

DILEME PRI UPORABI ANTIBIOTIKOV – KLINIČNI PRIMERI

DILEMMAS IN ANTIBIOTIC TREATMENT – CLINICAL CASES

AVTOR / AUTHOR:

Tanja Tomšič mag.farm.spec.

Zdravstveni dom Ljubljana,
Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tanja.tomsic@zd-lj.si

1 UVOD

Antibiotiki so protibakterijska zdravila, ki delujejo neposredno na povzročitelja bolezni, tako da ga ubijejo ali ustavijo rast. Ta »čudežna zdravila« so v preteklih nekaj desetletjih močno zmanjšala smrtnost in ublažila potek številnih infekcijskih bolezni. Na drugi strani pa so zaradi široke dostopnosti in relativne varnosti antibiotiki med najbolj pogosto narobe uporabljenimi učinkovinami. Velikokrat so predpisani, ne da bi bil dokazan povzročitelj bolezni, in brez premisleka o tem, ali bolnik antibiotik sploh potrebuje (1,2).

POVZETEK

Antibiotiki so zelo široko uporabljena zdravila in dileme se pojavljajo na vseh korakih zdravljenja. Nema lokrat pa nam že tako zapleteno pot odločanja otežijo še neželeni dogodki, povezani z antibiotičnim zdravljenjem. Pri ukrepanju moramo upoštevati več dejavnikov, kot so resnost okužbe, klinično stanje bolnika, možnosti zamenjave antibiotične terapije in morebitne posledice interakcije ali neželenega učinka za bolnika.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotik, neželeni učinek, okužba

ABSTRACT

Antibiotics are some of the most widely used therapeutic drugs and its use demands a lot of important considerations. Quite often antibiotic treatment is further complicated by drug related problems. When dealing with this problems we have to take many things in to consideration including severity of infection, patients condition, therapeutic alternatives and possible consequences of the presenting drug interaction or adverse event.

KEY WORDS:

antibiotic, adverse event, infection

Prvo vprašanje, ki si ga zastavimo pri antibiotičnem zdravljenju je, ali je bolezen res posledica bakterijske okužbe. Pri odločanju o tem, ali bolnik res potrebuje antibiotično zdravljenje, nam pomagajo klinični in laboratorijski znaki. Antibiotik uvedemo pri bolnikih, pri katerih sumimo na omejeno ali sistemsko okužbo, in pri hudo bolnih, kjer bi odložitvev antibiotičnega zdravljenja dodatno ogrozila bolnika (1). Odločitev za antibiotično zdravljenje poteka v korakih, ki so predstavljeni v preglednici 1.

Dileme pri uporabi antibiotikov se pojavljajo na vseh korakih zdravljenja od postavitve prave diagnoze, določitve potrebe po antibiotičnemu zdravljenju, času začetka terapije, do specifičnih lastnosti bolnika in že tako zapleteno pot odločanja nam včasih otežijo še neželeni dogodki, povezani z antibiotičnim zdravljenjem (1,5).

Glede na podatke iz Združenih držav so bili 4 izmed 1000 obiskov na urgenci povezani z neželenimi učinki zdravil in v 16 % so bili ti neželeni dogodki povezani z antibiotiki, kar jih med različnimi skupinami zdravil uvršča na drugo mesto (6). Nekateri neželeni učinki, kot so prebavne motnje, so

Preglednica 1: Koraki pri odločanju o antibiotičnem zdravljenju (1, 3, 4)

Table 1: Steps in Approaching Patients When Considering Antibiotic Therapy (1, 3, 4)

1. Diagnoza okužbe na podlagi anamneze, kliničnega pregleda in laboratorijskih kazalnikov vnetja
2. Izbira antibiotika na podlagi:
- učinkovitosti in občutljivosti za predvidenega povzročitelja okužbe
- lokalnih priporočil in algoritmov za zdravljenje posameznih vrst okužb
- lastnosti bolnika (starost, sočasne bolezni, težave pri jemanju zdravil)
- lastnosti zdravila (neželene učinki, součinkovanje, poti izločanja, mesto delovanja, farmacevtska oblika)
3. Sledenje in ocena uspešnosti zdravljenja vključuje:
- oceno klinične učinkovitosti antibiotika
- oceno morebitnih težav, povezanih z zdravljenjem z antibiotikom
- prilagajanje zdravljenja glede na mikrobiološke izvide
4. Menjava antibiotika:
- menjava za ožjespektralni antibiotik z manjšim vplivom na razvoj odpornosti
- menjava za bolj učinkovit antibiotik ob neustreznem odzivu na zdravljenje

Preglednica 2: Neželene učinki antibiotikov (1,3, 7)

Table 2: Antibiotic-induced adverse reactions (1,3, 7)

ANTIBIOTIK	NEŽELENI UČINKI
penicilinski antibiotiki	- preobčutljivostne reakcije, - prebavne težave - psevdomembranski kolitis, ki ga povzroča <i>C. difficile</i> - okvara jeter (zapora izločanja žolča) in ledvic (intersticijski nefritis) pri protistafilokoknih penicilinih - generalizirani krči pri visokih intravenskih odmerkih
cefalosporini	- preobčutljivostne reakcije, - vnetje žolčnika ali trebušne slinavke pri ceftriaksonu - prebavne motnje še posebno pri cefalosporinih širšega spektra - psevdomembranski kolitis, ki ga povzroča <i>C. difficile</i>
karbapenemi	- preobčutljivostne reakcije - prebavne težave - psevdomembranski kolitis, ki ga povzroča <i>C. difficile</i> - generalizirani krči pri bolnikih z okvaro osrednjega živčevja in ledvic
aminoglikozidi	- okvare ledvic - ototoksičnost - živčno-mišična blokada ob hitri intravenski infuziji
makrolidi	- trebušni krči, driska, slabost, bruhanje - podaljšanje dobe QT - holestatski hepatitis pri eritromicinu - prehodna izguba sluha pri eritromicinu
klindamicin	- hepatitis - psevdomembranski kolitis, ki ga povzroča <i>C. difficile</i>
tetraciklini	- nalaganje v kosteh in zobovju - fotosenzibilizacija

fluorokinoloni	<ul style="list-style-type: none"> - epileptični krči (zvišano tveganje ob sočasnem dajanju z nesteroidnimi antirevmatiki) - podaljšanje dobe QT - vnetje in pretrganje ahilove tetive - okvare jeter - hemoliza
trimetoprim in sulfametoksazol	<ul style="list-style-type: none"> - slabost, bruhanje - kožni izpuščaji in hude oblike neželenih kožnih reakcij - hematološke motnje - kristalurija
glikopeptidni antibiotiki	<ul style="list-style-type: none"> - okvare ledvic - ototoksičnost - sindrom rdečega moža pri vankomicinu - hematološki neželeni učinki pri teikoplaninu
linezolid	<ul style="list-style-type: none"> - zaviranje kostnega mozga - periferna in optična nevropatija pri dolgotrajnem zdravljenju - laktoacidoza
metronidazol	<ul style="list-style-type: none"> - nevropatija - disulfiramska reakcija ob sočasnem uživanju alkohola
nitrofurantoin	<ul style="list-style-type: none"> - prebavne motnje - periferne nevropatije - okvara jeter - preobčutljivostna reakcija pljuč

skupni različnim skupinam, drugi so specifični za posamezne razrede antibiotikov. Posebno pozorni moramo biti pri starejših bolnikih, pri katerih je dobro znano, da se zaradi polifarmakoterapije, sočasnih bolezni in s starostjo povezanih fizioloških sprememb, neželeni učinki pojavljajo še pogosteje (1, 7).

Na izbiro antibiotičnega zdravljenja in uspešnost terapije lahko vplivajo tudi interakcije antibiotikov s kronično terapijo bolnika. Z ustreznim načrtovanjem in pregledom terapije lahko nekatere interakcije dobro predvidimo, se jim izognemo ali pa vsaj zmanjšamo obseg izražanja (7, 8).

Preglednica 3: Interakcije antibiotikov (1, 7, 8, 9)

Table 3: Drug interactions among antibiotics (1, 7, 8, 9)

ANTIBIOTIK	INTERAKCIJE
penicilinski antibiotiki	<ul style="list-style-type: none"> - antagonistično delovanje s tetraciklini - zvišanje koncentracije metotreksata - zvišanje učinka varfarina
cefalosporini	<ul style="list-style-type: none"> - zvišanje učinka varfarina - zvišanje nefrotoksičnosti aminoglikozidov (3. in 4. generacija)
karbapenemi	<ul style="list-style-type: none"> - znižanje plazemske koncentracije valproata
aminoglikozidi	<ul style="list-style-type: none"> - sočasna uporaba s cefalosporini ali vankomicinom lahko zviša nefrotoksičnost - sočasna uporaba z diuretiki zanke lahko zviša nefrotoksičnost (starejši bolniki)

makrolidi	<ul style="list-style-type: none"> - zvišanje učinka varfarina - zvišano tveganje za krvavitve pri sočasni uporabi s peroralnimi antikoagulanti (rivaroksaban, apiksaban, dabigatran) - zvišanje koncentracije digoksina, metilprednizolona, karbamazepina, tramadola - zvišano tveganje za podaljšanje dobe QT z zdravili, ki podaljšujejo dobo QT - zvišano tveganje za miopatije pri sočasni uporabi s statini
tetraciklini	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana absorpcija pri sočasni aplikaciji z antacidi, kalcijevimi, magnezijevimi, železovimi solmi, mlekom - zvišanje učinka varfarina - antagonistično delovanje s penicilini
fluorokinoloni	<ul style="list-style-type: none"> - zmanjšana absorpcija pri sočasni aplikaciji z antacidi, kalcijevimi, magnezijevimi, železovimi solmi, mlekom - zvišanje učinka varfarina - zvišano tveganje za podaljšanje dobe QT pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšujejo dobo QT - zvišanje serumske koncentracije tizanidina, zolpidema
trimetoprim in sulfametoksazol	<ul style="list-style-type: none"> - zvišanje hiperkalemičnega učinka zaviralcev angiotenzinske konvertaze, spironolaktona, eplerenona - zvišanje hipoglikemičnega učinka sulfonilsečnin - zvišanje učinka varfarina
linezolid	<ul style="list-style-type: none"> - zvišano tveganje za serotoninški sindrom pri sočasni uporabi serotonergičnih zdravil
metronidazol	<ul style="list-style-type: none"> - zvišanje učinka varfarina - disulfiramska reakcija pri sočasnem uživanju alkohola

2 KLINIČNA PRIMERA

2.1 PODATKI O BOLNICI IN TERAPIJA

31-letna gospa, ki je astmatik, je zbolela z visoko vročino, kašljem in gostim izpljunkom. Osebna zdravnica ji je zaradi podatka, da ne prenaša amoksicilina s klavulansko kislino, predpisala azitromicin 500mg na dan, ki ga je jemala 3 dni. Počutje se je deloma izboljšalo, vendar je vztrajala zvišana telesna temperatura, levkocitoza ($15,1 \times 10^9/L$) in zvišan CRP (193 g/L). Predpisan ji je bil še moksifloksacin 400 mg na dan in približno 2 uri po prvem odmerku je opazila generaliziran izpuščaj. Bolnica je bila napotena na obravnavo k specialistu pulmologu. V pogovoru z bolnico je bilo ugotovljeno, da pri preteklem zdravljenju z amoksicilinom in klavulansko kislino ni bilo preobčutljivostne reakcije, ampak je imela težave z drisko. Predpisan ji je bil amoksicilin s klavulansko kislino v odmerku 875 mg/125 mg dvakrat na dan in priporočeno sočasno jemanje probiotikov. Sledila je uspešna ozdravitev okužbe brez spremljajočih neželenih učinkov zdravila.

Komentar:

Penicilini so zelo široko predpisani antibiotiki in terapija izbire za veliko število okužb. Podatki iz literature kažejo, da je pri 80–90% bolnikov, ki poročajo o preobčutljivosti na penicilin, sum ovržen po diagnostični obravnavi. Taki bolniki so pogosto po nepotrebem izpostavljeni zdravljenju z antibiotiki s širšim spektrom delovanja (10). Pri diagnozi preobčutljivosti na penicilin je zelo pomembna anamneza, kjer je potrebno natančno opredeliti vrsto zapleta, katero zdravilo je povzročilo težave in kdaj po zaužitju zdravila so te nastopile. V primeru predstavljene bolnice je bilo že z ustrežno anamnezo ugotovljeno, da pri njej ne gre za alergijo na penicilinske antibiotike. Preobčutljivost na penicilinske antibiotike je v klinični praksi redko dokazana, zato je ključnega pomena prepoznavanje bolnikov, ki poročajo o domnevni preobčutljivosti in ustrezna diagnostična obravnavo (11).

2.2 PODATKI O BOLNICI:

82-letna gospa, ki se zdravi zaradi ishemične bolezni srca, srčnega popuščanja, arterijske hipertenzije, depresije, sladkorne bolezni tipa 2, atrijske fibrilacije in mitralne insuficience. Poleg tega je pred 15 leti imela še miokardni in-

farkt. Z gastroskopijo ji je bil pred nekaj dnevi določen *Helicobacter pylori* pozitiven gastritis in predpisana ustrezna terapija.

Gospa je opisovala težave z vrtoglavico, omotico in nizkim krvnim tlakom.

Terapija:

REDNA TERAPIJA	
metformin 500 mg	2x 1 tbl
ranolazin 500 mg	2x 1 tbl
mianserin 30 mg	1x 0,5 tbl
acetilsalicilna kislina 100 mg	1x 1 tbl (ni jemala)
varfarin	po shemi
spironolakton 25 mg	1x1 tbl
perindopril 8 mg	1x 1 tbl (prenehala z jemanjem)
gliceriltrinitrat 0,6mg/h transdermalni obliž	(ponoči)
bisoprolol 5 mg	2x 1 tbl
furosemid 40 mg	1x 1 tbl
metildigoksin 0,1 mg	5x/teden 1 tbl
rosuvastatin	1x 1 tbl
TERAPIJA PO POTREBI	
bromazepam 1,5 mg	1x 1 tbl pp
zolpidem 5 mg	1x 1 tbl pp
TERAPIJA ZA ERIDIKACIJO <i>H.pylori</i> (10 dni)	
pantoprazol 40 mg	1x1 tbl
amoksicilin 1000 mg	2x 1 tbl
klaritromicin 500 mg	2x 1 tbl

Klinično pomembne interakcije antibiotične terapije z redno terapijo:

- Klaritromicin in ranolazin: klaritromicin je inhibitor encima CYP3A4, zato lahko zviša serumsko koncentracijo ranolazina.
- Klaritromicin in metildigoksin: klaritromicin je inhibitor encima CYP3A4, zato lahko zviša serumsko koncentracijo metildigoksina.
- Klaritromicin in varfarin: penicilini lahko zvišajo antikoagulantni učinek varfarina, zato je potrebno spremljanje INR ob uvajanju in zaključku zdravljenja z antibiotikom.
- Amoksicilin in varfarin: penicilini lahko zvišajo antikoagulantni učinek varfarina, zato je potrebno spremljanje INR ob uvajanju in zaključku zdravljenja z antibiotikom.

Komentar:

Klaritromicin lahko pomembno zviša koncentracijo nekaterih učinkovin, ki jih gospa prejema v redni terapiji. Glede na težave, ki jih je navajala, se je verjetno zvišala koncentracija ranolazina in pojavili so se s tem povezani neželeni učinki (vrtoglavica in omotica). Zaskrbljujoča je tudi potencialna interakcija z metildigoksinom, ki je zdravilo z ozkim terapevtskim oknom. Zaradi zvišane koncentracije metildigoksina se lahko pojavijo srčni simptomi (bradikardija, različne motnje ritma), gastrointestinalni simptomi (slabost) in simptomi osrednjega živčevja (vrtoglavica, glavobol, slabotnost) (9, 11, 12, 13, 14). Glede na predvidene interakcije, bi bilo pri gospe treba prilagoditi terapijo. V shemi zdravljenja za eridikacijo *H. pylori* se namesto klaritromicina lahko uporabi metronidazol in tako se izognemo interakciji z ranolazinom in metildigoksinom (15). Interakciji z varfarinom se težje izognemo ne glede na to, katero shemo zdravljenja izberemo, zato je nujen ukrep kontrola INR ob uvedbi in zaključku antibiotičnega zdravljenja (9, 14, 16). Obravnavana okužba z *H. pylori* ne zahteva hitrega ukrepanja, zato si pri načrtovanju zdravljenja lahko vzamemo čas, predvidimo morebitne zaplete pri zdravljenju in ustrezno ukrepamo (17).

3 SKLEP

Dileme pri uporabi antibiotikov se pojavljajo na vseh korakih zdravljenja okužbe. Med pomembnimi vidiki izbire zdravljenja je tudi pojavljanje neželenih učinkov, povezanih s posameznimi skupinami antibiotikov, in medsebojno delo-

ALI STE VEDELI?

- Da podatki iz Združenih držav kažejo, da so antibiotiki med najpogostejšimi zdravili povezani z obiski urgence zaradi neželenih učinkov zdravil.
- Da je nedavna raba antibiotika povezana s tveganjem za kolonizacijo in okužbo z rezistentnimi bakterijami.
- Da se pojavnost alergije na peniciline glede na poročanje bolnikov giblje med 1% do 10%, da dejanska razširjenost alergije na peniciline pa ni znana.
- Da se sum na alergijo na peniciline po diagnostičnih postopkih ovrže pri več kot 80 % bolnikov, ki navajajo preobčutljivost.



vanje s kronično terapijo bolnika. Kadar se srečamo z neželenim dogodkom, povezanim z antibiotičnim zdravljenjem, bodisi interakcijo ali neželenim učinkom, je zelo pomembno, da pri odločanju o ukrepanju upoštevamo resnost okužbe, klinično stanje bolnika, možnosti zamenjave antibiotične terapije in morebitne posledice interakcije ali neželenega učinka za bolnika.

4 LITERATURA

1. Beović B, Čizman M. Protimikrobna zdravila. In: Tomažič J, Strle F. Infekcijske bolezni. 1.izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2014/2015; 41-102.
2. Antimicrobial use. Dostopno na: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/optimize-use/antimicrobials/en/> Dostop: 11. marec 2018.
3. Infectious Diseases. In: CP. Martin, RL. Talbert. *Pharmacotherapy Bedside Guide*. McGraw-Hill Education, LLC, 2013; 244-376
4. Colgan R, Powers JH. Appropriate antimicrobial prescribing: approaches that limit antibiotic resistance. *Am Fam Physician*. 2001 Sep 15;64(6):999-1004.
5. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(2):156-167.
6. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA*.2016;316(20):2115-2125.
7. Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40(7):997-1004.
8. Gillum, J.G., Israel, D.S., Polk, R.E. Pharmacokinetic Drug Interactions with Antimicrobial Agents. *Clin. Pharmacokinet*. (1993) 25: 450.
9. Lexicomp. Drug interactins. <https://online.lexi.com>. Dostop: 11. marec 2018.
10. Park, Miguel A. et al. Diagnosis and Management of Penicillin Allergy. *Mayo Clinic Proceedings*, Volume 80, Issue 3, 405 - 410
11. Grošelj M, Mrhar A, Zidarn M, Košnik M. Prepoznavanje in zdravljenje bolnikov s sumom na preobčutljivost za penicilinske antibiotike. *Zdravniški Vestnik*. februar 2013. Letnik 82
12. Lanitop 0,1 mg tablete. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. www.cbz.si. Dostop: 11. marec 2018.
13. Ranexa 500 mg tablete. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. www.ema.europa.eu/ema. Dostop: 11. marec 2018.
14. Fromilid 500 mg tablete. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. www.cbz.si. Dostop: 11. marec 2018.
15. Tepeš B, Štabuc B. Priporočila Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav vestn* 2011;80: 847-58.
16. Ospamox 500 mg tablete. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. www.cbz.si. Dostop: 11. marec 2018.
17. Yoon H, Lee DH, Jang ES, et al. Optimal initiation of *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer bleeding. *World Journal of Gastroenterology* : WJG. 2015;21(8):2497-2503.