ali plazmidnega gena posamezne bakterijske celice ali pridobitve nove genetske informacije z genskim prenosom (12).

Mutacije bakterijskih genov največkrat povzročijo okvare posameznih encimskih poti v celičnem anabolizmu ali katabolizmu, med katerimi so tudi okvare, ki lahko bakteriji pomagajo razviti odpornost proti učinkovinam za zdravljenje bakterijskih infekcij. Poznamo dve vrsti mutacij, kromosomske in točkovne. Pri kromosomskih gre za večjo preureditev kromosoma (inverzija, delecija, duplikacija), pri točkovnih pa pride do spremembe enega ali nekaj nukleotidov v DNK (substitucije, delecije, insercije) (7).

Ker so spontane mutacije zelo redke, so bakterije razvile mehanizme za prenos genov. Ko tuj segment DNK pride v bakterijo, ga lahko razgradijo restrikcijske endonukleaze, lahko ostane v obliki plazmida (samostojen krožni segment) ali pa se vklopi (rekombinira) v bakterijski kromosom. Rekombinacija je lahko homologna ali nehomologna. Pri prvi gre za običajen način izmenjave genov med sorodnimi bakterijami, pri katerem se obe komplementarni dvojni vijačnici DNK priležeta druga ob drugo, nato se posamezna veriga na vsaki dvojni vijačnici prelomi in razgradi, preostali verigi pa zamenjata mesti na bakterijskem kromosomu. Pri nehomologni rekombinaciji se segment tuje DNK vrine v bakterijski kromosom, in sicer le na značilnih, specifičnih mestih bakterijskega kromosoma, ki imajo ustrezno bazno zaporedje (specializirana rekombinacija). Prenos genov med bakterijami lahko poteka s transformacijo, konjugacijo ali transdukcijo (7).

Za transformacijo so značilni mehanizmi vezave proste DNK in prenosa v bakterijsko celico, česar so sposobne le nekatere bakterijske vrste. Tuja DNK se receptorsko veže na celično membrano bakterije, nato pa z endocitozo preide v bakterijsko citoplazmo (7).

Konjugacija je organiziran prenos dela DNK iz tuje celice v bakterijsko celico, pri čemer gre za vzpostavitev fizičnega stika med celicama. Preneseni del DNK je pri konjugaciji navadno plazmid (konjugacijski plazmid), ki vsebuje tudi gene *tra* (transfer) za organizacijo konjugacije. Plazmidi so delci dvovijačne krožne DNK. Nahajajo se zunaj

bakterijskega kromosoma in ne kažejo homologije s kromosomsko DNK. Delimo jih na več podtipov, zraven konjugacijskih plazmidov poznamo še odpornostne (plazmidi R), bakteriocinogene, virulentne in degradacijske plazmide. Pomembni so zlasti plazmidi R, ki kodirajo odpornost bakterij proti učinkovinam za zdravljenje bakterijskih infekcij. Mnogi plazmidi R vsebujejo dvoje skupkov genov, gene RTF, ki kodirajo proteine za replikacijo in konjugacijo plazmida, in gene R, ki kodirajo zapis za odpornost. Geni R se lahko vrivajo in replicirajo na različna mesta v kromosomu in tudi v plazmidih. Lahko se zgodi, da se več različnih genov zbere na istem plazmidu R, ta pa z različnimi geni R omogoči nastanek večkratne odpornosti proti učinkovinam za zdravljenje bakterijskih infekcij. Tak plazmid lahko bakterija prenese na druge, navadno sorodne bakterije (7).

Transdukcija poteka s pomočjo bakterijskih virusov – bakteriofagov, ki okužujejo različne bakterije. Bakterija po okužbi z bakteriofagom razpade, iz nje pa se sprostijo virusni delci – virioni. Med sestavljanjem virionov se lahko znotraj virusne kapside znajde bakterijska DNK, nastanejo nenormalni bakteriofagi, ki imajo namesto virusne DNK bakterijsko DNK. Taki bakteriofagi po okužbi bakterijske celice vnesejo bakterijsko DNK, ki se lahko integrira v genom bakterijske celice (7).

Znanih je več mehanizmov odpornosti proti učinkovinam za zdravljenje bakterijskih infekcij. Lahko pride do spremembe tarčnega mesta učinkovine (npr. sprememba penicilin vezavnih beljakovin (PBP)), aktivnega transporta učinkovine iz bakterijske celice (npr. odpornost po gramupozitivnih bakterij proti tetraciklinom), spremembe presnovne poti, na katero deluje učinkovina (npr. preprečena sinteza timina v bakterijski celici povzroči odpornost proti sulfonamidom in trimetoprimu), zmanjšane prepustnosti celične membrane za učinkovino (npr. pri betalaktamskih antibiotikih zaradi spremembe porinov v celični steni po gramunegativnih bakterij) ali encimske razgradnje učinkovine (npr. razgradnja betalaktamskih antibiotikov z betalaktamazami). (6) Ločimo več vrst encimov, ki lahko razgradijo učinkovine. Trenutno so med najnevarnejšimi encimi laktamaze beta razširjenega spektra (ESBL) in karbapenemaze (13).

1.4 Bakterije

Bakterije *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*,

Enterobacter cloacae in *Citrobacter freundii* sodijo med bakterije, ki so jih v SB Ptuj najpogosteje osamili iz kužnin v letu 2012.

Escherichia coli (*E. coli*) je gramnegativna bakterija. Spada v skupino enterobakterij. Poznamo več sevov *E.coli*. Nevirulentni sevi so del normalne črevesne flore. Virulentne seve delimo v tri skupine glede na vrsto okužbe, in sicer poznamo skupino *E. coli*, ki povzroča okužbe prebavil kar se kaže v obliki diareje, skupino, ki povzroča večino akutnih in velik del kroničnih okužb sečil ter skupino, ki povzroča meningitis, ki je smrtno nevaren zaplet pri vseh starostnih skupinah (7).

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) sodi med gramnegativne bakterije. Uvrščamo jo v skupino enterobakterij. Je ena izmed pomembnih povzročiteljic bolnišničnih okužb, najraje se naseli v prebavilih in zgornjih dihalih bolnikov v intenzivnih enotah zaradi porušenega ravnovesja normalne flore, ki je posledica protimikrobnega zdravljenja. Povzroča pljučnice in okužbe sečil. Okužbe so pogostejše pri bolnikih, ki že imajo osnovno pljučno bolezen in pri bolnikih, ki imajo vstavljene urinske katetre. *K. pneumoniae* zelo hitro razvije odpornost proti učinkovinam za zdravljenje bakterijskih infekcij (7).

Proteus mirabilis (*P. mirabilis*) je gramnegativna bakterija. Sodi v skupino enterobakterij. Povzroča okužbe sečil, predvsem pri bolnikih z anatomskimi nepravilnostmi sečil in z vstavljenimi urinskimi katetri, lahko pa povzroča tudi zunajčrevesne okužbe (7).

Bakterije *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) so gramnegativne bakterije. So najpogostejši povzročitelji bolnišničnih in zunajbolnišničnih okužb med nefermentativnimi (ne fermentirajo glukoze in drugih ogljikovih hidratov do kislin) bakterijami. V bolnišnicah se lahko nahajajo v pitni vodi, tekočinah za dializo, kopelih, razkužilih, kapljicah za oči, na surovem sadju in zelenjavi ... Bakterije *P. aeruginosa* so izredno prilagodljive in odporne proti razkužilom in učinkovinam za zdravljenje bakterijskih infekcij. Povzročajo okužbe ran, opeklin in sečil, pljučnico ter sepsa. Zunaj bolnišnic povzročajo pri imunsko odpornih osebah večinoma lokalne okužbe kože, kot sta folikulitis in okužba v zunanjem sluhovodu. Okužbi večinoma nastaneta po kopanju v okuženi vodi v kopališčih. Pri imunsko oslabljenih bolnikih je lahko okužba v zunanjem sluhovodu huda in se lahko razširi na globlja tkiva, možganske živce in kosti, tudi v meninge ter povzroči

osteomielitis in meningitis. Na očesu lahko *P. aeruginosa* po majhni poškodbi povzroči razjedo roženice, še posebno pri ljudeh, ki uporabljajo leče (7).

Streptococcus agalactiae (*S. agalactiae*) je grampozitivna bakterija, ki spada med streptokoke. Je eden najpogostejših povzročiteljev okužb po porodu in pri novorojenčkih. Novorojenčki se lahko z njim okužijo pri porodu, kadar imajo matere z njim poseljeno nožnico. Z namenom preprečiti okužbo novorojenčka se nosečnicam v zadnjem mesecu odvzame bris, v primeru okužbe pa se preventivno med porodom aplicira zdravilo za zdravljenje bakterijskih infekcij. Pri novorojenčkih, ki so okuženi z bakterijami *S. agalactiae*, se lahko razvijejo pljučnica, meningitis ali sepsa, v kasnejšem življenju pa lahko povzročijo izgubo sluha ali vida. Poleg okužbe novorojenčkov povzroča bakterija tudi impetigo in poporodno sepsa (7).

Bakterije *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) so grampozitivne bakterije, ki jih uvrščamo med streptokoke. So med najpogostejšimi povzročitelji bolnišničnih okužb. Povzročajo okužbe sečil, endokarditis, abdominalne abscese, lahko tudi sepsa (7).

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) je ena izmed nevarnejših bakterij, saj je razvila izjemne sposobnosti prilagoditve za preživetje v človeškem organizmu. Uvrščamo jo med stafilokoke, ki so grampozitivne bakterije. Povzroča razvoj gnojnih okužb kože, kirurških ran, opeklin, vnetja očesne veznice in srednjega ušesa, okužb spodnjih dihal (pljučnica), okužbe sečil. Kadar se okužba razširi v kri, se lahko razvijejo endokarditis, osteomielitis, septični artritis, meningitis ali sepsa. Zaradi mutacij genov, ki nosijo zapis za penicilin vezavne beljakovine (PBP), so določeni sevi bakterije *S. aureus* razvili odpornost proti meticilinu, oksacilinu, kloksacilinu in vsem drugim betalaktamskim antibiotikom (cefalosporinom, monobaktamom, karbapenemom), velikokrat pa so taki sevi odporni tudi proti drugim protistafilokoknim učinkovinam za zdravljenje bakterijskih infekcij, vključno z eritromicinom, gentamicinom in rifampicinom. Takšne seve imenujemo proti meticilinu odporni sevi *S. aureus* ali krajše MRSA. Za zdravljenje okužb z MRSA tako v večini primerov ostajata le vankomicin in teikoplanin, vendar so na Japonskem že leta 1996 odkrili prvi sev MRSA z zmanjšano občutljivostjo na vankomicin (7).

Bakterija *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) sodi med enterobakterije, ki so gram-negativne bakterije. Je med pomembnejšimi povzročitelji bolnišničnih okužb. Povzroča

razvoj okužb dihal, ran, sečil in krvi, najpogosteje na oddelkih za intenzivno nego, pri čemer so najbolj ogroženi imunsko oslabei bolniki (7).

Med enterobakterije prištevamo tudi bakterije *Citrobacter freundii* (*C. freundii*). Povzročijo lahko razvoj meningitisa, bakteriemije in sepse, pljučnice ter razvoj okužb sečil in ran (7).

2 NAMEN DELA

Zaradi prevelikega predpisovanja protimikrobnih zdravil in vedno večje odpornosti bakterij na ta zdravila bomo ovrednotili porabo protimikrobnih zdravil v SB Ptuj. Porabo bomo analizirali v SB Ptuj kot celoti in po posameznih oddelkih bolnišnice. Glede na razpoložljive podatke bomo za SB Ptuj kot celoto pregledali obdobje dvanajstih let, in sicer za obdobje 2001–2012. Ker se podatki o porabi protimikrobnih zdravil za posamezne oddelke zbirajo šele od leta 2004, bomo podatke o porabi za posamezne oddelke zbrali za obdobje devetih let, torej za obdobje 2004–2012. Izjema je oddelek za podaljšano bolnišnično zdravljenje, ki je bil ustanovljen šele leta 2009. V analizo bomo zajeli zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij, protivirusna zdravila in antimikotike. Večjo pozornost bomo namenili zdravilom za zdravljenje bakterijskih infekcij, saj se le-ta največ predpisujejo, hkrati pa predstavljajo največji problem zaradi pojava odpornosti bakterij.

Namen diplomske naloge je ugotoviti trend porabe protimikrobnih zdravil, katere skupine protimikrobnih zdravil in katere učinkovine so se v SB Ptuj najpogosteje predpisovale in kakšni so vzroki za potencialna odstopanja v porabi zdravil. Podatke o porabi protimikrobnih zdravil bomo ovrednotili tudi z vidika priporočil za predpisovanje protimikrobnih zdravil v bolnišnicah. Zanima nas tudi, ali poraba protimikrobnih zdravil sovпада z razpoložljivimi podatki o občutljivost bakterijskih sevov na posamezne protimikrobne učinkovine na območju ptujske regije.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 Podatki o porabi protimikrobnih zdravil

Podatke za analizo porabe protimikrobnih zdravil smo pridobili v SB Ptuj. Podatki se nanašajo na SB Ptuj kot celoto ter na vse njene oddelke: interni, kirurški, ginekološko-porodni, otroški, oddelek za podaljšano bolnišnično zdravljenje in enoto za intenzivno terapijo. Podatki so vsebovali informacije o porabi posameznih učinkovin v posameznem letu, in sicer za SB Ptuj kot celoto za leta 2001–2012, za posamezne oddelke pa za leta 2004–2012, z izjemo oddelka za podaljšano bolnišnično zdravljenje, ki je bil ustanovljen šele v letu 2009. Za vsako učinkovino je bila naveden način aplikacije (O–peroralna in/ali P–parenteralna). Pri obdelavi podatkov smo pri učinkovinah, ki so se uporabljale tako peroralno kot parenteralno porabi sešteli ter tako dobili celokupno porabo. Podatki o porabi zdravil so pridobljeni s pomočjo lekarniškega programa Lekarna.

3.2 Protimikrobna zdravila

Protimikrobna zdravila so razvrščena po ATC klasifikaciji v različne skupine glede na mesto delovanja, in glede na njihove terapevtske, farmakološke in kemične lastnosti. (14) Spremljali smo porabo zdravil za sistemsko zdravljenje infekcij iz ATC skupine J01 (zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij), ATC skupine J02 (antimikotiki za sistemsko zdravljenje), ATC skupine J04 (učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami) in ATC skupine J05 (zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij). Preglednice II, III, IV in V prikazujejo učinkovine ATC skupin J01, J02, J04 in J05 (8).

Vsi podatki o porabi zdravil so zaradi lažje analize podani v obliki dnevno definiranih odmerkov (DDD)/100 bolnišnično oskrbnih dni (BOD). DDD je statistična enota, ki jo je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) opredelila za določitev porabe zdravila. DDD predstavlja povprečni dnevni vzdrževalni odmerek zdravila za njegovo glavno indikacijo pri odraslih. S pomočjo DDD poenotimo prikaz porabe zdravil, predstavlja pa teoretično vrednost. Dejansko odmerjanje se lahko precej razlikuje od teoretično predstavljenih vzdrževalnih odmerkov, saj je odmerjanje zdravila vedno individualno prilagojeno posameznemu bolniku in je odvisno od več dejavnikov (indikacija, starost, spol, teža bolnika ...) (15). Glede na priporočila SZO uporabljamo za prikaz porabe ambulantno predpisanih zdravil DDD/1000 prebivalcev, za bolnišnično predpisana zdravila pa DDD/100 BOD ali DDD/100 sprejemov (16).

Preglednica II: ATC razvrstitev učinkovin iz skupine J01 (8)

FARMAKOLOŠKA PODSKUPINA (3. nivo)	KEMIČNA PODSKUPINA (4. nivo)
J01A Tetraciklini	J01AA Tetraciklini (doksiciklin, tigeciklin)
J01C Betalaktamski antibiotiki, penicilini	J01CA Širokospektralni penicilini (amoksisicilin) J01CE Penicilini, občutljivi na laktamaze beta (benzatinijev benzilpenicilat, benzatinijev fenoksimetilpenicilat) J01CF Antistafilokokni penicilini (za laktamaze beta odporni penicilini) (kloksacilin) J01CR Kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta (amoksisicilin in klavulanska kislina, piperacilin in tazobaktam)
J01D Drugi betalaktamski antibiotiki	J01DB Prva generacija cefalosporinov (cefaleksin, cefazolin) J01DC Druga generacija cefalosporinov (cefaklor, cefprozil, cefuroksim) J01DD Tretja generacija cefalosporinov (cefiksim, cefotaksim, ceftazidim, ceftibuten, ceftriakson) J01DE Četrta generacija cefalosporinov (cefepim) J01DH Karbapenemski antibiotiki (doripenem, ertapenem, meropenem, imipenem)
J01E Sulfonamidi in trimetoprim	J01EE Kombinacije sulfonamidov in trimetoprima ter njegovih derivatov (sulfametoksazol in trimetoprim)
J01F Makrolidi, linkozamidi in streptogramini	J01FA Makrolidni antibiotiki (azitromicin, klaritrimicin, midekamicin, mikamicin, roksitromicin, telitromicin) J01FF Piranozidni antibiotiki (linkozamidi) (klindamicin, linkomicin)
J01G Aminoglikozidni antibiotiki	J01GA Streptomicini (streptomicin) J01GB Drugi aminoglikozidni antibiotiki (gentamicin, tobramicin)
J01M Kinolonske protimikrobne učinkovine	J01MA Fluorokinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin, moksifloksacin, norfloksacin, pefloksacin) J01MB Drugi kinoloni (pipemidna kislina)
J01X Druge protimikrobne učinkovine	J01XA Glikopeptidni antibiotiki (teikoplanin, vankomicin) J01XD Derivati imidazola (metronidazol) J01XE Derivati nitrofurana (nitrofurantoin) J01XX Druge protimikrobne učinkovine (daptomicin, linezolid, nitroksolin)

Preglednica III: ATC razvrstitev učinkovin iz skupine J02 (8)

FARMAKOLOŠKA PODSKUPINA (3. nivo)	KEMIČNA PODSKUPINA (4. nivo)
J02A Antimikotiki za sistemsko zdravljenje	J02AA Antibiotiki (amfotericin) J02AB Derivati imidazola (ketokonazol) J02AC Derivati triazola (flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol) J02AX Drugi antimikotiki za sistemsko zdravljenje (anidulafungin, kaspofungin)

Preglednica IV: ATC razvrstitev učinkovin iz skupine J04 (8)

FARMAKOLOŠKA PODSKUPINA (3. nivo)	KEMIČNA PODSKUPINA (4. nivo)
J04A Zdravila z delovanjem na bakterijo Mycobacterium tuberculosis	J04AB Antibiotiki (cikloserin) J04AC Hidrazidi (izoniazid) J04AD Derivati tiokarbamida (protionamid) J04AK Druga zdravila z delovanjem na bakterijo Mycobacterium tuberculosis (etambutol, pirazinamid, pirazinamid) J04AM Kombinacije zdravil z delovanjem na bakterijo Mycobacterium tuberculosis (rifampicin/izoniazid, rifampicin/izoniazid/pirazinamid)

Preglednica V: ATC razvrstitev učinkovin iz skupine J05 (8)

FARMAKOLOŠKA PODSKUPINA (3. nivo)	KEMIČNA PODSKUPINA (4. nivo)
J05A Zdravila z direktnim delovanjem na viruse	J05AB Nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev rezervne transkriptaze) (aciklovir, brivudin, cidofovir, ribavirin, valaciklovir, valganciklovir) J05AE Zaviralci proteaz (amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir, lopinavir) J05AF Zaviralci nukleozidne in nukleotidne rezervne transkriptaze (abakavir, adefovirdipivoksilat, didanozin, entekavir, lamivudin, stavudin, telbivudin, tenofovirdizoproksil) J05AG Zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze (efavirenz, etravirin, nevirapin) J05AH Zaviralci nevraminidaz (oseltamivir, zanamivir) J05AH Antivirusna zdravila za zdravljenje HIV, kombinacije (emtricitabin/tenofovirdizoproksilat, efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksilat, lamivudin/zidovudin) J05AX Druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij (enfuvirtid, maravirok, raltegravir)

3.3 Podatki o diagnozah

Podatke o najpogostejših diagnozah po oddelkih so nam posredovali iz SB Ptuj. Pridobili smo podatke za obdobje desetih let, in sicer od leta 2003 do leta 2013. Podatki so navedeni celokupno za vseh deset let skupaj in ne za vsako leto posamezno. Navedene so tudi diagnoze, za katere ni potrebno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili in teh pri vrednotenju porabe protimikrobnih zdravil nismo upoštevali.

3.4 Podatki o občutljivosti

Povzetke podatkov o občutljivosti klinično pomembnih bakterij iz kužnin SB Ptuj smo dobili iz SB Ptuj, pripravili pa so jih na Zavodu za zdravstveno varstvo Maribor. Podatki so iz leta 2012.

3.5 Priporočila za predpisovanje protimikrobnih zdravil v bolnišnicah

Osnova za predpisovanje protimikrobnih zdravil v bolnišnicah so priporočila *"Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah"* (avtorja Čižman M., Beović B.). V okviru naše naloge smo poiskali razlike med priporočili iz leta 2007 in 2013. Avtorja sta v novejših priporočilih upoštevala spremembe v odpornosti bakterij proti učinkovinam za zdravljenje bakterijskih infekcij v Sloveniji ter nova spoznanja in priporočila mednarodnih in slovenskih združenj. Na podlagi tega sta dodala in razširila nekatera poglavja ter zamenjala nekatere protimikrobne učinkovine prve izbire ali protimikrobne učinkovine, ki se uporabljajo kot alternativna izbira (3, 17).

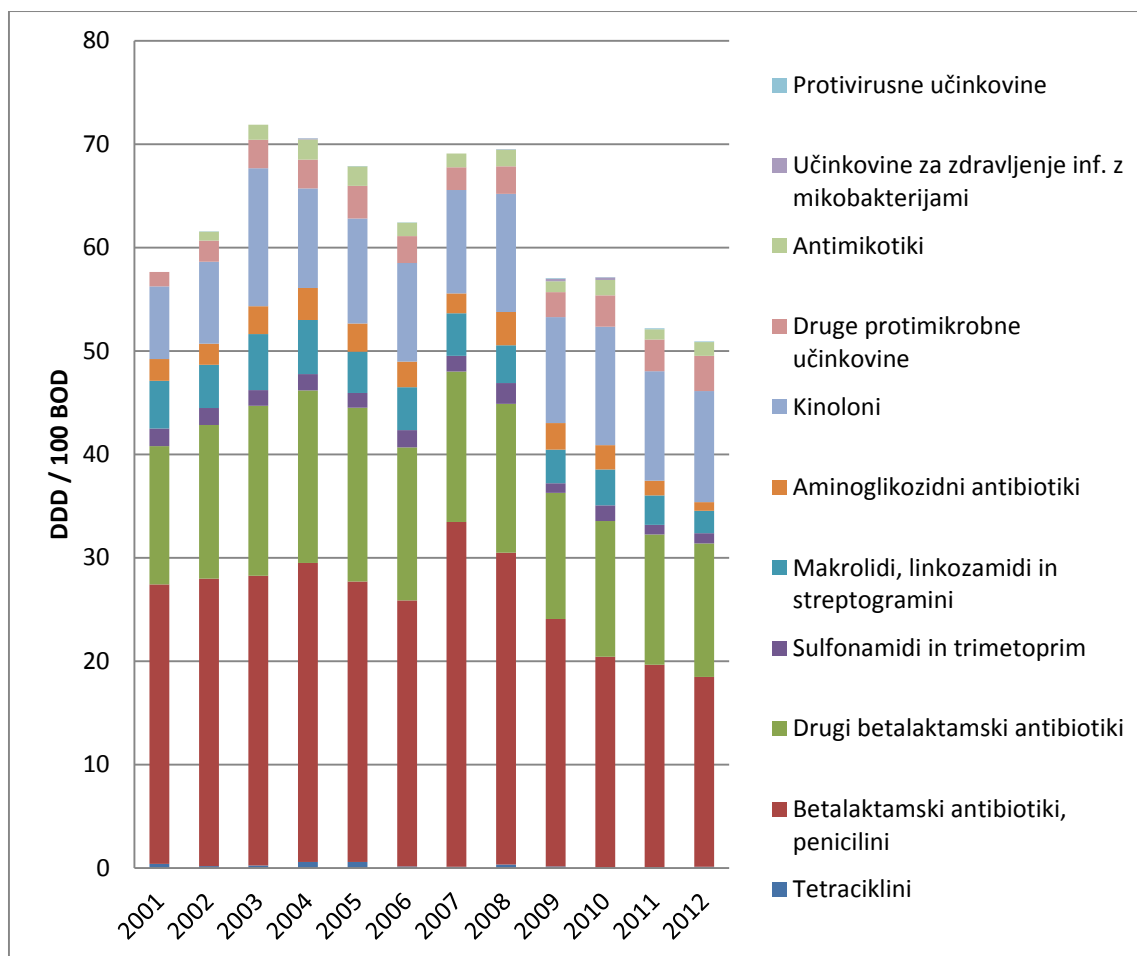
3.6 Obdelava podatkov

Podatke smo obdelali s pomočjo računalniškega programa Microsoft Excel.

4 REZULTATI

4.1 SB Ptuj kot celota

Slika 1 prikazuje porabo protimikrobnih zdravil po skupinah učinkovin v obdobju dvanajstih let v SB Ptuj kot celoti. Povprečna poraba protimikrobnih zdravil v letih od 2001 do 2012 je bila 62,32 DDD/100 BOD.



Slika 1: Poraba protimikrobnih zdravil po skupinah in letih v SB Ptuj v DDD/100 BOD

Iz grafa je možno razbrati, da je bila največja poraba protimikrobnih zdravil v letih 2003–2008. Največjo porabo so zabeležili leta 2003 (71,88 DDD/100 BOD), najmanjšo pa leta 2012 (50,91 DDD/100 BOD). Od leta 2001 do leta 2003 je poraba protimikrobnih zdravil naraščala, nato je postopoma viden trend upadanja, z izjemo let 2007 in 2008, kjer je poraba spet večja. Po letu 2008 je poraba spet začela upadati, najmanjša poraba je bila leta 2012.

Največja poraba protimikrobnih zdravil je bila v skupini penicilinov, sledijo ji drugi betalaktamski antibiotiki in kinoloni. Največji upad je viden v skupini penicilinov, upad se je začel po letu 2004, z izjemo let 2007 in 2008, kjer opazimo izrazito večjo porabo. Povprečna poraba penicilinov v vseh dvanajstih letih je bila 25,87 DDD/100 BOD, medtem ko je bila poraba v letu 2007 33,34 DDD/100 BOD, v letu 2008 pa 30,16 DDD/100 BOD. Kljub zmanjšani porabi v zadnjih letih pa imajo penicilini še vedno največjo porabo. V letu 2003 je viden vrh pri kinolonih, kjer je bila poraba 13,36 DDD/100 BOD, povprečje porabe vseh let je 10,17 DDD/100 BOD.

Poraba protivirusnih zdravil, učinkovin za zdravljenje infekcij z mikobakterijami in antimikotikov je bila vsa leta zelo majhna. Večanje porabe skozi leta smo opazili v skupini drugih protimikrobnih učinkovin, in sicer na račun metronidazola.

Preglednica VI prikazuje 10 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo v SB Ptuj kot celoti po posameznih letih.

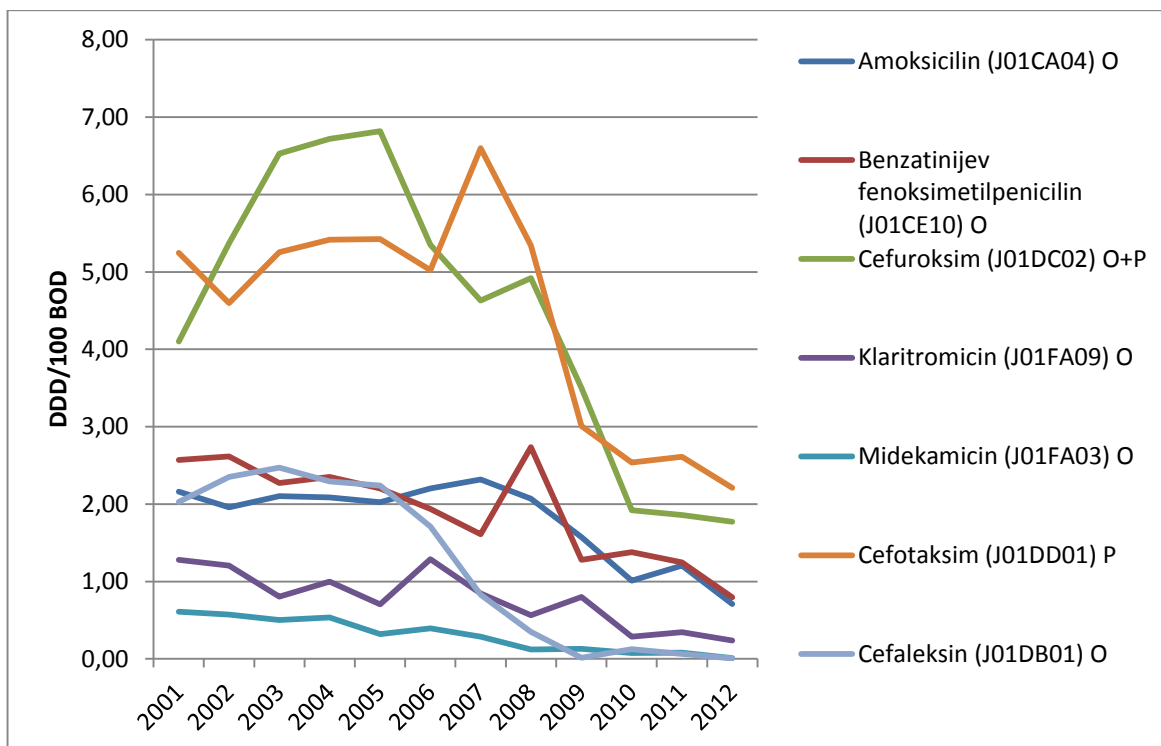
Pri določenih protimikrobnih učinkovinah je poraba skozi leta padala, kar prikazujeta sliki 2 in 3, pri nekaterih pa naraščala, kar prikazuje slika 4. Zaradi velike razlike v porabi kombinacije amoksicilina in zaviralcev laktamaz beta ter ostalih protimikrobnih učinkovin, smo padanje porabe prikazali na dveh ločenih grafih. Najbolj izrazit upad porabe na sliki 2 je opazen pri cefotaksimu in cefuroksimu, medtem ko je na sliki 4 najbolj izrazito narašča poraba pri cefazolinu. Iz podatkov porabe v posameznih letih smo zaznali izrazite poraste nekaterih učinkovin v posameznih letih:

- pri ciprofloksacinu iz skupine kinolonov v letu 2003
- pri amoksicilinu in klavulanski kislini v letih 2007 in 2008
- pri gentamicinu in sulfametoksazolu v kombinaciji s trimetoprimom v letu 2008
- pri cefazolinu v letih 2010 in 2011
- pri oseltamiviru v letu 2009

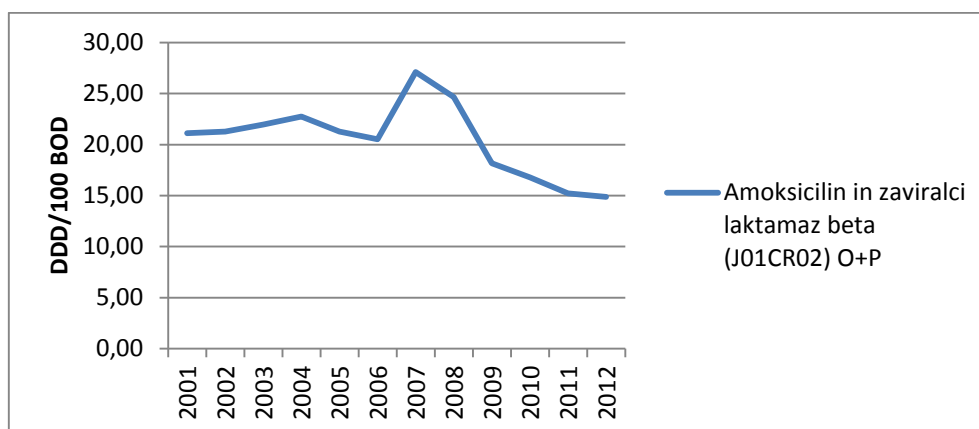
Preglednica VI: Prikaz prvih 10 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo v SB Ptuj kot celoti. Učinkovina z največjo porabo je označena z 1.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
1	AZLB*	AZLB*	AZLB*	AZLB*	AZLB*	AZLB*	AZLB*	AZLB*	AZLB*	AZLB*	AZLB*	AZLB*
2	cipro-floksacin	cipro-floksacin	cipro-floksacin	cipro-floksacin	cipro-floksacin	cipro-floksacin	cipro-floksacin	cipro-floksacin	cipro-floksacin	cipro-floksacin	cipro-floksacin	cipro-floksacin
3	cefotaksim	cefuroksim	cefuroksim	cefuroksim	cefuroksim	cefuroksim	cefotaksim	cefotaksim	cefuroksim	cefazolin	cefazolin	cefazolin
4	cefuroksim	cefotaksim	cefotaksim	cefotaksim	cefotaksim	cefotaksim	cefuroksim	cefuroksim	cefotaksim	metronidazol	metronidazol	metronidazol
5	BFMP**	BFMP**	gentamicin	gentamicin	metronidazol	gentamicin, metronidazol****	amoksicilin	gentamicin	cefazolin	cefotaksim	cefotaksim	ceftriaxon
6	amoksicilin	cefaleksin	cefaleksin	azitomicin, gentamicin****	gentamicin	amoksicilin	metronidazol	benzat. fenoksi.**	gentamicin	azitromicin	ceftriaxon	cefotaksim
7	cefaleksin	amoksicilin	azitromicin	BFMP,**	cefaleksin	moksifloksacin	azitromicin	moksifloksacin	metronidazol	gentamicin	moksifloksacin	cefuroksim
8	ST***	metronidazol	BFMP**	cefaleksin	BFMP**	BFMP**	gentamicin	metronidazol	moksifloksacin	ceftriaxon	cefuroksim	azitromicin
9	gentamicin	ST***	metronidazol	amoksicilin	amoksicilin	azitromicin	fenoksi-metil-penicilin	amoksicilin	amoksicilin	cefuroksim	azitromicin	moksifloksacin
10	klaritromicin	gentamicin	amoksicilin	flukonazol	moksifloksacin	cefaleksin	benzat. fenoksi.**	azitromicin, sulfametoksazol in trimetoprim****	azitromicin	ST***	gentamicin	flukonazol

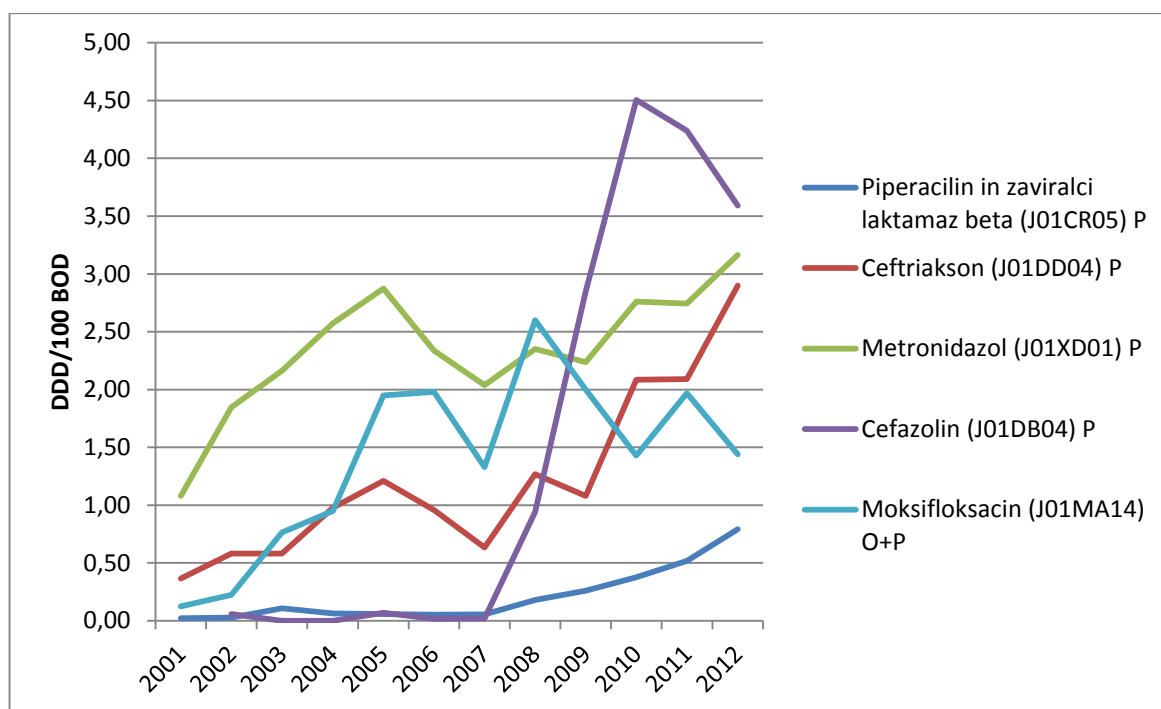
* amoksicilin in zaviralci laktamaz beta 1, ** benzatinijev fenoksimetilpenicilin, *** sulfametoksazol in trimetoprim; ****ista poraba dveh ali treh učinkovin



Slika 2: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je v SB Ptuj kot celoti z leti upadla. (O–peroralna, P–parenteralna uporaba)



Slika 3: Prikaz z leti upadle porabe amoksicilina in zaviralcev laktamaz beta v SB Ptuj kot celoti (O–peroralna, P–parenteralna uporaba)



Slika 4: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je v SB Ptuj kot celoti z leti naraščala (O–peroralna, P–parenteralna uporaba)

4.2 PORABA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL PO ODDELKIH

Preglednica VII prikazuje celokupno porabo zdravil učinkovin v posameznih letih in povprečno porabo protimikrobnih zdravil v letih 2004–2012 po oddelkih. Največja poraba protimikrobnih zdravil skozi leta je bila na enoti za intenzivno terapijo, sledi interni oddelek, kjer je povprečna poraba skoraj za polovico manjša. Najmanjšo povprečno porabo smo zabeležili na ginekološko-porodnem oddelku.

Na vseh oddelkih je bila največja poraba protimikrobnih zdravil v skupini zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij, medtem ko je bila poraba protivirusnih učinkovin občutno manjša. V skupini zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij na vseh oddelkih prevladuje poraba betalaktamskih antibiotikov, in sicer se na internem, ginekološko-porodnem in otroškem oddelku največ predpisujejo penicilini, na kirurškem oddelku in enoti za intenzivno terapijo pa drugi betalaktamski antibiotiki. Sledi poraba penicilinov na kirurškem oddelku in enoti za intenzivno terapijo, poraba drugih betalaktamskih antibiotikov na ginekološko-porodnem in otroškem oddelku ter poraba kinolonov na internem oddelku.

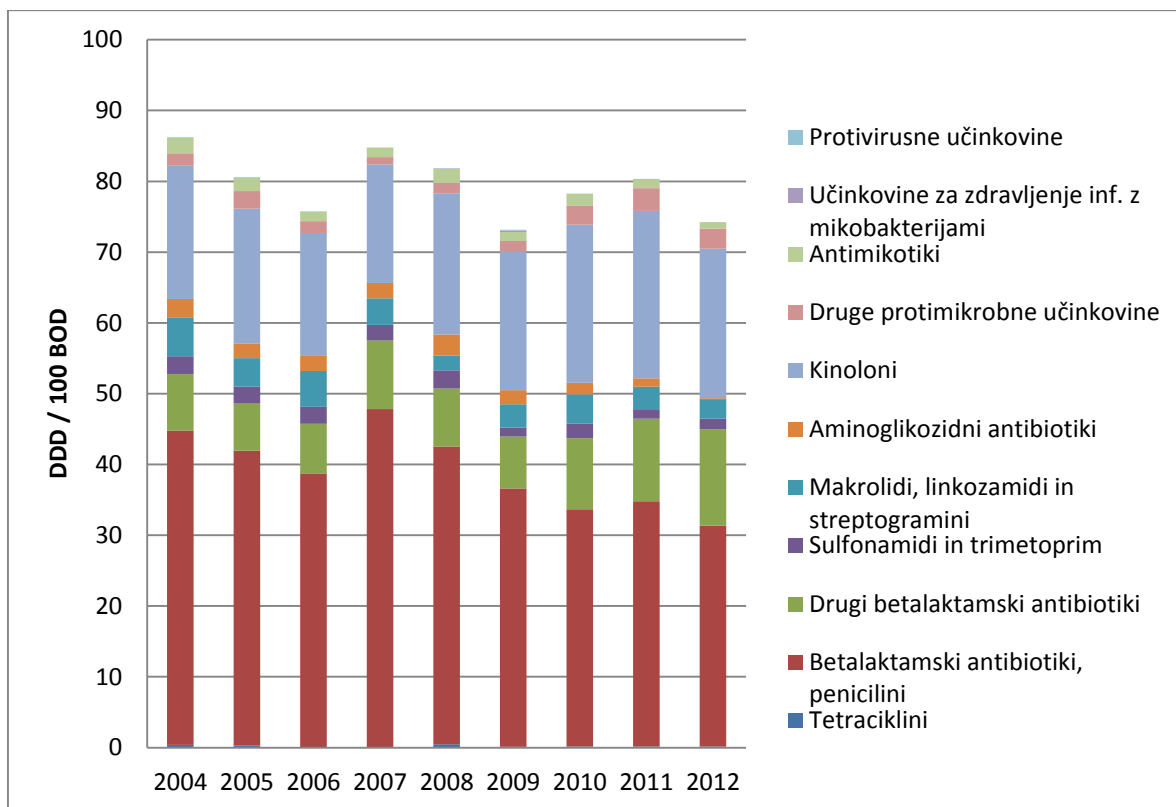
Preglednica VII: Celokupna poraba protimikrobnih zdravil v posameznih letih in povprečna poraba protimikrobnih zdravil v letih 2004–2012 po oddelkih v DDD/100 BOD

Leto	ginekološko-				
oddelek	interni	kirurški	porodni	otroški	intenzivna terapija
2004	86,21	51,31	42,08	72,18	223,43
2005	80,58	59,82	41,98	63,09	165,21
2006	75,78	48,48	36,50	62,18	135,87
2007	84,80	51,19	34,31	82,26	142,7
2008	81,86	53,45	38,13	80,57	143,49
2009	73,17	54,02	40,81	66,23	133,17
2010	78,26	58,90	40,70	47,40	150,32
2011	80,33	59,04	37,48	44,23	133,78
2012	74,24	53,99	37,20	30,88	147,55
povprečna poraba	79,47	54,47	38,80	61,00	152,83

4.3 INTERNI ODDELEK

4.3.1 Poraba protimikrobnih učinkovin

Največjo porabo na internem oddelku opazimo v letih 2004 (86,21 DDD/100 BOD) in 2007 (84,80 DDD/100 BOD), najmanjšo pa v letu 2009 (73,17 DDD/100 BOD). Po pogostosti porabe penicilinom in kinolonom sledijo drugi betalaktamski antibiotiki ter nato makrolidi. Skozi leta je rahlo naraščala poraba kinolonov in drugih betalaktamskih antibiotikov, predvidevamo, da na račun zmanjševanja porabe penicilinov. V letu 2007 opazimo izrazit vrh v skupini penicilinov, po letu 2007 pa začne njihova poraba močno upadati. V primerjavi s SB Ptuj kot celota je na internem oddelku poraba kinolonov in penicilinov večja (oboje za približno 10 DDD/100 BOD), poraba drugih betalaktamskih antibiotikov pa manjša (za približno 5 DDD/100 BOD). Slika 5 prikazuje porabo protimikrobnih zdravil na internem oddelku. Preglednica VIII prikazuje protimikrobne učinkovine z največjo porabo na internem oddelku po letih.



Slika 5: Poraba protimikrobnih zdravil po letih na internem oddelku v DDD/100 BOD

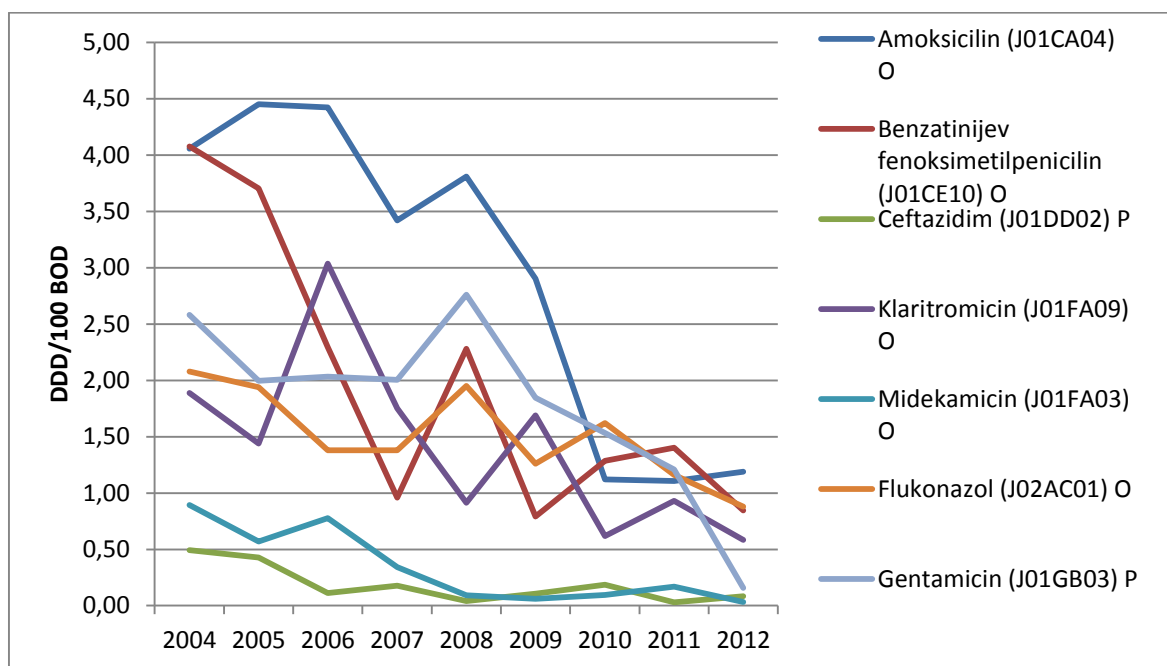
Preglednica VIII: Prvih 5 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo na internem oddelku. Učinkovina z največjo porabo je označena z 1.

Leto	1	2	3	4	5
2004	AZLB*	ciprofloksacin	BFMP**	amoksicilin	cefotaksim
2005	AZLB*	ciprofloksacin	MF***	amoksicilin	BFMP**
2006	AZLB*	ciprofloksacin	MF***	amoksicilin	cefotaksim
2007	AZBL*	ciprofloksacin	cefotaksim	amoksicilin	MF***
2008	AZBL*	ciprofloksacin	MF***	cefotaksim	amoksicilin
2009	AZBL*	ciprofloksacin	MF***	cefotaksim	amoksicilin
2010	AZBL*	ciprofloksacin	ceftriakson	MF***	cefotaksim
2011	AZBL*	ciprofloksacin	ceftriakson	MF***	cefotaksim
2012	AZBL*	ciprofloksacin	ceftriakson	MF***	cefotaksim

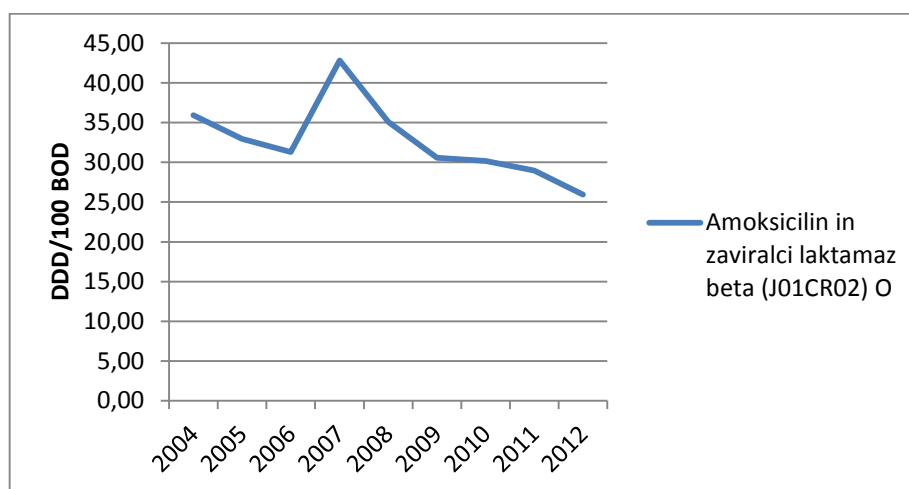
* amoksicilin in zaviralci laktamaz beta, ** benzatinijev fenoksimetilpenicilin, *** moksifloksacin

Sliki 6 in 7 predstavljata učinkovine z izrazito zmanjšano porabo skozi leta, slika 8 pa učinkovine z izrazito povečano porabo. Zaradi velike razlike v porabi kombinacije amoksicilina in zaviralcev laktamaz beta ter ostalih protimikrobnih učinkovin, smo padanje porabe prikazali na dveh ločenih grafih. Najbolj izrazit upad je viden pri amoksicilinu kot

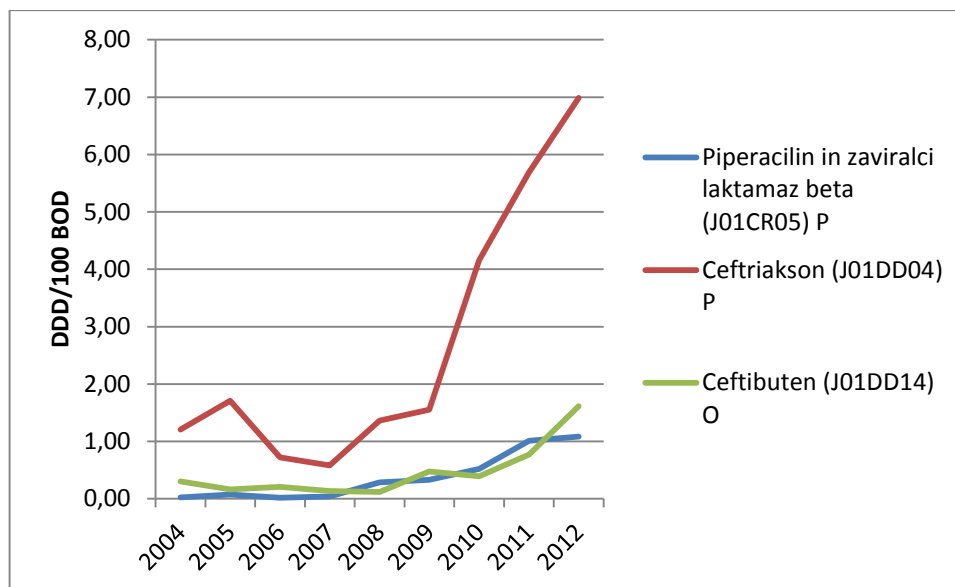
tudi pri benzatinijevem fenoksimetilpenicilinu, medtem ko je najbolj izrazita rast opazna pri ceftriaksonu in sicer od leta 2007 dalje. V letih 2007 in 2008 opazimo izrazito povečano porabo amoksicilina in klavulanske kisline (slika 8). V letih 2010, 2011 in 2012 vrh porabe dosežeta ceftriakson in ciprofloksacin. V letu 2009 naraste tudi poraba oseltamivira.



Slika 6: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na internem oddelku z leti upadla (O–peroralna, P–parenteralna uporaba).



Slika 7: Prikaz z leti upadle porabe amoksicilina in zaviralcev laktamaz beta na internem oddelku (O–peroralna uporaba)



Slika 8: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na internem oddelku z leti naraščala (O–peroralna, P–parenteralna uporaba)

4.3.2 Najpogostejše diagnoze

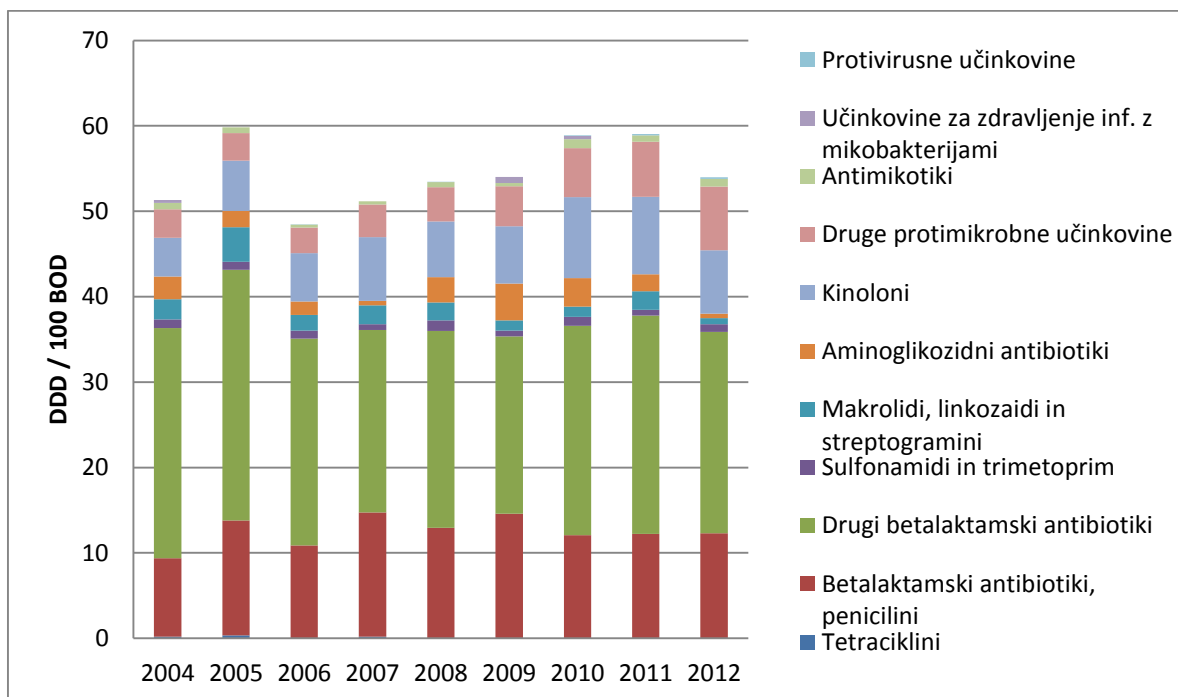
Najpogostejše diagnoze na internem oddelku si sledijo od najpogostejše dalje:

- pljučnica, neopredeljena,
- infekcija sečil, mesto ni opredeljeno,
- neopredeljena akutna infekcija spodnjih dihal,
- bakterijska pljučnica, neopredeljena,
- akutni pankreatitis (antibiotično zdravljenje samo pri hudi bolezni z nekrozo),
- akutni bronhitis, neopredeljen,
- lymska borelijoza,
- sepsa, neopredeljena,
- kamen žolčnika z akutnim holecistitisom.

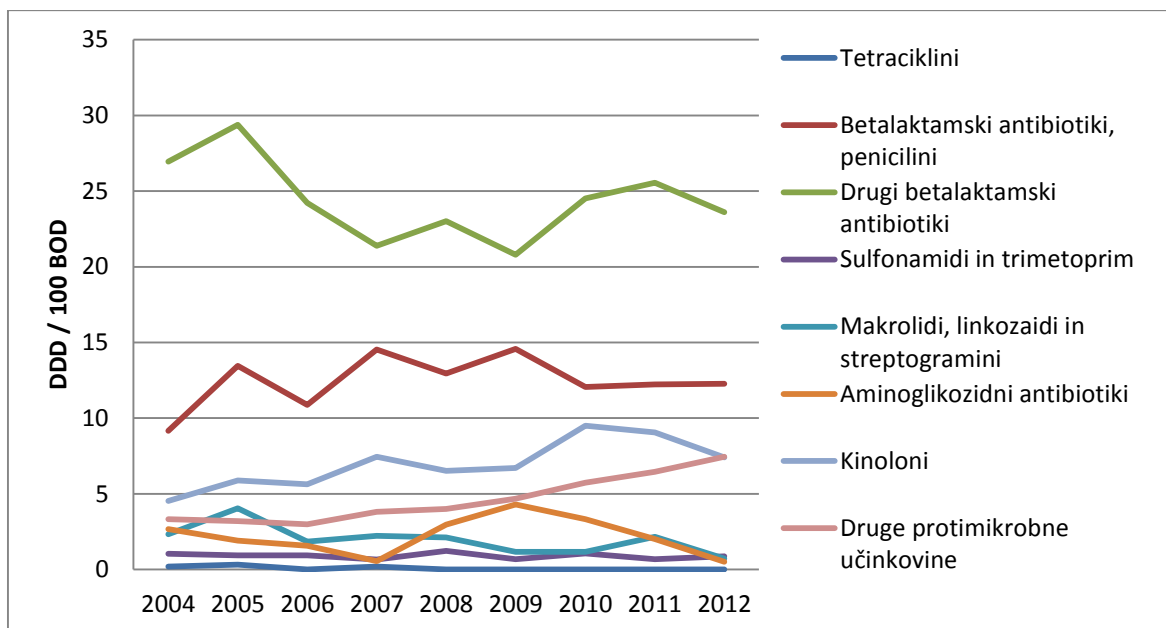
4.4 KIRURŠKI ODDELEK

4.4.1 Poraba protimikrobnih učinkovin

Prikaz porabe protimikrobnih zdravil na kirurškem oddelku ponazarja slika 9. Zaradi boljše preglednosti smo porabo zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij prikazali tudi na sliki 10. Največja poraba na kirurškem oddelku je bila v letu 2005 in je znašala 59,82 DDD/100 BOD, medtem ko je najmanjša poraba znašala 48,48 DDD/100 BOD, in sicer v letu 2006. Od leta 2006 do leta 2011 opazimo trend naraščanja porabe protimikrobnih zdravil, medtem ko v letu 2012 poraba upade. Kirurški oddelek je skupaj z enoto intenzivne terapije izjema, saj za razliko od ostalih oddelkov tu ne prevladuje poraba penicilinov, temveč so šele na drugem mestu. Prevladuje poraba drugih betalaktamskih antibiotikov. Po porabi penicilinom sledijo kinoloni. Drugi betalaktamski antibiotiki dosežejo vrhova v letih 2005 in 2011, medtem ko je med leti 2005 in 2011 poraba manjša predvsem na račun penicilinov, kar je vidno tudi na sliki 10. Skozi leta narašča poraba drugih protimikrobnih učinkovin, in sicer na račun naraščanja porabe metronidazola. Vrhova porabe opazimo tudi pri aminoglikozidih (2009) in kinolonih (2010–2011).



Slika 9: Poraba protimikrobnih zdravil po letih na kirurškem oddelku v DDD/100 BOD



Slika 10: Poraba zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij po letih na kirurškem oddelku v DDD/100 BOD

Preglednica IX prikazuje 5 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo na kirurškem oddelku po posameznih letih.

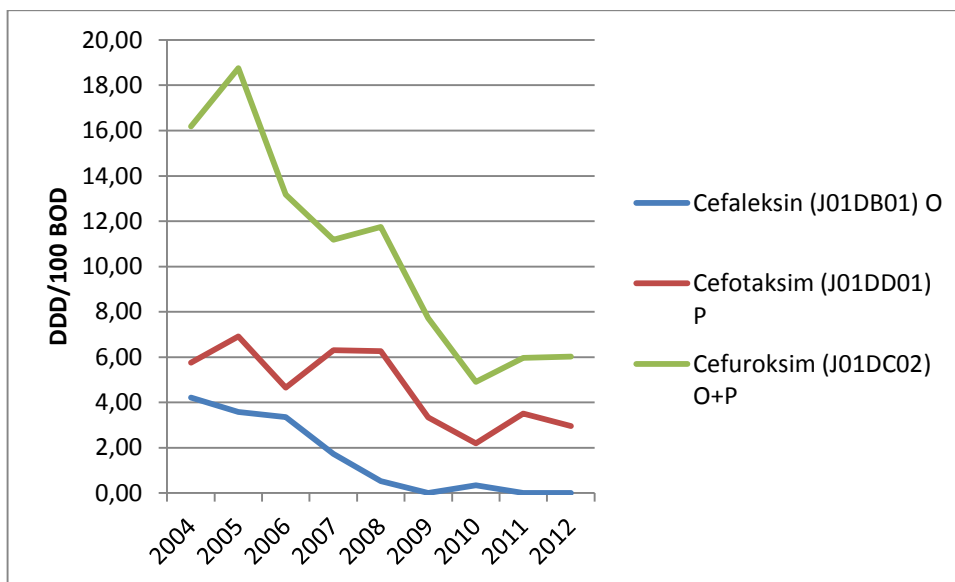
Preglednica IX: Prvih 5 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo na kirurškem oddelku. Učinkovina z največjo porabo je označena z 1.

	1	2	3	4	5
2004	cefuroksim	AZLB*	cefotaksim	ciprofloksacin	cefaleksim
2005	cefuroksim	AZLB*	cefotaksim	ciprofloksacin	kloksacilin
2006	cefuroksim	AZLB*	ciprofloksacin	cefotaksim	cefaleksim
2007	AZLB*	cefuroksim	ciprofloksacin	cefotaksim	metronidazol
2008	AZLB*	cefuroksim	ciprofloksacin	cefotaksim	metronidazol
2009	AZLB*	cefuroksim	cefazolin	ciprofloksacin	metronidazol
2010	cefazolin	AZLB*	ciprofloksacin	metronidazol	cefuroksim
2011	cefazolin	AZLB*	ciprofloksacin	metronidazol	cefuroksim
2012	AZLB*	cefazolin	metronidazol	ciprofloksacin	cefuroksim

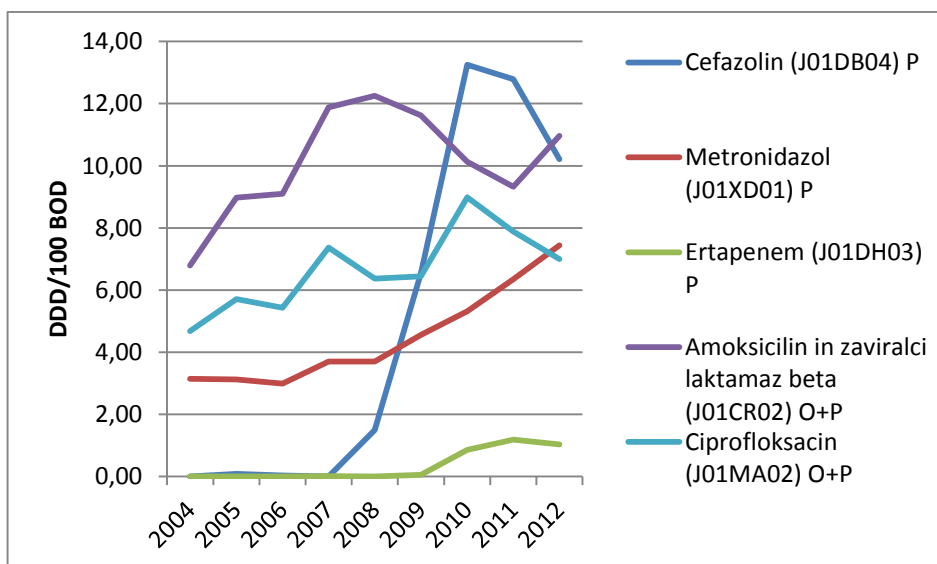
* amoksicilin in zaviralci laktamaz beta

Sliki 11 in 12 prikazujeta učinkovine z izrazito zmanjšano oziroma povečano porabo skozi leta. Poraba protimikrobnih učinkovin, katerih poraba je prikazana na sliki

12, pada, pri čemer je najbolj izrazit padec porabe viden pri cefuroksimu, vendar pa v letih 2011 in 2012 njegova poraba naraste. Na sliki 12 se najbolj izrazito povečuje poraba cefazolina, sledi mu poraba metronidazola.



Slika 11: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na kirurškem oddelku z leti upadla (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)



Slika 12: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na kirurškem oddelku z leti naraščala (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)

4.4.2 Najpogostejše diagnoze

Najpogostejše diagnoze na kirurškem oddelku si sledijo od najpogostejše dalje:

- kamen žolčnika brez holecistitisa,
- kamen žolčnika z druge vrste holecistitisom,
- kronični holecistitis,
- kamen žolčnika z akutnim holecistitisom,
- kamen žolčnika, brez obstrukcije,
- gangrena, ki ni uvrščena drugje,
- akutni holecistitis,
- kamen žolčnika z druge vrste holecistitisom, brez obstrukcije.

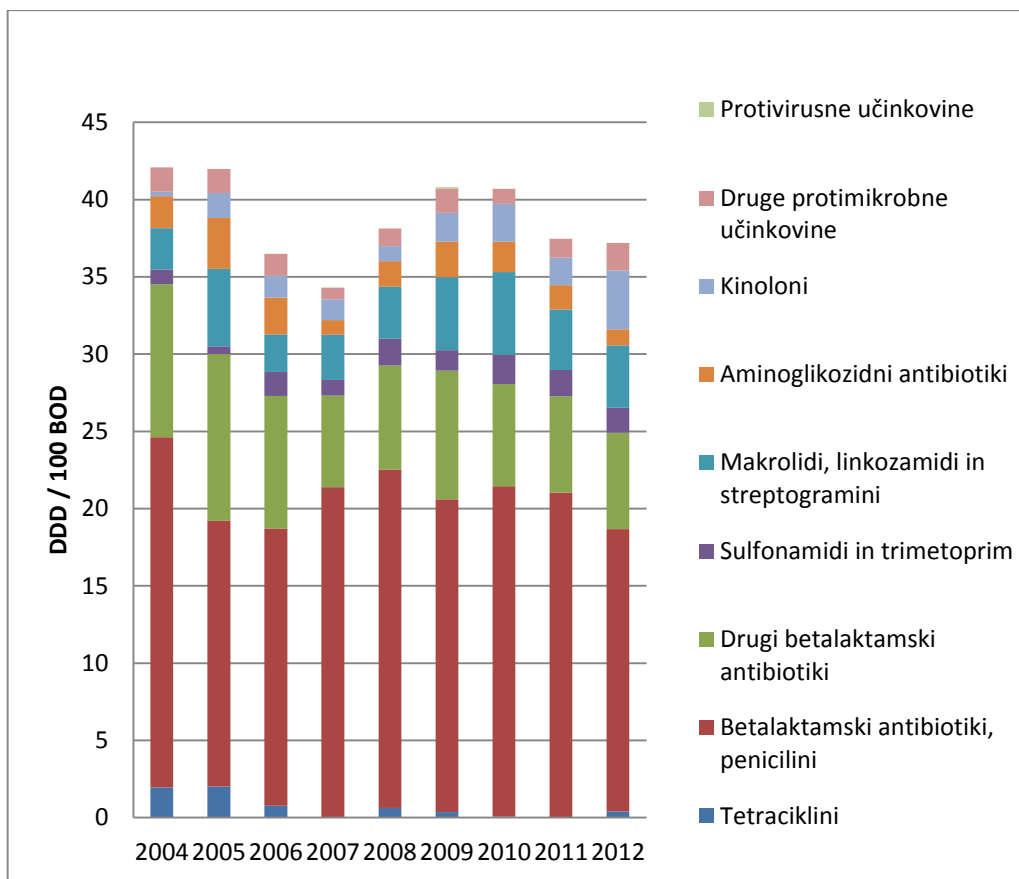
4.5 GINEKOLOŠKO-PORODNI ODDELEK

4.5.1 Poraba protimikrobnih učinkovin

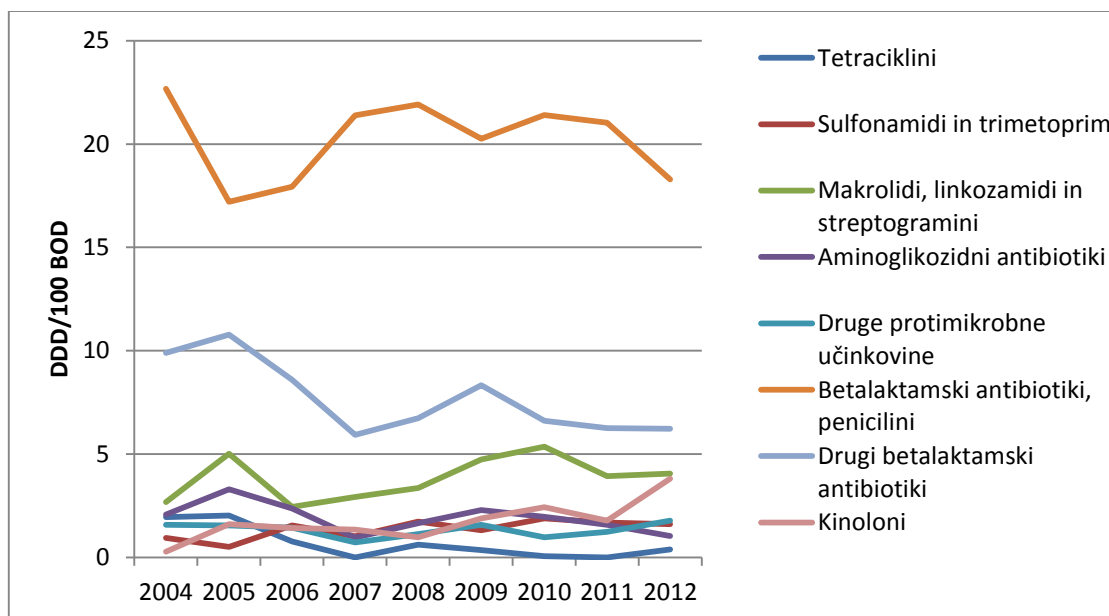
Največji porabi na ginekološko-porodnem oddelku smo zabeležili v letih 2004 (42,08 DDD/100 BOD) ter 2005 (41,98 DDD/100 BOD). Po letu 2005 je poraba upadala do leta 2007, kjer smo zabeležili najmanjšo porabo (34,31 DDD/100 BOD). Po letu 2007 je poraba spet naraščala do leta 2010. Po pogostosti porabe penicilinom in drugim betalaktamskim antibiotikom sledijo makrolidi, linkozamidi in streptogramini.

Spremembe porabe penicilinov sovpadajo s spremembami v porabi drugih betalaktamskih antibiotikov. V letih 2005 in 2006 tako opazimo upad porabe v skupini penicilinov in vrh porabe v skupini drugih betalaktamskih antibiotikov. Z izjemo let 2005 in 2006 poraba drugih betalaktamskih antibiotikov z leti upada. V letih 2005 in 2010 vidimo vrhova porabe tudi v skupini makrolidov, leta 2005 pa v skupini aminoglikozidov. Slika 13 prikazuje porabo na ginekološko-porodnem oddelku. Zaradi boljše preglednosti smo podatke o porabi zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij prikazali tudi na sliki 14.

Preglednica X prikazuje učinkovine z največjo porabo na ginekološko-porodnem oddelku po posameznih letih.



Slika 13: Poraba protimikrobnih zdravil po letih na ginekološko-porodnem oddelku v DDD/100 BOD



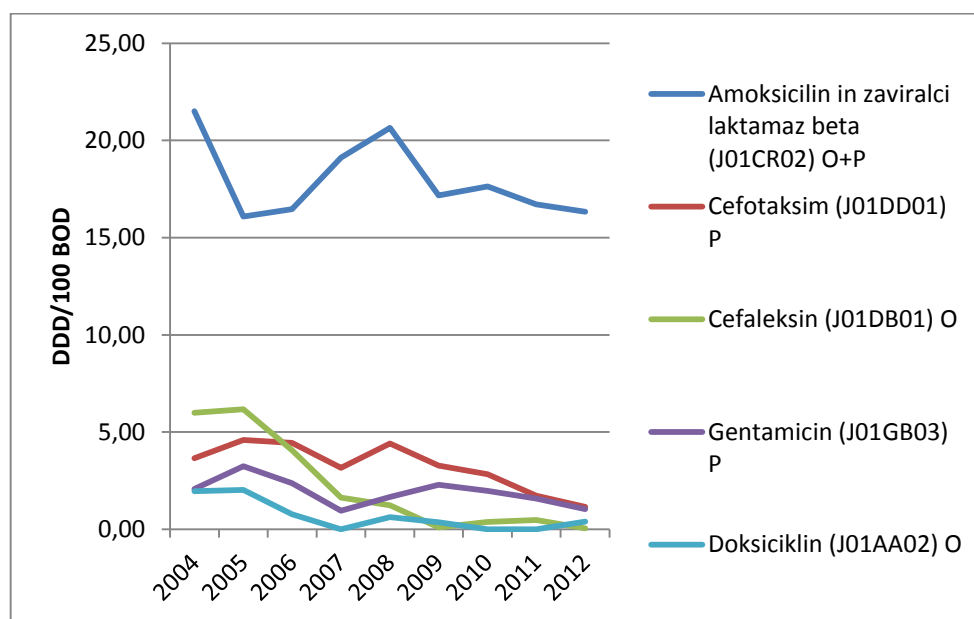
Slika 14: Poraba zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij po letih na ginekološko-porodnem oddelku v DDD/100 BOD

Preglednica X: Prvih 5 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo na ginekološko-porodnem oddelku. Učinkovina z največjo porabo je označena z 1.

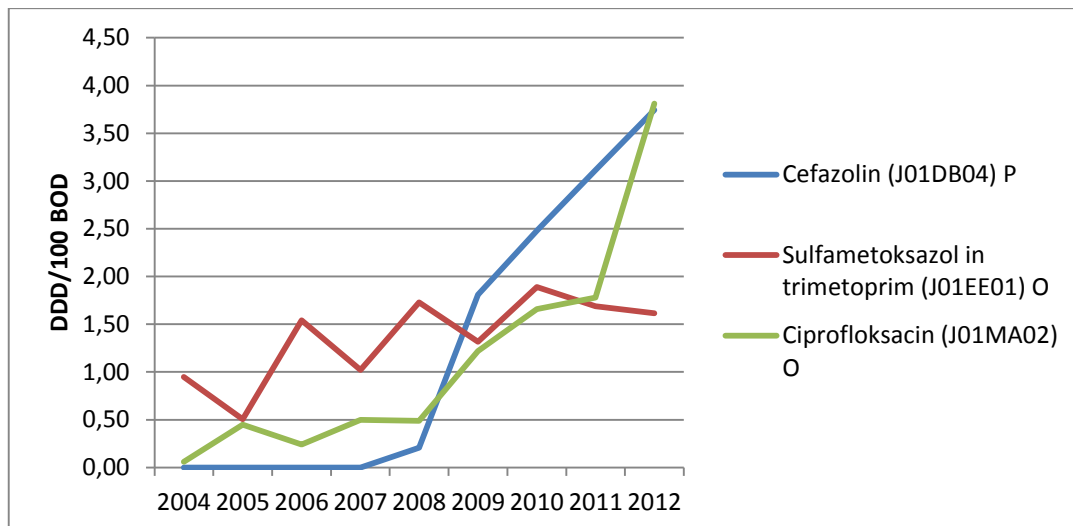
	1	2	3	4	5
2004	AZLB*	cefaleksin	cefotaksim	azitromicin	gentamicin
2005	AZLB *	cefaleksin	cefotaksim	azitromicin	gentamicin
2006	AZLB*	cefotaksim	cefaleksin	gentamicin	azitromicin
2007	AZLB*	cefotaksim	azitromicin	cefaleksin	ST**
2008	AZLB*	cefotaksim	azitromicin	ST**	gentamicin
2009	AZLB*	azitromicin	cefotaksim	cefuroksim	gentamicin
2010	AZLB*	azitromicin	cefotaksim	cefazolin	amoksicilin
2011	AZLB*	cefazolin	amoksicilin	azitromicin	ciprofloksacin
2012	AZLB*	ciprofloksacin	cefazolin	azitromicin	ST**

* amoksicilin in zaviralci laktamaz beta; **sulfametoksazol in trimetoprim

Sliki 15 in 16 prikazujeta učinkovine z izrazito zmanjšano ali povečano porabo skozi leta. Podobno kot na drugih oddelkih tudi na ginekološko-porodnem oddelku zaznamo povečano porabo amoksicilina in klavulanske kisline v letih 2007 in 2008. Poraba cefaleksina in cefotaksima začne po letu 2006 upadati. Najbolj izrazit upad porabe vidimo pri cefaleksinu. Na sliki 16 je posebno izrazito naraščanje porabe cefazolina in ciprofloksacina, največjo porabo dosežeta v letu 2012.



Slika 15: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na ginekološko-porodnem oddelku z leti upadla (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)



Slika 16: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na ginekološko-porodnem oddelku z leti naraščala (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)

4.5.2 Najpogostejše diagnoze

Najpogostejše diagnoze na ginekološko-porodnem oddelku si sledijo od najpogostejše dalje:

- infekcija, značilna za perinatalno obdobje,
- infekcija sečil novorojenčka,
- zaplet ob porodu in otrokovem rojstvu,
- druge vrste in neopredeljena infekcija rodil in sečil med nosečnostjo,
- akutna vnetna bolezen maternice,
- neopredeljena infekcija sečil med nosečnostjo,
- vnetna bolezen materničnega vratu,
- vnetja dojke,
- zaplet po splavu in izvenmaternični in molarni nosečnosti,
- infekcije mehurja med nosečnostjo,
- infekcije rodil med nosečnostjo.

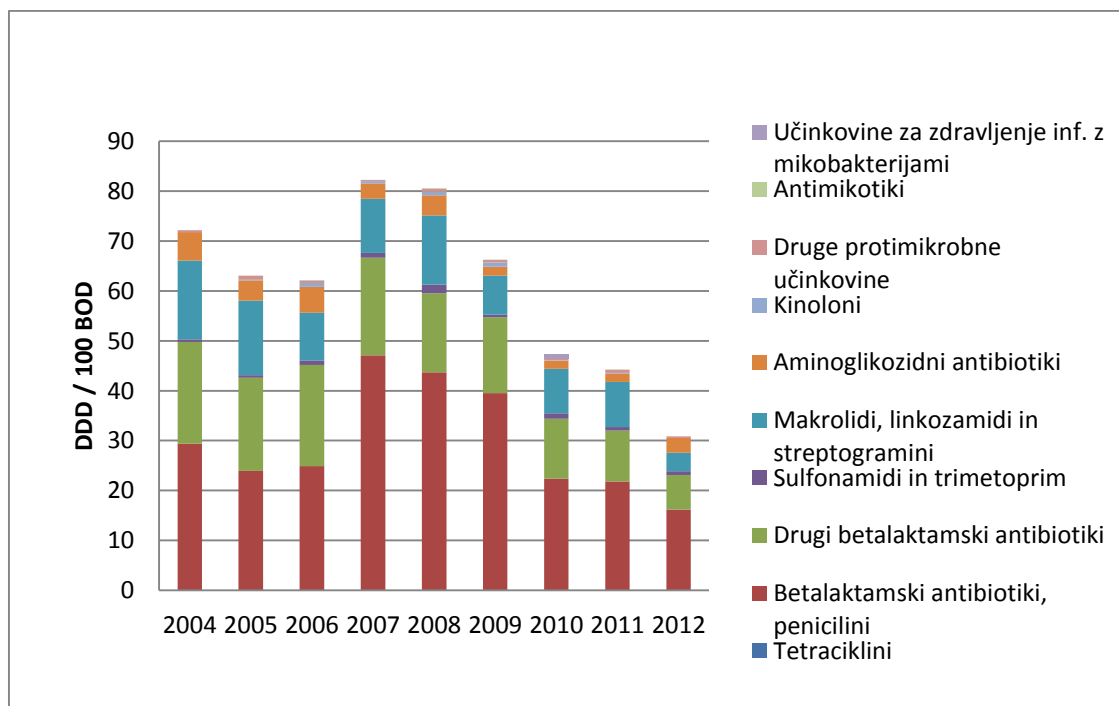
4.6 OTROŠKI ODDELEK

4.6.1 Poraba protimikrobnih učinkovin

Porabo protimikrobnih zdravil na otroškem oddelku v letih 2004–2012 prikazuje slika 17. Največja poraba na otroškem oddelku je bila v letih 2007 (82,26 DDD/100 BOD) in 2008 (80,57 DDD/100 BOD). Od leta 2007 je poraba protimikrobnih zdravil na tem oddelku strmo padala in je bila najmanjša v letu 2012, ko je znašala 30,88 DDD/100 BOD, kar je več kot polovico manj kot leta 2007 oz. 2008. Prevladuje poraba penicilinov, sledi jim poraba drugih betalaktamskih antibiotikov in nato poraba makrolidov.

V letih od 2007 do 2009 beležimo povečano porabo penicilinov, po letu 2009 pa njihova poraba strmo pada. Skozi leta rahlo upada tudi poraba drugih betalaktamskih antibiotikov in makrolidov. Na otroškem oddelku ni porabe tetraciklinov in protivirusnih zdravil, poraba kinolonov pa je v primerjavi z drugimi oddelki zelo majhna.

Preglednica XI prikazuje 5 učinkovin z največjo porabo na otroškem oddelku v posameznem letu.



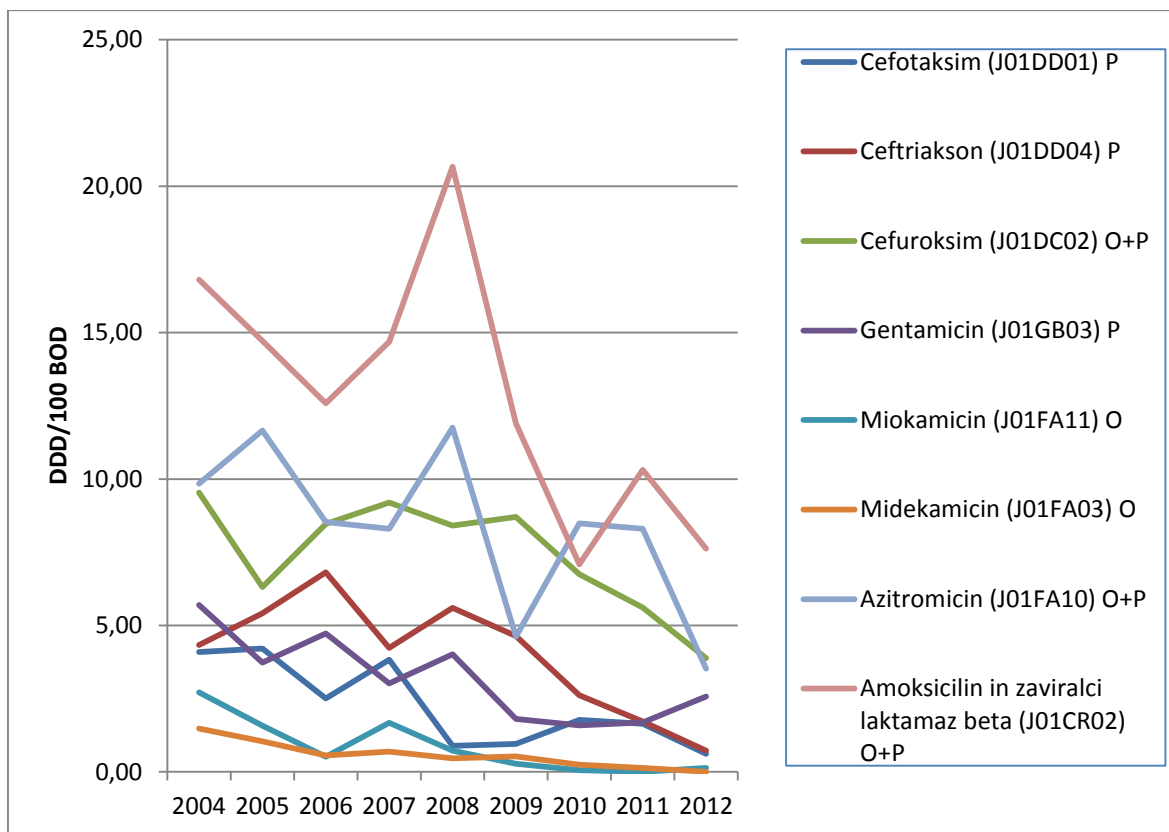
Slika 17: Poraba protimikrobnih zdravil na otroškem oddelku po letih v DDD/100 BOD

Preglednica XI: Prvih 5 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo na otroškem oddelku.
Učinkovina z največjo porabo je označena z 1.

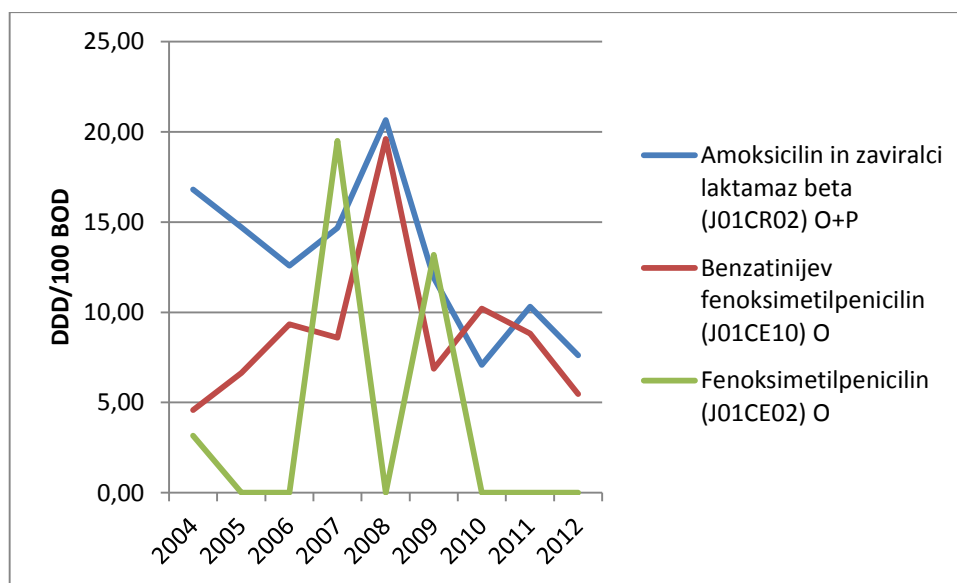
	1	2	3	4	5
2004	AZLB*	azitromicin	cefuroksim	gentamicin	BFMP**
2005	AZLB*	azitromicin	benzatin fenoksimetil- penicilin	cefuroksim	ceftriakson
2006	AZLB*	BFMP**	azitromicin	cefuroksim	ceftriakson
2007	fenoksimetil- penicilin	AZLB*	cefuroksim	BFMP**	azitromicin
2008	AZLB*	BFMP**	azitromicin	cefuroksim	ceftriakson
2009	fenoksimetil- penicilin	AZLB*	cefuroksim	BFMP**	ceftriakson
2010	BFMP**	AZLB*	azitromicin	cefuroksim	kloksacilin
2011	AZLB*	BFMP**	azitromicin	cefuroksim	amoksicilin
2012	AZLB*	BFMP**	cefuroksim	azitromicin	gentamicin

* amoksicilin in zaviralci laktamaz beta; ** benzatinijev fenoksimetilpenicilin

Slika 18 prikazuje učinkovine z izrazito zmanjšano porabo skozi leta na otroškem oddelku. Največji upad porabe smo opazili pri kombinaciji amoksicilina in klavulanske kisline. Najbolj izrazita nihanja porabe z leti so vidna pri azitromicinu, sledita ceftriakson in gentamicin. Učinkovin z izrazito povečano porabo skozi vsa leta nismo zasledili, smo pa opazili štiri izrazite vrhove porabe posameznih učinkovin v posameznih letih, kar prikazuje slika 19. V letih 2007 in 2008 vrh porabe dosežeta amoksicilin in klavulanska kislina, nato poraba upade. Izrazit poskok porabe benzatinijevega fenoksimetilpenicilina opazimo leta 2008, fenoksimetilpenicilina pa v letih 2007 in 2009.



Slika 18: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na otroškem oddelku z leti upadla (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)



Slika 19: Protimikrobne učinkovine z izrazitimi vrhovi porabe na otroškem oddelku (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)

4.6.2 Najpogostejše diagnoze

Najpogostejše diagnoze na otroškem oddelku si sledijo od najpogostejše dalje:

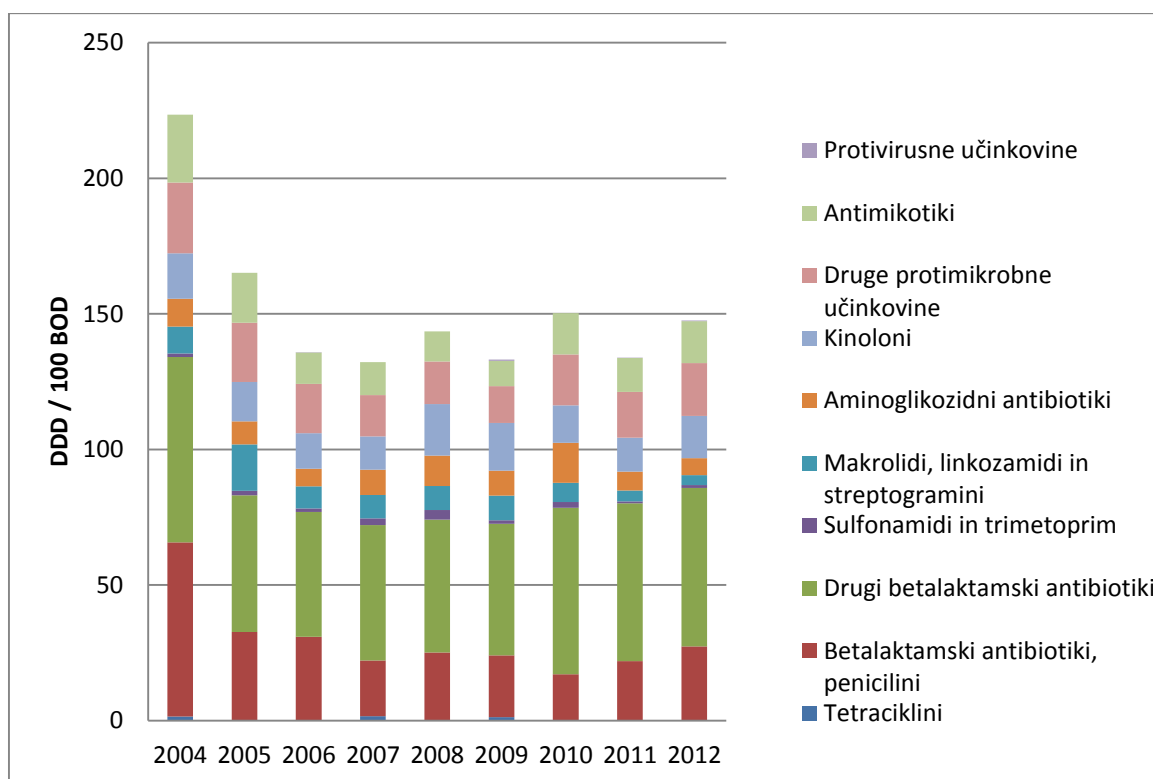
- streptokokni tonzilitis,
- druge vrste pljučnica, povzročitelj neopredeljen,
- rotavirusni enteritis,
- druge opredeljene črevesne infekcije,
- akutni bronhitis (zdravljenje simptomatsko, izjemoma antibiotik),
- akutno vnetje sečnega mehurja,
- akutno serozno vnetje srednjega ušesa,
- akutna infekcija zgornjih dihal, neopredeljena,
- infekcija sečil, mesto ni opredeljeno,
- virusna infekcija, neopredeljena.

4.7 ENOTA ZA INTENZIVNO TERAPIJO

4.7.1 Poraba protimikrobnih zdravil

Največja poraba protimikrobnih zdravil na enoti za intenzivno terapijo je bila leta 2004, znašala je kar 223,43 DDD/100 BOD, medtem ko je bila najmanjša poraba v letih 2009 (133,17 DDD/100 BOD) in 2011 (133,78 DDD/100 BOD). Po letu 2004 opazimo izrazit padec porabe. Na enoti prevladuje poraba drugih betalaktamskih antibiotikov, sledijo jim penicilini in nato druge protimikrobne učinkovine.

Poraba betalaktamskih antibiotikov je od leta 2001 in do leta 2010 strmo padala, v letih 2011 in 2012 vidimo spet majhno rast. V letih 2008 in 2009 opazimo rahel vrh porabe v skupini kinolonov in v letih 2010 in 2011 v skupini drugih betalaktamskih antibiotikov. Porabo protimikrobnih zdravil na enoti za intenzivno terapijo prikazuje slika 20, preglednica XII pa prikazuje 5 učinkovin z največjo porabo na tem oddelku v posameznem letu.



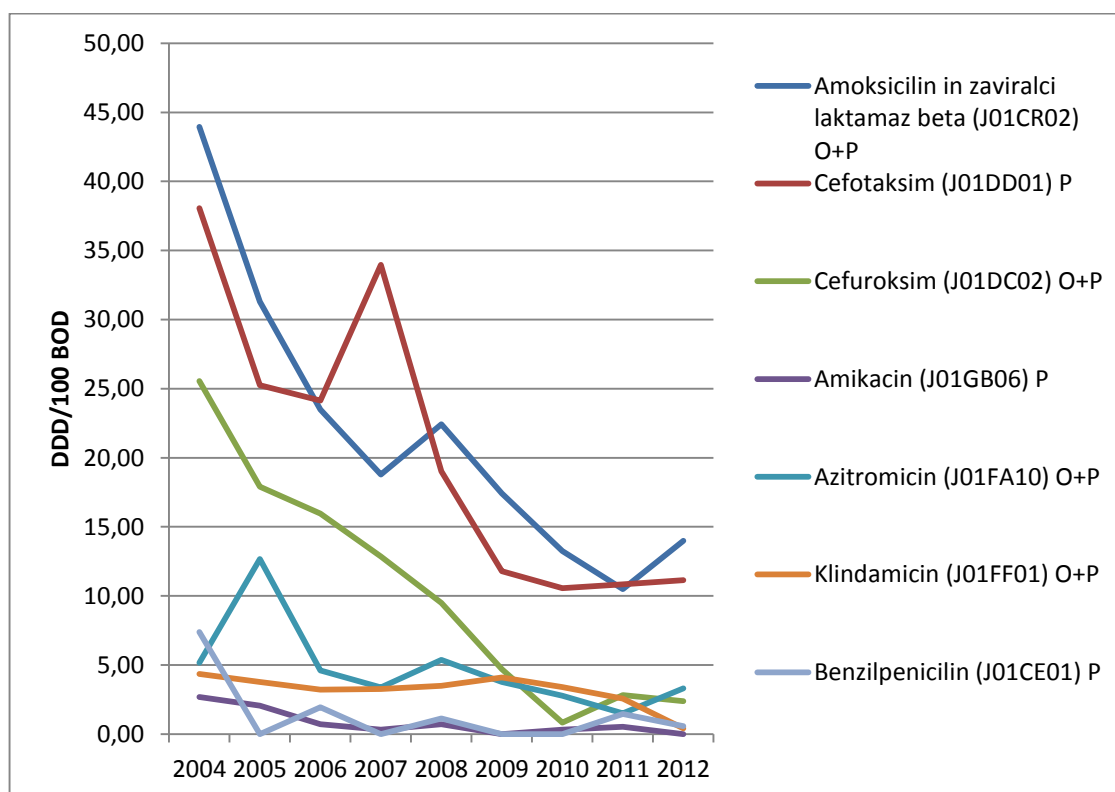
Slika 20: Poraba protimikrobnih zdravil na enoti za intenzivno terapijo po letih v DDD/100 BOD

Preglednica XII: Prvih 5 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo na enoti za intenzivno terapijo. Učinkovina z največjo porabo je označena z 1.

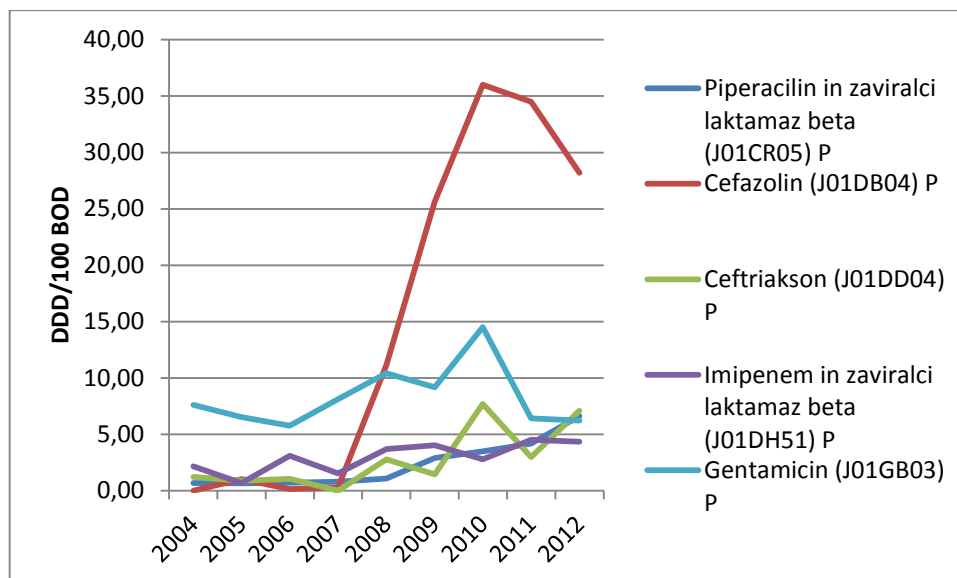
	1	2	3	4	5
2004	AZLB*	cefotaksim	flukonazol	metronidazol	ciprofloksacin
2005	AZLB*	cefotaksim	metronidazol	flukonazol	cefuroksim
2006	cefotaksim	AZLB*	cefuroksim	metronidazol	ciprofloksacin
2007	cefotaksim	AZLB*	cefuroksim	metronidazol	flukonazol
2008	AZLB*	cefotaksim	metronidazol	ciprofloksacin	cefazolin
2009	cefazolin	AZLB*	ciprofloksacin	metronidazol	cefotaksim
2010	cefazolin	metronidazol	flukonazol	gentamicin	ciprofloksacin
2011	cefazolin	metronidazol	flukonazol	cefotaksim	AZLB*
2012	cefazolin	metronidazol	flukonazol	AZLB*	ciprofloksacin

*amoksisicilin in zaviralci laktamaz beta

Sliki 21 in 22 prikazujeta učinkovine z izrazito zmanjšano ali povečano porabo skozi leta na enoti za intenzivno terapijo. Najbolj izrazit padec na sliki 21 smo opazili pri kombinaciji amoksicilina in zaviralcev laktamaz beta ter pri cefotaksimu in cefuroksimu. Pri cefotaksimu je v letu 2007 poraba izrazito narasla, nato pa se z letom 2008 dalje spet opazi trend padanja porabe. Izrazit vrh porabe vidimo tudi pri azitomicinu v letu 2005 ter pri kombinaciji amoksicilina in zaviralcev laktamaz beta v letu 2008. Na sliki 22 z leti najbolj izrazito narašča poraba cefazolina. Izrazite vrhove v porabi smo opazili pri treh protimikrobnih učinkovinah, in sicer pri cefazolinu, gentamicinu in ceftriaksonu v letu 2010.



Slika 21: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na enoti za intenzivno terapijo z leti upadla (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)



Slika 22: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na enoti za intenzivno terapijo z leti naraščala (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)

4.7.2 Najpogostejše diagnoze

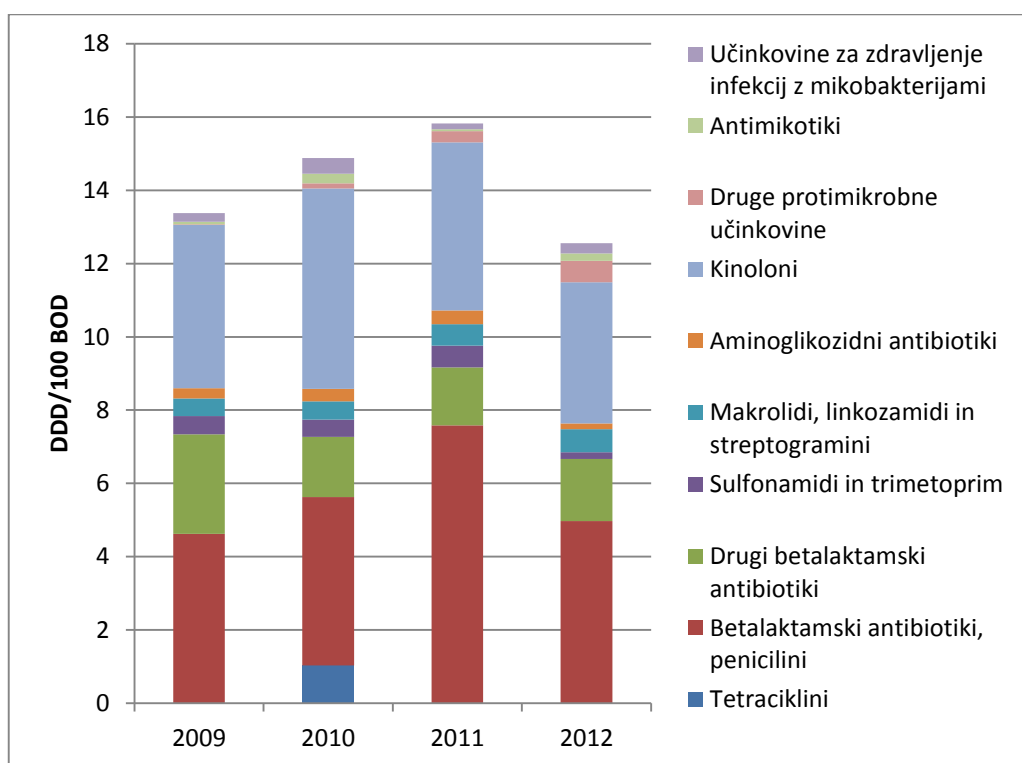
Najpogostejše diagnoze na enoti za intenzivno terapijo si sledijo od najpogostejše dalje:

- pljučnica, neopredeljena,
- akutno vnetje slepiča,
- akutni pankreatitis (antibiotično zdravljenje samo pri hudi bolezni z nekrozo),
- kamen žolčnika z akutnim holecistitisom,
- sepsa, neopredeljena,
- bakterijska pljučnica, neopredeljena,
- neopredeljena akutna infekcija spodnjih dihal,
- akutni holecistitis.

4.8 ODDELEK ZA PODALJŠANO BOLNIŠNIČNO ZDRAVLJENJE

4.8.1 Poraba protimikrobnih zdravil

Povprečna poraba protimikrobnih zdravil v letih 2009–2012 na oddelku podaljšanega bolnišničnega zdravljenja znaša 14,16 DDD/100 BOD. Poraba je od leta 2009 do leta 2011 naraščala, v letu 2012 pa poraba upade. Največja povprečna poraba je v skupini penicilinov (5,45 DDD/100 BOD), sledi skupina kinolonov (4,59 DDD/100 BOD) in drugih betalaktamskih antibiotikov (1,91 DDD/100 BOD). Izrazito povečano porabo penicilinov opazimo v letu 2011, kjer je poraba iz 4,602 DDD/100 BOD v 2010 zrasla na 7,586 DDD/100 BOD, nato pa se v letu 2012 zopet znižala na 4,95 DDD/100 BOD. Najmanjša je poraba tetraciklinov, ki je zabeležena le v letu 2010. Prav tako v nobenem letu ne beležimo porabe protivirusnih učinkovin. Porabo protimikrobnih zdravil prikazuje slika 23.



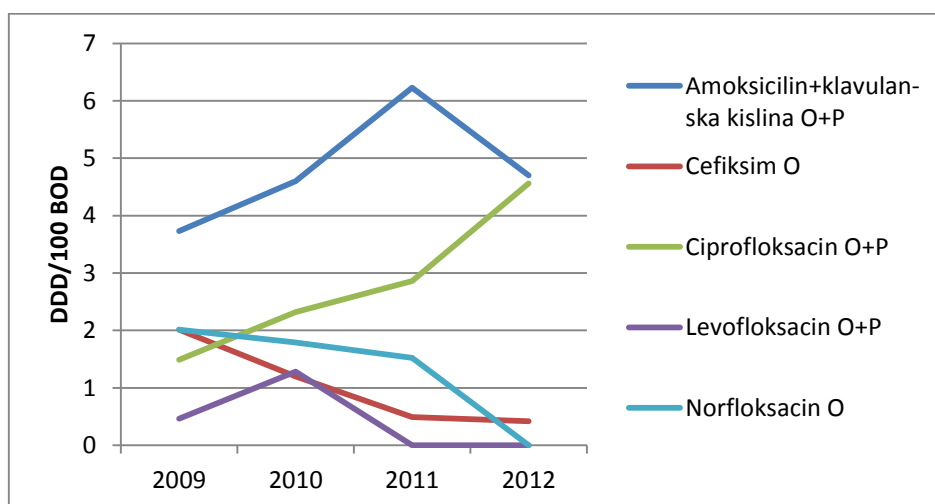
Slika 23: Poraba protimikrobnih učinkovit po letih na oddelku za podaljšano bolnišnično zdravljenje v DDD/100 BOD

Preglednica XIII prikazuje 5 učinkovin z največjo porabo na oddelku za podaljšano bolnišnično zdravljenje po posameznih letih, slika 24 pa prikazuje protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na oddelku za podaljšano bolnišnično zdravljenje naraščala ali padala. Na oddelku podaljšanega bolnišničnega zdravljenja opazimo padec porabe pri cefiksimu, levofloksacinu in norfloksacinu. Pri levofloksacinu opazimo vrh porabe v letu 2010, v letih 2011 in 2012 pa ni več zabeležene njegove porabe. V letu 2011 doseže vrh porabe tudi kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline. Naraščanje porabe z leti je vidno le pri ciprofloksacinu. Nekatere učinkovine so se uporabljale le v posameznih letih, med njimi so amoksicilin (2011), cefuroksim (2012), ertapenem (2011), meropenem (2011), nitrofurantoin (2012) in doksiciklin (2010).

Preglednica XIII: Prvih 5 protimikrobnih učinkovin z največjo porabo na oddelku za podaljšano bolnišnično zdravljenje. Učinkovina z največjo porabo je označena z 1.

	1	2	3	4	5
2009	AZLB*	cefiksim, norfloksacin***	ciprofloksacin	ST**	levofloksacin
2010	AZLB*	ciprofloksacin	norfloksacin	levofloksacin	cefiksim
2011	AZLB*	ciprofloksacin	norfloksacin	amoksicilin	ST**
2012	AZLB*	ciprofloksacin	cefotaksim	ceftriakson	cefiksim

*amoksicilin in zaviralci laktamaz beta; ** sulfametoksazol in trimetoprim; *** ista poraba dveh učinkovin



Slika 24: Protimikrobne učinkovine, katerih poraba je na oddelku podaljšanega bolnišničnega zdravljenja z leti naraščala ali padala (O–peroralna, P–parenteralna aplikacija)

4.9 OBČUTLJIVOST BAKTERIJ

Rezultate občutljivosti posameznih bakterij, ki so med najbolj problematičnimi z vidika odpornosti na posamezne učinkovine za zdravljenje bakterijskih infekcij, prikazujejo preglednice XIV–XXVI. Oznaki O in P v preglednicah pomenita peroralno (O) in parenteralno (P) aplikacijo.

4.9.1 *Escherichia Coli*

Preglednica XIV: Občutljivost bakterij *E. Coli* (ne-ESBL) na posamezne učinkovine

Občutljivost bakterij <i>E.coli</i> (ne-ESBL)	Učinkovina	Občutljivost bakterij <i>E.coli</i> (ne-ESBL)	Učinkovina
58,33 %	ampicilin	98,40 %	cefotaksim
75,66 %	cefuroksim (O)	98,66 %	ceftazidim
78,66 %	sulfametoksazol in trimetoprim	99,00 %	piperacilin in tazobaktam
90,00 %	amoksicilin in klavulanska kislina	99,33 %	gentamicin
90,66 %	ciprofloksacin	99,56 %	meropenem, netilmicin
96,10 %	tobramicin	99,66 %	ertapenem, cefepim
98,00 %	cefuroksim (P)	100,00 %	amikacin, imipenem
98,33 %	ceftriakson		

Preglednica XV: Občutljivost bakterij *E. Coli* (ESBL) na posamezne učinkovine

Občutljivost bakterij <i>E.Coli</i> (ESBL)	Učinkovina	Občutljivost bakterij <i>E.Coli</i> (ESBL)	Učinkovina
0,00 %	ampicilin, cefuroksim (O in P), ceftriakson, cefotaksim	53,62 %	gentamicin
15,94 %	amoksicilin in klavulanska kislina	78,98 %	cefepim
18,84 %	ciprofloksacin	79,71 %	piperacilin s tazobaktamom
28,26 %	trimetoprim in sulfametoksazol	88,40 %	netilmicin
31,16 %	tobramicin	90,57 %	amikacin
37,68 %	ceftazidim	100,00 %	imipenem , meropenem, ertapenem

V zadnjem času se pojavlja vedno večja odpornost bakterij *E.Coli* na florokinolone, v SB Ptuj je občutljivost *E.Coli* (ne-ESBL) na florokinolone 96 %, *E.Coli* (ESBL) pa samo 19 %.

4.9.2 *Klebsiella pneumoniae*

Preglednica XVI: Občutljivost bakterij *K. Pneumoniae* (ne-ESBL) na posamezne učinkovine

Občutljivost bakterij <i>K. pneumoniae</i> (ne-ESBL)	Učinkovina	Občutljivost bakterij <i>K. pneumoniae</i> (ne-ESBL)	Učinkovina
0,00 %	ampicilin	92,85 %	tobramicin
86,00 %	sulfametoksazol in trimetoprim	98,00 %	gentamicin, piperacilin in tazobaktam
92,00 %	amoksisicilin in klavulanska kislina, cefuroksim (O), ciprofloksacin	100,00 %	imipenem, meropenem, ertapenem, amikacin, netilmicin, ceftazidim, ceftriakson, cefotaksim, cefepim, cefuroksim (P)

Preglednica XVII: Občutljivost bakterij *K. Pneumoniae* (ESBL) na posamezne učinkovine

Občutljivost bakterij <i>K. Pneumoniae</i> (ESBL)	Učinkovina	Občutljivost bakterij <i>K. Pneumoniae</i> (ESBL)	Učinkovina
0,00 %	ampicilin, amoksisicilin in klavulanska kislina, cefuroksim (O), ceftriakson, cefotaksim	60,78 %	cefepim
1,96 %	cefuroksim (P)	76,47 %	gentamicin
3,92 %	ciprofloksacin, sulfametoksazol in trimetoprim	92,16 %	amikacin
9,80 %	ceftazidim	94,11 %	netilmicin
56,58 %	piperacilin in tazobaktam	98,03 %	imipenem, meropenem, ertapenem

Odpornost proti karbapenemom je pri nas zelo majhna (<1 %), medtem ko je v nekaterih sicer še redkih državah v Evropi že večja od 50 %, velika odpornost bakterij *K.pneumoniae* v Sloveniji in Evropi je na cefalosporine tretje generacije in florokinolone (18).

4.9.3 *Proteus mirabilis*

Preglednica XVIII: Občutljivost bakterij *P. mirabilis* na posamezne učinkovine

Občutljivost bakterij <i>P.mirabilis</i>	Učinkovina	Občutljivost bakterij <i>P.mirabilis</i>	Učinkovina
48,07 %	ampicilin	96,15 %	amikacin
53,84 %	trimetoprim in sulfametoksazol	97,67 %	netilmicin, tobramicin
76,92 %	ciprofloksacin	98,07 %	ceftriakson, cefuroksim (O)
82,69 %	amoksicilin in klavulanska kislina	100,00 %	imipenem, meropenem, ertapenem, piperacilin in tazobaktam, cefepim, cefotaksim, cefuroksim (P), ceftazidim
90,38 %	gentamicin		

4.9.4 *Streptococcus agalactiae*

Preglednica XIX: Občutljivost bakterij *S. agalactiae* na posamezne učinkovine

Občutljivost bakterij <i>S. agalactiae</i>	Učinkovina	Občutljivost bakterij <i>S. agalactiae</i>	Učinkovina
26,38 %	tetraciklin	97,22 %	kloramfenikol
80,55 %	eritromicin	100,00 %	ampicilin
83,33 %	klindamicin		

4.9.5 *Pseudomonas aeruginosa*

Preglednica XX: Občutljivost bakterij *P. aeruginosa* na posamezne učinkovine

Občutljivost bakterij <i>P. aeruginosa</i>	Učinkovina	Občutljivost bakterij <i>P. aeruginosa</i>	Učinkovina
71,87 %	ciprofloksacin	81,25 %	piperacilin in tazobaktam
76,56 %	meropenem	87,50 %	cefepim
78,12 %	gentamicin, amikacin	89,06 %	netilmicin
79,68 %	imipenem, tobramicin, ceftazidim		

Odpornost bakterij *P.aeruginosa* proti karbapenemom v SB Ptuj je približno 21 %, medtem ko je v Sloveniji med 16 in 32 %, proti piperacilinu s tazobaktamom je v SB Ptuj 20 %, v Sloveniji med 7 in 20 %, proti ceftazidimu je v SB Ptuj 20 %, v Sloveniji med 4 in 14 % in proti kinolonom je v Sloveniji 5–16 %, v SB Ptuj pa je odpornost proti ciprofloksacinu 30 %. Po podatkih EARSS je trenutno v Sloveniji trend upadanja odpornosti proti kinolonom (18).

4.9.6 *Enterococcus faecalis*

Preglednica XXI: Občutljivost bakterij *E. faecalis* na posamezne učinkovine

Občutljivost bakterij <i>E. faecalis</i>	Učinkovina	Občutljivost bakterij <i>E. faecalis</i>	Učinkovina
21,50 %	tetraciklin	90,90 %	penicilin
39,77 %	eritromicin	100,00 %	ampicilin, teikoplanin, vankomicin, linezolid

4.9.7 *Staphylococcus aureus*

Preglednica XXII: Občutljivost bakterij *S. aureus* na posamezne učinkovine

Občutljivost bakterij <i>S. aureus</i>	Učinkovina	Občutljivost bakterij <i>S. aureus</i>	Učinkovina
10,18 %	penicilin	97,22 %	klindamicin
66,07 %	kloramfenikol	98,14 %	tetraciklin
95,37 %	gentamicin, eritromicin	99,07 %	trimetoprim in sulfametoksazol
96,29 %	ciprofloksacin	100,00 %	linezolid, oksacilin, vankomicin, netilmicin, teikoplanin
96,77 %	tobramicin		

Po podatkih EARSS je odpornost bakterij *S. aureus* proti oksacilinu v Sloveniji med 5 in 10 %, v nekaterih državah v Evropi pa je odpornost že precej večja, ponekod je odpornost celo 50 %, med temi državami pa sta tudi Italija in Madžarska (18).

4.9.8 *Enterococcus cloacae*

Preglednica XXIII: Občutljivost bakterij *E. cloacae* (ne-ESBL) na posamezne učinkovine

Občutljivost bakterij <i>E. cloacae</i> (ne-ESBL)	Učinkovina	Občutljivost bakterij <i>E. cloacae</i> (ne-ESBL)	Učinkovina
0,00 %	ampicilin	75,00 %	ceftazidim
20,38 %	cefuroksim (O)	83,33 %	tazobaktam s piperacilinom
62,50 %	cefotaksim	95,83 %	trimetoprim in sulfametoksazol
66,66 %	ceftriakson, cefuroksim (P)	100,00 %	imipenem, meropenem, ertapenem, amikacin, netilmicin, tobramicin, gentamicin, cefepim, ciprofloksacin

Preglednica XXIV: Občutljivost bakterij *E. cloacae* (ESBL) na posamezne učinkovine

Občutljivost bakterij <i>E. cloacae</i> (ESBL)	Učinkovina	Občutljivost bakterij <i>E. cloacae</i> (ESBL)	Učinkovina
0,00 %	ampicilin, amoksisicilin in klavulanska kislina, ceftriakson, cefotaksim, cefuroksim (O in P)	93,33 %	ciprofloksacin, piperacilin in tazobaktam
6,66 %	ceftazidim	100,00 %	ertapenem, imipenem, merapenem, gentamicin, amikacin, netilmicin, cefepim
13,33 %	trimetoprim in sulfametoksazol		

4.9.9 *Clostridium freundii*

Preglednica XXV: Občutljivost bakterij *C. freundii* (ne-ESBL) na posamezne učinkovine

Občutljivost bakterij <i>C. freundii</i> (ne-ESBL)	Učinkovina
9,09 %	ampicilin
18,18 %	amoksisicilin in klavulanska kislina
81,81 %	cefuroksim (O)
100,00 %	imipenem, meropenem, etrapenem, ceftazidim, ceftriakson, cefuroksim (P), cefotaksim, cefepim, ciprofloksacin, trimetoprim in sulfametoksazol, piperacilin in tazobaktam, gentamicin, amikacin, netilmicin, tobramicin

Preglednica XXVI: Občutljivost bakterij *C. freundii* (ESBL) na posamezne učinkovine

Občutljivost bakterij <i>C. freundii</i> (ESBL)	Učinkovina	Občutljivost bakterij <i>C. freundii</i> (ESBL)	Učinkovina
0,00 %	ampicilin, ceftriakson, cefuroksim (O), cefotaksim	82,14 %	gentamicin, tobramicin
3,57 %	amoksisicilin in klavulanska kislina	85,71 %	piperacilin s tazobaktamom
7,14 %	cefuroksim (P)	89,28 %	cefepim
14,28 %	ceftazidim	96,42 %	netilmicin
75,00 %	trimetoprim in sulfametoksazol	100,00 %	imipenem, meropenem, ertapenem, amikacin
78,57 %	ciprofloksacin		

4.10 PRIMERJAVA PRIPOROČIL ZA PREDPISOVANJE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL V BOLNIŠNICAH

Primerjali smo priporočila "Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah"(avtorja Čížman M., Beović B.) iz leta 2007 in 2013. Ugotovili smo:

- da je v novejših priporočilih omejena raba cefalosporinov, največkrat cefotaksima, ceftriaksona in ceftazidima. V večini primerov so jih nadomestili penicilini (amoksicilin in klavulanska kislina, ampicilin in sulbaktam), v nekaterih primerih pa je cefalosporine iz prejšnjih generacij zamenjal cefepim iz četrte generacije cefalosporinov.
- da se je pri parenteralni aplikaciji v domala vseh primerih kloksacilin zamenjal s flukloksacilinom, medtem ko je pri peroralni aplikaciji še vedno priporočen kloksacilin.
- da je v nekaterih primerih omejena tudi uporaba klindamicina, ki so ga nadomestili amoksicilin in klavulanska kislina ali ampicilin in sulbaktam, pri kirurški profilaksi pa metronidazol.
- da je pri okužbah sečil možno opaziti spremembe v predpisovanju kinolonov, saj se namesto njih v nekaterih primerih priporoča nitrofurantoin.
- da pri antimikotikih in protivirusnih zdravilih nismo opazili večjih sprememb v priporočilih za zdravljenje, prav tako ne v medicinski profilaksi (3, 17).

5 RAZPRAVA

Porabo zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij v SB Ptuj smo primerjali s povprečjem porabe le-teh v bolnišnicah v Sloveniji, in sicer v letih 2005–2012. Podatke smo pridobili na spletni strani Nacionalne komisije za smiselno porabo protimikrobnih zdravil v Sloveniji (19). Opazili smo, da je poraba v SB Ptuj nad povprečjem porabe v Sloveniji v vseh letih, razen v letu 2012. Največjo povprečno porabo v Sloveniji smo zabeležili v letu 2010, največja poraba v SB Ptuj pa je bila v letu 2008. Presenetljivo je dejstvo, da je poraba zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij v SB Ptuj začela upadati po letu 2008, medtem ko opazimo rahel upad v Sloveniji šele po letu 2010. Eden od razlogov za upad porabe po letu 2008 je lahko med drugim ustanovitev oddelka za podaljšano bolnišnično zdravljenje, kjer je relativno visoko število BOD-jev, hkrati pa je poraba protimikrobnih zdravil nizka.

Z izjemo let 2007 in 2008 se celokupna poraba protimikrobnih zdravil v SB Ptuj od leta 2003 rahlo zmanjšuje. V SB Ptuj je celokupna poraba vseh protimikrobnih zdravil največja na enoti za intenzivno terapijo. Sklepamo da je razlog v tem, da gre pri bolnikih na tem oddelku za težje okužbe, bolniki so bolj ogroženi in dovzetnejši za nove okužbe, zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij se zato uporabljajo kot profilaksa.

5.1 PORABA POSAMEZNIH SKUPIN UČINKOVIN

Skupina učinkovin, ki se v SB Ptuj kot celoti in na večini oddelkov največ uporablja, so penicilini. Vzroki so v širokem spektru delovanja, možnosti uporabe per os ali parenteralno, relativno blagih neželenih učinkih in možnosti kombinacije s številnimi drugimi učinkovinami za zdravljenje bakterijskih infekcij (6). Na kirurškem oddelku in enoti intenzivne terapije prevladuje poraba drugih betalaktamskih antibiotikov, med njimi imajo največji delež porabe cefalosporini. Ti naj bi se uporabljali pretežno pri infekcijah z večkratno odpornimi bakterijami oziroma na splošno, kadar imamo opraviti z odpornostjo ali alergijo na peniciline. Na kirurgiji so pomembni tudi za kratkotrajno preprečevanje okužb v kirurgiji srca in trebuha (2, 3).

Po pričakovanjih imajo tako v Sloveniji, kot v SB Ptuj največji delež porabe penicilini. Poraba penicilinov v SB Ptuj se je v preučevanih letih postopoma rahlo zmanjševala, medtem ko se je poraba v Sloveniji skozi leta rahlo povečala. Penicilinom sledijo drugi betalaktamski antibiotiki, nato pa kinoloni, tako v SB Ptuj, kot tudi v Sloveniji na splošno (19).

Na spletni strani Nacionalne komisije za smiselno porabo protimikrobnih zdravil v Sloveniji smo našli podatke, da imamo v Sloveniji previsoko rabo cefalosporinov (predvsem tretje generacije, kot so cefotaksim, ceftriakson, ceftazidim), kinolonov in makrolidov z likozamidi. Komisija priporoča omejitve njihove porabe ter izboljšanje bolnišnične higiene (4). Če primerjamo SB Ptuj in Slovenijo na splošno, opazimo, da je poraba drugih betalaktamskih antibiotikov in kinolonov v SB Ptuj večja od slovenskega povprečja, medtem ko je poraba makrolidov z linkozamidi primerljiva oziroma v zadnjih letih celo malenkost manjša. Po priporočilih komisije se bi naj cefalosporini uporabljali za okužbe osrednjega živčevja (doma pridobljeni bakterijski meningitis, žariščne okužbe možganov, lymska borelijoza). Za zdravljenje okužb, pridobljenih v domačem okolju, naj bi namesto cefalosporinov tretje generacije, ki ne delujejo na *P. aeruginosa*, uporabili parenteralno obliko kombinacije amoksicilina in klavulanske kisline, za zdravljenje bolnišničnih okužb pa kombinacijo piperacilina in tazobaktama. Rabo ceftazidima naj bi po priporočilih omejili le na zdravljenje okužb, povzročenih s *P. aeruginosa* oziroma na izvid antibiograma. Pri zdravljenju okužb sečil se namesto cefalosporinov tretje generacije in kinolonov priporočajo aminoglikozidi za 1 do 3 dni, v kolikor ni kontraindikacij, nato pa nadaljevanje terapije glede na rezultate testa občutljivosti bakterij na učinkovino za zdravljenje bakterijskih infekcij (4). V SB Ptuj je bila najvišja poraba cefalosporinov v letih 2003–2005, po letu 2005 pa je poraba rahlo upadla in v letu 2009 dosegla najnižjo porabo. Po letu 2010 smo opazili spet rahel porast in je v letih za tem dokaj konstantna.

Po podatkih Nacionalne komisije za smiselno porabo protimikrobnih zdravil v Sloveniji narašča tudi poraba karbapenemov, enako je tudi v SB Ptuj. Hkrati s povečano porabo pa narašča tudi odpornost bakterij proti karbapenemom, zato je potrebno tudi to skupino predpisovati izredno previdno (4). V priporočilih so omenili še povečano porabo učinkovin za zdravljenje bakterijskih infekcij, ki naj služijo kot zadnja izbira za zdravljenje okužb z bakterijami, in sicer kolistina, tigeciklina, linezolida in daptomicina v Sloveniji na splošno. Vzrok je v vse pogostejših okužbah z večkratno odpornimi bakterijami (4). V SB

Ptuj je poraba teh ZU zelo omejena, saj smo zabeležili samo porabo linezolida v letu 2011 in tigeciklina v letu 2010.

5.2 PORABA POSAMEZNIH UČINKOVIN

V skupini penicilinov na vseh oddelkih in v SB Ptuj kot celoti v vseh letih spremljanja porabe prevladuje poraba amoksicilina v kombinaciji s klavulansko kislino. Amoksicilin je širokospektralna učinkovina in je v kombinaciji s klavulansko kislino ena izmed pogostejše uporabljenih učinkovin za zdravljenje bakterijskih infekcij, zato rezultat ne preseneča (4, 6). Njegova poraba je v povprečju 10-krat večja kot poraba drugih učinkovin iz te skupine. Glede na rezultate smo skeptični, da se je vedno dosledno uporabljal v skladu s priporočili za zdravljenje.

V skupini drugih betalaktamskih antibiotikov so se največ uporabljali cefuroksim, cefotaksim in cefazolin. V SB Ptuj kot celoti skozi leta vidimo upad porabe cefuroksima in cefotaksima. Cefotaksim je cefalosporin tretje generacije, ima širši spekter delovanja kot cefuroksim, ki je cefalosporin druge generacije, ter deluje tudi na tiste bakterije, ki so odporne proti prvi in drugi generaciji cefalosporinov. Tudi neželeni učinki so pri cefotaksimu manj izraženi (9).

Na ginekološko-porodnem oddelku je do leta 2006 prevladovala poraba cefaleksina, v letih 2007–2010 cefotaksima, po letu 2010 pa beležimo največjo porabo cefazolina. Poraba cefaleksina se je z leti izrazito zmanjševala. V letu 2005 je bila največja in je znašala 6,18 DDD/100 BOD, medtem ko je v letu 2012 znašala samo še 0,05 DDD/100 BOD. Na drugi strani je poraba cefazolina rastla od leta 2008, ko je znašala 0,21 DDD/100 BOD, do leta 2012, ko je znašala 3,74 DDD/100 BOD.

Na internem oddelku do leta 2010 prevladuje poraba cefotaksima, po letu 2010 pa ceftriaksona. Obe učinkovini imata podoben protibakterijski spekter delovanja, zato sklepamo, da je ceftriakson zamenjal cefotaksim.

Na kirurškem oddelku do leta 2010 prevladuje poraba cefuroksima, po letu 2010 pa cefazolina. Zanimivo je, da je cefazolin, ki je cefalosporin prve generacije, nadomestil cefuroksim, ki sodi v drugo generacijo. Cefalosporini druge generacije imajo širši spekter delovanja proti gramnegativnim bakterijam, medtem ko imajo slabši učinek na gram-

pozitivne bakterije (9). Cefazolin se aplicira le intravensko in je v primerjavi s cefuroksimom večkrat priporočen kot zdravilo izbire za preprečevanje okužb po kirurških posegih. To bi lahko bil razlog za večjo porabo cefazolina na kirurškem oddelku (17).

Na otroškem oddelku skozi vsa leta prevladuje poraba cefuroksima, na enoti za intenzivno terapijo pa cefotaksima. Pri otrocih se med drugim cefuroksim uporablja kot učinkovina izbire pri nekaterih okužbah dihal, ki so med najpogostejšimi diagnozami na tem oddelku (17). Cefotaksim se uporablja za empirično zdravljenje bolnikov na intenzivnih enotah, pri tem gre velikokrat za težje okužbe, ki jih pogosto povzročajo bakterije, ki so odporne proti več protimikrobnim učinkovinam hkrati, kar lahko razloži največjo porabo cefotaksima v skupini drugih betalaktamskih antibiotikov na enoti za intenzivno terapijo (9).

V skupini aminoglikozidov v vseh letih na vseh oddelkih prevladuje poraba gentamicina. Od aminoglikozidov se je v SB Ptuj skozi vsa leta uporabljal samo še amikacin, katerega poraba je minimalna. V letih 2001, 2002, 2006 in 2007 se je uporabljal še netilmicin in v letu 2007 streptomycin. Uporaba streptomicina je najverjetneje povezana z zdravljenjem tuberkuloze. Največja poraba gentamicina je na enoti za intenzivno terapijo. Indikacije za njegovo uporabo lahko povežemo z najpogostejšimi diagnozami na tem oddelku, saj se gentamicin med drugim uporablja tudi pri hudo potekajočih okužbah kot sta sepsa in vnetje žolčnika ter pri okužbah spodnjih dihalnih poti, vključno s pljučnico (9, 20). Zaradi ototoksičnosti in nefrotoksičnosti gentamicina je pri dolgotrajnejšem zdravljenju okužbe bolje poseči po netilmicinu, ki ima manj škodljivih učinkov na sluh in ledvice, kar bi lahko bil vzrok za porabo netilmicina (6). Razlog za uporabo amikacina je lahko v širšem protibakterijskem spektru delovanja, saj ima amikacin najširši spekter delovanja izmed vseh aminoglikozidov. Bakterije, ki so odporne proti drugim aminoglikozidom, so namreč lahko še vedno občutljive za amikacin. Vendar pa je pri gramnegativnih bakterijah, ki so občutljive na gentamicin, amikacin manj učinkovit kot gentamicin (9).

V skupini makrolidov na vseh oddelkih večinoma prevladuje poraba azitromicina, razen na kirurškem oddelku, kjer je v vseh letih največja poraba klindamicina. Izjema so

interni oddelek, kjer v letih 2006–2008 prevladuje poraba klaritromicina, enota za intenzivno terapijo, kjer v letih 2009–2011 prevladuje poraba klindamicina ter leto 2001 v SB Ptuj kot celoti, ko prevladuje poraba klaritromicina in klindamicina. K večji porabi klindamicina na kirurškem oddelku najverjetneje pripomore uporaba klindamicina za preventivno pred kirurškimi posegi v trebušni votlini, saj so med najpogostejšimi diagnozami na tem oddelku ravno posegi, povezani s trebušno votlino (9).

V skupini sulfonamidov je na vseh oddelkih v vseh letih največja poraba sulfametoksazola v kombinaciji s trimetoprimom. Gre za kombinacijo, ki deluje sinergistično na številne bakterije. Z vidika odpornosti bakterij bi bilo smiselno pred zdravljenjem preveriti občutljivost bakterij za posamezno učinkovino posebej. V SB Ptuj je občutljivost nekaterih bakterij na kombinacijo sulfametoksazola in trimetoprima že zelo majhna (*E. Coli* ESBL 28,26 %; *K. pneumoniae* ESBL 3,92 %; *P. mirabilis* 53,84 %; *E. cloacae* ESBL 13,33 %), medtem ko za posamezno učinkovino nimamo podatkov. Največja poraba sulfonamidov in trimetoprima skozi leta je bila na internem oddelku, sledi mu enota za intenzivno terapijo.

V skupini tetraciklinov beležimo največjo porabo doksiciklina. Izjeme so leto 2010 v SB Ptuj kot celoti, ko prevladuje poraba tigeciklina, ter leta 2005, 2006 in 2008 na internem oddelku, leto 2004 na kirurškem oddelku in leto 2006 na enoti za intenzivno terapijo, ko prevladuje poraba oksitetraciklina. V letu 2010 je bila motena oskrba doksiciklina, zato sklepamo, da ga je v tem letu nadomestil tigeciklin in je bil to razlog za nižjo porabo doksiciklina (21). Zanimivo je, da na kirurškem oddelku leta 2006 in od leta 2008 dalje ni zabeležene porabe tetraciklinov. Prav tako tetraciklinov ne uporabljajo na otroškem oddelku.

V skupini kinolonov na vseh oddelkih prevladuje poraba ciprofloksacina, izjemi sta otroški oddelek, kjer leta 2006 prevladuje norfloksacin, ter ginekološko-porodni oddelek, kjer je v letih 2004–2006 prevladovala pipemidna kislina. Po letu 2006 je začela poraba pipemidne kisline upadati in v letih 2011 in 2012 njene porabe več ne zasledimo.

Pipemidna kislina se uporablja za zdravljenje akutnih in kroničnih okužb spodnjih sečil, ki so med najpogostejšimi diagnozami na ginekološko-porodnem oddelku (9). Zanimivo je, da so infekcije sečil med najpogostejšimi diagnozami tudi na internem oddelku, vendar tam porabe pipemidne kisline nismo zabeležili. Po letu 2006 jo je začel nadomeščat ciprofloksacin, ki ima širši spekter delovanja. Poraba ciprofloksacina je na internem oddelku in enoti za intenzivno terapijo precej večja v primerjavi z drugimi oddelki, najverjetneje ker se na teh oddelkih zdravi več bolnikov s težjimi okužbami.

V skupini drugih protimikrobnih učinkovin je na vseh oddelkih v vseh letih največja poraba metronidazola. Na enoti za intenzivno terapijo je poraba metronidazola precej večja kot na drugih oddelkih. Metronidazol se uporablja za zdravljenje okužb z anaerobnimi bakterijami (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*) ter za zdravljenje nekaterih okužb s paraziti (6, 7). V povzetku glavnih značilnosti zdravila je navedeno, da se uporablja pri raznih okužbah (možganskega živčevja, pljuč in plevre, okužb v prebavilih in predelu trebuha, ginekoloških okužbah, okužbah v predelu ušes, nosu in žrela ali zob, ust in čeljusti, sklepov in kosti), endokarditisu, plinski gangreni in septikemiji s tromboflebitisom (22). Poleg metronidazola se je v skupini drugih protimikrobnih učinkovin v vseh letih uporabljal še vankomicin, vendar je njegova poraba minimalna. V posameznih letih smo zabeležili še porabo linezolida (leto 2011), nitrofurantoina (leti 2011 in 2012) in teikoplanina (leti 2003 in 2005). Majhna poraba vankomicina, linezolida, teikoplanina in nitrofurantoina je posledica omejenega predpisovanja, saj je bakterijska odpornost pri teh učinkovinah še zelo majhna in jih uporabijo za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo večkratno odporne bakterije, kot sta MRSA in VRE (6). V SB Ptuj je bila občutljivost bakterij *S. aureus* in *E. faecalis* na vankomicin, teikoplanin in linezolid 100 %.

Med protivirusnimi učinkovinami je največja poraba valaciklovira, izjema je enota za intenzivno terapijo, kjer je največja poraba aciklovira. Aciklovir in valaciklovir se uporabljata za zdravljenje okužb z virusoma herpes simplex (HSV) in varičela zoster (VZV). Valaciklovir je predzdravilo aciklovira, ki ima boljšo biološko uporabnost in zato je najbrž poraba valaciklovira večja (9). Porabo aciklovira smo zabeležili na internem

oddelku in na enoti za intenzivno terapijo. Na enoti za intenzivno terapijo je bila aplikacija aciklovija večinoma parenteralna, medtem ko je bila na internem oddelku v večji meri peroralna. Glede na večjo biološko uporabnost valaciklovirja bi bilo smiselno, da se aciklovir aplicira parenteralno oz. da se peroralno uporabi valaciklovir, zato ne najdemo vzroka per os uporabe aciklovira na internem oddelku. V priporočilih je aciklovir parenteralno priporočen pri okužbah bolnikov s hudo oslabljenim imunskim sistemom, predvidevamo, da gre na enoti za intenzivno terapijo za bolnike, ki so bolj ogroženi (17). Poleg valaciklovira in aciklovira v SB Ptuj beležimo tudi porabo oseltamivira in sicer v letu 2009 na internem oddelku in na oddelku za intenzivno terapijo. Leta 2009 je bila ena težjih sezon virusa gripe, kar pojasni porabo oseltamivira v tem letu (23). Na otroškem oddelku ni zabeležene porabe protivirusnih učinkovin.

Med antimikotiki na vseh oddelkih v vseh letih prevladuje poraba flukonazola, izjema je le ginekološko-porodni oddelek, kjer poraba antimikotikov ni zabeležena. Poleg flukonazola sta se med antimikotiki uporabljala tudi ketokonazol v letu 2004 in vorikonazol v letu 2008. Učinkovina vorikonazol ima omejitve predpisovanja, sme se predpisati le po predhodni odobritvi infektologa za nadaljevanje bolnišničnega zdravljenja invazivne aspergiloze in okužb s *Candida spp.*, ki so odporne na flukonazol ter okužb s *Fusarium spp.* in *Scedosporium spp.* (24).

Med učinkovinami za zdravljenje infekcij z mikobakterijami se v SB Ptuj uporablja le rifampicin in sicer v letih 2004, 2009 in 2010 na kirurškem oddelku, v letih 2008 in 2009 na internem oddelku in v letu 2010 na otroškem oddelku. Na ginekološko-porodnem oddelku in enoti za intenzivno terapijo ni zabeležene porabe učinkovin za zdravljenje infekcij z mikobakterijami. Poraba rifampicina je bila največja v letih 2009 in 2010, čeprav je bila še vedno majhna. Najpogostejša bolezen, ki jo povzročajo mikobakterije, je tuberkuloza. Po letu 1930 se je incidenca okužb zelo zmanjšala, vendar še vedno najdemo nekaj primerov letno z novo ali ponovljeno okužbo, kar je vzrok za uporabo rifampicina. Mikobakterije povzročajo tudi gobavost, ki pa jo najdemo predvsem v nerazvitih tropskih državah (7), zato sklepamo, da je poraba rifampicina posledica zdravljenja tuberkuloze.

5.3 PROTIMIKROBNA ZDRAVILA IN PEDIATRIJA

Posebno pozornost smo namenili otroškemu oddelku, kjer je poraba posameznih učinkovin za zdravljenje bakterijskih infekcij drugačna kot na ostalih oddelkih. Opazili smo, da ni porabe tetraciklinov pri otrocih, saj se tetraciklini odlagajo v rastočih kosteh in zobeh ter povzročajo obarvanje, dentalno hipoplazijo in razne kostne deformacije. (6) Na otroškem oddelku tudi ni zabeležene porabe protivirusnih učinkovin. Uporaba kinolonov je pri otrocih kontraindicirana, saj obstaja možnost poškodb sklepnega hrustanca med rastjo (artropatija) (6). Kljub temu smo na otroškem oddelku v letih 2006 in 2009 zabeležili porabo norfloksacina, v letu 2007 porabo moksifloksacina in v letih 2005–2011 porabo ciprofloksacina, pri čemer ne poznamo točnega vzroka uporabe.

Medtem ko je poraba kinolonov v primerjavi z drugimi oddelki manjša, pa je poraba benzatinijevega fenoksimetilpenicilina in ceftriaksona precej večja. Benzatinijev fenoksimetilpenicilin je zdravilo prve izbire za zdravljenje streptokoknih okužb, kot so angina, škrlatinka, impetigo, z njim pa zdravimo tudi pnevmokokne okužbe, kot so vnetje srednjega ušesa, obnosnih votlin in pljučnico, ter še nekatere druge, manj pogoste okužbe (3, 25). Večja poraba benzatinijevega fenoksimetilpenicilina je smiselna glede na najpogostejše diagnoze na tem oddelku, ki so streptokokna angina, nekatere vrste pljučnice ter akutno vnetje srednjega ušesa. Ker nismo našli povezave med večjo porabo ceftriaksona in diagnozami, smo se za razlago obrnili na SB Ptuj. Razlog za povečano porabo ceftriaksona naj bi bil v ambulantnem zdravljenju s ceftriaksonom na otroškem oddelku. To pomeni, da se otroci zaradi 24-urnega odmernega intervala zdravijo sicer doma in jih starši pripeljejo le na parenteralno aplikacijo zdravila. S tem se zmanjšajo stroški zdravljenja, pristop je prijaznejši tudi z vidika otroka. Seveda pa je odločitev o ambulantnem zdravljenju odvisna od diagnoze ter pridruženih bolezni oziroma stanja otroka. Indikacije za ceftriakson kot prva izbira za zdravljenje so akutni bakterijski meningitis, nekatera stanja možganskega abscesa, meningokokcemija in sepsa po splenektomiji, nekatere okužbe oči, akutno vnetje srednjega ušesa, kadar zdravljenje per os ni možno ali okužba poteka s pnevmokokom, odpornim proti penicilinu, nekatera stanja pljučnice, enterokolitis glede na povzročitelja ter nekatere druge okužbe v trebušni votlini, zgodnja in kasna lymska boreliosa (3).

5.4 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKIH INFEKCIJ IN ODPORNE BAKTERIJE

Odpornost bakterij je v splošnem najbolj razširjena med stafilokoki, med katerimi je najbolj problematična okužba z MRSO, ki je razvila odpornost proti skoraj vsem trenutno uporabnim učinkovinam za zdravljenje bakterijskih infekcij. MRSA je odporna proti streptomycinu, aminoglikozidom, kloramfenikolu in makrolidom, trimetoprimu, sulfonamidom, rifampicinu, kinolonom in fusidni kislini, v zadnjem času opažajo tudi na vankomicin odporno MRSO. Razširjena je tudi odpornost med enterokoki. Zadnjih nekaj let so že tako večkratno odporni enterokoki postali odporni še na vankomicin, kar predstavlja velik problem predvsem v okviru bolnišničnih okužb. Prav tako so številne bakterije razvile odpornost na pogosto uporabljene učinkovine za zdravljenje bakterijskih infekcij, kot so penicilini, sulfonamidi, kinoloni ... Linezolid naj bi bila edina učinkovina za zdravljenje bakterijskih infekcij, na katero bakterije do sedaj še niso razvile odpornosti (6). V SB Ptuj je občutljivost bakterij *S. aureus* in *E. faecalis* na linezolid, vankomicin in teikoplanin 100 %.

Glede na rezultate občutljivosti klinično pomembnih bakterij iz kužnin SB Ptuj smo ugotovili, da so bakterije največ odpornosti razvile proti ampicilinu, amoksicilinu in klavulanski kislini, cefuroksimu, cefotaksimu, ceftriaksonu, ciprofloksacinu in sulfametoksazolu v kombinaciji s trimetoprimom. Odpornost je lahko razvita tudi na druge učinkovine za zdravljenje bakterijskih infekcij, saj na testiranju niso bile zajete vse, ampak le nekatere. Relativno neodporne so bakterije proti karbapenemom, medtem ko sta bakteriji *S. aureus* in *E. faecalis* povsem neodporni proti vankomicinu, teikoplaninu in linezolidu.

Če primerjamo rezultate analize kužnin s porabo učinkovin za zdravljenje bakterijskih infekcij v SB Ptuj, ugotovimo, da je poraba večine učinkovin, proti katerim so bakterije razvile največ odpornosti, z leti upadla. Poraba ampicilina je po oddelkih večinoma zabeležena le v posameznih letih. Na vseh oddelkih je upadla poraba amoksicilina v kombinaciji s klavulansko kislino, izjema sta kirurški oddelek in oddelek za podaljšano bolnišnično zdravljenje, kjer je poraba skozi leta približno enaka. Podobno je upadla poraba cefuroksima, in sicer na vseh oddelkih, razen na ginekološko-porodnem in internem oddelku, kjer je poraba te učinkovine že skozi vsa leta zelo majhna. Poraba cefotaksima je upadla na vseh oddelkih, razen na internem in na oddelku za podaljšano bolnišnično zdravljenje. Poraba na internem oddelku je skozi leta približno konstantna.

Poraba sulfametoksazola v kombinaciji s trimetoprimom je v SB Ptuj kot celoti upadla, največji upad smo zabeležili na internem oddelku. Po ostalih oddelkih smo zabeležili minimalen upad, izjema je ginekološko-porodni oddelek, kjer je poraba do leta 2010 naraščala, v letih 2011 in 2012 pa nato rahlo upadla.

Poraba nekaterih učinkovin, proti katerim so bakterije razvile odpornost v večjem deležu, pa z leti kljub temu narašča. Poraba ceftriaksona je na vseh oddelkih skozi leta naraščala. Na ginekološko-porodnem oddelku je poraba zabeležena samo v letih 2009 in 2010, na oddelku za podaljšano bolnišnično zdravljenje pa v letih 2010–2012 (v teh treh letih poraba narašča). Naraščala je tudi poraba ciprofloksacina, in sicer skozi vsa leta na ginekološko-porodnem oddelku ter do leta 2010 na kirurškem in internem oddelku, po letu 2010 pa opazimo rahel upad. Po podatkih SB Ptuj kot celote je poraba ciprofloksacina skozi leta približno enaka oz. v zadnjih letih malenkost večja. V zadnjih letih rahlo narašča poraba karbapenemov.

Odpornost ne narašča le pri bakterijah, ampak tudi pri virusih. Več držav je že namreč poročalo o virusih influence (gripe), ki so odporni proti oseltamiviru. Pri tem se je omenjalo sev H1N1. Odkrili so, da odpornost povzroča mutacija na genu virusne nevraminidaze, pri tem pa se ohrani občutljivost za zanamivir. Nismo našli podatkov za Ptujsko regijo ali Slovenijo kot celoto, ki bi pričali o odpornosti virusa gripe proti oseltamiviru (26).

5.5 PREDPISOVANJE PROTIMIKROBNI ZDRAVIL PO PRIPOROČILIH ZA ZDRAVLJENJE

V okviru magistrske naloge smo poskušali porabo protimikrobnih zdravil povezati s priporočili predpisovanja. Pri tem smo si pomagali z najpogostejšimi diagnozami na posameznih oddelkih. Uporabili smo priporočila iz leta 2007, saj so bila novejša priporočila izdana šele leta 2013, podatke o porabi učinkovin pa imamo zbrane do leta 2012 (3, 17).

Glede na najpogostejše diagnoze na internem oddelku lahko sklepamo, da je največja poraba amoksicilina in klavulanske kisline v skladu s priporočili. Za zdravljenje pljučnice in okužb spodnjih dihal je namreč največkrat kot prva izbira priporočen

amoksisicilin v kombinaciji s klavulansko kislino. Po pogostosti uporabe sledi ciprofloksacin, ki je prva izbira za zdravljenje večino vnetij sečil in rodil (izjema so nosečnice). Po novejših priporočilih ciprofloksacin v večini primerov nadomestili nitrofurantoin, gentamicin in ampicilin, medtem ko ciprofloksacin še vedno ostaja kot alternativna izbira za zdravljenje (3, 17).

Na kirurškem oddelku so bile med najpogostejšimi diagnozami za zdravljenje s protimikrobnimi zdravili kamen žolčnika in različne oblike holecistitisa, za katere je v večini primerov priporočeno zdravljenje s kombinacijo amoksisicilina in klavulanske kisline ali ciprofloksacinom. Obe učinkovini sta na kirurškem oddelku med učinkovinami z največjo porabo. Amoksisicilin in klavulanska kislina se uporabljata tudi pri okužbah postoperativnih ran ter kot kirurška profilaksa pri nekaterih posegih (odprti zlomi, ugrizne rane). Pogosteje se kot kirurška profilaksa uporablja cefazolin. V nekaterih primerih kirurške profilakse se cefazolin uporablja skupaj z metronidazolom. Cefazolin se med učinkovinami z največjo porabo pojavi po letu 2009, v letih 2010 in 2011 je celo na prvem mestu, prav tako je od leta 2007 med najpogosteje uporabljenimi učinkovina tudi metronidazol. Učinkovina, ki je imela skozi vsa leta visoko porabo, je tudi cefuroksim. V povzetku glavnih značilnosti zdravila je navedeno, da se cefuroksim med drugim uporablja pri okužbah ran mehkih tkiv ter kot profilaksa proti okužbam pri gastrointestinalnih, ortopedskih, kardiovaskularnih in ginekoloških operacijah. V priporočilih za zdravljenje iz leta 2007 in 2013 je sicer v večini primerov namesto cefurokima naveden cefazolin (3, 17), zato sklepamo, da je po letu 2009 cefazolin začel nadomeščati cefuroksima.

Na ginekološko-porodnem oddelku se infekcije sečil in rodil med nosečnostjo po priporočilih zdravijo s kombinacijo amoksisicilina in klavulanske kisline ali cefazolina, v priporočilih so navedeni tudi cefotaksim, ceftriakson ali cefuroksim. Z izjemo ceftriaksona in cefuroksima so bile vse te učinkovine tudi dejansko med najpogosteje predpisanimi na tem oddelku. Vnetna bolezen maternice ali materničnega vratu se po priporočilih zdravi s klindamicinom, vendar le-tega ni bilo med najpogosteje predpisanimi učinkovinami. Je pa bil med njimi azitromicin, katerega terapevtska indikacija je med drugim nezapleteno vnetje sečnice (uretritis), vendar pa ni naveden v priporočilih (27). Med najpogostejšimi diagnozami je bila tudi infekcija sečil novorojenčka, ki se po priporočilih zdravi z gentamicinom, ki je bil več let med najpogosteje predpisanimi učinkovinami na tem oddelku. V posameznih letih so se pojavili tudi ciprofloksacin in kombinacija

sulfametoksazola in trimetoprima, ki so po priporočilih prva izbira pri večini okužb sečil in rodil pri odraslih, z izjemo nosečnic (3, 17).

Glede na najpogostejše diagnoze na otroškem oddelku bi pričakovali, da bo prevladovala poraba naslednjih učinkovin, in sicer benzatinijevega fenoksimetilpenicilina, amoksicilina ter cefuroksima, kar je v skladu z zbranimi podatki o porabi. Med najpogostejšimi učinkovinami je tudi kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline, ki glede na najpogostejše diagnoze v večini ni prvi izbor za zdravljenje. Visoko porabo gentamicina je mogoče pripisati pogostim infekcijam sečil pri novorojenčkih. Akutni bronhitis, ki je med pogostejšimi diagnozami, se zdravi simptomatsko, kadar to ni dovolj, se kot učinkovine izbire uporabljajo midekamicin, klaritromicin ali azitromicin, zato sklepamo, da velik delež k visoki porabi azitromicina na tem oddelku prispeva to zdravljenje (3, 17).

Na enoti za intenzivno terapijo so med učinkovinami z največjo porabo amoksicilin v kombinaciji s klavulansko kislino, cefazolin, cefotaksim, metronidazol. V povezavi z najpogostejšimi diagnozami in priporočili za predpisovanje zdravil le-teh, bi pričakovali nižjo porabo cefazolina in metronidazola. Glede na to, da so na tem oddelku pogoste diagnoze razni zlomi, sklepamo, da je velika poraba cefazolina med drugim posledica postoperativne profilakse. Med diagnozami tudi nismo zasledili vzroka za visoko porabo flukonazola, saj med najpogostejšimi diagnozami ni navedenih okužb z glivicami (3, 17).

Na spletni strani NIJZ smo našli nekaj podatkov o okužbah, ki so bile v porastu posamezno leto. Podatki se nanašajo na celotno Slovenijo in niso v celoti prenosljivi na območje SB Ptuj, vendar smo ugotovili povezavo med nekaterimi porasti okužb ter porabo določenih protimikrobnih zdravil v posameznih letih.

V letu 2009 je bil zabeležen velik porast okužb z virusom gripe, šlo je za eno težjih sezon. Prva izbira za zdravljenje je oseltamivir in njegovo povečano porabo smo v SB Ptuj zaznali ravno v letu 2009 (3, 17, 23).

Leta 2003 so bila v porastu vnetja sečil in v tem letu smo zabeležili porast ciprofloksacina. Po priporočilih se ciprofloksacin uporablja pri akutnem nezapletenem vnetju sečnega mehurja in akutnem vnetju ledvičnih čašic. Izjema so nosečnice in otroci, pri katerih je uporaba ciprofloksacina odsvetovana. Ciprofloksacin je priporočen tudi kot druga izbira pri večini bolnišničnih in zapletenih okužb. Ker pa je bilo v letu 2003 tudi

veliko več okužb s salmonelo kot ponavadi, bi lahko bil tudi to vzrok za porast porabe ciprofloksacina. Salmoneloze se sicer zdravijo simptomatsko, vendar se lahko pri bolnikih, ki so kakorkoli ogroženi, za zdravljenje uporablja ciprofloksacin. Ker imamo za leto 2003 podatke o porabi zdravil le za SB Ptuj kot celoto, nimamo vpogleda na katerem oddelku je bila poraba povečana (3, 17, 23).

V letih 2007 in 2008 je bil vrh respiratornih bolezní in v teh letih smo zabeležili velik porast porabe kombinacije amoksisicilina in klavulanske kisline na vseh oddelkih, razen na enoti za intenzivno terapijo. Za zdravljenje akutnega vnetja obnosnih votlin se priporoča uporaba amoksisicilina, za bolnišnično vnetje obnosnih votlin imipenem ali meropenem ali cefepim kombiniran z vankomicinom, za kronično vnetje obnosnih votlin amoksisicilin v kombinaciji s klavulansko kislino. Pri akutnem vnetju žrela se po zdravlilu poseže glede na povzročitelja, med prve izbire sodijo fenoksimetilpenicilin, benzilpenicilin, kombinacija ceftriaksona in doksiciklina ali azitromicina. Pri akutnem laringitisu, traheitisu in bronhitisu se okužba zdravi simptomatsko ali z midekamicinom, azitromicinom, klaritromicinom ali doksiciklinom. Priporočila glede zdravljenja pljučnice upoštevajo pridružene bolezni in stanja. Pljučnica brez pridruženih bolezní se zdravi z amoksisicilinom ali benzilpenicilinom. Iz navedenega sklepamo, da se je za respiratorne okužbe pogosto uporabljala kombinacija amoksisicilina in klavulanske kisline in možno je, da uporaba ni bila vedno v skladu s priporočili. Na splošno se omenjena kombinacija prepogosto in nepotrebno uporablja, kar se kaže v vedno večji odpornosti bakterij (3,17, 23).

V letih 2007–2009 je bila v porastu škrlatinka, vrh je dosegla leta 2008. Zdravljenje škrlatinke poteka s fenoksimetilpenicilinom. Na otroškem oddelku smo v letu 2007 zabeležili visoko rast fenoksimetilpenicilina, v letu 2008 benzatinijevega fenoksimetilpenicilina, v letu 2009 pa smo zabeležili rast obeh v razmerju približno 1:2 v prid fenoksimetilpenicila. Škrlatinka bi lahko bila poleg respiratornih bolezní razlog za porast porabe obeh (3, 17, 23).

Upoštevanja priporočil nismo uspeli podrobneje preveriti. Vzrok je bil v obliki podatkov porabe in diagnoz. Podatki porabe so bili podani za vse bolnike oddelka skupaj za vsako leto, diagnoze pa za obdobje desetih let, kar pomeni, da so se najpogostejše diagnoze lahko vsako leto spremenile. Vsekakor bi bilo najbolje, da bi imeli podatke o diagnozi in uporabljenem protimikrobnem zdravilu za vsakega bolnika posebej.

6. SKLEP

Z analizo podatkov smo dokazali, da se poraba protimikrobnih zdravil v SB Ptuj v zadnjih letih zmanjšuje, vendar je povprečna poraba zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij v SB Ptuj v vseh letih z izjemo 2012 še vedno večja od povprečne celokupne porabe le-teh v bolnišnicah v Sloveniji. Največjo povprečno porabo v SB Ptuj smo zabeležili v letu 2003 (71,88 DDD/100 BOD), medtem ko je bila najmanjša poraba zabeležena v letu 2012 (50,91 DDD/100 BOD). V Sloveniji se je začel trend upadanja porabe po letu 2010, v SB Ptuj pa že dve leti prej. Največjo povprečno porabo vseh let (152,83 DDD/100 BOD) smo zabeležili na enoti za intenzivno terapijo, saj se tam srečujejo s težjimi in pogostejšimi okužbami, bolniki tam so vsekakor dovzetnejši za dodatne okužbe. Najmanjša povprečna poraba je bila na ginekološko-porodnem oddelku in je znašala 38,80 DDD/100 BOD. Največji delež porabe predstavljajo zdravila za zdravljenje bakterijskih infekcij. Na vseh oddelkih je bila po pričakovanjih največja poraba betalaktamskih antibiotikov (penicilinov ali cefalosporinov), sledijo jim kinoloni. Po pogostosti uporabe posameznih učinkovin v SB Ptuj kot celoti je na prvem mestu v vseh letih kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline, sledi ji ciprofloksacin. Na tretjem mestu po pogostosti uporabe zasledimo cefalosporine cefotaksim, cefuroksim ali cefazolin.

Z vidika odpornosti bakterij, ki so jih osamili iz kužnin SB Ptuj, predstavljajo največji problem ampicilin, amoksicilin in klavulanska kislina, cefotaksim, ceftriakson, ciprofloksacin in sulfametoksazol v kombinaciji s trimetoprimom. Poraba večine naštetih učinkovin se je skozi leta zmanjšala, povečala se je le poraba ceftriaksona in ciprofloksacina. Protimikrobna zdravila, ki se uporabljajo kot zadnja izbira za zdravljenje okužb, se v SB Ptuj redko uporabljajo.

V okviru magistrske naloge smo želeli vsaj deloma povezati podatke o porabi protimikrobnih zdravil s priporočili *"Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah"* (avtorja Čížman M., Beović B.). Upoštevanja priporočil nismo uspeli podrobneje preveriti, saj smo imeli le podatke o najpogostejših diagnozah za obdobje desetih let ter celokupne podatke o porabi učinkovin za cel oddelek.

LITERATURA

1. Saga T., Yamaguchi K.: History of antimicrobial agents and resistant bacteria, Journal of the Japan Medical Association, 2009; 52: 103-8; dostopno na: http://www.med.or.jp/english/journal/pdf/2009_02/103_108.pdf (dostopano 3. 12. 2014)
2. Čižman M.: Poraba antibiotikov v slovenskih bolnišnicah v letu 2011, ISIS, 2012; 21: 64-7; dostopno na: http://www.si-map.org/Dokumenti/Prezentacije/2012/10_Medicina_Cizman.pdf (dostopano: 6. 6. 2014)
3. Čižman M., Beović B.: Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah, Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva, Ljubljana, 2013: 7-233
4. Čižman M., Beović B.: Raba antibiotikov v Sloveniji, ISIS, 2011 ; 20: 46-8, dostopno na: http://www.si-map.org/Dokumenti/Prezentacije/Isis2011-12_Raba%20antibiotikov.pdf (dostopano: 6. 6. 2014)
5. http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/Posveti_konference_2011/polifarmacija_060911/Zakljucki_posveta_Odgovorno_predpisovanje_zdravil_060911.pdf
6. Rang & Dale's: Pharmacology, 7th ed., Elsevier Inc., 2012: 609-655
7. Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani: Medicinska bakteriologija z imunologijo in mikologijo, Medicinski razgledi, Ljubljana, 2002: 33-47
8. http://www.ivz.si/register/RZ_ATCJ.HTM (dostopano: 12. 6. 2014)
9. Gomišček M., Radšel Medvešček A.: Infekcijske bolezni, Založba Tangram, Ljubljana, 2002: 550-596
10. <http://www.mf.uni-lj.si/dokumenti/4e9df909b9e8506f18bdb96bf307daf6.pdf> (dostopano: 13. 6. 2014)
11. http://ecdc.europa.eu/sl/eaad/Documents/Hospital%20-%20Advertorial_SLO.PDF (dostopano: 13. 6. 2014)
12. Miklavčič V.: Preprečevanje nastanka in širjenja rezistentnih bakterijskih sevov in ostalih mikroorganizmov, Obzornik zdravstvene nege, 1999; 33: 93-7; dostopno na:

- http://www.obzornikzdravstvenenega.si/Celoten_clanek.aspx?ID=243008af-def5-45e8-8c65-a987a4b6ac60 (dostopano: 17. 6. 2014)
13. http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/zdravstveno_varstvo_v_posebnih/NAKOBO_oktober_2010/PRIPOROCILA_ESBL_26.10.10.pdf (dostopano: 18. 6. 2014)
14. http://www.whoec.no/atc/structure_and_principles/ (dostopano: 25. 6. 2014)
15. http://www.whoec.no/ddd/definition_and_general_considera/ (dostopano: 25. 6. 2014)
16. <http://www.whoec.no/> (dostopano: 25. 6. 2014)
17. <http://www.medenosrce.net/component/attachments/download/6509> (dostopano: 16. 9. 2014)
18. http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx (dostopano: 24. 7. 2014)
19. <http://www.si-map.org/Bolnisnicna%20poraba.htm> (dostopano: 29. 7. 2014)
20. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/704057916BB9CFF7C12579EC001FF8DF/\\$File/s-012919.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/704057916BB9CFF7C12579EC001FF8DF/$File/s-012919.pdf) (dostopano 2. 8. 2014)
21. http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=78&pi=6&_6_id=1833&_6_PageIndex=0&_6_groupId=-2&_6_newsCategory=IVZ+kategorija&_6_action=ShowNewsFull&pl=78-6.0. (dostopano: 7. 8. 2014)
22. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/26717C47A2BCB614C12579C2003F5FB3/\\$File/s-012015.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/26717C47A2BCB614C12579C2003F5FB3/$File/s-012015.pdf) (dostopano: 7. 8. 2014)
23. http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=105&pi=5&_5_id=788&_5_PageIndex=0&_5_groupId=219&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=105-5.0. (dostopano: 8. 8. 2014)
24. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BSEZNAMUCINKNAZIV%5D=_vorikonazol*\)&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BSEZNAMUCINKNAZIV%5D=_vorikonazol*)&SearchOrder=4&SearchMax=301) (dostopano: 9. 8. 2014)
25. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/16C4CBB2001565ADC12579C2003F4BD3/\\$File/s-007392.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/16C4CBB2001565ADC12579C2003F4BD3/$File/s-007392.pdf) (dostopano: 12. 8. 2014)
26. Likar M.: Novice o kužnih boleznih, Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2010: 128-130
27. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/FDD574A76000F53AC12579C2003F5E7C/\\$File/s-014276.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/FDD574A76000F53AC12579C2003F5E7C/$File/s-014276.pdf) dostopano: 18. 9. 2014)