

ЛИТЕРАТУРА ЗА РЕШАВАЊЕ ТЕСТА



*Удружење здравствених радника и
сарадника нишавског округа "Едука"*

АНТИБИОТИЦИ И МОРТАЛИТЕТ ОД ПЕНЦИЛИНА ДО РЕЗИСТЕНЦИЈЕ

Аутор : мри сци. мед. Данијела Цветковић

АНТИБИОТИЦИ

Антибиотици су једињења која стварају микроорганизми како би омели раст других микроорганизма, њихових конкурената. Постоји пет механизма дејства антибиотика:

- ❖ Инхибиција синтезе ћелијског зида (нпр. бета-лактамски антибиотици, гликопептиди, фосфомицин, баци трацин, циклосерин)
- ❖ Инхибиција функције цитоплазматске мембране (полимиксини)
- ❖ Инхибиција синтезе протеина (нпр. аминогликозиди, еритромицин односно макролидни антибиотици, хло рамфеникол, линкомицини, тетрациклини)
- ❖ Инхибиција синтезе нуклеинских киселина (нпр. хинолони, флуорохинолони, рифампицин)
- ❖ Инхибиција метаболичких путева (нпр. сулфонамиде, триметоприм).

Неки од антибиотика су ефективни против гљивица и протозоа, а неки су токсични за људе и животиње- чак и када се користе у терапеутској дози. Антибиотици нису ефективни против вируса и штетни су ако се непримерено користе. Антибиотике треба примењивати само када су индиковани. Тада треба да се примене у одређеној дози и у одређеном временском периоду. Клинички ефекат антибиотика је видљив после 2-3 дана што је уједно и предуслов за наставак примене терапије истим антибиотиком. Код неких антибиотика ефекат зависи од максималне постигнуте концентрације у крви, па их треба примењивати у што мањем броју дневних доза. Ефекат неких антибиотика зависи од дужине изложености микроорганизма делотворним концентрацијама антибиотика, па их треба примењивати у што више дневних доза или у континуираној инфузији. Приликом избора антибиотика узима се у обзир фармакокинетика, спектар деловања, профил нежељених дејства.

ОТКРИЋЕ АНТИБИОТИКА

Од почетка историје, инфекције су пустошиле људску расу. Пре појаве антибиотика, и најобичнија посекотина или повреда су могле да буду фаталне. Хирургија у било ком облику била је високо ризична. Жене и деца су умирали обично због постпорођајних инфекција насталих током самог порођаја. Открићем антибиотика почиње “ револуција “ антибиотска ера у медицини која је смањила смртност од инфекција за чак 50 пута у односу на преантибиотски период.

Туберкулоза је у 19. веку узроковала близу 25% укупне смртности. Превентивне мере у здравственим установама и међу популацијом смањиле су тај проценат до почетка 20.века, али и даље није постојао адекватан лек. Полно преносиве болести, које се данас лече, некада су узроковале озбиљне компликације са смртним исходом.

Све се променило 1928. године открићем Александра Флеминга. Он је након завршеног летевања у Шкотској, затекао неуредан лабораторијски сто, са микроскопским препаратима *Staphylococcus*-а које су биле контаминирани плеснима. У први мах је помислио да се радило само о неуспешном експерименту, али детаљним проматрањем уочава да ова бактерија не расте у околини гљивица јер се око ње налазио кружни простор без бактерија.



Извођењем додатних експеримената Флеминг је закључио да су бактерије умирале након излагања плеснима, па чак и најпатогеније бактерије. Гљивица *Penicillin notatum* је садржала супстанцу која инхибише развој бактерија. Флеминг је први антибиотик назвао пеницилин. Са истраживањима је наставио и у наредним годинама покушавајући да екстрахује потпуно чисту супстанцу. У својим покушајима није успео па је 1931. престао са истраживањем. За свој рад и допринос медицини Флеминг је 1945. године добио Нобелову награду за физиологију и медицину заједно са Howardom Floreyem и Ernstom Borisom Chainom који су касније развили начин за производњу пенцилина у већим количинама.

Термин “Антибиотик “ је први предложио Селман Ваксман (Selman Waksman), човек који је открио стрептомицин и био пионир у истраживању микроорганизама земљишта који имају способност да произведу антибиотике. Тај термин када га он употребљава не дефинише класу једињења или његову природну улогу већ само његов ефекат.

Историја антибиотика је била препуна заблуда, погрешних тумачења, погрешних предвиђања, грешака. Упркос томе, увођење антибиотика у клиничку праксу једно је од највећих медицинских постигнућа 20 века које је довело до револуције у лечењу бактеријских инфекција. Од тог периода па до данас, откривени су многи нови природни али и створени многи полусинтетички и синтетички лекови у борби против бактеријских инфекција. Ови лекови су били темељ модерне медицине у другој половини прошлог века који су спасили милионе људских живота од фаталних бактеријских инфекција. Данас лечење постаје све компликованије због развијања резистенције на антибиотике широм света. Прекомерна употреба антибиотика, посебно при узгоју Светска здравствена организација класификовала је антимикробну отпорност као “ озбиљну претњу” која се дешава “ сада” а не у “ будућности”.

ПОДЕЛА АНТИБИОТИКА

Антибиотици се најчешће класификују на бази њиховог механизма дејства, хемијске структуре или спектра активности. Већина њих је усредсређена на бактеријске функције или процесе раста.

Они чија је мета бактеријски ћелијски зид (пеницилини и цефалоспорини) или ћелијска мембрана (полимиксини), или они који ометају есенцијалне бактеријске ензиме (рифамицини, липиармицини, хинолони, и сулфонамиди) имају бактерицидно дејство.

Antibiotici koji deluju na Gram-pozitivne koke	Antibiotici koji deluju na Gram-negativne bacile
<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozidi • Cefalosporini • Hinoloni • Hloramfenikol • Karbapenemi • Klindamicin • Makrolidi • Penicilini • Rifampicin • Sulfonamidi • Tetraciklini • Vankomicin 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozidi • Hinoloni • Hloramfenikol • Karbapenemi • Rifampicin • Tetraciklini

Они чији циљ је протеинска синтеза (макролиди, линкосамиди и тетрациклини) су обично бактериостатични (изузев бактерицидних аминогликозида). Даља категоризација је базирана на њиховој циљној специфичности.

Антибактеријски антибиотици „уског спектра“ делују на специфичне типове бактерија, као што су Грам-негативне или Грам-позитивне бактерије, док антибиотици широког спектра утичу на широк опсег бактерија.

Након 40-годишњег застоја у откривању нове класе антибактеријских једињења, четири нове класе антибактеријских антибиотика су доспеле до клиничке примене : циклични липопептиди (као што је даптомицин), глицилциклин (као што је тигециклин), оксазолидинони (као што је линезолид), и липиармицини (као што је фидаксомицин). Захваљујући напретку медицинске хемије, већина модерних антибактеријских агенаса су полусинтетичке модификације разних природних једињења. Они обухватају, на пример, бета-лактамске антибиотике, представници којих су пеницилини (производи гљива из рода Пеницилиум), цефалоспорини, и карбапенеми. Једињења која се још увек добијају изолацијом из живих организама су аминогликозиди, док су други антибактеријски агенси — на пример, сулфонамиди, хинолони, и оксазолидонони — производе путем хемијске синтезе.

У складу с тим, многа антибактеријска једињења се класификују на бази њиховог хемијског/биосинтетичког порекла у *природне, полусинтетичке и синтетичке*. Један други класификациони систем је базиран на биолошкој активности; у тој класификацији, антибактеријски агенси се деле у две широке групе следствено њиховом биолошком ефекту на микроорганизме: *бактерицидне агенсе* који убијају бактерије, и *бактериостатичке агенсе* који успоравају или заустављају бактеријски раст.

Антибиотици се тестирају за бројне могуће негативне ефекте на људима и другим сисарима пре него што се одобри њихова клиничка примена. Они се обично сматрају безбедним, и већина њих је добро толерисана. Међутим, поједини антибиотици су били везани за опсег штетних нуспојава.

Нуспојаве су у опсегу од благих до веома озбиљних у зависности од коришћеног антибиотика, циљних микробних организама, и индивидуалног пацијента. Безбедносни профили новијих лекова често нису добро познати, за разлику од оних са дугом историјом примене. Непожељна дејства су у опсегу од грознице и мучнине до знатних алергијских реакција, укључујући фотодерматитис и анафилаксу. Честа нуспојава је дијареја, која је последица поремећаја композиције интестиналне флоре, што може да доведе од прекомерног раста патогених бактерија, као што је *Clostridium difficile*.



Антибактеријски агенси исто тако могу да утичу на вагиналну флору, те могу да доведу до прекомерног раста квасце из рода Цандида у вулво-вагиналној области. Додатне нуспојаве могу да произађу из интеракције са другим лековима, као што је повећани ризик од повреде тетива услед администрације хинолонских антибиотика са системским кортикостероидом.

Неки научници сматрају да неселективна употреба антибиотика мења микробиоту домаћина и то је било повезано са хроничним болестима. Интеракције између алкохола и појединих антибиотика се могу јавити. То може да узрокује нуспојаве и умањену ефективност антибиотичке терапије. Разумно је да се избегава конзумирање алкохола кад се користе лекови.

Антибиотици као што су метронидазол, тинидазол, цефамандол, латамоксеф, цефоперазон, цефменоксим и фуразолидон, узрокују хемијску реакцију сличну дисулфираму са алкохолом путем инхибирања његовог разлагања посредством ацеталдехид дехидрогеназа | ацеталдехид дехидрогеназе, што може да доведе до повраћања, мучнине, и краткоће даха.

Други утицаји алкохола на активност антибиотика обухватају промене активности ензима јетре који разлажу антибиотска једињења. Додатно, серумски нови бактериостатичких антибиотика доксициклина и еритромицин сукцината могу да буду редуковани при конзумацији алкохола, што доводи до умањене ефикасности и фармакотерапеутског дејства.

Хемијски агенс мора, за деловање у лечењу, поседовати селективну токсичност тј. способност уништавања патогена с мало или нимало штетног учинка на домаћина. Ниво селективне токсичности може бити изражена у облику терапијске дозе, односно количине хемијског агенса нужног за лечење дате инфекције токсичне дозе, односно количине агенса у крви која није штетна за домаћина.

Антибиотици делују искључиво на бактерије, грам позитивне и грам негативне. Немају никаквог утицаја на вирусе.

Антибиотик може оштетити патоген на неколико начина. Неки антибиотици делују против патогена тако што заустављају синтезу његова ћелијског зида без којег не може преживјети. У ову скупину спадају пеницилин, цефалоспорин и ванкомицин.

Антибиотици се могу везати и за рибосоме патогена. Рибосоми су место синтезе протеина. Везивањем антибиотика за рибосом спречава се синтеза протеина тог патогена тако да долази до погрешног читања следа аминокиселина и на тај начин антибиотик онемогућава функционирање патогене ћелије. У ову скупину антибиотика спадају гентамицин, хлорамфеникол, тетрациклин, и еритромицин.

ИНИБИЦИЈА СИНТЕЗЕ ЋЕЛИЈСКОГ ЗИДА

Ова група антибиотика инхибира, односно зауставља стварање веза пептидогликана у ћелијском зиду патогена. Инхибиција се остварује активирањем ензима који киди везе пептидогликана и на тај начин долази до деградације зида. У ову групу спадају: Пеницилин, Ампицилин, Карбенцилин, Цефалоспорин, Ванкомицин.

ИНИБИЦИЈА СИНТЕЗЕ ПРОТЕИНА

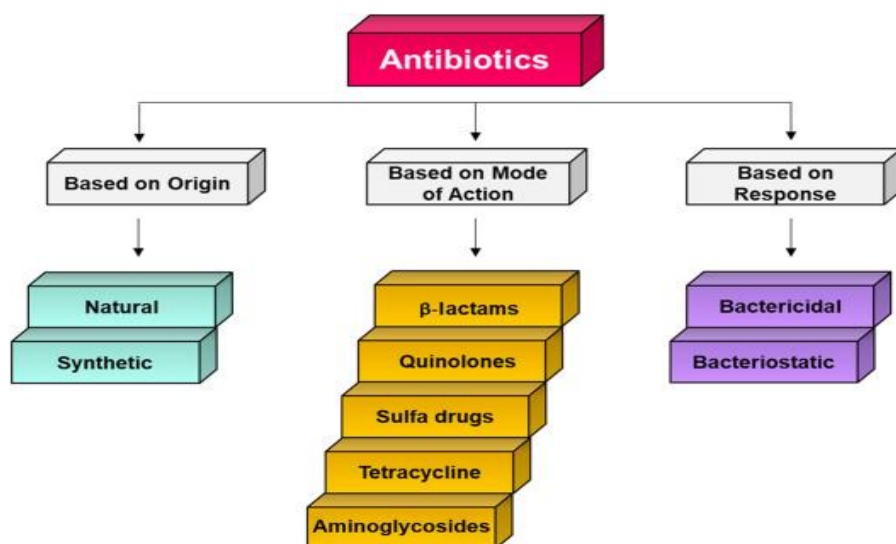
До инхибиције синтезе протеина долази због прекида нормалне активности рибосома. Антибиотици који делују на овај начин су: Стрептомицин, Гентамицин, Хлорамфеникол, Тетрациклин, Еритромицин.

ИНИБИЦИЈА СИНТЕЗЕ НУКЛЕИНСКЕ КИСЕЛИНЕ

Ова група антибиотика делује изравном деградацијом ДНК и РНК молекуле, или се веже на ензиме који управљају репликацијом ДНК, као што је ДНК полимераза. Ову групу антибиотика чине: Ципрофлоксацин, Рифампицин.

ИНИБИЦИЈА МЕТАБОЛИЗМА

Метаболизам је један од најважнијих процеса свих организама уз помоћ којег ћелије долазе до енергије за разне друге процесе. Ако се догоди деградација ензима који суделују у метаболизму ћелије постају неспособне за нормално функционирање. У ову групу антибиотика спадају: Сулфонамид, Триметоприм, Изонијазид.



ПРЕМА ХЕМИЈСКОЈ ГРАЂИ АНТИБИОТИЦИ ДЕЛЕ СЕ НА:

- ❖ Тетрациклин (доксциклин, окситетрациклин...)
- ❖ Бета лактамске антибиотике (пеницилини и цефалоспорини)
- ❖ Макролиде (еритромицин, азитромицин, кларитромицин...)
- ❖ Линкозамиде (линкомицин и клиндамицин)
- ❖ Аминогликозиде (стрептомицин, амикацин, гентамицин, рифампицин, неомицин...)
- ❖ Гликопептиде (ванкомицин и теикопланин).

Антибиотици се могу примењивати орално и парентерално. Орални облици су најчешћи и најпожељнији, јер су и најједноставнији. Парентерална примена је код неких антибиотика неизбежна због нестабилности истог у дигестивном тракту или слабе ресорпције.

Микроорганизми могу развити резистенцију на антибиотике. Она може бити природна и стечена.

Под природном се подразумева природна карактеристика микроорганизама, коју друге бактерије немају и због које одређени антибиотик не може нормално да делује.

Стечена резистенција се преноси са бактерије на бактерију и убрзо неки антибиотик губи важност какву је имао по изласку на тржиште. Некад се та резистенција ствара брзо, а некад споро, зависно од тога којом брзином одређени сој бактерије успева да развије модифициране ензиме на које одређени антибиотици не делују.

Резистенција се може развијати селекцијом која подразумева ензимску варијабилност међу појединим сојем.

Лечење антибиотиком траје најмање 5 до 7 дана (у случају запаљења плућа дуже). Антибиотици делују неколико сати или неколико дана, што зависи од јачине инфекције. Терапија се не сме прекидати након првог побољшања јер је могуће да се бактеријска инфекција врати. Антибиотици се морају узимати сваког дана у одређеним временским размацима. Антибиотике треба пити само са водом или чајем.

Антибиотике не треба узимати с млечним производима, јер се тако смањује њихово деловање. Млечни производи се могу конзумирати, али само између узимања антибиотика. За обнављање цревне флоре коју антибиотик оштећује неопходна је употреба пробиотских препарата. Важно је напоменути да су поједини антибиотици фотосензитивни. То значи да њихово узимање и излагање сунцу може довести до алергијских промена на кожи. Антибиотске сирупе не треба чувати за следећи пут. Никада не треба узимати антибиотике без рецепта! у Србији је на жалост дозвољено куповати антибиотике без лекарског рецепта што омогућава да се пацијенти сами лече и пију лекове без консултовања са лекаром.

Антибиотици треба употребљавати једино када је могуће научно доказати значајну добробит. Доза би требало да буде довољно велика да обезбеди ефикасност и сведе на минимум ризик од резистенције а довољно мала да сведе на минимум токсичност везану за дозу. Опште говорећи, антимикиробни спектар одабраног лека би требало да буде најмањи и који покрива познатог или вероватног патогена или патогене. Требало би употребљавати појединачне агенсе, сем у случају где је доказано да је неопходна комбинована терапија, да би се обезбедила ефикасност или смањило стварање клинички значајне резистенције. Избор терапије треба да буде заснован или на култури и резултатима теста осетљивости (усмерена терапија) или на познатим честим патогенима у том стању и њиховим садашњим облицима резистенције (емпиријска терапија). Трајање антибиотске терапије би требало да буде што је крајње могуће; 3-5 дана може бити довољно у многим случајевима, и не би требало да прелази 7 дана, сем уколико има доказа да је крајњи и период неадекватан. Орална терапија треба да се користи радије него парентерална терапија сем уколико:

- ❖ За орално давање нема толеранције или оно није могуће, нпр. тешкоће при гутању.
- ❖ Гастроинтестинална апсорпција је општи проблем (нпр. повраћање, акутна дијареја, гастроинтестинална патологија) или могући проблем који може нагласити бољу биоискористљивост оралног антимикиробног лека.
- ❖ Није доступан орални антимикиробни лек одговарајућег спектра.
- ❖ Пресудни су високи нивои концентрације лека у ткиву а није их могуће остварити оралним узимањем, нпр. ендокардитис, менингитис, остеомијелитис, септички артритис.
- ❖ Потребно је ургентно лечење због озбиљне болести која брзо напредује.
- ❖ Болесник се вероватно неће придржавати терапије.

Ако је употребљен парентерални пут, потреба за настављањем давања лека овом методом треба да се процењује сваки дан, и лечење замени оралним путем што је пре могуће. Већина фармакокономских студија је показала да је ефикасност оралне формулације антибиотика иста као ефикасност парентералне формулације, док су трошкови 3 - 5 пута мањи. Постоји веома висок ризик развијања резистентних микроорганизама и појачане осетљивости везане за употребу локалне антимикиробне терапије. Из тог разлога, локална терапија је ограничена на неколико доказаних индикација, нпр. инфекције ока. Опште говорећи, у случајевима када су антимикиробни лекови препоручени за узимање локално, бирају се из класа које нису у системској терапији. Антибиотици спадају у најчешће прописиване и коришћене лекове. Анализе потрошње антибиотика указују на њихову нерационалну примену. Најмање 30% хоспитализованих болесника прима један или више антибиотика, што износи 15-30 % трошкова здравствене заштите. Посебан проблем представља нерационална профилактичка употреба ових лекова, као и фармакотерапијски неоправдане комбинације два или више антибиотика истовремено, што овом проблему потенцира значај. Недостатак материјалних средстава све више појачава захтеве за рационалном терапијом који су оригинално потекли из знатно богатијих средина.

ПОСЛЕДИЦЕ НЕПРАВИЛНЕ ПРИМЕНЕ АНТИБИОТИКА

Велика ефикасност, доступност и задовољавајућа подношљивост су омогућиле прешироку и некритичну употребу антибиотика. Најважније последице њихове нерационалне примене су:

- ❖ смањена ефикасност због развоја отпорности и неосетљивости бактерија (скраћује се употребна вредност)
- ❖ пораст алергијских реакција и нежељених ефеката
- ❖ повећани трошкови лечења

Примена антибиотика у великим дозама и дуже времена може да доведе до промене нормалне цревне флоре, појаве пролива, цолпита, гљивичних и /или суперинфекција.

РАЗЛОЗИ НЕПРАВИЛНЕ УПОТРЕБЕ АНТИБИОТИКА

Фактори који доприносе неадекватној употреби антибиотика су бројни:

- ❖ Самомедикација
- ❖ примена антибиотика у лечењу вирусних инфекција
- ❖ мотивација лекара за применом "најбољег лека"

Суштина рационалне примене антибиотика се састоји у познавању и придржавању основних принципа оптималне терапије. Они се пре свега огледају у правилном избору антибиотика, адекватном дозирању према индивидуалним карактеристикама болесника, одн. врсти и тежини инфекције.

Избор антибиотик одређује како врста инфекције, одн. узрочник тако и карактеристике самог болесника. Стога је веома битно да пацијенти не прибегавају самолечењу и самоиницијативном избору антибиотика. Предуслови за успешну антибиотску терапију су поред тачне дијагнозе, познавање болесника и фармаколошких карактеристика лекова.

Оптимална примена антибиотика подразумева предходну бактериолошку верификацију, испитивање сензитивности изоловане клице на лекове, на основу чега се бира ефикасан антимикробни лек најужег спектра деловања, са најнижом токсичношћу, најпогоднијим начином примене и најнижом ценом.

Увек када постоји могућност треба узети узорке за бактериолошку идентификацију (брис, спутум, урин, гној, секрете, екскрете), како би се кориговала терапија уколико клинички одговор није задовољавајући. Значајну улогу у рационалној антибиотској терапији има однос користи и ризика, односно цене и ефикасности антибиотика.

Широм света, отпорност микроорганизама на антибиотике се повећава, што се дешава и у нашој земљи. Један од главних разлога за стварање отпорности је погрешна употреба антибиотика. Контрола избора антибиотика, дозирања и дужине терапије је важна да би се избегло развијање отпорности.

Проблем самомедијације је један од главних узрока неадекватне употребе антибиотика и настанка резистенције. Посебно је важно придржавати се дозе, дозног интервала и дужине лечења, како бактерије не би стекле отпорност на дејство антибиотика. У случају да након 72 сата од започињања терапије нема побољшања (повишена температура, болови) треба се јавити лекару.

Због брзе и растуће отпорности бактерија, потреба за новим антибиотицима је све већа. Последњих деценија дошло је до развоја моћних, али и скувих антибиотика, због чега проблема фармакокономичности постаје све актуелнији. Учесталост бактеријске отпорности на доступне антибиотике достигла је забрињавајуће размере одражавајући се на повећање смртности, посебно услед интрахоспиталних инфекција.

Резистенција бактерија на више антибиотика није ретка појава, тако да није необично да се нађу бактерије резистентне на 10 и више антибиотика. Највећи број тих бактерија је везан за болничке инфекције.

ИДЕАЛНИ АНТИБИОТИК

- ❖ селективно токсичан за патогене микроорганизме
- ❖ не утиче значајно на нормалну микрофлору домаћина
- ❖ има повољне фармакодинамске особине (добра продорност на месту инфекције)
- ❖ не изазива нежељене реакције у организму човека
- ❖ да се споро развија резистенција
- ❖ да је активан примењен и орално и парентерално
- ❖ да је цена терапије прихватљива.

Овакве захтеве, наравно ни један познати лек за сада не може да испуни .С обзиром да је примена антибиотика веома распрострањена и да готово нема човека у западној цивилизацији који није лечен овим лековима, познавање нежељених реакција АБ има велики клинички значај.

УЗРАСТ је веома важан за испољавање нежељених дејстава лекова. Посебно је осетљив узраст новорођенчади због незрелости ензимског система јетре за метаболизам лекова, као и незрелости бубрега за елиминацију лекова. Сулфонамиди могу да изазову хипербилирубинемију, тетрациклини дисколорацију зуба, а хинолони могу да изазову оштећење зглобних хрскавица. Посебан проблем представља прописивање нових антибиотика због непостојања валидних доказа о ефикасности и безбедности ових лекова у дечјем узрасту, што налаже посебан опрез и одмеравање користи и ризика приликом примене.

У позним годинама поједини органи, у различитом степену губе своју нормалну активност, због чега постоји повећана ото и нефротоксичност аминогликозида и других АБ као и на хепатотоксичност антитуберкулотика и антигљивичних лекова.

Трудноћа је физиолошко стање у коме је примена свих лекова деликатна због могућег деловања на мајку, плод, плаценту, контрактилност утеруса и тератогеност. Због неетичности клиничких испитивања у трудноћи, безбедна примена нарочито нових АБ није проверена, па осим бета лактамских антибиотика остале лекове треба примењивати веома опрезно.

Неке болести могу да доведу до неочекиваних реакција на лекове. Нпр. Инфективна мононуклеоза може бити праћена рашом на ампицилин и амоксицилин, који погрешно може да се протумачи као алергија на лекове.

ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИБИОТИКА

Антибиотици могу дати значајне интеракције са другим лековима или храном. Истовремена примена супстанци или лекова који садрже Al, Ca, Fe, Mg може да смањи ресорпцију неких антибиотика и њихову делотворност. Истовремена примена антацида, препарата гвожђа, али и хране (млечни производи), са неким антибиотцима (тетрациклини, флуорохинолони, неки пеницилини) смањује њихову ефикасност. Слично, примена лаксативних средстава може смањити ресорпцију антибиотика. Примена неких антибиотика може да утиче на дејство других лекова када се истовремено примењују. Већина антибиотика у току дуже, нарочито нерационалне, примене мења нормалну цревну флору пацијената и тако смањује синтезу и ресорпцију витамина К, што за последицу може да има промену коагулабилности крви. Значајна је комбинација макролидних антибиотика (еритромицин, клиндамицин) и дигоксина која може дати озбиљне клиничке и токсичне манифестације код срчаних болесника. Примена антибиотика у великим дозама и дуже времена може да доведе до промене нормалне цревне флоре. Истовремене примена полусинтетских пеницилина (ампицилина) или тетрациклина, са оралним контрацептивним средствима, може смањити контрацептивни ефекат и довести до нежељене трудноће. Сулфонамиди (котримоксазол -БАКТРИМ) могу код дијабетичара који узимају оралне антидијабетике или оралне анткоагулансе, довести до пада нивоа шећера у крви одн. крварења. Неке од комбинација, могу бити изузетно опасне као што је истовремена примена еритромицина и терфенадина (БРОНАЛА), која доводи до опасних аритмија или комбинација еритромицина са оралним антикоагулансима или антидијабетцима .

У току примене рифампицина, који се сматра снажним индуктором ензима, са неким антидепресивним лековима (нортриптилин) долази до његове појачане разградње и умањења антидепресивног ефекта. Овај проблем клиничари обично решавају повећавањем дозе антидепресива. Овај поступак, међутим, због наведених разлога, захтева враћање дозе антидепресива на претходну, две недеље по прекиду примене

рифампицина. Осим овога рифампицин доводи и до смањења активне концентрације оралних контрацептива, антикоагуланаса, неких бензодиазепина и калцијумских антагониста. Елиминација литијума преко бубрега је значајна смањена, а повећана његова токсичност, када се истовремено примењују тетрациклини. Опасно је, такође примењивати заједно сулфонамиде са метотрексатом, јер они повећавају његову токсичност. Неки антибиотици могу довести до оштећења бубрежне функције. Због тога се саветује изузетна пажња и обазривост приликом истовремене примене аниногликозида (ГЕНТАМИЦИН) са неким цефалоспоринима, клиндамицином, циклоспорином, а нарочито са диуретицима Хелеове петље.

ЧУВАЈМО АНТИБИОТИКЕ ДА БИ ОНИ САЧУВАЛИ НАС

Антибиотици су лекови који се користе у лечењу инфекција које изазивају бактерије. Погрешна или неправилна употреба антибиотика може бити велики проблем за пацијента који се лечи, али и за сваког другог ко ће се у будућности лечити антибиотиком, јер више неће бити ефикасни. Антибиотици губе ефикасност великом брзином, а са њима и ми губимо битку са инфекцијама изазваним бактеријама. Постоји опасност од повратка у пре-антибиотску еру у којој обична инфекција може значити смртну пресуду. Да би антибиотици били ефикасни потребна је правилна употреба лека која почиње од разговора лекара са пацијентом, прегледа, препознавања симптома и правилно постављене дијагнозе. Лекар прописује антибиотик тек када добије резултат анализе узорка који је послао у микробиолошку лабораторију где се изолује бактерија која је довела до болести и испитује њена осетљивост на антибиотике. На основу добијеног антибиограма лекар прописује ефикасну терапију.

Пацијент је дужан да прописани антибиотик користи на време, у одговарајућој дози, у одређеном временском периоду. Грешка је узимати мању дозу лека, мењати интервал између доза или скратити време лечења. Антибиотици не делују у случају вирусних инфекција, осим када долази до бактеријске суперинфекције. Због тога је потребна добра комуникација са лекаром који ће то да препозна и укључи одговарајућу терапију. Није мали број случајева када се укључује хитна терапија, без претходне израде антибиограма. По пристизању налаза из микробиолошке лабораторије, ординирајући лекар мења терапију, уколико је она неодговарајућа, и прописује ефикасан антибиотик. Антибиотици се не смеју куповати без лекарског рецепта и користити на своју руку.

Анкета спроведена у Градском заводу за јавно здравље Београд показала је да је 65% испитаника користило антибиотску терапију у последњих годину дана. Од тога 56% јер је прописао ординирајући лекар а 20% самостално, без савета лекара. Највише испитаника примењује антибиотску терапију како је прописао лекар (58%), а 18% престаје са терапијом чим осете побољшање, не поштујући препоручено време за лечење. Већина испитаника (63%) има у својој кућној апотеци антибиотик у резерви.

Проналазак антибиотика је једно од најзначајнијих открића медицине 20-ог века. До данас је откривено 4000 природних и око 30000 полусинтетских и синтетских антибиотика, али је само 100 испитано у клиничкој пракси, а у терапијске сврхе користи се шездесетак. Са почетком употребе антибиотика јавила се нада да ће многе болести које изазивају бактерије бити искорењене, али то се није десило због појаве отпорности бактерија на антибиотике. Бактерије су способне да својим механизмима одбране створе ту отпорност. Само неколико година од почетка терапијске примене пеницилина јавили су се први пеницилин резистентни сојеви стафилокока. У међувремену, велики број бактерија је развио резистенцију на различите групе антибиотика који се користе у терапијске сврхе. Бактерије које су отпорне на антибиотике изазивају обољења на које антибиотици не могу да делују. Појава таквих инфекција посебно је опасна у болничкој средини где су имунолошки ослабљени пацијенти. У лабораторијама Градског завода за јавно здравље врше се анализе узорака по савременим лабораторијским методама и израда антибиограма по најновијим препорукама за ефикасну антибиотску терапију.

Европски центар за контролу и превенцију болести је 18. новембар прогласио за дан посвећен свести о значају рационалне употребе антибиотика. Овај дан подсећа све субјекте у ланцу коришћења антибиотика на њихов значај и правилну употребу за добробит читавог човечанства. Данас људи живе дуже и здравије. Једним делом је то заслуга ефикасне употребе антибиотика. Не смемо се лишити тог богатства због свог неразумног понашања. Доказано је да смањено прописивање антибиотика и њихово коришћење само у строго индикованим случајевима доводи до смањења присуства резистенције бактерија.

Пацијенти као последњи у ланцу употребе антибиотика својим одговорним понашањем могу много да допринесу да у борби са бактеријама изађу као победници. Правилном и рационалном употребом антибиотика чувамо их за ситуације кад су нам они заиста неопходни.



НЕКЕ НУСПОЈАВЕ АНТИБИОТИКА

ПРОБЛЕМИ СА ВАРЕЊЕМ - најчешће се пацијенти који пију антибиотике жале на проблеме са варењем, на мучнину, повраћање и дијареју. Конзумирање доста течности и избегавање намирница које садрже много влакана, може да помогне и ублажи ове проблеме. Уколико дијареја постане озбиљна, то значи да су антибиотици убили добре бактерије у цревима, па може доћи и до дехидрације.

ГЛАВОБОЉЕ- *i* ово је чест нежељени ефекат антибиотика.

ОСЕТЉИВОСТ НА СУНЦЕ- неки антибиотици утичу на начин на који кожа реагује на ултравиолетно зрачење. Изложеност сунцу у периоду када се узимају ти лекови може да повећа ризик од опекотина од сунца, појаве пликова, љуштења и оштећења ћелија коже. Неки од ових лекова у интеракцији са сунцем могу да буду узрок црвенила и осипа на кожи, чак и само након 15 минута изложености сунцу. Због тога људи који узимају тетрациклин или флуорокинолоне антибиотике треба да избегавају дужу изложеност сунцу, и да носе заштитну одећу кад су напољу.

ГЉИВИЧНЕ ИНФЕКЦИЈЕ- због тога што антибиотици утичу на бактерије у нашем телу, могу да нас учине подложним гљивичним инфекцијама. Такве инфекције могу да се јаве у устима, на кожи, на ноктима руку или ногу. Антибиотици, посебно када се дуго узимају, могу да утичу и на баланс бактерија у вагини. То може да промени Пх вредност и допринесе појави гљивичних инфекција.

АНАФИЛАКСА- неке од најстрашнијих и најопаснијих нуспојава антибиотика тичу се алергијских реакција. Реакција може да иде од појаве осипа, отицања усана или губитка даха до појаве анафилактичког шока праћеним отицањем грла, затварањем дисајних путева и потенцијалним фаталним исходом.

ТЕТИВЕ- лекови познати као флуорокинолони често су се користили за лечење упале плућа, бронхитиса и инфекције уринарног тракта. Али, лекари су утврдили да овај тип антибиотика има озбиљније нуспојаве од других лекова ове врсте, а неке од нуспојава су оштећење тетива, као и трајна оштећења нерава. Због тога се ова врста антибиотика даје само у случајевима када други лекови не могу да помогну.

ДЕПРЕСИЈА И АНКСИОЗНОСТ- флуорокинолони, заједно са пеницилином и другим лековима из те породице, повезују се са депресијом и анксиозношћу. Студија спроведена 2015. године је показала да што више антибиотика особа попије током живота, то су веће шансе за развој депресије и анксиозности. Антибиотици мењају микробиоме у телу, показало је истраживање, што може да утиче на неуролошке везе, метаболизам, имунитет – а све то може да има утицај на ментално здравље особе. То су само неки од разлога зашто антибиотике треба узимати само у случају потребе, и по упутствима лекара.

БАКТЕРИЈСКА РЕЗИСТЕНЦИЈА

Бактеријска резистенција може бити:

- ❖ Урођена (природна) резистенција
- ❖ Стечена бактеријска резистенција–када бактерије стварају механизам преживљавања и стичу отпорност коју могу пренети како на потомство, тако и на друге врсте бактерија.

КАКО СПРЕЧИТИ НАСТАНАК БАКТЕРИЈСКЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ?

Ма колико рационално и индиковано користили антибиотици, временом ће бактерије природно развити резистенцију на њих услед мутације гена, што указује на то да је немогуће спречити настанак резистенције. Прекомерним, неоправданим и неправилним коришћењем антибиотика убрзава се бактеријска резистенција.

ТЕРАПИЈСКА ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА

Основна начела правилне примене антибиотске терапије су:

- ❖ Примена само код бактеријских инфекција. За потврду да се ради о бактеријској инфекцији потребна је основна лабораторијска дијагностика: ККС (комплетна крвна слика) и Ц-реактивни протеин (ЦРП);
- ❖ Примена правог антибиотика – Избору адекватног антибиотика претходи микробиолошко испитивање са антибиограмом: урина, ране, уха, носа, грла, столице, вагиналног, цервикалног, уретралног бриса или другог извора инфекције.
- ❖ Примена праве дозе, строго поштовање интервала између доза и временског рока на који је прописана примена терапије. Све наведено прописује ординирајући лекар.

ПРОФИЛАКТИЧКА ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА

Профилактичка примена антибиотика може бити:

- ❖ Нехируршка (хемопрофилактика)-примењује се код пацијената који су под имуно супресивном терапијом (нпр. цитостатском терапијом), којом се слаби нормална имунолошка функција организма. Организам ових пацијената није у стању да се сам одбрани од било какве инфекције, зато се у одређеним ситуацијама даје профилактичка терапија.

- ❖ Хируршка профилактичка примена антибиотика базирана је углавном на само једној (хируршкој) дози антибиотика. Хируршка профилакса се у новије време базира на ННИС индексу – методи за процену ризика од инфекције током хируршке интервенције, која обухвата три параметра: АЦА скор, степен контаминације хируршког поља и дужину трајања интервенције. На основу те процене се утврђује да ли се веома пропоручује, препоручује, треба размотрити примену или се не препоручује примена антибиотске профилаксе.

Истраживања ирационалне тј. неадекватне употребе антибиотика су утврдила да:

- ✓ 63% испитаника има кућне резерве антибиотика
- ✓ 20% употребљава антибиотике самоиницијативно

Од 28. 000 особа са симптомима прехладе и грипа, 50% је користило антибиотике 18% прекида терапију када се боље осећа. Ако је терапија одговарајућа за изоловану врсту бактерије онда се побољшање симптома бактеријске инфекције мора осетити након 48-72 сата од почетка примене терапије, у супротном терапија мора да се коригује.

Али то никако не значи да је са побољшањем, након 72 сата, инфекција потпуно санирана. Ако се након овог временског интервала прекине прописана терапија и неиспоштује временски рок терапије, онај мали број преосталих бактерија добија могућност за стварање резистенције на примењени антибиотик. Бактерија се прилагођава смањеној количини антибиотика и успева да опстане, постаје резистентна. Ту стечену резистенцију онда преноси на своје потомство преко ДНК. Према подацима Светске Здравствене Организације 25.000 особа годишње у Европи умре од неке од инфекција изазваних бактеријама резистентним на антибиотике

АНТИБИОТИЦИ ИЗ ХРАНЕ КАО ПОТЕНЦИЈАЛНИ ИЗВОР БАКТЕРИЈСКЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ

Животиње су такође изложене болестима изазваним бактеријским инфекцијама као и људи. Додатно, узгајивачи, како би се предупредили болести животиња (обезбедили бољи раст и развој као и напредовање), често дају антибиотике у виду профилаксе. Месо и млеко од животиње третиране антибиотцима људи уносе у свој организам путем хране. У том случају не уносе се терапијске дозе антибиотика, већ мале дозе, на које бактерије могу да створе резистентност. Најновији подаци показују да се широм Европе повећава број особа са инфекцијама узрокованим бактеријама резистентним на антибиотике, што представља озбиљну претњу јавном здрављу и у суштини је глобални проблем. Светска здравствена организација апелује на све

кориснике, здравствене раднике, фармацеутску индустрију, законодавце, сектор производње хране животињског порекла, ветеринаре, да се укључе у акцију одговорног прописивана и рационалне употребе антибиотика, да прате примену и резистенцију на антибиотике, као и да доприносе развоју нових антибиотика. Без нових, ефикасних антибиотика са једне стране, уз повећање резистенције бактерија са друге, могли бисмо се наћи у ситуацији као пре антибиотске ере, али и много неповољнијој, јер ће бактерије постати мултирезистентне.

РЕЗИСТЕНЦИЈА - ОТПОРНОСТ НА АНТИБИОТИКЕ

Резистенција бактерија на антибиотике представља велики економски и јавноздравствени проблем на глобалном нивоу. Неки сојеви бактерија су већ развили отпорност на све антибиотике у употреби. Према проценама, 2050. године годишње ће умрети 10 милиона људи као резултат инфекције отпорним микроорганизмима. Водећи разлози за повећање стопе отпора и даље су прекомерна и нерационална употреба антибиотика у медицини и сточарству. Глобализација, урбанизација, миграција и расељавање омогућавају ширење отпорних сојева између земаља и континената, због чега постају пандемијски. Глобални проблем резистенције на антибиотике је још већа ако се узме у обзир значајно смањена улагања фармацеутске индустрије у истраживању и производњи антибиотика са новим начином деловања који био би ефикасан против већ резистентних сојева.

Резистенција на антибиотике је отпорност бактерија на дејство антибиотика, односно њихова способност раста у присуству антибиотика. Други микроорганизми такође могу развити отпорност на једињења која су у почетку имала негативан утицај на њихов раст па се таква појава назива антимикробна резистенција. Појава резистенције на антибиотике први пут је забележена 1940. (две године раније пеницилин је почео да се користи у терапијске сврхе) када су биохемичари Едвард Пенли Абрахам и Ернст Борис Цхаин приметили сој бактерије *Escherichia coli* коју је синтетизовао пеницилиназа и тиме инактивирани пеницилин. Од тог тренутка осим тога, откривен је све већи број случајева резистенције на различите групе антибиотика што је на крају довело до тога да се резистенција на антибиотике сматра „модерним феноменом“ који је настао као резултат употребе антибиотика.

Научници су 2011. године спровели истраживање у којем су анализирали узорке ДНК сакупљени у канадском подручју Јукона - области "вечног леда" који потиче из тог периода касног плеистоцена. Циљ истраживања је био да се испита порекло

антибиотског отпора, односно да се утврди да ли је то заиста „модерни феномен” или је постојао давно пре саме људске употребе антибиотика. Секвенцирањем бактеријских генома утврђено је да бактерије, старе око 30.000 година, садрже гене за отпорност на β -лактаме, тетрациклине и гликопептидне антибиотике. Стога су ове бактерије биле отпорне на многе природне антибиотике као и полусинтетичке антибиотике сличне структуре. Дакле, антибиотски отпор није „модерни феномен“ већ древни природни феномен, а гени за отпорност на антибиотике су претходили људској употреби антибиотика. Развој отпорности бактерија на антибиотике је класичан пример природне селекције где присуство антибиотика представља селективни притисак и то само оних бактерија које поседују гене за отпорност. Стога, резистенцију на антибиотике можемо дефинисати као заједничку назив за све гене одговорне за отпорност које налазимо у околини, а за очекивати је да ће присуство и врста отпора бити различита у зависности од различитих средина.

Постоје две врсте отпора: примарна (урођена или интринзична) и секундарна (стечена). Примарни (урођени или интринзични) отпор је природно наслеђено својство непостојања циљног места за антибиотик у микроорганизму. Пример природног резистенција је отпорност микоплазме на β -лактамске антибиотике. Микоплазме су род бактерија чија је карактеристика одсуство ћелијског зида и ово својство их чини природно отпорним на β -лактамски антибиотици. Секундарни отпор, за разлику од примарног отпора, представља много већи проблем. Секундарна (стечена) резистенција се јавља када је бактерија била осетљива на антибиотик а онда постаје отпорна. Секундарна резистенција се може развити као резултат: бактеријске мутације геном или хоризонтални трансфер гена (трансформација, трансдукција и коњугација).

РЕЗИСТЕНЦИЈА БАКТЕРИЈА НА АНТИБИОТИКЕ

Постоји више механизма настанка резистенције:

- ❖ **Ензимска инактивација или деструкција антибиотика** (бета-лактамазе које продукују Грам-позитивнеи Грам-негативне бактерије: пеницилиназе, цефалоспориназе, бета-лактамазе проширеног спектра деловања, карбапенемазе инаktivирају бета лактамске антибиотике; ацетилтрансферазе и аденилтрансферазе инаktivирају аминогликозиде; естеразе инаktivирају макролиде итд.)
- ❖ **Измена места везивања антибиотика** (измена пеницилин-везујућих протеина одговорна за резистенцију на бета-лактамске антибиотике; измена рибозома одговорна за резистенцију на макролиде, тетрациклине, итд.; измена ДНК гиразе одговорна за резистенцију на хинолоне)
- ❖ **Измена транспорта антибиотика** – смањен унос (инфлукс) антибиотика (мутације порина код Грамнегативних бактерија и мутације у транспортним протеинима цитоплазматске мембране код Грампозитивних и Грамнегативних бактерија

одговорних за резистенцију на тетрациклине, полимиксине, итд.; и активни ефлукс антибиотика одговоран за резистенцију на хинолоне)

- ❖ **Обезбеђивање алтернативног метаболичког пута** (резистенција на сулфонамиде и триметоприм).

Мултипла резистенција- дефинише се као резистенција на три или више класа антибиотика са различитим механизмом деловања.