

ZAPLETENA OKUŽBA SEČIL – PRIMER IZ KLINIČNE PRAKSE

COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION - CLINICAL CASE

AVTOR / AUTHOR:

Polonca Drogenik, mag. farm.,
spec. klin. farm.

*Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: polonca.drogenik@ukc-mb.si

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

POVZETEK

Okužbe sečil so zelo pogoste ter predstavljajo 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 najboljše 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

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 možnost 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 *Candida 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 najpogostejše 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 CO₂ v arterijski krvi več kot 35 mmHg, levkociti več kot 12 x 10⁹/L ali manj kot 4 x 10⁹/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 prejetanja 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 virulentnih 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 pov-

ročiteljev ter mnenj predpisovalcev, pa tudi omejevanje porabe s pomočjo restriktivskih 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 upoštevanom 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).

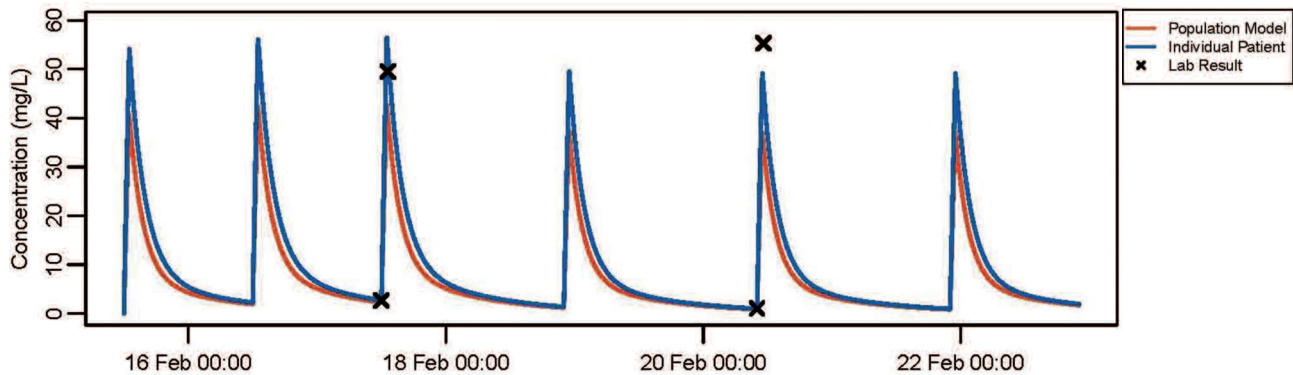
2 OPIS PRIMERA

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, pogovornjiva, 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 10⁹/L, eritrociti 3,22 x 10¹²/L, hemoglobin 113 g/L, trombociti 237 10⁹/L. Biokemijske preiskave: urea: 13,0 mmol/L, kreatinin-E: 148 μmol/L, oGF: 31 mL/min/1,73 m², 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 četrty 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 μ mol/L. S pomočjo Cockcroft-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 amoksisicilin 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 (C_{min}) je znašala 2,7 mg/L (priporočene vrednosti za C_{min} pri odmerjanju s podaljšanim intervalom so manjše od 1 mg/L), po odmerku (C_{max}) 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 C_{min} 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 dosejajo 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 generacija cefalosporinov oz. širokospektralni penicilin skupaj z aminoglikozidom ali brez. Če je bolnik v zadnjih šestih mesecih prejel 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 C_{max} 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 C_{min} in C_{max} . Namen TDM amikacina je učinkovitost in varnost zdravljenja, kar zagotavljamo z dovolj visokimi C_{max} (med 30 - 60 mg/L, odvisno od vrste okužbe) kot indikatorjem učinkovitosti in z dovolj nizkimi C_{min} (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 C_{min} 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: Occurrence, Recurrence, 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 pyelonephritis) 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/28FBDD6AAFE93ACC12579C2003F4FC9?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.

