Farm Vestn 2018; 69: 73–172; UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 2536-4316

maj 2018, letnik 69

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2

OSREDNJA TEMA:

HRANA, RAZVADE IN ZDRAVILA

OKUŽBE

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE I PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Izdaja: SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO, Dunajska 184 A, SI - 1000 Ljubljana

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2 | maj 2018 | letnik 69

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GOSTUJOČA UREDNIKA:
Tomaž Vovk
Žiga Jakopin

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

UREDNIŠKI ODBOR:
Mitja Kos
Janja Marc
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:
Cvetka Bačar Bole
Mateja Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Janez Ilaš
Smilja Milošev Tuševljak
Maja Petre
Nina Pisk

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Brez pisnega dovoljenja uredništva Farmacevtskega vestnika so prepovedani reproduciranje, distribuiranje, javna priobčitev, predelava in kakršna koli druga uporaba avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnem koli obsegu in postopku kot tudi tiskanje in predelava elektronske oblike.

Izhaja petkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.500 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US$ 100.

Farmacevtski vestnik sofinancira
Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

Druga številka Farmacevtskega vestnika obravnava zanimivo področje povezave med zdravili in različnim življenjskim stilom, prehranskimi navadami, kajenjem in uživanjem alkoholnih pijač. Učinkovitost in varnost zdravil je zagotovljena, ko jemljemo zdravila v skladu z navodili za uporabo, ampak ob tem se poraja vprašanje, ali se jih bolniki res dosledno držijo?

Prvi sklop prispevkov odgovori na vprašanje ali lahko hrana vpliva na delovanje zdravil ter kako delujejo zdravila pri najpogostnejših razvadah ljudi kot sta alkohol in kajenje. Pregledni prispevki so nadgrajeni še s krajšim prispevkom, ki obravnava tri klinične primere iz vsakodnevne prakse . Prvi sklop prispevkov zaključi tema, ki sicer ne sodi v obravnavano tematiko, je pa še kako pereča. Obravnava okoljevarstveno problematiko in sicer je predstavljena raziskava obremenjenosti slovenskih voda z zdravili in njihovimi metaboliti.

Osrednji del številke je posvečen okužbam. Pregledna članka in krajši prispevki kliničnih primerov obravnavajo okužbe prebavnega trakta in sečil ter dihal. Predstavljen je tudi prispevek, ki nas opozori na pasti pri izdajanju antibiotikov v javnih lekarnah. Sledita prispevka o okužbah, ki nas lahko doletijo na potovanjih ter razkužila za površine in opreme. Zadnji prispevek druge številke Farmacevtskega vestnika je posvečen pomenu probiotikov pri okužbah.

Uredniški zbor vam želi prijetno spomladansko branje.

prof. dr. Borut Štrukelj
izr. prof. dr. Tomaž Vovk
izr. prof. dr. Žiga Jakopin

VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

75 Tjaša Felicijan, Marija Bogataj
Biofarmacevtski vidiki interakcij med hrano in zdravili
Biopharmaceutical aspects of food-drug interactions

81 Lucija Peterlin Mašič
Alkohol in zdravila
Alcohol and medicines

92 Žiga Jakopin
Vpliv kajenja na zdravilne učinkovine
The effect of smoking on drugs

101 Jurij Trontelj, Anita Klančar, Robert Roškar
Pojavljanje zdravilnih učinkovin in njihovih metabolitov v slovenskih vodah
The occurrence of pharmaceuticals and their metabolites in Slovene waters

107 Tatjana Lejko Zupanc
Zdravljenje infekcijske driske
Treatment of infectious diarrhoea

114 Mateja Logar
Okužbe urogenitalnega trakta
Urogenital tract infections

122 Polonca Drofenik
Zapletena okužba sečil - primer iz klinične prakse
Complicated Urinary Tract Infection - Clinical Case

128 Matej Dobravc Verbič
Preventiva in zdravljenje okužb na potovanjih v tropske kraje
Prevention and treatment of infections during travel in tropical areas

139 Matejka Kumperščak Duh
Antiseptiki in razkužila v lekarniški praksi
Antiseptics and disinfectants in pharmacy practise

148 Aleš Berlec
Pomen probiotikov pri okužbah
Importance of probiotics in infections

KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – SHORT SCIENTIFIC ARTICLES

153 Janez Toni
Primeri iz prakse (vpliv hrane na jemanje zdravil)
Everyday practice (effect of food on medication administration)

157 Brigita Mavsar Najdenov
Pljučnica pri bolniku z nevtropenijo in Feliteyevim sindromom
Pneumonia in neutropenic patient with felty´s syndrome

161 Vesna Bizjak
Okužba z bakterijo *Clostridium difficile*
Clostridium difficile infection

165 Tanja Tomšič
Dileme pri uporabi antibiotikov – klinični primeri
Dilemmas in antibiotic treatment – Clinical cases

BIOFARMACEVTSKI VIDIKI INTERAKCIJ MED HRANO IN ZDRAVILI

BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF FOOD-DRUG INTERACTIONS

AVTOR / AUTHOR:
Tjaša Felicijan, Marija Bogataj

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
Aškerčeva 7, Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: marija.bogataj@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Interakcije med hrano in zdravili delimo na farmakodinamske, do katerih prihaja na nivoju mehanizma delovanja zdravilnih učinkovin in farmakokinetične, ki potekajo na nivoju procesov sproščanja, absorpcije, porazdelitve, metabolizma in izločanja. Poudarek pregleda v tem članku je na vplivih hrane na zgoraj navedene biofarmacevtske procese, še posebej na predsistemskem nivoju, kjer so, zaradi direktnega kontakta med hrano in zdravili, interakcije najbolj pogoste. Opisane so spremembe v lastnostih medijev v lumnu prebavnega trakta, v časih prehodov skozi prebavni trakt, in drugi vplivi, kot so vplivi na aktivni transport in predsistemski metabolizem. Tudi vplivi na sistemske biofarmacevtske procese so lahko zelo pomembni, vendar so redkejši. V vseh skupinah interakcij so pogoste klinično pomembne interakcije, ki jih je potrebno vnaprej predvideti in sprejeti ustrezne ukrepe, da jih preprečimo.

KLJUČNE BESEDE:
interakcije hrana-zdravila, farmakokinetične interakcije, biofarmacevtski procesi, prebavni trakt

ABSTRACT

Interactions between food and drugs can be divided into pharmacodynamic interactions which are based on the mechanism of action of the drug, and pharmacokinetic interactions based on the processes of drug dissolution, absorption, distribution, metabolism, and elimination. The emphasis of the present article is on the influence of food on the above-mentioned biopharmaceutical processes. We focused at the presystemic level where food-drug interactions occur frequently due to the direct contact between food and drug delivery systems. Changes in the characteristics of the media in the lumen and changes in transit times along the gastrointestinal tract are described, as well as other influences, such as the impact on active transport and first-pass metabolism. Influences on systemic biopharmaceutical processes can also be very important but are less frequent. Clinically important drug – food interactions which frequently appear in all described groups have to be anticipated, and in

1 UVOD

V literaturi najdemo več pregledov interakcij med hrano in zdravili. Eden od pregledov v slovenščini je bil objavljen leta 2002 (1), ta članek pa predstavlja njegovo dopolnitev in nadgradnjo.

Interakcije med hrano in zdravili delimo na farmakodinamske in farmakokinetične (2). **Farmakodinamske interakcije** potekajo na nivoju mehanizma delovanja zdravilnih učinkovin. Pri njih gre za interakcijo zdravilne učinkovine in specifične komponente hrane, ki se sistemsko absorbira. Lahko pride do tekmovanja učinkovine in te komponente hrane za ista receptorska mesta, za vpletanja obeh v iste biokemijske mehanizme in podobno (3). Posledice so lahko različne, pogosto klinično pomembne in lahko zelo resne. Če jemljemo zdravila, katerih učinkovine lahko vstopajo v

order to prevent such interactions, appropriate measures should be taken.

KEY WORDS:
drug-food interactions, pharmacokinetic interactions, biopharmaceutical processes, gastrointestinal tract

ALI STE VEDELI?

- Aplikacija zdravila po obroku hrane podaljša čas zadrževanja farmacevtske oblike v želodcu, in to v pogojih, ki so, glede na prazen želodec, spremenjeni zaradi prisotnosti hrane.
- pH vrednost tekočine v praznem želodcu je med 1 in 3, zaužitje hrane pa poviša pH želodčne vsebine do vrednosti pH 6 ali celo 7.
- Ko je v želodcu hrana, lahko skozi pilorus prehajajo le delci manjši od 1–2 mm. Če hrana vsebuje večje neprebavljive delce, bodo le-ti ostali v želodcu tudi, ko ga bo zapustila vsa ostala hrana in bodo prešli iz želodca v duodenum šele, ko se vzpostavi gibanje želodčne muskulature, tipično za prazen želodec. Tudi trdne farmacevtske oblike prehajajo želodec v skladu s temi fiziološkimi zakonitostmi.

te interakcije, je v številnih primerih edina rešitev problema izključitev določenih hranil iz prehrane, oz. dosledno upoštevanje ustrezne diete.

Farmakokinetične interakcije med hrano in zdravili lahko potekajo na nivoju vseh tako imenovanih LADME procesov: sproščanja (**l**iberation), **a**bsorpcije, porazdelitve (**d**istribution), **m**etabolizma in izločanja (**e**limination). Veliko teh interakcij, še posebej na predsistemskem nivoju, je precej nespecifičnih in so direktna posledica spremenjenih pogojev v prebavnem traktu zaradi uživanja hrane. To velja za številne interakcije na nivoju procesov sproščanja in absorpcije. Določena specifičnost je značilna za interakcije na nivoju aktivnega transporta v procesu absorpcije, in za interakcije na nivoju inhibicije in indukcije encimov v sklopu predsistemskega metabolizma. Pojavljajo se tudi interakcije na nivoju sistemskih farmakokinetičnih procesov, tj. metabolizma, porazdelitve in izločanja, vendar so manj pogoste, saj zahtevajo sistemsko absorpcijo specifičnih komponent hrane, ki lahko na sistemskem nivoju teh procesov vstopajo v interakcije z zdravilno učinkovino (2, 4, 5). Rezultat farmakokinetičnih interakcij je spremenjen plazemski koncentracijski profil zdravilne učinkovine, in posledično spremembe v terapevtskem učinku. Klinično pomembne posledice interakcij so tudi v tej skupini pogoste, med njimi so lahko nekatere tudi zelo resne. Tudi pri interakcijah na farmakokinetičnem nivoju je potrebno včasih določene vrste hrane popolnoma izključiti iz prehrane bolnika, v določenih primerih pa zadostuje že upoštevanje ustreznega režima odmerjanja glede na zaužitje hrane.

Če bi lahko pri zgoraj opisanih farmakodinamskih in farmakokinetičnih interakcijah govorili pretežno o **vplivu hrane na zdravila**, pa nekateri avtorji govorijo tudi o **vplivu zdravil na hrano** (3). Marsikdaj namreč kot zdravila v telo vnašamo tudi substance, ki jih običajno uživamo s hrano, npr. različne soli, vitamine in podobno. To je potrebno v primerih, ko vnos teh substanc s hrano v organizem ni zadosten. Na tak način z zdravili spremenimo vnos substanc, ki so sicer del normalne prehrane. Nekatera zdravila lahko vplivajo tudi na absorpcijo določenih substanc, ki se vnašajo s hrano, npr. nekaterih ionov, ali na njihovo izločanje. Poznamo pa tudi druge primere, ko je neželeni učinek nekega zdravila, na primer, diareja, in ima le-ta za posledico tudi zmanjšano absorpcijo hranil (3). Tudi vsi tovrstni primeri predstavljajo neke vrste interakcije med hrano in zdravili in v takih primerih nekateri avtorji govorijo o vplivu zdravil na hrano.

2 INTERAKCIJE NA NIVOJU BIOFARMACEVTSKIH PROCESOV

2.1 VPLIV HRANE NA POGOJE V PREBAVNEM TRAKTU – VPLIV NA PREDSISTEMSKE PROCESE

Zaužitje hrane spremeni številne pogoje v prebavnem traktu in pogosto se farmacevtska oblika in zdravilna učinkovina v tako spremenjenih pogojih obnašata drugače, kot pri aplikaciji na tešče. Lahko pride do spremembe sproščanja zdravilne učinkovine, ki je lahko posledica spremenjenega mehanizma sproščanja, drugačnega razpada farmacevtske oblike, razgradnje oz. raztapljanja njenih oblog, pa tudi raztapljanja same učinkovine, njenega možnega obarjanja zaradi drugačne topnosti, eventualnega razpada učinkovine in številnih drugih procesov, ki potekajo drugače v prisotnosti hrane. V končni fazi se spremeni kinetika sproščanja zdravilne učinkovine, kar ima pogosto velik in v zelo številnih primerih tudi ključen vpliv na kinetiko njene absorpcije in njene plazemske koncentracije. Hrana, ki je prisotna v pre-

bavnem traktu, pa lahko tudi direktno vpliva na absorpcijo ali predsistemski metabolizem same zdravilne učinkovine. Vse opisane spremembe lahko privedejo do zmanjšanja obsega absorpcije zdravilne učinkovine ter s tem do manjše terapevtske učinkovitosti, lahko do povečanja obsega absorpcije in s tem tudi do možne toksičnosti, absorpcija učinkovine pa je lahko tudi upočasnjena ali pospešena (6, 7). V nadaljevanju so opisani pogoji v prebavnem traktu in parametri obnašanja farmacevtske oblike in zdravilne učinkovine, na katere lahko hrana močno vpliva.

2.1.1 Spremembe v lastnostih medijev v lumnu prebavnega trakta

• Sprememba pH

Zaužitje hrane dvigne pH želodčnega medija, kar lahko vpliva na obnašanje tako farmacevtskih oblik, kot tudi zdravilnih učinkovin. Dvig pH je odvisen od lastnosti zaužitega obroka. pH se takoj po zaužitju hrane lahko dvigne tudi do vrednosti 7 ter nato počasi pada nazaj do vrednosti na tešče (običajno med pH 1 in 2) (8). Z vidika zdravilnih učinkovin, ki so pogosto šibke kisline ali šibke baze in kot take lahko aplicirane tudi v obliki soli, je zelo pomemben vpliv pH vrednosti na njihovo topnost. Številne imajo namreč konstante ionizacije (izražene z negativnim logaritmom, kot pKa) v območju fizioloških vrednosti pH medijev prebavnega trakta in pri številnih je njihova (ne)ionizacija povezana tudi s spremembo topnosti. S spremembo pH vrednosti okolja, v katerem se zdravilne učinkovine nahajajo, se tako spremeni razmerje med ionizirano in neionizirano obliko molekule, kar lahko vpliva na njihovo topnost, pa tudi na permeabilnost. V *in vivo* študiji so po peroralni aplikaciji kapsul s cinarizinom na tešče pri preiskovancih z manjšo kislostjo želodčne vsebine ugotovili nižje plazemske koncentracije kot pri preiskovancih z večjo kislostjo želodčne vsebine. Predvidevali so, da je biološka uporabnost cinarizina povezana s količino raztopljenega cinarizina v želodcu, ki pa je odvisna od želodčne kislosti (9).

Kisel pH medija praznega želodca je ključen tudi za obnašanje gastrorezistentnih farmacevtskih oblik, katerih mehanizem zakasnelega sproščanja in zaščite temelji na dejstvu močno kislih vrednosti pH praznega želodca. Hrana to spremeni – dvigne pH, torej poruši osnovno predpostavko mehanizma zakasnelega sproščanja zdravilnih učinkovin iz teh oblik. Sproščanje zdravilnih učinkovin iz gastrorezistentnih oblik se lahko pri eventualni aplikaciji skupaj s hrano močno spremeni, posledica česar so tudi spremenjene plazemske koncentracije. Zato se morajo gastrorezistentne oblike obvezno aplicirati na tešče.

• Viskoznost in konsistenca medijev v lumnu prebavnega trakta

Komponente hrane lahko spremenijo viskoznost in konsistenco vsebine v lumnu prebavnega trakta. Prisotnost hrane v želodcu poviša viskoznost, samo povišanje pa je odvisno od zaužitega obroka. S časom po zaužitju obroka se nato viskoznost hitro znižuje zaradi redčenja z želodčno tekočino (8). Sprememba viskoznosti dodatno pripomore k spremenjenim silam, ki delujejo na farmacevtsko obliko po aplikaciji s hrano, kar lahko vpliva na mehanizem razpada farmacevtske oblike in sproščanje zdravilne učinkovine (10). Kot primer lahko navedemo zdravilno učinkovino bidisomid, za katero so pokazali vpliv viskoznosti zaužitega obroka na njene plazemske koncentracije (11).

• Vplivi na hidratacijo in obnašanje hidrofilnih ogrodij (sprememba ionske moči ipd.)

V hrani so prisotne številne substance, nekatere soli, sladkorji, in po določenem času po zaužitju tudi razgradni produkti komponent hrane. Te substance spremenijo fizikalno kemijske lastnosti prebavnih sokov, npr. ionsko moč, pogosto imajo veliko afiniteto do vodnih molekul, vse to pa vpliva na hidratacijo polimerov in lahko tudi na nabrekanje polimernih ogrodij. Manjša količina vode, ki ostane polimeru na voljo za hidratacijo, lahko v določenih situacijah povzroči neenakomerno nabrekanje in zato pospešeno sproščanje iz nekaterih hidrofilnih polimernih ogrodij. Ker pa so pogoji v želodcu po zaužitju hrane zelo kompleksni, je še od številnih drugih parametrov odvisno, do kakšne mere se bodo različni vplivi, tudi zgoraj opisani vpliv, izrazili. Tako lahko prisotnost hrane hkrati vpliva tudi na povečano erozijo nekaterih vrst tablet zaradi večjih mehanskih obremenitev (10, 12). Pomembna pa je tudi lokacija farmacevtske oblike v želodcu. Če se oblika nahaja v proksimalnem delu želodca, kjer je mešanje ob prisotnosti hrane slabše, lahko pride do zakasnjenega praznjenja oblike iz želodca in lokalno povišanih koncentracij že sproščene zdravilne učinkovine, ki se nato ob prehodu v duodenum lahko hitro absorbirajo in povzročijo visok dvig plazemskih koncentracij (13).

• Vplivi na stabilnost zdravilnih učinkovin

Z vidika stabilnosti zdravilnih učinkovin sta najbolj problematična nizek pH v praznem želodcu in prisotnost prebavnih encimov. Ob zaužitju hrane se pH želodca lahko precej dvigne, vendar se istočasno prične povečano izlo-

čanje želodčne kisline, poleg tega pa je ob prisotnosti hrane pH v distalnem delu želodca nižji, kot v proksimalnem (14). Ob prisotnosti hrane se tudi variabilnost vrednosti pH v želodcu poveča, tako da zaužitje farmacevtske oblike z ali po obroku še ne pomeni, da le-ta sploh ne bo izpostavljena nizkemu pH, oz. je zelo težko točno predvideti, kakšnim vrednostim pH bo oblika izpostavljena ob različnih časih zadrževanja v želodcu (14).

Z vidika stabilnosti zdravilnih učinkovin je lahko problematična tudi njihova izpostavljenost prebavnim encimom, ki razgrajujejo različne vrste hrane. Poleg razgradnje komponent hrane, namreč lahko prebavni encimi razgradijo tudi zdravilne učinkovine in pomožne substance, v kolikor imajo le-te ustrezno strukturo. Tej razgradnji lahko zapadejo tudi nekatere nizko molekularne učinkovine, še posebej pa so ji izpostavljene večje peptidne in proteinske učinkovine (10). Eden najpomembnejših izvorov prebavnih encimov, ki sodelujejo pri prebavi vseh treh osnovnih komponent hrane, so sekreti pankreasa, katerih izločanje se poveča ob zaužitju hrane (15).

• Vpliv povečanega izločanja žolča

Po zaužitju hrane se poveča izločanje žolča z namenom solubilizacije maščobnih komponent hrane, s tem pa se hkrati zmanjša tudi površinska napetost prebavnih sokov v zgornjem delu prebavnega trakta (16). Če s hrano zaužijemo tudi farmacevtsko obliko s slabo topno zdravilno učinkovino, lahko v večini primerov pričakujemo solubilizacijo učinkovine in njeno povečano raztapljanje ter absorpcijo, še posebej ob uživanju hrane z visoko vsebnostjo maščob. Za učinkovino ciklosporin so tako pokazali, da žolčne kisline povečajo obseg njene absorpcije (17). V nekaterih primerih pa je možen tudi drugačen vpliv: za hidrofilno učinkovino atenolol (18) in še za nekatere druge so ugotovili, da lahko žolčne kisline zmanjšajo njihovo absorpcijo.

• Tvorba kompleksov / soli z večvalentnimi kationi

S hrano pogosto uživamo različne soli, ki lahko vsebujejo večvalentne katione, kateri lahko tvorijo komplekse ali netopne soli z nekaterimi zdravilnimi učinkovinami in na ta način lahko močno zmanjšajo njihovo absorpcijo. Med najbolj pogostimi so dvovalentni kalcijevi ioni, prisotni v mleku in mlečnih izdelkih, pa tudi drugi večvalentni kationi (na primer železovi), ki lahko klinično signifikantno zmanjšajo absorpcijo nekaterih pogosto uporabljanih zdravilnih učinkovin (19). V tovrstne interakcije lahko vstopajo številne učinkovine, na primer tetraciklinske in fluorokinolonske protibakterijske učinkovine, kot so tetraciklin, ciprofloksacin, norfloksacin, idr. (5, 19).

• Adsorpcija zdravilnih učinkovin na komponente hrane

V določenih primerih se lahko zdravilne učinkovine adsorbirajo na nekatere komponente hrane, npr. na netopne vlaknine. Če se z njih ne sprostijo na mestih, koder je še mogoča njihova absorpcija, pomeni, da se bodo neabsorbirane izločile z blatom.

2.1.2. Spremembe v gibanju prebavne cevi in prehodih vzdolž prebavnega trakta

Po zaužitju hrane se močno spremeni gibanje muskulature prebavnega trakta z namenom učinkovite predelave in prebave hrane. Še posebej izrazita je razlika v gibanju muskulature želodca v stanju na tešče in po zaužitju hrane. Gre za spremembo frekvence in intenzitete kontrakcij, ki so stalne in enakomerno močne vse dokler je hrana v želodcu, za razliko od ciklusov tipičnih vzorcev gibanja, ki se odvijajo v praznem želodcu (10). Posledično je farmacevtska oblika v želodcu s hrano izpostavljena drugačnim mehanskim vplivom in se v njem zadržuje dlje časa. V splošnem velja, da hrana močno podaljša zadrževanje trdnih farmacevtskih oblik v želodcu, tako enoenotnih, kot tudi večenotnih (7, 20-22). Poleg tega pa se je potrebno zavedati, da so tudi z vidika sestave medijev in njihovih volumnov pogoji v želodcu, katerim je oblika ta čas izpostavljena, precej drugačni, kot v stanju na tešče. Vpliv hrane na prehode farmacevtskih oblik je manj izrazit v nadaljevanju prebavnega trakta; časi prehodov skozi tanko črevo se namreč pri aplikaciji farmacevtske oblike po obroku le malo razlikujejo od časov prehodov skozi tanko črevo ob aplikaciji na tešče (23). Prehod vsebine, torej tudi farmacevtske oblike, iz distalnega dela tankega črevesa v kolon pa se pospeši, če takrat, ko se farmacevtska oblika nahaja v tankem črevesu, zaužijemo naslednji obrok (24, 25).

2.1.3. Vpliv na predsistemski metabolizem

Nekatere vrste hrane vsebujejo substance, ki lahko inhibirajo ali inducirajo metabolične encime. Če hkrati jemljemo zdravilne učinkovine, ki so substrati teh encimov, pride do spremembe v obsegu njihovega metabolizma in posledično do spremembe obsega absorpcije zdravilnih učinkovin. Če hrana vsebuje inhibitorje encima, ki metabolizira učinkovino, se obseg absorpcije učinkovine poveča, če vsebuje induktorje encima, se obseg absorpcije učinkovine zmanjša, je pa pri indukciji potreben določen čas, da se ta polno izrazi. Vplivi na obseg absorpcije so lahko v številnih primerih inhibicije oz. indukcije zelo močni in klinično signifikantni. Do inhibicije ali indukcije encimov lahko pride že v epitelij-

skih celicah črevesja, če pa se inhibitorji ali induktorji absorbirajo, pa vplivajo na encime tudi v jetrih, kar pomeni, da lahko v tem primeru pride do vpliva na metabolizem tudi na sistemskem nivoju (4). Interakcije, ki spadajo v to skupino, pogosto povzroča grenivkin sok, katerega komponente inhibirajo citokrom P450 3A4, s čimer se zmanjša metabolizem ter s tem povišajo plazemske koncentracije številnih učinkovin, ki so substrati tega encima, kot na primer, nekateri statini, nekateri kalcijevi antagonisti, idr. (3, 26, 27).

2.1.4. Vpliv na aktivni transport

Nekateri razgradni produkti hranil se absorbirajo iz črevesa z aktivnim transportom. V kolikor vsebujejo molekule zdravilnih učinkovin ustrezne strukturne elemente, lahko prehajajo celične membrane s pomočjo istih prenašalcev. Tako lahko prihaja med učinkovino in razgrajenimi komponentami hrane do tekmovanja za ista vezavna mesta na prenašalnih proteinih, kar lahko vpliva na absorpcijo učinkovin, apliciranih skupaj s hrano (2, 4).

Poznane so tudi interakcije hrane, oz. konkretno komponent grenivkinega soka z ekskretornim prenašalcem P-glikoproteinom; primer učinkovine, pri kateri, ob hkratnem uživanju grenivke, predvidoma tudi ta interakcija vpliva na absorpcijo je ciklosporin (27).

2.1.5. Vpliv na pretok krvi v steni prebavnega trakta

Po zaužitju hrane se poveča pretok krvi v žilah, ki prekrvavljujejo prebavno cev, kar lahko vpliva tudi na bolj učinkovito odnašanje zdravilnih učinkovin, ki so že prešle lipofilne bariere epitelijskih celic črevesne sluznice. Za propranolol je bilo tako ugotovljeno, da povečan pretok krvi predvidoma vpliva na obseg interakcij s hrano, ki pa primarno potečejo na nivoju predsistemskega metabolizma in so odvisne tudi od hitrosti sproščanja iz farmacevtske oblike (28).

2.2. VPLIV HRANE NA SISTEMSKE BIOFARMACEVTSKE PROCESE

Hrana lahko vpliva na biofarmacevtske procese tudi na sistemskem nivoju, torej na sistemski metabolizem, na porazdelitev in na izločanje, v primeru, ko vsebuje specifične substance, ki se absorbirajo in vstopajo v interakcije z zdravilno učinkovino v navedenih procesih. Kot primer je bila že navedena možnost sistemske absorpcije encimskih induktorjev ali inhibitorjev, ki so prisotni v nekaterih vrstah hrane. Drug manj specifičen primer je sprememba pH urina zaradi uživanja nekaterih vrst hrane, ter s tem vpliv na ionizacijo učinkovin in s tem na nekatere procese, ki potekajo tekom izločanja določenih zdravilnih učinkovin skozi ledvici, in podobno. Tako, kot pri drugih mehanizmih, so lahko tudi tu posledice klinično pomembne in resne, so pa vplivi hrane na sistemske biofarmacevtske procese manj pogosti, kot vplivi na predsistemskem nivoju (2).

3 SKLEP

Hrana lahko vstopa v različne interakcije z zdravili. Te interakcije so lahko zelo specifične, če se zgodijo na nivoju mehanizma delovanja zdravilnih učinkovin – to so farmakodinamske interakcije, do katerih lahko pride, kadar hrana vsebuje specifične substance, ki se absorbirajo in vstopajo v te interakcije s konkretno učinkovino. Nekatere druge vrste interakcij, ki spadajo med farmakokinetične, so manj specifične in potekajo na nivoju inhibicije ali indukcije metaboličnih encimov, na nivoju aktivnega transporta in podobno. Tovrstnim interakcijam, na primer, zapadejo vse zdravilne učinkovine, ki so substrati nekega encima, katerega inhibira ali inducira neka komponenta hrane. V interakcije s hrano lahko vstopajo tudi vse učinkovine, ki tvorijo neabsorbirajoče komplekse ali netopne soli z večvalentnimi kationi, ki se nahajajo v hrani. Veliko število interakcij med hrano in zdravili pa ima tudi popolnoma nespecifične mehanizme, saj hrana močno spremeni pogoje v prebavnem traktu, tako s fizikalno-kemijskega, kot tudi mehanskega vidika, in preko tega lahko vpliva na vse s hrano aplicirane farmacevtske oblike, ki so občutljive na spremembe teh pogojev.

Z vidika bolnika, ki je vzel neko zdravilo, so pomembne predvsem klinično izražene interakcije, ki se lahko pogosto pojavijo v vseh opisanih skupinah interakcij, in pri katerih je potrebno izvesti določene ukrepe, da jih preprečimo. Še vedno pa obstaja veliko zdravil, ki ne vstopajo v interakcije s hrano in jih lahko jemljemo s hrano ali brez. Ali se bodo interakcije, še posebej klinično pomembne, pri določenem zdravilu pojavile ali ne in s kakšno hrano, lahko sicer z določeno verjetnostjo predvidimo na osnovi opisanih mehanizmov in z *in vitro* vrednotenji, bistveno večjo težo pa imajo podatki, pridobljeni v pogojih in situacijah, ko so ljudje zaužili zdravilo hkrati s hrano oz. z določeno vrsto hrane. In če je za neko zdravilo predpisan režim odmerjanja glede na uživanje hrane in / ali ustrezni ukrepi v zvezi z določenimi vrstami hrane, moramo to obvezno upoštevati, saj lahko

le na ta način zagotovimo ustrezen terapevtski učinek in se izognemo, včasih lahko tudi zelo hudim, neželenim učinkom.

4 LITERATURA

1. *Bogataj M. Medsebojno delovanj hrane in zdravil. Dietetikus. 2002;VII(2):2-5.*
2. *Boullata JI, Armenti VT, editors. Handbook of drug-nutrient interactions – second edition. New York: Humana Press; 2010.*
3. *Ötles S, Senturk A. Food and drug interactions: a general review. Acta Sci Pol Technol Aliment. 2014;13(1):89-102.*
4. *Custodio JM, Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. Adv Drug Deliv Rev. 2008;60(6):717-33.*
5. *Abuhelwa AY, Williams DB, Upton RN, Foster DJ. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. Eur J Pharm Biopharm. 2017;112:234-48.*
6. *Koziolek M, Grimm M, Schneider F, Jedamzik P, Sager M, Kühn JP, et al. Navigating the human gastrointestinal tract for oral drug delivery: Uncharted waters and new frontiers. Adv Drug Deliv Rev. 2016;101:75-88.*
7. *Varum FJ, Hatton GB, Basit AW. Food, physiology and drug delivery. Int J Pharm. 2013;457(2):446-60.*
8. *Mudie DM, Amidon GL, Amidon GE. Physiological parameters for oral delivery and in vitro testing. Mol Pharm. 2010;7(5):1388-405.*
9. *Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, Ejima A, Sekine N, Kitamura M, et al. Gastric acidity dependent bioavailability of cinnarizine from two commercial capsules in healthy volunteers. Int J Pharm. 1986;29(2):113-20.*
10. *Van Den Abeele J, Rubbens J, Brouwers J, Augustijns P. The dynamic gastric environment and its impact on drug and formulation behaviour. Eur J Pharm Sci. 2017;96:207-31.*
11. *Pao LH, Zhou SY, Cook C, Kararli T, Kirchhoff C, Truelove J, et al. Reduced systemic availability of an antiarrhythmic drug, bidisomide, with meal co-administration: relationship with region-dependent intestinal absorption. Pharm Res. 1998;15(2):221-7.*
12. *Abrahamsson B, Roos K, Sjögren J. Investigation of prandial effects on hydrophilic matrix tablets. Drug Dev Ind Pharm. 1999;25(6):765-71.*
13. *Weitschies W, Wedemeyer RS, Kosch O, Fach K, Nagel S, Söderlind E, et al. Impact of the intragastric location of extended release tablets on food interactions. J Control Release. 2005;108(2-3):375-85.*
14. *Abuhelwa AY, Foster DJ, Upton RN. A quantitative review and meta-models of the variability and factors affecting oral drug absorption-part I: gastrointestinal pH. AAPS J. 2016;18(5):1309-21.*
15. *McConnell EL, Fadda HM, Basit AW. Gut instincts: explorations in intestinal physiology and drug delivery. Int J Pharm. 2008;364(2):213-26.*
16. *Bergström CA, Holm R, Jørgensen SA, Andersson SB, Artursson P, Beato S, et al. Early pharmaceutical profiling to predict oral drug absorption: current status and unmet needs. Eur J Pharm Sci. 2014;57:173-99.*
17. *Lindholm A, Henricsson S, Dahlqvist R. The effect of food and bile acid administration on the relative bioavailability of cyclosporin. Br J Clin Pharmacol. 1990;29(5):541-8.*
18. *Barnwell SG, Laudanski T, Dwyer M, Story MJ, Guard P, Cole S, et al. Reduced bioavailability of atenolol in man: the role of bile acids. Int J Pharm. 1993;89(3):245-50.*
19. *Fleisher D, Li C, Zhou Y, Pao LH, Karim A. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. Clinical implications. Clin Pharmacokinet. 1999;36(3):233-54.*
20. *Locatelli I, Mrhar A, Bogataj M. Gastric emptying of pellets under fasting conditions: a mathematical model. Pharm Res. 2009;26(7):1607-17.*
21. *Locatelli I, Nagelj Kovačič N, Mrhar A, Bogataj M. Gastric emptying of non-disintegrating solid drug delivery systems in fasted state: relevance to drug dissolution. Expert Opin Drug Deliv. 2010;7(8):967-76.*
22. *Bürmen B, Locatelli I, Bürmen A, Bogataj M, Mrhar A. Mathematical modeling of individual gastric emptying of pellets in the fed state. J Drug Del Sci Tech. 2014;24(4):418-24.*
23. *Abuhelwa AY, Foster DJ, Upton RN. A quantitative review and meta-models of the variability and factors affecting oral drug absorption-part II: gastrointestinal transit time. AAPS J. 2016;18(5):1322-33.*
24. *Wilson CG. The transit of dosage forms through the colon. Int J Pharm. 2010;395(1-2):17-25.*
25. *Pišlar M, Brelih H, Mrhar A, Bogataj M. Analysis of small intestinal transit and colon arrival times of non-disintegrating tablets administered in the fasted state. Eur J Pharm Sci. 2015;75:131-41.*
26. *Harris RZ, Jang GR, Tsunoda S. Dietary effects on drug metabolism and transport. Clin Pharmacokinet. 2003;42(13):1071-88.*
27. *Kane GC, Lipsky JJ. Drug–Grapefruit Juice Interactions. Mayo Clin Proc. 2000;75(9):933-42.*
28. *Liedholm H, Melander A. Concomitant food intake can increase the bioavailability of propranolol by transient inhibition of its presystemic primary conjugation. Clin Pharmacol Ther. 1986;40(1):29-36.*

ALKOHOL IN ZDRAVILA

ALCOHOL AND MEDICINES

AVTOR / AUTHOR:
Prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.

Katedra za farmacevtsko kemijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: lucija.peterlin@ffa.uni-lj.si

ALI STE VEDELI?

- Pri sočasni uporabi alkoholnih pijač in zdravil lahko pride do štirih tipov farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij med etanolom in učinkovinami.
- Glede na pogostost pitja alkoholnih pijač, etanol lahko poveča ali zmanjša učinek številnih učinkovin.
- Starostniki (nad 65 let) so bolj dovzetni za neželene učinke interakcij med etanolom in učinkovinami.
- Glede na različne vrste zapletenih interakcij med etanolom in številnimi učinkovinami je težko priporočiti varno količino zaužitega alkohola ob sočasnem jemanju različnih zdravil.

1 UVOD

Pivske navade Slovencev so dobro poznane. Etanol je ena najbolj uporabljenih psihotropnih snovi na svetu in ima visok potencial za zlorabo. Slovenija je po porabi alkohola in zdravstvenih posledicah zaradi škodljive rabe alkohola nad povprečjem Evropske unije (EU). Po podatkih Svetovne

POVZETEK

Etanol je ena najbolj uporabljenih legalnih psihoaktivnih snovi z visokim potencialom za zlorabo. Pri hkratnem uživanju alkohola in zdravil lahko pride do medsebojnega delovanja (interakcij) med etanolom in učinkovinami. Starostniki pogosteje hkrati uživajo alkohol in zdravila, zato je tveganje za neželene učinke pri njih veliko. Pri hkratnem uživanju etanola in zdravil lahko pride do farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih interakcij. Pri farmakokinetičnih interakcijah etanol neposredno vpliva na normalno presnovo učinkovine in na njeno koncentracijo v krvi. Farmakodinamične interakcije pa se nanašajo predvsem na seštevanje zaviralnih učinkov etanola in učinkovin na osrednji živčni sistem, zato obstaja nevarnost prekomerne sedacije pri učinkovinah, ki zaviralno delujejo na osrednje živčevje. V realnosti so interakcije med etanolom in učinkovinami pogosto kompleksne, saj smo lahko hkrati izpostavljeni etanolu ter več učinkovinam in drugim snovem. V preglednem članku smo se osredotočili na predstavitev delovanja etanola na organizem ter na znanstveno razlago znanih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij med etanolom in učinkovinami.

KLJUČNE BESEDE:

alkohol, etanol, kombinacije, zdravila, interakcije

ABSTRACT

Ethanol is one of the most widely used legal psychoactive substances with high potential for abuse. Interactions between ethanol and drugs may occur with the concurrent use of ethanol and medicinal products. Elderly frequently use ethanol and prescription drugs concurrently, therefore the risk for side effects is higher. Concomitant use of ethanol and drugs may result in pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions. Pharmacokinetic interactions occur, when ethanol directly affects the normal metabolism of the drug and its concentration in the blood. Pharmacodynamic interactions are primarily the result of additive effects of ethanol and drugs on the central nervous system. Therefore, there is a risk of excessive sedation when using drugs that act depressive on the central nervous system. In reality, interactions between ethanol and drugs are often complex, as people may be ex-

posed to more than two psychotropic substances at the same time. In this review, we focused primarily on action of the ethanol on organism and on providing a better insight into the mechanisms underlying the known pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol.

KEY WORDS:
alcohol, ethanol, combinations, drugs, interactions

zdravstvene organizacije se Slovenija po skupni registrirani in neregistrirani porabi alkohola na prebivalca uvršča na peto mesto med državami članicami EU. Na vsakih 10 prebivalcev, 2 abstinirata, 7 jih uživa alkohol v mejah manj tveganega pitja alkohola in 1 uživa alkohol prekomerno. To pomeni, da 150.000 prebivalcev v Sloveniji prekomerno uživa etanol, moški trikrat bolj pogosto v primerjavi z ženskami. 47% prebivalcev se vsaj enkrat letno visoko tvegano opije (1).

Relativno manj tvegano pitje alkoholnih pijač pomeni ne več kot ena enota na dan (1 dcl 12% vina, 2.5 dcl 5% piva ali 0.3 dcl 40% žgane pijače) za zdrave odrasle ženske, ki niso noseče ali ne dojijo ter zdrave osebe starejše od 65 let, ter ne več kot 2 enoti na dan za zdrave moške ali ob eni pivski epizodi ne več kot 3 enote. Ena standardna enota je v Sloveniji (po zgledu Evrope) definirana kot količina alkoholne pijače, ki vsebuje približno 10 gramov čistega etanola (1).

Etanol je majhna vodotopna molekula z vreliščem pri 78 ˚C, je neioniziran pri fizioloških pogojih, zelo dobro prehaja biološke membrane vključno s krvno možgansko bariero ter se zanemarljivo malo veže na plazemske beljakovine. Kljub zelo enostavni kemijski strukturi, ima zelo kompleksno farmakokinetiko in farmakodinamiko. Ne glede na to, da obstaja zelo veliko znanstvenih člankov, ki pokrivajo različne aspekte delovanja etanola na človeški organizem, je o njegovem delovanju še vedno veliko neznanega.

2 TIPI INTERAKCIJ MED ETANOLOM IN UČINKOVINAMI

Pri **hkratnem uživanju alkohola in zdravil** lahko pride do medsebojnega delovanja (**interakcij**) med etanolom in učinkovinami (2). Pride lahko do farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih interakcij (Preglednica 1). Pri farmakokinetičnih interakcijah etanol vpliva na metabolizem učinkovin v jetrih ali obratno, medtem ko pri farmakodinamičnih interakcijah etanol ojača delovanje učinkovin, predvsem tistih, ki zaviralno delujejo na osrednji živčni sistem (CŽS) (3,4). Prav tako kot lahko etanol vpliva na metabolizem učinkovin, lahko tudi učinkovine vplivajo na metabolizem in posledično razpoložljivost etanola v krvi. To pomeni, da lahko uporaba zdravil zveča ali zmanjša koncentracijo etanola v krvi (Blood Alcohol Concentration, BAC) in s tem vpliva na učinke etanola na organizem. Učinki intoksikacije z etanolom na vedenje in motorične funkcije so zlahka opazni, medtem ko interakcije med etanolom in učinkovinami sprva niso opazne, ko pa se simptomi pojavijo, so lahko neželeni učinki hudi. Interakcije med etanolom in zdravili na recept naj bi bile razlog za kar 25% vseh obravnav zastrupitev v urgentnih ambulantah. To ni presenetljivo glede na dejstvo, kako razširjena sta uporaba alkoholnih pijač ter različnih zdravil na recept. Interakcije so pogosto kompleksne, saj so lahko osebe istočasno izpostavljene več kot samo dvema psihotropnima snovema (4).

Večina študij, ki proučujejo interakcije sočasne uporabe etanola in učinkovin, je osredotočenih na kronično pite večjih količin etanola. Manj je znanega o vplivih zmernega uživanja alkoholnih pijač na interakcije med etanolom in učinkovinami. Vrednotenje interakcij učinkovin z etanolom je zahtevno, saj se pri kronični uporabi etanola lahko kažejo znaki blage ciroze na jetrni metabolizem učinkovin in ne učinki samega etanola na metabolizem učinkovin. Študije farmakodinamičnih interakcij med etanolom in učinkovinami so omejene, zato so za boljše razumevanje klinične pomembnosti teh interakcij potrebne dodatne študije (4).

3 MEHANIZEM DELOVANJA ETANOLA NA ORGANIZEM

Etanol ima za tako enostavno in majhno molekulo kompleksno farmakologijo. Od odmerka odvisno zaviralno deluje na številne funkcije v **CŽS**. Klinični znaki so v razponu od blagega anksiolitičnega učinka, dezinhibicije vedenja, do sedacije in respiratorne depresije. Učinki so odvisni od odmerka in številnih drugih faktorjev (starost, dieta, kombinacije z drugimi učinkovinami, itd.). Etanol zavira prenos signala med živčnimi celicami in vpliva na številne ekscitatorne in inhibitorne prenašalne sisteme v možganih vključno z acetilholinskimi, GABA-A, serotoninskimi, dopaminskimi in glutamatnimi receptorji. Pretežno ojača zaviralno delo-

Preglednica 1: Štirje tipi interakcij med etanolom in učinkovinami.
Table 1: Four types of interactions between ethanol and drugs.

Tip interakcije	Opis interakcije
Farmakokinetična interakcija	Etanol neposredno vpliva na normalen metabolizem učinkovine in na količino učinkovine v krvi. Pri občasnem uživanju etanola se lahko količina učinkovine v krvi prekomerno poveča zaradi počasnejšega izločanja iz telesa. Etanol lahko zavira metabolizem učinkovine, če oba tekmujeta za ista vezavna mesta na encimih. Ta tip interakcije lahko poveča koncentracijo učinkovine na mestu delovanja in poveča tveganje za neželene učinke predvsem pri občasni istočasni uporabi etanola in zdravil.
Farmakokinetična interakcija	Nasprotno, kronično uživanje etanola poveča aktivnosti metaboličnih encimov (indukcija), zato se učinkovine hitreje presnovijo in izločijo, njihova učinkovitost pa je zmanjšana. Učinki indukcije so lahko prisotni še daljši čas po prenehanju uporabe etanola.
Farmakokinetična interakcija	Predvsem pri kronični uporabi etanola, lahko pride do indukcije metaboličnih encimov (predvsem CYP2E1), ki v procesu metabolizma učinkovin tvorijo reaktivne metabolite, ki lahko poškodujejo jetra ali druge organe (primer je paracetamol).
Farmakodinamična interakcija	Druga vrsta interakcij se nanaša predvsem na seštevanje učinkov etanola in učinkovin. Pri tem tipu interakcij etanol spremeni učinek učinkovin, ne da bi se pri tem spremenila njihova koncentracija v krvi (običajno gre za aditivni učinek). Etanol lahko ojača zaviralno delovanje učinkovin na CŽS (opioidi, antipsihotiki, triciklični antidepresivi, antihistaminiki). Pri tem obstaja nevarnost prekomerne sedacije pri učinkovinah, ki zaviralno delujejo na osrednje živčevje.

vanje GABA nevronov ali pa zavira sproščanje ekscitatornih prenašalcev kot je glutamat v sinaptično špranjo. Njegovo delovanje je v mnogih pogledih podobno delovanju hlapnih anestetikov kot sta kloroform in eter, saj poveča neurejenost in fluidnost membran živčnih celic. Podobno kot benzodiazepini, čeprav manj specifično, ojača zaviralno delovanje GABA na GABA-A kloridnih ionskih kanalih, kar je razlog za aditivne učinke benzodiazepinov in etanola pri sočasni uporabi. To je tudi razlog, da se antagonist benzodiazepinov, flumazenil, uporablja za zdravljenje odvisnosti od alkohola (5,6,7).

Etanol vpliva tudi na **periferne organe** kot so kardiovaskularni sistem, pljuča, ledvica ter endokrini sistem. Učinki etanola na kardiovaskularni sistem so kompleksni. Blaga vazodilatacija koronarnih arterij se lahko pojavi v urah po zaužitju etanola, medtem ko je redna uporaba visokih odmerkov povezana s stalnim povečanjem sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. Pri visokih odmerkih etanola pride do podaljšanja QT intervala. Ostali znaki so lahko tudi supraventrikularna tahiaritmija, atrijska fibrilacija in kardiomiopatija. To pomeni, da obstajajo potencialne **interakcije med etanolom in učinkovinami, ki vplivajo na prevodnost v srcu** kot so triciklični antidepresivi in blokatorji napetostno odvisnih natrijevih kanalov (5).

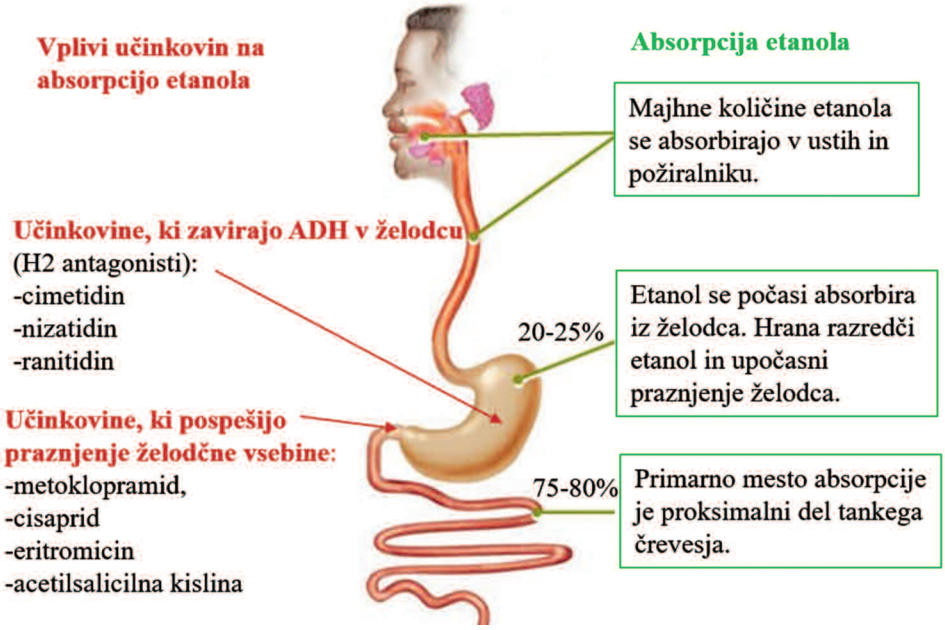
Etanol lahko povzroči smrt zaradi kombinacije respiratorne, možganske in kardiovaskularne depresije (običajno pri BAC > 0.4%, znani so tudi smrtni primeri pri BAC približno 0.2%, predvsem pri osebah z oslabljeno kardio-respiratorno funkcijo ali pa v primeru aspiracije). **Kombiniranje etanola z ostalimi učinkovinami, ki zaviralno delujejo na CŽS**, kot so benzodiazepini, ostali hipnotiki, antidepresivi, antihistaminiki, antipsihotiki in opioidi, lahko povzroči povečano sedacijo in/ali respiratorno depresijo (Preglednica 4) (5).

Pri kronični uporabi etanola se poleg **farmakokinetične razvije tudi farmakodinamična toleranca** na učinke etanola. Farmakokinetična toleranca se kaže v zvečani sposobnosti izločanja etanola (hitrost se poveča iz povprečno 0.012-0.015% (BAC)/h na 0.02-0.03% (BAC)/h) zaradi indukcije mikrosomalnih etanolnih oksidacijskih sistemov (MEOS) ter izboljšane regeneracije NADH. Za vzdrževanje stalne koncentracije etanola v krvi (BAC) so zato potrebni višji odmerki etanola. Farmakodinamična toleranca se kaže v večjih odmerkih, ki so potrebni predvsem za vizualno prepoznavanje intoksikacije z etanolom. Simptomi **odtegnitvenega sindroma** pri osebah odvisnih od etanola vključujejo povečano anksioznost, razdražljivost, tremor, nespečnost, vročino, potenje, neorientiranost, halucinacije, konvulzije in delirij (5).

4 KAJ JE DOBRO VEDETI O FARMAKOKINETIKI ETANOLA

4.1 ABSORPCIJA

Etanol se absorbira iz različnih delov gastrointestinalnega trakta izključno s pasivno difuzijo (Slika 1). Koncentracijski gradient je najpomembnejša gonilna sila za absorpcijo etanola. Del peroralno zaužitega etanola se ne absorbira, ker se že v želodcu oksidira z alkoholno dehidrogenazo (ADH). Absorpcija etanola iz duodenuma je veliko hitrejša kot iz želodca, zato je **hitrost praznjenja želodca** pomemben dejavnik, ki vpliva na hitrost absorpcije peroralno zaužitega etanola (Slika 1). Pod optimalnimi pogoji se 80-90% zaužitega etanola absorbira v kri v eni uri po zaužitju (12, 13). Poleg hitrosti praznjenje želodca, **hitrost absorpcije etanola poveča** tudi uporaba etanola na prazen želodec brez hrane in mešanic z glukozo ter prisotnost ogljikovega dioksida (peneča vina). Predpostavljajo, da sproščeni ogljikov dioksid poveča napetost želodca ter s tem njegovo hitrejše praznjenje. Hitrost in obseg absorpcije etanola se zmanjšata v prisotnosti **hrane** zaužite pred ali med uživanjem etanola, ker hrana upočasni praznjenje želodčne vsebine zaradi presnove. Pri uživanju alkoholnih pijač skupaj s hrano, je hitrost s katero pride etanol do duodenuma, torej do primarnega mesta absorpcije, zmanjšana v primerjavi z zaužitjem alkoholnih pijač na prazen želodec. Posledično so koncentracije etanola v portalni veni manjše, kar zmanjša možnost nasičenja metaboličnih encimov v jetrih. To omogoča učinkovitejši metabolizem prvega prehoda skozi jetra in nižje koncentracijah etanola v krvi. Maksimalne plazemske koncentracije etanola (C_{max}) se lahko prepolovijo ob standardnem obroku. Ta učinek je odvisen tudi od tipa hrane. Hrana bogata z ogljikovimi hidrati ima večji učinek kot hrana bogata z maščobami. Na prazen želodec se maksimalne



Slika 1: Mesta absorpcije etanola iz prebavnega trakta ter vpliv učinkovin na absorpcijo etanola.
Figure 1: Sites of ethanol metabolism in the gastrointestinal tract and influence of drugs on ethanol absorption.

plazemske koncentracije etanola v krvi dosežejo pol ure po zaužitju, prisotna hrana pa lahko podaljša čas nastopa maksimalnih plazemskih koncentracij etanola (t_{max}) za 2-6 ur (5, 12, 13).

Prav tako **uživanje visokih odmerkov etanola v relativno kratkem času** (več kot 4 enote v eni uri) zakasni t_{max}. Hitrost absorpcije je omejena in zato je potreben daljši čas, da se absorbira vsa zaužita količina etanola. Biološka uporabnost etanola (manj kot 4 enote v eni uri) je približno 80%, to pomeni, da 80% zaužitega etanola doseže krvni obtok. Biološka uporabnost se zveča z zvečano količino zaužitega etanola in doseže skoraj 100% pri visokih odmerkih, saj je pri visoki odmerkih etanola predsistemski metabolizem zanemarljiv.

Učinkovine, ki povečajo hitrost absorpcije etanola iz prebavnega trakta so prikazane na sliki 1. Učinkovine, ki povečajo hitrost praznjenja želodca (metoklopramid, cisaprid, acetilsalicilna kislina in eritromicin), lahko zmerno povečajo koncentracijo etanola v krvi. Potrebno je opozoriti paciente na možne ojačane učinke etanola pri sočasni uporabi s temi učinkovinami. Antagonisti H2 receptorjev (cimetidin, cisaprid, ranitidin) zavirajo ADH v želodcu in na ta način zmanjšajo predsistemski metabolizem etanola ter povečajo hitrost praznjenja želodčne vsebine. To vodi v višje koncentracije etanola v krvi kot bi pričakovali glede na odmerek etanola (12, 13, 14).

4.2 PORAZDELITEV ETANOLA

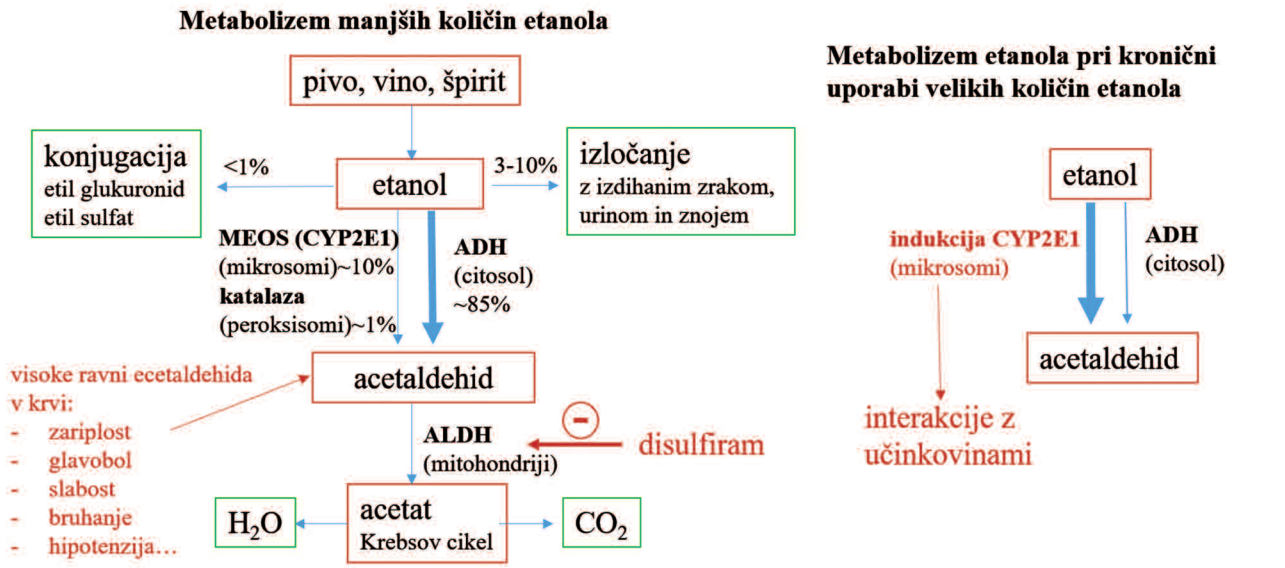
Etanol se v telesu hitro porazdeli v telesne tekočine (0.5-0.7 L/kg) in se ne veže na plazemske beljakovine. Porazdelitev je odvisna od hitrosti pitja, vnosa hrane, spola, telesne mase in količine vode v telesu. Etanol se iz krvi porazdeli v vse tkiva in tekočine glede na njihovo vsebnost vode. Porazdeli se v tkiva z večjo vsebnostjo vode in prekrvavitvijo (možgani, skeletne mišice). **Ženske** imajo v povprečju v primerjavi z moškimi višje plazemske koncentracije etanola (manjši volumen porazdelitve etanola), zaradi običajno manjše telesne teže, manjšega volumna krvi, večje vsebnosti maščobnega tkiva (26%, moški imajo 18% maščobnega tkiva) ter manjšega predsistemskega metabolizma z želodčnimi ADH. Prav tako imajo **starostniki** v povprečju večjo vsebnost maščobnega tkiva kot mladi odrasli ljudje. To pomeni, da je porazdelitev etanola v telesu odvisna od spola in starosti. Potencialne višje koncentracije etanola v krvi pri ženskah in starostnikih lahko povečajo tveganje za interakcije med etanolom in učinkovinami (5, 10-12).

4.3 METABOLIZEM IN IZLOČANJE ETANOLA

Etanol se večinoma metabolizem v jetrih in sledi kinetiki ničelnega reda. Pri občasnih uživalcih etanola je povprečna hitrost izločanja etanola med 8-12 mL absolutnega etanola/h ali 0.015% (BAC)/h. Metabolizem etanola se zasiti pri koncentraciji etanola v krvi nad 20 mg/100 mL (ali 0.02% (BAC) oz. dveh enotah pijače) in nad to koncentracijo je hitrost metabolizma neodvisna od koncentracije etanola v krvi. Pri mnogih posameznikih je ničelni red izločanja etanola v območju med 10-20 mg/100 mL/h (ali eno pivo na uro). Pri alkoholikih je običajno hitrost izločanja večja (do 25-30 mg/100 mL/h), zaradi indukcije metaboličnih encimov (12, 15).

Manj kot 10% etanola se izloča v nespremenjeni obliki z urinom, izdihanim zrakom (2000:1) ter znojenjem. Preostalih približno 85% se metabolizira v jetrih z oksidacijo z **alkohol dehidrogenazo** (ADH), ki pretvarja etanol v acetaldehid, ki se nato pri fizioloških pogojih metabolizira z **aldehid dehidrogenazo** (ALDH) v acetat (Slika 2). ADH predstavljajo veliko družino cink vsebujočih citosolnih encimov, ki se nahajajo pretežno v jetrih in se hitro zasitijo. Tako ADH kot ALDH vsebujeta kofaktor nikotinamid adenin dinukleotid (NAD), ki mora biti za normalno delovanje obeh encimov prisoten v zadostnih količinah. Etanol se lahko oksidira tudi s **katalazo**, katere kofaktor je vodikov peroksid, ki pa se nahaja v tako nizkih koncentracijah, da k metabolizmu etanola ne prispeva pomembno (10-13, 15). Etanol se oksidira tudi s **citokromom CYP2E1**, ki je inducibilen še zlasti pri redni uporabi visokih odmerkov etanola (alkoholiki). Predvidevajo, da je prispevek metabolizma s CYP2E1 pri nižjih koncentracijah etanola v krvi 10-20%. V primeru, da so koncentracije etanola višje od 0.08% (BAC), se prispevek CYP2E1 k metabolizmu etanola zviša nad 50%. Če pride do indukcije mikrosomalnih encimov, npr. pri kroničnih uporabnikih v primerjavi z občasnimi uživalci etanola, ta sistem pomembno vpliva na metabolizem etanola in učinkovin (interakcije etanol-učinkovine). Alkoholiki izločajo etanol z večjo hitrostjo kot občasni uživalci etanola (0.030% (BAC)/h v primerjavi z 0.015% (BAC)/h), vendar obstajajo tudi alkoholiki, ki imajo enako hitrost izločanja kot občasni uživalci alkoholnih pijač. Nekateri posamezniki, imajo za 40% povečano sposobnost metabolizma etanola tudi po eni enoti alkoholne pijače, kar pri teh ljudeh predstavlja zaščitni faktor pred razvojem znakov alkoholizma (5, 12).

Etanol lahko vpliva na metabolizem učinkovin (farmakokinetične interakcije). Pri občasnem uživanju etanola se lahko količina učinkovine v krvi prekomerno poveča za-



Slika 2: Levo: oksidativne in neoksidativne poti metabolizma manjših količin zaužitega etanola in mesto delovanja disulfirama; Desno: metabolizem etanola pri kronični uporabi večjih količin etanola ter indukcija CYP2E1 (12-15).
Figure 2: Left: oxidative and nonoxidative metabolic pathways of low ethanol doses and site of disulfiram action. Right: metabolism of ethanol at chronic use of high ethanol doses and induction of CYP2E1 (12-15).

radi počasnejšega metabolizma učinkovine, zato se lahko poveča nevarnost pojava škodljivih neželenih učinkov zdravila. Pri kroničnem uživanju visokih odmerkov etanola (alkoholiki) se zaradi indukcije predvsem CYP2E1 poveča metabolizem nekaterih učinkovin, lahko pa se učinkovine metabolizirajo v reaktivne metabolite, kar se kaže v povečani toksičnost določenih učinkovin pri alkoholikih (npr. paracetamol) (Slika 2).

5 PREGLED NAJPOGOSTEJŠIH INTERAKCIJ MED ETANOLOM IN UČINKOVINAMI

5.1 ZAVIRALCI ALDH

Disulfiram je zaviralec ALDH, ki presnavlja acetaldehid v acetat, kar vodi do povečanih koncentracij acetaldehida v krvi in tkivih (Slika 2) (16). Disulfiram lahko poveča koncentracije **acetaldehida** v krvi za 5-10 krat v primerjavi s presnovo enake količine etanola brez souporabe disulfirama. Pet do deset minut po zaužitju etanola oseba občuti simptome podobne 'hudemu mačku', ki lahko trajajo od pol ure pa do nekaj ur. Zardi zaviranja ALDH pride do toksičnih koncentracij acetaldehida v krvi, kar povzroči izredno neprijetno reakcijo, zariplost, oteženo dihanje, kljuvajoč glavobol, mrazenje udov, slabost, bruhanje, motnje vida, zmedenost, pogostoma nastopijo tudi motnje krvnega obtoka, tahikardija in neprijetni občutki. Zaradi navedenih učinkov se disulfiram porablja za zdravljenje kroničnega alkoholizma. Disulfirama ne smemo zaužiti do 12 ur po zadnjem uživanju alkohola in učinki izzvenijo šele po približno dveh tednih. Številne učinkovine pri sočasni uporabi z etanolom povzročijo **disulfiramu podobno reakcijo** (disulfiramska reakcija). Pri teh kombinacijah je potrebno spremljati znake disulfiramske reakcije (Preglednica 3) (17, 18).
Zanimiva je ugotovitev, da pri nekaterih učinkovinah, ki povzročajo disulfiramsko reakcijo, mehanizem le-te ni vedno zaviranje encima ALDH. V *in vivo* študiji na podganah so ugotovili, da kloramfenikol in furazolidon zavirata ALDH, metronidazol ter kvinakrin pa ne, ter prav tako ne povečata koncentracije acetaldehida v krvi po aplikaciji etanola. Vse te učinkovine tudi zvišajo nivoje serotonina v možganih. Po teh ugotovitvah metronidazol ter kvinakrin ne povzročata tipične disulfiramske reakcije, ker ne zavirata ALDH v jetrih, niti ne zvišata koncentracije acetaldehida v krvi. Disulfiramska reakcija, ki jo povzročajo te učinkovine, ne glede na to ali zavirajo ALDH ali ne, je verjetno posledica 'serotoninskega sindroma' (17, 19).

Preglednica 3: Učinkovine, ki povzročajo disulfiramu podobno reakcijo (4, 8, 17).
Table 3: Drugs that cause ethanol intolerance or disulfiram-related reaction (4, 8, 17).

Skupine učinkovin	Predstavniki učinkovin
protibakterijske učinkovine	**metronidazol** (tudi vaginalni pripravki interagirajo z etanolom, izogibanje etanolu med terapijo in še en dan po zaključku terapije), **tinidazol** (strukturno podoben metronidazolu, izogibanje etanolu med terapijo in še tri dni po koncu terapije).
	sulfonamidi: **trimetoprim-sulfametoksazol**
	nekateri cefalosporini: **cefamandol**, **cefoperazon**, **cefmenoksim**, **cefotetan**, **moksalaktam**; vsi imajo v strukturi metiltetrazoltiolno skupino. Priporoča se izogibanje etanolu ob jemanju teh cefalosporinov in še 2-3 dni po koncu terapije.
	nitrofurantoin
	kloramfenikol
	furazolidon
antimalariki	**kvinakrin**
peroralni antidiabetiki	**klorpropamid**, **gliburid**, **tolazamid** in **tolbutamid** (sulfonilsečnine tekmujejo z acetaldehidom za vezavna mesta na ALDH).
protiglivične učinkovine	**griseofulvin** in **ketokonazol**
zdravila za srce in ožilje	**nitroglicerin** (aditivni učinki na vazodilatacijo, hipotenzija), **izosorbidijev dinitrat**
NSAID	**fenilbutazon**
protitumorne učinkovine	**prokarbazin**

5.2 FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE MED ETANOLOM IN UČINKOVINAMI, KI DELUJEJO NA CŽS

Preglednica 4: Farmakodinamične interakcije med etanolom in učinkovinami, ki delujejo na CŽS (3, 4, 5, 8, 9).
Table 4: Pharmacodynamics interactions between ethanol and drugs acting on central nervous system (3, 4, 5, 8, 9).

Učinkovine	Klinično pomembne interakcije z etanolom*
antihistaminiki (difenhidramin, klorfeniramin, itd.)	Etanol ojača zaviralne učinke antihistaminikov na CŽS (vrtoglavica, sedacija, zmanjšane motorične sposobnosti). Ta tip interakcije je bolj značilen za starostnike.
barbiturati (fenobarbital, pentobarbital, itd.)	Etanol ojača sedativne in hipnotične učinke barbituratov na CŽS. Kronična uporaba etanola poveča metabolizem barbituratov s CYP450, medtem ko pri akutni intoksikaciji pride do zmanjšanega metabolizma barbituratov (farmakokinetične interakcije).
benzodiazepini (alprazolam, klonazepam,lorazepa, diazepam, itd.)	Etanol ojača zaviralno delovanje benzodiazepinov na CŽS, poveča vrtoglavico, sedacijo in zmanjša motorične sposobnosti. Na splošno imajo benzodiazepini pri terapevtskih odmerkih (diazepam v koncentracijah med 0.1-0.7 mg/L v krvi) malo učinka na smrtne odmerke etanola v krvi. Benzodiazepini lahko znižajo smrtne odmerke etanola pri višjih odmerkih od terapevtskih. Pacienti z jetrno okvaro presnavljajo benzodiazepine počasneje kot ljudje z normalno jetrno funkcijo. Etanol lahko poveča absorpcijo diazepama in zmanjša njegov metabolizem v jetrih. Majhne količine alkoholnih pijač (enota na dan) še zlasti, če se uživajo skupaj s hrano, ne prispevajo bistveno k aditivnim učinkom na CŽS, razen če se zahteva pozornost (vožnja, upravljanje s stroji). Nekateri benzodiazepini (flurazepam, klonazepam), ki se uporabljajo zvečer in ponoči za sedacijo, so naslednje jutro še vedno prisotni v koncentracijah, ki lahko povzročajo interakcije z etanolom. Velja previdnost pri kombiniranju etanola in benzodiazepinov z ostalimi zdravili za zdravljenje duševnih motenj.

mišični relaksanti (karisoprodol, ciklobenzaprin)	Aditivni zaviralni učinki na CŽS (vrtoglavica, zmedenost, oslabljenost, težave pri presoji in mišljenju). Etanol oslabi fizične sposobnosti (upravljanje motornih vozil) in poveča sedacijo. Karisoprodol se metabolizira v meprobamat in v kombinaciji z etanolom povzroči opioidom podobne učinke ugodja, kar je lahko razlog za zlorabo te učinkovine.
opioidi (morfin, hidromorfon, fentanil, propoksifen, oksimorfon, meperidin)	Etanol ojača zaviralno delovanje opioidov na CŽS (vrtoglavica, sedacija, zmanjšane motorične sposobnosti, depresija dihanja). Etanol in opioidi lahko povečajo tveganje za respiratorno depresijo, komo in smrt še zlasti pri visokih odmerkih opioidov. Posebna previdnost velja pri uporabi formulacij s podaljšanim sproščanjem (hidromorfon, morfin, oksimorfon), saj pri kombiniranju z etanolom lahko pride do hitre sprostitve učinkovine in do prekomernih koncentracij opioidov v krvi. Kombinacije z etanolom povzročajo sedacijo, ki poslabša reakcijski čas in sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Etanol poveča biološko uporabnost propoksifena, zaradi zmanjšanega predsistemskega metabolizma (farmakokinetična interakcija). Pri terapiji z opioidi se pitje alkoholnih pijač odsvetuje.
opioid (metadon)	Prekomerna sedacija CŽS in motene psihomotorične sposobnosti. Znani primeri smrti zaradi respiratorne depresije. Akutna uporaba etanola lahko upočasni metabolizem metadona in poveča tveganje za neželene učinke metadona (farmakokinetična interakcija). Zaradi zelo dolge biološke razpolovne dobe metadona, je tveganje za nenamerne zastrupitve (prekomerne odmerke) ter za interakcije večje. Pri terapiji z metadonom se priporoča izogibanje uživanja etanola.
pomirjevala, uspavala (meprobamat, zolpidem, kloral hidrat, itd.)	Etanol ojača zaviralne učinke kot so zaspanost, dezorientiranost, zmedenost in zmanjša psihomotorične sposobnosti. Akutna intoksikacija z etanolom zavira metabolizem meprobamata, medtem ko pri kronični uporabi pride do indukcije jetrnih encimov in povečanega metabolizma. Priporoča se omejevanje sočasne uporabe alkoholnih pijač.
triciklični antidepresivi (amitriptilin, itd.)	Etanol poveča tveganje za sedacijo, vrtoglavico, zmedenost, težave pri koncentraciji in nenaden padec krvnega tlaka, motene psihomotorične sposobnosti, če oseba na hitro vstane (ortostatska hipotenzija). Akutna intoksikacija z etanolom lahko zavira predsistemski metabolizem tricikličnih antidepresivov, medtem ko lahko kronična uporaba velikih količin etanola stimulira jetrni metabolizen tricikličnih antidepresivov (farmakokinetične interakcije). Paciente je potrebno opozoriti na povečano depresijo CŽS, še zlasti v prvem tednu terapije. Amitriptilin in doksepin sta v kombinacijah z etanolom bolj sedativna.
antiepileptiki	Kombinacije z etanolom povzročajo zaspanost, vrtoglavico, težave pri koncentraciji in tveganje za epileptične napade.
antipsihotiki (fenotiazini: klorpromazin, flufenazin, proklorperazin)	Etanol povzroča aditivne zaviralne učinke na CŽS (poveča sedacijo, povzroča respiratorno depresijo, slabšo presojo, hipotenzijo, motene psihomotorične sposobnosti, poveča tveganje za padce in poškodbe). Povečano tveganje za ekstrapiramidalne simptome. Med terapijo se priporoča izogibanje etanolu in opozorilo pacientom na tveganje depresije CŽS ter slabše psihomotorične sposobnosti.
atipični antipsihotiki (kvetiapin, olanzapin, risperidon, itd.)	Povečana depresija CŽS in motene psihomotorične sposobnosti. Pri kombiniranju etanola in olanzapina lahko pride do ortostatske hipotenzije. Med terapijo se priporoča izogibanje prekomernemu pitju alkoholnih pijač (ne več kot ena ali dve enoti na dan).

** V tabeli so predstavljene večinoma farmakodinamične interakcije učinkovin z delovanjem na CŽS. V primerih, kjer gre tudi za farmakokinetične interakcije teh učinkovin je to navedeno v oklepaju.*

5.3 OSTALE POGOSTE INTERAKCIJE MED ETANOLOM IN UČINKOVINAMI

Preglednica 5: Ostale pogoste interakcije med etanolom in učinkovinami vključno z nasveti in priporočili za souporabo etanola (4, 8).
Table 5: Common ethanol-drugs interactions including precautions and recommendations for ethanol consumption (4, 8).

Učinkovine	Učinki in mehanizmi ter nasveti in priporočila
neopioidni analgetiki	
acetilsalicilna kislina, NSAID (ibuprufen, itd.)	Poškodbe mukozne bariere v želodcu (aditivni ali sinergistični učinek). Opozoriti bolnike na povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve pri kombinacijah z etanolom, še zlasti, če se jemljejo na prazen želodec. Ne priporoča se jemanja acetilsalicilne kisline 8-10 h po obsežnem uživanju alkoholnih pijač.
paracetamol	Alkoholiki so bolj občutljivi na s paracetamolom inducirano hepatotoksičnost. Opozoriti kronične uživalce etanola ali se izogibati jemanju večjih odmerkov paracetamola daljši čas (ne preseči 4 g/dan). Akutna intoksikacija z etanolom lahko zmanjša tvorbo toksičnih reaktivnih metabolitov pri sočasni uporabi paracetamola.
antidepresivi (glej tudi preglednico 2)	
duloksetin	Duloksetin lahko povzroči hepatotoksičnost, kombinacija z etanolom pa tveganje za hepatotoksičnost poveča. Opozoriti bolnike na povečano tveganje za hepatotoksičnost.
zaviralci MAO(fenelzin, izokarboksazid, tranilcipromin)	Huda hipotenzija v kombinacij s pijačami, ki vsebujejo tiramin. Nekatere pijače vsebujejo tiramin (nekatera rdeča vina, piva), katerega metabolizem je v prisotnosti zaviralcev MAO zmanjšan. Izogibanje etanolu oz. naj se raje uporabljajo pijače z nizko vsebnostjo tiramina (bela vina, vodka). Učinki neselektivnih zaviralcev MAO so lahko prisotni še dva tedna po prenehanju uporabe.
antidiabetiki (glej tudi preglednici 3 in 6)	
sulfonilsečnine	Pri klorpropamidu in teoretično tudi pri ostalih sulfonilsečninah se pojavi disulfiramska reakcija. Opozorilo pacientom naj ne uživajo etanola skupaj s sulfonilsečninami, če pride do zariplosti ali glavobola. Akutna intoksikacija z etanolom pri souporabi antidiabetikov lahko povzroči hudo hipoglikemijo. Izogibanje enkratnemu uživanju visokih količin etanola, da se prepreči hipoglikemija. Spremljanje hipoglikemije ob uživanju alkoholnih pijač. Etanol lahko podaljša učinek glipizida na raven glukoze v krvi, zaradi zapoznele absorpcije in izločanja. Kronična uporaba etanola lahko zmanjša biološko razpolovno dobo tolbutamida (zvečan metabolizem, zmanjšana absorpcija).
inzulin	Ojačano delovanje insulina na znižanje glukoze v krvi. Povečano sproščanje insulina po obremenitvi z glukozo ter zaviranje glukoneogeneze. Omejitev uporabe alkoholnih pijač, še zlasti na prazen želodec. Spremljanje hipoglikemije pri kombinaciji z etanolom.
metformin	Teoretično tveganje za laktacidozo. Etanol ojača učinke metformina na metabolizem laktata. Omejevanje pitja alkoholnih pijač. Spremljanje znakov laktacidoze pri kombinaciji z etanolom.
antihipertenzivi	
blokatorji α1 adrenergičnih receptorjev (prazosin)	Hipotenzija, še zlasti pri Azijcih; Azijci so bolj občutljivi, ker je pri njih večja verjetnost za pomanjkanje ALDH (akumulacija acetaldehida). Podobni učinki se teoretično lahko pojavijo tudi pri ostalih učinkovinah tega razreda. Omejevanje ali izogibanje etanolu, še zlasti pri pacientih, ki so zaripli po uživanju alkoholnih pijač.
verapamil	Poveča koncentracijo etanola in podaljša intoksikacijo. Zavira metabolizem etanola. Opozoriti paciente na možne ojačane učinke etanola pri kombiniranju z verapamilom.

protibakterijske učinkovine (glej tudi preglednici 4 in 6)	
doksiciklin	Pri kronični uporabi etanola lahko pride do zmanjšanih koncentracij doksiciklina v plazmi. Lahko pride do indukcije jetrnih encimov in zvečanega metabolizma doksiciklina. Preveriti smotrnost uporabe doksiciklina pri alkoholikih ali povečanje odmerka doksiciklina.
izoniazid	Pri alkoholikih je večje tveganje za hepatotoksičnost. Izogibanje etanolu ter spremljanje alkoholikov.
imunosupresivi	
metotreksat	Povečano tveganje za z metotreksatom inducirano hepatotoksičnost. Omejevanje stalne uporabe etanola ter prekomernega pitja alkoholnih pijač. Pri prekomernem pitju alkoholnih pijač se ne priporoča terapija z metotreksatom.
takrolimus, pimekrolimus	Rdečica obraza, zariplost. Opozoriti paciente na povečano tveganje za rdečico obraza pri sočasni uporabi etanola. Če se pojavi rdečica, se priporoča opustitev uživanja alkoholnih pijač.
ostale učinkovine	
propofol	Pri alkoholikih se lahko potrebni višji odmerki. Pazljivost pri alkoholikih, ki lahko potrebujejo višje odmerke.
varfarin	Ojačani antikoagulacijski učinki pri akutni intoksikaciji, zaradi zmanjšanega metabolizma varfarina. Občasno uživanje manjših količin etanola verjetno nima vpliva na antikoagulacijsko delovanje varfarina. Pri kroničnih uporabnikih etanola zmanjšan antikoagulacijski učinek varfarina (indukcija jetrnih encimov). Spremljanje pacientov, ki uživajo več kot 3 enote alkoholnih pijač na dan ali če pride do znatnih sprememb uživanja alkoholnih pijač. Opozoriti paciente na večje tveganje za padce pri uporabi etanola in posledično tveganje za krvavitve.

6 TVEGANJE ZA INTERAKCIJE MED ETANOLOM IN UČINKOVINAMI PRI STAROSTNIKIH

Dosedanje raziskave kažejo, da je tvegano ali škodljivo uživanje alkohola med **starostniki** (nad 65 let) prisotno v obsegu med 5 in 23% te populacije, odvisno od regije v Sloveniji. Poleg tega je med starostniki povečana uporaba zdravil na recept. Poleg dejstva, da mnoge učinkovine tvorijo interakcije z etanolom, je starajoče telo bolj dovzetno za neželene učinke interakcij med etanolom in učinkovinami. Nekatere interakcije so starostno pogojene zaradi sprememb v absorpciji, porazdelitvi, metabolizmu in izločanju učinkovin (19).

Na Finskem so ugotovili, da je sočasna uporaba etanola in učinkovin pogosta praksa pri starostnikih (21). Med tveganimi in zmernimi uživalci etanola jih sočasno uživa zdravila 42% oz. 35%, kar lahko vodi do potencialnih interakcij (Preglednica 6). Ena od pomanjkljivosti študije je, da je zelo težko ugotoviti ali so bile učinkovine in etanol uporabljeni sočasno. Skoraj polovica starostnikov, ki jemljejo učinkovine z delovanjem na osrednji živčni sistem, uživa etanol. Pomembno je, da zdravniki in farmacevti ugotovijo, kakšen je status uživanja etanola posameznega pacienta ter ga opozorijo na potencialne neželene učinke, zaradi interakcij med etanolom in učinkovinami. Pomembno je tudi, da starostniki razumejo potencialna tveganja uporabe različnih kombinacij učinkovin z etanolom ter se izognejo težavam povezanimi z nevarno uporabo kombinacij (20, 21, 22).

7 ZAKLJUČEK

Glede na različne vrste zapletenih interakcij med alkoholom in številnimi zdravili je težko priporočiti količino zaužitega alkohola, za katero bi lahko še rekli, da je varna v primeru sočasnega jemanja zdravil. Na splošno bi bilo priporočljivo, da se vsak pacient, ki jemlje kakršno koli zdravilo, posvetujete s farmacevtom ali zdravnikom, če lahko poleg zdra-

Preglednica 6: Najpogostejše interakcije med učinkovinami in etanolom med starostniki (20, 21).
Table 6: The most common interactions between ethanol and drugs in elderly people (20, 21).

Učinkovine	Opis interakcije z etanolom
učinkovine z zaviralnim delovanjem na CŽS	Večje tveganje za padce in poškodbe, zaradi zmanjšanega zavedanja in ravnotežja.
varfarin (antikoagulant)	Glej preglednico 5.
metformin (za zdravljenje tipa 2 sladkorne bolezni)	Predvsem pri alkoholikih poveča tveganje za laktacidozo, ki je lahko življenjsko ogrožajoče stanje. Tveganje za laktacidozo je pri uporabi samega metformina majhno (0.0001%), ob sočasni uporabi etanola pa se tveganje signifikantno zveča. Pazljivost je potrebna tudi pri enkratnem uživanju večjih količin etanola, kjer so pacienti bolj občutljivi za hipoglikemične učinke peroralnih antidiabetikov. Kljub temu, da občasno uživanje etanola verjetno ne bo imelo negativnih učinkov, je potrebno biti pozoren na tveganje, ki ga prinaša sočasna uporaba. Vsak, ki jemlje metformin, se mora posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom o sočasni uporabi etanola.

vila uživa tudi alkoholne pijače in v kakšni količini. Idealno pa bi bilo, če bi se v tistem času, ko pacient jemlje zdravila, odpovedali vsakršnemu uživanju alkohola. Le tako bo uporaba zdravil varna in učinkovita.

8 LITERATURNI VIRI

1. *Nacionalni Inštitut ta Javno Zdravje. Uporaba tobaka, alkohola in prepovedanih drog med prebivalci Slovenije ter neenakosti in kombinacije te uporabe. 2015; http://www.nijz.si. Dostop: 12.4.2018.*
2. *Charles S, Lieber MD. Alcohol Alert. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism No. 27 PH 355, January 1995; https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/aa27.htm. Dostop: 12.4.2018.*
3. *Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and Medication Interactions. Alcohol Res Health. 1999; 23(1): 40-50.*
4. *Chan LN, Anderson GD. Pharamcokinetic and Pharmacodynamic Interactions with Ethanol (Alcohol). Clin Pharmacokinet. 2014; 53(12): 1115-1136.*
5. *Drummer OH. Ethanol. In: Drummer OH, Odell M. The forensic pharmacology of drugs of abuse; Oxford University Press, Inc., 2001: 273-313.*
6. *Hernandez-Avila CA, Kranzler HR. Alcohol Use Disorder. In: Ruiz P, Strain E. Substance Abuse; Lippincoltt Williams and Wilkins, 2011: 138-160.*
7. *Wallner M, Olsen RW. Physiology and pharmacology of alcohol: the imidazobenzodiazepine alcohol antagonist site on subtypes of GABA-A receptors as an opportunity for drug development? Br J Pharmacol. 2008; 154(2): 288–298.*
8. *Alcohol-related Drug Interactions. Pharmacist's letter/Prescriber's letter. 2008; 24(1): 240106.*
9. *Adelaide DM. The interaction between alcohol and drugs. Adverse Drug Reaction Bulletin. 2004; 226: 1-4.*
10. *Matsumoto H, Fukui Y. Pharmacokinetics of ethanol: a review of the methodology. Addict Biol. 2002; 7(1): 5-14.*
11. *Holford NHG. Clinical Pharmacokinetics of Ethanol. Clin Pharmacokinet. 1987; 13(5): 273-292.*
12. *Fraser AG. Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. Clin Pharmacokinet. 1997; 33(2):79-90.*
13. *Kent W. The Pharmacokinetics of Alcohol in Healthy Adults. WebmedCentral PHARMACOLOGY. 2012; 3(5):WMC003291.*
14. *Lennernas H. Ethanol–Drug Absorption Interaction: Potential for a Significant Effect on the Plasma Pharmacokinetics of Ethanol Vulnerable Formulations. Mol Pharmaceutics. 2009; 6(5): 1429-1440.*
15. *Jones AW. Evidence-based survey of the elimination rates of ethanol from blood with applications in forensic casework. Forensic Sci Int. 2010; 200 (1-3): 1-20.*
16. *Mutschler J, Grosshans M, Soyka M, Rösner S. Current Findings and Mechanisms of Action of Disulfiram in the Treatment of Alcohol Dependence. 2016; 49(4):137-41.*
17. *Karamanakos PN, Pappas P, Boumba VA, Thomas C, Malamas M, Vougiouklakis T, Marselos M. Pharmaceutical agents known to produce disulfiram-like reaction: effects on hepatic ethanol metabolism and brain monoamines. Int J Toxicol. 2007; 26(5): 423-432.*
18. *Visapää JP, Tillonen JS, Kaihovaara PS, Salaspuro MP. Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. Ann Pharmacother. 2002; 36(6):971-974.*
19. *Kobentar R, Kusić Z. Uživanje alkohola med starostniki v domačem okolju: rezultati presejalnega testa SMAST-G (Alcohol consumption among the elderly living at home: results of the SMAST-G screening test). Obzornik zdravstvene nege. 2017; 51(2):134-142.*
20. *Huizen J. Can you drink alcohol while taking metformin? Medical News Today. 2017; https://www.medicalnewstoday.com/articles/317311.php. Dostop: 12.4.2018.*
21. *Immonen S, Valvanne J, Pitkälä KH. The prevalence of potential alcohol–drug interactions in older adults. Scand J Prim Health Care. 2013; 31(2): 73–78.*
22. *Schuckit MA, Smith TL, Kalmijn JA. The patterns of drug and alcohol use and associated problems over 30 years in 397 men. Alcohol Clin Exp Res. 2014; 38(1):227-234.*

VPLIV KAJENJA NA ZDRAVILNE UČINKOVINE

THE EFFECT OF SMOKING ON DRUGS

AVTOR / AUTHOR:
izr. prof. dr. Žiga Jakopin, mag. farm.

Katedra za farmacevtsko kemijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: ziga.jakopin@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami obstaja veliko potencialnih interakcij, ki so predvsem farmakokinetičnega lahko pa tudi farmakodinamičnega izvora. Večina farmakokinetičnih interakcij je posledica policikličnih aromatskih ogljikovodikov, prisotnih v tobačnem dimu, ki delujejo kot močni induktorji jetrnih encimov družine CYP1A in tako vplivajo na presnovo nekaterih zdravilnih učinkovin. Razlog za farmakodinamične interakcije so predvsem farmakološki učinki nikotina. V preglednem članku smo se osredotočili na znanstveno razlago znanih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami. Na primeru antipsihotika klozapina smo prikazali tudi pomen kadilskega statusa, in sicer smo se osredotočili na nenadno prenehanje kajenja kot dejavnik tveganja, ki ga zdravstveni delavci lahko spregledajo.

KLJUČNE BESEDE:
kajenje, zdravilne učinkovine, farmakokinetične in farmakodinamične interakcije

ABSTRACT

Many potential interactions between smoking and drugs are known, which can be of pharmacokinetic as well as pharmacodynamic origin. Most pharmacokinetic interactions occur due to the exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons present in tobacco smoke, which act as potent inducers of liver CYP1A enzymes, in turn affecting drug metabolism. The pharmacodynamic interactions, on the other hand, are a result of pharmacological effects of nicotine. In this review, we focused primarily on providing a better insight into the mechanisms underlying the known pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with smoking. Finally, the reported case study of antipsychotic clozapine, provided an example of the importance of smoking status, focusing on smoking cessation as a risk factor, which can be easily overlooked by health care workers.

KEY WORDS:
smoking, drugs, pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions

1 UVOD

Po podatkih WHO iz leta 2016 je vsaj 21% svetovne populacije, stare več kot 15 let, kadilcev. Prevalenca je višja pri moških, ne glede na starostno skupino (1). Ker so poznane številne interakcije med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami, je potrebno, da zdravstveno osebje rutinsko sprašuje paciente po njihovem (ne)kadilskem statusu. Cigarete predstavljajo najpogostejše oblike nikotinskih izdelkov, a vseeno obstajajo tudi drugi načini izpostavljenosti, kot so žvečenje tobaka, nikotinski transdermalni obliži, žvečilni gumiji in elektronske cigarete. Zaradi tega je pacientu treba zastaviti tudi vprašanje o tipu tobačnih izdelkov, ki jih uživa. Velika večina interakcij je posledica sprememb v farmakokinetiki, do farmakodinamičnih interakcij pa prihaja redkeje, in sicer kot posledica stimulacijskega delovanja

ALI STE VEDELI?

- Policiklični aromatski ogljikovodiki, ki so v tobačnem dimu, so razlog za večino farmakokinetičnih interakcij med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami
- Vzrok farmakodinamičnih interakcij, ki so načeloma manj pogoste, so farmakološki učinki nikotina kot stimulansa centralnega živčnega sistema.
- Pri kadilcih je treba spremljati koncentracije učinkovin z ozkim terapevtskim oknom in ob spremembi kadilskega statusa ustrezno povišati ali znižati odmerek.
- Nenadno prenehanje kajenja bodisi zaradi spremembe načina življenja ali zaradi hospitalizacije lahko privede do neželenih učinkov.

nikotina na centralni živčni sistem (2). V nadaljevanju bomo opisali klinično najpomembnejše farmakokinetične in farmakodinamične interakcije, ki so bile podrobno opisane v literaturi (3-6).

2 KAJENJE IN DRUGI NAČINI IZPOSTAVLJENOSTI SESTAVINAM TOBAKA

Tobak se pridobiva iz rastline *Nicotiana tabacum*. Tobačni dim poleg nikotina vsebuje 7000 različnih kemikalij v obliki kovin, plinov in netopnih delcev (1). Tobačni dim je sestavljen iz dveh faz, iz plinaste faze in trdnih delcev. Plinasta faza vsebuje večino spojin, ki so prisotne v tobačnem dimu, in obsega približno 95% celotne mase cigaret (4). Glavna sestavina faze trdnih delcev, ki zajema približno nekaj odstotkov skupne mase komercialnih cigaret, pa je nikotin kot primarni alkaloid v tobaku. Ostali prisotni alkaloidi v tobaku so nornikotin, anatabin in anabasin (1). Nikotinu smo lahko izpostavljeni z različnimi načini aplikacije, in sicer najpogosteje z inhalacijo, manj pogosto pa z bukalno ali transdermalno absorpcijo (1). Sistemska izpostavljenost nikotinu je močno odvisna od uporabljenega nikotinskega izdelka, saj biološka uporabnost nikotina preko kajenja znaša 80-90%, z žvečilnim gumijem 51-78% in s transdermalnimi obliži 68-100%. Elektronske cigarete naj ne bi bile tako škodljive, saj so izločeni nekateri karcinogeni, vseeno pa predstavljajo izpostavljenost nikotinu. V nekaterih primerih se te naprave celo da predelati, tako da so odmerki nikotina še večji.

3 FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE

Ena izmed glavnih sestavin tobačnega dima so policiklični aromatski ogljikovodiki (PAO), ki so poleg svoje karcinogenosti znani predvsem po močni indukciji izoencimov citokroma P450, še posebej jetrnega CYP1A2 in CYP2E1 pa tudi CYP1A1 (v pljučih in placenti), kar dosežejo posredno preko vezave na arilni receptor za ogljikovodike (AhR) (1). PAO pa prav tako vplivajo na metabolizem druge faze, in sicer pospešijo konjugacijo z glukuronsko kislino preko indukcije UDP-glukuroniltransferaze. Ker so številne zdravilne učinkovine substrati za CYP1A2, ima s kajenjem povzročena indukcija tega encima pomemben vpliv na njihovo učinkovitost (3). Pri kadilcih tako pride do večjega očistka takšnih zdravilnih učinkovin in potrebujejo višje odmerke, da dosežejo ustrezen klinični odziv (3). Zato je v primeru, da pacient prične s kajenjem, potrebno spremljati plazemske koncentracije učinkovin, saj je že pet pokajenih cigaret dnevno lahko dovolj, da pride do indukcije encimov (7). Omenjena indukcija pa ni pomembna le v primeru uživanja zdravilnih učinkovin, temveč tudi kofeina. **Kofein** se namreč v celoti metabolizira s CYP1A2, zato kajenje močno poveča njegov očistek (8,9). Če oseba preneha s kajenjem, bi morala znižati tudi zauživanje kofeina, in to vsaj na polovico, da bi se izognili previsokim plazemskim koncentracijam in s tem toksičnim učinkom (vzdražljivost, nespečnost). Posebno pozornost pa je treba nameniti zdravilnim učinkovinam, ki so substrati za CYP1A2, v primeru nenadnega prenehanja kajenja, saj se pri kadilcih, ko prenehajo s kajenjem, njihova koncentracija encimov vrne v normalno stanje, kar lahko povzroči toksične ravni teh učinkovin. To je še posebej pomembno pri hospitalizaciji, ko pacient nenadoma prekine s kajenjem, zato se svetuje zmanjševanje odmerka zdravilnih učinkovin, ki so substrati za CYP1A2 (10). Slednje še sploh velja za učinkovine z ozkim terapevtskim oknom, zato morajo biti zdravstveni delavci še posebej pozorni v primeru teofilina, klozapina, olanzapina, erlotiniba in riociguata, ki zahtevajo spremljanje plazemskih koncentracij in korekcije odmerka v primeru spremenjenega statusa kajenja. Razpolovni čas encima CYP1A2 je 38,6 h, zato se bolj izraziti učinki prenehanja kajenja lahko izrazijo šele čez nekaj dni ali en teden (10). Aktivnost encima je sicer najnižja sedem dni po prenehanju kajenja, zmanjšanje odmerka pa je potrebno v 2-3 dneh po prenehanju (1). Svetuje se, da se v zaporednih štirih dneh odmerek

vsak naslednji dan zniža za 10% (10). Izoencim CYP2E1, ki je pri kadilcih prav tako induciran, pa je udeležen pri metabolizmu **etanola**, ki ga še dodatno inducira, zato se zmanjšata hitrost in obseg absorpcije in s tem tudi maksimalna plazemska koncentracija etanola (11). CYP2E1 pa je udeležen tudi v metabolizmu paracetamola, kar lahko poveča tveganja za hepatotoksičnost slednjega (4). **Paracetamol** se namreč s CYP2E1 in CYP1A2 metabolizira do reaktivnega metabolita *N*-acetil-*p*-benzokinon imina. Odkrili so, da kajenje zelo dobro korelira s primeri zastrupitev s paracetamolom (12). Kot zanimivost si velja zapomniti tudi dejstvo, da kajenje zavira CYP2A6, ki je zadolžen prav za metabolizem nikotina, po drugi strani pa estrogeni inducirajo ta izoencim, kar je razlog za hitrejše izločanje nikotina pri ženski populaciji (13).

V preglednici 1 smo zbrali znane farmakokinetične interakcije med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami, v tekstu pa se bomo podrobneje lotili le klinično pomembnejših interakcij. Ker je večina teh interakcij posledica tobačnega dima, seveda ne pridejo v poštev pri izpostavljenosti nikotinu s transdermalnimi obliži, žvečilnimi gumiji ali z elektronskimi cigaretami.

Klozapin je atipični antipsihotik z ozkim terapevtskim oknom, ki se metabolizira pretežno s CYP1A2, delno pa tudi s CYP2C19 in CYP3A4. Pri kadilcih, ki so se zdravili s to učinkovino, so v skladu s tem izmerili močno znižane plazemske koncentracije (14). **Olanzapin**, ki prav tako sodi med atipične antipsihotike, pa se pretežno metabolizira z N-glukuronidacijo in v manjšem obsegu s CYP1A2 in CYP2D6. Očistek je v tem primeru bil povečan za kar 98%, kar je rezultiralo v do petkrat nižjih plazemskih koncentracijah pri kadilcih (15,16). Zaradi naštetih interakcij se kot atipični antipsihotik pri kadilcih svetuje uporaba **kvetiapina**, na katerega metabolizem kajenje ne vpliva (17). Tudi antidepresiv **fluvoksamin** sodi med substrate CYP1A2, hkrati pa deluje tudi kot njegov zaviralec, zato so pri kadilcih opazili znižane plazemske koncentracije (18,19,20). Ta antidepresiv se sicer uporablja bolj poredko, vseeno pa je pri kadilcih vredno razmisliti o korekciji odmerka. Tudi pri večini **klasičnih tricikličnih antidepresivov** (**imipramin**, **nortriptilin**, **klomipramin**) in **duloksetina** zaradi kajenja pride do nižjih plazemskih koncentracij teh učinkovin, zato se svetuje nadzorovanje in po potrebi korekcija odmerka (3,4,21,22). Ugotovili so, da pri kadilcih, ki uživajo **benzodiazepine**, zaradi induciranih encimov pride do 50% nižjih plazemskih koncentracij in s tem znižane učinkovitosti, to še posebej velja za **diazepam** in **alprazolam** (23,24). V primeru diazepama se svetuje skrbno nadzorovanje plazemskih koncentracij, če pacient preneha s kajenjem (5). Hkrati pa so v primeru razreda benzodiazepinov možne tudi farmakodinamične interakcije, saj stimulacija centralnega živčnega sistema z nikotinom lahko zmanjša stopnjo sedacije.

Takrin, ki se uporablja pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni, prav tako močno interagira s kajenjem, saj je njegov razpolovni čas pri kadilcih kar dvakrat krajši, serumske koncentracije pa kar trikrat nižje (3,25). Podobno so ugotovili tudi za **rivastigmin**, saj kajenje močno poveča njegov očistek, zato je v primeru nenadnega prenehanja kajenja potrebna korekcija odmerka. Antiastmatik **teofilin** se v velikem obsegu metabolizira s CYP1A2, zato je pri kadilcih njegov očistek povečan tudi do 100% in razpolovni čas skrajšan za 63% (26,27). Podobne interakcije so opazili tudi pri otrocih, izpostavljenih pasivnemu kajenju (28). Zaradi ozkega terapevtskega okna morajo biti plazemske koncentracije pri kadilcih strogo nadzorovane, tako da se ustrezno korigirajo odmerki. Pri kadilcih in tistih, ki so s kajenjem prenehali za manj kot šest mesecev, se odsvetuje inhaliranje **inzulina**, saj slednji s tem načinom aplikacije hitreje doseže maksimalne plazemske koncentracije, ki so prav tako višje kot pri nekadilcih. To lahko poveča biološko uporabnost za 2-5 krat in s tem močno poveča tveganje za hipoglikemijo (29). Če oseba nadaljuje s kajenjem, se mora uporabiti druga formulacija (dostavna oblika) inzulina, npr. subkutana injekcija. Na tem mestu je vredno omeniti, da kajenje samo po sebi povzroči periferno vazokonstrikcijo in s tem zmanjša pretok krvi do kože in podkožnih tkiv, kar lahko znatno upočasni absorpcijo (5).

Manj učinkovit (*R*)-enantiomer **varfarina** se v manjšem obsegu metabolizira s CYP1A2, zato lahko kajenje poveča njegov očistek in zniža njegovo učinkovitost (30). Nedavna študija je pokazala, da kajenje zahteva povišanje odmerka varfarina pri kadilcih (31). Posledično pa je treba spremljati tudi protrombinski čas, v primeru, da pacient preneha s kajenjem. Antiagregatorni učinkovini **klopidogrel** in **prasugrel** sta predzdravili, ki ju nekateri izoencimi CYP (CYP2C19, 3A4/5, 1A2, 2B6 in 2C9) pretvarjajo v aktivna metabolita, ki se ireverzibilno vežeta na receptorje na trombocitih (32). Ker kajenje inducira aktivnost CYP1A2, lahko tako celo poveča antitrombocitno učinkovitost teh tienopiridinskih učinkovin (33-35), čemur pravijo tudi »kadilski paradoks« (36,37). Kajenje prav tako poveča očistek **heparina** in s tem skrajša njegov razpolovni čas. Pri kadilcih je zato potrebna korekcija odmerka heparina tako zaradi farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij, saj kajenje aktivira trombozo in olajša vezavo trombina na antitrombin III ter posledično zniža učinkovitost heparina (38).

Preglednica 1. Zbrane farmakokinetične interakcije med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami (3-6)
Table 1. A list of known pharmacokinetic interactions between smoking and drugs (3-6)

Zdravilna učinkovina /razred	Mehanizem interakcije, učinki in obvladovanje tveganja	Klinični pomen
Alprazolam	Znižane plazemske koncentracije (do 50%); skrajšan razpolovni čas (35%).	*Majhen*
Bendamustin	Znižane plazemske koncentracije bendamustina (indukcija CYP1A2), zvišajo pa se koncentracije nekaterih aktivnih metabolitov, zato proizvajalec svetuje previdnost pri uporabi pri kadilcih.	*Velik*
Diazepam	Znižane plazemske koncentracije (do 50%). Povišanje plazemskih koncentracij po prenehanju kajenja, zato jih velja spremljati.	*Velik*
Duloksetin	Hitrejši metabolizem in do 50% nižje plazemske koncentracije učinkovine.Pri kadilcih se svetuje korekcija odmerka.	*Velik*
Erlotinib	Povečan očistek (24%) in dvakrat nižje serumske koncentracije. Kadilcem se pred začetkom terapije svetuje, da prenehajo kaditi. Če pacient prekine s kajenjem sredi terapije, se morajo odmerki ustrezno znižati.	*Velik*
Flekainid	Povečan očistek (61%) in nižje serumske koncentracije (za 25%). Pri kadilcih je potrebna korekcija odmerka.	*Majhen*
Fluvoksamin	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2), povečan očistek (24%), nižja biološka uporabnost (31%) in nižje maksimalne plazemske koncentracije.	*Velik*
Haloperidol	Povečan očistek (44%) in nižje serumske koncentracije (70%).	*Velik*
Heparin	Povečan očistek in krajši razpolovni čas. Pri kadilcih je potrebna korekcija odmerka zaradi farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij.	*Majhen*
Inzulin s.c.	Možna zmanjšana absorpcija inzulina zaradi periferne vazokonstrikcije. Kajenje lahko sproži izločanje endogenih substanc, ki povečajo odpornost na inzulin. Pri kadilcih verjetno potrebno povišanje odmerka.	*Majhen*
Irinotekan	Povečan očistek (18%) in nižje serumske koncentracije aktivnega metabolita (40%) zaradi indukcije glukuronidacije. Manjša sistemska izpostavljenost in posledično nižja hematotoksičnost ter znižana učinkovitost. Pri kadilcih verjetno potrebno povišanje odmerka.	*Velik*
Kodein	Pride do povečane glukuronidacije, a to ne vpliva na AUC, razpolovni čas in serumske koncentracije.	*Majhen*
Klopidogrel	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2) do aktivnega metabolita. Povečani učinki klopidogrela pri kadilcih: večja inhibicija trombocitov, zmanjšana agregacija. Kljub nekaterim izboljšanim kliničnim izidom pa lahko tudi pride do povečanega tveganja za krvavitev.	*Velik*
Klorpromazin	Znižane plazemske koncentracije (do 24%) in biološka uporabnost (za 36%).Pri kadilcih možna manjša sedacija in hipotenzija.Kadilci potrebujejo višje odmerke.	*Majhen*
Klozapin	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2) in znižane plazemske koncentracije (do 50%). Močno povišanje plazemskih koncentracij po prenehanju kajenja, zato jih je treba spremljati.	*Velik*
Lidokain	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2) in krajši razpolovni čas.	*Majhen*

Meksiletin	Povečan očistek (25%; preko oksidacije in glukuronidacije) in krajši razpolovni čas (36%).	*Majhen*
NSAID (diflunisal, fenilbutazon)	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2), krajši razpolovni čas in nižje serumske koncentracije.	*Majhen*
Olanzapin	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2), povečan očistek (98%) in znižane serumske koncentracije (12%). Korekcija odmerka se sicer ne priporoča rutinsko, vseeno pa kadilci verjetno potrebujejo višje odmerke. Povišanje plazemskih koncentracij po prenehanju kajenja, zato jih je treba spremljati.	*Velik*
Opioidi (propoksifen, pentazocin, metadon)	Zmanjšan analgetični učinek, saj lahko kajenje poveča obseg metabolizma propoksifena (15-20%) in pentazocina (40%) po neznanem mehanizmu. Kadilci potrebujejo povečanje odmerka za lajšanje bolečin. Potrebno spremljanje plazemskih koncentracij po prenehanju kajenja in svetovati pacientom, naj bodo pozorni na znake toksičnosti opioidov.	*Majhen*
Propranolol	Povečan očistek (77%; preko oksidacije in glukuronidacije)	*Majhen*
Riociguat	Znižane serumske koncentracije (50-60%). Kadilcem se pred začetkom terapije svetuje, da prenehajo kaditi. Pri kadilcih verjetno potrebno povišanje odmerka in znižanje odmerka ob prenehanju kajenja.	*Velik*
Rivastigmin	Povečan očistek zaradi induciranega metabolizma. Ob nenadnem prenehanju kajenja je potrebna korekcija odmerka.	*Majhen*
Ropinirol	Nižja biološka uporabnost (38%) in nižja maksimalna plazemska koncentracija (30%). Pri kadilcih verjetno potrebno povišanje odmerka.	*Velik*
Takrin	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2), krajši razpolovni čas (50%), trikrat nižje serumske koncentracije. Pri kadilcih verjetno potrebno povišanje odmerka.	*Velik*
Tasimelteon	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2), nižja biološka uporabnost (40%). Pri kadilcih verjetno potrebno povišanje odmerka.	*Velik*
Teofilin	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2), povečan očistek (58-100%) in krajši razpolovni čas (63%). Treba je spremljati plazemske koncentracije v primeru začetka, prenehanja ali spremenjenih vzorcev kajenja. Pri kadilcih potrebni občutno višji vzdrževalni odmerki. Večji očistek tudi v primeru pasivnega kajenja.	*Velik*
Tioridazin	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2), krajši razpolovni čas in nižje serumske koncentracije. Ob nenadnem prenehanju kajenja lahko pride do kardiotoksičnosti.	*Majhen*
Tizanidin	Nižja biološka uporabnost (30-40%) in krajši razpolovni čas (10%).	*Majhen*
Triciklični antidepresivi (imipramin, nortriptilin)	Znižane plazemske koncentracije zaradi hitrejšega metabolizma (indukcija CYP1A2).	*Majhen*
Varfarin	Hitrejši metabolizem (indukcija CYP1A2) (*R*)-enantiomera.(*S*)-enantiomer je močnejši in učinek na protrombinski čas je nejasen. V primeru prenehanja kajenja se vseeno svetuje nadzorovanje protrombinskega časa.	*Majhen*

V ZDA 20% odraslih kadi ali uživa nikotinske produkte (žvečenja tobaka, elektronske cigarete), vsaj 3% pa je na dolgoročni opioidni terapiji za zdravljenje kroničnih bolečin (39). Opazili so, da pri kadilcih lahko pride do zmanjšanega analgetičnega učinka **opiodnih analgetikov** (**dekstropropoksifen**, **pentazocin**), zato so potrebni višji odmerki (40,41). Treba pa je spremljati tudi plazemske koncentracije po prenehanju kajenja in svetovati pacientom, naj bodo pozorni na znake toksičnosti opioidov, saj je v literaturi opisan tudi primer sedacije in respiratorne depresije zaradi opioidov (42).

4 FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE

V preglednici 2 smo zbrali znane farmakodinamične interakcije med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami, v tekstu pa se bomo podrobneje lotili le klinično pomembnejših interakcij. Do klinično najpomembnejših interakcij prihaja pri kombinaciji kajenja s **hormonskimi kontraceptivi**. Ti že sami po sebi povečajo tveganje za nastanek srčnožilnih obolenj, še posebej tromboembolizma (venska tromboza, pulmonalni embolizem), ishemične kapi in miokardnega infarkta. Kajenje še poveča tveganje za nastanek teh obolenj (kap, infarkt), dodaten dejavnik tveganja pa predstavlja še faktor starosti (43,44). Zato se peroralni kontraceptivi močno odsvetujejo pri težkih kadilkah, starejših od 35 let (45). To velja tudi za druge oblike kontracepcije, npr. obliži in obročki, ki imajo na embalaži zapisano opozorilo. Ob tem je sicer treba poudariti, da kajenje nikakor ne vpliva na učinkovitost kontraceptivov. Nasprotno so ugotovili, da kajenje vpliva na učinkovitost inhaliranih **kortikosteroidov**, saj je pri kadilcih prišlo do zmanjšane ekspiratorne funkcije (46-48).

Opioidni in nikotinski holinergični nevrotransmitorski sistem sta med seboj zelo prepletena, zato je z nikotinom induci-

Preglednica 2. Zbrane farmakodinamične interakcije med kajenjem in razredi zdravilnih učinkovin (3-6)
Table 2. A list of known pharmacodynamic interactions between smoking and drug classes (3-6)

Zdravilna učinkovina/razred	Mehanizem interakcije, učinki in obvladovanje tveganja	Klinični pomen
Agonisti 5-HT1 (triptani)	Lahko povzroči koronarni vazospazem. Previdnost pri uporabi v primeru kadilcev.	*Majhen*
Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta	Zmanjšana učinkovitost pri uravnavanju tlaka in srčnega utripa zaradi stimulacije CŽS. Kadilci potrebujejo višje odmerke.	*Majhen*
Antidiabetiki (glinidi, glitazoni, metformin, gliburid, glipizid)	Kajenje privede do povišanih plazemskih koncentracij glukoze, saj povzroča zmanjšano periferno uporabo glukoze in povišano jetrno proizvodnjo glukoze.	*Majhen*
Benzodiazepini (diazepam, klordiazepoksid)	Zmanjšanje sedacije in zaspanosti povzročeno s stimulacijo centralnega živčnega sistema z nikotinom	*Majhen*
Heparin	Kajenje aktivira trombozo in olajša vezavo trombina na antitrombin III ter tako poslabša antikoagulantno učinkovitost heparina.	*Majhen*
Hormonski kontraceptivi	Povečano tveganje za nastanek neželenih učinkov na srčno-žilni sistem (kap, miokardni infarkt, tromboembolizem) pri kadilkah, ki jih uporabljajo. Tudi v primeru obližev je povečano tveganje za tromboembolizem. Tveganje raste s starostjo (značilno za ženske >35 let) in številom pokajenih cigaret.	*Velik*
Kortikosteroidi (inhalirani)	Kadilci z astmatičnim obolenjem se slabše odzivajo na inhalirane kortikosteroide.	*Velik*
Metadon	Medsebojni učinki zaradi prepletenosti opioidnega in nikotinskega holinergičnega nevrotransmitorskega sistema. Kajenje poveča učinek metadona na opioidne odtegnitvene sindrome.	*Majhen*

rano izločanje dopamina odvisno od facilitacije z opioidnim sistemom (39). Velika večina odvisnikov, ki se zdravi z metadonsko terapijo, je kadilcev. Pri težkih kadilcih so opazili rahlo povišane koncentracije **metadona**, slednji pa poveča tudi frekvenco kajenja in užitek ob kajenju. Kljub temu da je metadon substrat za CYP2B6 in tobačni dim na njegov metabolizem ne vpliva, pa nikotin vpliva na endogeni opioidni sistem. Kajenja poveča učinek metadona na opioidne odtegnitvene sindrome, obratno pa metadon zmanjša učinke odtegnitve nikotina (49,50). Zmanjšanje odmerka metadona, ko pacient skuša prenehati kaditi, je zato lahko škodljivo.

Pri kadilcih lahko pride do potrebe po povišanju odmerka antihipertenzivov iz razreda **antagonistov adrenergičnih receptorjev beta**. Na to nakazuje primer propranolola, saj lahko kljub temu, da slednji predstavlja substrat za CYP1A2, z nikotinom povzročena aktivacija centralnega živčnega sistema zmanjša njegov učinek na krvni tlak in srčni utrip (51). Za kajenje je sicer splošno značilno, da samo po sebi lahko vpliva na krvni tlak, in sicer ga zniža. Kajenje prav tako lahko poslabša učinkovitost terapije s **peroralnimi antidiabetiki**, saj povzroča zmanjšano periferno porabo in povišano jetrno proizvodnjo glukoze (5). V primeru kombinacij z drugimi zdravilnimi učinkovinami je lahko potrebna korekcija odmerka.

5 UČNI PRIMER – VPLIV PRENEHANJA KAJENJA NA TOKSIČNOST KLOZAPINA

Klozapin je atipični antipsihotik, ki se uporablja pri zdravljenju na ostale terapije rezistentne shizofrenije. Sicer se uporablja redko, ker lahko povzroči agranulocitozo, a včasih predstavlja edino možno izbiro. Klozapin se v velikem obsegu metabolizira s CYP1A2, ki je pri kadilcih še posebej induciran. Zdravstveni delavci se pogosto ne zavedajo dejavnikov tveganja, ki nastopijo zaradi zmanjšanega metabolizma klozapina ob nenadnem prenehanju kajenja. V nadaljevanju opisujemo primer 50-letnega moškega, ki so ga sprejeli v bolnišnico zaradi pljučnice (52). Zadnjih 18 mesecev se je zdravil zaradi shizofrenije in je prejemal 500 mg klozapina na dan, kar je privedlo do stabilne serumske koncentracije 502 ng/mL, znotraj terapevtskega okna (350-700 ng/mL). Moški, ki je sicer pokadil do 40 cigaret na dan, je nekaj tednov pred sprejemom v bolnišnico prenehal kaditi. Kmalu po sprejemu je serumska plazemska koncentracija klozapina narasla na 2663 ng/mL, zaradi česar so morali prenehati s terapijo s klozapinom. Do hudega povišanja je prišlo zaradi dveh dejavnikov, prenehanja kajenja in okužbe/vnetja, saj je za slednje značilno, da lahko zavirajo delovanje CYP1A2 (52). Tudi nekatere zdravilne učinkovine, npr. ciprofloksacin, zavirajo ta encim (53). Če se že vnaprej lahko prepozna določene dejavnike tveganja, je najbolje, da se plazemske koncentracije klozapina budno nadzoruje. Koncentracija klozapina sicer ne korelira z učinkovitostjo ali toksičnostjo, vendar je dober označevalec za korekcijo odmerka. Končni cilj je namreč obvladovanje simptomov brez toksičnosti. V podobnem primeru je 28-letna ženska, težka kadilka, ki se je zdravila s 450 mg klozapina na dan, nenadoma prenehala kaditi (54). Čez nekaj tednov je razvila simptome, kot so suha usta, mišični krči, omedlevica, motnje vida, sedacija in zmedenost. Ko so jo sprejeli v bolnico, je njena serumska koncentracija klozapina in metabolitov znašala 2501 ng/mL, zaradi česar so takoj prenehali terapijo s klozapinom. Že čez nekaj dni so vsi simptomi izzveneli. Iz teh primerov je očitno, da prenehanje kajenja lahko povzroči nevarne toksične učinke klozapina, saj je v nekaterih primerih prišlo tudi do epileptičnih napadov (55), medtem ko je agranulocitoza idiosinkratskega izvora (54).

6 ZAKLJUČEK

Med kajenjem in zdravilnimi učinkovinami obstaja veliko potencialnih interakcij. Večina farmakokinetičnih interakcij je posledica policikličnih aromatskih ogljikovodikov, prisotnih v tobačnem dimu, ki delujejo kot močni induktorji jetrnih encimov in tako vplivajo na presnovo nekaterih zdravilnih učinkovin. Možne pa so tudi farmakodinamične interakcije z nikotinom, ki so načeloma manj pogoste, a nikakor niso manj pomembne. Pri kadilcih je zato treba natančno spremljati koncentracije učinkovin z ozkim terapevtskim oknom in ob spremembi kadilskega statusa ustrezno povišati ali znižati odmerek. To je še posebej pomembno v primeru, da pride do nenadnega prenehanja kajenja bodisi zaradi spremembe načina življenja ali zaradi prisilne hospitalizacije, kar lahko privede to toksičnih učinkov kot posledica znatno povišanih plazemskih koncentracij zdravilnih učinkovin.

7 LITERATURA

1. Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic drug interactions with tobacco, cannabinoids and smoking cessation products. Clin Pharmacokinet 2016;55:1353–1368.
2. Benowitz NL. The role of nicotine in smoking-related cardiovascular disease. Prev Med 1997;26:412–417.
3. Kroon LA. Drug interactions with smoking. Am J Health-Syst Pharm 2007;64:1917–1921.
4. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. Clin Pharmacokinet 1999;36:425–438.
5. Schaffer SD, Yoon S, Zadezensky I. A review of smoking cessation: potentially risky effects on prescribed medications. J Clin Nurs 2009;18:1533–1540.
6. Lucas C, Martin J. Smoking and drug interactions. Aust Prescr 2013;36:102–104.
7. Lowe EJ, Ackman ML. Impact of smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. Annals Pharmacother 2010;44:727–732.
8. de Leon J, Diaz FJ, Rogers T et al. A pilot study of plasma caffeine concentrations in a US sample of smoker and nonsmoker volunteers. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27:165–171.
9. de Leon J. Psychopharmacology. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. Psychiatr Serv 2004;55:491–493.
10. Faber NS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. Clin Pharmacol Ther 2004;76:178–184.
11. Johnson RD, Horowitz M, Maddox AF, etal. Cigarette smoking andr ate of gastric emptying: effect on alcohol absorption. BMJ 1991;302:20–23.
12. Schmidt LE, Dalhoff K. The impact of current tobacco use on the outcome of paracetamol poisoning. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:979–985.
13. Higashi E, Fukami T, Itoh M, Kyo S, Inoue M, Yokoi T, Nakajima M. Human CYP2A6 is induced by estrogen via estrogen receptor. Drug Metab Dispos 2007;35:1935–1941.
14. Haring C, Meise U, Humpel C, et al. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. Psychopharmacology (Berl) 1989; 99 Suppl.:S38–S40
15. Carillo JA, Herraiz, AG, Ramos SI et al. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP) 1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. J Clin Psychopharmacol 2003;23:119–127.
16. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. Ther Drug Monit 2003;25:46–53.
17. Nemeroff CB, Kinkead B, Goldstein J. Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing. J Clin Psychiatry 2002;63 (suppl 13):5–11.
18. Spigset O, Carlborg L, Hedenmalm K, Dahlqvist R. Effects of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. Clin Pharmacol Ther 1995;58:399–403.
19. Yoshimura R, Ueda N, Nakamura J et al. Interaction between fluvoxamine and cotinine or caffeine. Neuropsychobiology 2003;45:32–35.
20. Obach RS, Ryder TF. Metabolism of ramelteon in human liver microsomes and correlation with the effect of fluvoxamine on ramelteon pharmacokinetics. Drug Metab Dispos 2010;38:1381–1391.
21. Perry PJ, Browne JL, Prince RA, et al. Effects of smoking on notriptyline plasma concentrations in depressed patients. Ther Drug Monit 1986;8:279–284.
22. Perel JM, Hurwic MJ, Kanzler MB. Pharmacodynamics of imipramine in depressed patients. Psychopharmacol Bull 1975;11:16–18.
23. Ochs HR, Greenblatt DJ, Burstein ES. Lack of influence of cigarette smoking on triazolam pharmacokinetics. Br J Clin Pharmacol 1987;23:759–763.
24. Ochs HR, Greenblatt DJ, Knuchel M. Kinetics of diazepam, midazolam, and lorazepam in cigarette smokers. Chest 1985;87:223–226.
25. Welty D, Pool W, Woolf T, et al. The effect of smoking on the pharmacokinetics and metabolism of Cognex in healthy volunteers [abstract]. Pharm Res 1993;10:S334.
26. Lee BL, Benowitz NL, Jacob P. Cigarette abstinence, nicotine gum, and theophylline disposition. Ann Intern Med 1987;106:553–555.
27. Powell JR, Thiercelin JF, Vozeh S, et al. The influence of cigarette smoking and sex on theophylline disposition. Am Rev Respir Dis 1977;116:17-23.
28. Mayo P. Effect of passive smoking on theophylline clearance in children. Ther Drug Monitor 2001;23:503–505.
29. Becker RH, Sha S, Frick AD etal. The effect of smoking cessation and subsequent resumption on absorption of inhaled insulin. Diabetes Care 2006;29:277–282.
30. Bachmann K, Shapiro R, Fulton R, etal. Smoking and warfarin disposition. Clin Pharmacol Ther 1979;25:309–315.
31. Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Morarai T, Yodting T, Piriyachananusorn N. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: a systematic review and meta-analysis. Chest 2011;139:1130–1139.
32. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. Drug Metab Dispos 2010;38:92–99.
33. Hochholzer W, Trenk D, Mega JL, Morath T, Stratz C, Valina CM, et al. Impact of smoking on antiplatelet effect of clopidogrel and prasugrel after loading dose and on maintenance therapy. Am Heart J 2011;162:518–526.
34. Park KW, Park JJ, Jeon KH, Kang SH, Oh IY, Yang HM, et al. Enhanced clopidogrel responsiveness in smokers: smokers' paradox is dependent on cytochrome P450 CYP1A2 status. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011;31:665–671.
35. Desai NR, Mega JL, Jiang S, Cannon CP, Sabatine MS. Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel. J Am Coll Cardiol 2009;53:1273–1278.
36. Gurbel PA, Nolin TD, Tantry US. Clopidogrel efficacy and cigarette smoking status. JAMA 2012;307:92–99.
37. Gurbel PA, Bliden KP, Logan DK, et al. The influence of smoking status on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and prasugrel: the PARADOX study. J Am Coll Cardiol 2013;62:505–512.
38. Cipolle RJ, Seifert RD, Neilan BA, et al. Heparin kinetics: variables related to disposition and dosage. Clin Pharmacol Ther 1981;29:387–393.
39. Yoon JH, Lane SD, Weaver MF. Opioid analgesics and nicotine. More than blowing smoke. J Pain Palliat Care 2015;29:281–289.
40. Vaughan DP, Beckett AH, Robbie DS. The influence of smoking on the intersubject variation in pentazocine elimination. Br J Clin Pharmacol 1976;3:279–283.

41. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Decreases clinical efficacy of propoxyphene in cigarette smokers. Clin Pharmacol Ther 1973;14:259–263.
42. Wahawisan J, Kolluru S, Nguyen T et al. Methadone toxicity due to smoking cessation – a case report on the drug-drug interaction involving cytochrome P450 isoenzyme 1A2. Ann Pharmacother 2001;45:e34.
43. Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. Am J Obstet Gynecol 2004;190(suppl 4):S5–S22.
44. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS e tal. Low-dose oral contraceptive and the risk of myocardial infarction. Arch Intern Med 2001;161:1065–1070.
45. Seibert C, Barbouche E, Fagan J etal. Prescribing oral contraceptives for women older than 35 years of age. Ann Intern Med 2003;138:54–64.
46. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R etal. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. Thoray 2005;60:282–287.
47. Lazarus S, Chinchilli V, Rollings N, Boushey H, Cherniack R, Craig T, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:783–790.
48. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Thorax 2002;57:226–230.
49. Elkader AK, Brands B, Selby P, Sproule BA. Methadone-nicotine interactions in methadone maintenance treatment patients. J Clin psychopharmacol 2009;29:231–238.
50. Richter KP, Gibson CA, Ahluwalia JS, Schmelzle KH. Tobacco use and quit attempts among methadone maintenance clients. Am J Public Health 2001;91:296–299.
51. Walle T, Walle UK, Cowart TD, et al. Selective induction of propranolol metabolism by smoking: additional effects on renal clearance of metabolites. J Pharmacol Exp Ther 1987;241:928-933.
52. ten Bokum EM, van de Oever HLA, Radstake DWS, Arbouw MEL. Clozapine intoxication due to cessation of smoking and infection. Neth J Med 2015;73:345–347.
53. Brownlove K, Sola C. Clozapine toxicity in smoking cessation and with ciprofloxacin. Psychosomatics 2008;49:176.
54. Derenne JL, Baldessarini RJ. Clozapine toxicity associated with smoking cessation. Am J Ther 2005;12:469–471.
55. McCarthy RH. Seizures following smoking cessation in a clozapine responder. Pharmacopsychiatry 1994;27:210–211.

POJAVLJANJE ZDRAVILNIH UČINKOVIN IN NJIHOVIH METABOLITOV V SLOVENSKIH VODAH

THE OCCURRENCE OF PHARMACEUTICALS AND THEIR METABOLITES IN SLOVENE WATERS

AVTOR / AUTHOR:
doc. dr. Jurij Trontelj, mag. farm.
asist. dr. Anita Klančar, mag. farm.
izr. prof. dr. Robert Roškar, mag. farm.

Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: jurij.trontelj@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Zdravilne učinkovine se iz človeškega telesa lahko izločijo v nespremenjeni obliki v okolje, kjer pa se ne razgradijo takoj, temveč vstopijo prek odpadnih voda v površinske, talne in pitne vode. Zdravilne učinkovine in njihovi metaboliti lahko kljub velikemu faktorju redčenja pri vstopu v naravno okolje povzročijo negativne učinke predvsem na vodne organizme, lahko povečujejo odpornost bakterij na protimikrobne učinkovine, domneva pa se, da imajo negativne učinke tudi na človeka. Zato je nujen nadzor in spremljanje njihovih koncentracij v okolju. V tem prispevku predstavljamo pri nas razvito metodologijo, ki to omogoča ter ugotovitve, kakšna je obremenitev slovenskih voda z učinkovinami, katere med njimi so najbolj izstopajoče in primerjamo stanje pri nas in s tujino.

KLJUČNE BESEDE:
učinkovine, odpadne vode, površinske vode, pitne vode

ABSTRACT

The pharmaceuticals can be excreted from the human organism unchanged into the environment where they are not decomposed instantly, but enter through the sewage system into surface, ground and drinking water. Despite the large dilution factor when entering the natural environment, these substances and their metabolites can nevertheless cause negative effects mainly on aquatic organisms; they can increase the resistance to antibiotics, and it is suspected that they may have a direct negative impact on humans as well. It is therefore necessary monitor and control their concentrations in the environment. In this paper, we present the developed methodology and the main findings for Slovenia – which compounds were found with the highest levels and compare our findings with the results from abroad.

KEY WORDS:
pharmaceuticals, wastewater, surface water, tap water

1 UVOD

Učinki zdravil niso vezani samo na tisto obdobje, ko so aplicirani pacientu, temveč se njihova aktivnost lahko ohrani tudi potem, ko se enkrat v nespremenjeni ali spremenjeni obliki izločijo iz človeškega (ali živalskega) telesa. Učinkovine in njihovi metaboliti vstopajo v okolje, kjer lahko vplivajo na vodne in kopenske organizme. Glavna vstopna točka teh aktivnih komponent so odpadne vode, vendar se tam njihova pot ne konča, temveč se s kroženjem vode in odpadnega blata porazdelijo naprej po ekosistemu.

Najdemo jih v tekočih in stoječih površinskih vodah ter tudi v podtalnih in pitnih vodah. Tam je njihova koncentracija sicer mnogokrat nižja kot v odpadnih vodah (1). Kljub vsemu pa teh zelo nizkih koncentracij ne smemo spregledati in se pretvarjati, da so zanemarljive. Nasprotno, za marsikatere učinkovine je bilo dokazano, da tudi pri tako nizkih koncentracijah (µg in ng na liter) lahko povzročajo škodljive posledice predvsem na vodnih organizmih, npr. nekateri antidepresivi lahko inducirajo agresivno vedenje ostrižev, hormoni in hormonski motilci lahko povzročijo feminizacijo samcev potočnih postrvi, vplivajo na spolno dozorevanje in razmnoževanje dvoživk in rib (2). Vplive na človeka je težje raziskovati in še težje dokazati, se pa domneva, da predvsem hormoni in hormonski motilci povečajo možnost za neplodnost pri moških in pojav policističnih ovarijev pri ženskah ter za pojavnost raka pri obeh spolih (3, 4). Prav tako obstaja utemeljen sum, da antibiotiki in kemoterapevtiki v okolju povzročajo hitrejši pojav odpornosti mikroorganizmov (5).

Uporaba zdravil po celem svetu še vedno narašča; v Evropski uniji se je v zadnjem desetletju povečala poraba antidepresivov in antidiabetikov kar za 80% (6), prav tako narašča uporaba močnih analgetikov in drugih zdravil v ne-medicinske namene (7).

Zaradi tega trenda in dokazanih ali domnevnih negativnih posledic bi morala biti nujna stalna kontrola obremenjenosti odpadnih, površinskih in pitnih voda. V tem prispevku predstavljamo glavne metode za vrednotenje učinkovin in metabolitov v okoljskih vodah, zbrane rezultate naših analiz obremenitve slovenskih voda in njihovo interpretacijo za področje Slovenije ter primerjavo s tujino.

2 MATERIALI IN METODE

2.1 VZORČENJE ODPADNIH VOD

Odpadne vode smo vzorčili v več kot 10 čistilnih napravah iz vseh reprezentativnih slovenskih regij, in sicer ob vstopu v čistilno napravo in na njenem iztoku. Odvzeli smo kompozitne 24-h vzorce ali enkratne naključne vzorce.

2.2 VZORČENJE POVRŠINSKIH VOD

Površinske vode smo vzorčili na globini 1-2 m kot enkratne naključne vzorce. Vzorce smo odvzeli iz štirih rek in enega jezera: iz Kokre, Ledave, Pake, Savinje in Zbiljskega jezera.

2.3 VZORČENJE PITNIH VOD

Pitne vode smo vzorčili iz vodovodnih pip na več kot 15 lokacijah iz vseh reprezentativnih področij Slovenije; vzorčili smo tudi eno slovensko ustekleničeno vodo.

2.4 PRIPRAVA VZORCEV ODPADNIH, POVRŠINSKIH IN PITNIH VOD

250 mL vzorce odpadnih voda smo redčili z enakim volumnom fosfatnega pufra s pH 7,0 in jih ekstrahirali na polavtomatskem ekstrakcijskem sistemu Horizon Technologies SPE-DEX 4790 z uporabo HLB ekstrakcijskih diskov. Alikvote eluatov smo nadalje posušili in raztopili v 10-krat manjšem volumnu, s čimer smo dosegli 100-kratno koncentriranje analitov glede na vhodni vzorec.

Za površinske in pitne vode smo uporabili klasični sistem za ekstrakcijo na trdni fazi s kartušami Strata-X, ki je omogočal še višje faktorje koncentriranja. Na kartušo smo nanesli 200 mL vzorca površinske vode, ki smo ga uravnali na pH 4, eluirali ekstrakte z organskim topilom, jih posušili in raztopili v manjšem volumnu, s čimer smo dosegli 1330-kratno koncentriranje glede na vhodni vzorec. Pri pitnih vodah pa smo nanesli 500 mL vzorca, predhodno uravnanega na pH 4 in jih po eluciji z organskim topilom raztopili v manjšem volumnu, s čimer smo dosegli skupno 2500-kratno koncentriranje, kar je še skoraj za faktor 2 več kot v primeru površinskih vod.

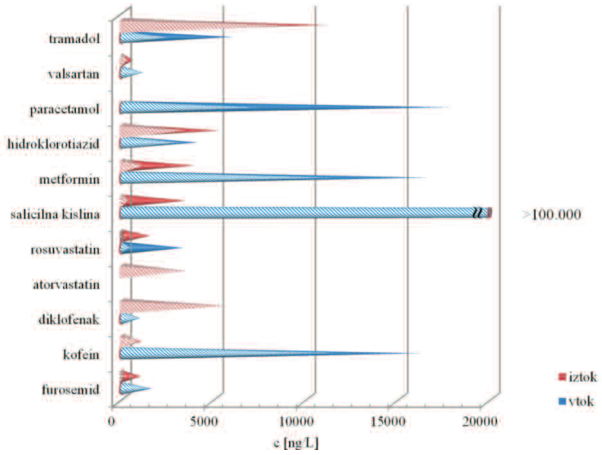
2.5 ANALITIKA EKSTRAKTOV VZORCEV

Ekstrahirane vzorce smo analizirali s tekočinskim kromatografom Agilent 1290 Infinity sklopljenim z masnim detektorjem vrste trojni kvadrupol Agilent 6460. Kvantifikacijska metoda je za odpadne vode vsebovala masne prehode več kot 100 zdravilnih učinkovin; za površinske in pitne vode pa smo skrčili obseg učinkovin na približno polovico, da smo lahko dosegli višjo občutljivost za tiste učinkovine, ki so se pojavljale v merljivem območju. Analizna metoda je bila validirana z ugotavljanjem točnosti (85-115%), ponovljivosti (RSD<15%), delovnega območja (različno za odpadne, površinske in pitne vode) in meje določitve. Učinkovitost ekstrakcije je bila za veliko večino analitov višja od 50-80%. Preverili smo tudi morebiten vpliv učinka matriksa na kakovost rezultatov.

3 REZULTATI IN RAZPRAVA

3.1 ODPADNE VODE

V najvišjih koncentracijah so bile v odpadnih vodah na vtoku in / ali iztoku iz čistilnih naprav izmerjene naslednje učinkovine: paracetamol, tramadol, salicilna kislina, atorvastatin, rosuvastatin, metformin, hidroklorotiazid ter diklofenak (slika 1). Ugotovimo lahko, da je bila izmerjena sorazmerno zelo visoka koncentracija salicilne kisline na vtokih (prek 100 µg/L) in z visoko pogostnostjo (nad 90%), kar je sicer primerljivo podatkom za Severno Evropo (8); njena koncentracija na iztokih pa pade za približno 30-krat. Zelo visoka je tudi koncentracija paracetamola na vtokih nad 15 µg/L, ki pa se še učinkoviteje zniža, saj ga na iztokih skoraj nismo več zaznali. Na vtokih, še bolj pa na iztokih, smo izmerili sorazmerno visoko koncentracijo tramadola, okrog 10 µg/L, in s stalno prisotnostjo pojavljanja. Poleg tega se ta v procesu čiščenja ne razgradi ali odstrani, temveč se njegova koncentracija na iztoku celo poveča glede na vtok, kar bi lahko razložili s cepitvijo njegovih konjugatov. S podobno visoko, skoraj 100% pogostnostjo smo določili tudi hidroklorotiazid. Metformin je bil prisoten v vseh vzorčenih vtokih z visokimi koncentracijami do okrog 15 µg/L, kar je podobno kot npr. v Nemčiji, ZDA in drugod po svetu (9). Koncentracija metformina se na iztokih zniža in pade pod 5 µg/L, kar pa je skoraj za faktor 10 nižje od nekaterih drugih meritev za iztoke odpadnih vod, npr. iz ZDA (10), se pa naš podatek relativno dobro ujema z meritvami iz Nemčije, kjer poročajo celo o približno 80-kratni razgradnji metformina v čistilnih napravah (11). Za izmerjene koncentracije učinkovin in njihovo frekvenco v vtokih čistilnih naprav lahko najdemo relativno dobro povezavo s pogostnostjo njihove uporabe (vir ZZZS). Izjema pri tem je tramadol, ki je kot predstavnik opioidnih oz. močnih analgetikov nekoliko nepričakovano zavzel 1. mesto v iztokih čistilnih naprav poleg hidroklorotiazida in metformina, posebej, če primerjamo rezultat tramadola npr. s podatki iz Nemčije ali Velike Britanije, kjer so poročali o njegovih maksimalnih koncentracijah na vtokih in iztokih čistilnih naprav v območju 1 µg/L, kar je za faktor približno 10 nižje kot pri nas (12, 13). Po drugi strani pa ta podatek ni tako presenetljiv, saj se po najnovejših podatkih tramadol pojavlja na lestvici »Top-20« porabljenih zdravil v severni Evropi (8) in meritve tramadola v Sloveniji se skoraj povsem ujemajo s poročanimi koncentracijami tako na vtoku kot tudi na iztoku iz čistilnih naprav v baltskih državah (8). Tudi za ostale učinkovine so naši rezultati relativno dobro primerljivi z meritvami iz drugih držav sveta (14).

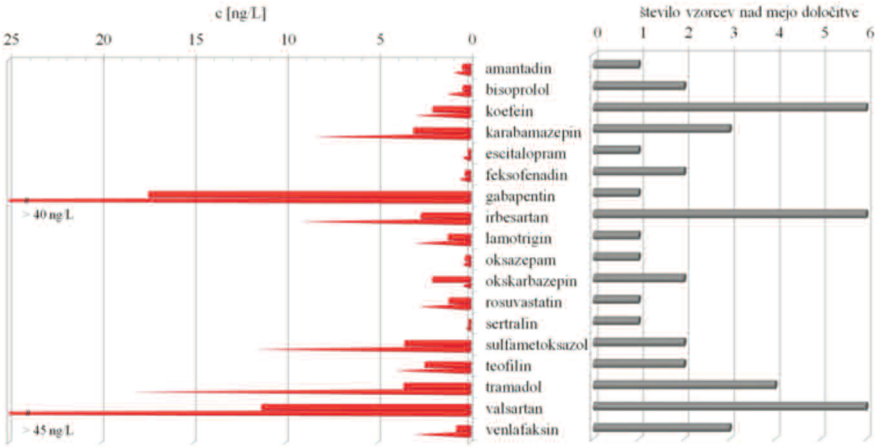


Slika 1. Povprečne izmerjene koncentracije v iztokih (rdeča) in vtokih (modra) izbranih slovenskih čistilnih naprav (polni del stolpca). Šrafirani del stolpca predstavlja mediano.

Figure 1. The average influent (blue bars) and effluent (red bars) concentration levels of pharmaceuticals measured in selected Slovene wastewater treatment plants. Pattern filled part of the bars represent the median.

3.2 POVRŠINSKE VODE

Pri površinskih vodah smo teoretično pričakovali podobno zastopanost analitov, kot v iztokih čistilnih naprav, le v nižjem koncentracijskem območju zaradi redčitve iztoka ob izlivu v mnogo večji volumen vode. Toda v nasprotju s pričakovanji smo v najvišjih koncentracijah našli valsartan in gabapentin in sicer v območju 40-50 ng/L. Tudi irbesartan je bil prisoten tako kot valsartan v vseh testiranih vzorcih, a približno v petkrat nižji koncentraciji (Slika 2). V veliko vzorcih smo izmerili tudi bisoprolol in sicer v območju od meje določitve pri 0,16 ng/L do približno 1,5 ng/L. Poleg obeh stalno prisotnih sartanov smo izmerili še kofein v območju okrog 2 ng/L, kar je sorazmerno nizka koncentracija glede na rezultate iz drugih držav, kjer so izmerili koncentracije kofeina npr. do 500 krat višje na Poljskem in do 200 krat višje v Španiji (15, 16), so pa nihanja koncentracij znotraj posamičnega vodotoka zelo izrazite. Posebno pozornost se namenja pojavljanju protimikrobnih učinkovin; v našem primeru je bil pogost in v merljivih koncentracijah izmerjen le sulfametoksazol. V skoraj vseh vzorcih pa smo zaznali tudi ciprofloksacin, azitromicin, norfloksacin in trimetoprim, a so bili pod merilnim območjem metode.

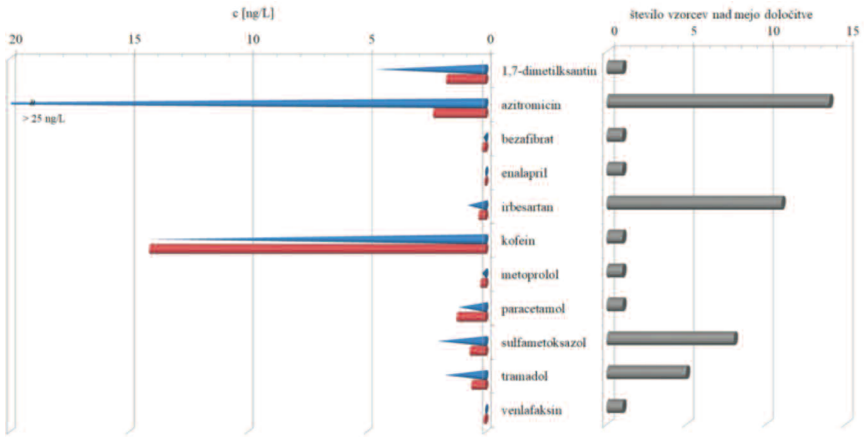


Slika 2. Levo: prikaz najvišje izmerjenih (koničasti stolpci) in povprečnih koncentracij (zaobljeni stolpci) izmerjenih učinkovin v vzorčenih površinskih vodah v Sloveniji z vsaj eno meritvijo nad mejo določitve. Desno: prikaz števila pomerjenih vzorcev nad mejo določitve.
Figure 2. Left: The maximal measured concentrations (cones) and the average measured concentrations (rounded columns) of the most abundant pharmaceuticals found in sampled Slovene surface waters with at least one measurement above the limit of quantitaiton. Right: The number of samples with the corresponding pharmaceutical above its limit of quantitation.

V Sloveniji smo izmerili nižje koncentracije protimikrobnih učinkovin kot v drugih primerljivih evropskih držav, npr. na Hrvaškem (17), v Španiji in v Srbiji; so pa primerljive s Švico (18). Poročane koncentracije so za posamični analit mnogokrat zelo razpršene že znotraj posamezne raziskave, poleg tega pa primerjavo med več raziskavami zelo otežuje tudi različna občutljivost metod, še posebej, če so koncentracije na obeh straneh primerjave pod mejami določitve. Zato lahko primerjamo z ostalimi državami pravzaprav od protimikrobnih učinkovin le sulfametoksazol, kjer ugotavljamo, da so njegove koncentracije v Sloveniji (povprečje pod 4 ng/L) nižje ali primerljive meritvam v nekaterih sosednjih državah: v Srbiji je bil izmerjen v približno podobnem območju 10-20 ng/L (19), prav tako v Španiji 10-50 ng/L, v podtalnici v Švici do 20 ng/L, v podtalnici v ZDA in na Kitajskem ter v bližini iztoka bolnišnične odpadne vode na Hrvaškem pa tudi do petkrat višje, celo prek 100 ng/L (17,18). Med zdravili za centralni živčni sistem bi izpostavili antiepileptike (gabapentin, karbamazepin, okskarbazepin), antidepresive (venlafaksin) in močni analgetik tramadol. Karbamazepin se zaradi svoje dobre obstojnosti in perzistentnosti v okolju omenja kot označevalec onesnaženosti z učinkovinami in je bil tudi pri nas izmerjen v skoraj vseh vzorcih – razen v Savinji; a njegova koncentracija je bila tako v povprečju (pod 4 ng/L), kot tudi z maksimalnimi vrednostmi (pod 10 ng/L) nižja za štirikrat v primerjavi s Srbijo; v primerjavi s Španijo, ZDA in baltskimi državami približno za 10-krat in z Veliko Britanijo za 16-krat (8, 14, 18). Gabapentin, ki nas je s svojo visoko enkratno maksimalno koncentracijo (44 ng/L) sprva presenetil, je še vedno dvakrat nižji kot v nedavnem Unescovem poročilu za povprečne vrednosti v rekah v baltskih državah (8). Tudi tramadola je bilo v naših vzorcih v povprečju šestkrat manj kot npr. na Hrvaškem (20) in skoraj trikrat manj kot v prej omenjenem Unescovem poročilu (8). Za oksazepam je pri nas povprečna izmerjena koncentracija za 10-krat nižja kot v baltskih državah, pri venlafaksinu pa smo zelo primerljivi (8).

3.3 PITNE VODE

Pri pitnih vodah se nadaljuje trend izmerjenih nižjih koncentracij v slovenskih vodah v primerjavi z meritvami iz nekaterih drugih držav. Z našo analizno metodo smo dosegli izredno nizke meje določitve in sicer za večino analitov med 1 in 100 pg/L, (10^{-12} g/L oz. ppq oz. *parts per quadrillion*), s čimer se uvrščamo metodološko po občutljivosti za iskane analite v svetovni vrh (21). Naše meritve so pokazale, da je bilo v testiranih vzorcih v merljivih koncentracijah prisotnih le 13 spojin z našega seznama z več kot 50 spojinami; izmerjene koncentracije so se gibale večinoma v območju do 1-2 ng/L (slika 3). Višjo koncentracijo smo izmerili le v enem vzorcu in sicer za azitromicin (približno 25 ng/L), v enem pa za kofein (približno 15 ng/L) in v istem tudi za njegov metabolit 1,7-dimetilksantin (približno 5 ng/L); zadnja dva sta bila izmerjena v ustekleničeni vodi, kjer sta verjetno izvirala iz navzkrižne kontaminacije polnilne linije od osvežilnih pijač s kofeinom. V drugih državah je



Slika 3. Leva stran diagrama: Prikaz najvišje izmerjenih (koničasti stolpci) in povprečnih koncentracij (zaobljeni stolpci) izmerjenih učinkovin v vzorčenih pitnih vodah v Sloveniji z vsaj eno meritvijo nad mejo določitve. Desna stran diagrama: prikaz števila pomerjenih vzorcev nad mejo določitve.

Figure 3. Left: The maximal measured concentrations (cones) and the average measured concentrations (square bars) of the most abundant pharmaceuticals found in sampled Slovene drinking water sources with at least one measurement above the limit of quantitation. Right: The number of samples with the corresponding pharmaceutical above its limit of quantitation.

slika pojavljanja učinkovin nekoliko drugačna, predvsem pa lahko opazimo praviloma višje povprečne vrednosti (npr. diklofenak, ki ga pri nas nismo našli, so v podtalnici, ki je vir pitne vode, odkrili v Nemčiji 4-10, v Španiji 25, na Poljskem 35 in v ZDA 46 ng/L, če pa zraven štejemo še Azijo, je povprečna vrednost za diklofenak v območju 10-120 ng/L. Podobna slika je za ostale učinkovine iz skupine NSAID (ibuprofen 12, naproksen 25, paracetamol 15-15000 ng/L) in njihove metabolite (salicilna kislina 33 ng/L). Tudi sulfametoksazol, ki je bil pri nas izmerjen najvišje nekaj čez 2 ng/L, je v evropskem prostoru dosegal koncentracijo v podtalnici do 38 ng/L, v pitni vodi pa od 13 do 80 ng/L (22, 23).

4 SKLEP

Če povzamemo glavne ugotovitve naše raziskave, opazimo v splošnem zelo podobno zastopanost učinkovin in njihovih koncentracij v slovenskih odpadnih vodah kot v drugih primerljivih državah. Spojine, ki smo jih pogosto in v visokih koncentracijah zasledili v iztokih čistilnih naprav, smo potem našli v površinskih (npr. tramadol, azitromicin, paracetamol, valsartan) in tudi v pitnih vodah (azitromicin, tramadol, irbesartan, kofein). Pri površinskih in še bolj pri pitnih vodah, lahko opazimo znatno nižje koncentracije učinkovin, kot jih poročajo iz drugih držav, kar kaže na manjšo eko- in toksikološko obremenitev slovenskih voda. Te koncentracije so v pitnih vodah tako nizke, da bi v primeru pitja 3 litrov take vode dnevno ob upoštevanju povprečne starosti 84 let, skupno zaužili v tem času zgolj 4,7 mg merjenih tarčnih učinkovin, kar je mnogo manj, kot so njihovi (dnevni!) terapevtski odmerki. Na teh dobrih kazalnikih pa ne smemo zaspati, temveč moramo stremeti k čim smotrnejši porabi zdravil in premišljenim drugim ukrepom za ohranjanje kakovosti naših naravnih voda. V prihodnje nameravamo ob-

ALI STE VEDELI?

- Slovenske odpadne vode vsebujejo številne učinkovine, ki dosegajo koncentracije do nekaj µg/L in so po obremenjenosti s tem primerljive drugim evropskim državam.
- Površinske in pitne vode v Sloveniji so zaradi velikega pretoka vodotokov in s tem večjega faktorja redčenja odpadnih voda manj obremenjene z zdravilnimi učinkovinami v primerjavi z drugimi evropskimi državami.
- Neustrezno ravnanje z neporabljenimi zdravili je eden od pomembnih virov onesnaženja okolja z učinkovinami. Lekarniški farmacevti imajo zelo pomembno vlogo za ozaveščanje pacientov na tem področju.

čutljivost naših metod še povečati, kar bo omogočilo dodatno vključitev hormonov in hormonskih motilcev, s čimer bomo obremenjenost naših voda z zdravili lahko še bolj celovito ovrednotili.

5 LITERATURA

1. *van Leeuwen CJ, Vermeire TG. Risk assessment of chemicals: an introduction. 2nd ed. Dordrecht : Springer, cop. 2007: 142.*
2. *Berg C, Brunström B, Brandt I. Developmental toxicity of pharmaceuticals in lower vertebrates. Acta Veterin Scand 2012; 54(Suppl 1): 13.*
3. *Gray JM, Rasanayagam S, Engel C et al. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. Environ Health 2017; 16: 94.*
4. *Sharpe RM. Environmental Causes of Testicular Dysfunction. v: Winters S, Huhtaniemi I (ur): Male Hypogonadism. Contemporary Endocrinology. Humana Press, Cham 2017.*
5. *Rodriguez-Mozaz S, Chamorro S, Marti E et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. Water Res 2015; 69: 234-42.*
6. *OECD (2012), Health at a Glance: Europe 2012. http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-en (dostopano 19.3.2018).*
7. *Arria AM, Compton WM. Complexities in understanding and addressing the serious public health issues related to the nonmedical use of prescription drugs. Addict Behav. 2017; 65: 215–217.*
8. *Emerging Pollutants in Water Series, Vol 1: Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region – A status report, Ur. Minna Pyhälä (GreenWords) and Sarantuyaa Zandaryaa. UNESCO 2017 ISBN 978-92-3-100213-7 HELCOM.*
9. *Scheurer M1, Michel A, Brauch HJ. Occurrence and fate of the antidiabetic drug metformin and its metabolite guanylurea in the environment and during drinking water treatment. Water Res 2012;46(15):4790-802.*
10. *Bradley PM, Journey CA, Button DT et al. Metformin and Other Pharmaceuticals Widespread in Wadeable Streams of the Southeastern United States. Environ Sci Technol Lett 2016; 3 (6): 243–49.*
11. *Oosterhuis M, Sacher F, ter Laak TL et al. Prediction of concentration levels of metformin and other high consumption pharmaceuticals in wastewater and regional surface water based on sales data. Sci Total Environ 2013 - Elsevier 442: 380-8.*
12. *Rúa-Gómez PC, Püttmann W. Occurrence and removal of lidocaine, tramadol, venlafaxine, and their metabolites in German wastewater treatment plants. Environ Sci Pollut Res Int. 2012;19(3):689-99.*
13. *Zhou JL,Zhang ZL, Banks E et al. Pharmaceutical residues in wastewater treatment works effluents and their impact on receiving river water. J Hazard Mater 2009; 166: 655-6.*
14. *Ebele J, Abou-Elwafa M, Stuart A et al. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. Emerging Contaminants 2017; 3(1): 1-16.*
15. *Jagoda, A., Żukowski, W. Dąbrowska, B. Investigations of the presence of caffeine in the Rudawa River, Kraków, Poland. Environ Monit Assess 2015 187: 566.*
16. *Mendoza A, Zonja B, Mastroianni N et al. Drugs of abuse, cytostatic drugs and iodinated contrast media in tap water from the madrid region (central Spain): a case study to analyse their occurrence and human health risk characterization. Environ Int, 2016; 86: 107-18.*
17. *Ivešić M, Krivohlavek A, Žuntar I et al. Monitoring of selected pharmaceuticals in surface waters of Croatia. Environmental Science and Pollution Research 2017; 24(29): 23389–400.*
18. *Sui Q, Cao X, Lu S et al. Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products in the groundwater: A review. Emerging Contaminants 2015; 1(1): 14-24.*
19. *Kovačevič SA, Radišić M, Laušević M et al. Occurrence and behavior of selected pharmaceuticals during riverbank filtration in The Republic of Serbia. Environ Sci Pollution Res 2017; 24(2): 2075–88.*
20. *Krizman-Matasic I, Kostanjevecki P, Ahel M. et al.Simultaneous analysis of opioid analgesics and their metabolites in municipal wastewaters and river water by liquid chromatography–tandem mass spectrometry, J Chrom A 2018;1533: 102-11.*
21. *Cai MQ, Wang R, Feng L et al. Determination of selected pharmaceuticals in tap water and drinking water treatment plant by high-performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometer in Beijing, China. Environ Sci Pollut Res Int. 2015;22(3):1854-67.*
22. *Le Coadou L, Le Ménach K, Labadie P. et al. Quality survey of natural mineral water and spring water sold in France: Monitoring of hormones, pharmaceuticals, pesticides, perfluoroalkyl substances, phthalates, and alkylphenols at the ultra-trace level. Sci Total Environ 2017; 603–604.*
23. *Yang Y, Ok YS, Kim KH et al. Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: a review. Sci. Total Environ 2017; 596–597: 303-20.*

ZDRAVLJENJE INFEKCIJSKE DRISKE

TREATMENT OF INFECTIOUS DIARRHOEA

AVTOR / AUTHOR:
doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: tatjana.lejko@kclj.si

POVZETEK
Infekcijske driske so pogosta obolenja, ki jih povzročajo številni povzročitelji. Vrsta povzročitelja je pogosto odvisna od okolja, kjer je bila driska pridobljena (doma pridobljena driska, bolnišnična driska, potovalna driska) in od značilnosti posameznika (morebitna okvara imunskega sistema, starost bolnika). V prispevku so predstavljena novejša priporočila za zdravljenje infekcijskih drisk, predvsem indikacije za uporabo antibiotikov s posebnim poudarkom na zdravljenju klostridijske okužbe.

KLJUČNE BESEDE:
infekcijska driska, zdravljenje, antibiotiki

ABSTRACT
Infectious diarrhea is a common health problem globally and is caused by diverse enteric pathogens. The agents causing diarrhea are largely dependent on environment, in which pathogen was acquired (community and hospital acquired diarrhea, traveler's diarrhea) and on specifics of the individual (immunocompromised hosts, age). New treatment guidelines, especially in regard to use of antibiotics are presented in the article with special emphasis on *Clostridium difficile* infection.

KEY WORDS:
infectious diarrhoea, therapy, antibiotics

1 UVOD

Drisko definiramo kot tri ali več odvajanj tekočega blata v 24 urah s prisotnim vsaj enim dodatnim simptomom (trebušni krči, boleče napenjanje, slabost, bruhanje, nujnost pri odvajanju blata). O akutni driski govorimo, če težave trajajo manj kot dva tedna, o vztrajajoči (perzistentni) driski, če težave trajajo 2-4 tedne in o kronični driski, če težave trajajo več kot štiri tedne (1, 2).

Diarealna obolenja so zelo pogosta. V letu 2015 je bilo v Sloveniji prijavljenih 29.160 primerov črevesnih nalezljivih bolezni (3). Na prvem mestu so bili gastroenterokolitisi neznane etiologije (66 %), norovirusne in rotavirusne okužbe, sledili so gastroenterokolitisi, ki jih povzročajo kampilobaktri, *Clostridium difficile*, salmonele, adenovirusi, *Escherichia coli*. Med paraziti je bila najpogosteje dokazana *Giardia intestinalis* (3). Točnega števila obolelih sicer ne poznamo, saj se bolniki z blago obliko bolezni zdravijo sami. Pri obravnavi bolnika sta pomembna natančen klinični pregled in anamneza glede pridruženih bolezni, zdravil, zlasti antibiotikov, zaužite vode in hrane, potencialne izpostavitve izbruhu nalezljive črevesne bolezni, potovanj in bivanju v bolnišnici. Zanima nas trajanje težav, prisotnost povišane telesne temperature, značilnosti driske (število odvajanj, količina, prisotnost krvi ali sluzi) in morebitna izguba telesne teže v zadnjem času. Bolnišnično pridobljena driska je driska, ki se pojavi po 48 urah od sprejema v bolnišnico. Najpomembnejši bakterijski povzročitelj driske v bolnišničnem okolju je *C. difficile*, med virusnimi povzročitelji pa rotavirusi in norovirusi (4). Potovalna driska prizadene velik del popotnikov. Glavne povzročiteljice so bakterije (80–90 % potovalnih drisk), med njimi najpogostejša enterotoksigena *E. coli* (ETEC). *Campylobacter spp.*, *Shigella* spp. in *Salmonella* spp.. Enteroagregativna *E. coli* (EAEC) in druge *E.coli*, prav tako pogosto povzročajo drisko na potovanju. Paraziti (*G. intestinalis, Entamoeba histolytica, Cryptospo-*

Preglednica 1: Infekcijski vzroki driske pri bolnikih z imunsko motnjo (6)

Bakterije	*Salmonella* spp. *Shigella* spp. *Campylobacter* spp. *Clostridium difficile* *Escherichia coli*, ki povzročajo drisko *Chlamydia trachomatis* LGV
Mikobakterije	*Mycobacterium avium complex* *Mycobacterium tuberculosis*
Paraziti	*Cryptosporidium* spp. *Giardia intestinalis* *Cystoisospora belli* *Entamoeba histolytica* *Cyclospora cayetanensis* *Strongyloides stercoralis*
Virusi	Virus citomegalije Norovirusi Adenovirusi Rotavirusi Virus herpes simpleks Humani virus imunske pomanjkljivosti
Glive	*Microsporidia* *Candida* sp. *Histoplasma capsulatum*
Drugo	Nevtropenični enterokolitis

LGV limfogranuloma venereum.

ridium sp.) so pomembni povzročitelji driske pri dolgotrajnih popotnikih in pri popotnikih v jugovzhodno Azijo (5).
Driska je pri bolnikih z imunsko motnjo pogostejša, poteka huje in je povezana s pogostejšimi hospitalizacijami ter večjo smrtnostjo. Tudi etiologija driske je drugačna od driske pri imunsko zdravih, pogoste so okužbe z oportunističnimi patogeni. Driske, povzročene z običajnimi črevesnimi patogeni, potekajo huje. Najpogostejši povzročitelji infekcijske driske pri bolnikih z imunsko motnjo so prikazani v Preglednici 1.

2 SINDROMSKI PRISTOP V DIAGNOSTIKI ČREVESNIH OKUŽB

Driske povzročajo različni patogeni mikroorganizmi, od bakterij do virusov in parazitov. Zgolj na podlagi klinične slike ni mogoče predvideti povzročitelja gastroenteritisa. Čeprav je nabor možnih povzročiteljev širok, lahko na podlagi geografskega položaja, starosti bolnika in nekaterih drugih zdravstvenih in demografskih podrobnosti nabor patogenov v laboratorijski diagnostiki zožimo na najpogostejše povzročitelje, vključujoč bakterije, viruse in parazite – t. i. sindromski pristop. Za sindromsko diagnostiko drisk so na voljo številni komercialni testi (pa tudi t. i. hišni testi), ki večinoma temeljijo na metodi hkratne (angl. multiplex) verižne polimerazne reakcije PCR. Nekateri testi imajo ustaljen nabor iskanih patogenov. Druga možnost so testi, ki omogočajo različne kombinacije bakterijskih, virusnih in parazitarnih patogenov, tretja možnost pa je popolnoma poljubna kombinacija molekularnih testov (7).

3 ZDRAVLJENJE INFEKCIJSKE DRISKE

Antibiotično zdravljenje

Objavljenih je bilo več smernic za obravnavo bolnikov z infekcijsko drisko, zadnje s strani IDSA (Infectious Diseases Society of America) leta 2017 (8). Načeloma velja pravilo, da empirično antibiotično zdravljenje otrok in odraslih z normalnim imunskim odgovorom in krvavo drisko pred prejemom mikrobioloških rezultatov ni priporočljivo. Izjeme so dojenčki, mlajši od treh mesecev s sumom na infekcijsko etiologijo driske, bolniki z vročino, bolečinami v trebuhu, krvavo drisko ali grižo, sumljivo za okužbo z bakterijo *Shigella* (pogoste krvavkaste stolice, vročina, boleče napenjanje, krči v trebuhu), in mednarodni popotniki z vročino in/ali znaki sepse. V vseh starostnih skupinah je krvava driska lahko posledica infekcije ali neinfekcijskih vzrokov. Če ima bolnik vročino, bolečine v trebuhu in bruha, je verjetnost, da gre za okužbo, večja. V tem primeru gre najverjetneje za invazivnega povzročitelja, kot so na primer *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *C. difficile*, *Shigella* in *E. coli*, ki izloča šiga toksin (STEC). Meta-analiza randomiziranih kliničnih raziskav, ki so preučevale korist empiričnega zdravljenja odraslih z akutno hudo drisko je pokazalo v poprečju en dan krajše simptome pri bolnikih, ki so prejeli antibiotik, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo in je pokazala majhno, vendar signifikantno skrajšanje simptomov, če so uporabili protimikrobno zdravljenje (flurokinolone ali makrolide za okužbe s kampilobaktrom. Vendar velja, da so v večini primerov te okužbe samo-omejujoče, se pravi, da minejo same od sebe, učinek zdravljenja pa je največji, če

zdravljenje uvedemo čim prej. Ni bilo dokazov, da bi zdravljenje podaljševalo izločanje kampilobaktrov ali predstavljalo tveganje za ponovitev kampilobakterioze (9). Čeprav so bile koristi tudi pri zdravljenju salmoneloze, je bilo to povezano s podaljšanim izločanjem salmonele (8). Priporočeni antibiotik pri odraslih je bodisi antibiotik iz skupine kinolonov ali azitromicin – odvisno od lokalnih vzorcev protimikrobne odpornosti in potovalne anamneze. Za empirično antibiotično zdravljenje dojenčkov pod tremi meseci starosti in otrok z nevrološkimi simptomi je antibiotik prvega izbora ceftriakson ali azitromicin. Empirično antibiotično zdravljenje uvedemo tudi pri bolniku z okvaro imunskega sistema in hujšo obliko bolezni ter krvavo drisko (8).

Če obstaja sum na okužbo z *E.coli* STEC O157 in non O157 *E.coli*, ki izloča šiga toksin 2, zaradi možnih zapletov (hemolitično-uremični sindrom) okužbe ne zdravimo s fluorokinoloni, trimetoprim-sulfametoksazolom (TMP/SMX), beta-laktamskimi antibiotiki in metronidazolom. Verjetno je bolj varno tudi, če ne uporabljamo makrolidnih antibiotikov (10).

Priporoča se predvsem zdravljenje zapletenih primerov z dolgotrajno drisko in bolnikov z okvaro imunskega sistema. Izbira antibiotika je odvisna od lokalne odpornosti. Odpornost na makrolide je trenutno nizka, kar pa ne velja za odpornost proti kinolonom, ki je visoka povsod po svetu in tudi v Sloveniji (11).

Pri bolnikih s klinično sliko sepse in sumom na trebušni tifus zdravimo s širokospektralnimi antibiotiki. Terapijo prilagodimo mikrobiološkim izvidom oz. glede na geografsko področje, iz katerega popotnik prihaja. Azitromicin je trenutno priporočljiva terapija za zdravljenje potovalne driske in za zdravljenje okužb s kampilobaktrom, dokler niso znani rezultati mikrobiološkega testiranja. Alternativna terapija so lahko tetraciklini ali TMP/SMX, vendar je odpornost na ta zdravila še večja, klinični uspeh pa ni boljši.

Empirično antibiotično zdravljenje akutne ali vztrajajoče vodene driske se ne priporoča. Izjema so ljudje z okvaro imunskega sistema in dojenčki, ki so videti bolni. Načeloma se izogibamo antibiotikov, če vodena driska traja 14 dni ali več. Vodena driska je lahko primarna manifestacija vnetne ali ne-vnetne okužbe prebavil. Najverjetnejša je virusna etiologija, protimikrobno zdravljenje pa je v tem primeru nepotrebno in potencialno škodljivo. Sindrom vztrajajoče vodene driske je pri sicer zdravih odraslih in pri otrocih le redko posledica bakterijske okužbe, bakterij, ki povzročajo vztrajajočo vodeno drisko (npr. *Aeromonas spp.*, *Plesiomonas spp.*, *C. difficile* in EAEC) pogosto ne zaznamo na rutinskih gojiščih. Zdravljenje bakterijskih drisk je prikazano v preglednici 2. Običajno zdravimo tri dni, pri bolnikih z invazivnimi okužbami ali motnjo v imunskem odgovoru pa 14 dni.

Pogosti povzročitelji vztrajajoče vodene driske so tudi enocelični paraziti (*Giardia spp.*, *Cryptosporidium sp*p., *Cyclospora cayetanensis* in *Cystoisospora belli*). Ljudem, ki so bili v stiku z bolniki z drisko, ne predpisujemo profilaktičnih antibiotikov, poučimo jih o ustreznih ukrepih za preprečevanje prenosa bolezni.

Clostridium difficile

Clostridium difficile je anaerobna sporogena bakterija, ki povzroča okužbe pri bolnikih s porušenim ravnovesjem črevesne mikrobiote. Simptomi so lahko lažja driska, kolitis ali pseudomembranozni kolitis, ki lahko preide v ileus in perforacijo črevesa. Pogost zaplet so ponovitve okužbe (12). Bolnišnice ter ustanove za dolgotrajno oskrbo so med najpomembnejšimi rezervoarji za okužbo s *C. difficile* (OCD), starostniki pa predstavljajo velik del bolnikov, ki jih prizadene OCD. *C. difficile* danes smatramo kot najpomembnejšega povzročitelja bolnišnično pridobljene driske. V Sloveniji okužbo s *C. difficile* prijavljamo območnemu zavodu za zdravstveno varstvo v skladu s predpisano definicijo (13). Prijave okužb še vedno naraščajo. V letih od 1990-2013 je bilo prijavljenih vsega skupaj 900 bolnikov. Najvišja prijavna incidenca je bila pri starejših od 75 let. Leta 2015 se je v primerjavi z letom 2014 število prijav okužb s *Clostridium difficile* povečalo za 37% (3). Preiskava pri sumu na okužbo s *C. difficile* se izvaja ob posebnem naročilu lečečega zdravnika in ni del običajne preiskave blata na patogene bakterije. Po novih priporočilih ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) se testiranje na *C. difficile* priporoča na vseh vzorcih tekočega oziroma neformiranega blata pri vseh bolnikih, ki so starejši od 3 let, diagnostika pa naj se izvaja dvostopenjsko (14). Leta 2016 je bil objavljen pregled priporočil najpomembnejših strokovnih združenj za zdravljenje in preprečevanje OCD. Iz članka je razvidno, da si strokovnjaki še niso enotni glede zdravila prve izbire pri zdravljenju tako srednje težke kot težke okužbe, kot tudi ne glede zdravljenja ponovitev (15). Driska, ki jo povzroči jemanje antibiotikov, praviloma zelo hitro izzveni kmalu po tem, ko antibiotike ukinemo. Podobno velja tudi za blage okužbe s *C. difficile*. Pri zdravljenju vseh oblik driske je zelo pomembno ustrezno nadomeščanje tekočine in elektrolitov. Bolniku ne smemo dajati opioidnih analgetikov in drugih zdravil, ki upočasnijo peristaltiko. Če so težave bolj izražene, se o načinu zdravljenja okužbe s *C. difficile* odločimo glede na težo bolezni in možnost vnosa zdravil v telo. Po naših trenutnih priporočilih za zdravljenje prve epizode v glavnem še vedno uporabljamo metronidazol in vankomicin (Preglednica 3) (15, 16). Metronidazol za zdra-

Preglednica 2: Priporočeno zdravljenje bakterijskih drisk (povzeto po 8)

Indikacija	Prva izbira zdravljenja	Druga izbira zdravljenja	Opomba
Campylobacter spp.	Azitromicin 500 mg 1x/dan p. o., 3 dni	Ciprofloksacin 500 mg/12 ur p. o., 3 dni	
Netifoidna *Salmonella enteritica*	Zdravljenje običajno ni indicirano		Protimikrobno zdravljenje predpišemo osebam z večjim tveganjem za invazivno okužbo – dojenčki do 3 mesecev starosti, odrasli, starejši od 50 let z motnjo imunskega odgovora, arteriosklerozo, okvaro zaklopk, žil in sklepov; zdravimo s ceftriaksonom, TMP/SMX, ciprofloksacinom ali azitromicinom, če je dokazana občutljivost
Shigella spp.	Azitromicin 500 mg 1x/dan p. o., 3 dni; ali Ciprofloksacin 500 mg/12 ur p. o., 3 dni; ali Ceftriakson 2 g i. v.	TMP/SMX ali ampicilin	Ciprofloksacina ne uporabimo, če je MIK 0,12 mg/ml
Vibrio cholerae	Doksiciklin 1x 300 mg p. o.	Ciprofloksacin 500 mg/12 ur p. o., 3 dni ali Azitromicin 500 mg 1x/dan p. o., 3 dni;	
Non-*Vibrio cholerae*	Zdravljenje je indicirano le za invazivne oblike bolezni (ceftriakson 1 g i. v. 1x/dan plus doksiciklin 2 x 100 mg p. o. 5-7 dni)	TMP/SMX 80/400 mg 2x2 tbl. p. o. plus aminoglikozid	
Yersinia enterocolitica	TMP/SMX 80/400 mg 2x2 tbl. p. o.	Cefotaksim ali ciprofloksacin	Zdravljenje načeloma ni indicirano

TMP/SMX – trimetoprim-sulfametoksazol, MIK – minimalna inhibitorna koncentracija, p. o. – peroralno, i. v. - intravensko

vljenje OCD uporabljamo v peroralni obliki, le pri sumu na toksični megakolon ali ileus uporabimo parenteralno obliko. Vankomicin se pri peroralni aplikaciji ne resorbira, kar je posebeje zaželeno zaradi lokalnega delovanja.. Trenutno marsikje ni posebne peroralne oblike zdravila, zato se uporablja prašek za parenteralno uporabo. Parenteralno dani vankomicin se v črevo ne izloča in ni primeren za zdravljenje OCD.

Fidaksomicin je prvo tarčno zdravilo, ki deluje selektivno baktericidno na *C. difficile*. Ima minimalen učinek na črevesno mikrobioto in pri *C. difficile* zavira tvorbo spor in toksinov. Spada v makrociklično skupino antibiotikov in zavira sintezo bakterijske RNA. Daje se peroralno in se le minimalno sistemsko absorbira. Primerjava fidaksomicina in vankomicina je pokazala, da je bila klinična ozdravitev enako pogosta v obeh skupinah, da pa je v skupini, ki je

Preglednica 3. Antibiotično zdravljenje okužbe s C. difficile (povzeto po 15, 16).

Klinična slika	Priporočeno zdravljenje (odmerki za odrasle)
1. epizoda - blaga ali zmerna	metronidazol 400 mg/8 ur p. o. 10–14 dni ali vankomicin 125 mg/6 ur p. o. 10–14 dni (če ni odgovora na metronidazol) ali fidaksomicin 200 mg/12 ur p. o. (če veliko tveganje za ponovitev)
1. epizoda - huda	vankomicin 125 mg/6 ur p. o. 10–14 dni ali fidaksomicin 200 mg/12 ur p. o. 10 dni
1. epizoda - huda, z zapleti (hipotenzija ali šok, ileus, megakolon)	vankomicin 500 mg/6 ur p. o. ali po nazogastrični sondi + metronidazol 500 mg/8 ur i. v.; pri popolnem ileusu dodaj: vankomicin 500 mg v 100 ml fiziološke raztopine/4–12 ur v klizmi ali tigeciklin 50 mg/12 ur i. v. 14 dni, če p. o. ni možno
1. ponovitev	enako kot 1. epizoda
2. ponovitev	vankomicin v padajočem odmerku: 125 mg/6 ur p. o. 10–14 dni, 125 mg/12 ur p. o. 7 dni, 125 mg 1 × na dan p. o. 7 dni, 125 mg 1 × na 2 do 3 dni p. o. 2–8 tednov ali fidaksomicin 200 mg /12 ur p. o. 10 dni ali fekalna transplantacija

p. o. – per os
i. v. - intravensko

prejemala fidaksomicin, prišlo pomembno manjkrat do ponovitve bolezni (17). Pred kratkim je bila objavljena randomizirana raziskava, ki je preučevala podaljšano pulzno uporabo fidaksomicina za zdravljenje okužb s *C. difficile*. Uporaba te odmerne sheme (prvih 5 dni do dvakrat 200 mg, nato enkrat dnevno 200 mg vsak drugi dan do 25. dne) se je izkazala kot zelo učinkovita, zlasti pri preprečevanju ponovitev bolezni (18). Pred kratkim je izšla posodobitev smernic za zdravljenje in diagnostiko okužb s *C. difficile*, ki jih je izdala IDSA (angl. Infectious Diseases Society of America). Te smernice ne priporočajo metronidazola kot zdravila prve izbire, razen če ni na voljo vankomicina ali fidaksomicina (19). Avtorji navajajo slabši klinični učinek metronidazola v primerjavi z vankomicinom, dokazan v raziskavah (20, 21). Navajajo tudi nevrotoksičnost, če zdravilo uporabljamo dalj časa in večkrat, zato priporočajo le enkratno uporabo metronidazola v primerih, če vankomicin ali fidaksomicin nista na voljo (22, 23). Evropske smernice še čakamo, zato so v preglednici predstavljene trenutno veljavne slovenske smernice.

Terapevtska možnost, ki je zelo učinkovita pri zdravljenju večkratnih ponovitev OCD, je fekalna transplantacija, saj naj bi bila uspešna pri več kot 80 % bolnikov. Preizkušali so različne načine fekalne transplantacije in tudi različne vrste produktov za fekalno transplantacijo (svež, zmrznjen ali liofiliziran). Ozdravitev OCD je bila po dveh mesecih sledenja bolnikov 87 %. Najvišji odstotek ozdravitve je bil pri uporabi svežega produkta, najnižji pa pri liofiliziranem, saj je prišlo po vzpostavitve raznolikosti mikrobioma že v 7 dneh, če so uporabili svež ali zmrznjen produkt (24). Objavljena so tudi poročila o učinkovitosti liofiliziranih zmrznjenih preparatov standardizirane fekalne mikrobiote, s katerimi so dosegli 88 % učinkovitost (25).

Kot nova možnost preprečevanja ponovitev se ponuja uporaba monoklonskega protitelesa proti toksinu B (bezlotoksumab). Zdravilo je bilo pred kratkim registrirano in je namenjeno preprečevanju ponovitev OCD. V dveh raziskavah (MODIFY I in MODIFY II), v katerih je bilo vključenih 2655 bolnikov s prvo ali ponovno epizodo OCD, je bilo v primerjavi s placebom število ponovitev ob uporabi bezlotoksumaba signifikantno nižje, medtem ko aktoksumab (monoklonsko protitelo proti toksinu A) ni imel nobenega učinka (26).

Dokončne potrditve, da bi bili probiotiki koristni za zdravljenje OCD, ni. Metaanalize kažejo na koristnost probiotikov pri preprečevanju OCD pri bolnikih, ki prejemajo antibiotike, podatkov za starejše bolnike zaenkrat ni možno dokončno potrditi (27).

Parazitne driske

Pogosti povzročitelji vztrajajoče vodene driske so enocelični paraziti (*Giardia*, *Cryptosporidium spp.*, *Cyclospora cayetanensis* in *Cystoisospora belli*). Za zdravljenje giardoze uporabljamo metronidazol 400 mg dvakrat dnevno 5 do 10 dni. Pri zdravljenju drugih parazitarnih okužb je pomembno stanje imunskega sistema. Pri bolnikih, ki imajo aids namreč okužbe potekajo kronično in s hudo izgubo telesne teže, zato je ključno ustrezno protiretrovirusno zdravljenje. Nitazoksanid in tinidazol, ki ju priporoča IDSA za zdravljenje enoceličnih parazitarnih okužb, v Sloveniji nista registrirana.

Ostali terapevtski pristopi

Ključni del zdravljenja infekcijskih drisk je ustrezna rehidracija bolnika bodisi peroralno z oralno rehidracijsko raztopino (ORS) ali parenteralno. Pri tem se opiramo na klinično oceno izgube tekočine, starost in telesno težo. Načeloma se izogibamo zdravilom, ki zmanjšujejo motiliteto črevesja pri dizenteričnemu sindromu (krvava driska, vročina, bolečine v trebuhu in visoka vročina). V klinični praksi se je kot dobro zdravilo izkazal racekadotril, ki dokazano zmanjšuje število iztrebljanj in preprečuje izsušitev pri otrocih z virusnimi driskami (28).

4 SKLEP

Nove IDSA smernice za zdravljenje infekcijski drisk ne prinašajo velikih novosti, nekaj jih je na področju zdravljenja okužb, ki jih povzroča *C. difficile*. Smernice upoštevajo pojav novih povzročiteljev in vsesplošno razširjenost protimikrobne odpornosti med povzročitelji bakterijskih drisk. Antibiotično zdravljenje ima omejene indikacije, potrebno je namreč upoštevati, da je veliko povzročiteljev driske virusnih in da tudi pri bakterijskih driskah antibiotiki nimajo velikega kliničnega učinka ampak predvsem preprečujejo posledice invazivnih okužb. Z novimi diagnostičnimi metodami je možno dokaj hitro opredeliti povzročitelja, z natančno anamnezo in dobro klinično oceno pa je možno opredeliti tiste bolnike, pri katerih je uvedba antibiotikov smiselna in potrebna.

ALI STE VEDELI?

- Driska je pri bolnikih z imunsko motnjo pogostejša, poteka huje in je povezana s pogostejšimi hospitalizacijami ter večjo smrtnostjo. Tudi etiologija driske je drugačna od driske pri imunsko zdravih, pogoste so okužbe z oportunističnimi patogeni.
- Empirično antibiotično zdravljenje otrok in odraslih z normalnim imunskim odgovorom in krvavo drisko pred prejemom mikrobioloških rezultatov ni priporočljivo.
- Metronidazol in vankomicin za zdravljenje okužb s *Clostridium difficile* uporabljamo peroralno. Parenteralno dani vankomicin se v črevo ne izloča in ni primeren za zdravljenje okužb s *Clostridium difficile*.

5 LITERATURA

1. *Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. Am J Gastroenterol 2016; 111:602–622*
2. *DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. N Engl J Med 2014; 370: 1532–1540.*
3. *Nacionalni Inštitut za Javno Zdravje. Kraigher A, Sočan M, Klavs I, Frelih T, Grilc E, Grgič Vitek M et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v letu 2015. http://www.nijz.si. Dostop: 02-04-2018.*
4. *Lejko Zupanc T, Logar M. Črevesne bolnišnične okužbe. Med Razgl. 2015; 54 Suppl 2: 167–171.*
5. *Steffen R. Epidemiology of travellers diarrhea. J Travel Med. 2017; 24 Suppl 1: S2–5.*
6. *Tomažič J, Pirš M, Skvarč M. Driska pri bolnikih z imunsko motnjo. Med Razgl. 2015; 54 Suppl 2: 155–166.*
7. *Kotar T, Pirš M, Poljšak Prijatelj M, Skvarč M, Lejko Zupanc T.. Sodobna diagnostika akutne driske. V: Beović B, Lejko Zupanc T,, Tomažič J, eds. Stopenjska diagnostika in zdravljenje pogostih okužb/Infektološki simpozij 2017; 2017, oktober; Ljubljana, Slovenija,. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja Klinični Center, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta; 2017: 135-45.*
8. *Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PL, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2017; 65: e45-80.*
9. *Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, Ekdahl K. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with Campylobacter species. Clin Infect Dis 2007; 44:696–700.*
10. *Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, Hamilton WL, Hartling L, Tarr P, Alberta Provincial Pediatric Enteric Infection Team (APPETITE). Shiga toxin-producing Escherichia coli infection, antibiotics, and risk of developing hemolytic uremic syndrome: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2016; 62:1251–1258.*
11. *Grmek Košnik I, Berce I, Trkov M, Ravnik M, Bremec M, Horvat Šardi Z, et al. Okužbe z večkratno odpornim kampilobaktrom v Sloveniji. Med Razgl. 2015; 54 Suppl 2: 195–202.*

12. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol. 2009; 7 (7): 526-536.
13. Nacionalni Inštitut za Javno Zdravje. Sočan M, Šubelj M. Definicije prijavljivih nalezljivih bolezni za namene epidemiološkega spremljanja. Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana, 2012. www.nijz.si. Dostop: 02-04-2018.
14. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2016; 22 Suppl 4:S63-81
15. Fehér C, Mensa J. A Comparison of current guidelines of five international societies on Clostridium difficile infection management. Infect Dis Ther. 2016; 5: 207–230.
16. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2014; 20 Suppl 2:1-26.
17. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012; 12: 281–289.
18. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, Adomakoh N, Aguado JM, Bisnauthsing K,et al. . Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Lancet Infect Dis. 2018;18: 296-307.
19. McDonald CL, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018;66:e1–e48.
20. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al; Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) Investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials.Clin Infect Dis 2014; 59:345–54.
21. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007; 45:302–7.
22. Yamamoto T, Abe K, Anjiki H, Ishii T, Kuyama Y. Metronidazole-induced neurotoxicity developed in liver cirrhosis. J Clin Med Res 2012; 4:295–8.
23. Knorr JP, Javed I, Sahni N, Cankurtaran CZ, Ortiz JA. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with end-stage liver disease. Case Reports Hepatol 2012; 2012:209258.
24. Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, Jun G, Hanis CL, Shah M, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent Clostridum difficile infection - fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45: 899-908.
25. Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, Graiziger CT, Newman KM, Kabage AJ, et al. Successful resolution of recurrent Clostridium difficile infection using freeze-dried, encapsulated fecal microbiota; Pragmatic Cohort Study. Am J Gastroenterol. 2017;112:940-947.
26. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2017; 376: 305-317.
27. Xie C, Li J, Wang K, Li Q, Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. Travel Med Infect Dis. 2015;13:128-134.
28. Florez ID, Al-Khalifah R, Sierrsa JM, Granados CM, Yepes-Nuñez JJ, Cuello-Garcia C, et al. The effectiveness and safety of treatments used for acute diarrhea and acute gastroenteritis in children: protocol for a systematic review and network meta-analysis. Syst Rev 2016; 5:14. doi: 10.1186/s13643-016-0186-8.

OKUŽBE UROGENITALNEGA TRAKTA

UROGENITAL TRACT INFECTIONS

AVTOR / AUTHOR:
doc. dr. Mateja Logar, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mateja.logar@kclj.si

POVZETEK

Okužbe sečil spadajo med najpogostejše infekcijske bolezni in so eden najpogostejših razlogov za predpisovanje antibiotične terapije. Osnova diagnostike so dobri anamnestični podatki in izbira ustreznih laboratorijskih preiskav. Podatki o povzročiteljih in o občutljivosti bakterij za antibiotike so pomembni za zdravljenje bolnikov, za načrtovanje izkustvenega zdravljenja in tudi za spremljanje trendov odpornosti. *Escherichia coli* je najpogostejši povzročitelj okužb sečil, spekter ostalih povzročiteljev se spreminja. Pri zdravljenju moramo upoštevamo tako lastnosti bolnika in vrsto okužbe kot tudi lokalno odpornost bakterij, ki najpogosteje povzročajo okužbe sečil. Pri izbiri antibiotika moramo pretehtati koristi in morebitne neželene učinke ter ekološko škodo (pojav odpornosti).

KLJUČNE BESEDE:
okužbe sečil, diagnostika, povzročitelji, občutljivost, zdravljenje

ABSTRACT

Urinary tract infections are among the most common infectious diseases and a very common reason for antibiotic therapy prescription. Good clinical data, etiology and susceptibility of uropathogens to different antibiotics are important for patient treatment, for empirical treatment and for resistance trends follow up. *Escherichia coli* is the most frequent cause of urinary tract infections while spectrum of other pathogens is changing. Decision on the proper course of treatment has to take into account patient characteristics, type of urinary tract infection, and local resistance of urinary pathogens. The choice of antibiotic will depend on careful evaluation of potential benefits, adverse effects and ecological influence on emergence of resistance.

KEY WORDS:
urinary tract infections, diagnostics, etiology, susceptibility, treatment

1 UVOD

Okužbe sečil so za okužbami dihal najpogostejše infekcijske bolezni, s katerimi se srečujejo zdravniki na primarnem nivoju zdravstvene oskrbe, ter pogost razlog za sprejem v bolnišnico (1, 2). Glede na mesto okužbe ločimo med okužbami spodnjih sečil (uretritis, cistitis in prostatitis) ter okužbami zgornjih sečil (pielonefritis in ledvični absces) (2). Okužbe sečil lahko delimo tudi na nezapletene in zapletene. Med nezapletene spadajo uretritis pri moških in ženskah ter cistitis in pielonefritis pri nenosečih, zdravih ženskah. Vse ostale okužbe sečil uvrščamo med zapletene okužbe (3).

Okužbe sečil so za okužbami dihal najpogostejši razlog za predpisovanje antibiotične terapije. Glede na številne raziskave se v zadnjem času dokazano veča odpornost povzročiteljev proti antibiotikom. Vedno več je znanega tudi o sistemskih neželenih učinkih antibiotikov, ki so posledica delovanja na neškodljive bakterije normalne sluznične flore. Pri akutnem nezapletenem vnetju spodnjih sečil je zdravljenje z antibiotikom namenjeno skrajšanju trajanja neprijetnih simptomov (1). Antibiotično zdravljenje namreč dokazano skrajša njihovo trajanje za 2 dneva (4). Pri akutnem vnetju zgornjih sečil zdravljenje z antibiotikom ni namenjeno le skrajšanju težav, ampak tudi

preprečevanju širjenja okužbe na druge organske sisteme in razvoja sepse (1). Zaradi tega moramo zdravljenje pri simptomatskih bolnikih z okužbo zgornjih sečil začeti čim prej, pri čemer so pomembni pravilna izbira antibiotika, ustrezen odmerek in ustrezno trajanje zdravljenja, da dosežemo optimalno klinično učinkovitost, ob tem pa se izognemo neželenim učinkom in razvoju odpornih sevov bakterij (1, 2).

Asimptomatska bakteriurija (AB) je prisotnost ≥ 10^5 bakterijskih kolonij/ml v dveh zaporednih vzorcih seča pri osebi, ki nima simptomov oziroma znakov okužbe. Pri mladih osebah je AB redka, pogostost narašča s starostjo; prevalenca je odvisna še od spola in pridruženih anomalij sečil (5). Rezultati kliničnih raziskav niso pokazali koristi antibiotičnega zdravljenja AB, ugotavljali pa so neželene učinke antibiotičnega zdravljenja in večji odstotek bakterij, odpornih proti številnim antibiotikom (6). AB zato aktivno ne iščemo, razen pri nosečnicah in pred invazivnimi urološkimi posegi (5).

2 DIAGNOSTIKA

Anamneza in status. Samo značilna anamneza okužbe sečil ima za postavitev pravilne diagnoze občutljivost med 50 % in 80 %. Takojšnja uvedba antibiotičnega zdravljenja na podlagi teh podatkov je zato ustaljena praksa v mnogih državah. Možnost okužbe sečil nakazujejo: dizurija (bolečina pri mokrenju), pogosto mokrenje, nikturija (nočno mokrenje), novonastala inkontinenca ali njeno poslabšanje, makrohematurija (vidno prisotna kri v seču), bolečina nad sramnico, smrdeč in moten seč in predhodna okužba sečil. Sprememba ali novonastali izcedek iz nožnice ter srbenje pa zmanjšajo verjetnost, da gre za okužbo sečil. Poleg tega različni dejavniki tveganja prav tako povečajo verjetnost okužbe sečil. Med najbolj izrazite spadajo: spolni odnosi v zadnjih dveh tednih, uporaba spermicida, nožnične diafragme ali depojskih oblik medroksiprogesteronacetata za kontracepcijo, uporaba antibiotikov v zadnjih 2 do 4 tednih, prisotnost anatomskih ali funkcionalnih nepravilnosti v predelu sečil (vezikouretralni refluks, nevrogeni mehur, mehanska ali funkcionalna zapora v odtoku seča) in sladkorna bolezen. Ob upoštevanju samo anamnestičnih podatkov brez dodatnih preiskav še vedno prepogosto po nepotrebnem predpišemo antibiotike, zato ta pristop nikakor ni ustrezen (4).

Preden opravimo laboratorijske preiskave, moramo pri simptomatskem bolniku s sumom na okužbo sečil določiti, ali je večja verjetnost, da gre za okužbo spodnjih oz. zgornjih sečil, ali je okužba nezapletena oz. zapletena ter ali gre za ponovitev okužbe. Ta osnovna razvrstitev nam bo pomagala pri odločitvi glede laboratorijskih in morebitnih mikrobioloških diagnostičnih preiskav, pri izbiri vrste in odmerka antibiotika in pri odločitvi o trajanju zdravljenja (2).

Odvzem vzorcev seča. Ustrezen odvzem in pravilen transport vzorcev seča sta predvsem pri mikrobioloških preiskavah ključna za dober rezultat preiskave. Večina vzorcev pri odraslih bolnikih je odvzeta neinvazivno, s spontano mikcijo. Večinoma je v veljavi priporočilo, da preiskovanci oddajo srednji curek seča po predhodnem čiščenju spolovila (7). Ta priporočila temeljijo na precej starih podatkih o okužbah sečil pri zdravih mladih ženskah (8). V več raziskavah jim ni uspelo dokazati, da je v srednjem curku čisto zbranega vzorca seča kontaminacija manj pogosta, kot če oddamo prvi vzorec seča brez ustreznega čiščenja spolovila (9–11), medtem ko so drugi raziskovalci dokazali prepričljivo manj pogosto kontaminacijo, če so preiskovanci oddali srednji curek seča po ustreznem čiščenju (12). Ponekod svetujejo pragmatičen pristop in zagotavljajo, da za preiskavo s testnimi lističi zadošča prvi vzorec seča brez dodatnega čiščenja, medtem ko za dodatne laboratorijske in mikrobiološke preiskave svetujejo tako imenovan »čist vzorec seča« (4). Torej je pomembno, da je odvzem seča za preiskave pravilen in da ne pride do kontaminacije seča z bakterijami, ki normalno poseljujejo predel perineja in spolovil. Pred odvzemom moramo spolovilo ustrezno očistiti in po čiščenju oddamo srednji curek seča (7). Če neinvazivni odvzem ni mogoč, je potrebna enkratna katetrizacija bolnika (13). Pri bolnikih s trajnim urinskim katetrom, ki je bil vstavljen pred več kot dvema dnevoma, moramo najprej zamenjati urinski kateter in šele nato oddati vzorec seča, sicer bomo dokazali bakterije, ki so prisotne v biofilmu in niso nujno povzročitelj okužbe (14). Seč odvzamemo z aspiracijo z odvzemnega mesta. Nikoli ne odvzamemo seča iz zbiralne vrečke.

Seč zberemo v sterilne posodice ali epruvete. Transport vzorcev do mikrobiološkega laboratorija mora potekati čim hitreje (največ 2 uri). Do transporta vzorec hranimo v hladilniku pri 4 ^{0}C največ 24 ur (15).

Presejalno testiranje s testnim lističem. Najpogosteje uporabljena orientacijska laboratorijska preiskava pri sumu na okužbo sečil je preiskava seča s testnim lističem. Omogoča zaznavo nitritov, ki so tipični presnovni produkt več uropatogenih bakterij in običajno niso prisotni v seču. Zazna tudi prisotnost levkocitne esteraze, beljakovin in krvi, ki so

nespecifični kazalniki okužbe sečil (4). Juthani-Mehta s sodelavci je ugotovila, da negativna rezultata prisotnosti nitritov in levkocitne esteraze v vzorcu seča pri starostnikih s skoraj 100-odstotno gotovostjo izključujeta, da so težave posledica okužbe sečil, zato nadaljnje preiskave niso potrebne (16). Nasprotno je Little s sodelavci ugotovil, da ima kar 24 % žensk, ki imajo okužbo spodnjih sečil, negativne rezultate prisotnosti nitritov in levkocitne esteraze pri uporabi testnih lističev. Testni lističi imajo največjo uporabno vrednost, kadar jih uporabljamo skupaj s klinično oceno verjetnosti, da gre za okužbo sečil. Najpogosteje so bile z verjetnostjo okužbe sečil povezane dizurične težave, nikturija in motnost seča. Okužba sečil je najverjetnejša, če so pri testnih lističih pozitivni rezultati prisotnosti nitritov, levkocitne esteraze in krvi (17). Rezultat testiranja na prisotnost nitritov s testnimi lističi je pogosteje pozitiven v prvem jutranjem vzorcu seča. Bakterije namreč potrebujejo vsaj 4 ure, da v sečnem mehurju dosežejo zadostno koncentracijo, da spremenijo zadostno količino endogenih nitratov v nitrite (13). Rezultati testiranja so negativni tudi, če gre za okužbo z bakterijami, ki ne razgrajujejo nitratov (enterokoki, *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.) (15).

Mikroskopski pregled seča. Laboratorijski standardi delijo mikroskopske preiskave seča na osnovni in višji nivo. Preiskave osnovnega nivoja so praviloma dostopne v vseh splošnih medicinskih laboratorijih. Preiskave višjega nivoja pa potekajo v specializiranih laboratorijih, kot so mikrobiološki, nefrološki in citopatološki laboratorij. Na osnovnem nivoju lahko z mikroskopskim pregledom predhodno centrifugiranega ali necentrifugiranega seča opredelimo prisotnost rdečih krvničk, levkocitov, epitelijskih celic (skvamozne in neskvamozne), cilindrov (hialini oziroma nehialini), bakterij, gliv, trihomonasa, spermatozojev, tujkov (lasje, papir, tekstilna vlakna, škrob, steklo), sluzi, maščob in kristalov (sečna kislina, oksalat, fosfat in cistein). Na višjem nivoju je mogoče opredeliti posamezne vrste levkocitov, epitelijskih celic, podvrste rdečih krvničk in njihov dismorfizem (nenormalne oblike rdečih krvnič), vrste hialinih cilindrov, izvesti je mogoče barvanje po Gramu, iščejo se še drugi redki kristali in *Schistosoma* spp. (18–20). Z barvanjem po Gramu ni mogoče opredeliti vrste povzročitelja, ampak le, ali gre za po Gramu pozitivne ali negativne bakterije (4). Mikroskopski pregled seča opravimo pri vseh bolnikih s sumom na zapleteno okužbo sečil in takrat, ko iz kliničnih podatkov ne moremo zanesljivo sklepati, da bolnica preboleva nezapleteno okužbo sečil (18).

Štetje celic in delcev lahko poteka tudi z avtomatičnimi metodami, ki temeljijo na pretočni citometriji in detekciji s fluorokromi ali pa na slikovni diagnostiki mikroskopskih posnetkov (15).

Obposteljni testi za opredelitev vrste bakterije. Gre za predhodno pripravljene teste, ki vsebujejo kromogeni agar. Na njem lahko po inokulaciji urina in inkubaciji preko noči zaznamo ter med seboj razlikujemo nekaj poglavitnih povzročiteljev okužb sečil (*E. coli*, druge enterobakterije, enterokoki, *Proteus* spp., *S. saprophyticus* in *Pseudomonas aeruginosa*) (18, 21). Različica testa vsebuje tudi agar z dodatkom antibiotikov (trimetoprim, sulfametizol, ampicilin, nitrofurantoin in mecilinam). S tem dobimo tudi nekaj osnovnih podatkov o občutljivosti povzročitelja. Občutljivost hitrega testa je 88 % in specifičnost 55 % v primerjavi s klasično kulturo. Za zdaj ugotavljajo, da metoda ne more nadomestiti klasične mikrobiološke kulture seča, saj je nabor povzročiteljev omejen, prav tako je slaba tudi specifičnost testa (21).

Mikrobiološka preiskava seča. Kultivacija seča na bakterioloških gojiščih (urinokultura) je zlati standard diagnostike okužb sečil. Omogoča identifikacijo povzročitelja, določitev števila mikroorganizmov v seču in ugotavljanje občutljivosti za antibiotike. Povzročitelja dokazujemo v vzorcu seča, ki smo ga odvzeli ob mokrenju. Praviloma pošljemo na pregled za mikrobiološke preiskave čist vzorec srednjega curka seča pri vseh bolnikih s sumom na okužbo sečil, razen pri akutnem vnetju sečnega mehurja pri mladih nenosečih ženskah. Glavni omejevalni dejavnik je, da so rezultati preiskave znani šele čez več ur oziroma dni, kar onemogoči takojšnjo uvedbo specifične terapije. V praksi takoj po odvzemu vzorca seča za urinokulturo uvedemo izkustveno antibiotično zdravljenje. Pozneje analiza mikrobioloških izvidov pokaže, ali je bila odločitev o izbiri izkustvenega antibiotika pravilna ali je treba antibiotik zamenjati (4). Pri sumu na kronični bakterijski prostatitis pošljemo na mikrobiološke preiskave tudi ejakulat, saj se v kombinaciji z urinokulturo poveča občutljivost mikrobioloških preiskav (22). Popolno soglasje glede minimalne koncentracije bakterij, ki bi določala, ali gre za signifikantno bakteriurijo ali ne, še ni povsem doseženo. Mnogo laboratorijev uporablja za mejo signifikantne bakteriurije koncentracijo 10^5 CFU/ml, ki naj bi bila zanesljiv indikator okužbe. Vendar lahko s striktnim upoštevanjem te koncentracije zgrešimo nekatere klinično pomembne okužbe sečil. Zato je pomembno, da včasih za prag signifikantne bakteriurije upoštevamo tudi nižje koncentracije bakterij (10^4–10^2 CFU/ml) (23).

Testiranje občutljivosti bakterij za različne protimikrobne zdravilne učinkovine izvajajo po smernicah EUCAST. Nabor testiranih antibiotikov je odvisen predvsem od mikroorgan-

izmov, lokalne epidemiološke situacije in vrste zdravstvene institucije (24).

Pri sumu na uretritis in akutni bakterijski prostatitis pri moških, mlajših od 35 let, opravimo tudi mikrobiološke preiskave glede na povzročitelje spolno prenosljivih bolezni (22, 23).

Slikovna diagnostika. Ultrazvočni pregled moramo opraviti pri vseh bolnikih z zapletenimi okužbami sečil in pri ženskah s ponovitvijo nezapletene okužbe zgornjih sečil. Preiskavo izvedemo nujno ob sumu na pionefros (kolekcija gnoja v ledvičnem mehu) ali obstrukcijo v odtoku seča, sicer naredimo preiskavo med zdravljenjem. Če z ultrazvočnim pregledom ne moremo opredeliti sprememb ali je izvid nejasen, so potrebne nadaljnje radiološke preiskave (računalniška tomografija ali magnetnoresonančno slikanje) in po potrebi tudi usmerjene urološke preiskave (23–26). Pri sumu na absces v prostati moramo pri bolniku opraviti transrektalni ultrazvok prostate (22, 23, 27).

Povzročitelji okužb sečil in občutljivost za antibiotike

Spekter povzročiteljev okužb sečil in deleži posameznih mikroorganizmov so odvisni od več faktorjev, predvsem od starosti bolnikov, spola, vrste okužbe (zapletena/nezapletena), okolja in geografske lokacije (19, 28).

Na vodilnem mestu med povzročitelji okužb sečil je *E. coli*. Pri okužbah, povezanih z domačim okoljem, ki so večinoma tudi nezapletene, so deleži višji (tudi do 90 %), pri okužbah, povezanih z zdravstvom, pa je ta delež bistveno nižji (lahko 50 % in manj) (19, 29).

Med enterobakterijami sledita *Klebsiella* spp. in *Proteus* spp. z deleži tudi do 10 %. *Proteus mirabilis* pogosto izoliramo pri bolnikih s trajnim urinskim katetrom. Ostale enterobakterije, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., se pojavljajo redkeje, večinoma pri bolnikih, zdravljenih v bolnišnicah. Med nefermentativnimi po Gramu negativnimi bakterijami se predvsem v bolnišničnem okolju najpogosteje pojavlja *P. aeruginosa* (19).

Med po Gramu pozitivnimi bakterijami so najpogostejši enterokoki. *Enterococcus faecalis* in *Enterococcus faecium* povzročata okužbe sečil pri bolnikih s trajnim urinskim katetrom ali v povezavi z urološkimi posegi (od 15 % do 30 %). *S. saprophyticus* je povzročitelj okužb predvsem pri mlajših ženskah, in sicer v 5–20 %. Bakterijo *Streptococcus agalactiae* najdemo pri osebah z AB in pri okužbah, predvsem pri starostnikih, nosečnicah in imunsko oslabljenih bolnikih (30).

Podatki o občutljivosti bakterij za antibiotike so zelo pomembni za zdravljenje bolnikov, za načrtovanje izkustve-

Preglednica 1. Občutljivost Escherichia coli v Sloveniji leta 2015 (32)

Antibiotik	% občutljivih	% zmerno občutljivih	% odpornih	Število prvih izolatov
Ampicilin	51	/	49	22588
Amoksicilin s klav. kislino	77	/	23	20783
Amoksicilin s klav. kislino- seč	87	/	13	16515
Piperacilin-tazobaktam	93	4	3	19006
Cefuroksim (i.v.)	90	/	10	21575
Cefotaksim/ceftriakson	91	<1	9	22589
Ceftazidim	92	1	7	22415
Ertapenem	>99	<1	<1	17973
Imipenem	>99	<1	<1	17593
Gentamicin	91	<1	9	22585
Amikacin	99	<1	<1	16523
Ciprofloksacin	79	<1	20	22588
Trimetoprim- sulfametoksazol	71	<1	29	22587
Nitrofurantoin	99	/	1	18165

nega zdravljenja in tudi za spremljanje trendov odpornosti pri nekaterih bakterijah. Spremljanje občutljivosti za antibiotike je pomembno na raznih nivojih, tako na nacionalnem in regionalnem nivoju kot tudi na nivoju posamezne bolnišnice. V zadnjih desetletjih po vsem svetu opažajo spremembe pri pojavljanju odpornosti, predvsem pri po Gramu negativnih bakterijah. Pri *E. coli* in *K. pneumoniae* se povečuje delež izolatov, odpornih proti tretji generaciji cefalosporinov, zaradi prisotnosti betalaktamaz z razširjenim spektrom (extended-spectrum beta-lactamases – ESBL), povečuje se delež odpornosti proti fluorokinolonom in pojavljajo se izolati, odporni proti karbapenemom (31). Po podatkih Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila je bil v Sloveniji leta 2015 delež *E. coli* izolatov ESBL iz vseh kliničnih kužnin 8,3 %. Občutljivost *E. coli* za ciprofloksacin je bila 79 %, v subpopulaciji izolatov z ESBL pa le 10 %. Pri teh izolatih je bila od peroralnih antibiotikov občutljivost visoka za nitrofurantoin (94 %), ki ga uporabljamo za zdravljenje nezapletenih okužb spodnjih sečil (32).

ALI STE VEDELI?

- Do 90 % okužb sečil pri mladih zdravih ženskah povzroča *E. coli*. Pri zapletenih okužbah sečil se delež okužb, ki jih povzroča *E. coli* manjša, vendar ostaja ta bakterija še vedno najpogostejši povzročitelj.
- Delež *E. coli* ESBL izolatov iz vseh kliničnih kužnin je bil leta 2015 v Sloveniji 8,3 %. Ti sevi so slabo občutljiv za večino peroralnih antibiotikov z izjemo nitrofurantoina in fosfomicina.
- Večino nezapletenih okužb sečnega mehurja lahko zdravimo kratek čas, z nekaterimi protimikrobnimi učinkovinami tudi samo 3 dni.
- Asimptomatska bakteriurija je prisotnost signifikantnega števila bakterij v seču ljudi, ki nimajo kliničnih znakov in simptomov, ki so značilni za okužbo sečil. Asimptomatske bakteriurije ne iščemo in ne zdravimo. Izjeme so nosečnice in pacienti pred invazivnimi urološkimi posegi.
- Mikrobiološke preiskave seča moramo opraviti pri vseh bolnikih s sumom na okužbo sečil, razen kadar gre za vnetje sečnega mehurja pri sicer zdravi mladi ženski.

3 ZDRAVLJENJE

Za zdravljenje nezapletenih okužb sečil praviloma izberemo antibiotik, ki ima ozek spekter delovanja in dosega visoke koncentracije v seču. Pomembna je tudi lokalna občutljivost bakterij, pri čemer moramo upoštevati, da je večina podatkov o odpornosti pridobljena na podlagi analiz vzorcev urina, odvzetega pri ljudeh z zapletenimi okužbami sečil. Za izkustveno zdravljenje okužb spodnjih sečil ne moremo uporabiti trimetoprima/sulfametoksazola (TMP/SMX), če je proti njemu odpornih več kot 20 % povzročiteljev okužb sečil (33–35). V Sloveniji je bilo leta 2015 29 % izolatov *E. coli* odpornih proti TMP/SMX. Zaradi tega TMP/SMX ne moremo uporabljati za izkustveno zdravljenje, prav tako ne amoksicilina ali ampicilina (leta 2015 49 % odpornih sevov) (32).

Za izkustveno zdravljenje akutnega nezapletenega pielonefritisa izberemo antibiotik, ki dobro prodira v ledvično tkivo in dosega zadostne koncentracije v krvi. Tu velja, da za izkustveno zdravljenje ne smemo uporabiti fluorokinolonov, če je proti njim odpornih več kot 10 % povzročiteljev okužb sečil. Ker je bilo leta 2015 v Sloveniji proti ciprofloksacinu odpornih 20 %, proti amoksicilinu s klavulansko kislino pa 23 % izolatov *E. coli* (32), je izbira antibiotika za izkustveno zdravljenje akutnega pielonefritisa vprašljiva. V takih primerih ameriške in evropske urološke smernice poleg izkustveno predpisanega sistemskega fluorokinolona svetujejo dodatek enega odmerka dolgodelujočega cefalosporina 3. generacije (ceftriakson 1 g) ali aminoglikozida v enkratnem dnevnem odmerku, ki je prilagojen ledvičnemu delovanju (33–35). Takšen pristop k zdravljenju je v našem okolju smiseln pri bolnikih z okužbami sečil, ki potrebujejo sprejem v bolnišnico zaradi suma na urosepso ali septični šok.

Po prejemu izvida antibiograma izkustveno terapijo prilagodimo. Če je odpornost proti fluorokinolonom večja od 10 % in ima bolnik kontraindikacije za aplikacijo aminoglikozida in cefalosporina 3. generacije, lahko ženski z nezapletenim akutnim pielonefritisom predpišemo le sistemski fluorokinolon (ciprofloksacin ali levofloksacin) brez dodatnega enkratnega odmerka cefalosporina 3. generacije ali aminoglikozida (34). V preglednici 2 in 3 so navedeni antibiotiki, ki jih lahko uporabljamo za zdravljenje okužb sečil.

4 ZAKLJUČEK

Okužbe sečil spadajo med najpogostejše infekcijske bolezni in so za okužbami dihal najpogostejši razlog za predpiso-

Preglednica 2: Priporočila za antibiotično zdravljenje okužb sečil (34–40)

Akutni nezapleteni cistitis		
nitrofurantoin# – monohidrat/makrokristalni	100 mg/12 h p. o.	5–7 dni
nitrofurantoin# –makrokristalni	50 mg/6 h p. o.	5–7 dni
fosfomicin trometamol	3 g p. o.	enkraten odmerek
amoksicilin s klavulansko kislino	1000 mg/12 h p. o.	7 dni
cefuroksim	250 mg/12 h p. o.	7 dni
TMP/SMX*	160/800 mg/12 h p. o.	3 ali 7 dni**
ciprofloksacin	250 mg/12 h p. o.	3 ali 7 dni**
Akutni pielonefritis		
ciprofloksacin	400 mg/12 h i. v. 500 mg/12 h p. o.	7 dni
levofloksacin	500 mg/24 h i. v. ali p. o. 750 mg/24 h i. v. ali p. o.	7 dni5 dni
cefiksim	400 mg/24 h p. o.	10–14 dni
cefuroksim	750–1000 mg/8 h i. v. ali 500 mg/12 h p. o.	10–14 dni
amoksicilin s klavulansko kislino	875/125 mg/12 h p. o.1/0,2 g/8 h i. v.	10–14 dni
TMP/SMX*	160/800 mg/12 h p. o.	14 dni
Zapletene okužbe sečil, ki zahtevajo hospitalizacijo		
gentamicin	5 mg/kg/24 h i. v.	10–14 dni
amikacin	15 mg/kg/24 h i. v.	10–14 dni
cefuroksim	750–1000 mg/8 h i. v.	10–14 dni
ceftriakson	2 g/24 h i. v.	10–14 dni
cefotaksim	2 g/6–8 h i. v.	10–14 dni
ceftazidim	2 g/8 h i. v.	10–14 dni
cefepim	1–2 g/12 h i. v .	10–14 dni
piperacilin/tazobaktam	4,5 g/8 h i. v.	10–14 dni
imipenem	500 mg/6 h i. v.	10–14 dni
meropenem	2 g/8 h i. v.	10–14 dni
ciprofloksacin	400 mg/12 h i. v. ali 500 mg/12 h p. o.	7–14 dni
levofloksacin	500 mg/24 h i. v. ali 500 mg/24 h p. o.	7–14 dni
Akutni bakterijski prostatitis		
ciprofloksacin	400 mg/12 h i. v. ali 500 mg/12 h p. o.	2 do 4 tedne
levofloksacin	500 mg/24 h i. v. ali 500 mg/24 h p. o.	2 do 4 tedne
TMP/SMX	160/800 mg/12 h p. o.	2 do 4 tedne
gentamicin	5 mg/kg TT/24 h i. v. z/brez ampicilina 2 g/6 h i. v.	2 do 4 tedne
Kronični bakterijski prostatitis		
ciprofloksacin	500 mg/12 h p. o.	6 do 12 tednov
levofloksacin	500 mg/24 h p. o.	6 do 12 tednov
TMP/SMX	160/800 mg/12 h p. o.	6 do 12 tednov

TMP/SMX – trimetoprim/sulfametoksazol.

 # Nitrofurantoina ne smemo predpisati pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, prav tako je kontraindiciran zadnji mesec pred porodom.

** Glede na občutljivost.*

*** 7 dni zdravimo vse moške, bolnice s sladkorno boleznijo, bolnice s simptomi, ki trajajo > 7 dni in bolnice pri katerih je bilo v preteklosti kratkotrajno zdravljenje neučinkovito.*

Preglednica 3: Priporočila za antibiotično zdravljenje okužb sečil pri nosečnicah (34, 35)

Akutni cistitis in asimptomatska bakteriurija		
nitrofurantoin# – monohidrat/makrokristalni	100 mg/12 h p. o.	5–7 dni
fosfomicin	3 g p. o.	enkraten odmerek
amoksicilin s klavulansko kislino	875/125 mg/12 h p. o.	7 dni
cefuroksim	250 mg/12 h p. o.	7 dni
Akutni pielonefritis		
cefuroksim	750–1000 mg/8 h i. v. ali 500 mg/12 h p. o.	10–14 dni
ceftriakson	2 g/24 h i. v.	10–14 dni
cefotaksim	1–2 g/6 h i. v.	10–14 dni
cefepim	1–2 g/12 h i. v.	10–14 dni
piperacilin/tazobaktam	4,5 g/8 h i. v.	10–14 dni
meropenem	2 g/8 h i. v.	10–14 dni

 # Nitrofurantoina ne smemo predpisati pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, prav tako je kontraindiciran zadnji mesec pred porodom.

vanje antibiotične terapije. Pri bolnikih s sumom na okužbo sečil je pomembno, da čim hitreje opredelimo vrsto okužbe, ker je od tega odvisna vrsta in režim zdravljenja okužbe. Mikrobiološka preiskava pri mlajši, sicer zdravi, nenoseči ženski ni potrebna, pri ostalih bolnikih je večinoma indicirana. Poznavanje etiologije okužb sečil in občutljivosti povzročiteljev za antibiotike je osnova za načrtovanje izkustvenega zdravljenja in za spremljanje trendov odpornosti. Najpogostejši povzročitelj okužb sečil je v vseh okoljih *E. coli*, deleži ostalih povzročiteljev pa so odvisni predvsem od starosti in spola bolnika, izvora in geografske lokacije. Zaradi vedno večje odpornosti povzročiteljev okužb sečil proti antibiotikom postaja izkustveno antibiotično zdravljenje vedno bolj omejeno in prilagojeno podatkom o lokalni odpornosti. Pri izbiri antibiotičnega zdravljenja moramo pretehtati koristi in morebitne neželene učinke ter morebiten vpliv na razvoj odpornosti.

5 LITERATURA

1. *Wagenlehner FM, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Uncomplicated Urinary Tract Infections. Dtsch Arztebl Int. 2011; 108 (24): 415–23.*
2. *Mazzuli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). Can J Urol. 2012; 19 (1): 42–8.*
3. *Acute complicated cystitis and pyelonephritis. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/acute-complicated-cystitis-and-pyelonephritis (dostop: 24. 8. 2017).*
4. *Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The Diagnosis of Urinary Tract Infection. A Systematic Review. Dtsch Arztebl Int. 2010; 107 (21): 361–7.*
5. *Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 2005; 40: 643–54.*
6. *Logar M, Lindič J. Asimptomatska bakteriurija. In: Beović B, Strle F, Čižman M, eds. Stopenjska obravnava najpogostejših okužb. Zbornik predavanj Infektološki simpozij 2006; Ljubljana. Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za kemoterapijo, 2006; 227–40.*
7. *Clean catch urine sample. Dosegljivo na: https://medlineplus.gov/ency/article/007487.htm (dostop: 22. 8. 2017).*
8. *Baerheim A, Laerum E. Home-voided urine specimen in women. Diagnostic agreement with clean-catch midstream specimens. Scand J Prim Health Care. 1990; 8: 207–211.*
9. *LaRocco MT, Franek J, Leibach EK, Weissfeld AS, Kraft CS, Sautter RL, et al. Effectiveness of Preanalytic Practices on Contamination and Diagnostic Accuracy of Urine Cultures: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. Clin Microbiol Rev. 2016; 29: 105–47.*
10. *Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? The Journal of the Royal College of General Practitioners. 1988; 38 (313): 363–5.*
11. *Leisure MK, Dudley SM, Donowitz LG. Does a clean-catch urine sample reduce bacterial contamination? N Engl J Med. 1993; 328: 289–90.*
12. *Shrestha R, Gyawali N, Gurung R, Amatya R, Bhattacharya SK. Effect of Urogenital Cleaning with Paper Soap on Bacterial Contamination Rate While Collecting Midstream Urine Specimens. J Laboratory Physicians. 2013; 5: 17–20.*
13. *European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest 2000; 231 Suppl: 2000; 231: 1–86.*
14. *Lindsay EN. Catheter associated urinary tract infections. Antimicrobal Resistence & Infection Control 2014; 3: 23. Dosegljivo na: http://www.aricjournal.com/content/pdf/2047-2994-3-23.pdf (dostop: 22. 8. 2017).*
15. *Cavallo JD, Tenke P. Urinary Tract Infections. In: Cornaglia G, Courcol R, Herrmann JL, et al. (eds). European Manual of*

Clinical Microbiology. Epernay: Le Reveil de la Marne; 2012; p. 133–43.
16. *Juthani-Mehta M, Tinetti M, Perrelli E, Towle V, Quagliarello V. Role of dipstick testing in the evaluation of urinary tract infection in nursing home residents. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007; 28: 889–91.*
17. *Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowes JA, et al. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. Health Technol Assess. 2009; 13: 1–73.*
18. *Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. Clin Microbiol Infect. 2001; 7: 173–8.*
19. *Wilson LW, Gaido L. Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infection in Adult Patients. Clin Infect Dis. 2005; 38: 1150–8.*
20. *Kersnik Levart T. Pregled seča – makroskopski in mikroskopski pregled seča ter kemična analiza seča s testnimi lističi. Med Razgl. 2007; 46: 355–67.*
21. *Holm A, Cordoba G, Sørensen TM, Jessen LR, Frimodt-Møller N, Siersma V, et al. Clinical accuracy of point-of-care urine culture in general practice. Scand J Prim Health Care. 2017; 35: 170–7.*
22. *Weidner W, Anderson, RU. Evaluation of acute and chronic bacterial prostatitis and diagnostic management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with special reference to infection/inflammation. International J Antimicrob Agents. 2008; 31: 91–5.*
23. *EAU (European Association of Urology) Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. Dosegljivo na: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf (dostop: 22. 8. 2017).*
24. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.0, January 2017. Internetna publikacija. Dosegljivo na: http://www.eucast.org (dostop: 10. 9. 2017).*
25. *Bjerklund Johansen TE. Diagnosis and imaging in urinary tract infections. Curr Opin Urol. 2002; 12: 39–43.*
26. *Browne RF, Zwirewich C, Torreggiani WC. Imaging of urinary tract infection in the adult. Eur Radiol. 2004; 14 Suppl 3: E168–83.*
27. *Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2016; 93: 114–20.*
28. *Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. Curr Opin Infect Dis 2016; 29: 73–9.*
29. *Pezzlo M. Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections: Guidelines, Challenges and Inovations. Clinical Microbiology Newsletter 2014; 36 (12): 87–93.*
30. *Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. Microbiol Spectr. 2016 Apr; 4 (2); doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012.*
31. *World Health Organization. WHO: Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance 2014 [Internet]. WHO; 2014. Dosegljivo na: http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/ (dostop 10. 9. 2017).*
32. *Štrumbelj I, Pirš M, Berce, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2015. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2016. 1. izdaja. Dosegljivo na: http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz (dostop 10. 9. 2017).*
33. *Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011; 52: e103–20.*
34. *Geerlings S, van Nieuwkoop C, van Haarst E, van Buren M, Knottnerus B, Stobberingh E, et al. SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults. SWAB; 2013.*
35. *Bonkat GC, Pickard RC, Bartoletti R, Bruyère F, Geerlings S, Wagenlehner F, et al. Guidelines on Urological Infections 2017 [Internet]. European Association of Urology; 2017 [cited 2017 Sep 7]. Available from: http://uroweb.org/guideline/urological-infections/.*
36. *Videčnik Zorman J, Matičič M, Jeverica S, Smrkolj T. Diagnosis and treatment of bacterial prostatitis. Acta Dermatovenerol. Alp Pannonica Adriat. 2015; 24: 25–9.*
37. *Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of Bacterial Prostatitis. Clin Infect Dis. 2010; 50: 1641–52.*
38. *Sharp VJ, Takacs EB, Powell CR. Prostatitis: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2010; 82: 397–406.*
39. *Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013.*
40. *Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database Syst. Rev. [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2017 Sep 17]. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009071.pub2.*

ZAPLETENA OKUŽBA SEČIL – PRIMER IZ KLINIČNE PRAKSE

COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION - CLINICAL CASE

AVTOR / AUTHOR:
Polonca Drofenik, mag. farm., spec. klin. farm.

Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: polonca.drofenik@ukc-mb.si

POVZETEK
Okužbe sečil so zelo pogoste ter predstavljalo nezanemarljivo socialno in ekonomsko breme, hkrati pa bolnikom zmanjšujejo kvaliteto življenja. Neracionalna raba protimikrobnih zdravil v preteklosti je povzročila razvoj odpornih bakterij, proti katerim imamo na voljo le omejen nabor učinkovitih zdravil. V prispevku je opisan primer bolnice z zapleteno okužbo sečil, pri kateri je bilo potrebno zaradi domnevnega neželenega učinka ertapenema med zdravljenjem terapijo zamenjati za amikacin. Zaradi paraplegije je bila pri pacientki ocena ledvične funkcije precenjena, zato je bilo potrebno začetni odmerni režim amikacina prilagoditi na podlagi plazemskih koncentracij. Terapevtsko spremljanje koncentracij je pri učinkovinah z ozkim terapevtskim oknom najboljši način individualnega prilagajanja odmerkov.

KLJUČNE BESEDE:
zapletena okužba sečil, nadzorovana raba protimikrobnih zdravil, potencialni neželeni učinek zdravila, terapevtsko spremljanje koncentracij

ABSTRACT
Urinary tract infections are very common and represent a significant social and economic burden, in the same time they also reduce patients' quality of life. The non-rational use of antimicrobials in the past has led to the development of resistant bacteria, against which we have only a limited set of effective drugs available. The article describes an example of a patient with a complicated urinary tract infection. Due to the alleged adverse effect of ertapenem during treatment, ertapenem was replaced with amikacin. Due to paraplegia, the patient's renal function assessment was overestimated, and therefore the initial dosing regimen had to be adjusted based on plasma concentrations of amikacin. Therapeutic drug monitoring is the best way to individually adjust doses of antimicrobial drugs with a narrow therapeutic window.

KEY WORDS:
complicated urinary tract infection, antimicrobial stewardship, potential adverse drug reaction, therapeutic drug monitoring

1 UVOD

Okužbe sečil sodijo med zelo pogoste okužbe. Epidemiološki podatki kažejo, da so v ZDA leta 2007 zaradi okužbe sečil zabeležili 10,5 milijonov ambulantnih pregledov, kar predstavlja 0,9 % vseh obiskov ambulant (1). Skoraj petina

teh obiskov (21,3 %) je bilo obravnavanih v bolnišničnih urgentnih ambulantah. Največ raziskav o socialno-ekonomskem bremenu te bolezni je opravljenih pri ženskah, ki pogosto trpijo za ponavljajočimi okužbami, le-te pa izrazito vplivajo na njihovo kvaliteto življenja (2). Do 24. leta bi naj za okužbo sečil v povprečju zbolela vsaka tretja ženska, v celotni življenjski dobi pa vsaka druga (3). Okužbe sečil so pogoste tudi med hospitaliziranimi bolniki in med uporabniki dolgotrajne oskrbe. V raziskavi, ki jo je izvedel Evropski center za preprečevanje in nadzor bolezni (European Center for Disease Prevention and Control), predstavljajo okužbe sečil kar 19% vseh z zdravstvom povezanih okužb (4).

Opredelitev okužbe sečil

Po težavnosti delimo okužbe sečil na nezapletene in zapletene. Nezapletene lahko opredelimo kot akutne, sporadične ali ponavljajoče okužbe spodnjih (nezapleteni cistitisi) ali zgornjih sečil (nezapleteni pielonefritisi) pri predmenopavzalnih ženskah, ki niso noseče in nimajo pomembnih anatomskih ali funkcionalnih sprememb sečil ali sočasnih drugih bolezni (5). Vse druge okužbe sečil štejemo za zapletene; torej pri moških, nosečnicah, pri bolnikih z boleznimi sečil ali z vstavljenimi trajnimi katetri in/ali s sočasnimi drugimi boleznimi, ki vplivajo na bolnikov imunski odziv (npr. sladkorna bolezen).

Kot ponavljajoče okužbe označimo tiste, ki se ponovijo vsaj trikrat letno ali vsaj dvakrat v zadnjih šestih mesecih (5). S katetrom povezane okužbe so tiste, ki so se pojavile pri bolniku s trajnim urinskim katetrom (TUK) ali v primeru, ko je imel bolnik kateter vstavljen zadnjih 48 ur (5). Urosepsa je življenje ogrožujoča organska okvara, ki jo je povzročil neustrezen sistemski odgovor na okužbo, ki izvira iz sečil ali moških spolovil (5).

Povzročitelji

Urin je ugoden medij za rast bakterij, zato le-te pogosto kolonizirajo spodnja sečila. Pri imunsko kompetentnem posamezniku se najpogosteje iz kolonizacije okužba ne razvije, razen tega se z rednim uriniranjem bakterije učinkovito spirajo. Asimptomatske bakteriurije zato ne zdravimo; izjema so nosečnice in bolniki, pri katerih načrtujemo invazivne urološke posege (5). Do okužb sečil najpogosteje pride zaradi različnih lastnosti bakterij, ki jim pomagajo preživeti v tem specifičnem okolju (tvorba biofilma, sposobnost prodiranja v urotelij, tvorba adhezinov, toksinov in sideroforov), ali zaradi zmanjšanih obrambnih mehanizmov gostitelja, kot so zmanjšan imunski odgovor ali slabša možnosti izplavljanja bakterij, npr. zaradi TUK (6, 7).

Najpogostejši povzročitelj okužb sečil je *E. coli* (do 80%), vendar je pri bolnikih s ponavljajočimi in med bolnišnično pridobljenimi okužbami sečil ta delež manjši kot pri splošni populaciji (6). Ostali pogosti povzročitelji so še *Pseudomonas aeruginosa, Serratia marescens, Proteus vulgaris, Citrobacter spp. Klebsiella spp., Enterococcus spp*. in drugi. Pri kateteriziranih bolnikih in bolnikih s sladkorno boleznijo je pogosta kolonizacija s *Candido albicans*. Invazivne glivne okužbe se pojavljajo pri imunsko zavrtih bolnikih, povzročajo jih *Candida, Aspergillus in Cryptococcus*. Odpornost povzročiteljev okužb sečil se globalno povečuje. Zadnje dosegljivo poročilo Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKOUPZ) iz leta 2015 kaže, da je med vsemi prvimi izolati *E. coli* iz kliničnih vzorcev brez nadzornih kužnin 8,3% izolatov, ki izločajo betalaktamaze z razširjenim spektrom (ESBL). Med temi jih je 59% odpornih na amoksicilin s klavulansko kislino, če se le-ta uporablja za zdravljenje nezapletenih okužb sečil in kar 81% za vse ostale okužbe, 76% odpornih na sulfametoksazol s trimetoprimom in 89% odpornih na ciprofloksacin. Dobra občutljivost *E. coli* ESBL je ohranjena le še za nitrofurantoin, in sicer 94% (le za nezapletene okužbe), na amikacin – 93%, ter za imipenem ter ertapenem, več kot 99% (8).

Klinični znaki okužb sečil

Glede na mesto okužbe ločimo okužbe spodnjih sečil (uretritis, cistitis) ter okužbo zgornjih oz. spodnjih sečil s prizadetostjo parenhimskih organov (pielonefritis, prostatitis).

Za uretritis je značilen postopen nastanek, pogosta in pekoča mikcija ter izcedek iz nožnice ali pri moških iz sečnice. Gre za najpogosteje spolno preneseno bolezen, nanjo pa pomislimo, če je pred kratkim prišlo do menjave spolnega partnerja (3).

Cistitis nastane nenadoma; težave so izrazite, mikcija je pogosta in boleča, urina je malo in je lahko krvav, pri otrocih in starejših se lahko pojavi inkontinenca. Značilna je bolečina nad sramno kostjo. Gre za najpogostejšo okužbo sečil pri ženskah (3, 6).

Pielonefritis poteka z vročino, mrzlico, ledvenimi bolečinami, slabostjo, bruhanjem, anoreksijo, drisko in dizuričnimi težavami (3).

Znaki prostatitisa so vročina, mrzlica, slabost in bruhanje, bolečine pri odvajanju blata, tanjši curek seča, oligo- ali anurija, driska. Prostatitisu se lahko zaradi obstrukcije pridruži še pielonefritis (3).

S kateterizacijo povezano okužbo sečil spremljajo vročina, mrzlica, spremembe mentalnega statusa, slabo počutje, letargija, ledvene bolečine, bolečine v medenici (6).

Urosepsa označuje septični sindrom, ki je posledica okužbe sečil. Za postavitev diagnoze je potrebna potrjena okužba sečil in vsaj dva od naštetih znakov: telesna temperatura nad 38°C ali pod 36°C, srčna frekvenca nad 90/min, frekvenca dihanja nad 20/min ali parcialni tlak CO_2 v arterijski krvi več kot 35 mmHg, levkociti več kot 12 x 10^9/L ali manj kot 4 x 10^9/L, ali več kot 10 % paličastih granulocitov (7). Ob sumu na sepso je priporočljivo spremljati tudi prokalcitonin, ki je pokazatelj hude sistemske okužbe, in serumski laktat, ki je pokazatelj disfunkcije organov in je povezan s povečano smrtnostjo.

Pristop k zdravljenju

Za opredelitev cistitisa ali pielonefritisa je diagnostično pomembna analiza srednjega curka urina, v katerem dokažemo levkociturijo in bakteriurijo. Urin za mikrobiološke preiskave je potrebno odvzeti pred začetkom antibiotičnega zdravljenja. Pri predmenopavzalnih zdravih ženskah, ki niso noseče in ki nimajo ponavljajočih okužb sečil, mikrobiološke analize urina niso potrebne. Ob sumu na sepso je potrebno odvzeti tudi hemokulture (6, 9). Če kljub antibiotičnemu zdravljenju v 48 - 72 urah ne pride do izboljšanja ali kadar domnevamo, da ima bolnik zaporo votlega sistema sečil, je potrebno opraviti tudi slikovno diagnostiko. Hospitalizacija bolnika z okužbo sečil je potrebna, če je bolnik septičen ali drugače hudo bolan, indikacije so naslednje: vztrajno povišana telesna temperatura na 38,4°C, hude bolečine, prizadetost, nezmožnost peroralne hidracije in prejemanja peroralne terapije, obstrukcija votlega sistema sečil ali dvom v sodelovanje bolnika pri zdravljenju na domu (9).

Nadzorovana raba protimikrobnih zdravil

Prevelika in napačna uporaba protimikrobnih zdravil predstavlja veliko grožnjo za javno zdravje. Aktivnosti nadzorovane rabe se osredotočajo na optimizacijo kliničnih izidov in zagotavljanje stroškovno učinkovitega zdravljenja ob hkratnem najmanjšem tveganju za nenamerne posledice uporabe protimikrobnih zdravil, npr. okužbe s *Clostridium difficile*, toksične učinke, selekcijo viruletnih sevov in pojav večkratno odpornih bakterij.

Prva naloga nadzorovane rabe je zdravljenje vsakega posameznega bolnika skladno z lokalnimi, nacionalnimi in mednarodnimi smernicami, druga pa narekuje strategije za upoštevanje smernic. Med uspešnimi strategijami so izobraževanje zdravstvenih delavcev o optimalni uporabi antibiotikov, redne konzultacije specialistov infektologov in mikrobiologov, spremljanje sodelovanja in kliničnih izidov, ter zbiranje povratnih informacij o lokalni odpornosti povzročiteljev ter mnenj predpisovalcev, pa tudi omejevanje porabe s pomočjo restrikcijskih list na lokalnem nivoju (5). Leta 2016 izvedena metaanaliza 145 raziskav s področja nadzorovane rabe protimikrobnih zdravil je pokazala, da so med najučinkovitejšimi naslednji ukrepi za zmanjšanje relativnega tveganja (relative risk reduction, RRR) za smrtnost: empirično zdravljenje skladno s smernicami ob omejenem naboru zdravil z upoštevano deeskalacijo, prehod s parenteralnega na peroralno zdravljenje, terapevtsko spremljanje koncentracij (TDM) ter individualne konzultacije. Ob upoštevanju naštetih ukrepov so zabeležili 35 % RRR za smrtnost. Samo sestopna terapija s širokospektralnega na usmerjeno zdravljenje je za 56% zmanjšala RRR za smrtnost (10).

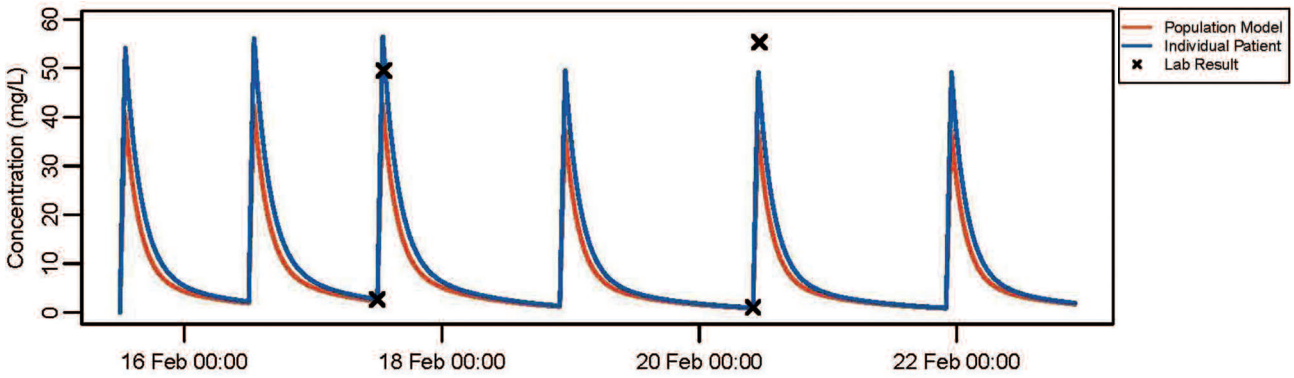
2 OPIS PRIMERA

69-letna bolnica je bila v času dežurstva sprejeta na Oddelek za urologijo zaradi krvavega urina. Gospa je stanovalka doma starejših občanov (DSO), pred tremi leti je prebolela listerijski meningoencefalitis s posledično spastično paraparezo. Na oddelku je pred tem že dvakrat zapored iskala pomoč zaradi enake težave; ob zadnjem obisku prejšnji dan je prejela recept za empirično zdravljenje, in sicer ciprofloksacin v odmerku 500 mg na 12 ur, vstavili so ji tudi TUK, vendar do izboljšanja ni prišlo. Dodatno se je pojavila vročina nad 38°C, tresla jo je mrzlica.

Ob sprejemu je bila gospa zmerno prizadeta, orientirana, pogovorljiva, na ležečem vozičku. Imela je vstavljen TUK, urin v vrečki je bil krvav.

Laboratorijski izvidi ob sprejemu so bili naslednji: hematološke preiskave: levkociti 13 x 10^9/L, eritrociti 3,22 x 10^{12}/L, hemoglobin 113 g/L, trombociti 237 10^9/L. Biokemijske preiskave: urea: 13,0 mmol/L, kreatinin-E: 148 µmol/L, oGF: 31 mL/min/1,73 m^2, CRP 339 mg/L, Na: 138 mmol/L, K: 3,99 mmol/L, Cl: 105 mmol/L, Ca: 1,89 mmol/L, Mg: 1,07 mmol/L. Preiskave urina: specifična teža 1,012, pH: 5,0, nitriti: negativno, proteini: 4, glukoza: 0, metilketoni: 0, urobilinogen: <17 µmol/L, bilirubin: 0. Urin, številčna koncentracija: eritrociti 9610/µL, levkociti 4145/µL, bakterije: 18338/µL. Urin, sediment: zelo številni eritrociti, zelo številni levkociti, zelo številne bakterije.

Ultrazvok je pokazal obojestransko obsežno hidronefrozo, mehur je bil prazen. Izvedli so ultrazvočno vodeno punkcijo votlega sistema obeh ledvic in nastavili nefrostomska ka-



Slika 1: Koncentracije amikacina pred in po prilagoditvi odmerjanja
Figure 1: Amikacin concentrations before and after the dosing regimen adaptation

tetra, po katerih je pritekel gnojen urin. Po telefonski konzultaciji infektologa so v terapijo izkustveno uvedli ertapenem v odmerku 1 g/24 h.

Naročilnico za izdajo ertapenema smo v lekarni prejeli četrti dan zdravljenja, zdravilo smo izdali za pet dni. Iz laboratorijskih izvidov je bila že razvidna uspešnost zdravljenja: število levkocitov se je normaliziralo, koncentracija CRP se je zmanjšala na 27 mg/L in koncentracija serumskega kreatinina na 83 µmol/L. S pomočjo Cockroft-Gaultove enačbe smo izračunali očistek kreatinina, ki je znašal 50 mL/min, zato nismo svetovali prilagoditve odmerka. Izvid urinokulture iz TUK ter iz obeh nefrostom je potrdil okužbo z *E. coli* ESBL, občutljivo na amoksicilin s klavulansko kislino (le pri nezapletenih okužbah sečil), piperacilin s tazobaktamom, karbapeneme, amikacin in nitrofurantoin.

Šesti dan hospitalizacije so z oddelka ponovno konzultirali infektologa, saj so ob kliničnem izboljšanju okužbe opazili, da je tretji dan po začetku zdravljenja bolnica postala zmedena in na trenutke agresivna, pričela je halucinirati, kar so pripisali protimikrobnemu zdravljenju. Infektolog ni mogel potrditi, da gre res za neželene učinke ertapenema, vendar je kljub temu priporočil zamenjavo za amikacin v odmerku 1000 mg/24 h. V kolikor bi med zdravljenjem z amikacinom prišlo do bistvenega poslabšanja ledvične funkcije, je kot alternativno zdravljenje predlagal piperacilin s tazobaktamom. Priporočil je, naj celokupna dolžina protimikrobnega zdravljenja vključno z ertapenemom traja 14 dni.

Konzultirali so tudi psihiatra, ki je potrdil delirantno epizodo s halucinatorno in blodnjavo simptomatiko ter agitacijo. Tudi on ni izključil možnosti, da je vzrok neželeni učinek ertapenema, saj pri bolnici do tedaj ni bilo anamneze demence ali predhodnih delirantnih epizod. Na priporočilo nevrologa je bil opravljena tudi računalniška tomografija (CT) glave, v izvidu ni bilo posebnosti. Ker drugi dan po zamenjavi antibiotika ni prišlo do izboljšanja duševnega stanja, bolnici pa je prehodno spet porastla telesna temperatura, so opravili tudi lumbalno punkcijo za izključitev meningitisa ter odvzeli bris žrela za izključitev gripe. Izvida obeh preiskav sta bila negativna.

Tretji dan zdravljenja z amikacinom sta bili pred odmerkom in pol ure po odmerku določeni plazemski koncentraciji amikacina. Koncentracija pred odmerkom (Cmin) je znašala 2,7 mg/L (priporočene vrednosti za Cmin pri odmerjanju s podaljšanim intervalom so manjše od 1 mg/L), po odmerku (Cmax) pa 49,6 mg/L (terapevtsko območje 30 – 60 mg/L). Klinični farmacevt je na podlagi rezultatov prilagodil odmerjanje amikacina na 900 mg/36 h. Pred in po drugem prilagojenem odmerku sta bili koncentraciji ponovno določeni, in tokrat je bila tudi Cmin v priporočenem območju. Kontrolo koncentracij smo ponovili še osmi dan zdravljenja z amikacinom, tudi takrat sta bili obe koncentraciji v terapevtskem območju.

Zdravljenje se je nadaljevalo, kakor je svetoval infektolog, do vključno 14. dne. Ledvična funkcija se med zdravljenjem z amikacinom ni poslabšala, zasledili smo še nadaljnje zmanjšanje koncentracije serumskega kreatinina. Peti dan po ukinitvi ertapenema se je mentalni status pacientke normaliziral. Med zdravljenjem je bilo potrebno zamenjati nefrostome, ker je bila iz ene izolirana Candida lusitaniae, kasnejši mikrobiološki izvidi urina so bili negativni. Iz nadzornih kužnin (brisa rektuma) je bila potrjena kolonizacija z E. coli ESBL. Za podrobnejšo diagnostiko so opravili tudi CT trebuha s kontrastom, ki ni zanesljivo pokazal druge patologije. Vzrok hidronefroz med zdravljenjem ni bil pojasnjen. Bolnica je bila odpuščena v DSO z vstavljenim TUK in z začasnima nefrostomama obojestransko.

3 RAZPRAVA

Smernice za zdravljenje zapletene okužbe sečil

Najpogostejši vzroki, zakaj okužbo sečil označimo kot zapleteno, so naslednji: obstrukcija v votlem sistemu sečil pri moških, nepopolno praznjenje mehurja, vezikouretralni refluks, nedavni posegi (npr. kateterizacija), sladkorna bolezen, nosečnost, imunosupresija in z zdravljenjem povezane oz. bolnišnične okužbe. Pri takih bolnikih je tudi večja verjetnost, da je povzročitelj odporen na običajno zdravljenje. Smernice za zdravljenje okužb zgornjih sečil priporočajo izkustveno zdravljenje z učinkovino, za katero je odpornost najverjetnejšega povzročitelja manjša od 10%, zato so amoksicilin (tudi v kombinaciji s klavulansko kislino), trimetoprim/sulfametoksazol ter ciprofloksacin kot izkustvena terapija pri zapletenih okužbah sečil neprimerni. Uporaba nitrofurantoina, fosfomicina in pivmecilinama kljub morebitni potrjeni občutljivosti povzročitelja pri zapleteni okužbi sečil ni dovoljena, saj te učinkovine razen v sečnem mehurju ne dosegajo terapevtskih koncentracij (9). Bolnik s hudimi sistemskimi znaki okužbe mora biti hospitaliziran in takoj prejeti antibiotik intravensko. Izbira le-tega je odvisna od lokalne občutljivosti povzročiteljev; priporočena je uporaba aminoglikozida z amoksicilinom ali brez, ali druga oz. tretja generacijo cefalosporinov oz. širokospektralni penicilin skupaj z aminoglikozidom ali brez. Če je bolnik v zadnjih šestih mesecih prejemal ciprofloksacin, je uporaba fluorokinolonov zaradi velike odpornosti odsvetovana. Izjemoma je mogoče izkustveno predpisati fluorokinolon, če bolnik ni hudo bolan, če je potrebno peroralno zdravljenje in če je doživel anafilaktično reakcijo po betalaktamskem antibiotiku (5). Zapleteno okužbo sečil običajno zdravimo sedem do štirinajst dni (5). Če je bolnik koloniziran z mikrobi, ki izločajo ESBL, mora izkustveno zdravljenje pokriti tudi te.

Pri bolnici je bil po neuspešnem zdravljenju s peroralnim ciprofloksacinom izkustveno predpisan ertapenem v odmerku 1 g/24 h. Ertapenem je v UKC Maribor razvrščen na listo rezervnih protimikrobnih zdravil, naročiti ga je mogoče le po predhodni konzultaciji infektologa, farmacevt pa ga izda na ime bolnika in le za omejeno število dni. Pred izdajo farmacevt preveri ustreznost odmerjanja glede na indikacijo ter glede na ledvično in jetrno funkcijo, preveri pa tudi mikrobiološke izvide. Ob izdaji ertapenema je bila že potrjena izolacija *E.coli* ESBL iz urina, ki je bila dobro občutljiva na ertapenem in odporna na ciprofloksacin. Odmerjanje 1 g/24 h je farmacevt ocenil kot ustrezno, ker se je v dneh od sprejema do izdaje zdravila očistek kreatinina povečal z 31 na 50 mL/min (11,12).

Med neželenimi učinki ertapenema v literaturi zasledimo tudi pojav nevroloških in psihiatričnih motenj, in sicer so spremembe mentalnega statusa opisane v 3,3 -5,1 %, izražene kot zmedenost, dezorientacija, somnolenca, agresija, delirij, halucinacije, depresija ali anksioznost (11, 13). Čas nastanka navedenih motenj v literaturi ni natančno opredeljen; v opisanih primerih so prenehale v nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja z ertapenemom, enako tudi v našem primeru.

Pri priporočilu infektologa se je zdravljenje nadaljevalo z amikacinom. Tudi amikacin je v UKC Maribor razvrščen na listo rezervnih protimikrobnih zdravil, ker pa gre za učinkovino z ozkim terapevtskim oknom, je razen izdaje na ime bolnika od leta 2015 pri vseh bolnikih obvezno tudi terapevtsko spremljanje koncentracij skladno z bolnišničnim protokolom. Ta dokument opredeljuje zadolžitve in odgovornosti vseh zdravstvenih delavcev, ki neposredno sodelujejo pri odmerjanju amikacina. Ob prvi izdaji zdravila farmacevt preveri ustreznost odmerjanja glede na telesno maso in ledvično funkcijo ter sporoči na oddelek, kdaj je najprimerneje odvzeti vzorce za določitev koncentracije. Ko so rezultati znani, jih interpretira in s pomočjo računalniškega farmakokinetičnega programa izbere najprimernejše odmerjanje za bolnika. Pri aminoglikozidih sta optimalna indeksa učinkovitosti razmerje med Cmax in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK), ki mora biti večje od 8-10, oz. razmerje med površino pod 24-urno koncentracijsko-časovno krivuljo (AUC_{24}) ter MIK. Ker se MIK le redko določajo, pri optimizaciji zdravljenja uporabljamo nadomestne kazalnike, in sicer Cmin in Cmax. Namen TDM amikacina je učinkovitost in varnost zdravljenja, kar zagotavljamo z dovolj visokimi Cmax (med 30 - 60 mg/L, odvisno od vrste okužbe) kot indikatorjem učinkovitosti in z dovolj nizkimi Cmin (pod 1 mg/L), ki so indikator dobrega izločanja skozi ledvice in s tem tudi varnosti (14). Farmacevt skladno s protokolom spremlja bolnika ves čas zdravljenja in dnevno komunicira z oddelkom.

V našem primeru je bilo prvotno izbrano odmerjanje 1000 mg/24 ur skladno s priporočili; šele z določitvijo Cmin pa se je izkazalo, da je pacientkina ledvična funkcija slabša, kakor bi sklepali iz vrednosti serumskega kreatinina. Ker se odmerek v 24 urah ni izločil v zadostni meri, smo priporočili podaljšanje odmernega intervala. V nadaljevanju zdravljenja so bile koncentracije v terapevtskem območju, ledvična funkcija se ni dodatno poslabšala. Pri bolnikih z delno ali popolno parezo ter pridruženo mišično atrofijo in sarkopenijo je tvorba kreatinina zmanjšana; izračunan kreatininski

ALI STE VEDELI?

- da do 24. leta za okužbo sečil v povprečju zboleli vsaka tretja ženska, v celotni življenjski dobi pa vsaka druga
- da za nezapletene okužbe sečil označimo le tiste pri sicer zdravih ženskah v rodni dobi, vse ostale so zapletene
- asimptomatske bakteriurije ne iščemo in je ne zdravimo; izjema so nosečnice in bolniki, pri katerih načrtujemo invazivne posege na sečilih

očistek zato ne da prave ocene ledvične funkcije, temveč jo preceni. V takšnih primerih je nujno individualno odmerjanje na podlagi plazemskih koncentracij.

4 SKLEP

Zapletena okužba sečil pri bolniku s pridruženimi boleznimi je zahtevno stanje, pri katerem lahko k optimizaciji zdravljenja s svojim znanjem in aktivnostmi prispevamo tudi farmacevti. Izdaja protimikrobnih zdravil v bolnišnicah na bolnikovo ime, preverjanje izbire zdravila skladno s konzultantovim mnenjem in mikrobiološkimi izvidi, optimizacija odmerjanja glede na starost in telesno maso ter ledvično in jetrno funkcijo, nedvomno prispevajo k racionalni izrabi sredstev in večji varnosti zdravljenja. TDM sodi med tiste aktivnosti nadzorovane rabe protimikrobnih zdravil, ki dokazano zmanjšajo relativno tveganje za smrtnost, zato je potrebno to dejavnost v slovenskih bolnišnicah spodbujati in ji tudi nameniti dovolj sredstev.

5 LITERATURA

1. *Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. Vital Health Stat 13 2011;(169):1–38.*
2. *Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S, Zingg D, Naber KG. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). Expert Rev of Pharmacoecon Outcomes Res. 2017; 18:1, 107-17.*
3. *Linič J. Bakterijske okužbe sečil. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A et al., editors. Bolezni ledvic. 3rd ed. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, slovensko nefrološko društvo: Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo; 2014. p. 377-87.*
4. *European Center for Disease Control and Prevention. Point Prevalence Survey of Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals, 2011–2012; European Center for Disease Control and Prevention: Stockholm, Sweden, 2013.*
5. *G. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology [Internet] 2018 [cited 2018 Mar 25] Available from: https://uroweb.org/guideline/urological-infections/*
6. *Foxman B. Urinary Tract Infection Syndromes: Occurence, Reccurence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. Infect Dis Clin N Am [Internet] 2014 [cited 2018 Mar 25];28:1-13. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552013000743?via%3Dihub*
7. *Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Saunders; 2014. p. 886-913.*
8. *Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Fišer J, Golle A, Harlander T et. al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2015. [Internet]. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2016. 1st ed. [cited 2018 Mar 25]. Available from: http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz.*
9. *Hooton TM, Gupta K. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonefritis) in adults. [Internet]. Wolters Kluwer: UpToDate; 2018 [updated 2018 Mar 16; cited 2018 Mar 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/acute-complicated-urinary-tract-infection-including-pyelonephritis-in-adults?search=UTI%20complicated&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1*
10. *Schuts, E.C., et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis, 2016. 16: 847.*
11. *Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Invanz 1g prašek za pripravo koncentrata za pripravo raztopine za infundiranje. http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/28FBDDB6AAFE93ACC12579C2003F4FC9?opendocument. Dostop: marec 2018.*
12. *Ashley C, Curie A. The Renal Drug Handbook. 3rd ed. Oxford: Radcliffe Publishing Ltd.; 2009. p. 276.*
13. *Ertapenem Sodium, electronic drug reference. [Internet]. IBM Micromedex; 2018[updated 2018 Feb 1; cited 2018 Mar 25]. Available from: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/887F3D/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B7DE95/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/pf.HomePage?navitem=topHome&isToolPage=true*
14. *Leggett JE. Aminoglycosides. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Saunders; 2014. p. 310-21.*

PREVENTIVA IN ZDRAVLJENJE OKUŽB NA POTOVANJIH V TROPSKE KRAJE

PREVENTION AND TREATMENT OF INFECTIONS DURING TRAVEL IN TROPICAL AREAS

AVTOR / AUTHOR:
Matej Dobravc Verbič, mag. farm., spec.

Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: matej.dobravcverbic@kclj.si

POVZETEK

Na potovanjih v tropske kraje smo lahko izpostavljeni različnim okužbam, ki jih povzročajo bakterije, virusi, paraziti ali glive. Do prenosa, odvisno od vrste povzročitelja, lahko pride fekalno-oralno, s kontaminirano hrano ali pijačo, kapljično, preko kontakta s telesnimi tekočinami okuženih oseb, npr. s krvjo ali med nezaščitenim spolnim odnosom, z različnimi prenašalci ob pikih ali ugrizih živali, pa tudi ob stiku z onesnaženo zemljo ali vodo. Zato so na potovanjih obvezni določeni preventivni ukrepi za zmanjševanje tveganj, od ustrezne higiene, premišljene izbire hrane in pijač in zaščite pred piki insektov do načel varne spolnosti. Proti številnim virusnim boleznim so na voljo varna cepiva, na endemičnih območjih malarije je potrebna preventivna uporaba zdravil. Vsaj 4-6 tednov pred potovanjem je za ustrezno pripravo priporočljiv obisk ambulante za potnike. Prispevek obravnava najpogostejše okužbe na potovanjih v tropske kraje z napotki za njihovo preprečevanje in možnostmi zdravljenja. Podrobneje sta predstavljeni potovalna driska in malarija.

KLJUČNE BESEDE:
infekcijske bolezni, tropske bolezni, potovalna driska, malarija, preventivni ukrepi

ABSTRACT

Visiting tropical areas can lead travelers to exposure to various infections caused by bacteria, viruses, parasites, or fungi. Transmission can occur via direct fecal-oral route, contaminated food or drinks, via airborne route, through direct contact with body fluids – e.g. blood or with unprotected sexual contacts, via insect and other animal bites, or through contact with infected soil and water. Preventive measures during travel are required to reduce the risk for infections. These include proper hygiene and sanitation, wise choice of food and drinks, protection against animal bites and against sexually transmitted diseases. Safe vaccines are available for various viral infections. Malaria chemoprophylaxis is necessary in endemic places. A visit to travel clinic is recommended at least 4-6 weeks before the beginning of travel. This article describes common infectious diseases during travel in tropical areas, with recommendations for their prevention and

Potovanja predstavljajo vir novih izkustev, hkrati pa so lahko zlasti oddaljeni, tropski kraji tudi vir okužb in njihovih zapletov. Tveganje je odvisno od številnih dejavnikov: klimatskih razmer, splošnega higienskega standarda in endemičnih bolezni. Pomembna sta čas in način potovanja ter aktivnosti med potjo. Obstoječa bolezenska stanja popotnika, starost in spol so pomembni pri načrtovanju potovanja in preprečevanju okužb (1). Do okužb lahko pride z neposrednim fekalno-oralnim prenosom, s kontaminirano hrano

treatment. Traveler's diarrhea and malaria are presented more in detail.

KEY WORDS:
infectious diseases, tropical diseases, traveler's diarrhea, malaria, prevention

ali vodo, preko dihalnih izločkov, prenašalcev oz. vektorjev ali ob stiku s telesnimi tekočinami kužnih oseb. Najpogostejši je pojav gastrointestinalnih, febrilnih in dermatoloških bolezni (2).

1 PREVENTIVNI UKREPI ZA ZMANJŠEVANJE TVEGANJ ZA OKUŽBE

Najmanj 4-6 tednov pred potovanjem je priporočljiv obisk ambulante za potnike, ki je namenjena osebnemu posvetu o zdravstveni zaščiti pred in med potovanjem. Tveganje za okužbe zmanjšamo že s preprečevanjem stresa na potovanju. Potovanja v revnejša ali ruralna okolja, zlasti področja Azije in podsaharske Afrike, južne in srednje Amerike, so povezana z večjim tveganjem za okužbe s hrano, vodo in preko insektov. Bivanje v hotelih višjega standarda je varnejše kot v lokalnih domačih bivališčih ali kot spanje na prostem (1, 2). Daljše potovanje pomeni daljšo izpostavljenost tveganjem, ob tem pa se pogosto zmanjša tudi upoštevanje splošnih dietno-higienskih priporočil (2).

1.1 HIGIENA, IZBIRA HRANE IN PIJAČ

Za preprečitev pojava in širjenja črevesnih nalezljivih bolezni so pomembni premišljena izbira hrane in pijač ter splošni higienski ukrepi. Vedno po uporabi sanitarij in pred jedjo si je potrebno z milom in čisto vodo temeljito umiti roke. Kadar ta ni na voljo, se lahko uporabijo vlažni higienski oz. alkoholni robčki (1, 3).
Priporoča se uživanje kuhane ali pečene, sveže postrežene hrane. Primerni so sadje z lupino (olupljeno tik pred zaužitjem), suha živila (kruh, trdi siri) in pasterizirani mlečni izdelki. Tvegano je uživanje sadnih solat, surove zelenjave, mesa, rib ali morskih sadežev, sladic, neprekuhanega mleka, samopostrežne hrane in hrane, pripravljene na ulici. Pijača naj bo ustekleničena in brez dodanega ledu. Vroč čaj ali kava običajno ne predstavljata problemov. Pri pitju iz steklenice ali plastenke je bolje uporabiti slamico (1, 4).

Metode prečiščevanja vode se lahko uporabijo, kadar ni na voljo pitne vode ustrezne kakovosti. Vodo lahko prečistimo s prekuhavanjem (vsaj 3 minute) ali dodajanjem dezinfekcijskih sredstev v obliki klora oz. joda (4). Kloriranje odstrani veliko večino bakterijskih in virusnih patogenov, še vedno pa lahko ostanejo prisotne ciste nekaterih parazitov, kot so *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* in *Cryptosporidium* (2). Na voljo so tudi različni filtri za vodo, vendar potrebujemo takšnega, ki odstranjuje parazite in viruse (4). Izogibati se je potrebno stiku s telesnimi tekočinami drugih oseb, zato se priporoča uporaba lastnega pribora za telesno higieno (britvice, zobne ščetke). Pri posegih, ki vključujejo igle ali ostre predmete (tetovaže, piercing, akupunktura), je obvezna uporaba sterilnega pribora (1, 2, 4).

1.2 PREPREČEVANJE PIKOV INSEKTOV IN UGRIZOV ŽIVALI

Na področjih, kjer piki insektov predstavljajo vir infekcijskih bolezni, so potrebni ustrezni preventivni ukrepi. Prenašalci malarije, japonskega encefalitisa in virusa zahodnega Nila so aktivni od mraka do zore, prenašalci denge, čikungunje, virusa Zika in rumene mrzlice pa v dnevnem času (2). Priporočeno je nošenje obleke svetlih barv, ki prekriva večji del telesa. Na odkritih delih telesa se priporoča uporaba repelentov z 30-50% vsebnostjo DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamida). Ti nudijo zaščito najmanj 4 ure. Repelenti insekte odganjajo, ne pa tudi uničijo (5). Pri sočasni uporabi zaščitne kreme za sonce je potrebno najprej nanesti kremo za sončenje, šele nato repelent (1). Na številnih področjih je potrebna uporaba spalne mreže, impregnirane z insekticidom (permetrin) (1, 4).
V izogib ugrizom ali opraskaninam se je potrebno izogibati kontaktu z živalmi, saj obstaja nevarnost prenosa bolezni, predvsem stekline in tetanusa. Za preprečitev okužbe ob ugrizu je najpomembnejša ustrezna oskrba rane – spiranje z raztopino milnice ali dezinfekcijskim sredstvom ter sterilno pokritje. Obvezen je obisk zdravnika, ki rano po potrebi oskrbi in oceni, ali je potrebno postekspozicijsko cepljenje (2, 6).

1.3 OMEJITEV STIKA Z ONESNAŽENO ZEMLJO, VODO

Določene aktivnosti, kot so plavanje v površinskih vodah, treking ali potapljanje, prinašajo specifična tveganja (1). Z vodo povezane aktivnosti so lahko vir shistosomoze ali leptospiroze. Že kratkotrajna izpostavljenost okuženi vodi med plavanjem, raftingom ipd. lahko zadošča za prenos

okužbe (2). Načeloma varno je kopanje v bazenih s klorirano ali slano vodo (2).
Bosonoga hoja ali uporaba odprte obutve je tvegana. Na tleh so lahko ostanki živalskega ali človeškega blata, tako so popotniki izpostavljeni npr. stiku s *Strongyloides*. Večja je tudi možnost poškodb ali ureznin (2).

1.4 RAVNANJE OB STIKU Z OKUŽENO KRVJO

Če pride v kontakt s krvjo nepoškodovana koža, mesto spiramo z mlačno vodo in uporabimo alkoholno razkužilo, ki naj učinkuje vsaj 2 minuti. Ob poškodbi kože je najprej potrebno kri iztisniti (vendar ne sesati) in pustiti nekaj časa teči. Po izpostavljenosti sluznice oči, nosu ali ust se mesto izpira z mlačno vodo najmanj 10 minut. Obvezen je obisk zdravnika (7).

1.5 RAVNANJE PRI SPOLNIH STIKIH

Za preprečevanje spolno prenosljivih bolezni je potrebno upoštevanje načel varne spolnosti (stalni ali zaupanja vreden partner, zaščita s kondomom). 4-6 tednov po tveganem vedenju se je potrebno testirati, saj šele po tem času pride do zanesljive laboratorijske zaznave okužbe. Z ustreznim zdravljenjem obolele osebe se prepreči zaplete in širjenje bolezni (1, 2, 8).

1.6 CEPLJENJE

Nabor potrebnih cepljenj se sestavi individualno glede na načrtovano pot, predhodna cepljenja in stanje popotnika (znane alergije, nosečnost, imunokompromitiranost itd.). Med ambulantnim obiskom pred potovanjem se z vpogledom v podatke preveri, ali so bila v preteklosti opravljena rutinska cepljenja proti:

- davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (ter *H. influenzae*)
- ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR)
- otroški paralizi
- noricam
- hepatitisu B

Odvisno od destinacije so lahko potrebna cepljenja proti rumeni mrzlici, meningokoknemu meningitisu, steklini, hepatitisu A, tifusu, japonskemu encefalitisu, gripi ali tuberkulozi. Pred potovanjem se za odrasle lahko priporoča dodatni poživitveni odmerek nekaterih rutinskih cepljenj (9). Živa cepiva so kontraindicirana pri imunokompromitiranih bolnikih in nosečnicah. Nekatera cepiva vsebujejo jajčne beljakovine ali želatino, na kar je potrebno biti pozoren pri popotnikih z znanimi preobčutljivostmi (9).

2 ČREVESNE NALEZLJIVE BOLEZNI

Črevesne nalezljive bolezni lahko povzročijo različni virusi, bakterije, paraziti ali glive. V večini primerov se zaradi vnetja prebavil pojavijo slabost, bruhanje, krči v trebuhu, povišana telesna temperatura in/ali driska. Bolezen popotnika lahko hitro izčrpa, pride lahko do dehidracije zaradi izgube tekočine, kar je nevarno za kronične bolnike, starejše osebe, otroke in nosečnice (10). Simptomi nastopijo nekaj ur do nekaj dni po okužbi, odvisno od povzročitelja in stopnje izpostavljenosti. Pri lažjih oblikah črevesnih nalezljivih bolezni so lahko bolezenski znaki tudi povsem odsotni (4, 10).
Črevesne nalezljive bolezni se prenašajo predvsem s hrano, vodo ali s kontaktom (npr. preko umazanih rok). Povzročitelji se lahko izločajo z blatom bolnika še nekaj tednov ali mesecev po preboleli okužbi, kar lahko dokažemo le z mikrobiološkimi preiskavami. Izpostavljenost je večja v državah z nizkim higienskim standardom. Z nekaterimi povzročitelji so lahko okužene tudi živali, ki ne kažejo znakov bolezni. Prenos je tako možen z zaužitjem mesa ali jajc okuženih živali. Ti povzročitelji so večinoma občutljivi na toploto, zato se okužbam izognemo z ustrezno termično obdelavo hrane (10).
Zdravljenje je odvisno od vrste povzročitelja in resnosti težav. Bistveno je nadomeščanje izgubljene tekočine in soli. Bolnik mora dnevno zaužiti vsaj 2,5 litra tekočine kot osnovno potrebo po vodi, temu pa je potrebno prišteti še vso tekočino, ki jo izgubi z drisko, bruhanjem ali potenjem. V resnejših primerih je potrebno zdravljenje z antibiotiki (10).

2.1 POTOVALNA DRISKA

Potovalna driska je ena najpogostejših infekcijskih bolezni na potovanjih. Pojavlja se pri 40-60% popotnikov. Razvije se pri posameznikih iz razvitih, bogatejših držav med potovanjem v države v razvoju oziroma v 10 dneh po povratku. Povzročitelji so v več kot 90% primerov bakterije (najpogosteje enterotoksigena *E. coli*, v JV Aziji *Campylobacter*), lahko pa tudi virusi (Rotavirus, Norovirus) ali paraziti (*Giardia lamblia, Cryptosporidium*) (4, 11).
Razvoj driske je odvisen od števila mikroorganizmov, ki živi dosežejo črevesje. Glede na simptome potovalno drisko razdelimo na blago, zmerno in hudo-potekajočo (4). Po-

gosto so poleg driske prisotni splošno slabo počutje, neješčnost in abdominalni krči. Pojavijo se lahko slabost in bruhanje, povišana telesna temperatura, pri resnejših oblikah tudi kri v blatu. Spahovanje in drugi simptomi v zgornjem prebavnem traktu so značilni za giardiazo. Obilna vodena driska je značilna za kolero (11).

Preventivno jemanje antibiotikov se v splošnem odsvetuje. Izjeme so bolniki, pri katerih lahko pojav driske pomembno vpliva na obstoječe bolezni (npr. vnetne črevesne bolezni, hude kardiovaskularne ali ledvične bolezni, imunokompromitirani bolniki). Uporablja se rifaksimin v 200-600 mg odmerku, ki pa v Sloveniji za to indikacijo ni registriran (4, 12, 13).

Raziskave kažejo različno učinkovitost preventivne uporabe posameznih probiotikov. Ob sočasnem jemanju antibiotikov je potrebna ločitev odmerkov vsaj za 3 ure, sicer probiotiki lahko izgubijo učinek (14).

Pri vseh oblikah potovalne driske je osnovno nadomeščanje tekočine in elektrolitov. Pri hudih oblikah je potrebna uporaba raztopine praškov z rehidracijsko soljo. Primerljivo raztopino pripravimo z ½ čajne žličke soli, ½ čajne žličke sode bikarbone in 4 jedilnimi žlicami sladkorja v enem litru prekuhane vode. Običajno se driska razreši brez dodatnih ukrepov v 3-5 dneh, sicer je potrebna uporaba antibiotika (11).

Med antibiotiki se najpogosteje uporabljata azitromicin in ciprofloksacin. Azitromicin je zdravilo izbora za nosečnice in otroke (10 mg/kg telesne mase dnevno do najvišjega dnevnega odmerka 500 mg 3 dni; pri odraslih je mogoča tudi uporaba enkratnega 1-gramskega odmerka). Ciprofloksacin se zaradi porasta odpornih sevov bakterij uporablja vse redkeje. Ni primeren za nosečnice in otroke s potovalno drisko (1, 11, 15). Kot alternativa je mogoča uporaba rifaksimina (11).

Antiperistaltiki (loperamid) se lahko uporabljajo samostojno pri blagi ali zmerni obliki potovalne driske. Pri hudih oblikah jih lahko jemljemo le sočasno z antibiotiki. Ne smemo jih uporabljati pri akutni dizenteriji (griži). Tipična znaka dizenterije sta kri v blatu in visoka vročina; bakterijsko obliko povzroča *Shigella*, parazitarno pa *Entamoeba hystolytica* (11, 16). Loperamid je kontraindiciran kot osnovno zdravljenje pri bolnikih z bakterijskim enterokolitisom, ki ga povzročajo invazivni organizmi, kot so *Salmonella*, *Shigella* in *Campylobacter* (16). Ni primeren za otroke, mlajše od 6 let (16). Kljub prenehanju simptomov (driske) se sekretorni procesi v črevesu ne ustavijo, zato je tudi ob antiperistaltikih potrebno nadomeščanje tekočin in elektrolitov. Zdravljenje z loperamidom prekinemo, če se abdominalna bolečina ali drugi simptomi poslabšajo ali če driske ne moremo obvladati po dveh dneh jemanja. Kot alternativo lahko uporabimo protisekrecijsko učinkovino racekadotril (11, 17).

V primeru pojava visoke vročine, abdominalne bolečine, krvave driske in bruhanja, kadar empirični poskus zdravljenja z antibiotikom ni uspešen oziroma če simptomi vztrajajo dlje kot 10-14 dni, je potreben obisk zdravnika (11).

Glede diete ni enotnih navodil. Bolniki lahko jedo, če občutijo tek, primernejša za začetek je preprosta hrana, npr. bel riž ali prepečenec (11). Glede zdravljenja s probiotiki je največ pozitivnih izkušenj pri driskah, ki jo povzročajo rotavirusi (14).

2.2 DRUGE POGOSTEJŠE ČREVESNE NALEZLJIVE BOLEZNI

Hepatitis A se hitro širi v slabih higienskih in socialnih razmerah (9). Kolera je akutna, včasih burno potekajoča bolezen z drisko, ki se ponavadi pojavlja množično (1). Tifus in paratifus se kažeta z blagimi (glavobol, utrujenost, bolečine v mišicah, vročina), kasneje pa stopnjujočimi znaki (slabost, izpuščaj, nemir ali zaspanost, driska) (1, 9). Več informacij je navedenih v Preglednicah 2 in 3.

Driska se lahko pojavi tudi pri sistemskih okužbah, kot so gripa, okužba z virusom HIV, denga in malarija, ter pri neinfekcijskih zastrupitvah, npr. z morskimi sadeži ali gobami (11).

3 VEKTORSKO POVZROČENE BOLEZNI – PIKI INSEKTOV IN UGRIZI ŽIVALI

Zaščitni ukrepi proti pikom insektov veljajo za vse bolezni, ki jih prenašajo komarji (malarija, rumena mrzlica, denga, čikungunja, bolezen Zika) in drugi insekti (npr. peščena muha *Phlebotomus* povzroča lišmaniozo; cece muha povzroča spalno bolezen) (2). Z vbodom klopa se prenaša klopni meningoencefalitis (9).

3.1 MALARIJA

Malarija je najpogostejša tropska bolezen, ki so ji izpostavljeni popotniki v večini tropskih in subtropskih držav. Poznamo pet tipov: *P. falciparum* (najpogostejša in najresnejša, življenjsko ogrožujoča, oblika malarije), *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* in *P. knowlesi*. Vse tipe povzroča plazmodij – vrsta parazita, ki ga prenaša samica komarja vrste *Anopheles* (1, 4).

Čas od okužbe do prvih znakov bolezni je običajno 12 do 14 dni, včasih tudi dlje. Klinična slika je odvisna od tipa plazmodija in predhodnega stanja bolnika. Najprej pride do utrujenosti, glavobola, bolečin v mišicah, križu, trebuhu in prsnem košu. Pri *P. falciparum* obliki se napadi z mrzlico, visoko temperaturo (>41°C) in potenjem, pojavljajo v 36-48-urnih intervalih, ki trajajo 3-6 ur. Zlasti pri otrocih lahko pride do bruhanja, driske in pojava zlatenice (1, 18).

Za preprečevanje je ključno preventivno jemanje antimalarikov – kemoprofilaksa, s katero je potrebno pričeti že pred prihodom na območje in z jemanjem nadaljevati med bivanjem na območju malarije ter predpisan čas potem ko zapustimo tako območje (Preglednica 1). Antimalariki ne preprečijo okužbe, zavirajo pa razmnoževanje plazmodija in razvoj bolezenskih znakov. Izbira je odvisna od destinacije, načina potovanja in zdravstvenega stanja potnika (18). Redko pride do okužbe tudi pri ustrezni zaščiti z antimalariki. V tem primeru bolezen praviloma poteka blažje (5). Če se na potovanju ali v enem letu po prihodu z malaričnega območja pojavi vročinsko stanje, sumljivo za malarijo, je potreben posvet z zdravnikom (1). Pri potrjeni bolezni je pomembno takojšnje zdravljenje. Nikdar se za zdravljenje ne uporabi istega antimalarika kot v kemoprofilaksi (1, 18). Pri nezapleteni obliki malarije, povzročene s *P. falciparum*, se na območjih z odpornostjo na klorokin priporoča kombinacija atovakona in progvanila, meflokin, kinin z doksiciklinom ali klindamicinom oziroma ena izmed kombinacij z artemizininom: artemeter/lumefantrin, artesunat/amodiakin, artesunat/meflokin, dihidroartemizinin/piperakin ali artesunat/sulfadoksin/pirimetamin (1, 18). Pri hudi obliki malarije je nujno takojšnje zdravljenje z antimalariki v intravenski obliki skupaj s podporno terapijo. Zdravilo izbora je artesunat (22).

3.2 DRUGE S PIKI INSEKTOV POVZROČENE BOLEZNI

Rumena mrzlica in denga spadata med hemoragične mrzlice. Rumena mrzlica je akutna virusna bolezen, ki pri-

Preglednica 1: Antimalariki za uporabo v kemoprofilaksi (1, 5, 18-21)
Table 1: Chemoprevention of malaria

učinkovina	**odmerek v tableti**	**režim jemanja**	**čas pričetka jemanja (pred prihodom na endemično območje)**	**čas prekinitve jemanja (po odhodu z endemičnega območja)**	**jemanje v nosečnosti [1]**	**jemanje pri otrocih [1, 2]**
atovakon/ progvanil	250 mg/ 100 mg	1 tbl dnevno med jedjo	1-2 dni	7 dni	Ne.	Da, kot preventiva pri ≥11 kg telesne mase.
meflokin [3]	250 mg	1 tbl **1x tedensko** po jedi z veliko tekočine	7-10 dni	4 tedne	Da.	Da, pri starosti ≥3 mesece oz. ≥5 kg telesne mase.
doksiciklin	100 mg	1 tbl dnevno med jedjo (nato vsaj ½ ure v pokončnem položaju)	1-2 dni	4 tedne	Ne (**teratogenost**).	Da, vendar samo pri starosti ≥8 let.
klorokin [4]	250 mg	2 tbl (500 mg) **1x tedensko** po jedi	1 teden	4 tedne	Da.	Da, pri starosti ≥1 leto.

[1] Nosečnicam in otrokom do 5. leta se praviloma odsvetuje potovanje na endemično področje za P. falciparum.
[2] Odmerek pri otrocih se preračuna glede na telesno maso.
[3] Na področjih Tajske, Burme in Kambodže je bila dokazana odpornost na meflokin.
[4] Na klorokin občutljiva so le še nekatera področja srednje Amerike (Haiti, Dominikanska Republika, centralna Amerika vzhodno od Panamskega prekopa) in Bližnjega Vzhoda.

zadene jetra. Ime je dobila po značilni zlatenici. Denga se pojavlja v dveh oblikah: pri gozdni dengi so rezervoar virusa opice, pri urbani (mestni) dengi pa so rezervoar bolniki. Običajno gre za epidemije, vendar so možni tudi izolirani primeri. Imunost odraslih na endemičnih področjih je visoka, zbolevajo predvsem otroci (9, 23).
S pikom komarja se prenaša tudi virus japonskega encefalitisa, ki povzroča resno vnetje možganskega tkiva (6, 23). Lišmanioza lahko prizadene različne organe, pojavlja se v kožni, kožno-sluznični ali sistemski obliki (1). Spalna bolezen je lahko smrtno nevarna, če prizadene centralno živčevje (24). Več informacij je navedenih v Preglednicah 2-4.

3.3 BOLEZNI, POVZROČENE Z UGRIZI ŽIVALI

Z virusom stekline se človek največkrat okuži ob ugrizu stekle živali. Potreben je posvet z zdravnikom glede postekspozicijskega cepljenja (6). Tetanus povzroča nevrotoksin bakterije *Clostridium tetani* (9). Krči prizadenejo skeletne mišice in s tem hotene gibe. Okoli 10% primerov bolezni je smrtnih, predvsem pri necepljenih osebah (25).

4 KOŽNE INFEKCIJSKE BOLEZNI

Kožne lezije pri popotnikih lahko povzročajo patogeni organizmi (virusi, bakterije, glive, protozoji) (24). Najpogostejše tropske bolezni, ki primarno prizadenejo kožo, so kožna larva migrans, mioza in tungioza (1). Med glivnimi okužbami je s pojavom izpuščaja povezana kokcidioidomikoza. Tudi številne sistemske okužbe izkazujejo različne kožne manifestacije. Pri dengi, čikungunji in bolezni Zika se lahko pojavi makulo-papulozni izpuščaj. Čankar se pojavi pri 70-90% bolnikov na mestu pika cece muhe, kar je lahko v pomoč za zgodnje odkrivanje bolezni. Piki ali ugrizi členonožcev lahko sprožijo tudi lokalizirane kožne ali sistemske preobčutljivostne reakcije. Spolno prenosljive bolezni, kot so sifilis, gonoreja in HIV, povzročajo različne oblike lokalnih kožnih sprememb. Kožne razjede se pojavijo pri tularemiji, okužbah z mikobakterijami, antraksom in drugimi. Petehije in kožne krvavitve so lahko posledica virusnih hemoragičnih mrzlic (ebola, denga), leptospiroze, okužbe z meningokokom in rikecijskih okužb (24).

5 KAPLJIČNE INFEKCIJSKE BOLEZNI

Za preprečevanje kapljičnega prenosa bolezni so pomembni ustrezna higiena rok, izogibanje tesnim kontaktom s kužnimi osebami in preventivna cepljenja. Na mnogih področjih je še vedno visoka pojavnost tuberkuloze, ki najpogosteje prizadene pljuča, lahko pa tudi druga tkiva in organe (2). Zdraviti je potrebno tako latentno kot aktivno obliko bolezni, vendar se režimi zdravljenja pri tem razlikujejo. Če v času potovanja na področju, kamor potujemo, razsaja gripa, je priporočljivo cepljenje (2). Meningokokni meningitis, hudo okužbo možganskih ovojnic, povzroča 6 tipov meningokoka (A, B, C, X, Y in W), zato se za zaščito uporabljajo kombinirana (polivalentna) cepiva (6).

6 SPOLNO PRENOSLJIVE BOLEZNI

Z nezaščitenimi spolnimi odnosi se prenašajo gonoreja, klamidijska okužba, *trichomonas*, genitalni herpes, humani papiloma virus in genitalne bradavice. HIV/AIDS, hepatitis B in C, sifilis ter virusa ebola in Zika se prenašajo tako s spolnimi odnosi kot z okuženo krvjo (Preglednica 2). V tropskih deželah je pojavnost klasičnih spolno prenosljivih bolezni visoka (27).

7 SKLEP

Potovanja v tropske kraje so povezana z določenimi tveganji za različne okužbe. Teh se je potrebno zavedati in za njihovo preprečitev med potjo izvajati splošne preventivne ukrepe, kot so skrb za higieno, izbira varnih živil in pijač ter izogibanje tveganemu ravnanju in aktivnostim. Odvisno od lokacije in načina potovanja ter telesnega stanja popotnika so lahko potrebni tudi specifični ukrepi, npr. cepljenja in preventivno jemanje zdravil na poti. Zato je pred odhodom priporočljiv obisk ambulante za potnike, kjer so na voljo zdravstvene informacije in priporočila glede načrtovane poti, na podlagi katerih se za popotnika pripravi individualni načrt potrebnih cepljenj in drugih ukrepov.

Preglednica 2: Najpogostejše virusne okužbe v tropskih krajih (1, 2, 9, 28-30)
Table 2: The most common viral infections in tropical areas

bolezen	povzročitelj	način okužbe	preprečevanje	zdravljenje	razširjenost
hepatitis A	virus hep. A	fekalno-oralni prenos; kontaminirana hrana in voda; telesne tekočine okuženih oseb [1]	cepljenje; splošni higienski ukrepi; skrbna izbira hrane in pijače; postekspozicijsko cepljenje	simptomatsko: počitek, pravilna prehrana (lahka, brez dodajanja maščob in začimb); **uživanje alkohola dodatno poškoduje jetra**!	po vsem svetu (zlasti države z nizkim higienskim standardom)
hepatitis B	virus hep. B	telesne tekočine okuženih oseb [1]	cepljenje; izogibanje stiku s telesnimi tekočinami drugih oseb; postekspozicijsko cepljenje	specifična protivirusna zdravila; **uživanje alkohola dodatno poškoduje jetra**!	po vsem svetu
hepatitis C	virus hep. C	telesne tekočine okuženih oseb [1]	izogibanje stiku s telesnimi tekočinami drugih oseb	specifična protivirusna zdravila	po vsem svetu
hepatitis E	virus hep. E	fekalno-oralni prenos; kontaminirana hrana in voda	skrbna izbira hrane in pijače; splošni higienski ukrepi	simptomatsko	po vsem svetu
HIV/AIDS	virus HIV	telesne tekočine okuženih oseb [1]	izogibanje stiku s telesnimi tekočinami drugih oseb	specifična protivirusna zdravila	po vsem svetu (največ J in centralna Afrika)
čikungunja	virus čikungunje	pik komarjev vrste *Aedes* (*aegypti, albopticus, polynesis)*	splošni preventivni ukrepi pred piki insektov	simptomatsko	tropski kraji
gripa	virus gripe	kapljični prenos [2]	cepljenje; izogibanje stiku z bolniki; splošni higienski ukrepi	specifična protivirusna zdravila (oseltamivir, zanamivir)	po vsem svetu (sezonsko)
steklina	virus stekline	ugriz okužene živali (psi, netopirji itd.)	cepljenje; izogibanje stiku z živalmi; oskrba rane ob ugrizu; postekspozicijsko cepljenje	simptomatsko/paliativno	po vsem svetu

bolezen	povzročitelj	način okužbe	preprečevanje	zdravljenje	razširjenost
klopni meningo-encefalitis	virus klopnega meningo-encefalitisa	ugriz klopa *Ixodes ricinus*; surovo mleko ali siri okuženih živali	cepljenje; zaščitni ukrepi pred ugrizi klopov; temeljit samopregled po zunanjih aktivnostih	simptomatsko	Azija, Evropa
rumena mrzlica	virus rumene mrzlice	pik komarja *Aedes aegypti*	cepljenje; zaščitni ukrepi pred piki insektov	simptomatsko: počitek, uživanje zadostnih količin tekočin, paracetamol (**ne acetilsalicilna kislina!**)	podsaharska Afrika, tropski predeli J Amerike
denga	različni tipi virusa denga	pik komarja *Aedes aegypti*	zaščitni ukrepi pred piki insektov	simptomatsko: počitek, uživanje zadostnih količin tekočin, paracetamol (**ne acetilsalicilna kislina!)**	JV Azija, Centralna in tropski predeli J Amerike
ebola	virus ebole	kri in tesni kontakti z okuženo osebo; kapljični prenos [2]	izolacija bolnikov; strogi zaščitni ukrepi za osebe v kontaktu	simptomatsko; uravnavanje tekočin in elektrolitov (**ne acetilsalicilna kislina!)**	deli Afrike
japonski encefalitis	virus japonskega encefalitisa	pik komarja	cepljenje; zaščitni ukrepi pred piki insektov	simptomatsko	večina Azije, deli zahodnega Pacifika
bolezen Zika	virus Zika	pik komarja *Aedes*; telesne tekočine okuženih oseb [1]	zaščitni ukrepi pred piki insektov; izogibanje stiku s telesnimi tekočinami	simptomatsko: počitek, uživanje zadostnih količin tekočin, paracetamol	Latinska Amerika, večina Afrike, JV Azija, Tihomorski otoki
otroška paraliza	virus otroške paralize	fekalno-oralni prenos; kontaminirana hrana in voda; tesni kontakt z obolelo osebo	cepljenje	simptomatsko	zlasti podsaharska Afrika, deli Azije

[1] z nezaščitenim spolnim odnosom, souporabo kontaminiranih igel ali drugih ostrih predmetov, transfuzijo okužene krvi
[2] z dihalnimi izločki okuženih oseb

Preglednica 3: *Najpogostejše bakterijske okužbe v tropskih krajih (1, 2, 9, 29, 30)*
Table 3: *The most common bacterial infections in tropical areas*

bolezen	povzročitelj	način okužbe	preprečevanje	zdravljenje	razširjenost
tuberkuloza	*M. tuberculosis*	kapljični prenos [1]	cepljenje (BCG – *bacillus Calmette Guerin*)	tuberkulostatiki	po vsem svetu, največ centralna in J Afrika, JV Azija
meningokokni meningitis	meningokok *Neisseria meningitidis*	kapljični prenos [1]	cepljenje; antibiotična kemoprofilaksa za bližnje kontakte bolnikov	bolnišnično z antibiotiki (npr. cefalosporini 3. generacije)	podsaharska Afrika (pas Senegal-Etiopija)
tifus in paratifus	*Salmonella enterica Typhi/Paratyphi*	fekalno-oralni prenos; kontaminirana hrana in voda	cepljenje; splošni higienski ukrepi; skrbna izbira hrane in pijače	antibiotiki (fluorokinoloni, azitromicin; ceftriakson); simptomatsko	J in JV Azija, Afrika, J Amerika in Karibi
tetanus	*Clostridium tetani*	okužba rane (vbodi, ureznine, žulji ipd.)	rutinsko cepljenje; postekspozicijsko cepljenje	antibiotiki (metronidazol)	po vsem svetu (pogosteje vroči in vlažni podnebni pasovi)
kolera	*Vibrio cholerae*	fekalno-oralni prenos; kontaminirana hrana in voda	splošni higienski ukrepi; skrbna izbira hrane in pijače; (cepljenje [2])	nadomeščanje tekočine in soli; antibiotiki	Afrika, J in JV Azija; Haiti, Dominikanska republika
leptospiroza	*Leptospira*	neposredni stik z izločki živali (največkrat preko poškodovane kože ali sluznic); posredno preko okužene vode ali zemlje; fekalno-oralni prenos; kontaminirana hrana in voda	izogibanje stiku z vodo (kopanje, vodni športi) in zemljo (primerna obutev); izogibanje stiku z živalmi; splošni higienski ukrepi; skrbna izbira hrane in pijače	antibiotiki (doksiciklin; alternative: ampicilin, amoksicilin)	najpogosteje v tropskih krajih

[1] z dihalnimi izločki okuženih oseb

[2] Cepljenje proti koleri je slabo učinkovito, zato se za popotnike ne priporoča. Svetovna zdravstvena organizacija pa je nedavno priporočila, da bi se cepljenje proti koleri uvedlo na endemičnih območjih in območjih z visokim tveganjem za izbruh kolere.

Preglednica 4: Najpogostejše okužbe s paraziti v tropskih krajih (1, 2, 29, 30)
Table 4: The most common parasitic infections in tropical areas

bolezen	povzročitelj	način okužbe	preprečevanje	zdravljenje	razširjenost
malarija	plazmodij (*P. falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale, P. knowlesi*)	pik komarja *Anopheles*	kemoprofilaksa z antimalariki; zaščitni ukrepi pred piki insektov	antimalariki	Podsaharska Afrika, J in JV Azija, Oceanija, Centralna in J Amerika
lišmanioza	*Leishmania spp.* (*L. donovani, L. tropica, L. braziliensis*)	pik peščene muhe (*Phlebotomus* ali *Lutzomyia)*	zaščitni ukrepi pred piki insektov	specifična zdravila (npr. liposomalni amfotericin B)	deli Azije, Afrika, Latinska Amerika, J Evropa
shistosomoza	parazit *Schistosoma*	kontaktno preko kože	izogibanje kopanja in športov v sladkih vodah	specifični antiparazitiki (prazikvantel)	najpogosteje v podsaharski Afriki
filariaza	*Wuchereria bancrofti*	pik komarja	zaščitni ukrepi pred piki insektov	specifični antiparazitiki; simptomatsko: primerna telesna aktivnost, počitek z dvignjenimi nogami, umivanje nog in zaščitna obutev	podsaharska Afrika, Egipt, J Azija, zahodni Pacifik, deli Latinske Amerike
strongiloidoza	*Strongyloides stercoralis*	stik s kontaminirano zemljo	izogibanje stiku z zemljo (primerna obutev)	antiparazitiki (ivermektin, albendazol, mebendazol)	tropski in subtropski predeli
spalna bolezen (afriška tripanosomoza)	*Trypanosoma brucei*	pik cece muhe (*glossine*)	zaščitni ukrepi pred piki insektov	specifični antiparazitiki	V, JV in Z Afrika
kožna larva migrans	ličinke pasje in mačje gliste (*Ancylostoma caninum, Ancylostoma braziliens)*	neposredni stik kože s kontaminiranim peskom	izogibanje stiku s peskom (primerna obutev)	/ (albendazol skrajša potek bolezni)	večina tropskih in subtropskih predelov
mioza	ličinke muh *Diptera*	stik kože z jajčeci muh ali pik komarja prenašalca	uporaba repelentov in zaščitnih mrež; likanje oblačil in posteljnine; zaščitni ukrepi pred piki insektov	kirurški izrez; odstranitev s pinceto	podsaharska Afrika, srednja in J Amerika
tungioza	peščena bolha (*Tunga penetrans*)	ugriz peščene bolhe	izogibanje stiku s peskom (primerna obutev)	kirurški izrez	srednja in J Amerika, podsaharska Afrika, deli Azije

ALI STE VEDELI?

- Številnim okužbam v tropskih krajih se lahko izognemo s splošnimi preventivnimi ukrepi, kot so ustrezna cepljenja pred potjo ter skrb za higieno, premišljena izbira hrane in pijač, preprečevanje pikov insektov in izogibanje tveganim vedenjem na poti.
- Vsaj 4-6 tednov pred odhodom v tropske kraje je priporočljiv obisk ambulante za potnike, kjer se pripravi individualni načrt potrebnih cepljenj in drugih preventivnih ukrepov.
- Potovalna driska se pojavi pri 40-60% popotnikov. V večini primerov jo povzročajo bakterije (npr. enterotoksigena *E. coli*, *Campylobacter*), lahko pa tudi virusi (Rotavirus, Norovirus) ali paraziti (npr. *Giardia lamblia, Cryptosporidium*).
- Malarija je najpogostejša tropska bolezen, s katero se srečujejo popotniki. Za njeno preprečevanje je poleg splošnih ukrepov proti pikom insektov ključno preventivno jemanje antimalarikov (kemoprofilaksa). Izbira zdravila je odvisna od destinacije, načina potovanja in zdravstvenega stanja bolnika.

8 LITERATURA

1. *Kotar T., Logar M. idr. Potovalna medicina in izbrana poglavja iz tropske medicine. V: Tomažič J, Strle F idr. Infekcijske bolezni, 2. izd. 2017: 475-504.*
2. *UpToDate, Inc. Wolters Kluwer. Leder K, Weller PF. Travel advice. www.uptodate.com. Dostop: 3-3-2018.*
3. *Centers for Disease Control and Prevention. Travelers' diarrhea. https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/travelers-diarrhea. Dostop: 3-4-2018.*
4. *UpToDate, Inc. Wolters Kluwer. LaRocque R, Harris JB. Travelers' diarrhea: Microbiology, epidemiology, and prevention. www.uptodate.com . Dostop: 3-3-2018.*
5. *UpToDate, Inc. Wolters Kluwer. Arguin PM, Keystone JS. Prevention of malaria infection in travelers. www.uptodate.com. Dostop: 3-3-2018.*
6. *Slovensko zdravniško društvo. Steklina. http://www.zdravinapot.si/nalezljive-bolezni/bolezni--ki-se-prenasajo-kontaktno-preko-koze/steklina. Dostop: 3-3-2018.*
7. *Slovensko zdravniško društvo. Hepatitis B. http://www.zdravinapot.si/nalezljive-bolezni/bolezni--ki-se-prenasajo-s-krvjo-in-spolnimi-odnosi/hepatitis-b. Dostop: 3-3-2018.*
8. *Tomažič J. HIV/AIDS. V: Tomažič J, Strle F idr. Infekcijske bolezni, 2. izd. 2017: 451-74.*
9. *UpToDate, Inc. Wolters Kluwer. Freedman DO, Leder K. Immunizations for travel. www.uptodate.com. Dostop: 3-3-2018.*
10. *Slovensko zdravniško društvo. Črevesne nalezljive bolezni. http://www.zdravinapot.si/nalezljive-bolezni/--revesne-nalezljive-bolezni. Dostop: 3-3-2018.*
11. *UpToDate, Inc. Wolters Kluwer. LaRocque R, Harris JB. Travelers' diarrhea: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. www.uptodate.com. Dostop: 3-3-2018.*
12. *EMC. SPC Targaxan 550 mg film-coated tablets. https://www.medicines.org.uk/emc/product/2976. Dostop: 3-3-2018.*
13. *EMC. SPC Xifaxanta 200 mg film-coated tablets. https://www.medicines.org.uk/emc/product/4752/smpc. Dostop: 3-3-2018.*
14. *Kadilnik M. Driska. V: Pisk N. idr. Samozdravljenje – priročnik za bolnike. Slovensko farmacevtsko društvo. 2011:128-37.*
15. *SPC Ciprobay 500 mg filmsko obložene tablete; Datum zadnje revizije: 28.4.2016.*
16. *SPC Seldiar 2 mg trde kapsule; Datum zadnje revizije: 25.7.2016.*
17. *SPC Hidrasec 100 mg trde kapsule; Datum zadnje revizije: 8.4.2016.*
18. *UpToDate, Inc. Wolters Kluwer. Daily J. Treatment of uncomplicated falciparum malaria in nonpregnant adults and children. www.uptodate.com. Dostop: 3-3-2018.*
19. *EMC. SPC Lariam 250 mg tablets. https://www.medicines.org.uk/emc/product/1108. Dostop: 3-3-2018.*
20. *SPC Doksivibra 100 mg disperzibilne tablete; Datum zadnje revizije: 23.10.2017.*
21. *SPC Avloclor 250 mg tablete; Datum zadnje revizije: 3.10.2016.*
22. *UpToDate, Inc. Wolters Kluwer. Taylor TE. Treatment of severe malaria. www.uptodate.com. Dostop: 3-3-2018.*
23. *Strle F, Stupica D idr. Zoonoze. V: Tomažič J, Strle F idr. Infekcijske bolezni, 2. izd. 2017: 505-42.*
24. *UpToDate, Inc. Wolters Kluwer. Wilson ME. Skin lesions in the returning traveler. www.uptodate.com. Dostop: 3-3-2018.*
25. *Strle F, Jereb M, Arnež M idr. Okužbe osrednjega živčevja. V: Tomažič J, Strle F idr. Infekcijske bolezni, 2. izd. 2017: 199-232.*
26. *Centers for Disease Control and Prevention. MacNeil JR, Meyer SA. Meningococcal Disease. https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/meningococcal-disease. Dostop: 3-4-2018.*
27. *Matičič M. Spolno prenosljive okužbe. V: Tomažič J, Strle F idr. Infekcijske bolezni, 2. izd. 2017: 393-414.*
28. *UpToDate, Inc. Wolters Kluwer. Lok ASF. Hepatitis B virus: Overview of management. www.uptodate.com. Dostop: 3-3-2018.*
29. *UpToDate, Inc. Wolters Kluwer. Wilson ME. Evaluation of fever in the returning traveler. www.uptodate.com. Dostop: 4-3-2018.*
30. *UpToDate, Inc. Wolters Kluwer. LaRocque R, Pietroni M. Approach to the adult with acute diarrhea in resource-limited countries. www.uptodate.com. Dostop: 5-3-2018.*

ANTISEPTIKI IN RAZKUŽILA V LEKARNIŠKI PRAKSI

ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS IN PHARMACY PRACTISE

AVTOR / AUTHOR:
Mag. Matejka Kumperščak Duh, mag. farm., spec.

Javni zdravstveni zavod Mariborske lekarne Maribor
Minařikova ulica 6, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mateja.duh@mb-lekarne.si

POVZETEK
Z antiseptiki in razkužili se farmacevti pri delu v lekarni srečujemo vsak dan. Za različne namene uporabe jih svetujemo uporabnikom naših storitev, uporabljamo pa jih tudi za lastno uporabo kot antiseptike za roke ali razkužila za površine in opremo. S tem zagotavljamo varnost pacientov in zaposlenih, hkrati pa je to pomemben korak k varni in kakovostni pripravi v lekarni izdelanih zdravil. Antiseptiki in razkužila se med seboj razlikujejo po kemijski strukturi, mehanizmu delovanja, učinkovitosti, področju in načinu uporabe, zato je pravilna izbira antiseptika ali razkužila zelo pomembna.

KLJUČNE BESEDE:
Antiseptik, razkužilo, mikroorganizmi, razlike v učinkovitosti, lekarniška dejavnost.

ABSTRACT
Pharmacists work with antiseptics and disinfectants daily. We recommend them to our customers for various purposes and use them ourselves as hand antiseptics or disinfectants for working surfaces and equipment. With that, the safety of patients and pharmacists is ensured, which is an important part in safe and professional preparation of pharmacy-made medicines. Antiseptics and disinfectants differ from each other in terms of chemical structure, mechanism of action, effectiveness, field and method of use, therefore the correct choice of antiseptics and disinfectants is crucial.

KEY WORDS:
Antiseptic, disinfectant, microorganisms, differences in effectiveness, pharmacy practise.

1 UVOD

Antiseptiki in razkužila so biocidne spojine s širokim spektrom delovanja, ki uničujejo mikroorganizme na koži ali sluznici in neživih površinah. Preučevanje njihovega mehanizma delovanja je zelo pomembno področje, ki se nenehno širi predvsem zaradi pojava rezistence oz. odpornosti mikroorganizmov (1,2).
Antiseptiki in razkužila imajo pomembno vlogo pri številnih dejavnostih, kot so npr. proizvodnja zdravil, hrane, izrednega pomena so v bolnišnični higieni (3). Razlikujejo se po kemijski strukturi in mehanizmu delovanja, po učinkovitosti, spektru delovanja, po področjih uporabe.

Antiseptiki in razkužila imajo svoje mesto tudi v lekarni. Uporabljamo jih za lastno uporabo za razkuževanje rok, površin in opreme. Imamo jih na policah lekarn za paciente oz. uporabnike naših storitev. V prispevku obravnavamo antiseptike, ki jih pacientom svetujemo za roke, kožo, sluznice ali rane. Na osnovi zbiranja podatkov po slovenskih lekarnah in galenskih laboratorijih so v prispevku prikazana razkužila, ki jih v Sloveniji uporabljamo za razkuževanje lekarniških površin, izdajnih mest in površin ter opreme pri izdelavi magistralnih in galenskih zdravil.

ALI STE VEDELI?

- Izraz antiseptik uporabljamo za protimikrobna sredstva, ki se nanašajo na tkiva, izraz razkužilo pa za sredstva, ki se uporabljajo za površine.
- Če si roke temeljito umijemo, na koži od enega milijona bakterij ostane 1000 bakterij. Če si roke nato še razkužimo, jih ostane le še 10.
- Pri delu v lekarni si dnevno roke umijemo vsaj osem krat in vsaj štiri krat razkužimo. Če upoštevamo smernice Svetovne zdravstvene organizacije, ki predpisuje umivanje rok 60 s in razkuževanje 30 s, zato dnevno porabimo vsaj 10 minut.
- Antibiotikov za celjenje ran ne uporabljamo, razen ko so rane ogrožajoče kolonizirane z bakterijami.
- Za razkuževanje rok se v lekarni največ uporabljajo kombinacije alkoholov, prav tako je kot razkužilo za površine in opremo najbolj pogosto uporabljan 70 vol. % etanol.

2 PREGLED ANTISEPTIKOV IN RAZKUŽIL

Antiseptiki in razkužila so neselektivne protimikrobne spojine, ki se uporabljajo lokalno. **Antiseptiki se nanašajo na tkiva (koža, sluznica), da zavrejo oz. preprečijo okužbo z mikroorganizmi.** Ne poškodujejo tkiv in so fiziološko sprejemljivi. **Razkužila se uporabljajo za površine**. Veliko spojin se lahko uporablja kot antiseptik ali razkužilo, odvisno od koncentracije, pogojev izpostavljenosti, kontaktnega časa itd. Antiseptiki in razkužila so kemične snovi, ki s svojim delovanjem uničijo predvsem vegetativne oblike mikroorganizmov, praviloma pa ne njihovih spor. Če delujejo baktericidno, virucidno ali fungicidno, pomeni, da bakterije, viruse ali glive uničijo. Bakteriostatično, virustatično ali fungistatično delovanje pomeni, da antiseptik oz. razkužilo mikrobov ne uniči, temveč preprečuje njihovo nadaljnje razmnoževanje. Če uničuje tudi bakterijske spore, deluje sporocidno. Antiseptike in razkužila razdelimo na učinkovite in zelo učinkovite protimikrobne spojine. Učinkovite največkrat uporabljamo za razkuževanje kože in sluznic. Sem spadajo alkoholi, klorheksidin, kvarterne amonijeve spojine, oktenidinijev diklorid. Zelo učinkovita razkužila uporabljamo predvsem za razkuževanje površin in pribora in uničijo tudi bakterijske spore. V to skupino spadajo oksidanti in aldehidi (4,5,6).

LASTNOSTI IDEALNEGA ANTISEPTIKA:

- širok antimikrobni spekter,
- hitro delovanje – čim krajši kontaktni čas,
- brez prisotne rezistence,
- podaljšano delovanje,
- dobro delovanje na nepoškodovani koži/sluznici in na poškodovani koži,
- čim manjši vpliv izločkov rane (kri, gnoj) na delovanje antiseptika,
- minimalna citotoksičnost (ne zavira procesa celjenja),
- se ne absorbira,
- dobra prenosljivost na koži, ne peče, hipoalergen (7).

Glavni mehanizmi delovanja antiseptikov in razkužil so:

1. **Sprememba celične membrane mikroorganizmov**. Nekateri antiseptiki in razkužila porušijo strukturno organizacijo celične membrane, spremenijo njeno prepustnost in tako motijo funkcijo membrane. Posledica poškodbe celične membrane je uhajanje celičnih sestavin iz celice. Tako delujejo alkoholi, bigvanidi in površinsko aktivne spojine.
2. **Denaturacija beljakovin v celicah mikroorganizmov**. Tako delujejo alkoholi in derivati težkih kovin (srebrove spojine).
3. **Inaktivacija encimov v celici mikroorganizmov**. Kot antiseptiki oz. razkužila tako delujejo oksidanti in aldehidi, ki so zelo učinkovita razkužila in praviloma uničujejo tudi bakterijske spore (7,8).

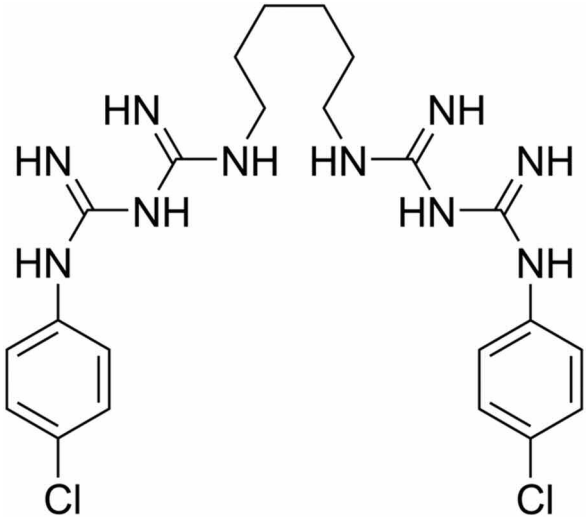
2.1 ALKOHOLI

Alkoholi so verjetno najstarejši antiseptiki, ki jih je priporočal že Galen. Najpogosteje uporabljani alifatski alkoholi so **etanol, izopropanol (propan–2-ol) in propan-1-ol.**
Delujejo baktericidno, fungicidno in virucidno. Neučinkoviti so pri uničevanju bakterijskih spor ter gliv in virusov brez ovojnice. Glavno tarčno mesto delovanja alkoholov so beljakovine. Mikroorganizme uničujejo tako, da porušijo strukturo beljakovin v njihovih membranah in v citoplazmi (4,7). Za optimalno delovanje alkoholov je priporočljiva koncentracija med 70 in 90 odstotki. Alkoholov ne smemo nanašati na sluznice, saj jih sušijo in dražijo, prav tako ne na rane, saj lahko poškodujejo tkivo. Neželen učinek alkoholov kot antiseptikov je izsuševanje kože, zato jih pogosto kombinirajo z vlažilnim sredstvom, ki preprečuje sušenje kože, npr. glicerol (4,6,7,8).
Alkoholi, predvsem etanol, so zelo pogosto uporabljana razkužila v lekarnah. Aromatski alkoholi, kot sta **fenok-**

sietanol in bifenil-2-ol, so sestavine v antiseptikih za roke in za rane. Pogosto se kombinirajo z alifatskimi alkoholi.

2.2 BIGVANIDI

Najpogosteje uporabljan antiseptik iz te skupine je **klorheksidin**.
Klorheksidin deluje baktericidno in bakteriostatično, predvsem na po Gramu pozitivne bakterije, omejeno na po Gramu negativne bakterije. Deluje tudi virustatično in fungistatično, ne uničuje pa spor (5,7,8). Klorheksidin poškoduje citoplazemsko membrano mikroorganizmov, spremeni njeno prepustnost in ovira delovanje celičnih encimov (6). Molekula klorheksidina je netopna v vodi, topne pa so njene soli, npr. klorheksidin diglukonat ali diacetat. Raztopine klorheksidina so brez barve, vonja, imajo pa grenak okus. Pri lokalni uporabi klorheksidin tvori kovalentne vezi s proteini na koži ali sluznicah, kar povzroči dolgotrajen protimikrobni učinek ob minimalni sistemski absorpciji. (9). Je pogosto uporabljan antiseptik v kirurgiji in zobozdravstvu, za razkuževanje rok, v kremah za zdravljenje ran in za sluznice.



Slika 1: Kemijska struktura klorheksidina.
Figure 1: Chemical structure of chlorhexidine.

2.3 SREBROVE SPOJINE

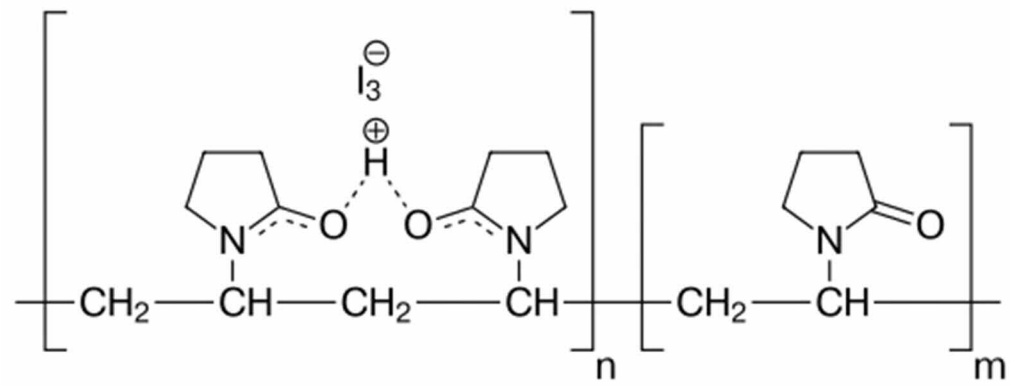
Srebrove spojine delujejo tako, da denaturirajo beljakovine v celicah mikroorganizmov.
Težke kovine vplivajo na rast, zgradbo in biokemično aktivnost mikrobov. Vežejo se na funkcionalne skupine pomembnih molekul (encimi, nukleinske kisline), kar privede do motnje mehanizmov v celici. Mehanizem delovanja srebrovih ionov je povezan z njihovimi reakcijami s tiolno skupino (-SH). Srebrove spojine se vežejo na membransko vezane encime ali proteine, ki vsebujejo tiolno skupino, in jih inaktivirajo (8). Delujejo predvsem baktericidno.
Spojine s srebrom se uporabljajo za lokalno zdravljenje ran in opeklin, v lekarni jih uporabljamo v oblogah za rane in kremah. Dolgotrajna uporaba na večjih površinah ni zaželena zaradi sistemske absorpcije in toksičnosti.

2.4 OKSIDANTI

Oksidanti spremenijo funkcionalne skupine beljakovin in nukleinskih kislin in s tem inaktivirajo encime v celicah mikroorganizmov (8). Med oksidante, ki delujejo kot antiseptiki ali razkužila, uvrščamo klorove spojine, jodove spojine in vodikov peroksid.

Klorove spojine
Klorove spojine učinkujejo na vse mikroorganizme, saj z oksidacijo poškodujejo molekule encimov in nukleinskih kislin. Učinkovitost je odvisna od hipoklorne kisline (HOCl), ki nastane pri raztapljanju klorovih spojin v vodi. Hipoklorna kislina je v nevtralnem in kislem pH močan oksidant. Deluje baktericidno, fungicidno, virucidno in sporocidno (5,7,8). Klorove spojine se uporabljajo za dezinfekcijo vode, tako pitne kot tudi bazenske vode. **Natrijev hipoklorit (NaOCl)** se uporablja kot razkužilo (konc. 2-5%) za predmete, površine in tudi v zobozdravstvu (5,7).

Jodove spojine
Jodove spojine so manj reaktivne od klorovih, vendar imajo močan baktericidni, fungicidni, virucidni in sporocidni učinek. Jod je eden najstarejših in najučinkovitejših antiseptikov. Vodne raztopine joda uporabljamo kot antiseptike in razkužila že več kot 150 let (8).
Jod je močan oksidant, reagira z osnovnimi –NH skupinami aminokislin, z nenasičenimi maščobnimi kislinami, spreminja fizikalne lastnosti lipidov v membranah in oksidira –SH skupine cisteina (5). Pripravki joda lahko prodirajo skozi kožo in sluznico ter vplivajo na delovanje ščitnice. Zato se ne priporočajo za uporabo pri novorojenčkih, nosečnicah, osebah z alergijami in boleznimi ščitnice (5).
Najbolj znan antiseptik v tej skupini je **povidon jod** oz. jodirani povidon. Jodirani povidon je kompleks joda s polivinilpirolidonom. Je jodofor, kar pomeni, da je zmes joda in površinsko aktivne spojine, ki sprošča prosti jod v razto-



Slika 2: Kemijska struktura povidon joda.
Figure 2: Chemical structure of povidone-iodine.

pino. Jodirani povidon ima enako širok spekter delovanja kot jod, ne povzroča pa za jod značilnega draženja z rdečino, oteklino in bolečino (7).
Povidon jod v lekarni svetujemo za antiseptično oskrbo ran, za ustno in vaginalno sluznico.

Vodikov peroksid (H_2O_2)
Učinkovitost vodikovega peroksida kot antiseptika ali razkužila je v nastanku visoko reaktivnega hidroksilnega radikala – OH•, ki je močan oksidant. Hidroksilni radikal oksidira sulfhidrilne in dvojne vezi v proteinih, lipidih, nukleinskih kislinah, deluje na membrane celic mikroorganizmov in poškoduje encime njihove dihalne verige. Deluje baktericidno, fungicidno, virucidno, sporocidno pa v koncentraciji nad 5 % (5,7,8).
Kot antiseptik se uporablja v koncentraciji 3 % za kožo, rane in sluhovod. Kot razkužilo se uporablja za predmete in delovne površine v višjih koncentracijah (3–7 %) (5).

2.5 ALDEHIDI

Iz te skupine razkužil se je včasih uporabljal formaldehid, danes pa se najpogosteje uporablja glutaraldehid. Je zelo učinkovito razkužilo, saj deluje baktericidno, fungicidno, virucidno in sporocidno. Uporablja se predvsem za razkuževanje kirurških pripomočkov. Ker lahko izzove dermatitis, draženje oči in alergijske reakcije, je pri uporabi potrebna uporaba rokavic, očal in zaščitne obleke (5,8).

2.6 POVRŠINSKO AKTIVNE SPOJINE

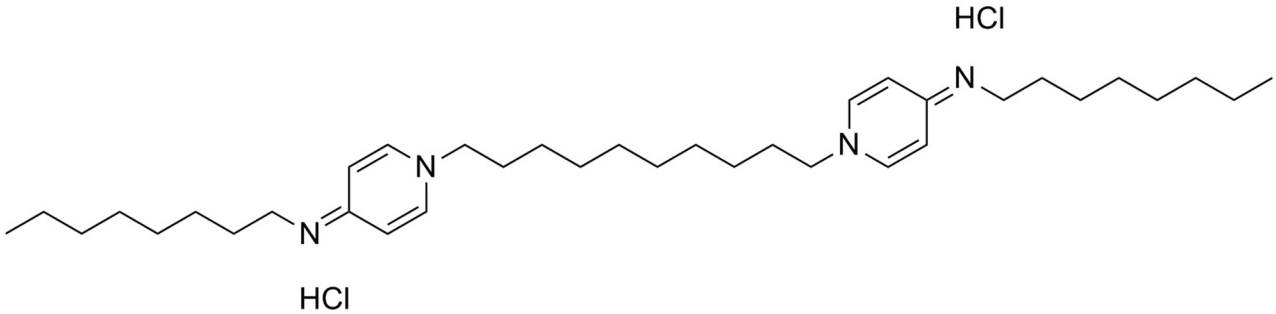
Površinsko aktivne spojine imajo lipofilni in hidrofilni del molekule.

Kvarterne amonijeve spojine
Kvarterne amonijeve spojine so kationske površinsko aktivne spojine in se pogosto uporabljajo kot konzervansi. Glavno mesto njihovega delovanja je celična membrana, na katero se adsorbirajo in tako spremenijo njeno prepustnost (7). Delujejo baktericidno, fungicidno in virucidno. Kvarterne amonijeve spojine so pogosto uporabljana razkužila za površine (7).
Glavna predstavnika iz te skupine sta cetrimid in **cetilpiridinijev klorid**. Uporabljata se za dezinfekcijo kože in pribora. Cetilpiridinijev klorid se uporablja kot antiseptik v ustni sluznici.

Piridini
Najpomembnejši predstavnik iz te skupine je **oktenidinijev diklorid**, ki je kationska površinsko aktivna spojina. Njegova uporaba se močno povečuje, saj je za uporabo na koži, sluznicah in ranah učinkovita alternativa klorheksidinu in jodu. Reagira s celično steno in sestavinami membrane mikrobne celice ter tako uniči delovanje celice. Oktenidin ima širok spekter delovanja, tako na G+ in na G- bakterije, kot tudi na viruse, glive in protozoe. Deluje baktericidno, virucidno in fungicidno (7).
Oktenidinijev diklorid v lekarni svetujemo za razkuževanje kože, antiseptično zdravljenje manjših ran in za ustno sluznico.

2.7 GLUKOPROTAMIN

Glukoprotamin se uporablja za čiščenje in razkuževanje površin in instrumentov. Nastane s sintezo iz L-glutaminske kisline in kokosovega propilen-1,3 diamina, ki ga pridobivajo iz kokosovega olja. Glukoprotamin se dobro topi v



Slika 3: Kemijska struktura oktenidinijevega diklorida.
Figure 3: Chemical structure of octenidine dihydrochloride.

vodi in je biološko razgradljiv. Deluje baktericidno, fungicidno in virucidno, ne deluje na bakterijske spore (5).

3 ANTISEPTIKI IN RAZKUŽILA NA POLICAH LEKARN

Antiseptiki, ki jih svetujemo v lekarnah, se uporabljajo za roke (pogosto uporabljan termin razkužilo za roke), za kožo (npr. pred vbodom z iglo), kot antiseptiki za rane, za sluznice. V lekarni imamo tudi razkužila za površine.
Antiseptiki, ki se uporabljajo za razkuževanje nepoškodovane kože, se praviloma uvrščajo med biocide, za katere velja Uredba (EU) št. 528/2012 Evropskega parlamenta in Sveta o dostopu na trgu in uporabi biocidnih proizvodov in Uredba o izvajanju uredb (EU) o dostopnosti biocidnih proizvodov na trgu in njihovi uporabi (Uradni list RS št. 20/14). Antiseptiki za rane in sluznice se praviloma razvrščajo med zdravila, razkužila za površine in predmete pa se uvrščajo med medicinsko tehnične pripomočke.

3.1 ANTISEPTIKI ZA ROKE IN KOŽO

HIGIENA ROK

Higiena rok je pomemben ukrep pri preprečevanju prenosa okužb. Pod tem pojmom razumemo sklop postopkov: umivanje rok, razkuževanje rok, nega kože rok, uporaba rokavic in tehnika nedotikanja (5). Z umivanjem rok odstranimo umazanijo in del prehodne mikrobne flore. Z razkuževanjem odstranimo prehodno mikrobno floro rok hitreje in 10- do 100- krat učinkoviteje kot z umivanjem (3).
Svetovna zdravstvena organizacija je leta 2009 izdala smernice o higieni rok v skrbi za zdravje – Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Smernice so zelo obsežen dokument, ki vsebuje fiziologijo kože, mikroorganizme na koži rok, spojine, ki se uporabljajo pri higieni rok, priporočene kombinacije sestavin v izdelkih, analizne metode, postopke in strategije za promocijo higiene rok itd (10).
Postopek razkuževanja rok je lekarniškim delavcem dobro poznan, saj imamo antiseptik oz. razkužilo za roke v vsaki lekarniški enoti.
Tehnika razkuževanja rok (10):
1. drgniti roke dlan na dlan,
2. desna dlan proti hrbtišču leve roke in nasprotno,
3. dlan na dlan z razširjenimi oz. prepletenimi prsti,
4. dlan na dlan s prsti skupaj,
5. zaprta desna dlan na palec leve roke in nasprotno,
6. prsti desne roke na dlan leve roke in nasprotno.

Ko se roke posušijo, so ustrezno razkužene in varne. Postopek mora trajati 30 sekund.
Pri izbiri antiseptika za roke si lahko pomagamo s splošnimi lastnostmi idealnega antiseptika: širok spekter protimikrobnega delovanja, virucidno delovanje, netoksičnost, kratek čas delovanja, enostavna uporaba, skladnost s standardi. Učinkovitost antiseptikov in razkužil se zagotavlja z evropskimi EN standardi. Po standardnih metodah je določeno osnovno protimikrobno delovanje antiseptikov in razkužil. Antiseptik za roke mora zadostiti standardu EN 1500 za higiensko razkuževanje rok, če želimo popolno virucidno delovanje, pa tudi standardu EN 14476 (11).
Najpogosteje uporabljene aktivne učinkovine v antiseptikih za roke so alkoholi, predvsem **etanol in izopropanol**. So zelo učinkoviti, ne uničujejo pa spor. Njihovo protimikrobno delovanje temelji na denaturaciji proteinov v mikrobni celici. Najbolj učinkovite so koncentracije od 60 do 80 odstotkov, v višjih koncentracijah so praviloma manj učinkoviti, saj se proteini v odsotnosti vode teže denaturirajo (10). Ker alkoholi izsušijo kožo, predvsem pri pogosti uporabi, jim je kot snov za vlaženje pogosto dodan glicerol. V lekarni jih najpogosteje svetujemo v obliki raztopin, gelov ali robčkov.

Slika 4: Tehnika razkuževanja rok (10, 11).
Figure 4: Hand Hygiene Technique (10,11).

3.2 ANTISEPTIKI ZA RANE

Celjenje ran je fiziološki proces, s katerim telo nadomesti in obnovi funkcionalnost svojih tkiv. Cilji zdravljenja ran so skrajšati čas celjenja, preprečevati infekcije in zaplete, zmanjšati bolečino in zmanjšati možnost nastanka brazgotine. Farmacevti v lekarni morajo oceniti primernost rane za samozdravljenje in pripravke za dermalno uporabo ustrezno svetovati.

Antiseptične učinkovine, ki se nahajajo v zdravilih za zdravljenje ran, so oktenidinijev diklorid, povidon jod, klorheksidinijev diklorid in srebrov sulfadiazin.

Oktenidinijev diklorid se v kombinaciji s fenoksietanolom v dermalni raztopini uporablja za antiseptično zdravljenje majhnih površinskih ran. Ugodno vpliva na celjenje ran, se minimalno absorbira in ni citotoksičen. Uporablja se lahko tudi pri otrocih.

Povidon jod se v obliki dermalne raztopine uporablja za dezinfekcijo kože pri bakterijskih, glivičnih in virusnih okužbah ter pri okužbah s praživalmi. Večina mikroorganizmov ne razvije rezistence na jod. Različne organske snovi (npr. kri) zmanjšujejo učinkovitost joda. Kljub temu, da je na voljo veliko protimikrobnih učinkovin, je povidon jod še vedno zelo popularen antiseptik pri zdravljenju ran, predvsem zaradi širokega spektra delovanja, minimalne rezistence, protivnetnih lastnosti in minimalnega negativnega učinka na celjenje ran (12). Povidon jod se nahaja tudi v oblogah za rane

Klorheksidinijev diklorid se v kremi uporablja za celjenje površinskih ran, pri katerih obstaja možnost infekcije, za celjenje kroničnih ran, preprečevanje okužb kože, celjenje razpokanih bradavic zaradi dojenja in celjenje poškodb in operacijskih ran v mali kirurgiji.

Srebrov sulfadiazin se v kremi, ki se lahko izdaja le na zdravniški recept, uporablja za zdravljenje opeklinskih okužb, okužb pri razjedah ter manjših ranah. V lekarni lahko za antiseptično oskrbo manjših ran svetujemo obloge za rane, impregnirane s srebrom.

3.3 ANTISEPTIKI ZA USTNO SLUZNICO

Učinkovine, ki jih vsebujejo antiseptiki za ustno sluznico, so cetilpiridinijev klorid, klorheksidinijev diklorid oz. diglukonat, povidon jod in oktenidinijev diklorid.

Cetilpiridinijev diklorid se v pastilah ali oralnem pršilu uporablja za antiseptično zdravljenje draženja in vnetja v grlu, žrelu, ustih in dlesnih.

Klorheksidinijev diklorid se v obliki pastil ali oralnega pršila uporablja za zdravljenje okužb ustne sluznice in žrela.

Klorheksidinijev diglukonat je sestavina ustnih vod. Nižje koncentracije se uporabljajo predvsem pri pogostih vnetjih dlesni ali drugih parodontalnih obolenjih. Višje koncentracije se uporabljajo po operativnih posegih. Klorheksidinijev glukonat je najbolj učinkovit antiseptik, ki ga uporabljamo v ustnih vodah. Ker se tesno veže na strukturo zob, oralna tkiva in obloge ter počasi sprošča, deluje 8 do 12 ur. Pri uporabi v daljšem časovnem obdobju se lahko pojavijo stranski učinki, kot so obarvanje zob in sprememba okusa (13).

Povidon jod se v obliki raztopine za grgranje uporablja za preprečevanje in zdravljenje bakterijskih, virusnih in glivičnih okužb v ustih in žrelu. Uporablja se tudi za preprečevanje okužb pred oralnimi ali dentalnimi kirurškimi posegi ali po njih.

Sestavina ustnih vod je tudi **oktenidinijev diklorid**.

3.4 ANTISEPTIKI ZA VAGINALNO SLUZNICO

Za antiseptično zdravljenje vaginalne sluznice lahko v lekarni svetujemo **povidon jod** v obliki vaginalnih globul in **klorheksidin** v obliki vaginalnih globul, gela ali čistilne pene.

3.5 RAZKUŽILA ZA POVRŠINE

Razkužila za površine in opremo so v lekarni v obliki raztopin ali dezinfekcijskih robčkov. Raztopine vsebujejo kombinacijo izopropanola in kvarterne amonijeve spojine, glede na namen uporabe jih je potrebno pred uporabo ustrezno razredčiti. Delujejo baktericidno, fungicidno in virucidno. Primerne so za razkuževanje tal, sten, pohištva, stranišč in delovnih površin. Robčki vsebujejo kombinacijo alkoholov (etanol, izopropranol) in so primerni za razkuževanje manjših površin, kot so delovne površine in oprema. Ne uničujejo bakterijskih spor.

4 UPORABA RAZKUŽIL V SLOVENSKIH LEKARNAH

V preglednici 1 so zbrana najpogosteje uporabljana razkužila, ki jih v slovenskih lekarnah uporabljamo za razkuževanje lekarniških površin, izdajnih mest in površin ter opreme pri izdelavi magistralnih in galenskih zdravil.

Preglednica vsebuje podatke iz devetih večjih lekarniških zavodov v Sloveniji, štirih največjih galenskih laboratorijev, treh zasebnih lekarn in dveh univerzitetnih kliničnih centrov.

Iz preglednice 1 je razvidno, da v slovenskih lekarnah za razkuževanje delovnih površin največ uporabljamo 70 vol. % etanol in alkoholne robčke. Pri aseptični izdelavi zdravil se najpogosteje uporablja sterilni 70 vol. % etanol ali izopropanol, sterilni 6 % vodikov peroksid in kombinacije sterilnih biocidov, ki vsebujejo kvarterno amonijevo spojino, bigvanid ali klorove spojine in delujejo tudi sporocidno.

Preglednica 1: Uporaba razkužil v slovenskih lekarnah.
Table 1: Use of disinfectants in Slovenian pharmacies.

Prostor/površina:	**Najpogosteje uporabljana razkužila:**
OFICINA	
Tla	Izopropranol+kvarterna amonijeva spojina. Glukoprotamin.
Površine, izdajna mesta	70 vol. % etanol. Alkoholni robčki. Raztopina H_2O_2.
IZDELAVA MAGISTRALNIH ZDRAVIL	
Delovne površine, oprema	70 vol. % etanol. Alkoholni robčki. Glukoprotamin. Fenoksietanol+kvarterna amonijeva spojina.
Aseptična izdelava zdravil	
Tla	Izopropanol+kvarterna amonijeva spojina. Sterilna raztopina 6 % H_2O_2. Sterilna raztopina kvarterna amonijeva spojina+bigvanid.
Delovne površine, oprema	Sterilni 70 % etanol v vodi za injekcije ali deionizirani vodi. Sterilni 70 % izopropanol v vodi za injekcije ali deionizirani vodi. Sterilna raztopina 6 % H_2O_2. Sterilna raztopina NaOCl. Sterilna raztopina kvarterna amonijeva spojina+bigvanid. Sterilna raztopina kvarterna amonijeva spojina+klorova spojina.
IZDELAVA GALENSKIH ZDRAVIL	
Tla	Izopropranol+kvarterna amonijeva spojina.
Delovne površine, oprema	70 vol. % etanol. Raztopina H_2O_2. Izopropranol+kvarterna amonijeva spojina. Glukoprotamin. Alkoholni robčki.

5 SKLEP

Antiseptiki in razkužila imajo v lekarniški praksi pomembno vlogo, saj se z njimi srečujemo pri vsakodnevnem delu v lekarni. Uporabnikom lekarniških storitev jih svetujemo za dezinfekcijo rok, kože, ran in sluznic. Antiseptiki za roke in razkužila za površine in opremo so v lekarni pomembni za zagotavljanje varnosti pacientov in zaposlenih, prav tako so pomembni za zagotavljanje varnosti in kakovosti v lekarni pripravljenih zdravil. Za razkuževanje rok se v lekarni največ uporabljajo kombinacije alkoholov. Od številnih razkužil za površine in opremo je prav tako najbolj pogosto uporabljan 70 vol. % etanol.

6 LITERATURA

1. *Russel AD. Mechanisms of antimicrobial action of antiseptics and disinfectants: an increasingly important area of investigation. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2002; 49: 597-599.*
2. *Theraud M, Bedouin Y, Guiguen C, Gangneux JP. Efficacy of antiseptics and disinfectants on clinical and environmental yeast isolates in planctonic and biofilm conditions. Journal of Medical Microbiology. 2004; 53: 1013-1018.*
3. *Gubina M, Dolinšek M, Škerl M. Bolnišnična higiena. Katedra za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani; 1998. p. 35-54.*
4. *Hojnik V. Sredstva za razkuževanje. Naša lekarna. 2009 Dec; 38.*
5. *Dragaš AZ, Škerl M. Higiena in obvladovanje okužb, izbrana poglavja. Založba ZRC, ZRC SAZU, Ljubljana, 2004. p. 256-262.*
6. *Franklin TJ, Snow GA. Biochemistry and Molecular Biology of Antimicrobial Drug Action. 5th ed. The Kluwer Academic Publishers; Dordrecht; Boston; London;1998. p. 43-60.*
7. *Wickstrom ML.Overview of Antiseptics and Disinfectants. MSD Manual, Veterinary Manual. http://www.msdvetmanual.com/pharmacology/antiseptics-and-disinfectants/overview-of-antiseptics-and-disinfectants. Dostop: marec 2018.*
8. *Cokan A, Groboljšek M, Klanjšček J, Klešnik M, Kolšek M, Kramar N et al. Antiseptiki, seminarska naloga. Inštitut za farmakologijo in toksikologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani. 2005.*
9. *Lim KS, Kam PCA. Chlorhexidine – pharmacology and clinical applications. Anaest. Intensive Care. 2008; 36: 502-512.*
10. *World Health Organisation, 2009. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care, First Global Patient Safety Challenge, Clean care is Safer Care. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf. Dostop: marec 2018.*
11. *Prosen M. Ali lahko izbira razkužila za roke vpliva na kakovost zdravstvene oskrbe pacienta? 49. Strokovni seminar Anesteziologija, intenzivna terapija, transfuziologija: skupaj za bolnika, Rogaška Slatina, April 2016.*
12. *Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. International Journal of Surgery. 2017; 44: 260-268.*
13. *Osso D, Kanani N. Antiseptic Mouth Rinses: An Update on Comparative Effectiveness and Recommendations. Journal of Dental Hygiene. 2013 Feb; 87(1): 10-18.*

POMEN PROBIOTIKOV PRI OKUŽBAH

IMPORTANCE OF PROBIOTICS IN INFECTIONS

AVTOR / AUTHOR:
Doc. dr. Aleš Berlec, mag. farm.

Odsek za biotehnologijo, Institut »Jožef Stefan«
Jamova 39, SI-1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: ales.berlec@ijs.si

ALI STE VEDELI?

- Koncept probiotikov je prvi predstavil ruski nobelovec Elie Metchnikoff na začetku 20. stoletja.
- Zahteve za nov probiotik vključujejo določitev genoma, določitev profila antibiotične rezistence, testiranje na *in vitro* modelu, toksikološke študije in določitev tarčne populacije.
- Fekalna transplantacija ali presaditev blata je proces transplantacije fekalnih mikroorganizmov iz zdravega posameznika pacientu in je klinično dokazano učinkovita za zdravljenje okužbe z bakterijo *Clostridium difficile.*

1 DEFINICIJA

Leta 2001 je skupina strokovnjakov, ki je delovala pod okriljem FAO in WHO postavila splošno uveljavljeno definicijo probiotikov, ki pravi, da so probiotiki "živi mikroorganizmi, ki aplicirani v zadostni količini, posredujejo ugoden učinek na zdravje

POVZETEK

Probiotiki so živi mikroorganizmi, ki imajo ugoden učinek na zdravje gostitelja, če jih apliciramo v zadostni količini, pri čemer mora biti učinek na zdravje potrjen v ustreznih kliničnih študijah. Med probiotike najpogosteje uvrščamo seve iz bakterijskih rodov *Lactobacillus* in *Bifidobacterium*, pa tudi nekatere kvasovke, kot je *Saccharomyces boulardii.* Probiotiki lahko sodelujejo v boju proti patogenim mikroorganizmom preko utrjevanja epitelne bariere, povečane adhezije na črevesno sluznico s hkratnim kompetitivnim izključevanjem patogenih mikroorganizmov, preko tvorbe protimikrobnih snovi in modulacije imunskega sistema. Številne klinične študije in meta-analize potrjujejo učinkovitost probiotikov pri okužbah. V članku smo pregledali uporabo probiotikov pri akutnem gastroenteritisu, nekrotizirajočem enterokolitisu, urogenitalnih okužbah, okužbah zgornjih dihalnih poti, okužbah z bakterijama *Helicobacter pylori* in *Clostridium difficile*, pri kariesu in pri okužbah po abdominalni operaciji. Probiotiki imajo dolgo zgodovino varne uporabe in študije redko poročajo o stranskih učinkih. Kljub temu je na mestu pazljivost pri nekaterih skupinah, kot so pacienti z oslabljenim imunskim sistemom. Probiotiki so raznolika skupina in za ustrezen učinek je potrebno uporabiti določen sev ali mešanico mikroorganizmov, katerih delovanje je potrjeno s kvalitetnimi kliničnimi študijami, v ustrezni količini in z ustrezno viabilnostjo.

KLJUČNE BESEDE:

probiotiki, okužbe, *Lactobacillus,* mehanizem delovanja, akutni gastroenteritis

ABSTRACT

Probiotics are live microorganisms that when administered in adequate amount confer a health benefit on the host, whereby the health benefit has to be confirmed in appropriate clinical trials. Probiotics usually include strains from bacterial genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, as well as some yeasts, like *Saccharomyces boulardii.* Probiotics participate in the fight against pathogen microorganisms by fortifying epithelial barrier, increasing adhesion to the intestinal mucosa and concomitant competitive exclusion of pathogen microorganisms, by formation of antimicrobial compounds and by modulation of the immune system. Numerous clinical studies and meta-analysis have confirmed the efficacy of probiotics in

infections. In the present article we have reviewed the use of probiotics in acute gastroenteritis, necrotizing enterocolitis, urogenital infections, infections of upper respiratory tract, infections with *Helicobacter pylori* and *Clostridium difficile* bacteria, in caries and in infections following abdominal surgery. Probiotics have a history of safe usage and the trials rarely report adverse effects. Nevertheless, they should be used with care in certain groups of patients, such as immunocompromised patients. Probiotics are a heterogenous group; to exert a defined effect it is therefore necessary to use a defined strain or mixture of microorganisms, which have their activity confirmed in good quality clinical trials, in appropriate amount and with appropriate viability.

KEY WORDS:
probiotics, infections, *Lactobacillus*, mechanism of action, acute gastroenteritis

gostitelja" (1). Kljub s kliničnimi študijami dobro potrjenemu delovanju probiotikov na različnih področjih in naraščajočemu številu znanstvenih objav s področja probiotikov, se pri uporabi izraza probiotiki pojavljajo tudi številne zlorabe, predvsem v tržne namene. Zato se je v letu 2013 ponovno sestala mednarodna skupina strokovnjakov z namenom razjasnitve in posodobitve definicije (1). Zaključili so, da se kot probiotiki lahko obravnavajo samo vrste, za katere je bilo v ustrezno kontroliranih študijah ugotovljeno, da omogočajo ugoden učinek na zdravje. Vsaka zdravstvena trditev mora biti ustrezno utemeljena s študijami. Med probiotike ne uvrščamo kultur, ki se tradicionalno uporabljajo za pripravo fermentiranih izdelkov in nimajo dokazanega dobrodejnega vpliva na zdravje; ravno tako se med probiotike ne uvrščajo nedefinirane mešanice mikroorganizmov, ki se uporabljajo pri fekalni transplantaciji. Nasprotno pa se med probiotike lahko uvrstijo novo odkriti komenzalni mikroorganizmi ali njihovi konzorciji, če imajo ustrezno dokumentirano varnost in učinkovitost.

2 VRSTE PROBIOTIKOV

Najpogosteje med probiotike uvrščamo seve dobro raziskanih mikrobnih vrst. Najbolj uveljavljena sta rodova *Bifidobacterium* (vrste *adolescentis, animalis, bifidum, breve* in *longum*) in *Lactobacillus* (vrste *acidophilus, casei, fermentum, gasseri, johnsonii, paracasei, plantarum, rhamnosus* in *salivarius*). Med njimi so med najbolj proučenimi naslednji sevi: *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* RC-14, *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12 in *Bifidobacterium breve* strain Yakult. Iz ostalih rodov se pogosto uporabljata *Bacillus coagulans* in *Escherichia coli* sev Nissle 1917. Poleg bakterij se kot probiotiki uporabljajo tudi kvasovke, med katerimi je najbolj uveljavljena vrsta *Saccharomyces boulardii.* V probiotičnih pripravkih se lahko uporabljajo posamezni sevi ali njihove mešanice (2).

3 MEHANIZEM DELOVANJA

Probiotiki lahko učinkujejo po različnih poteh, pri čemer so nekatere skupne večini probiotičnih mikroorganizmov, medtem ko so druge značilne samo za posamezne mikroorganizme. Glavni mehanizmi probiotičnega delovanja so utrditev epitelne bariere, povečana adhezija na črevesno sluznico in hkratno kompetitivno izključevanje patogenih mikroorganizmov, tvorba protimikrobnih snovi in modulacija imunskega sistema (3). Probiotiki vplivajo na utrditev epitelne bariere preko povečanja izločanja mucina, regulacije izražanja genov za tesne stike in zmanjšanja izločanja provnetnih citokinov. Probiotiki se na epitelne celice pritrjujejo s pomočjo proteinov adhezinov in pri tem za vezavna mesta tekmujejo s patogeni. Spodbujajo izločanje antibakterijskih peptidov iz enterocitov, hkrati pa tudi sami tvorijo protibakterijske spojine, kot so kratkoverižne maščobne kisline kisline ali visoko-molekularni bakteriocini. Probiotiki lahko preprečijo nastanek vnetja po različnih mehanizmih, med drugim z vplivanjem na zmanjšano izražanje Toll-u podobnih receptorjev, ali izločanjem metabolitov, ki preprečujejo privzem TNFα ali inhibirajo signaliziranje preko NF-κB (3). Vsi opisani mehanizmi igrajo pomembno vlogo pri boju proti okužbam.

4 UČINKI PRI POSAMEZNIH OKUŽBAH

4.1 AKUTNI GASTROENTERITIS

Akutni gastroenteritis ali infekcijska diareja je vnetje prebavnega trakta, ki ga spremljajo driska, bruhanje in abdo-

minalna bolečina ter nastane kot posledica okužbe z virusi ali bakterijami. Pri otrocih je pogosta okužba z rotavirusom, pri odraslih pa z norovirusom ali bakterijo *Campylobacter jejuni.* Za številne probiotične pripravke obstajajo poročila o koristnem delovanju pri akutnem gastroenteritisu in obstaja konsenz, da je uporaba probiotikov smiselna. Znanstveno pa je najbolj podprto delovanje bakterije *Lactobacillus rhamnosus* GG in kvasovke *Saccharomyces boulardii* (4). Pri obeh probiotikih so v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah in meta-analizah ugotovili skrajšanje poteka driske za en dan (5-8). Polega tega so pri sevu *Lactobacillus rhamnosus* GG ugotovili večjo učinkovitost pri koncentracijah večjih od 10^{10} CFU/ml (7).

4.2 NEKROTIZIRAJOČI ENTEROKOLITIS

Nekrotizirajoči enterokolitis je najpogostejše pridobljeno obolenja prebavnega trakta pri nedonošenčkih in novorojenčkih. Zanj je značilno ulcerativno vnetje črevesne stene, ki ima za posledico zelo visoko smrtnost, tudi do 42 % pri zelo majhnih nedonošenčkih (9). Razlog za nastanek ni znan, domneva pa se, da igra pomembno vlogo mikrobiota in okužbe črevesja. Dobrodejno delovanje probiotikov je ustrezno podkrepljeno s kliničnimi študijami. V dveh meta-analizah, ki sta vključevali več tisoč otrok, so prišli do podobnih ugotovitev. Aplikacija probiotikov je zmanjšala pojavnost nekrotizirajočega enterokolitisa in smrtnost, ni pa vplivala na pojavnost sepse (10, 11). Kot učinkoviti so se izkazali preparati, ki so vsebovali laktobacile z ali brez bifidobakterij (10).

4.3 UROGENITALNE OKUŽBE

Okužbe urogenitalnega trakta pri ženskah so povezane s poslabšanjem kvalitete življenja in visokimi stroški zdravljenja. Med okužbe uvrščamo bakterijsko vaginozo (zanjo je značilen premik od zdrave mikrobiote, v kateri prevladuje rod *Lactobacillus*, proti mikrobioti s prevladujočimi anaerobnimi bakterijskimi vrstami), vulvovaginalno kandidiazo (namnožitev kvasovk, predvsem kvasovke *Candida albicans*) in okužbo sečil z bakterijo *E. coli* (12). V meta-analizi desetih randomiziranih kontroliranih študij vaginalne kandidiaze na 1656 pacientkah so ugotovili kratkotrajno klinično in mikološko izboljšanje, zmanjšano pojavnost znotraj enega meseca, ne pa tudi vpliva na dolgoročno pojavnost okužb (13). Čeprav številne klinične študije potrjujejo učinkovitost probiotikov pri preprečevanju ali zdravljenju bakterijske vaginoze (12), meta-analize tega niso potrdile (14). Ravno tako hkratno jemanje probiotikov z antibiotikom metronidazolom ni prispevalo k boljšemu kliničnemu izidu zdravljenja (15). Učinkovito delovanje bakterij iz rodu *Lactobacillus* so v meta-analizi potrdili samo z vključevanjem izbranih kliničnih študij (16). Kljub racionalni podlagi uporabe probiotikov za zdravljenje urogenitalnih okužb, je tovrstna uporaba, v primerjavi z drugimi aplikacijami, še relativno na začetku in so zato potrebne nadaljnje klinične študije in meta-analize.

4.4 OKUŽBE ZGORNJIH DIHALNIH POTI

Raziskovalci so v meta-analizi preverili 12 randomiziranih in kontroliranih študij in ugotovili, da so probiotiki učinkovitejši od placeba pri zmanjševanju pojavnosti okužb zgornjih dihalnih poti, skrajšali pa so tudi trajanje okužbe, pri čemer je bila učinkovitost večja pri otrocih (17). Raziskovalci so izpostavili pomanjkljivo načrtovanje študij in relativno majhne vzorce (17). V drugo meta-analizo so raziskovalci vključili 23 študij, ki so skupno vključevale kar 6269 otrok (18). Ugotovili so zmanjšanje števila posameznikov z vsaj eno okužbo zgornjih dihalnih poti, manjše število dni trajanja okužbe in zmanjšano odsotnost iz šole, niso pa potrdili signifikantnega skrajšanja trajanja posameznega obolenja. Zaključili so, da je uživanje probiotikov primeren način za zmanjšanje pogostosti okužb dihalnih poti pri otrocih (18). Nasprotno v tretji meta-analizi niso uspeli potrditi učinkovitosti probiotikov na zmanjševanje pogostosti okužb zgornjega dihalnega trakta pri otrocih ali mladostnikih (19).

4.5 OKUŽBE Z BAKTERIJO *HELICOBACTER PYLORI*

Bakterija *Helicobacter pylori* je pomemben povzročitelj razjede na želodcu (ulkusa) in raka na želodcu. Zaradi visoke pojavnosti rezistence bakterije na antibiotike, trojna terapija s klaritromicinom ni nujno najboljša metoda zdravljenja. Učinkovitost probiotikov na zdravljenje okužbe z bakterijo *H. pylori* so preverili v več meta-analizah (20-22). Skupen zaključek analiz je bil, da probiotiki niso alternativa za antibiotično zdravljenje okužbe s *H. pylori*, vendar pa lahko so-uporaba probiotikov s standardno terapijo izboljša uspešnost odstranitve *H. pylori* in zmanjša neželene učinke standardne terapije (23).

4.6 OKUŽBE Z BAKTERIJO *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Clostridium difficile je anaerobna, gram pozitivna sporulirajoča bakterija, ki povzroča širok nabor kliničnih obolenj, vse

od asimptomatične oblike do toksičnega megakolona. V meta-analizi 19 študij, izvedenih na 6261 posameznikih so ugotovili, da je bila pogostnost okužbe s *C. difficile* manjša v kohorti, ki je prejemala antibiotik (1,6 %), kot v kontrolni kohorti (3,9 %) (24). Ugotovili so tudi, da so probiotiki bistveno bolj učinkoviti, če se aplicirajo časovno blizu prvi aplikaciji antibiotikov, pri čemer so opazili tudi več kot 50 % zmanjšanje tveganja za okužbo pri hospitaliziranih odraslih (24). Podobno zmanjšanje verjetnosti za okužbo s 5,5 % (kontrola) na 2,0 % (probiotiki) so določili tudi v drugi meta-analizi 23 randomiziranih kontroliranih študij (25). Vendar pa poročila zopet niso enotna, saj v nekaterih pregledih literature niso uspeli jasno potrditi učinkovitosti (26).

4.7 KARIES

Karies ali zobno gnilobo povzročajo mikroorganizmi, ki tvorijo biofilm v obliki zobnega plaka. Kot produkt metabolizma ogljikovih hidratov proizvajajo organske kisline, ki raztapljajo zobno sklenino. Med glavnimi povzročitelji sta *Streptococcus sobrinus* in *Streptococcus mutans*. Za nekatere laktobacile so pokazali, da lahko zavirajo rast *S. mutans* preko tvorbe kratkoverižnih maščobnih kisline, vodikovega peroksida ali bakteriocinov (27). V dvojno slepi, randomizirani študiji so pokazali, da probiotik *L. paracasei* GMNL-33 zmanjša število *S. mutans* v slini (28). Podobno je uživanje probiotika *Lactobacillus casei* Shirota pri otrocih zvišalo pH vrednost v ustih in delovalo kariostatično (29).

4.8 OKUŽBE PO ABDOMINALNI OPERACIJI

Probiotiki se čedalje pogosteje uporabljajo tudi v bolnišnicah za preprečevanje bolnišničnih okužb. Primer tovrstne uporabe je preprečevanje okužb po abdominalni operaciji z dodajanjem probiotikov ali sinbiotikov (mešanic probiotikov in prebiotikov). V meta-analizi 20 študij na 1374 pacientih so ob uporabi probiotikov ali sinbiotikov ugotovili zmanjšano pojavnost okužb na mestu operacije, pa tudi zmanjšano število urinarnih okužb (30). V primerjavi s kontrolno skupino niso ugotovili stranskih učinkov, ravno tako pa probiotiki niso vplivali na respiratorne okužbe, dolžino bolnišničnega staleža ali smrtnost. V drugi meta-analizi, izvedeni na podlagi 6 študij na 361 pacientih, so ugotovili zmanjšano pojavnost diareje, zmanjšano pojavnost obstrukcij črevesja, zmanjšano število skupnih okužb in zmanjšano število pljučnic (31). Ob aplikaciji probiotikov je prišlo do povečanja števila bakterij iz rodu *Lactobacilus* v blatu pacientov in zmanjšanja števila bakterij iz družine *Enterobacteriaceae.*

5 VARNOST PROBIOTIKOV

Probiotiki se varno uporabljajo v prehrani in mlečnih izdelkih že več kot 100 let in nekaterim probiotičnim organizmom je FDA je podelila status GRAS (»splošno priznani kot varni«). Študije s probiotiki praviloma ne poročajo o neželenih učinkih. Kljub temu pa nekateri znanstveniki trdijo, da poročila o varnosti probiotikov v kliničnih študijah niso najbolj konsistentna, oziroma ustrezno obravnavana (32). To je verjetno posledica tega, da v okviru kliničnih študij s probiotiki niso opravili toksikoloških študij, kakršne običajno izvedejo pri farmacevtskih učinkovinah, kar pa je spet posledica dolgotrajne varne uporabe, zaradi katere se načrtovalcem študij podrobne toksikološke študije verjetno ne zdijo smiselne. Poročila o posameznih kliničnih primerih neželenih učinkov probiotikov vključujejo sistemske okužbe, škodljive metabolne učinke, prekomerno stimulacijo imunskega sistema pri občutljivih posameznikih, genski prenos in neželene učinke na prebavo. Uporaba probiotikov je za nekatere skupine pacientov bolj tvegana, npr. za paciente z oslabljenim imunskim sistemom, nedonošenčke, paciente s sindromom kratkega črevesja, paciente s centralnim venskim katetrom in paciente z obolenjem srčne zaklopke (32).

6 SKLEP

Številne klinične študije in meta-analize potrjujejo učinkovitost probiotikov pri okužbah. Kljub temu pa lahko najdemo tudi številna poročila, pri katerih razlik med probiotiki in kontrolno skupino niso ugotovili. Zavedati se je potrebno da je izraz »probiotik« zelo širok in zajema številne, popolnoma različne mikroorganizme. Probiotiki niso enaki, učinkovitost se lahko močno razlikuje celo znotraj vrste. Nekateri sevi so primernejši za določeno indikacijo, drugi za drugo. Ne nazadnje igra pomembno vlogo tudi koncentracija apliciranih mikroorganizmov. Večina meta-analiz, ki potrjujejo učinkovitost probiotikov, zato zaključuje s previdnim stavkom, da je kakovost študij relativno slaba in da so potrebne nadaljnje štu-

dije. Ob tem pa je spet potrebno vedeti, da študije s probiotiki po rigoroznosti niso primerljive s kliničnimi študijami zdravil, saj gre običajno za prehranske dodatke in študije v omejenem obsegu, ki ciljno podpirajo določeno zdravstveno trditev. Ne glede na to lahko rečemo, da je uporaba probiotikov pri okužbah lahko koristna, poleg tega pa tudi varna. V prihodnosti lahko pričakujemo večje zanimanje za probiotike s strani farmacevtskih družb, kjer pa bodo v ospredju verjetno kompleksne, definirane mešanice mikroorganizmov s ciljem uravnavanja mikrobiote. Zgled za to daje uspešna transplantacija zdrave mikrobiote (fekalna transplantacija) pri zdravljenju okužbe s *Clostridium difficile*.

7 LITERATURA

1. *Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nature Rev Gastroenterology & hepatology. 2014; 11 (8): 506-14.*
2. *Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. J Food Sci Technol. 2015; 52 (12): 7577-87.*
3. *Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Munoz-Quezada S et al. Probiotic mechanisms of action. Ann Nutr Metab. 2012; 61 (2): 160-74.*
4. *Guarino A, Guandalini S, Lo Vecchio A. Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. J Clin Gastroenterol. 2015; 49 Suppl 1: S37-45.*
5. *Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 33 Suppl 2: S17-25.*
6. *Szajewska H, Skorka A. Saccharomyces boulardii for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2009; 30 (9): 960-1.*
7. *Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M et al. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 38 (5): 467-76.*
8. *Villarruel G, Rubio DM, Lopez F et al. Saccharomyces boulardii in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. Acta Paediatr. 2007; 96 (4): 538-41.*
9. *Muller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. Journal Neonatal Perinatal Med. 2016; 9 (3): 233-42.*
10. *AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Evid Based Child Health : a Cochrane review journal. 2014; 9 (3): 584-671.*
11. *Olsen R, Greisen G, Schroder M et al. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Neonatology. 2016; 109 (2): 105-12.*
12. *Hanson L, VandeVusse L, Jerme M et al. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. J Midwifery Womens Health. 2016; 61 (3): 339-55.*
13. *Xie HY, Feng D, Wei DM et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 11: CD010496.*
14. *Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M et al. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (4): CD006289.*
15. *Tan H, Fu Y, Yang C et al. Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Arch Gynecol Obstet. 2017; 295 (6): 1331-9.*
16. *Grin PM, Kowalewska PM, Alhazzan W et al. Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. Can J Urol. 2013; 20 (1): 6607-14.*
17. *Long JD, Morris A. Probiotics in Preventing Acute Upper Respiratory Tract Infections. Am J Nurs. 2017; 117 (12): 69.*
18. *Wang Y, Li X, Ge T et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine. 2016; 95 (31): e4509.*
19. *Amaral MA, Guedes G, Epifanio M et al. Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. Pediatr Pulmonol. 2017; 52 (6): 833-43.*
20. *Feng JR, Wang F, Qiu X et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of Helicobacter pylori in children: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2017; 73 (10): 1199-208.*
21. *McFarland LV, Huang Y, Wang L et al. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for Helicobacter pylori eradication and prevention of adverse events. United European Gastroenterol J. 2016; 4 (4): 546-61.*
22. *Wang F, Feng J, Chen P et al. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017; 41 (4): 466-75.*
23. *Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics. Appl Microbiol Biotechnol. 2018; 102 (1): 1-7.*
24. *Shen NT, Maw A, Tmanova LL et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. Gastroenterology. 2017; 152 (8): 1889-+.*
25. *Ollech JE, Shen NT, Crawford CV et al. Use of probiotics in prevention and treatment of patients with Clostridium difficile infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016; 30 (1): 111-8.*
26. *Allen SJ. The potential of probiotics to prevent Clostridium difficile infection. Infect Dis Clin North Am. 2015; 29 (1): 135-44.*
27. *Lin TH, Lin CH, Pan TM. The implication of probiotics in the prevention of dental caries. Appl Microbiol Biotechnol. 2018; 102 (2): 577-86.*
28. *Lin YTJ, Chou CC, Hsu CYS. Effects of Lactobacillus casei Shirota intake on caries risk in children. J Dent Sci. 2017; 12 (2): 179-84.*
29. *Chuang LC, Huang CS, Ou-Yang LW et al. Probiotic Lactobacillus paracasei effect on cariogenic bacterial flora. Clin Oral Invest. 2011; 15 (4): 471-6.*
30. *Lytvyn L, Quach K, Banfield L et al. Probiotics and synbiotics for the prevention of postoperative infections following abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hosp Infec. 2016; 92 (2): 130-9.*
31. *He D, Wang HY, Feng JY et al. Use of pro-/synbiotics as prophylaxis in patients undergoing colorectal resection for cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013; 37 (4): 406-15.*
32. *Doron S, Snydman DR. Risk and safety of probiotics. Clin Infect Dis. 2015; 60 Suppl 2: S129-34.*

PRIMERI IZ PRAKSE (VPLIV HRANE NA JEMANJE ZDRAVIL)

EVERYDAY PRACTICE (EFFECT OF FOOD ON MEDICATION ADMINISTRATION)

AVTOR / AUTHOR:
Janez Toni, mag.farm.

Klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: janez.toni@klinika-golnik.si

POVZETEK
Navodila o jemanju zdravil glede na hrano so navadno podana v Povzetku glavnih značilnosti zdravil, manjka pa obrazložitev in ovrednotenje posledic neupoštevanja teh navodil. V prispevku so predstavljeni trije primeri iz vsakdanje prakse, podkrepljeni s podatki posameznih študij in ocenjenimi posledicami ravnanja v nasprotju z navodili, in sicer sočasno jemanje ciprofloksacina in kalcija oziroma železa, jemanje acetilsaicilne kisline v gastrorezistentni obliki pred jedjo in jemanje inhibitorjev protonske črpalke s hrano.

KLJUČNE BESEDE:
ciprofloksacin, acetilsalicilna kislina, inhibitorji protonske črpalke.

ABSTRACT
Instructions on medication ingestion regarding food are usually included in the Summary of Product Characteristics. What we are missing is an explanation of the rationale of these instructions and the consequences of non compliance. We have presented three cases from daily practice, supported by scientific data and assessment of consequences in case of non compliance with the instructions; administration of ciprofloxacin and calcium or ferrum, administration of enteric coated aspirin before meals and administration of proton pump inhibitors with meals.

KEY WORDS:
ciprofloxacin, aspirin, proton pump inhibitors.

1 UVOD

V vsakdanjem delu v lekarnah in bolnišnicah se farmacevti pogosto srečujemo z vprašanji, kako ravnati v primerih, ki niso popolnoma jasni. Kaj narediti, če ima bolnik ob jemanju zdravila, ki ga sicer mora jemati na tešče, v želodcu neprijeten občutek? Ali lahko zdravilo vseeno vzame z manjšim obrokom ali pa raje tvegamo, da bo zaradi tega neprijetnega občutka prenehal z jemanjem zdravila?
Navodila za jemanje zdravil so navedena v Povzetkih glavnih značilnosti zdravil in so osnova za kakovostno svetovanje bolnikom o pravilnem jemanju zdravil. Za magistre farmacije je pomembno, da poznamo in razumemo ozadje teh navodil. Tako bo naše svetovanje še bolj praktično, boljše pa bo tudi sodelovanje bolnikov pri zdravljenju.
Pri jemanju zdravil glede na hrano je potrebno razlikovati, ali je problematičen vpliv hrane na absorpcijo zdravilne učinkovine ali pa vpliv hrane na gastrorezistentno oblogo, ki lahko ščiti učinkovino ali pa del prebavnega trakta. Za dobro svetovanje je pomembno poznati pomen gastrorezistentne obloge. V prispevku bodo predstavljeni nekateri pogostejši primeri iz prakse in pregled dela literature. V prispevku niso podani vsi vidiki *pro et contra*, ampak izsledki nekaterih raziskav, ki bodo morda zbudili kritični duh magistrov farmacije.

2 PROBLEMATIKA SOČASNEGA JEMANJE CIPROFLOKSACINA IN PRIPRAVKOV S KALCIJEM ALI ŽELEZOM

Ciprofloksacin je flourokinolonski antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje različnih okužb. Za optimalni učinek ciprofloksacina moramo doseči razmerje med površino pod krivuljo plazemskih koncentracij (*ang. area under the curve* - AUC) in minimalnimi inhibitornimi koncentracijami (MIK) > 125 za po Gramu negativne bakterije oziroma >30-50 za po Gramu pozitivne bakterije. MIK za po Gramu negativne bakterije se gibljejo med 0.125 in 1mg/mL. Poudariti velja, da s ciprofloksacinom zelo težko dosežemo dovolj visoke plazemske koncentracije, ki bi bile zadostne za manj občutljive seve ali bi preprečevale razvoj odpornih sevov. (1, 2)

V povzetku glavnih značilnosti zdravila je navedeno, da se ciprofloksacina ne sme jemati hkrati z mlečnimi izdelki (npr. mleko, jogurt) ali pijačami, obogatenimi z minerali (npr. s kalcijem obogaten pomarančni sok), saj to zmanjša njegovo absorpcijo. (3, 4)

V raziskavah, ki so preučevale vpliv kalcija in dvovalentnih kationov na absorpcijo ciprofloksacina velja izpostaviti naslednje izsledke:

- Sočasno uživanje ciprofloksacina s pomarančnim sokom zmanjša maksimalne koncentracije (Cmax) ciprofloksacina za 23 %, pomarančni sok z dodatkom kalcija pa za 41 %. Prav tako se zmanjša AUC za 22 % oziroma 38 %. (5)
- Sočasno uživanje 1200 mg kalcijevega polikarbofila s 400mg ciprofloksacina zmanjša AUC ciprofloksacina za 50 %. (6)
- Sočasno uživanje železovega sulfata zmanjša AUC ciprofloksacina za 57 % in Cmax za 54 %. (7)

Glede na že v osnovi težko doseganje zadostnega AUC za dober antibiotični učinek in pomembnega vpliva kalcija oziroma železa na AUC ciprofloksacina lahko zaključimo, da dvovalentni kationi (kalcij, železo) pomembno vplivajo na učinkovitost zdravljenja s ciprofloksacinom. V primeru jemanja skupaj s temi pripravki bo zaradi zmanjšanega AUC ciprofloksacina zdravljenje lahko neučinkovito, s tem pa povzročimo tudi večjo možnost za nastanek proti ciprofloksacinu odpornih sevov. Za učinkovito zdravljenje nujno, da ciprofloksacin in omenjena zdravila bolniki uživajo v primernem razmiku (vsaj 2 ure pred in vsaj 6 ur po pripravkih, ki vsebujejo kalcij ali železo). (8)

3 ANTIAGREGACIJSKI UČINEK ACETILSALICILNE KISLINE V GASTROREZISTENTNI OBLIKI PRED JEDJO – JE TO RES SAMO MIT?

Acetilsalicilno kislino v odmerku 100 mg z gastrorezistentno oblogo imamo na slovenskem tržišču dosegljivo v pripravkih z različnimi navodili glede jemanja s hrano. Aspirin protect je najbolje jemati pred jedjo, Cardiopirin pa neodvisno od hrane. (9, 10)

Namen gastrorezistentne oblika pri acetilsalicilni kislini je preprečevanje sproščanja acetilsalicilne kisline v želodcu in posledična zaščita želodčne sluznice pred neposrednimi neželenimi učinki acetilsalicilne kisline na želodčno sluznico. (11)

Najbolje vlogo gastrorezistentne obloge pri acetilsalicilni kislini za namen antiagregacijskega zdravljenja podaja analiza Walker-ja in sodelavcev (12), ki povzema naslednje:

- Gastrorezistentna obloga sicer povzroča manj poškodb želodčne sluznice pri zdravih prostovoljcih v primerjavi z navadno tableto.
- Nobena klinična študija na bolnikih, ki jemljejo acetilsalicilno kislino v katerikoli obliki ni pokazala razlike v pojavnosti krvavitev v prebavnem traktu ali ulceracije. (12)

Prvi odstavek povzetka analize pravi, da je acetilsalicilna kislina z gastrorezistentno oblogo bolj varna. Da ta obloga ne razpade v želodcu, bi morali zdravilo res zaužiti pred jedjo. Drugi odstavek povzetka pa nazorno prikaže, da ni dokazov, da ima ta obloga dejanski pomen v smislu manjše pojavnosti neželenih učinkov na želodčno sluznico.

Podobno je povzelo tudi navodilo strokovne skupine v okviru NHS, ki pravi, da ni dovolj dokazov, ki bi utemeljevali uporabo gastrorezistentne obloge pri jemanju acetilsalicilne kisline. (13)

Zaključimo lahko, da ni pomembne razlike glede pojavnosti neželenih učinkov na želodčno sluznico pri jemanju acetilsalicilne kisline v gastrorezistentni obliki glede na hrano.

4 ALI HRANA RES POMEMBNO VPLIVA NA UČINEK INHIBITORJI PROTONSKE ČRPALKE?

Inhibitorji protonske črpalke (IPČ) so eno izmed najbolj pogosto predpisanih zdravil za zmanjšanje izločanja želodčne kisline. IPČ so predzdravila, ki se aktivirajo ob prisotnosti

protonov. Ciljno mesto aktivacije in delovanja so parietalne celice želodčne sluznice. Gastrorezistentna obloga omogoča, da gre IPČ intakten skozi želodec in se sprosti v lumnu črevesja, kjer zaradi manjše kislosti ne pride do prezgodnje aktivacije. Učinkovina se prenese do parietalnih celic, kjer se ciljno veže na cisteinski del protonske črpalke, in tako doseže zmanjšanje izločanja kisline v želodec. V primeru poškodbe gastrorezistentne obloge in izpostavitve IPČ kislemu okolju, bi prišlo do aktivacije v nekaj minutah že v lumnu želodca. Aktivirana oblika bi se neselektivno vezala s cisteinskimi aminokislinami, ki so prisotne v želodčni sluznici, in zdravilo tako ne bi učinkovalo na želenem mestu. (14, 15) Različna zdravila dostopna na tržišču omogočajo različno jemanje ne glede na razmik pri jemanju zdravila in hrane, vsem pa je skupno, da gastrorezistentne obloge ne smemo poškodovati. Morebitno poškodovanje gastrorezistentne obloge ob aplikaciji zdravil bolnikom, ki težko požirajo, zaradi poškodbe farmacevtske oblike, povzroči predčasno aktiviranje in posledično neučinkovitost IPČ.

Učinek IPČ na izločanje želodčne kisline je povezan z AUC; višja kot je AUC, močnejši bo učinek. Vendar je potrebno poudariti, da so koncentracije IPČ v parietalnih celicah približno 1.000-krat večje v primerjavi s plazemskimi koncentracijami. (16)

Predstavljam nekaj raziskav, ki so preučevale povezavo med jemanjem IPČ in hrano:

- Jemanje esomeprazola v gastrorezistentnih kapsulah 15 minut pred obrokom bogatim z maščobami povzroči za približno 25 % nižji AUC kot jemanje 4 ure pred obrokom. Razlika je bolj še očitna pri prvem odmerku. (17)
- Jemanje esomeprazola na tešče podaljša čas, ko je pH v želodcu > 4, za okrog 20 % v primerjavi z jemanjem s hrano. (18)
- Jemanje lansoprazola in omeprazola brez hrane več kot dvakratno podaljša čas, ko je pH želodca < 4, v primerjavi jemanjem obeh učinkovin 15 minut pred obrokom. (19)
- V 2 študijah, kjer so primerjali jemanje lansoprazola na tešče ali s hrano niso ugotovili pomembnega vpliva hrane na učinkovitost lansoprazola. V eni izmed omenjenih študij je bil sicer omeprazol, če so ga zaužili z obrokom, manj učinkovit kot lansoprazol. (20, 21)
- Primerjava vpliva hrane na plazemske koncentracije omeprazola je pokazala, da so razlike znotraj bioekvivalenčnih mej. (22)
- Jemanje pantorazola v obliki gastreorezistentnih tablet skupaj s hrano ne vpliva pomembno na biološko uporabnost, AUC ali maksimalno koncentracijo pantoprazola v plazmi. Poveča se le variabilnost časovnega zamika. (23, 24)

Jemanje IPČ skupaj s hrano torej manj vpliva na njihov učinek kot pa morebitna poškodba gastrorezistentne obloge. V primeru poškodbe gastrorezistentne obloge IPČ ne bodo učinkoviti, v primeru jemanja IPČ s hrano pa bodo IPČ manj učinkoviti.

5 SKLEP

Pri jemanju ciprofloksacina je pomembno, da se striktno držimo časovnega razmika glede na kalcij in železo. Jemanje acetilsalicilne kisline je lahko neodvisno glede na hrano. Pri jemanju IPČ in hrane, je sicer priporočljivo upoštevati razmik, vendar so nekateri IPČ lahko prav tako učinkoviti, če jih jemljemo skupaj s hrano. Pomembno je, da ne poškodujemo gastrorezistentne obloge.

6 LITERATURA

1. *Wright DH, Brown GH, Peterson ML, Rotschafer JC. Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2000;46(5):669–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11062185*
2. *Kuti JL. Optimizing Antimicrobial Pharmacodynamics: a Guide for Your Stewardship Program. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2016;27(5):615–24. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864016300876*
3. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ciprobay, Centralna baza zdravil, www.cbz.si, dostop 4.4.2018*
4. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ciprinol, Centralna baza zdravil, www.cbz.si, dostop 4.4.2018*
5. *Neuhofel AL, Wilton JH, Victory JM, Hejmanowsk LG, Amsden GW: Lack of Bioequivalence of Ciprofloxacin When Administered with Calcium-Fortified Orange Juice: A New Twist on an Old Interaction J Clin Pharmacol. 2002 Apr;42(4):461-6.*
6. *Kato R, Ueno K, Imano H, Kawai M, Kuwahara S, Tsuchishita Y, Yonezawa E, Tanaka K.: Impairment of Ciprofloxacin Absorption by Calcium Polycarbophil. J Clin Pharmacol. 2002 Jul;42(7):806-11.*
7. *Lehto P, Kivisto K, Neuvonen P. The effect of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin. Br J Clin Pharmacol. 1994;37(1):82–5.*
8. *Ciprofloxacin (systemic): Drug information Ciprofloxacin (systemic): Drug informationCiprofloxacin (systemic): Drug informaciton, www.uptodate.com, dostop 3.4.2018*
9. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aspirin Protect, Centralna baza zdravil, www.cbz.si, dostop 4.4.2018*
10. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Cardiopirin, Centralna baza zdravil, www.cbz.si, dostop 4.4.2018*

11. *Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13(8):1109–14.*
12. *Walker J, Robinson J, Stewart J, Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? Interact Cardiovasc Thorac Surg [Internet]. 2007;6(4):519–22. Available from: https://academic.oup.com/icvts/article-lookup/doi/10.1510/icvts.2007.155788*
13. *https://www.sps.nhs.uk/articles/is-there-evidence-to-support-the-use-of-enteric-coated-ec-aspirin-to-reduce-gastrointestinal-side-effects-in-cardiovascular-patients-2/ dostop 4.4.2018*
14. *Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. Gut Liver. 2017;11(1):27–37.*
15. *Roche VF. The chemically elegant proton pump inhibitors. Am J Pharm Educ. 2006;70(5).*
16. *Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. J Neurogastroenterol Motil. 2013;19(1):25–35.*
17. *Sostek MB, Chen Y, Andersson T. Effect of timing of dosing in relation to food intake on the pharmacokinetics of esomeprazole. Br J Clin Pharmacol. 2007;64(3):386–90.*
18. *Furuta K, Adachi K, Aimi M, Shimura S, Mikami H, Nishimura N, Ishimura N, Ishihara S, Naora K, Kinoshita Y. Effect of Timing of Proton Pump Inhibitor Administration on Acid Suppression. Digestion. 2016;93(2):111-20. doi: 10.1159/000441972. Epub 2015 Dec 4*
19. *Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: Better acid suppression when taken before a meal than without a meal. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14(10):1267–72.*
20. *Moules I, Garret A, Brocklebank D, Oliver S: Gastric acid inhibition by the proton pump inhibitor lansoprazole is unaffected by food). Dig Dis Sci. 1997 Oct;42(10):2132-7.;*
21. *Brummer RJ1, Geerling BJ, Stockbrügger RW.: Initial and chronic gastric acid inhibition by lansoprazole and omeprazole in relation to meal administration. Dig Dis Sci. 1997 Oct;42(10):2132-7*
22. *Thomson ABR, Sinclair P, Matisko A, Rosen E, Andersson T, Olofsson B: Influence of food on the bioavailability of an enteric-coated tablet formulation of omeprazole 20 mg under repeated dose conditions Can J Gastroenterol Vol 11 No 8 November/December 1997*
23. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila Acipan, Centralna baza zdravil, www.cbz.si, dostop 24.4.2018*
24. *Huber R1, Hartmann M, Bliesath H, Lühmann R, Steinijans VW, Zech K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. Int J Clin Pharmacol Ther. 1996 May;34(5):185-94.*

PLJUČNICA PRI BOLNIKU Z NEVTROPENIJO IN FELTYEVIM SINDROMOM

PNEUMONIA IN NEUTROPENIC PATIENT WITH FELTY'S SYNDROME

AVTOR / AUTHOR:
Brigita Mavsar Najdenov, mag. farm., specialistka klinične farmacije

Odsek za klinično farmacijo, Lekarna, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, SI-4270 Jesenice

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: brigita.mavsar-najdenov@sb-je.si

POVZETEK

Okužbe dihal so v Sloveniji na prvem mestu med prijavljenimi nalezljivimi boleznimi in so povezane z visoko porabo »protimikrobnih zdravil«. Neustrezno in nepotrebno predpisovanje »protimikrobnih zdravil« je glavni vzrok nastanka protimikrobne odpornosti. Za izboljšanje rabe antibiotikov so mednarodni centri za nadzor in preprečevanje bolezni opredelili več kazalnikov, ki vključujejo tudi aktivno vlogo farmacevtov na področju nadzorovanega upravljanja protimikrobnih zdravil. V prispevku prikazujemo primer bolnika z okužbo dihal s septičnim potekom, ob ugotovljeni nevtropeniji in Feltyevim sindromom. Potreboval je multidisciplinarno obravnavo, ki je vključevala med ostalimi tudi kliničnega farmacevta. Klinični farmacevt je s pomočjo računalniške farmakokinetične simulacije prilagodil odmerjanje vankomicina značilnostim bolnika in znižal predpisano previsoko odmerjanje ter preprečil nadaljnjo kumulacijo vankomicina.

KLJUČNE BESEDE:
okužba dihal, Feltyev sindrom, TDM, klinični farmacevt

ABSTRACT

In Slovenia respiratory tract infections are the most commonly reported infectious diseases and are associated with high antibiotic consumption. Inappropriate and unnecessary use of antibioticis are the main causes of antimicrobial resistance. The International Centers for Disease Control and Prevenion have identified several indicators in order to improve the use of antibiotics. Some of them include active role of pharmacists in controlled management of antimicrobials. In this article, we present a patient with septicaemic respiratory tract infection, detected neutropenia and Felty's syndrome. He was treated in a multidisciplinary manner, also including a clinical pharmacist among others. Clinical pharmacist performed »therapeutic drug monitoring« and adjusted dosing of vancomycin, taking into account the patient's renal function and volume of distribution. The prescribed overdosing was reduced, consequently the further cumulation of vancomycin in patient's body was prevented.

KEY WORDS:
respiratory tract infection, Felty's syndrome, TDM, clinical pharmacist

1 UVOD

Okužbe dihal so v Sloveniji na prvem mestu med prijavljenimi nalezljivimi boleznimi. So najpogostejše okužbe, s katerimi se srečujemo na vseh ravneh zdravstvene obravnave. Protimikrobno zdravljenje ni učinkovito pri virusnih okužbah dihal (npr. prehlad, gripa, akutni bronhitis), ki so sicer najpogostejše okužbe pri odraslih in otrocih. Kljub temu so

okužbe dihal povezane z visoko porabo protimikrobnih zdravil (PMZ). Neustrezno (odmerjanje, trajanje) in nepotrebno (virusne okužbe) predpisovanje PMZ je glavni vzrok nastanka protimikrobne odpornosti, ki zahteva nadzorovan pristop k uporabi PMZ (1). Svetovna zdravstvena organizacija je razvila kriterije za razvrstitev PMZ glede na pomembnost v humani medicini. Kritično pomembna PMZ so tista, ki predstavljajo edino izbiro ali eno od alternativ za zdravljenje hudih infekcijskih bolezni, ki se brez učinkovitega protimikrobnega zdravljenja zaključijo s trajnimi posledicami ali s smrtjo (cefalosporini 3. in 4. generacije, glikopeptidi, makrolidi in ketolidi, polimiksini in kinoloni) (2). Najpogostejše pomanjkljivosti pri predpisovanju PMZ v bolnišnicah so: nejasna indikacija, neustrezno trajanje protimikrobnega zdravljenja, nesledenje priporočilom, neustrezno predpisovanje kritično pomembnih PMZ, niso odvzete mikrobiološke preiskave – zlasti v enotah intenzivne terapije, raba neustreznih kombinacij PMZ, ni izvedene deeskalacije. Za izboljšanje rabe antibiotikov so mednarodni centri za nadzor in preprečevanje bolezni (CDC, ECDC) opredelili več kazalnikov, ki vključujejo tudi aktivno vlogo farmacevtov na področju nadzorovanega upravljanja s PMZ (vodenje in/ali sodelovanje v skupinah protimikrobnega nadzorstva, optimizacija odmerjanja PMZ na podlagi spremljanja plazemskih koncentracij) (3).

Feltyev sindrom, ki je bil prvič opisan leta 1924, je potencialno resno stanje, ki nastopi v povezavi s seropozitivnim revmatoidnim artritisom. Razvije se pri 1 do 3 % bolnikov z revmatoidnim artritisom. Ob upoštevanju, da 1 % splošne populacije ljudi zboli za revmatoidnim artritisom, je Feltyev sindrom redko prisotno bolezensko stanje. Značilna zanj je triada simptomov: revmatoidni artritis, splenomegalija in granulocitopenija. Večina bolnikov s Feltyevim sindromom je asimptomatskih, pri nekaterih pa se lahko razvijejo hude in življenje ogrožajoče okužbe, najpogosteje okužbe dihal in kože. Natančen vzrok bolezni ni še raziskan. Nekateri strokovnjaki jo opredeljujejo kot avtosomno dominantno podedovano avtoimunsko bolezen, ki privede do sekvestracije krvnih celic v trebušni slinavki in do posledičnega propada granulocitov (4).

Zmanjšanje koncentracije nevtrofilcev v krvi je pomemben dejavnik tveganja za nastanek življenje ogrožajočih okužb. Zaradi skromne in spremenjene klinične slike se pogosto soočamo z zapoznelo prepoznavo infekcijske bolezni. Vročina pri nevtropeničnih bolnikih je urgentno stanje in zahteva takojšnje ukrepanje. Pogosto je potrebna hospitalizacija za izvedbo natančne, včasih tudi zapletene mikrobiološke diagnostike in pravočasno uvedbo učinkovitega empiričnega protimikrobnega zdravljenja, ki ga kasneje uskladimo z aktualnimi mikrobiološkimi izvidi. Ves čas zdravljenja moramo zagotavljati učinkovite koncentracije PMZ na mestu okužbe z ustreznim načinom odmerjanja, glede na občutljivost povzročiteljev okužbe (MIK) in glede na farmakokinetične ter farmakodinamične lastnosti izbranega PMZ (5).

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, ki deluje baktericidno na po Gramu pozitivne bakterije: streptokoke, stafilokoke, enterokoke (vključno z odpornimi sevi proti betalaktamskim antibiotikom), korinebakterije in *Clostridium difficile*. Uporabljamo ga predvsem za bolnišnično zdravljenje okužb z MRSA in drugimi po Gramu pozitivnimi bakterijami, ki so odporne proti ostalim antibiotikom. Dolgotrajna izpostavljenost previsokim koncentracijam vankomicina v plazmi povzroči okvaro ledvic. Vankomicin ima časovno odvisen farmakokinetični profil delovanja in je za učinkovito zdravljenje okužbe pomembno, da minimalne plazemske koncentracije vankomicina v stacionarnem stanju (c_{minSS}) ves čas zdravljenja presegajo vrednost 7 mcmol/l (10mg/l). Za zagotavljanje varnega in učinkovitega zdravljenja z vankomicinom je nujno potrebno terapevtsko spremljanje plazemske koncentracije vankomicina v stacionarnem stanju (TDM – Therapeutic Drug Monitoring) (6,7,8).

2 OPIS PRIMERA ZDRAVLJENJA PLJUČNICE PRI BOLNIKU Z NEVTROPENIJO IN FELTYEVIM SINDROMOM

Pri 73 let starem bolniku, z znano anamnezo zdravljenja revmatoidnega artritisa z metotreksatom in metilprednizolonom, ki predhodno še ni bil obravnavan v SBJ, so po sprejemu zaradi hudih bolečin v abdomnu in hujšanja, ugotovili retenco urina zaradi hipertrofične prostate in povišano vrednost PSA. V laboratorijskih izvidih je bila v ospredju pancitopenija z izrazito levkopenijo. UZ trebuha pokaže povečano vranico in prostato. Na podlagi izvida citološke preiskave kostnega mozga, hematoonkolog meni, da gre za reaktiven kostni mozeg brez znakov mielodisplazije oz. levkemije, ob upoštevanju prebolelega revmatoidnega artritisa in splenomegalije, pa sklepa na Feltyjev sindrom. Zaradi izrazite nevtropenije in nočnih napadov mrzlice so uvedli filgrastim in zaščitno protimikrobno terapijo s cefepimom in flukonazolom. Ob tem so ugotovili porast števila levkocitov, istočasno pa ugotovljena presežena vrednost prokalcitonina. Opravljen je bil CT, kjer je izstopal pneumonični infiltrat paravertebralno desno, obenem ugotovljena tudi izrazita splenomegalija in izrazito povečana pro-

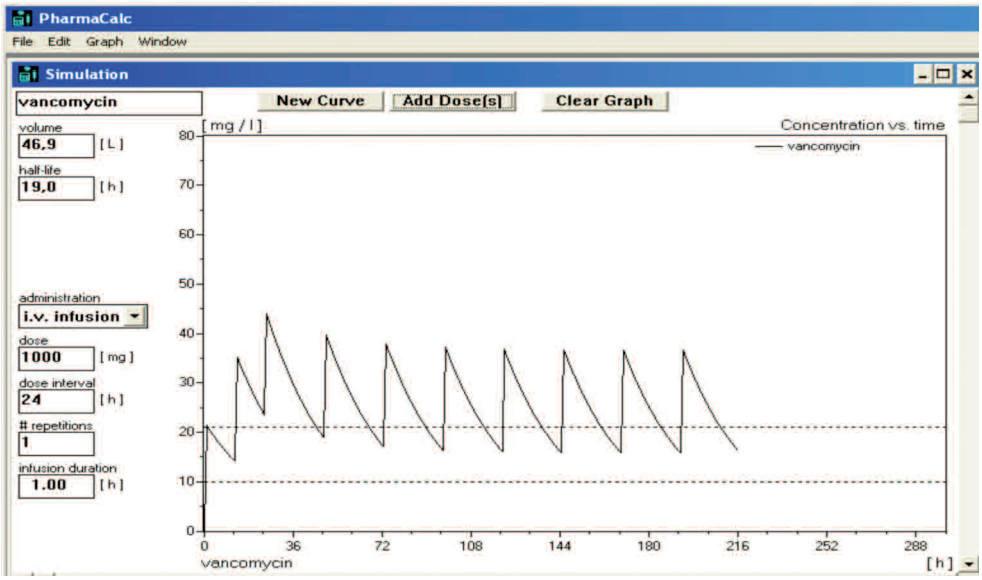
ALI STE VEDELI?

- Feltyev sindrom je sicer redko, vendar potencialno resno bolezensko stanje s splenomegalijo in granulocitopenijo, v povezavi s seropozitivnim revmatoidnim artritisom.
- Vročina pri nevtropeničnih bolnikih je urgentno stanje, ki zahteva takojšnje ukrepanje, vključno s pravočasno uvedbo učinkovitega empiričnega protimikrobnega zdravljenja.
- Zaradi velike inter- in intraindividualne variabilnosti v farmakokinetiki vankomicina, odmerjanje vankomicina bolnikom prilagajamo na podlagi terapevtskega spremljanja plazemskih koncentracij vankomicina v stacionarnem stanju.
- Z odmerjanjem, ki vzdržuje plazemske koncentracije vankomicina v priporočenem terapevtskem območju, preprečimo okvare ledvic, neuspešno zdravljenje okužb in selekcijo odpornih bakterij.

stata. Odvzeli so aspirat spodnjih dihal za ugotovitev TBC, ki pa je bil negativen. Negativne so bile tudi večkrat odvzete hemokulture ter urinokultura. Po nasvetu hematoonkologa, je bil dodatno uveden še vankomicin, v odmerku 1g/12h, pri čemer klinični farmacevt ni bil konzultiran. V obravnavo se je vključil tretji dan, naročil kontrolo plazemske koncentracije vankomicina in individualno prilagodil odmerjanje vankomicina s pomočjo farmakokinetične simulacije PharmaCalc (slika 1). Laboratorijsko je bila ugotovljena visoko presežena plazemska koncentracija (c_{minSS}) vankomicina in povišane vrednosti kazalcev delovanja ledvic. Svetoval je znižanje odmerka na 1g/24h, kar je v nadaljevanju zagotovilo stabilne plazemske koncentracije vankomicina v sredini priporočenega terapevtskega območja. Prišlo je do izboljšanja kliničnega stanja, bolnik je postal afebrilen, laboratorijsko je bil opazen postopen dvig števila levkocitov in trombocitov in upad vnetnih kazalcev. Po osmih dneh je bil bolnik premeščen v terciarno ustanovo za nadaljevanje zdravljenja osnovne bolezni.

3 RAZPRAVA

Zdravljenje bolnika z vročino ob hudi nevtropeniji je potekalo v sodelovanju s hematoonkološkim centrom. Zaradi ugotovljene hude nevtropenije je bilo uvedeno zdravljenje s filgrastimom. Istočasno je bilo zaradi vročine in ugotovljenih pnevmoničnih infiltratov uvedeno zdravljenje s cefepimom in flukonazolom. Priporočila za izkustveno protimikrobno zdravljenje nevtropeničnega bolnika z vročino predvidevajo uvedbo cefepima (5). Flukonazol je priporočen za protimikrobno zaščito pri bolnikih po kemoterapiji zaradi akutne mieloblastne levkemije ali mielodisplastičnega sindroma s



Slika 1: Simulacija poteka plazemskih koncentracij vankomicina pri odmerjanju 1g/12h in 1g/24h

podaljšano nevtropenijo in pri osebah po presaditvi krvotvornih matičnih celic, ki zaradi reakcije proti gostitelju prejemajo dodatno imunosupresivno zdravljenje. Sedmi dan po uvedbi zdravljenja s filgrastimom in cefepimom ter flukonazolom je bil ugotovljen porast števila nevtrofilcev in presežena vrednost prokalcitonina, zaradi česar je bilo uvedeno zdravljenje z vankomicinom, ki ga priporočila predvidevajo v kombinaciji s cefepimom ob sumu na okužbo znotraj žilnega katetra, ob predhodni poselitvi z odpornimi po Gramu pozitivnimi mikroorganizmi in pri hemodinamsko nestabilnemu bolniku ali ob mukozitisu. Bolnik je po nasvetu hematoonkologa prejemal vankomicin v običajno priporočenem odmejanju 1g/12h tri dni, ki pa ni bilo prilagojeno bolnikovemu okvarjenemu delovanju ledvic. Klinični farmacevt ni prisoten v intenzivni enoti vseh 24 ur, 7 dni na teden, zato se je vključil v obravnavo bolnika tretji dan po uvedbi zdravljenja z vankomicinom. Naročil je kontrolo plazemske koncentracije vankomicina, ki je značilno presegala priporočeno terapevtsko območje. S pomočjo farmakokinetičnega računalnškega programa PharmaCalc je, ob upoštevanju bolnikovih parametrov (očistek kreatinina, volumen porazdelitve in razpolovni čas vankomicina) simuliral potek predpisanega odmerjanja vankomicina 1g/12h, ki je pokazal kumulacijo vankomicina s preseganjem priporočenega terapevtskega območja že po prvih 24 urah. Z nadaljnjo simulacijo znižanega odmerjanja vankomicina 1g/24h se je c_{minSS} vankomicina pred četrtim zaporednim odmerkom ustalila pri predvideni vrednosti 9,9 mcmol/l, ki je v sredini priporočenega terapevtskega območja. Laboratorijsko izmerjena vrednost pred četrtim zaporednim znižanim odmerkom je znašala 9,0 mcmol/l. Glede na individualno določen farmakokinetični profil bolnika in glede na njegovo klinično stanje bi bilo vankomicin ob uvedbi najbolj optimalno aplicirati v začetnem polnilnem odmerjanju 1g/12h, od drugega zaporednega odmerka pa nadaljevati z 1g/24h.

4 SKLEP

Vankomicin je pomemben antibiotik pri empiričnem zdravljenju življenje ogrožajočih okužb pri bolnikih z okužbo ob okvarjenem delovanju imunskega sistema. Zaradi velike inter- in intraindividualne variabilnosti v farmakokinetiki vankomicina pri bolnikih, predpisovanje priporočenih odmerjanj ne zagotavlja varnega in učinkovitega zdravljenja, ampak je odmerne režime potrebno individualno prilagajati na podlagi TDM. Opisani klinični primer dokazuje, da je klinični farmacevt s svojo ekspertizo na področju zdravil neobhodno potreben član multidisciplinarnega oddelčnega tima 24 ur na dan in 7 dni na teden.

5 LITERATURA

1. *Tomažič J in Strle F s sod.: Infekcijske bolezni, 1. izdaja, Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo 2014/2015: 249-314*
2. *WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. 5th revision WHO: 2017*
3. *Čižman M in Beović Bojana s sod.: Nacionalna strategija smotrne rabe protimikrobnih zdravil in obvladovanja odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom v humani in veterinarski medicini (2016-2022)-2. del, Revija ISIS januar 2017, št. 45*
4. *UpToDate. Clinical manifestations and diagnosis of Felty,s syndrome.[updated 2017 June 08] https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-feltys-syndrome?search=felty%20syndrome%20pneumonia&sectionRank=3&usage_type=default&anchor=H18&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H18, dostop april 2018.*
5. *Tomažič J in Strle F s sod. Infekcijske bolezni, 1. izdaja, Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo 2014/2015: 415-427*
6. *Brunton L in Parker K s sod.: Goodman and Gilman´s Manual of Pharmacology and Therapeutics McGraw-Hill Companies Inc. 2008: 773-776*
7. *Pea F in Poz D s sod. Optimisation of Vancomycin Regimen in Neutropenic Haematological Patients with Normal Renal Function. Clin Drug Invest. 2000 Mar; 19(3): 213-218*
8. *Rybak M in LomaestroB s sod. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of ASHP, IDSA and SIDP.Am J Health-Syst Pharm 2009;66: 82-98*

OKUŽBA Z BAKTERIJO CLOSTRIDIUM DIFFICILE

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION

AVTOR / AUTHOR:
Vesna Bizjak, mag. farm., specialistka klinične farmacije

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: vesna.bizjak@kclj.si

POVZETEK
Okužba, povzročena z bakterijo *Clostridium difficile*, je ena najpogostejših bolnišničnih okužb. Kolonizira prebavni trakt človeka, potem ko se zaradi uporabe antibiotikov spremeni normalna črevesna flora.
Klinični primer prikazuje, da lahko do okužbe pride ob kombinaciji dogodkov kot so rutinska abdominalna operacija, preventivno jemanje antibiotika s širokim spektrom delovanja in bivanje v bolnišnici. Okužba se lahko kljub ustreznemu zdravljenju večkrat ponovi.

KLJUČNE BESEDE:
Clostridium difficile, driska, antibiotiki

ABSTRACT
Infection caused by *Clostridium difficile* is one of the most common hospital infections. It colonizes the human digestive tract after the normal intestinal flora changes because of the use of antibiotics.
The clinical case shows how infection can occur with a combination of events such as a routine abdominal surgery, a wide spectrum antibiotic prophylaxis and a hospital stay. In spite of appropriate treatment, the infection could repeat several times.

KEY WORDS:
Clostridium difficile, diarea, antibiotics

1 UVOD

Clostridium difficile (*C. difficile)* je po Gramu pozitivna anaerobna sporogena bakterija, ki proizvaja toksin A (enterotoksin) in toksin B (citotoksin). Spore so zelo odporne, želodčna kislina jih ob prehodu skozi želodec ne uniči. Razmnožujejo se v tankem črevesju in kolonizirajo predvsem spodnje dele črevesja. Toksina neposredno okvarjata epitelne celice, aktivirata nevtrofilne granulocite in sprožata izločanje tekočine in elektrolitov v črevesni lumen (1, 2).
Rezervoar za **spore** *C. difficile* v **bolnišničnem okolju** sta človek in neživo okolje. Prenos je fekalno-oralen. Pomemben vir spor je poleg iztrebkov tudi bolnikova koža, zelo dolgo pa preživijo na različnih predmetih in površinah. Prenašalec okužbe z bolnika na bolnika je lahko bolniško osebje (1, 2, 3).
Dejavniki tveganja za okužbo so: jemanje antibiotika (še zlasti to velja za klindamicin, peniciline, cefalosporine in fluorokinolone), starost, pridružene bolezni, kirurški poseg, zmanjšana imunost in zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na peristaltiko (2, 4).
Simptomi in znaki okužbe navadno vključujejo drisko, ki ji je primešana sluz, lahko tudi kri, lahko se pojavi vročina, izguba apetita, slabost, bruhanje in krčevite bolečine v trebuhu. Okužba se redko kaže kot ileus, psevdomembranozni kolitis ali toksični megakolon (1, 2, 3).

Diagnoza

Sum na okužbo postavimo na osnovi simptomov in epidemioloških okoliščin (kot na primer nedavno jemanje antibiotikov, bivanje v bolnišnici). Diagnozo potrdimo, ko dokažemo toksin *C. difficile* v blatu (1).

2 PRIKAZ PRIMERA

- 33-letna bolnica je bila sprejeta na kirurško kliniko, kjer je imela opravljeno holecistektomijo zaradi žolčnih kamnov.

Poseg je bil načrtovan in je potekal brez zapletov. Bolnica je preventivno prejemala amoksicilin s klavulansko kislino. Kmalu po posegu so ji zaradi suma na ulcerozni kolitis opravili rektoskopijo, bakteriološka diagnostika je potrdila toksin *C. difficile*. 10 dni je prejemala metronidazol.

- Po enem mesecu se je bolnica vrnila zaradi teden dni trajajočih težav: bruhanja in driske. Povedala je, da je nekaj dni prejemala pantoprazol, za katerega je menila, da ji povzroča težave, zato ga je prenehala jemati. Po izključitvi akutnega kirurškega abdominalnega vnetja je bila napotena k infektologu zaradi suma na gastroenterokolitis. Bolnici so opravili celoten pregled krvne slike in vzeli vzorec blata, ki je po nekaj dneh pokazal drugo epizodo driske, povzročene s *C. difficile*. Predpisali so ji metronidazol, ki po šestih dneh jemanja ni ustavil driske, zato so ji predpisali vankomicin v obliki peroralnega sirupa.
- Ob kontroli čez tri tedne je bolnica povedala, da se ji je ponovno pojavila driska s primesjo sluzi brez krvi. Imela je bolečine v trebuhu. Začela je z jemanjem racekadotrila proti driski, ki ji je pomagal. Ob hospitalizaciji so ji predpisali tudi trospium in metoklopramid ter poskrbeli za hidracijo. Bakteriološka diagnostika je pokazala, da gre za ponovni zagon *C. difficile*. Ob odpustu so ji predpisali fidaksomicin.
- Čez en mesec je prišlo do ponovitve bolezni. Bolnica se je odločila za transplantacijo mikrobiote v tujini. Po posegu niso več dokazali toksina v blatu.

Ob naslednji kontroli je bolnica še vedno navajala prebavne težave (trebušne krče in več kot trikrat dnevno odvajanje mehkejšega do tekočega blata). Preiskave na parazite, *C. difficile* in ostale enterične patogene so bile negativne. Napotena je bila k gastroenterologu.

Opomba: bolnici so vso terapijo za zdravljenje *C. difficile* predpisali po takrat veljavnih smernicah. Preventivna terapija amoksicilin s klavulansko kislino ob kirurškem posegu ni bila predpisana v skladu z veljavnimi smernicami, saj je bil čas jemanja antibiotika predolg.

Preglednica 1: shema zdravljenja okužbe s C. difficile (1)
Table 1: A scheme for the treatment of C. difficile infection (1)

Okužba s *C. difficile*	**Izbira zdravila**	**Trajanje zdravljenja**
Peroralno zdravljenje		
lahka oblika	metronidazol 400 mg/8 ur ALI vankomicin 125 mg/6 ur ALI fidaksomicin 200 mg/12 ur	10 dni
prva ponovitev	vankomicin 125 mg/6 ur ALI fidaksomicin 200 mg/12 ur	10 dni
večkratne ponovitve	pulzno oz. podaljšano dajanje vankomicina ALI fidaksomicin 200 mg/12 ur	več tednov 10 dni
huda oblika ali zapleten potek	vankomicin 125-500 mg/6 ur ALI fidaksomicin 200 mg/12 ur	10 dni
Peroralno zdravljenje ni možno		
lahka oblika	metronidazol 500 mg/8 ur parenteralno	10-14 dni
huda oblika	metronidazol 500 mg/8 ur parenteralno IN vankomicin 500 mg/6 ur (po nazogastrični sondi)	14 dni

3 RAZPRAVA

Bakterija *C. difficile* se pogosto naseli v črevesju in je lahko del človekove normalne črevesne mikrobiote ter običajno ne povzroča težav. Najdemo jo pri 3-5 % zdravih odraslih oseb, pogostejša je pri novorojenčkih: pri 15-70 % dojenčkov (1, 2).

Antibiotiki, ki jih uporabljamo v preventivne ali terapevtske namene, povzročijo spremembo v sestavi telesu lastne črevesne bakterijske flore, zato lahko pride do razraščanja bakterije *C. difficile*, ki s toksini povzroča okvaro črevesne sluznice (1, 2).

Zdravljenje je odvisno od resnosti bolezni. Če so težave blage (driska manj kot štirikrat dnevno, brez znakov hujšega kolitisa), najprej ukinemo antibiotike in spremljamo bolnikovo stanje. Bolnik ne sme prejemati opioidnih analgetikov in drugih zdravil, ki upočasnjujejo peristaltiko. Če so težave hujše, se odločimo za zdravljenje z antibiotiki po shemi (glej preglednico) (1).

Metronidazol se po peroralni aplikaciji skoraj v celoti absorbira. Koncentraciji zdravila v krvi sta po peroralni in parenteralni aplikaciji primerljivi. Dobro prehaja v vsa tkiva in organe ter telesne tekočine, vključno z žolčem, zaradi česar deluje tudi v prebavilih (5).

Vankomicin je velika in zelo polarna molekula, zato se po peroralni aplikaciji ne absorbira iz prebavil in deluje le lokalno v črevesju, zaradi česar je primerna za zdravljenje okužbe s *C. difficile* (1, 6). Po parenteralni aplikaciji slabo prehaja v žolč, zato ga v prebavilih najdemo le v sledovih (6).

Ob zelo hudi okužbi ali ponavljajočih okužbah uporabimo **fidaksomicin**, ozkospektralni antibiotik z baktericidnim delovanjem na *C. difficile.* Sodi v makrociklično skupino antibiotikov z baktericidnim delovanjem in zavira sintezo RNA z bakterijsko RNA polimerazo. Ugotovili so, da fidaksomicin zavira nastajanje spor *C. difficile in vitro* (7).

Na slovenskem tržišču je novo zdravilo, **bezlotoksumab**, humano monoklonsko protitelo proti toksinom, ki se z veliko afiniteto veže na toksin B bakterije *C. difficile* in nevtralizira njegovo delovanje. Bezlotoksumab prepreči ponovitev okužbe, povzročene s *C. difficile*, tako da zagotovi pasivno imunost proti toksinu, ki nastaja zaradi razrasta perzistentnih ali novopridobljenih spor bakterije *C. difficile*. Indiciran je pri odraslih z visokim tveganjem za ponovitve okužb (8).

4 UKREPI ZA PREPREČEVANJE OKUŽBE

Spremenjena črevesna flora vpliva na možnost okužbe, zato je zelo pomembno, da **antibiotike** uporabljamo le, kadar je **smotrno** (1, 2).

Bolniki se z bakterijo *C. difficile* najpogosteje okužijo v bolnišnici, zato moramo poskrbeti za preventivne ukrepe kot sta **higiena rok in bolnikovega okolja** v bolnišnici. Pri higieni rok je pomembno, da si roke umijemo z milom, ki mehansko odstrani spore, ki so močno odporne na alkoholna razkužila (1). Uporaba rokavic zmanjša breme mikrobov na rokah (2). Če je le mogoče, bolnika osamimo po načelu **kontaktne osamitve** (1).

Ker igra okolje pomembno vlogo pri širjenju kontaminacije s sporami, je odločilnega pomena njegovo pravilno **čiščenje** in **razkuževanje prostorov** in **opreme**.

5 SKLEP

Okužba s *C. difficile* je ena najbolj pogostih bolnišničnih okužb.

Strokovna javnost, kamor spadamo tudi farmacevti, je dolžna opozarjati na preventivne ukrepe pred okužbami in redno izobraževati tako strokovno kot laično javnost o smotrni in pravilni rabi protimikrobnih zdravil.

ALI STE VEDELI?

- **Vankomicin** je visoko polarna, velika molekula, ki se po peroralni uporabi **iz prebavil skoraj ne absorbira**. Za zdravljenje *C. difficile* lahko uporabimo le **peroralno obliko** vankomicina, saj le tako dosežemo dovolj visoko koncentracijo zdravila v lumnu tankega črevesa, kjer se nahaja *C. difficile*.
- Najbolj pogost **znak okužbe** s *C. difficile* je **driska**, ki ji je primešana sluz. Okužbo potrdimo le na podlagi **dokazanega toksina *C. difficile* v blatu**.
- Okužba s *C. difficile* je ena najbolj pogostih bolnišničnih okužb. Za preprečevanje njenega širjenja so odločilnega pomena ukrepi kot so **higiena rok in bolnikovega okolja** v bolnišnici ter **čiščenje** in **razkuževanje bolnišničnih prostorov in opreme.**

6 LITERATURA

1. *Pokorn M, Lejko Zupanc T. Driska, povezana z antibiotiki. In: Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni. 2nd ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo Ljubljana; 2017. p. 344-347.*
2. *Ribič H. Obvladovanje okužb s Clostridium difficile v bolnišnicah. Med Razgl. 2015 Nov; 54 Suppl 2: 179-186*
3. *Centers for Disease Control and Prevention. CDC 24/7: Saving Lives, Protecting PeopleTM [Internet]. Dostopano 14.3.2018 na: https://www.cdc.gov/hai/organisms/cdiff/cdiff_faqs_hcp.html*
4. *Crowther CG, Wilcox HM. Antibiotic Therapy and Clostridium difficile infection-primum non nocere-first do no harm. Infect Drug Resist. 2015; 8: 333-337*
5 *Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 15.4.2018 na: http://www.cbz.si (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Effloran®)*
6. *Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 15.4.2018 na: http://www.cbz.si (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Vankomicin Kabi® in Edicin®)*
7. *Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 14.3.2018 na: http://www.cbz.si (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Dificlir®)*
8. *European Medicines Agency. EMA [Internet]. Dostopano 18.3.2018 na: http://www.ema.europa.eu/ema (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Zinplava®)*

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

POVZETEK
Antibiotiki so zelo široko uporabljana zdravila in dileme se pojavljajo na vseh korakih zdravljenja. Nemalokrat 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 it's 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

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).

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 odložitev 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 (neželeni učinki, součinkovanja, 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: Neželeni 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 *C. difficile* - 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 *C. difficile*
karbapenemi	- preobčutljivostne reakcije - prebavne težave - psevdomembranski kolitis, ki ga povzroča *C. difficile* - 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 *C. difficile*
tetraciklini	- nalaganje v kosteh in zobovju - fotosenzibilizacija

fluorokinoloni	- epileptični krči (zvišano tveganje ob sočasnem dajanju z nesteroidnimi antirevmatiki) - podaljšanje dobe QT - vnetje in pretrganje ahilove tetive - okvare jeter - hemoliza
trimetoprim in sulfametoksazol	- slabost, bruhanje - kožni izpuščaji in hude oblike neželenih kožnih reakcij - hematološke motnje - kristalurija
glikopeptidni antibiotiki	- okvare ledvic - ototoksičnost - sindrom rdečega moža pri vankomicinu - hematološki neželeni učinki pri teikoplaninu
linezolid	- zaviranje kostnega mozga - periferna in optična nevropatija pri dolgotrajnem zdravljenju - laktoacidoza
metronidazol	- nevropatija - disulfiramska reakcija ob sočasnem uživanju alkohola
nitrofurantoin	- 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	- antagonistično delovanje s tetraciklini - zvišanje koncentracije metotreksata - zvišanje učinka varfarina
cefalosporini	- zvišanje učinka varfarina - zvišanje nefrotoksičnosti aminoglikozidov (3. in 4. generacija)
karbapenemi	- znižanje plazemske koncentracije valproata
aminoglikozidi	- sočasna uporaba s cefalosporini ali vankomicinom lahko zviša nefrotoskičnost - sočasna uporaba z diuretiki zanke lahko zviša nefrotoksičnost (starejši bolniki)

makrolidi	- 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	- zmanjšana absorpcija pri sočasni aplikaciji z antacidi, kalcijevimi, magnezijevimi, železovimi solmi, mlekom - zvišanje učinka varfarina - antagonistično delovanje s penicilini
fluorokinoloni	- 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	- zvišanje hiperkalemičnega učinka zaviralcev angiotenzinske konvertaze, spironolaktona, eplerenona - zvišanje hipoglikemičnega učinka sulfonilsečnin - zvišanje učinka varfarina
linezolid	- zvišano tveganje za serotoninski sindrom pri sočasni uporabi serotonergičnih zdravil
metronidazol	- 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 (15,1x10^9/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 nepotrebnem 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 ustrezno 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 obravnava (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 *H.pylori* (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). Obravnava okužbe 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, Čižman 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/optimise-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.*

SALUS, Veletrgovina, d. o. o., Litostrojska cesta 46 A, Ljubljana

Salus **populi** est suprema lex.

Dobro ljudi je najvišji zakon,

je naše poslanstvo in odgovornost. Odgovornost slovenski družbi, sočloveku, njegovemu zdravju in dobremu počutju.

Skrbimo, da so kakovostna in varna zdravila, medicinski pripomočki in drugi farmacevtski izdelki dostopni vsem, ki jih potrebujejo. **S kakovostno, učinkovito in nemoteno oskrbo lekarn, bolnišnic in drugih zdravstvenih in veterinarskih organizacij, ...**

Smo ljudje, ki delujejo v dobro ljudi. Že skoraj pol stoletja.

SALUS

www.salus.si

Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veledrogerija za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarne in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnje!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si

KEMOFARMACIJA

Infiniti MRM