

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4

OSREDNJA TEMA:
ODGOVORNO ZDRAVLJENJE
Z ANTIBIOTIKI





STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4 | oktober 2026 | letnik 77

ODGOVORNA UREDNICA:
Mojca Kerec Kos

GLAVNA UREDNICA:
Dunja Urbančič

GOSTUJOČI UREDNICI:
Andreja Detiček Mitrovič
Mojca Kerec Kos

UREDNIŠKI ODBOR:

Žiga Jakopin
Maja Jošt
Marjetka Korpar
Mitja Kos
Anja Pišlar
Andrea Setina
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:

Miroslava Abazović
Matejka Cvirn Novak
Sara Kenda
Smiljana Milošev Tuševljak
Janez Mravljak
Helena Pavšar
Aljaž Sočan

NASLOV UREDNIŠTVA /

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska cesta 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri NLB d.d. Ljubljana:
SI56 0201 0001 6686 585.

Prispevki v Farmacevtskem vestniku so odprto dostopni v skladu s licenco CC BY-NC 4.0.



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

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.600 izvodov

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

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

Spoštovane bralke in bralci Farmacevtskega vestnika,

že krepko smo zakorakali v jesen in pred vami je letošnja četrta številka Farmacevtskega vestnika. Posvečena je odgovornemu zdravljenju z antibiotiki, ki poleg učinkovitega zdravljenja okužb vključuje tudi zmanjšanje tveganja za razvoj bakterijske odpornosti. Ta namreč vse bolj ogroža uspešnost zdravljenja bakterijskih okužb.

V preglednih člankih boste najprej spoznali ključne razvojne smeri sodobnih protibakterijskih učinkovin in pristopov, ki bodo pomembno zaznamovali zdravljenje bakterijskih okužb v prihodnjih desetletjih. Ker odpornost mikrobov narašča predvsem zaradi neustrezne uporabe antibiotikov, sledi prispevek o kakovosti njihovega predpisovanja, ki je v Sloveniji večji izziv kot sama poraba. Cilj je preudarnейše predpisovanje in manjša uporaba širokospektralnih antibiotikov.

Odgovorna uporaba zdravil pomeni, da bolnik prejme pravo zdravilo ob pravem času, ga pravilno uporablja in ima od zdravljenja čim večjo korist. Predstavljeni so ukrepi za smotrnejšo uporabo antibiotikov in izzivi, s katerimi se pri tem srečujejo predpisovalci zdravil. Eden od prispevkov obravnava tudi pristope za prekrivanje grenkega okusa zdravil, ki lahko pomembno oteži uporabo antibiotikov, predvsem pri mlajših otrocih.

Predstavljen je tudi koncept zunajbolnišničnega parenteralnega protimikrobnega zdravljenja, ki bolnikom omogoča prejetje intravenskega zdravila zunaj bolnišničnega okolja, pri čemer imajo pomembno vlogo elastomerne črpalke. Tovrstno zdravljenje je mednarodno že uveljavljeno, v Sloveniji pa še ni sistemsko uvedeno.

Sledi prispevek o zdravljenju bakterijskih okužb oči, ki obsegajo širok spekter kliničnih stanj. Nekatera spontano izzvenijo in ne zahtevajo antibiotičnega zdravljenja, pri drugih pa so antibiotiki ključni za preprečevanje resnih zapletov. Poseben izziv predstavlja zdravljenje bakterijskih okužb v nosečnosti in med dojenjem, ko je treba skrbno pretehtati koristi zdravljenja za mater ter morebitna tveganja za plod ali dojenega otroka. Farmacevt ima pomembno vlogo pri prepoznavi stanj, ki zahtevajo zdravniško obravnavo, preverjanju ustreznosti zdravljenja ter svetovanju o varni in racionalni uporabi antibiotikov.

Kratki strokovni članki predstavljajo klinične primere, ki ponazarjajo izzive farmacevta pri izdaji antibiotikov v lekarni, njihovem odmerjanju pri bolnišničnem zdravljenju bolnika z večjo variabilnostjo v farmakokinetiki ter pri svetovanju o uporabi probiotikov bolnikom s kroničnimi boleznimi in prebavnimi težavami, ki se ne pojavljajo med uporabo antibiotikov ali neposredno po njej.

Ker je zdravljenje z antibiotiki zelo pogosto, verjameva, da boste vsebino tokratne številke z zanimanjem prebrali.

dr. Andreja Detiček Mitrovič in prof. dr. Mojca Kerec Kos,
gostujoči urednici



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI / REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 259 Marko Anderluh
Prihodnost zdravljenja bakterijskih okužb
The future of bacterial infections treatment
- 271 Anita Strmljan, Jurij Fürst
Analiza porabe antibiotikov v Sloveniji in kazalniki kakovostnega predpisovanja
Analysis of antibiotic use in Slovenia and quality indicators of prescribing
- 281 Tatjana Lejko Zupanc
Izzivi pri predpisovanju antibiotikov
Challenges in prescribing antibiotics
- 289 Teja Brajnik
Antibiotiki, joj, kako so grenki!
Antibiotics, oh, how bitter they are!
- 295 Urška Purnat Brezovnik
Uporaba elastomernih črpalk pri zunajbolnišničnem parenteralnem protimikrobnem zdravljenju
The use of elastomeric pumps in outpatient parenteral antimicrobial therapy
- 302 Živa Štular
Zdravljenje bakterijskih okužb oči
Treatment of bacterial eye infections
- 311 Urška Lučev
Zdravljenje bakterijskih okužb v nosečnosti in med dojenjem
Treatment of bacterial infections during pregnancy and lactation

KRATKI STROKOVNI ČLANKI – PRIMERI IZ KLINIČNE PRAKSE / SHORT PROFESSIONAL ARTICLES – CLINICAL CASES

- 321 Neža Pišek
Izzivi farmacevtskega svetovanja ob izdaji antibiotikov v lekarni
Challenges of medication counselling during antibiotic dispensing in a community pharmacy
- 327 Tanja Tomšič
Izzivi pri odmerjanju antibiotikov skozi oči bolnišničnega farmacevta
Challenges in antimicrobial dosing through the eyes of a hospital pharmacist
- 334 Maša Mlakar, Andreja Detiček Mitrović
Izzivi pri svetovanju probiotikov za lajšanje prebavnih težav po uporabi antibiotikov
Challenges in patient counselling of probiotics in the management of gastrointestinal symptoms after antibiotic use

DRUŠTVENE VESTI

PRIHODNOST ZDRAVLJENJA BAKTERIJSKIH OKUŽB

THE FUTURE OF BACTERIAL INFECTIONS TREATMENT

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Marko Anderluh, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marko.anderluh@ffa.uni-lj.si



1 UVOD

Protibakterijske učinkovine sodijo med najpomembnejša odkritja moderne medicine. Njihova uvedba je korenito spremenila zdravljenje bakterijskih okužb, omogočila razvoj sodobne kirurgije, transplantacijske medicine, intenzivne terapije in onkološkega zdravljenja ter bistveno podaljšala pričakovano življenjsko dobo prebivalstva (1). Kljub temu uspehu njihova učinkovitost zaradi vse hitrejšega razvoja protimikrobne odpornosti postaja vse bolj ogrožena. Svetovna zdravstvena organizacija (angl. *World Health Orga-*

POVZETEK

Naraščajoča bakterijska odpornost predstavlja eno največjih groženj sodobni medicini in pomembno ogroža uspešnost zdravljenja bakterijskih okužb. Čeprav je bilo po letu 2010 odobrenih več novih protibakterijskih zdravil, večina predstavlja optimizacijo že uveljavljenih kemijskih razredov ali kombinacijo obstoječih protibakterijskih učinkovin z zaviralci mehanizmov odpornosti. Popolnoma novi mehanizmi delovanja ostajajo redki, razvoj novih učinkovin pa zaostaja za hitrostjo širjenja odpornosti bakterij na uveljavljene protibakterijske učinkovine. Hkrati se raziskave vse bolj usmerjajo v alternativne terapevtske pristope ali načine odkrivanja učinkovin, kot so umetna inteligenca pri odkrivanju učinkovin, bakteriofagna terapija, protivirulenčna zdravila, monoklonska protitelesa, antiadhezivna terapija, zaviranje bakterijskih izlivnih črpalk, mikrobiomsko usmerjeno zdravljenje, nanotehnologija in kombinirane terapije. Namen preglednega članka je predstaviti ključne razvojne smeri sodobnih protibakterijskih učinkovin in pristopov, oceniti njihove prednosti in omejitve ter osvetliti prihodnje trende, ki bodo pomembno vplivali na zdravljenje bakterijskih okužb v naslednjih desetletjih.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, bakterijska odpornost, β -laktamaze, gramnegativne bakterije, protibakterijske učinkovine, razvoj zdravil

ABSTRACT

The growing bacterial resistance represents one of the greatest threats to modern medicine and significantly compromises the success of bacterial infections treatment. Although several new antibacterial drugs have been approved since 2010, most represent optimization of already established chemical classes or combinations of existing antibacterial agents with inhibitors of resistance mechanisms. Completely new mechanisms of action remain rare, and the development of new agents lags behind the rate of spread of bacterial resistance. Research is increasingly focused on alternative therapeutic approaches or methods of drug discovery, such as artificial intelligence in drug discovery, bacteriophage therapy, antivirulence drugs, monoclonal antibodies,



antiadhesive therapy, inhibition of bacterial efflux pumps, microbiome-targeted therapy, nanotechnology and combination therapies. The purpose of this review article is to present the key development directions of modern antibacterial agents and approaches, assess their advantages and limitations, and shed light on future trends that will significantly impact the future treatment of bacterial infections.

KEY WORDS:

antibiotics, bacterial resistance, β -lactamases, Gram-negative bacteria, antibacterial agents, drug development

nisation, WHO) uvršča protimikrobno odpornost med največje javnozdravstvene grožnje 21. stoletja. Ocenjujejo, da je bilo leta 2019 z bakterijsko odpornostjo neposredno povezanih približno 1,27 milijona smrti, odpornost pa je pomembno prispevala k skoraj petim milijonom smrti po svetu (2). Poseben izziv za zdravljenje predstavljajo bakterije skupine ESKAPE, med katere uvrščamo *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* in predstavnike rodu *Enterobacter*. Te bakterije predstavljajo pogoste povzročitelje bolnišničnih okužb, zdravljenje okužb, ki jih povzročajo, pa je težavno zaradi številnih mehanizmov odpornosti, ki jih te bakterije razvijajo (3). Zato jih WHO uvršča med prednostne patogene, za katere je razvoj novih protibakterijskih zdravil najnujnejši (4).

Paradoks sodobnega razvoja protibakterijskih učinkovin je, da se je napredek molekularne biologije, z računalniki podprtega načrtovanja zdravilnih učinkovin in sintezne kemije močno pospešil, število novih razredov protibakterijskih učinkovin pa ostaja razmeroma skromno. Večina protibakterijskih učinkovin, odobrenih po letu 2010, temelji na izboljšavah že znanih farmakoloških razredov, medtem ko popolnoma novi mehanizmi delovanja ostajajo redki (5, 6). Razlogov za to je več in jih navajamo v nadaljevanju. Po drugi strani razvoj novih protibakterijskih učinkovin spremljajo pomembni ekonomski in regulatorni izzivi. Protibakterijske učinkovine se praviloma uporabljajo le kratek čas, zaradi načel odgovorne uporabe pa se nova zdravila namenoma uvajajo zadržano, kar zmanjšuje njihovo tržno vrednost in omejuje vlaganja farmacevtske industrije v tovrstne raziskave (7–9). V zadnjem desetletju se je zato področje razvoja zdravljenja bakterijskih okužb začelo pomembno spremenjati. Poleg razvoja novih protibakterijskih učinkovin se vse več pozornosti namenja alternativnim pristopom, kot so izboljšanje prehajanja protibakterijskih učinkovin v bakterijsko

celico, zaviranje mehanizmov odpornosti, odkrivanje novih bakterijskih tarč ter razvoj terapevtskih strategij, ki bakterij ne uničujejo neposredno (5, 6, 10).

Namen tega preglednega članka je ravno predstaviti te sodobne razvojne smeri protibakterijskih učinkovin in zdravil. Kratek pregled protibakterijskih učinkovin, odobrenih po letu 2010, služi kot izhodišče za razumevanje sodobnih raziskovalnih strategij. Osrednji poudarek članka je namenjen prihodnjim terapevtskim pristopom, ki bodo verjetno pomembno oblikovali zdravljenje bakterijskih okužb v prihodnjih desetletjih.

2 RAZVOJ PROTIBAKTERIJSKIH UČINKOVIN PO LETU 2010 – KAJ SMO DEJANSKO PRIDOBILI?

Med letoma 2010 in 2025 sta Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (FDA) ter Evropska agencija za zdravila (EMA) odobrili več kot dvajset novih protibakterijskih učinkovin oziroma njihovih kombinacij z zaviralci β -laktamaz (preglednica 1) (5, 10, 11). Prvi val novih odobritev je med letoma 2010 in 2015 zajemal predvsem izboljšane predstavnike že znanih razredov protibakterijskih učinkovin, kot so ceftarolin, dalbavancin, oritavancin, tedizolid in fidaxomicin (11). Čeprav so te učinkovine razširile terapevtske možnosti pri zdravljenju okužb z odpornimi grampozitivnimi bakterijami in okužb s *C. difficile*, njihovi mehanizmi delovanja večinoma niso predstavljali pomembnega konceptualnega premika glede na starejše predstavnike istih skupin. Naslednje obdobje razvoja je zaznamovalo uvajanje

KLJUČNA SPOROČILA

- Po letu 2010 je bilo razvitih več pomembnih protibakterijskih učinkovin, a približno 80 % novih učinkovin temelji na optimizaciji že znanih učinkovin; število učinkovin z novimi mehanizmi delovanja ostaja še vedno zelo omejeno.
- Razvoj se je v zadnjih letih usmeril v iskanje novih strategij za premagovanje odpornosti bakterij, izboljšanje prehajanja protibakterijskih učinkovin do tarč ter odkrivanje novih bakterijskih tarč.
- Že uveljavljene in bodoče strategije protibakterijske terapije presegajo paradigme klasičnih protibakterijskih učinkovin.

novih kombinacij β -laktamskih antibiotikov z zaviralci β -laktamaz, kot so ceftazidim/avibaktam, ceftolozan/tazobaktam, meropenem/vaborbaktam ter pozneje imipenem/cilastatin/relebaktam (12–16). Namen teh kom-

binacij je bil ponovno vzpostaviti učinkovitost obstoječih β -laktamov proti bakterijam, ki izražajo β -laktamaze ali karbapenemaze. Inovativnost tega pristopa se kaže predvsem v novih kemotipih zaviralcev β -laktamaz: avibaktam,

Preglednica 1: Protibakterijske učinkovine odobrene po letu 2010 (5, 6, 10–24).

Table 1: Antibacterial agents approved after 2010 (5, 6, 10–24).

Učinkovina	Razred	Primarna tarča	Glavne indikacije	Nov farmakološki razred
Ceftarolin	cefalosporin	penicilin-vezavni protein 2	MRSA, CAP	ne
Fidaksomicin	makrolid	RNA-polimeraza	Okužbe s <i>C. difficile</i>	delno
Bedakvilin	diarilkinolin	ATP-sintaza	TB	da
Dalbavancin	lipoglikopeptid	celična stena	ABSSSI	ne
Oritavancin	lipoglikopeptid	celična stena	ABSSSI	ne
Tedizolid	oksazolidinon	podenota ribosoma 50S	ABSSSI	ne
Ceftolozan/tazobaktam	cefalosporin + zaviralec β -laktamaz	celična stena	MDR Gram–	ne
Ceftazidim/avibaktam	cefalosporin + zaviralec β -laktamaz	celična stena	CRE	ne
Meropenem/vaborbaktam	karbapenem + zaviralec β -laktamaz	celična stena	CRE	ne
Imipenem/cilastatin/relebaktam	karbapenem + cilastatin + zaviralec β -laktamaz	celična stena	MDR Gram–	ne
Eravaciklin	tetraciklin/fluorociklin	podenota ribosoma 30S	zapletene abdominalne okužbe	ne
Omadaciklin	tetraciklin/aminometilciklin	podenota ribosoma 30S	CAP, ABSSSI	ne
Sareciklin	tetraciklin	podenota ribosoma 30S	akne	ne
Plazomicin	aminoglikozid	podenota ribosoma 30S	cUTI	ne
Cefiderokol	sideroforni cefalosporin	celična stena	MDR Gram–	da
Lefamulin	pleuromutilin	podenota ribosoma 50S	CAP	delno
Delafloksacin	fluorokinolon	DNA-giraza	ABSSSI	ne
Pretomanid	nitroimidazol	več tarč	MDR-TB	delno
Gepotidacin	trizaacenafitilen	DNA-giraza	gonoreja, UTI	da
Zoliflodacin	spiropirimidintrion	GyrB	gonoreja	da

Okrajšave: ABSSSI – akutne bakterijske okužbe kože in mehkih tkiv; CAP – zunajbolnišnična pljučnica; CRE – proti karbapenemu odporne enterobakterije; cUTI – zapletene okužbe sečil; Gram– – okužbe z gramnegativnimi bakterijami; GyrB – podenota B DNA-giraze; MDR – večkratno odporna; TB – tuberkuloza, UTI – okužbe sečil.

durlobaktam, relebaktam in vaborbaktam imajo za razliko od tazobaktama in starejših zaviralcev β -laktamaz popolnoma odstranjeno β -laktamsko strukturo (slika 1).

Pomemben napredek predstavljajo novi predstavniki tetraciklinov, kot so eravaciklin, omadaciklin in sareciklin, ter aminoglikozid plazomicin, ki so bili zasnovani z namenom premagovanja najpogostejših mehanizmov odpornosti proti starejšim predstavnikom teh skupin protibakterijskih učinkovin (17, 18). Med resnično inovativnimi učinkovinami izstopata predvsem cefiderokol, prvi sideroforni cefalosporin, ki za vstop v bakterijsko celico izkorišča transportne sisteme za železo (19), in bedakvilin, ki deluje na ATP-sintazo *M. tuberculosis* ter ima nov mehanizem delovanja protituberkuloznih zdravil po več kot štirih desetletjih (20). Kot učinkovino z novim mehanizmom delovanja velja omeniti še gepotidacin, prvega predstavnika razreda novih zaviralcev bakterijskih topoizomeraz (angl. *novel bacterial topoisomerase inhibitor*, NBTI), ki deluje kot zaviralec bakterijske DNA-giraze in topoizomeraze IV, a z vezavo na drugo vezavno mesto kot fluorokinoloni (21, 22). Zaradi tega ohranja aktivnost tudi proti številnim bakterijskim sevom, odpornim proti kinolonom. Indiciran je za zdravljenje nezapletene okužbe sečil in nezapletene urogenitalne gonoreje. Zoliflodacin je ravno tako zaviralec bakterijske DNA-giraze, a jo zavira preko vezave na ATP-azno podenoto DNA-giraze (GyrB), zaradi česar ima popolnoma nov mehanizem delovanja in je odobren za zdravljenje nezapletene gonoreje, povzročene z večkratno odpornimi sevi *N. gonorrhoeae* (23). Obe učinkovini predstavljata pomemben korak pri razvoju učinkovin z novimi mehanizmi delovanja (navkljub enaki tarči, kot jo imajo kinoloni), čeprav je njuna terapevtska uporaba trenutno omejena na specifične indikacije.

Pregled protibakterijskih učinkovin odobrenih po letu 2010 razkrije, da resnično novi mehanizmi delovanja ostajajo redki, razvojna dejavnost pa se je usmerila predvsem v premagovanje posameznih mehanizmov odpornosti in izboljšanje farmakokinetičnih lastnosti obstoječih učinkovin (5, 6, 24).

3 KAKO DANES RAZVIJAMO NOVE PROTIBAKTERIJSKE UČINKOVINE?

Razvoj vedno novih nizkomolekularnih protibakterijskih učinkovin z novimi mehanizmi delovanja bi nam sicer omogočal konstantno prednost v boju zoper bakterijsko odpornost, a ta razvoj žal zaostaja za razvojem bakterijske

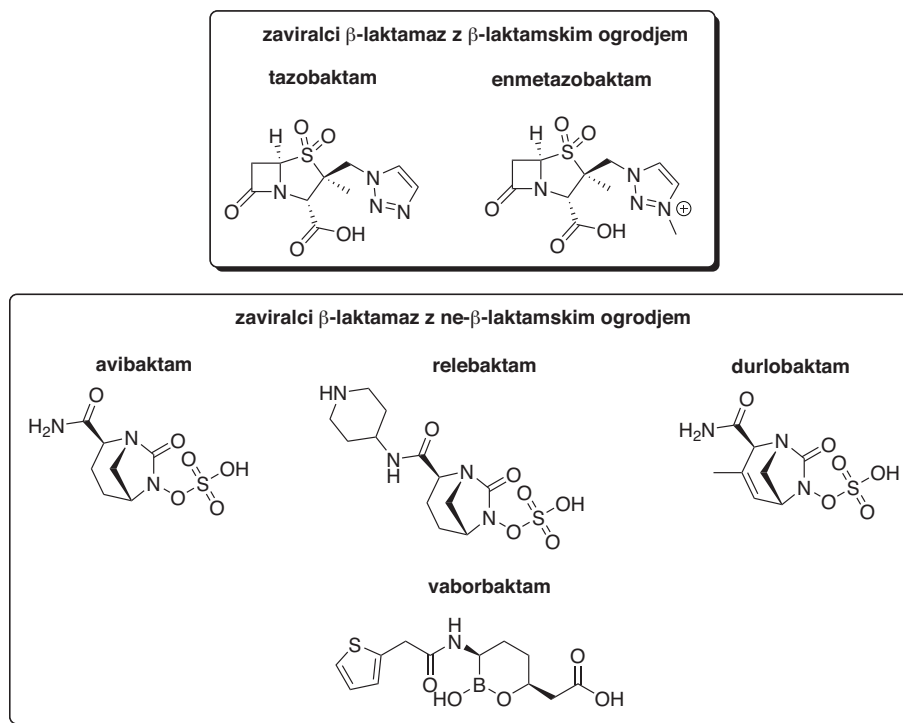
odpornosti. Zato se sodobni razvoj večinoma nizkomolekularnih protibakterijskih učinkovin vse bolj osredotoča na premagovanje ključnih mehanizmov bakterijske odpornosti. Med najpomembnejše raziskovalne smeri sodijo razvoj novih zaviralcev β -laktamaz, izboljšanje prehoda učinkovin skozi zunanjo membrano gramnegativnih bakterij, odkrivanje novih bakterijskih tarč, razvoj protimikrobnih peptidov, antiadhezivna terapija in zaviranje bakterijskih izlivnih črpalk (preglednica 2). Večina učinkovin, ki so danes v kliničnih preskušanjih, sledi eni od teh strategij (5, 6, 24, 25).

3.1 ZAVIRANJE β -LAKTAMAZ

β -laktamski antibiotiki ostajajo najpogostejše uporabljena skupina protibakterijskih učinkovin, vendar njihovo učinkovitost vse bolj omejuje nastanek bakterijskih β -laktamaz. Klasični zaviralci, kot sta klavulanska kislina in tazobaktam, niso učinkoviti proti številnim sodobnim encimom, zlasti karbapenemazam razredov A, C in D (karbapenemaze razredov A, C in D so serinske karbapenemaze, karbapenemaze razreda B pa so metalokarbapenemaze). Zato je bilo v zadnjem desetletju razvitih več novih zaviralcev β -laktamaz z razširjenim spektrom delovanja (preglednica 2). Avibaktam je prvi ne- β -laktamski zaviralec diazabiciklooktanskega tipa in učinkovito zavira številne β -laktamaze razredov A, C ter nekatere razreda D. V kombinaciji s cef-tazidimom predstavlja eno najpomembnejših terapevtskih možnosti pri okužbah z na karbapeneme odpornimi enterobakterijami. Podobno delujeta relebaktam in enmetazobaktam, medtem ko vaborbaktam kot boronski zaviralec učinkovito zavira predvsem serinske karbapenemaze razreda A (12–16). Poseben napredek predstavlja durlobaktam (ETX2514), ki je bil razvit posebej za zdravljenje okužb z večkratno odporno *A. baumannii* (25). V kombinaciji s sulbaktamom je pokazal pomembno klinično učinkovitost in predstavlja enega najobetavnejših novih pristopov proti temu patogenu (26).

3.2 PREMAGOVANJE ZUNANJE MEMBRANE GRAMNEGATIVNIH BAKTERIJ

Zunanja membrana gramnegativnih bakterij predstavlja eno najpomembnejših naravnih zaščit pred protibakterijskimi učinkovinami. Številne učinkovine svojih tarč sploh ne dosežejo v zadostnih koncentracijah, dodatno pa njihovo kopičenje zmanjšujejo bakterijske izlivne črpalke (27). Najpomembnejši primer uspešnega premagovanja te ovire je že



Slika 1: Strukturne formule novih zaviralcev β -laktamaz (12–16).

Figure 1: Structural formulas of new β -lactamase inhibitors (12–16).

omenjena učinkovina cefiderokol, prvi sideroforni cefalosporin (19). Molekula vsebuje sideroforno skupino, ki veže železo in izkorišča bakterijske prenašalne sisteme za njegov aktivni privzem. Ta t. i. "trojanski konj" omogoča učinkovitejši prehod učinkovine skozi zunanjo membrano tudi pri bakterijah z zmanjšano prepustnostjo porinov (29). Podobno strategijo uporabljajo tudi številni kandidati v zgodnjih fazah razvoja. Med njimi je SPR741, derivat polimiksina brez pomembnega neposrednega protibakterijskega delovanja, ki poveča prepustnost zunanje membrane in omogoča boljši vstop drugih učinkovin. Čeprav je razvoj še v klinični fazi, ta pristop predstavlja pomembno smer bodočih raziskav (30).

3.3 ISKANJE NOVIH BAKTERIJSKIH TARČ

Poleg izboljšanja dostopa protibakterijskih učinkovin do bakterijske celice ali podaljšanja njihove razpolovne dobe (z zaviralci β -laktamaz) raziskovalci intenzivno iščejo nove tarče. Nedavno objavljen pregled protibakterijskih učinkovin v različnih fazah kliničnih preskušanj razkrije, da je v razvoju nekaj učinkovin, ki delujejo na čisto nove tarče (31). Naju-

spešnejši primer takšne učinkovine predstavlja že omenjen bedakvilin, ki selektivno zavira ATP-sintazo *M. tuberculosis* in je pomembno izboljšal zdravljenje večkratno odporne tuberkuloze (20). Obetaven kandidat med učinkovinami z novimi tarčami je murepavadin, ciklični peptidomimetik in prvi selektivni zaviralec membranskega prenašalca LptD bakterije *P. aeruginosa* (32). Čeprav je bil njegov razvoj sistemske farmacevtske oblike zaradi nefrotoksičnosti ustavljen, predvidevajo, da se je mogoče izogniti tej toksičnosti z ustreznimi strukturnimi spremembami učinkovine. Afabycin je zaviralec stafilokokne enoil-acil transportne proteinske reduktaze FabI, encima, ki omejuje hitrost v zadnji fazi biosinteze maščobnih kislin *S. aureus* (33). Afabycin razvijajo za bolnike z okužbo kosti ali sklepov, ki jo povzročajo izključno *Staphylococcus spp* in je zato ozkospektralen. Filamentni temperaturno občutljivi mutant Z (FtsZ) je esencialni protein za bakterijsko delitev celic in je potreben za nastanek septuma in kasnejšo delitev celic (34). TXA-709 (predzdravilo spojine TXA-7070) je zaviralec FtsZ v 1. fazi kliničnih preskušanj (35). Zaradi svojega posebnega kemijskega razreda, tarče in načina delovanja, se izogne navzkrižni odpornosti z drugimi protibakterijskimi učinkovinami. RG6319 je zaviralec encima

LepB (signalna peptidaza tipa 1) in ima protibakterijsko delovanje proti gramnegativnim bakterijam, kot je *Escherichia coli* (36). Omeniti velja, da signalne peptidaze tipa I grampozitivnih bakterij, kot je SpsB iz *S. aureus*, opravljajo podobno funkcijo in pričakuje se, da bodo nanje vplivali zaviralci LepB. Napredni klinični razvoj poteka tudi za učinkovine proti encimu DprE1, ki sodeluje pri sintezi celične stene mikobakterij. Med najobetavnejšimi predstavniki so BTZ043, OPC-167832 in TBA7371, ki so trenutno v kliničnih preskušanjih za zdravljenje tuberkuloze (37). Omeniti velja, da je veliko večje število kandidatov za zdravilne učinkovine z novimi tarčami v različnih predkliničnih fazah razvoja in ta pogosto poteka v akademskih ustanovah.

3.4 PROTIMIKROBNI PEPTIDI

Protimikrobni peptidi predstavljajo pomemben del prirojenega imunskega sistema številnih organizmov in zaradi hitrega porušena bakterijske membrane le redko povzročajo razvoj odpornosti (38). Poleg neposrednega poškodovanja membrane lahko nekateri peptidi zavirajo znotrajcelične tarče ali uravnavajo imunski odziv gostitelja, kar zmanjšuje verjetnost pojava odpornosti in jim omogoča širok spekter delovanja proti večkratno odpornim bakterijam. Zaradi teh lastnosti predstavljajo eno obetavnejših skupin netradicionalnih protimikrobnih učinkovin. V kliničnih preskušanjih najbolj razviti predstavniki so brilacidin, omiganan, iseganan in MX-594AN (39). Brilacidin je sintetični mimetik človeških defenzinov (endogeni pozitivno nabiti peptidi, ki v telesu delujejo kot naravni antibiotiki) in je v kliničnih raziskavah pokazal obetavne rezultate pri zdravljenju akutnih bakterijskih okužb kože in mehkih tkiv. Velika težava protimikrobnih peptidov je njihova neobstojnost na proteaze in zato kratka razpolovna doba. Omiganan in iseganan sta bila razvita predvsem za lokalno uporabo, kjer je izpostavljenost sistemski razgradnji manjša. Kljub številnim prednostim razvoj peptidnih protibakterijskih učinkovin še vedno omejujejo njihova občutljivost za proteolitično razgradnjo, kratka razpolovna doba, potencialna toksičnost za gostiteljske celice, vezava na serumske proteine ter zahtevna in draga proizvodnja (40).

3.5 ANTIADHEZIVNA TERAPIJA

Za razliko od klasičnih protibakterijskih učinkovin, ki zavirajo rast bakterij ali jih uničujejo, antiadhezivne učinkovine preprečujejo začetni korak okužbe – pritrditev bakterij na površino gostiteljskih celic (41). Brez uspešne adhezije bak-

terije ne morejo učinkovito kolonizirati tkiva, tvoriti biofilmov ali vdreti v gostiteljske celice, zato jih organizem lažje odstrani z naravnimi obrambnimi mehanizmi. Takšna terapija ne povzroča neposrednega selekcijskega pritiska na preživetje bakterij, poleg tega pa praviloma manj vpliva na normalno mikrobioto, saj je usmerjen proti specifičnim virulentnim dejavnikom posameznih patogenov. Najnaprednejši predstavnik te skupine je GSK3882347, peroralno učinkovit antagonist bakterijskega lektina FimH za zdravljenje nezapletenih okužb sečil, ki jih povzroča uropatogena *E. coli* (42). FimH je lektin na vrhu bakterijskih pilusov tipa 1, ki prepoznava manozilirane glikoproteine na površini urotelijskih celic in omogoča trdno pritrditev bakterij na epitelij mehurja. Ta interakcija predstavlja ključni začetni korak pri kolonizaciji sečil ter kasnejšem vdoru bakterij v epiteljske celice, kjer lahko nastanejo znotrajcelični bakterijski rezervoarji, odgovorni za ponavljajoče se okužbe. GSK3882347 z visoko afiniteto tekmuje za vezavno mesto na FimH in prepreči vezavo bakterije na uroepitelij, kar omogoči njeno odstranitev z urinom brez neposrednega baktericidnega delovanja.

3.6 ZAVIRANJE BAKTERIJSKIH IZLIVNIH ČRPALK

Bakterijske izlivne črpalke (angl. *efflux pumps*) predstavljajo enega najpomembnejših mehanizmov bakterijske odpornosti, saj aktivno izločajo protibakterijske učinkovine iz bakterijske celice in tako znižujejo njihovo znotrajcelično koncentracijo pod terapevtski prag. Posebej pomembne so pri gramnegativnih bakterijah, kjer sistemi iz družine RND (angl. *Resistance-Nodulation-Division*), kot so AcrAB-TolC pri *E. coli* in MexAB-OprM pri *P. aeruginosa*, prispevajo k večkratni odpornosti proti protibakterijskim učinkovinam (43). Zaradi njihove ključne vloge pri nastanku večkratne odpornosti predstavljajo izlivne črpalke privlačno tarčo za razvoj adjuvantnih učinkovin, ki bi ponovno vzpostavile občutljivost bakterij na že obstoječe protibakterijske učinkovine. Med najbolj raziskanimi eksperimentalnimi spojinami so fenilalanin-arginin β -naftilamid (PA β N), D13-9001 (ali ABI-PP, ki selektivno zavira sistem MexAB-OprM pri *P. aeruginosa*), ter novejši derivati piridopirimidinov, kinolinov in arilpiperazinov (44). Čeprav so številne spojine v predkliničnih raziskavah pokazale izrazito povečanje učinkovitosti fluorokinolonov, tetraciklinov, β -laktamov in zaviralcev DNA-giraze, njihov razvoj pogosto omejujejo toksičnost, nezadostna selektivnost, neugodne farmakokinetične lastnosti in možnost zaviranja človeških membranskih prenašalcev (43, 44).

Preglednica 2: Sodobne strategije razvoja novih protibakterijskih učinkovin (5, 6, 10–44).

Table 2: Modern strategies for the development of new antibacterial agents (5, 6, 10–44).

Razvojna strategija	Mehanizem delovanja	Primeri učinkovin	Stopnja razvoja
Zaviranje β -laktamaz	obnovitev učinkovitosti β -laktamskih antibiotikov z zaviranjem encimov, ki hidrolizirajo β -laktamski obroč	avibaktam, relebaktam, vaborbaktam, enmetazobaktam, durlobaktam (ETX2514)	omenjene so odobrene učinkovine; taniborbaktam in kseruborbaktam v poznih kliničnih preskušanjih
Izboljšanje prehoda skozi zunanjo membrano gramnegativnih bakterij	premagovanje zmanjšane prepustnosti porinov in aktivnega iznosa učinkovin	cefiderokol (sideroforni cefalosporin), SPR741	cefiderokol odobren; SPR741 v kliničnih preskušanjih
Iskanje novih bakterijskih tarč	razvoj protibakterijskih učinkovin z novimi mehanizmi delovanja	bedakvilin (ATP-sintaza), murepavadin (LptD), afabacin (FabI), TXA-709 (FtsZ), BTZ043, OPC-167832, TBA7371 (DprE1)	bedakvilin, gepotidacin in zoliflodacin odobreni; ostale učinkovine večinoma faza II–III
Razvoj protimikrobnih peptidov	neposredna destabilizacija bakterijske membrane ali imunomodulacija	brilacidin, omiganan, iseganan, MX-594AN	večinoma faza II–III
Antiadhezijska terapija	antagonizem na FimH, prepreči vezavo <i>E. coli</i> na urotelij	GSK3882347	faza I
Zaviranje bakterijskih izlivnih črpalk	neposredna vezava na črpalko - tekmovanje s substratom, motenje energijskega gradienta, destabilizacija sestavljanja kompleksa	fenilalanin-arginin β -naftilamid (PA β N), D13-9001	niso še v fazah kliničnih preskušanj

4 PROTIBAKTERIJSKE UČINKOVINE IN PRISTOPI PRIHODNOSTI

Hitro naraščanje bakterijske odpornosti je pokazalo, da zgolj klasični razvoj novih protibakterijskih učinkovin ne bo zadostoval za dolgoročno obvladovanje bakterijskih okužb. Raziskave se zato vse bolj usmerjajo v alternativne terapevtske pristope, katerih cilj ni nujno neposredno uničenje bakterije, temveč povečanje učinkovitosti gostiteljevega imunskega odziva, zmanjšanje bakterijske virulence, izboljšanje dostave zdravil ali uporaba novih tehnologij za odkrivanje protimikrobnih učinkovin, ki lahko vodi do popolnoma novih kemotipov (45–47). Takšne strategije imajo več potencialnih prednosti. Ker bakterije niso neposredno izpo-

stavljene močnemu selekcijskemu pritisku, naj bi bil razvoj odpornosti počasnejši kot pri klasičnih protibakterijskih učinkovinah. Poleg tega številni novi pristopi omogočajo bolj selektivno zdravljenje, ki manj poruši fiziološki mikrobiom in zmanjša pojav neželenih učinkov (45–47).

4.1 UMETNA INTELIGENCA SPREMINJA RAZVOJ PROTIBAKTERIJSKIH UČINKOVIN

Ena največjih sprememb na področju razvoja zdravil v zadnjih letih je uporaba umetne inteligence. Tradicionalno odkrivanje učinkovin je dolgotrajen in drag postopek z nizko verjetnostjo uspeha. Algoritmi strojnega učenja danes omogočajo analizo milijonov molekul in napovedovanje njihove protibakterijske



aktivnosti še pred sintezo. Prelomnico je predstavljalo odkritje halicina, prve protibakterijske učinkovine, identificirane z uporabo globokega učenja (48). Model je med več kot sto milijoni spojin prepoznal molekulo z izrazito učinkovitostjo proti številnim večkratno odpornim bakterijam, čeprav njena kemijska zgradba ni bila podobna nobeni znani protibakterijski učinkovini. Kmalu zatem je bil z uporabo podobnih metod odkrit še abaucin, selektivna protibakterijska učinkovina proti *A. baumannii*, enemu najbolj problematičnih predstavnikov skupine ESKAPE (49). Vloga umetne inteligence danes presega zgolj iskanje novih molekul. Sodobni generativni modeli omogočajo načrtovanje kemijskih struktur z vnaprej določenimi lastnostmi, kot so boljša prepustnost skozi zunanjo membrano gramnegativnih bakterij, manjša toksičnost ali manjša verjetnost razvoja odpornosti. V kombinaciji s strukturnimi modeli proteinov, kot je AlphaFold, lahko umetna inteligenca bistveno pospeši odkrivanje novih bakterijskih tarč in optimizacijo učinkovin (48, 49).

4.2 BAKTERIOFAGI – PONOVI VZPON STARE IDEJE

Bakteriofagi so virusi, ki selektivno okužijo bakterijske celice. Čeprav so bili odkriti že v začetku 20. stoletja, je njihovo uporabo skoraj povsem izpodrinila antibiotična terapija. Zaradi vse večje odpornosti bakterij pa se zanimanje za bakteriofagno terapijo ponovno hitro povečuje (27). Njihova največja prednost je izjemna specifičnost. Posamezen bakteriofag praviloma okuži le eno ali nekaj sorodnih bakterijskih vrst, zato bistveno manj vpliva na normalni mikrobiom kot širokospektralne protibakterijske učinkovine. Poleg tega se bakteriofagi razmnožujejo na mestu okužbe, dokler so prisotne občutljive bakterije, kar predstavlja pomembno razliko od klasičnih zdravil (50). Klinično zanimanje je dodatno spodbudil primer uspešnega zdravljenja razsejane okužbe z večkratno odpornim sevom *M. abscessus* z gensko spremenjenimi bakteriofagi, objavljen leta 2019 (51). Čeprav je bakteriofagna terapija še vedno povezana z regulatornimi, proizvodnimi in imunološkimi izzivi, številna klinična preskušanja nakazujejo, da bo v prihodnosti pomembna dopolnitev antibiotičnega zdravljenja, predvsem pri okužbah z večkratno odpornimi bakterijami. Posebej obetaven razvoj predstavljajo CRISPR-fagi, pri katerih bakteriofagi dostavljajo sistem CRISPR-Cas neposredno v bakterijsko celico. Takšni sistemi omogočajo selektivno odstranjevanje genov za odpornost ali celo specifično uničenje posameznih bakterijskih sevov, ne da bi pri tem prizadeli preostali mikrobiom (27).

4.3 PROTIVIRULENČNE UČINKOVINE

Klasične protibakterijske učinkovine bakterije ubijejo ali zavrejo njihovo rast, kar ustvarja močan selekcijski pritisk na razvoj odpornosti. Protivirulenčne učinkovine sledijo drugačnemu konceptu – bakterij ne uničijo neposredno, temveč zmanjšajo njihovo sposobnost povzročanja bolezni (52). Tarče takšnih učinkovin vključujejo sisteme za znanje kvoruma (angl. *quorum sensing*), tvorbo biofilmov, sekrecijske sisteme tipa III in VI, adhezijske molekule (omenjeno v prejšnjem poglavju in v preglednici 2) ter bakterijske toksine. Ker bakterija ostane živa, naj bi bil selekcijski pritisk za razvoj odpornosti bistveno manjši kot pri klasičnih protibakterijskih učinkovinah (53). Čeprav večina protivirulenčnih učinkovin še ni dosegla poznih faz kliničnega razvoja, številne raziskave potrjujejo njihovo učinkovitost v eksperimentalnih modelih okužb. Posebej intenzivno se raziskujejo zaviralci zaznavanja kvoruma pri okužbah s *P. aeruginosa*, kjer pomembno zmanjšajo tvorbo biofilmov in povečajo občutljivost bakterij na protibakterijske učinkovine (53).

4.4 MONOKLONSKA PROTITELESA

Monoklonska protitelesa predstavljajo dobro uveljavljeno terapevtsko skupino pri zdravljenju raka in avtoimunskih bolezni, njihova uporaba pri bakterijskih okužbah pa je še razmeroma omejena. Namesto neposrednega delovanja na bakterijsko celico so usmerjena predvsem proti bakterijskim toksinom, adhezijskim molekulam ali drugim dejavnikom virulence (27). Prvo uspešno protibakterijsko monoklonsko protitelo je bezlotoksumab, namenjen preprečevanju ponovitve okužbe z bakterijo *C. difficile*. Protitelo nevtralizira toksin B in pomembno zmanjša tveganje za ponovitev bolezni pri bolnikih z visokim tveganjem (54). Danes potekajo raziskave številnih novih monoklonskih protiteles proti toksinom *S. aureus*, *P. aeruginosa* in drugih pomembnih bolnišničnih povzročiteljev (27). Njihova največja prednost je visoka selektivnost in možnost uporabe pri bolnikih z največjim tveganjem za hude okužbe.

4.5 MIKROBIOMSKO USMERJENO ZDRAVLJENJE

Razvoj sekvenciranja naslednje generacije je pokazal, da protibakterijske učinkovine pomembno vplivajo na sestavo človeškega mikrobioma. Širokospektralne protibakterijske učinkovine lahko povzročijo dolgotrajno disbiozo, ki po-

večuje tveganje za ponovne okužbe, kolonizacijo z odpornimi bakterijami in druge neželene posledice. Zato se vse več raziskav usmerja v razvoj ozkospektralnih protibakterijskih učinkovin, ki ciljajo le izbrane povzročitelje okužb. Eden prvih uspešnih primerov je fidaksomicin, ki zaradi selektivnega delovanja proti *C. difficile* bistveno manj poruši črevesni mikrobiom kot vankomicin ter zmanjša pogostost ponovitve okužbe (55). Mikrobiomsko usmerjeno zdravljenje vključuje tudi razvoj živih bioterpentikov, presaditev fekalne mikrobiote ter uporabo probiotikov in prebiotikov kot dopolnilnih pristopov pri preprečevanju okužb (56). Čeprav so številni pristopi še v razvoju, postaja ohranjanje mikrobioma pomemben cilj sodobne protimikrobne terapije.

4.6 NANOTEHNOLOGIJA ZA CILJNO DOSTAVO PROTIBAKTERIJSKIH UČINKOVIN

Pomemben del razvoja v prihodnosti predstavlja tudi uporaba nanotehnologije za izboljšanje dostave protibakterijskih učinkovin. Nanodostavni sistemi omogočajo zaščito učinkovine pred razgradnjo, izboljšajo njeno farmakokinetiko ter povečajo koncentracijo zdravila na mestu okužbe (57). Najbolj raziskani so liposomi, polimerni nanodelci in kovinski nanomateriali. Liposomske formulacije lahko izboljšajo penetracijo protibakterijskih učinkovin v biofilme ter zmanjšajo sistemsko toksičnost, medtem ko na površini funkcionalizirani nanodelci omogočajo usmerjeno dostavo učinkovin neposredno do bakterijskih celic (57, 58). Posebej zanimive so raziskave večfunkcionalnih nanosistemov, ki združujejo protibakterijsko učinkovino, dodani protimikrobni peptid ali protivnetno učinkovino v enem dostavnem sistemu. Takšni sistemi bi lahko v prihodnosti omogočili bistveno učinkovitejšo zdravljenje kroničnih in biofilmskih okužb (58).

5 ZAKAJ RAZVOJ PROTIBAKTERIJSKIH UČINKOVIN ŠE VEDNO ZAOSTAJA?

Kljub naraščajoči grožnji protimikrobne odpornosti ostaja razvoj novih protibakterijskih učinkovin bistveno počasnejši od razvoja zdravil na številnih drugih terapevtskih področjih. Razlogi za zaostajanje so kompleksni in vključujejo znanstvene, tehnološke, ekonomske ter regulatorne dejavnike.

5.1 ZNANSTVENI IZZIVI RAZVOJA NOVIH PROTIBAKTERIJSKIH UČINKOVIN

Bakterije so skozi milijarde let evolucije razvile številne obrambne mehanizme, ki jim omogočajo preživetje v prisotnosti protimikrobnih učinkovin. Poleg encimske razgradnje antibiotikov z β -laktamazami uporabljajo tudi zmanjšano prepustnost zunanje membrane, aktivne izlivne črpalke ter mutacije tarčnih proteinov. Posebej zahtevne za razvoj novih zdravil so gramnegativne bakterije, pri katerih mora učinkovina premagati več zaporednih bioloških ovir z različnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi, preden doseže svojo tarčo (5). Dodatno težavo predstavlja dejstvo, da je večina »lahko dostopnih« bakterijskih tarč že bila izkoriščena. Iskanje novih tarč je zato vse zahtevnejše, saj mora biti izbrana tarča esencialna za preživetje bakterije, hkrati pa dovolj različna od človeških proteinov, da omogoča selektivno delovanje zdravilne učinkovine (46). Posledično se številni novi kandidati izkažejo za učinkovite *in vitro*, vendar ne dosežejo zadostne učinkovitosti ali selektivnosti v kompleksnem biološkem okolju okuženega organizma.

5.2 EKONOMSKI PARADOKS PROTIBAKTERIJSKIH UČINKOVIN

Protibakterijske učinkovine za farmacevtsko industrijo pogosto niso privlačna investicija. Za razliko od zdravil za kronične bolezni se protibakterijske učinkovine uporabljajo le nekaj dni ali tednov. Poleg tega načela odgovorne uporabe protibakterijskih učinkovin (angl. *antimicrobial stewardship*) zahtevajo, da se nova zdravila uporabljajo čim bolj omejeno, predvsem pri bolnikih z večkratno odpornimi okužbami. Takšna strategija je z javnozdravstvenega vidika nujna, vendar hkrati zmanjšuje prodajo novih zdravil (8). Posledica je izrazito neugodno razmerje med stroški razvoja in pričakovanimi prihodki. Ocenjuje se, da razvoj novega protibakterijskih učinkovin zahteva več milijard evrov vlaganj, medtem ko je pričakovana tržna vrednost pogosto bistveno nižja od vrednosti zdravil za onkologijo ali kronične presnovne motnje (5).

5.3 NOVI MODELI FINANCIRANJA

Zaradi tržnih neuspehov se v zadnjih letih vse več pozornosti namenja alternativnim modelom financiranja prodaje in razvoja protibakterijskih učinkovin. Tradicionalni model

temelji na količini prodanega zdravila, medtem ko novi pristopi poskušajo ločiti prihodke proizvajalca od dejanske porabe protibakterijskih učinkovin. Med najbolj obetavnimi so t. i. naročniški (angl. *subscription*) modeli, pri katerih zdravstveni sistemi proizvajalcem plačujejo letno nadomestilo za dostopnost nove protibakterijske učinkovine, ne glede na dejansko porabo. Takšne modele že preizkuša Združeno kraljestvo in Švedska (59). Pomembno vlogo imajo tudi mednarodne pobude, kot so CARB-X, GARDP, REPAIR in AMR Action Fund, ki podpirajo razvoj novih protimikrobnih učinkovin ter zmanjšujejo finančno tveganje raziskovalnih programov (60).

6 SKLEP

Zgodovina razvoja protibakterijskih učinkovin je pogosto predstavljena kot zgodba o neprestanem odkrivanju novih učinkovin. Vendar razvoj zadnjih dveh desetletij kaže, da prihodnost protimikrobnega zdravljenja verjetno ne bo temeljila zgolj na odkrivanju novih učinkovin. Prihodnji razvoj bo zato najbrž temeljil na drugačnih modelih odkrivanja učinkovin in integraciji različnih terapevtskih pristopov. Umetna inteligenca bo omogočala hitrejša odkrivanje novih molekul in tarč, bakteriofagna terapija bo nudila personalizirane možnosti zdravljenja večkratno odpornih okužb, protivirulene učinkovine bodo zmanjšale selekcijski pritisk za razvoj odpornosti, nanotehnologija pa bo izboljšala dostavo zdravil na mesto okužbe. Pomembno vlogo bodo imeli tudi monoklonska protitelesa, mikrobiomsko usmerjeno zdravljenje in različne oblike kombiniranih terapij. Verjetno je, da izraz »antibiotik« ali »protibakterijska učinkovina« v prihodnosti ne bo več označeval zgolj molekule, ki neposredno ubija bakterijo, temveč bo predstavljal del širšega nabora terapevtskih orodij, katerih skupni cilj bo učinkovito obvladovanje bakterijskih okužb ob hkratnem zmanjševanju razvoja odpornosti. Prihodnost zdravljenja bakterijskih okužb zato najbrž ne bo temeljila na eni sami revolucionarni učinkovini, temveč na povežovanju različnih tehnologij in terapevtskih pristopov. Uspešno obvladovanje protimikrobne odpornosti bo zahtevalo usklajeno sodelovanje raziskovalcev, farmacevtske industrije, regulatornih organov in zdravstvenih sistemov. Le s takšnim celostnim pristopom bo mogoče zagotoviti učinkovito zdravljenje bakterijskih okužb tudi za prihodnje generacije.

7 LITERATURA

1. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019;51:72–80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008.
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399:629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
3. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *BioMed Res Int.* 2016;2016:2475067. doi: 10.1155/2016/2475067.
4. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
5. Theuretzbacher U. The global resistance problem and the clinical antibacterial pipeline. *Nat Rev Microbiol.* 2025;23:491–508. doi: 10.1038/s41579-025-01169-8.
6. Butler MS, Gigante V, Sati H, Paulin S, Al-Sulaiman L, Rex JH, et al. Analysis of the clinical pipeline of treatments for drug-resistant bacterial infections: despite progress, more action is needed. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66:e01991-21. doi: 10.1128/AAC.01991-21.
7. Anderson M, Panteli D, van Kessel R, Mossialos E, et al. Challenges and opportunities for incentivising antibiotic research and development in Europe. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;33:100705. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100705.
8. Årdal C, Balasegaram M, Laxminarayan R, McAdams D, Outtersson K, Rex JH. Antibiotic development—economic, regulatory and societal challenges. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18:267–274. doi: 10.1038/s41579-019-0293-3.
9. Plackett B. Why big pharma has abandoned antibiotics. *Nature.* 2020;586:S50–S52. doi: 10.1038/d41586-020-02884-3.
10. Fernandes GFS, Kim SH, Dos Santos JL, Wang Y, Soudy C, Redmond J, Castagnolo D, Todd M. Antibacterial drug discovery: challenges and preclinical promises from synthetic small molecules. *Chem Soc Rev.* 2026;55(14):7853–7932. doi: 10.1039/d5cs00617a.
11. Deak D, Outtersson K, Powers JH, Kesselheim AS. Progress in the fight against multidrug-resistant bacteria? A review of U.S. Food and Drug Administration-approved antibiotics, 2010–2015. *Ann Intern Med.* 2016;165:363–372. doi: 10.7326/M16-0291.
12. Mystakelis H, Shields RK, Mathers AJ, Bergman Y, Munita JM, Cosgrove SE, Simner PJ, Tamma PD. Comparative evaluation of the activity of novel β -lactam antibiotics against difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *JAC Antimicrob Resist.* 2026;8(4):dlag138. doi: 10.1093/jacamr/dlag138.
13. Sorbera M, Chung E, Ho CW, Marzella N. Ceftolozane/Tazobactam: a new option in the treatment of complicated gram-negative infections. *Pharmacy&Therapeutics.* 2014;39(12):825–32.
14. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO I randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:788–799. doi: 10.1001/jama.2018.0438.

15. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and safety of meropenem–vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. *Infect Dis Ther*. 2018;7:439–455. doi: 10.1007/s40121-018-0214-1.
16. Papp-Wallace KM, Barnes MD, Alsop J, Taracila MA, Bethel CR, Becka SA, van Duin D, Kreiswirth BN, Kaye KS, Bonomo RA. Relebactam Is a Potent Inhibitor of the KPC-2 β -Lactamase and Restores Imipenem Susceptibility in KPC-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(6):e00174-18. doi: 10.1128/AAC.00174-18.
17. Lee YR, Burton CE. Eravacycline, a newly approved fluorocycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:807–811. doi: 10.1007/s10096-019-03590-3.
18. Satyaprasad B, Jayakumari S. Novel antimicrobial drugs omadacycline, sarecycline, eravacycline and plazomicin: a review. *Res J Pharm Technol*. 2021;14:1703–1710. doi: 10.5958/0974-360X.2021.00312.7.
19. Katsube T, Echols R, Arjona Ferreira JC, Krenz HK, Berg JK, Galloway C. Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin for Gram-Negative Bacterial Infections: Pharmacokinetics and Safety in Subjects With Renal Impairment. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(5):584–591. doi: 10.1002/jcph.841.
20. Cox E, Laessig K. FDA approval of bedaquiline—the benefit-risk balance for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371(8):689–91. doi: 10.1056/NEJMp1314385.
21. Taylor SN, Morris DH, Avery AK, et al. Gepotidacin for the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhea: a phase 2, randomized, dose-ranging, single-oral dose evaluation. *Clin Infect Dis*. 2018;67:504–512. doi: 10.1093/cid/ciy145.
22. Kolaric A, Anderlüh M, Minovski N. Two Decades of Successful SAR-Grounded Stories of the Novel Bacterial Topoisomerase Inhibitors (NBTIs). *J Med Chem*. 2020 Jun 11;63(11):5664–5674. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01738.
23. Bradford PA, Miller AA, O'Donnell J, Mueller JP. Zoliflodacin: An Oral Spiroimidinetrione Antibiotic for the Treatment of *Neisseria gonorrhoeae*, Including Multi-Drug-Resistant Isolates. *ACS Infect Dis*. 2020;6(6):1332–1345. doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00021.
24. Butler MS, Vollmer W, Goodall ECA, Capon RJ, Henderson IR, Blaskovich MAT. A Review of Antibacterial Candidates with New Modes of Action. *ACS Infect Dis*. 2024;10(10):3440–3474. doi: 10.1021/acsinfecdis.4c00218.
25. Al-Karmalawy AA, Al-Dakhil A, Ashour NA, Yousef TA, Mabrouk SS, Khatib AOA, Hawas SS. Designing the Next Generation of Antibiotics: Structure, SAR, and Strategy in Medicinal Chemistry (2000–2025). *Med Res Rev*. 2026; 1–51. doi: 10.1002/med.70053.
26. Papp-Wallace KM, McLeod SM, Miller AA. Durlibactam, a Broad-Spectrum Serine β -lactamase Inhibitor, Restores Sulbactam Activity Against *Acinetobacter* Species. *Clin Infect Dis*. 2023;76(Suppl 2):S194–S201. doi: 10.1093/cid/ciad095.
27. MacNair CR, Rutherford ST, Tan MW. Alternative therapeutic strategies to treat antibiotic-resistant pathogens. *Nat Rev Microbiol*. 2024;22(5):262–275. doi: 10.1038/s41579-023-00993-0.
28. Paterson DL. Antibacterial agents active against Gram-negative bacilli in phase I, II, or III clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2024;33:327–341. doi: 10.1080/13543784.2024.2326028.
29. Müller JU, Eger E, Jana B, Schwabe M, Nurjadi D, Ma Y, Pirolo M, Guardabassi L, Schaeffer K. The hidden link between cefiderocol resistance and increased virulence in *Klebsiella pneumoniae*: insights from a transposon-directed insertion-site sequencing-based investigation. *Clin Microbiol Infect*. 2026;32(4):603–609. doi: 10.1016/j.cmi.2025.12.010.
30. Zurawski DV, Reinhart AA, Alameh YA, Pucci MJ, Si Y, Abu-Taleb R, Shearer JP, Demons ST, Tyner SD, Lister T. SPR741, an Antibiotic Adjuvant, Potentiates the In Vitro and In Vivo Activity of Rifampin against Clinically Relevant Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(12):e01239-17. doi: 10.1128/AAC.01239-17.
31. Theuretzbacher U. Evaluating the innovative potential of the global antibacterial pipeline. *Clin Microbiol Infect*. 2025;(6):903–909. doi: 10.1016/j.cmi.2023.09.024.
32. Martin-Loeches I, Dale GE, Torres A. Murepavadin: a new antibiotic class in the pipeline. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(4):259–268. doi: 10.1080/14787210.2018.1441024.
33. Wittke F, Vincent C, Chen J, Heller B, Kabler H, Overcash JS, Leylaverigne F, Dieppois G. Afabicin, a First-in-Class Antistaphylococcal Antibiotic, in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Clinical Noninferiority to Vancomycin/Linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(10):e00250-20. doi: 10.1128/AAC.00250-20.
34. Pradhan P, Margolin W, Beuria TK. Targeting the Achilles Heel of FtsZ: The Interdomain Cleft. *Front Microbiol*. 2021;12:732796. doi: 10.3389/fmicb.2021.732796.
35. Han H, Wang Z, Li T, Teng D, Mao R, Hao Y, Yang N, Wang X, Wang J. Recent progress of bacterial FtsZ inhibitors with a focus on peptides. *FEBS J*. 2021;288(4):1091–1106. doi: 10.1111/febs.15489.
36. Kadeřábková N, Mahmood AJS, Furniss RCD, Mavridou DAI. Making a chink in their armor: Current and next-generation antimicrobial strategies against the bacterial cell envelope. *Adv Microb Physiol*. 2023;83:221–307. doi: 10.1016/bs.ampbs.2023.05.003.
37. Shahin MI, Elyamani MA, Elsayi AE, Negmeldin AT, Naguib S, Safwat H, Abdel-Aziz HA, Eldehna WM. DprE1 inhibitors: An insight into the recent developments and synthetic approaches. *Eur J Pharm Sci*. 2025;209:107062. doi: 10.1016/j.ejps.2025.107062.
38. Lei J, Sun L, Huang S, Zhu C, Li P, He J, Mackey V, Coy DH, He Q. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *Am J Transl Res*. 2019;11(7):3919–3931.
39. Sadeeq M, Li Y, Wang C, Hou F, Zuo J, Xiong P. Unlocking the power of antimicrobial peptides: advances in production, optimization, and therapeutics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025 Apr 28;15:1528583. doi: 10.3389/fcimb.2025.1528583.
40. Ling G, Gao J, Zhang S, et al. Therapeutic peptide antibiotics in clinical development. *PLoS One*. 2014;9:e93216. doi: 10.1371/journal.pone.0093216.
41. Jiang X, Abgottsporn D, Kleeb S, Rabbani S, Scharenberg M, Wittwer M, Haug M, Schwardt O, Ernst B. Antiadhesion therapy for urinary tract infections—a balanced PK/PD profile proved to be key for success. *J Med Chem*. 2012;55(10):4700–13. doi: 10.1021/jm300192x.
42. Maddirala AR, Tamadonfar K, Pinkner JS, Sanick D, Hultgren SJ, Janetka JW. Discovery of Orally Bioavailable FmlH Lectin Antagonists as Treatment for Urinary Tract Infections. *J Med Chem*. 2024;67(5):3668–3678. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c02128.
43. Lutfi LL, Shaldam MA, Shaaban MI, Elshaer SL. Antimicrobial and Anti-Efflux Machinery of FDA-Approved Proton Pump Inhibitors and Vitamins Against *Klebsiella pneumoniae* and

- Pseudomonas aeruginosa*. *Microorganisms*. 2025;13(6):1227. doi: 10.3390/microorganisms13061227.
44. Thakur V, Uniyal A, Tiwari V. A comprehensive review on pharmacology of efflux pumps and their inhibitors in antibiotic resistance. *Eur J Pharmacol*. 2021;903:174151. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174151.
 45. Theuretzbacher U, Outterson K, Engel A, Karlén A. The global preclinical antibacterial pipeline. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(5):275-285. doi: 10.1038/s41579-019-0288-0.
 46. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(5):371-87. doi: 10.1038/nrd3975.
 47. Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, Foster S, Gilmore BF, Hancock RE, Harper D, Henderson IR, Hilpert K, Jones BV, Kadioglu A, Knowles D, Ólafsdóttir S, Payne D, Projan S, Shaunak S, Silverman J, Thomas CM, Trust TJ, Warn P, Rex JH. Alternatives to antibiotics-a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):239-51. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1.
 48. Stokes JM, Yang K, Swanson K, Jin W, Cubillos-Ruiz A, Donghia NM, MacNair CR, French S, Carfrae LA, Bloom-Ackermann Z, Tran VM, Chiappino-Pepe A, Badran AH, Andrews IW, Chory EJ, Church GM, Brown ED, Jaakkola TS, Barzilay R, Collins JJ. A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell*. 2020;180(4):688-702.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.01.021.
 49. Liu G, Catacutan DB, Rathod K, Swanson K, Jin W, Mohammed JC, Chiappino-Pepe A, Syed SA, Fragis M, Rachwalski K, Magolan J, Surette MG, Coombes BK, Jaakkola T, Barzilay R, Collins JJ, Stokes JM. Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*. *Nat Chem Biol*. 2023;19(11):1342-1350. doi: 10.1038/s41589-023-01349-8.
 50. Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. *Cell Host Microbe*. 2019;25(2):219-232. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.014.
 51. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, Russell DA, Ford K, Harris K, Gilmour KC, Soothill J, Jacobs-Sera D, Schooley RT, Hatfull GF, Spencer H. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med*. 2019;25(5):730-733. doi: 10.1038/s41591-019-0437-z.
 52. Allen RC, Popat R, Diggle SP, Brown SP. Targeting virulence: can we make evolution-proof drugs? *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(4):300-8. doi: 10.1038/nrmicro3232.
 53. Kalia VC. Quorum sensing inhibitors: an overview. *Biotechnol Adv*. 2013;31(2):224-45. doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.10.004.
 54. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN, Yacyshyn B, Kao D, Eves K, Ellison MC, Hanson ME, Guris D, Dorr MB. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):649-656. doi: 10.1093/cid/ciy171.
 55. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364(5):422-31. doi: 10.1056/NEJMoa0910812.
 56. Woodworth MH, Conrad RE, Haldopoulos M, Pouch SM, Babiker A, Mehta AK, Sitchenko KL, Wang CH, Strudwick A, Ingersoll JM, Philippe C, Lohsen S, Kocaman K, Lindner BG, Hatt JK, Jones RM, Miller C, Neish AS, Friedman-Moraco R, Karadkhele G, Liu KH, Jones DP, Mehta CC, Ziegler TR, Weiss DS, Larsen CP, Konstantinidis KT, Kraft CS. Fecal microbiota transplantation promotes reduction of antimicrobial resistance by strain replacement. *Sci Transl Med*. 2023;(720):eabo2750. doi: 10.1126/scitranslmed.abo2750.
 57. Gao W, Thamphiwatana S, Angsantikul P, Zhang L. Nanoparticle approaches against bacterial infections. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2014;6(6):532-47. doi: 10.1002/wnan.1282.
 58. Ferreira M, Ogren M, Dias JNR, Silva M, Gil S, Tavares L, Aires-da-Silva F, Gaspar MM, Aguiar SI. Liposomes as Antibiotic Delivery Systems: A Promising Nanotechnological Strategy against Antimicrobial Resistance. *Molecules*. 2021;26(7):2047. doi: 10.3390/molecules26072047.
 59. Rex JH, Outterson K. Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:500-505. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00500-9.
 60. Beyer P, Cueni TB, Knox J, Riedl F. A research and development fund for new treatments for bacterial infections. *Bull World Health Organ*. 2020 Dec 1;98(12):822-822A. doi: 10.2471/BLT.20.282004.

ANALIZA PORABE ANTIBIOTIKOV V SLOVENIJI IN KAZALNIKI KAKOVOSTNEGA PREDPISOVANJA

ANALYSIS OF ANTIBIOTIC USE IN SLOVENIA AND QUALITY INDICATORS OF PRESCRIBING

AVTORJA / AUTHORS:

Anita Strmljan, mag. farm., spec.
prim. mag. Jurij Fürst, dr. med., spec.

*Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije,
Miklošičeva cesta 24, Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: anita.strmljan@zzzs.si



POVZETEK

Kljub dolgoročnemu zmanjševanju skupne porabe antibiotikov Slovenija še vedno izkazuje manj ugodno strukturo predpisovanja z večjo uporabo širokospektralnih antibiotikov v primerjavi z državami z nizko porabo, kot je Nizozemska. Po obdobju pandemije covid-19 se poraba antibiotikov ponovno povečuje, hkrati pa se povečuje tudi delež širokospektralnih antibiotikov, kar kaže na trajnejše spremembe v predpisovalnih praksah. Analiza razkriva izrazite regionalne in starostne razlike, pri čemer izstopajo pediatrična populacija in starejši bolniki kot ključne ciljne skupine za ukrepanje. Ti rezultati poudarjajo, da je za nadaljnje izboljšanje nujno sistematično spodbujanje uporabe ozkospektralnih antibiotikov, dosledno upoštevanje smernic zdravljenja ter ciljno usmerjene intervencije na ravni posameznih regij ter v različnih okoljih zdravstvene obravnave. Nadaljnje izboljšanje spremljanja rabe antibiotikov zahteva tudi nadgradnjo podatkovnih virov, vključno z uvedbo beleženja diagnoze ob predpisovanju ter natančnejšo opredelitvijo delovščiča pri izvajalcu zdravstvene obravnave, pri čemer je za uvedbo takšnih rešitev poleg tehnične izvedljivosti treba zagotoviti tudi ustrezno pravno podlago.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, kazalniki kakovostnega predpisovanja, obvezno zdravstveno zavarovanje, poraba zdravil

ABSTRACT

Despite a long-term decline in overall antibiotic consumption, Slovenia still exhibits a less favourable prescribing structure, characterised by higher use of broad-spectrum antibiotics compared to low-consumption countries such as the Netherlands. Following the COVID-19 pandemic, antibiotic use has been increasing again, accompanied by a growing proportion of broad-spectrum antibiotics, suggesting more persistent changes in prescribing practices. The analysis reveals substantial regional and age-related differences, with paediatric and elderly populations emerging as key targets for intervention. These findings highlight the need for systematic promotion of narrow-spectrum antibiotic use, consistent adherence to clinical guidelines, and targeted interventions tailored to individual regions and different healthcare



settings. Further improvement in monitoring antibiotic use also requires upgrading existing data sources, including the introduction of mandatory recording of diagnoses at the time of prescribing and more precise identification of healthcare settings. In addition to technical feasibility, the implementation of such measures requires an appropriate legal framework.

KEY WORDS:

antibiotics, compulsory health insurance, drug consumption, quality indicators of appropriate prescribing of medicines

1 UVOD

Spremljanje pojavljanja infekcijskih bolezni in porabe protimikrobnih zdravil je ena temeljnih nalog zdravstvenega varstva, saj omogoča pravočasno prepoznavanje trendov ter sprejemanje ukrepov za omejevanje protimikrobne odpornosti in izboljšanje preudarne rabe antibiotikov. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) spremlja porabo zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij že od leta 1995 (1, 2). Podatki o porabi in izdatkih za zdravila v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja (OZZ) so javno dostopni, saj jih ZZZS redno objavlja na svoji spletni strani, s čimer zagotavlja transparentnost in omogoča spremljanje dolgoročnih trendov porabe (3). Prav tako Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) sistematično spremlja in objavlja podatke o porabi protimikrobnih zdravil v bolnišničnem in ambulantnem okolju v svojih publikacijah, kar predstavlja pomemben vir za celostno spremljanje rabe antibiotikov v Sloveniji (4–6).

Med najučinkovitejše ukrepe za izboljšanje preudarne rabe protimikrobnih zdravil sodijo ukrepi, ki zdravnikom omogočajo vpogled v lastno predpisovalno prakso ob hkratnem upoštevanju strokovnih smernic, zato je ZZZS v sodelovanju z Razširjenim strokovnim kolegijem za družinsko medicino v letu 2011 pripravil kazalnike kakovosti predpisovanja zdravil v družinski medicini, v letu 2017 pa še za področje pediatrije (1, 2). Ti kazalniki, ki so dostopni na spletni strani ZZZS (zavihek Zdravila in živila – Kakovost predpisovanja zdravil; <https://partner.zzs.si/zdravila-in-zivila-za-posebne-zdravstvene-namene/kakovost-predpisovanja-zdravil/>), omogočajo zdravnikom družinske medicine in pediatrije, ki predpišejo večino antibiotikov, vpogled v lastno predpisovanje ter primerjavo z nacionalnim povprečjem in predstavljajo

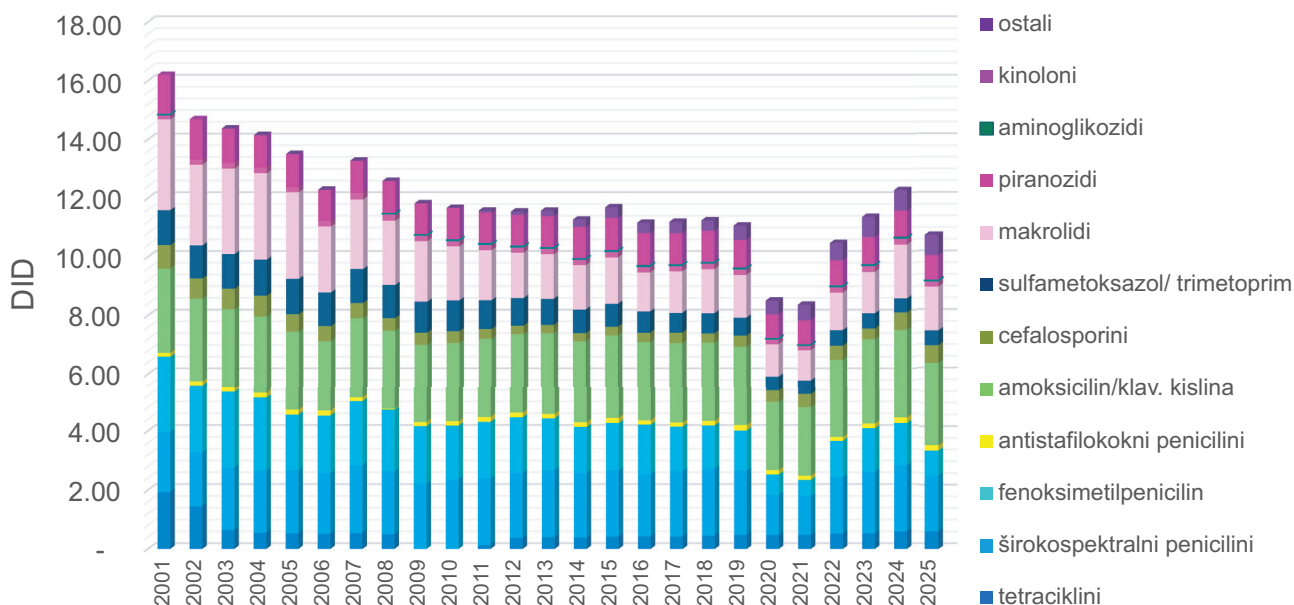
pomembno orodje za sistematično izboljševanje kakovosti in racionalnosti predpisovanja antibiotikov v Sloveniji (7).

2 PORABA ANTIBIOTIKOV, PREDPISANIH NA RECEPT

Podatki Evropskega centra za nadzor bolezni (ECDC) kažejo, da sodi Slovenija med evropske države z nizko porabo antibiotikov (8). Poraba antibiotikov v Sloveniji, izražena v definiranih dnevni odmerkih na 1000 prebivalcev na dan (angl. *defined daily doses per 1000 inhabitants per day*, DID), predpisana na recept v breme OZZ, se je zaradi uvedbe omejitev predpisovanja cefalosporinov, makrolidov, kinolonov ter kombinacije amoksicilina s klavulansko kislino pomembno zmanjšala s 16,2 DID na 11,7 DID med letoma 2001 in 2010 (9). V obdobju med letoma 2010 in 2019 je poraba ostala razmeroma stabilna, z manjšimi nihanji, vendar brez izrazitejših odklonov. Izrazit prelom v trendu porabe je zaznan v času pandemije covid-19, ko se je celokupna poraba antibiotikov zmanjšala na 8,4 DID v letu 2021. Zmanjšanje socialnih stikov, uvedba zaščitnih ukrepov ter spremembe v vedenju prebivalstva so vplivali na nižjo pojavnost akutnih infekcij dihal, s tem pa tudi na zmanjšano potrebo po predpisovanju antibiotikov, tako v Sloveniji kot v širšem evropskem prostoru (10). Poraba antibiotikov v tem obdobju je bila v Sloveniji primerljiva s porabo na Nizozemskem, ki je na področju preudarne rabe antibiotikov referenčna država zaradi najnižje porabe v Evropi in ugodnega razmerja med ozko- in širokospektralnimi antibiotiki (10, 11). Po letu 2021 se ponovno beleži rast porabe, ki je v letu 2024 preseгла vrednosti iz predpandemičnega obdobja, a se je v letu 2025 zopet nekoliko znižala (slika 1).

KLJUČNA SPOROČILA

- Glavni izziv Slovenije na področju smotrne rabe antibiotikov ni več poraba, temveč kakovost predpisovanja.
- Nadaljnje izboljšanje rabe antibiotikov zahteva večjo uporabo ozkospektralnih antibiotikov in preudarnije predpisovanje.
- Učinkovito ukrepanje zahteva ciljno usmerjene intervencije na regije, starostne skupine in okolje zdravstvene obravnave.
- Boljše upravljanje rabe antibiotikov temelji na kakovostnih podatkih, doslednem upoštevanju smernic in sistematičnem spremljanju predpisovanja.



Slika 1: Poraba zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (skupina anatomsko-terapevtsko-kemijske klasifikacije (ATC) J01), izražena v definiranih dnevni odmerkih na 1000 prebivalcev na dan (DID), izdanih na recept v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja v obdobju 2001–2025. Vir: Baza podatkov Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Figure 1: Consumption of drugs for the systemic treatment of bacterial infections (anatomical therapeutic chemical (ATC) classification group J01), expressed in defined daily doses per 1000 inhabitants per day (DID), for prescription drugs in the period 2001–2025. Source: Health Insurance Institute of Slovenia database.

Struktura porabe v analiziranem obdobju kaže, da slovenski zdravniki prevladujoče predpisujejo peniciline, zlasti amoksisilin in kombinacijo amoksisilina s klavulansko kislino. Pomemben delež predstavljajo tudi makrolidi, kinoloni in cefalosporini, predvsem 2. in 3. generacije, medtem ko je poraba tetraciklinov, sulfametoksazola s trimetoprimom ter drugih skupin antibiotikov nižja in razmeroma stabilna.

Primerjava porabe antibiotikov za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij med Slovenijo in Nizozemsko v obdobju 2019–2025 kaže, da je skupna poraba v Sloveniji, izražena v DID, v vseh analiziranih letih višja kot na Nizozemskem ob podobnem trendu upada v letu 2021 in ponovnega naraščanja v naslednjih letih. Ključna razlika med državama se ne odraža le v obsegu porabe, temveč predvsem v izbiri antibiotikov. V Sloveniji pomemben delež predstavljajo antibiotiki širokega spektra, medtem ko je za Nizozemsko značilna večja uporaba ozkospektralnih penicilinskih antibiotikov, tetraciklinov, nitrofurantoina in fosfomicina. Najizrazitejše razlike so pri kombinaciji amoksisilina s klavulansko kislino, katere poraba v Sloveniji trikrat presega Nizozemsko, ter pri cefalosporinih in kinolonih, ki so v Sloveniji prav tako pogostejše predpisani (preglednica 1).

Kljub temu, da je Slovenija v zadnjih dveh desetletjih uspešno zmanjšala skupno porabo antibiotikov, ostaja pomemben izziv izboljšanje strukture. Po vzoru držav z najnižjo porabo je treba okrepiti uporabo ozkospektralnih antibiotikov, dodatno omejiti rabo cefalosporinov in kinolonov ter dosledno upoštevati smernice za empirično zdravljenje, kar je ključno za obvladovanje protimikrobne odpornosti (12). Izkušnje iz obdobja pandemije covida-19 dodatno kažejo, da je mogoče porabo antibiotikov zmanjševati tudi z organizacijskimi in nefarmakološkimi ukrepi, vključno z izboljšanjem higienske prakse, optimizacijo diagnostike ter ukrepi za izboljšanje ustreznosti predpisovanja antibiotikov (13, 14).

3 PREDPISOVANJE ANTIBIOTIKOV GLEDE NA STAROSTNO STRUKTURO PREBIVALSTVA

Predpisovanja zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij po petletnih starostnih skupinah v letih 2013, 2019,

Preglednica 1: Poraba antibiotikov za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij v Sloveniji in na Nizozemskem v letih 2019, 2021, 2023, 2024 in 2025 po skupinah anatomsko-terapevtsko-kemijske klasifikacije (ATC) v definiranih dnevni odmerkih na 1000 prebivalcev na dan (DID).
Table 1: Consumption of antibiotics for systemic treatment of bacterial infections in Slovenia and the Netherlands in 2019, 2021, 2023, 2024, and 2025 by anatomical therapeutic chemical (ATC) groups in defined daily doses per 1000 inhabitants per day (DID).

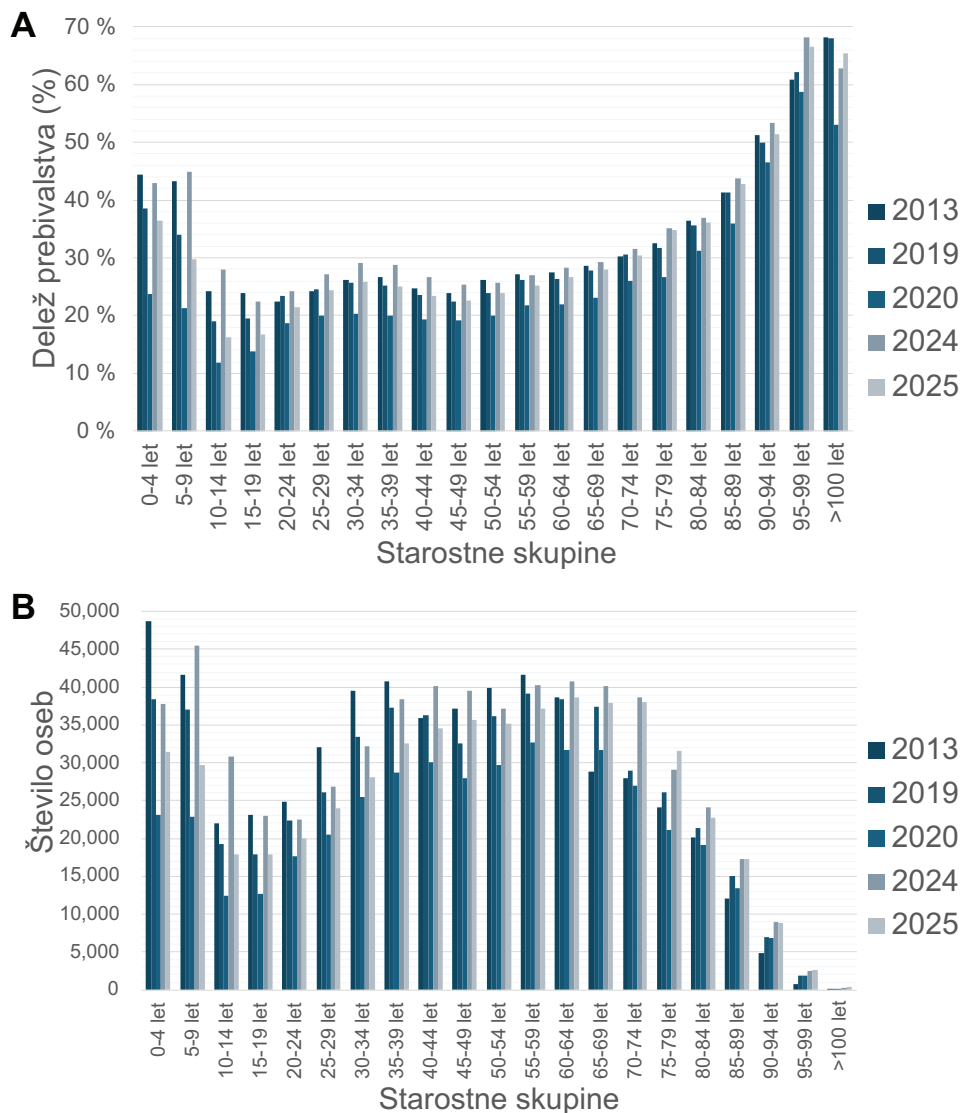
		Poraba (izražena v DID)									
		Slovenija (vir: Baza podatkov ZZZS)					Nizozemska (vir: Stichting Farmaceutische Kengetallen (11))				
Skupina ATC	Podskupina protimikrobnih zdravil za sistemsko zdravljenje	2019	2021	2023	2024	2025	2019	2021	2023	2024	2025
J01	Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij	11,08	8,37	11,35	12,29	10,73	8,67	7,61	8,77	9,00	-
J01AA	tetraciklini	0,48	0,48	0,53	0,59	0,61	1,83	1,42	1,72	1,84	-
J01CA	širokospektralni penicilini (amoksicilin)	2,17	1,32	2,09	2,25	1,90	1,26	0,98	1,34	1,30	-
J01CE	fenoksimetilpenicilin	1,37	0,54	1,46	1,43	0,85	0,16	0,13	0,18	0,17	-
J01CF	antistafilokokni penicilini	0,18	0,14	0,16	0,19	0,18	0,48	0,48	0,58	0,60	-
J01CR	amoksicilin/klavulanska kislina	2,73	2,33	2,94	3,05	2,82	0,93	0,81	0,97	0,99	-
J01D	cefalosporini	0,38	0,45	0,37	0,60	0,60	0,03	0,03	0,03	0,03	-
J01E	sulfametoksazol / trimetoprim	0,62	0,52	0,51	0,48	0,51	0,45	0,45	0,48	0,49	-
J01FA	makrolidi	1,46	1,03	1,41	1,83	1,49	1,22	1,07	1,2	1,3	-
J01FF	piranozidi	0,22	0,18	0,23	0,24	0,21	0,23	0,24	0,27	0,29	-
J01GB	aminoglikozidi	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,02	0,02	0,02	0,02	-
J01MA	kinoloni	0,97	0,84	0,95	0,91	0,86	0,67	0,64	0,69	0,68	-
J01X	drugi (npr. nitrofurantoin, fosfomicin)	0,49	0,53	0,69	0,71	0,70	1,39	1,34	1,29	1,29	-

Ključne razlike v porabi širokospektralnih antibiotikov: rdeče – večja poraba, zeleno – manjša poraba. ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.
Key differences in the consumption of broad-spectrum antibiotics: red – higher consumption, green – lower consumption.

2020, 2024 in 2025 kaže značilne in ustaljene vzorce. Podatki o prevalenci predpisovanja, izraženi v odstotkih populacije, kažejo, da največji delež prejemnikov antibiotikov predstavljajo otroci v starosti 0–9 let ter starejši po 70. letu (slika 2A). Tako prikazani podatki omogočajo identifikacijo najbolj izpostavljenih skupin prebivalstva.

Podatki o absolutnem številu oseb, ki so prejele antibiotik, odraža dejansko breme antibiotičnega zdravljenja v popu-

laciji. Do leta 2019 in ponovno v letu 2024 je bilo to breme največje v pediatrični populaciji, stari 0–9 let (slika 2B). V letu 2025 je bilo najmanj antibiotikov predpisanih v starostni skupini 14–30 let ter med najstarejšimi, starimi nad 80 let. Vzroki nizkih absolutnih števil v teh dveh skupinah so zelo različni, v prvi zaradi nizke stopnje bakterijskih okužb v tem starostnem obdobju, v slednji zaradi nizkega števila oseb.



Slika 2: Prevalenca predpisovanja zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (skupina anatomsko-terapevtsko-kemijske klasifikacije (ATC) J01), **A)** izražena v % prebivalstva in **B)** v številu oseb v letih 2013, 2019, 2020, 2024 in 2025. Vir: Baza podatkov Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZSZ).

Figure 2: Prevalence of prescribing medicines for the systemic treatment of bacterial infections (ATC group J01) expressed as **A)** a percentage of the population and **B)** the number of people in the years 2013, 2019, 2020, 2024, and 2025. Source: Health Insurance Institute of Slovenia database.

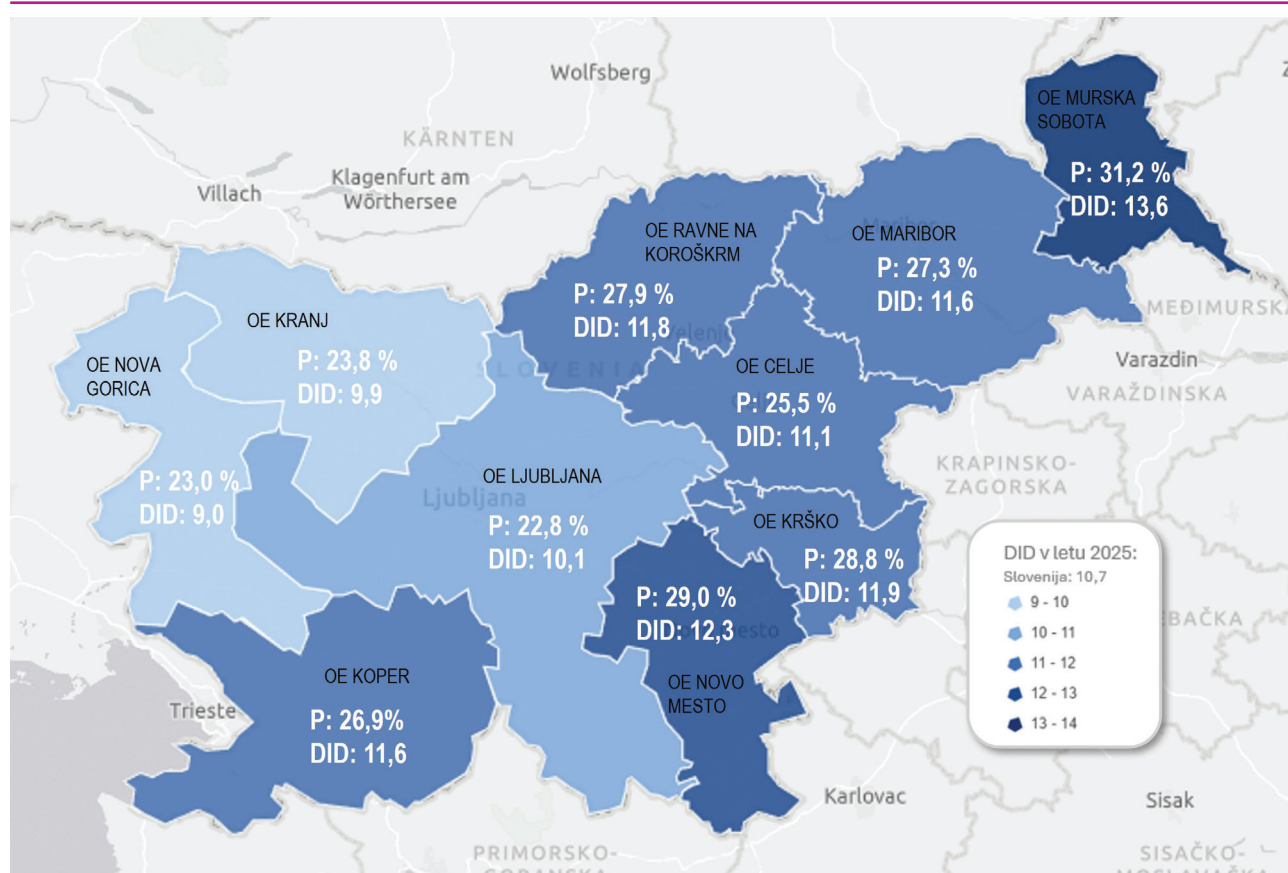
V letu 2024 je bil izrazit porast predpisovanja antibiotikov v pediatrični populaciji, kar je najverjetneje povezano s postpandemičnim povečanjem incidence respiratornih infekcij, t. i. »imunskim dolgom«, ter izbruhi nekaterih bakterijskih povzročiteljev, zlasti pertusisa in infekcij z *Mycoplasma pneumoniae* (15, 16).

Predpisovanje antibiotikov se je v večini starostnih skupin po obdobju pandemije covida-19 ponovno približalo ravnem iz predpandemičnega obdobja. V nasprotju s tem pri najstarejših starostnih skupinah takšnega vzorca ne opažamo, temveč zaznavamo nadaljnje naraščanje porabe (slika 2B). Zaradi neugodnih trendov v teh skupinah, večje obremenjenosti s kroničnimi boleznimi ter pogostejše polifarmakoterapije, povezane s povečanim tveganjem za medsebojne interakcije, neželene učinke in druge težave,

povezane z zdravlili, bo v prihodnje potrebno strategije preudarne rabe antibiotikov in optimizacije farmakoterapije usmeriti predvsem v ambulate splošne in družinske medicine ter v socialno varstvene zavode.

4 PREVALENCIA IN PORABA ANTIBIOTIKOV GLEDE NA OBMOČNE ENOTE

Analiza prevalence predpisovanja antibiotikov, izražene kot delež zavarovanih oseb, ki so prejele vsaj en recept za antibiotik, ter porabe zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, izražene v DID, v letu 2025 po območnih enotah (OE) ZZSZS glede na prebivališče zavarovanih oseb razkriva



Slika 3: Prevalenca (P) predpisovanja, izražena v % prebivalstva, in poraba, izražena v definiranih dnevni odmerkih na 1000 prebivalcev na dan (DID), zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (skupina anatomske-terapevtsko-kemijske klasifikacije (ATC) J01) v letu 2025 glede na območne enote (OE) Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZSZS). Vir: Baza podatkov ZZSZS.

Figure 3: Prevalence (P) of prescribing expressed as a percentage of the population, and consumption expressed in defined daily doses per 1000 inhabitants per day of medicines for the systemic treatment of bacterial infections (anatomical therapeutic chemical (ATC) group J01) in 2025 by regional units (OE) of the Health Insurance Institute of Slovenia (ZZSZS). Source: ZZSZS database.

izrazite regionalne razlike (slika 3). Te nakazujejo obstoj sistematičnih razlik v predpisovalnih praksah, ki jih ni mogoče pojasniti zgolj z demografsko strukturo prebivalstva. Najvišje vrednosti beležimo v vzhodnih regijah (OE Murska Sobota, Novo mesto in Krško), medtem ko so najnižje vrednosti prisotne v zahodnem delu države, zlasti v OE Nova Gorica in Kranj, kjer je poraba primerljiva z nizozemskimi vrednostmi. Izrazite regionalne razlike nakazujejo pomemben neizkoriščen potencial za znižanje in poenotenje porabe antibiotikov na ravni države. Identifikacija regij z nadpovprečno porabo omogoča ciljno usmerjanje intervencij, kot so strokovna izobraževanja, krepitev nadzora nad predpisovanjem antibiotikov ter doslednejša uporaba smernic, s ciljem zmanjšanja nepotrebne predpisovanja in obvladovanja protimikrobne odpornosti.

5 KAZALNIKI KAKOVOSTI PREDPISOVANJA ANTIBIOTIKOV

Kazalniki kakovosti predpisovanja antibiotikov zdravnikom splošne in družinske medicine in pediatrije omogočajo sistematičen vpogled v lastno predpisovalno prakso v zadnjem petletnem obdobju in primerjavo z nacionalnim povprečjem. Hkrati ZZZS omogočajo poglobljeno preučevanje pristopov zdravljenja z zdravili, spremljanje predpisovanja na ravni posameznih zdravnikov in izvajalcev zdravstvene dejavnosti ter primerjavo podatkov med njimi in območnimi enotami, ugotavljanje varnostnih vidikov in ocenjevanje ukrepov (oblikovanje omejitev predpisovanja v postopkih razvrščanja zdravil, izvajanje aktivnosti na področju informiranja izvajalcev in zdravstvenih delavcev, v nadzorni dejavnosti,...) (1).

5.1 PODROČJE DRUŽINSKE MEDICINE

Kazalniki kakovosti za področje družinske medicine vsebujejo tri ključne kazalnike za spremljanje predpisovanja antibiotikov:

- KK3 – prevalenca prejemnikov antibiotikov: število oseb na 1000 prejemnikov receptov, ki so prejele vsaj en recept za antibiotik;
- KK4 – delež porabe širokospektralnih antibiotikov: delež kinolonov in cefalosporinov v skupni porabi antibiotikov, povzet po metodologiji Organizacije za ekonomsko sodelovanje in razvoj (OECD);
- KK5 – razmerje porabe široko- in ozkospektralnih antibiotikov: pri čemer so kot antibiotiki širokega spektra opredeljeni amoksicilin s klavulansko kislino, cefalosporini

2. in 3. generacije ter makrolidi, kot antibiotiki ozkega spektra pa fenoksimetilpenicilin, cefalosporini 1. generacije ter eritromicin, midekamicin in miokamicin; kazalnik temelji na metodologiji ECDC.

V času epidemije covid-19 leta 2021 je v primerjavi z letom 2019 prišlo do izrazitega povečanja deleža širokospektralnih antibiotikov (KK4) in razmerja med široko- in ozkospektralnimi antibiotiki (KK5) na ravni Slovenije ter v vseh OE ZZZS, kar odraža pomembne spremembe v predpisovalnih praksah v času epidemije, verjetno zaradi večje negotovosti pri obravnavi bolnikov in pogostejše empirične uporabe antibiotikov (preglednica 2).

V letu 2023 je sledilo izboljšanje z znižanjem obeh kazalnikov, vendar se v letih 2024 in 2025 ponovno kaže trend naraščanja. V letu 2025 oba kazalnika presegata ravni iz leta 2019, kar kaže na manj ugodno strukturo predpisovanja, predvsem z vidika pogostejše uporabe širokospektralnih antibiotikov. Ta trend je zaskrbljujoč, ker lahko prispeva k povečanju protimikrobne odpornosti.

Med območnimi enotami z manj ugodno strukturo izstopajo Celje, Koper in Ljubljana, medtem ko Murska Sobota in Novo mesto izkazujejo ugodnejše vrednosti obeh kazalnikov. Kljub regionalnim razlikam je trend po letu 2021 podoben v vseh enotah.

Analiza obeh kazalnikov potrjuje, da je epidemija covid-19 pomembno vplivala na rabo antibiotikov v ambulantah splošne in družinske medicine ter da se po prehodnem izboljšanju ponovno kaže poslabšanje strukture predpisovanja. To poudarja potrebo po nadaljnjem sistematičnem spremljanju ter uvedbi ciljno usmerjenih ukrepov za spodbujanje preudarne rabe antibiotikov.

5.2 PODROČJE PEDIATRIJE

Kazalniki za področje pediatrije vključujejo več kazalnikov za spremljanje predpisovanja sistemskih antibiotikov:

- KK5p – delež otrok, ki so med recepti prejeli sistemski antibiotik;
- KK6p – število standardiziranih prejemnikov sistemskih antibiotikov na 1000 standardiziranih opredeljenih otrok; podatki so standardizirani glede na starost otrok;
- KK7p – delež porabe sistemskih antibiotikov v vseh zdravilih;
- KK8p – delež otrok s ponovnim predpisom sistemskih antibiotikov (v obdobju 14 dni od prvotnega predpisa);
- KK9p – razmerje porabe široko- in ozkospektralnih antibiotikov, povzeto po metodologiji ECDC;
- KK10p – razmerje amoksicilina in amoksicilina s klavulansko kislino.

Preglednica 2: Kazalnik kakovosti 4 (KK4) – delež porabe širokospektralnih antibiotikov in KK5 – razmerje porabe široko- in ozkospektralnih antibiotikov, v letih 2019, 2021, 2023, 2024 in 2025 v splošni in družinski medicini. Vir: Baza podatkov Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Table 2: Quality indicator 4 (KK4) – proportion of broad-spectrum antibiotic consumption, and KK5 – ratio of broad-spectrum to narrow-spectrum antibiotic consumption, in the years 2019, 2021, 2023, 2024, and 2025 in general practice. Source: Health Insurance Institute of Slovenia database.

Območna enota ZZZS	KK4 – delež porabe širokospektralnih antibiotikov (v %)					KK5 – razmerje porabe široko- in ozkospektralnih antibiotikov				
	2019	2021	2023	2024	2025	2019	2021	2023	2024	2025
Slovenija	11,49	14,31	10,87	11,39	12,38	3,19	5,25	3,55	4,59	6,05
Celje	13,19	17,74	13,20	14,31	15,70	2,77	5,12	3,45	4,33	5,59
Koper	12,37	16,00	12,99	13,11	14,09	4,65	8,12	5,54	6,32	7,55
Krško	9,96	12,42	10,53	10,93	10,86	3,14	4,78	3,52	4,52	6,67
Kranj	11,07	12,98	10,35	10,37	11,44	4,28	5,99	4,09	5,15	6,85
Ljubljana	13,06	15,48	11,83	12,35	13,47	3,57	6,24	3,89	5,32	7,05
Maribor	9,30	13,29	9,19	9,98	10,56	2,70	4,12	2,79	3,40	4,81
Murska Sobota	7,68	10,26	8,28	9,93	10,08	2,14	3,30	2,60	3,77	4,43
Nova Gorica	12,69	13,89	9,60	10,64	12,53	3,42	5,12	3,87	4,80	6,22
Novo mesto	7,03	9,00	7,67	7,07	8,43	2,97	4,69	3,20	4,17	5,97
Ravne	12,30	14,80	10,56	10,44	11,59	2,49	4,99	3,45	4,48	5,89

Opomba k preglednici: Rdeče so obarvani podatki z več kot 20-% odstopanjem od povprečja v smeri manj ugodnega razmerja, zeleno podatki z več kot 20-% odstopanjem od povprečja v smeri ugodnejšega razmerja.

Data showing a deviation of more than 20 per cent from the average in the direction of a less favourable ratio are highlighted in red; data showing a deviation of more than 20 per cent from the average in the direction of a more favourable ratio are highlighted in green.

Na ravni Slovenije se je vrednost pediatričnega kazalnika KK9p, podobno kot vrednost kazalnika KK5 v družinski medicini, v obdobju epidemije covida-19 izrazito povečala, kar odraža večjo uporabo širokospektralnih antibiotikov. V letu 2023 je sledilo izboljšanje z znižanjem vrednosti kazalnika, nato pa se je v letih 2024 in 2025 ponovno pojavil trend poslabšanja.

Nasprotno pa se kazalnik KK10p, ki meri razmerje med amoksisicilinom in kombinacijo amoksisicilin/klavulanska kislina, v opazovanem obdobju na ravni Slovenije postopno izboljšuje. Ta trend je ugoden, saj smernice priporočajo uporabo antibiotikov z ožjim spektrom delovanja, kadar je to mogoče.

Primerjava med regijami razkriva pomembne razlike v predpisovalnih praksah tudi pri zdravljenju otrok. Regije, kot je OE Koper, izkazujejo neugodno kombinacijo kazalnikov z visokimi vrednostmi KK9p in hkrati nizkimi vrednostmi KK10p, kar kaže na pogostejšo uporabo širokospektralnih antibiotikov. Nasprotno OE Krško izstopa z nizkim KK9p

in visokim KK10p, kar kaže na izrazitejšo usmerjenost v uporabo ozkospektralnih antibiotikov in boljšo skladnost s priporočili. V nekaterih regijah, kot je OE Ravne na Koroškem, kombinacija višjega KK9p in nižjega KK10p kaže na manj ugodno strukturo predpisovanja na več ravneh.

6 MOŽNOSTI RACIONALIZACIJE PREDPISOVANJA ANTIBIOTIKOV

Analiza starostnih skupin in regionalnih razlik kaže, da so odstopanja v porabi tesno povezana z lokalnimi predpisovalnimi praksami ter specifičnimi populacijskimi značilnostmi, pri čemer izstopajo pediatrična populacija in starejši bolniki kot ključne ciljne skupine za ukrepanje. Rezultati kazalnikov kakovosti predpisovanja potrjujejo, da lahko posamezne regije dosegajo ugodne vrednosti pri posameznem

Preglednica 3: Kazalnik kakovosti na področju pediatrije 9(KK9p) – razmerje porabe zdravil širokega in ozkega spektra za sistemsko zdravljenje okužb in KK10p – razmerje porabe amoksisicilina in amoksisicilina s klavulansko kislino, v letih 2019, 2021, 2023, 2024 in 2025 v pediatriji. Vir: Baza podatkov Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Table 3: Quality indicator in pediatrics 9 (KK9p) – ratio of consumption of broad-spectrum and narrow-spectrum medicinal products for the systemic treatment of infections, and KK10p – ratio of consumption of amoxicillin and amoxicillin combined with clavulanic acid, in the years 2019, 2021, 2023, 2024, and 2025 in paediatrics. Source: ZZZS database.

Območna enota ZZZS	KK9p – razmerje širokospektralnih in ozkospektralnih antibiotikov					KK10p – razmerje amoksisicilin/amoksisicilin s klavulansko kislino				
	2019	2021	2023	2024	2025	2019	2021	2023	2024	2025
Slovenija	0,50	1,24	0,46	0,76	0,84	2,43	2,37	2,58	2,69	2,88
Celje	0,55	1,15	0,51	0,81	0,90	3,29	2,39	2,57	2,78	2,64
Koper	0,87	2,40	0,68	0,84	1,22	1,29	1,54	1,79	2,11	1,86
Krško	0,87	3,87	0,68	0,55	0,64	1,81	1,16	1,92	3,71	5,15
Kranj	0,55	1,14	0,54	0,86	1,00	2,93	3,08	3,19	2,98	3,26
Ljubljana	0,43	1,12	0,42	0,79	0,75	2,38	2,29	2,83	3,05	3,56
Maribor	0,45	0,92	0,36	0,65	0,71	2,48	2,84	2,59	2,42	2,64
Murska Sobota	0,62	1,27	0,53	0,78	0,86	2,91	2,68	2,32	2,83	2,77
Nova Gorica	0,36	1,01	0,39	0,74	0,96	2,82	2,83	2,94	3,06	2,62
Novo mesto	0,39	1,30	0,44	0,72	0,79	3,13	2,78	2,36	2,36	2,70
Ravne	0,52	1,36	0,59	1,04	1,27	2,42	2,08	2,54	2,14	2,16

Opomba k preglednici: Rdeče so obarvani podatki z več kot 20-% odstopanjem od povprečja v smeri manj ugodnega razmerja, zeleno podatki z več kot 20-% odstopanjem od povprečja v smeri ugodnejšega razmerja.

Data showing a deviation of more than 20 per cent from the average in the direction of a less favourable ratio are highlighted in red; data showing a deviation of more than 20 per cent from the average in the direction of a more favourable ratio are highlighted in green.

nem kazalniku, vendar slabše pri drugem, kar odraža kompleksnost predpisovalnih praks. Za celovito oceno rabe antibiotikov je zato nujno hkratno spremljanje več kazalnikov, ki osvetljujejo različne vidike njihove uporabe.

Za nadaljnjo racionalizacijo rabe antibiotikov bo zato ključnega pomena sistematično spodbujanje uporabe ozkospektralnih antibiotikov, dosledno upoštevanje kliničnih smernic, ki so v Sloveniji zdravstvenim delavcem na voljo tudi v obliki mobilne aplikacije (12), pripravljene na podlagi evropskih smernic, ter ciljno usmerjene intervencije na ravni posameznih regij na primarni zdravstveni ravni, zlasti v socialnovarstvenih ustanovah. Dodatno izkušnje iz obdobja pandemije covid-19 potrjujejo, da lahko z organizacijskimi in nefarmakološkimi ukrepi pomembno vplivamo na zmanjšanje potrebe po antibiotikih, kar predstavlja pomemben potencial za prihodnje strategije obvladovanja porabe in protimikrobne odpornosti.

Za učinkovito obvladovanje rabe antibiotikov ni dovolj zgolj spremljanje količine in strukture predpisovanja, temveč tudi

kakovost in granularnost razpoložljivih podatkov. Evropske in druge mednarodne analize (OECD, ECDC) poudarjajo, da so za učinkovito izvajanje ukrepov na področju obvladovanja protimikrobne odpornosti ključni kakovostni podatki, ki omogočajo povezovanje predpisovanja z diagnozami, kliničnimi indikacijami in kontekstom zdravstvene obravnave v smislu, ali gre za bolnišnično ali ambulantno zdravljenje, zdravljenje v socialnovarstvenem zavodu, itd. Za nadaljnje izboljšanje spremljanja in obvladovanja rabe antibiotikov je zato potrebna tudi nadgradnja podatkovnih virov, zlasti z uvedbo obveznega beleženja diagnoze po mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB) ob predpisovanju ter evidentiranjem delovišča zdravstvenega delavca v sistemu eRecept. Takšne rešitve so sicer tehnično izvedljive, vendar za njihovo implementacijo zahtevajo ureditev ustrezne pravne podlage. Uvedba teh ukrepov bi omogočila natančnejšo identifikacijo neustreznega predpisovanja in učinkovitejše načrtovanje ciljno usmerjenih intervencij, kar je skladno s priporočili OECD in ECDC.

7 SKLEP

Kljub dolgoročnemu zmanjševanju skupne porabe antibiotikov Slovenija ostaja država z relativno visoko porabo širokospektralnih antibiotikov, kar predstavlja ključno omejitev pri obvladovanju protimikrobne odpornosti. Glavni izziv ni več v količini, temveč v kakovosti predpisovanja. Za nadaljnjo racionalizacijo rabe antibiotikov bo zato ključnega pomena sistematično spodbujanje preudarnega predpisovanja antibiotikov, izboljšanje organizacije dela in učinkovitejše izvajanje nefarmakoloških ukrepov. Izboljšati je treba tudi informacijsko podporo, ki bo med drugim zagotavljala podatke o diagnozah oz. terapevtskih indikacijah za predpis antibiotika.

8 ZAHVALA

Avtorja se zahvaljujeta sodelavki Viti Samaluk, mag. farm., za pripravo podatkov skupne porabe antibiotikov v obdobju 2001–2025.

9 LITERATURA

1. Fürst J. Kazalniki kakovosti predpisovanja zdravil v Sloveniji. Zbornik prispevkov 7. slovenskega srečanja o klinični farmakologiji: varna uporaba zdravil. 2019:12–14.
2. Fürst J., Peklar J. Vloga zavarovalnice pri smiselni ambulantni porabi antibiotikov. Medicinski razgledi: Infektološki simpozij 2004. 2004;43(S2): 27–34.
3. ZZZS. Podatki o porabi zdravil [Internet]. 2026 [cited 2026 May 25]. Available from: <https://partner.zzzs.si/zdravila-in-zivila-za-posebne-zdravstvene-namene/podatki-o-porabi-zdravil/>
4. NIJZ. Poraba protimikrobnih zdravil v Sloveniji [Internet]. 2026 [cited 2026 May 25]. Available from: <https://nijz.si/zdravstveno-varstvo/zdravila/poraba-protimikrobnih-zdravil-v-sloveniji/>
5. NIJZ. Poraba zdravil, predpisanih na recept v Sloveniji v letu 2024 [Internet]. 2026 [cited 2026 May 19]. Available from: <https://nijz.si/zdravstveno-varstvo/zdravila/poraba-ambulantno-predpisanih-zdravil-v-sloveniji/>
6. NIJZ. Prikaz porabe bolnišničnih zdravil v Sloveniji [Internet]. 2026 [cited 2026 May 29]. Available from: <https://nijz.si/publikacije/prikaz-porabe-bolnisnicnih-zdravil-v-sloveniji/>
7. ZZZS. Kakovost predpisovanja zdravil [Internet]. 2026 [cited 2026 May 25]. Available from: <https://partner.zzzs.si/zdravila-in-zivila-za-posebne-zdravstvene-namene/kakovost-predpisovanja-zdravil/>
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net): Annual Epidemiological Report for 2024 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2026 [cited 2026 May 29]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESA-C-Net-AER-2024_rev.pdf
9. Fürst J. Poraba antibiotikov in antimikotikov. Farmacevtski vestnik. 2017; št.1 (letnik 68): 3–5.
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial consumption in the EU/EEA: ESAC-Net Annual Epidemiological Report 2023 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2026 [cited 2026 May 29]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-eueea-esac-net-annual-epidemiological-report-2023>
11. StichtingWerkgroep Antibioticabeleid (SWAB). NethMap: Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands [Internet]. 2026 [cited 2026 May 29]. Available from: na naslovu: <https://swab.nl/en/nethmap-pvid369>
12. QUIBA. Aplikacija za smotno predpisovanje protimikrobnih zdravil za zdravstvene delavce [Internet]. [cited 2026 May 29]. Available from: na naslovu: <https://www.quibaguide.com/Identity/Account/Login?culture=sl>
13. OECD. Antimicrobial Resistance: Tackling the Burden in the European Union [Internet]. Paris: OECD; 2026 [cited 2026 May 31]. Available from: https://www.oecd.org/en/publications/antimicrobial-resistance-tackling-the-burden-in-the-european-union_33cbfc1c-en.html
14. Lenglar L, Titomanlio L, Bognar Z, Bressan S, Buonsenso D, De T, et al.; EPISODES Study Group. Surge of Pediatric Respiratory Tract Infections after the COVID-19 Pandemic and the Concept of "Immune Debt". [cited 2026 May 31]. Available from: J Pediatr. 2025 Sep;284:114420. doi: 10.1016/j.jpeds.2024.114420.
15. Kastrin T, Barkoff AM, Seme K, Kosec L, Triglav T, Zorko NŠ, et al. Pertussis epidemic in Slovenia in 2024-no pertactin-deficient or macrolide-resistant Bordetella pertussis isolates identified. [cited 2026 May 31]. Available from: Clin Microbiol Infect. 2025 Aug;31(8):1398–1399. doi: 10.1016/j.cmi.2025.04.016.
16. Streng BMM, Bont LJ, Meyer Sauter PM, Bonten MJM, van Rossum AMC, Prat Aymerich C. Mycoplasma pneumoniae re-emergence in 2023 causes disease in adults in Europe. [cited 2026 May 31]. Available from: ERJ Open Res. 2025 Dec 1;11(6):00585–2025. doi: 10.1183/23120541.00585-2025.

IZZIVI PRI PREDPISOVANJU ANTIBIOTIKOV

CHALLENGES IN PRESCRIBING ANTIBIOTICS

AVTORICA / AUTHOR:

izr. prof. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., spec.

Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tatjana.lejko@kclj.si



1 UVOD

Že kmalu potem, ko so se pričeli uporabljati prvi terapevtsko učinkoviti antibiotiki, so mikrobi razvili odpornost proti njim. V številnih bolnišnicah po svetu pojav bakterijske odpornosti že dosega kritične razmere (1). Problem predstavljajo znane patogene vrste, kot so bakterije *Staphylococcus aureus*, odporne proti met icilinu (MRSA), bakterije vrste *Enterococcus*, odporne proti vankomicinu (VRE), in večkratno odporni po Gramu negativni bacili (VOB-GNB). Najbolj zaskrbljujoče je pojavljanje ekstremno odpornih sevov po Gramu negativnih bakterij, kot so *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, ki so odporni proti večini trenutno uporabljenih antibiotikov (2). Deleži teh odpornih bakterij se razlikujejo in so odvisni od lokalne

POVZETEK

Odpornost mikrobov proti protimikrobnim zdravilnim učinkovinam narašča. Čeprav uporaba vseh protimikrobnih zdravil prispeva k razvoju odpornosti, je glavni vzrok za naraščajočo odpornost neustrezna uporaba antibiotikov. Z ukrepi smotrne rabe antibiotikov lahko vplivamo na tisti del odpornosti, ki je posledica neustrezne in prekomerne rabe antibiotikov. V članku obravnavamo definicijo smotrne rabe zdravil in koncept odgovorne uporabe zdravil. Izpostavljamo, da je treba dejavnosti, zmogljivosti in obstoječe vire deležnikov zdravstvenega sistema uskladiti tako, da bolniki prejmejo prava zdravila ob pravem času, jih ustrezno uporabljajo in imajo koristi od njih. Opisani so ukrepi, s katerimi lahko vplivamo na boljšo uporabo antibiotikov kakor tudi izzivi, s katerimi se predpisovalci srečujemo. Opisana je tudi vloga in pomen kliničnega farmacevta pri izvajanju ukrepov smotrne rabe antibiotikov.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, predpisovanje, preudarna raba antibiotikov

ABSTRACT

Microbial resistance to antimicrobial agents is increasing. While all use of antimicrobial drugs contributes to the development of resistance, the main culprit behind the rising resistance is the inappropriate use of antibiotics. Measures for the prudent use of antibiotics can influence the part of resistance that results from improper and excessive use of antibiotics. The article discusses the definition of prudent drug use and the concept of responsible drug use. The activities, capacities and existing resources of healthcare stakeholders should be aligned to ensure that patients receive the right drugs at the right time, in the appropriate dose, via appropriate route and for the appropriate duration of treatment. It describes measures to improve antibiotic use as well as the challenges associated with antibiotic prescribing. The role and importance of the clinical pharmacist in implementing measures for the prudent use of antibiotics are also explained.

KEY WORDS:

antibiotics, prescribing, prudent use of antibiotics

epidemiološke situacije, ki se spreminja glede na geografsko lego pa tudi glede na vrsto bolnišnice (3).

Medtem ko uporaba vseh protimikrobnih zdravil prispeva k razvoju odpornosti, je glavni krivec za naraščajočo odpornost mikrobov neustrezna uporaba antibiotikov. Da lahko opredelimo, kaj sploh je neustrezna uporaba antibiotikov, moramo imeti jasno razumevanje, kaj pomeni ustrezna, pravilna ali odgovorna raba. Definicija preudarne rabe protimikrobnih zdravil Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) pravi, da naj bolniki prejemajo zdravila, ki ustrezajo njihovim kliničnim potrebam, v odmerkih, ki ustrezajo njihovim individualnim potrebam, za ustrezno časovno obdobje in po najnižji ceni zanje in za skupnost. SZO je uvedla tudi koncept odgovorne uporabe zdravil, kar pomeni, da je treba dejavnosti, zmogljivosti in obstoječe vire deležnikov zdravstvenega sistema uskladiti tako, da bolniki prejmejo prava zdravila ob pravem času, jih pravilno porabljajo in imajo koristi od njih (4, 5).

V slovenščini se za angleški termin »*antimicrobial stewardship*« v glavnem uporablja izraz nadzorovana raba antibiotikov, saj med vsem zdravili s protimikrobnimi učinkovinami prevladujejo antibiotiki. Že samo ime Komisije za smotrno rabo protimikrobnih zdravil pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije pa nakazuje, da je nadzor le ena od oblik upravljanja s protimikrobnimi zdravili, zato je v Komisiji poudarjena smotrna raba teh zdravil. Znanstveno raziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti (ZRC SAZU) zato svetuje, da se uporablja termin nadzorovana raba antibiotikov, kadar gre zgolj za antibiotike, če pa so vključena tudi druga protimikrobna zdravila, pa nadzorovana raba protimikrobnih zdravil (6). V literaturi se pojavlja vse pogostejše in v vse bolj raznolikih kontekstih (humana medicina, veterina, »Eno zdravje«) tudi izraz »upravljanje s protimikrobnimi sredstvi« (angl. *antimicrobial stewardship*). Izraz »upravljanje s protimikrobnimi zdravili« je zaradi pomanjkanja ustreznice za »upravljanje« težko prevesti v številne jezike, zato ga mnogi, ki jim angleščina ni materni jezik, težko razumejo. (7).

2 ELEMENTI ODGOVORNEGA PREDPISOVANJA ANTIBIOTIKOV

Odgovorno predpisovanje antibiotikov pomeni njihovo premišljeno in strokovno uporabo z namenom doseganja najboljšega učinka zdravljenja ob hkratnem zmanjševanju razvoja odpornosti bakterij. Elementi odgovornega

predpisovanja antibiotikov v skladu z mednarodnim strokovnim soglasjem, oblikovanim na podlagi sistematičnega pregleda literature in sodelovanja različnih deležnikov:

- uporaba mikrobioloških diagnostičnih orodij;
- uporaba antibiotikov samo za preprečevanje ali zdravljenje okužb, za katere je zdravljenje z antibiotiki dokazano koristno;
- izbira antibiotikov glede na njihovo protibakterijsko delovanje (mehanizem delovanja, klinična učinkovitost);
- izbira antibiotikov glede na njihov protibakterijski spekter (čim bolj ozek);
- izbira odmerka in odmernega intervala protimikrobnega zdravila na podlagi razpoložljivega znanja o farmakokinetiki/farmakodinamiki (zagotavljanje zadostnih prostih koncentracij antibiotika na mestu okužbe);
- upoštevanje najkrajšega z dokazi podprtega trajanja zdravljenja;
- izbira ustrezne poti aplikacije (npr. parenteralno ali peroralno) glede na antibiotik, resnost ali vrsto okužbe ter značilnosti bolnika;
- pravočasna uvedba in dosledna časovna aplikacija antibiotika;
- izbira antibiotikov ob upoštevanju možnih interakcij z drugimi zdravili;
- izbira antibiotika z najmanjšo možno toksičnostjo;
- izbira antibiotika z najmanjšim tveganjem sekundarnih okužb, kot je na primer driska, povzročena s *Clostridioides difficile*;
- popolno dokumentiranje režima zdravljenja z antibiotiki v zdravstveni kartoteki;
- zagotavljanje sodelovanja bolnika;
- optimizacija bolnikovega izida (zmanjšanje obolenosti, umrljivosti in dolžine hospitalizacije) z zdravljenjem ali preprečevanjem bakterijskih okužb;
- zagotavljanje dostopa in redne razpoložljivosti ustreznih antibiotikov;
- ohranjanje učinkovitosti antibiotikov za prihodnost;
- uporaba lokalnih podatkov o odpornosti proti antibiotikom pri pripravi smernic o empiričnem predpisovanju antibiotikov;
- vključevanje izobraževalnih programov o uporabi antibiotikov v učne načrte za zdravstveno varstvo že v zgodnjih stopnjah izobraževanja, tako za laično javnost, kot vse ustrezne strokovnjake;
- uporaba razpoložljivega strokovnega znanja in virov o nalezljivih boleznih;
- zagotavljanje razpoložljivosti in uporabe lokalnih (ali nacionalnih) smernic za zdravljenje, ki temeljijo na dokazih.

KLJUČNA SPOROČILA

- Antibiotiki so dragocena zdravila, ki so v veliki meri prispevala k uspehom sodobne medicine.
- Odpornost mikrobov proti tem zdravilom strmo narašča, novih zdravil pa je zelo malo.
- Z različnimi ukrepi lahko upočasnim nastanek odpornosti in ohranimo protimikrobno aktivnost.
- Predvsem je treba upoštevati pravo indikacijo, ustrezen odmerek antibiotika in ustrezno trajanje zdravljenja, ki naj bo čim krajše.

Strokovni odbor SZO za izbor in uporabo bistvenih zdravil je leta 2017 razvil klasifikacijo antibiotikov AWARe kot orodje za podporo odgovornemu predpisovanju antibiotikov na lokalni, nacionalni in globalni ravni. Antibiotiki so v razvrščeni v tri skupine: »Access« (dostopni), »Watch« (skrbno spremljani) in »Reserve« (antibiotiki zadnje možnosti). Pri razvrstitvi se upošteva vpliv različnih antibiotikov in njihovih razredov na protimikrobno odpornost. Klasifikacija antibiotikov AWARe se posodablja vsaki dve leti in je namenjena spremljanju porabe antibiotikov, opredelitvi ciljev in

spremljanju ukrepov za izboljšanje ustrezne uporabe antibiotikov ter omejitvi razvoja protimikrobne odpornosti. Trinajsti splošni program dela SZO za obdobje 2019–2023 na ravni držav vključuje cilj, da naj vsaj 60 % celotne porabe antibiotikov predstavljajo antibiotiki skupine »Access« (9). Klasifikacija antibiotikov AWARe je predstavljena v preglednici 1.

3 KULTURNI OKVIRI, KI VPLIVAJO NA PREDPISOVANJE ANTIBIOTIKOV

Značilnosti predpisovanja antibiotikov se med državami močno razlikujejo. Ponekod je možno dobiti antibiotike brez recepta, drugje je zakonodaja bolj striktna. V okoljih, kjer je razširjen črni trg in spletna prodaja antibiotikov, je praktično nemogoče oceniti količine porabljenih zdravil. Predpisovanje antibiotikov v veliki meri odraža kulturne, gospodarske, socialne in druge lastnosti določene družbe. Geert Hofstede, nizozemski socialni psiholog, je objavil teorijo kulturnih dimenzij, da bi pojasnil, kako družbene

Preglednica 1: Klasifikacija antibiotikov AWARe. Povzeto po (9).

Table 1: AWARe classification of antibiotics. Adapted from (9).

Skupina	Slovenski prevod	Glavni cilj in namen uporabe	Pogoste farmacevtske oblike	Primeri antibiotikov
Access	dostopni (široko dostopni)	prva ali druga izbira za najpogostejše običajne okužbe; cilj – vsaj 60 % celotne porabe	predvsem peroralne oblike (tablete, kapsule, sirupi za otroke), redkeje injekcije ali mazila	amoksicilin, ampicilin, doksiciklin, nitrofurantoin, penicilin V
Watch	pozorno spremljani/nadzorovani	ključni za zdravljenje specifičnih, težjih okužb; uporabo strogo spremljati	predvsem peroralne oblike (tablete, kapsule, sirupi za otroke), redkeje injekcije ali mazila	azitromicin, ciprofloksacin, ceftriakson, amoksicilin s klavulansko kislino, meropenem
Reserve	rezervni/zadnja izbira	izključno za potrjene okužbe z večkratno odpornimi bakterijami , ko vse drugo odpove	skoraj izključno intravenske oblike (praški za raztopine za injiciranje ali infuzijo), namenjene le za bolnišnično uporabo	kolistin, linezolid, daptomicin, intravenski fosfomicin, ceftazidim-avibaktam

vrednote vplivajo na vedenje, komunikacijo in sloge vodenja na delovnem mestu po vsem svetu. Okvir sestavlja šest ključnih dimenzij, na podlagi katerih je možno neposredno primerjati posamezne družbe. Med temi šestimi dimenzijami sta z višjo porabo antibiotikov močno povezani t. i. *indeks distance moči*, ki meri, kako družba pričakuje in sprejema neenakomerno porazdelitev moči (visok indeks kaže na strogo hierarhijo z jasno avtoriteto, nizek indeks ceni enakost in egalitarno odločanje), in *indeks izogibanja negotovosti*, ki odraža udobje družbe glede dvoumnosti in tvegavanja (kulture z visokim indeksom se zanašajo na toga pravila, predpise in stroga prepričanja, kulture z nizkim so bolj odprte za spremembe in različna stališča) (10, 11).

4 GLAVNI IZZIVI PRI PREDPISOVANJU ANTIBIOTIKOV

4.1 PREDPIS ANTIBIOTIKA BREZ DOKAZA O BAKTERIJSKI OKUŽBI

Prvi izziv je empirično zdravljenje, kritje za vsak slučaj in predpisovanje antibiotika s pretirano širokim spektrom delovanja. Tak način predpisovanja je delno pogojen tudi z razlikami v kulturi. Značilen je za večino sredozemskih držav in tudi za države na Balkanu (12).

Antibiotiki so učinkoviti le proti bakterijskim okužbam, ne pa proti virusnim ali drugim vrstam okužb, zato je pomembno pravilno razlikovati vrste okužb. Projekt PERFORM (*Personalised Risk Assessment in Febrile Illness to Optimise Real-Life Management*) je bil usmerjen v izboljšanje natančne diagnostike in obravnave bolnikov z vročino. Raziskovalci so pri skupinah bolnikov uporabili napredne metode, kot so genomika, proteomika in bioinformatika, da bi opredelili zanesljive biološke označevalce v krvi za razlikovanje med bakterijskimi in virusnimi okužbami. Med avgustom 2016 in decembrom 2019 so bili v raziskavo PERFORM vključeni otroci s febrilno boleznijo in sumom na okužbo, ki so obiskovali urgentne centre v 9 evropskih državah. Empirična sistemska uporaba antibiotikov je bila določena glede na dodeljeni končni »bakterijski« ali »virusni« fenotip. Uporabljeni antibiotiki so bili razvrščeni v skladu s klasifikacijo AWaRe. Od 2130 vročinskih epizod jih je bilo 1549 (72,7 %) dodeljenih bakterijskemu in 581 (27,3 %) virusnemu fenotipu. V prvih dveh dneh sprejema je skupno 1318 od 1549 epizod (85,1 %) z bakterijskim in 269 od 581 (46,3 %) z virusnim fenotipom prejelo empirične si-

stemske antibiotike, od teh večina parenteralno (87,8 % v bakterijski in 87,0 % v virusni skupini). Trije najpogostejše predpisani antibiotiki so bili cefalosporini tretje generacije, penicilini in kombinacije penicilina/zaviralcev β -laktamaz. Od tistih, ki so bili v virusni skupini zdravljeni z empiričnimi sistemskimi antibiotiki, jih je 216 od 269 (80,3 %) prejelo enega ali več antibiotikov kategorije *Watch* (13).

Podoben fenomen so opazili tudi drugi avtorji. Ugotovili so tudi, da uvedba hitrega testa na respiratorne viruse ni bistveno zmanjšala predpisovanja antibiotikov v urgentnih ambulantah. Zmanjšalo se je sicer prepisovanje pri tistih bolnikih, ki so imeli pozitiven test, vendar se je povečalo pri tistih z negativnim testom (14).

Tudi drugi načini ugotavljanja, ali gre za bakterijsko ali virusno okužbo, se niso pokazali za dovolj zanesljive. Fizični pregled in biološki označevalci, npr. prokalcitonin in C-reaktivni protein (CRP), kot samostojni testi niso bili dovolj zanesljivi za razlikovanje med bakterijsko in virusno pljučnico. Pri bakterijski pljučnici je bil ultrazvok pljuč na urgenci diagnostično bolj natančen kot rentgensko slikanje prsnega koša. Hitrih diagnostičnih testov na osnovi antigena ni mogoče šteti za popolnoma zanesljive zaradi visoke stopnje lažno negativnih rezultatov. Za najbolj natančne so se izkazali molekularni testi, a je stroškovno učinkovitost izvajanja teh testov v diagnostičnih algoritmih treba raziskati v različnih gospodarskih okoljih in glede na vrsto prebivalstva – večinoma v primarnem zdravstvenem varstvu (15).

Na predpisovanje antibiotikov vpliva tudi vse pogostejša prisotnost VOB na urgentnih oddelkih. Čeprav so programi za uravnavanje porabe protimikrobnih sredstev in zmanjševanju razvoja VOB dokazano učinkoviti, posebnosti delovanja urgentnih centrov predstavljajo izziv za njihovo izvajanje. Vključitev hitrih diagnostičnih testov, sledenje mikrobiološkim rezultatom ob odpustu, ponovna presoja zdravljenja ob povratnih informacijah in izvajanje več komponentnih izobraževalnih intervencij so se izkazali za učinkovita orodja optimizacije uporabe antibiotikov na teh oddelkih (16).

4.2 IZBIRA PRAVEGA ANTIBIOTIKA

Ugotavljanje, kateri antibiotik je primeren za določen tip okužbe, je pogosto zahtevno. Potrebna je natančna anamneza in fizikalni pregled, na podlagi katerih lahko opredelimo verjetno vrsto in mesto okužbe, npr. akutna okužba spodnjih dihal, gastroenterokolitis, okužba sečil. Domnevne klinične diagnoze moramo potrditi z ustreznim izborom laboratorijskih testov in slikovnih preiskav. Šele ko imamo sindromsko diagnozo, lahko presojamo, kateri povzročitelj je najverjetnejši. Potrebno je veliko kliničnega znanja o de-

javnih tveganja in epidemiološki sliki (17). Ni vseeno, ali obravnavamo mlajšo popolnoma zdravo osebo ali starejšega polimorbidnega bolnika oz. osebo s hudimi motnjami imunosti, npr. zaradi kemoterapije. Pri ugotavljanju teh dejavnikov in možnih povzročiteljev se lahko opiramo na diagnostične algoritme in lokalne smernice. Za izbiro empiričnega zdravljenja pa moramo dobro poznati tudi lokalne vzorce mikrobne odpornosti proti antibiotikom (18, 19).

4.3 PRETIRANO ŠIROK SPEKTER DELOVANJA

Izziv predpisovanja antibiotikov s pretirano širokim spektrom delovanja lahko hitro popravimo, ko dobimo izvid relevantne kužnine, pri čemer moramo vedeti, kako je bila odvzeta (bris rane, vzorec urina ali hemokulture itd.). Pri izolatih patogenih mikrobov iz sterilnih kužnin, se opiramo na rezultate testiranja občutljivosti na antibiotike in zamenjamo širokospektralni antibiotik za antibiotik ožjega spektra, ki cilja na izolirano bakterijo. Opisani so različni načini, kako vplivati na zoženje spektra, med njimi tudi selektivno poročanje rezultatov občutljivosti, uvedba smernic in algoritmov, omejitve prepisovanja (20).

Da bi zmanjšali uporabo antibiotikov širokega spektra, je mikrobiološki laboratorij v raziskavi spremenil poročanje o občutljivosti na antibiotike za bakteriji *Serratia marcescens* in *Morganella morganii*, ki proizvajata AmpC- β -laktamaze tako, da so v antibiogram vključili rezultate cefalosporinov 3. generacije ozkega spektra. Ocenili so vpliv te spremembe na uporabo antibiotikov širokega spektra in klinične izide. Pred spremembo poročanja je bilo v raziskavo vključenih 30 bolnikov, po spremembi pa 46 bolnikov. Uporaba cefepima (širok spekter) se je v kohorti po spremembi zmanjšala s 46,7 % na 6,5 % ($p < 0,001$), uporaba cefalosporinov 3. generacije (ozek spekter) pa se je povečala (3,3 % v primerjavi s 34,8 %, $p = 0,0013$). To kaže na potencialno vlogo selektivnega poročanja o občutljivosti pri usmerjanju uporabe protimikrobnih zdravil (21). Nasprotno pa selektivno poročanje občutljivosti invazivnih bakterij *Streptococcus pneumoniae* na antibiotike brez nadaljnjih intervencij pri usmerjanju protimikrobne uporabe v drugi raziskavi ni privedlo do večje uporabe penicilina ozkega spektra delovanja (22).

4.4 DOLOČANJE PRAVEGA ODMERKA IN TRAJANJA ZDRAVLJENJA

Odmerjanje antibiotikov je odvisno od vrste antibiotika, vrste in teže okužbe ter od bolnikovih značilnosti, npr. bakteriemija pri nevtropeničnem bolniku, ledvična funkcija, je-

trna okvara, indeks telesne mase, sladkorna bolezen. Pomembno je poznati farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti antibiotikov ter njihov metabolizem, vezavo na beljakovine, prodiranje v telesne tekočine in tkiva ter poti izločanja (23). Nekatere antibiotike lahko dajemo v enkratnem odmerku, medtem ko betalaktami najbolj učinkujejo v kontinuirani infuziji (24). Pomembno je poudariti, da preizki odmerki spodbujajo nastanek odpornosti (25).

Vedno več kliničnih študij kaže, da so krajši ciklusi antibiotikov pri številnih pogostih okužbah prav tako učinkoviti kot tradicionalni, daljši ciklusi. Skrajšanje zdravljenja zmanjšuje neželene učinke, zmanjšuje tveganje za okužbo s *C. difficile* in znatno pomaga omejiti globalno grožnjo odpornosti na protimikrobna zdravila. Kratkotrajno zdravljenje z antibiotiki dosega podobne stopnje uspešnosti zdravljenja kot daljše zdravljenje z antibiotiki pri bolnikih z zunajbolnišnično pljučnico, zapletenimi okužbami sečil pri ženskah, gramnegativno bakteriemijo ter okužbami kože in mehkih tkiv, pri katerih je diagnoza potrjena, se uporabljajo ustrezna protimikrobna zdravila in bolniki kažejo klinične znake izboljšanja (26, 27, 28). Pri bolnikih z osteomielitisom in brez vsajenih tujkov je 6 tednov antibiotikov zadostnih za zdravljenje osteomielitisa, če rana ni bila kirurško očiščena. Ali je mogoče trajanje zdravljenja z očiščenjem rane še skrajšati, ni jasno, čeprav so majhne študije obetavne (29). Tudi za okužbe, ki se tradicionalno zdravijo dolgo časa in parenteralno, npr. infekcijski endokarditis, že obstajajo raziskave, ki potrjujejo učinkovitost kratkotrajnega in peroralnega zdravljenja pri izbranih skupinah bolnikov (30).

4.5 NEŽELENI UČINKI, ALERGIJE IN INTERAKCIJE

Predpisovalci morajo poznati možne stranske učinke antibiotikov in alergijske reakcije pri pacientih. Ob predpisu antibiotika je nujno upoštevati bolnikovo zdravstveno stanje, alergije, kronične bolezni in sočasno zdravljenje z drugimi zdravili. Delež pravih alergij na antibiotike je precej manjši, kot je število bolnikov z zabeležko o alergiji v zdravstveni dokumentaciji. Ocenjeno je, da ima pravo alergijo na antibiotike od 5–15% bolnikov. Pri odraslih se verjetnost alergije na antibiotik zmanjšuje s starostjo in časom od reakcije. Verjetnost, da je alergija na antibiotik prava, je večja, če gre za reakcijo, ki jo je zabeležilo zdravstveno osebje, če gre za anamnezo alergije na cefalosporine ali če je zabeležena hujša oblika reakcije (31). Pred predpisom antibiotika je treba pregledati seznam zdravil, ki jih pacient prejema, in oceniti, ali je ob predpisu antibiotika možen pojav inte-

rakcij med zdravili. Zaradi interakcij je občasno potrebno prilagoditi odmerke določenih zdravil ali pa določena zdravila (začasno) zamenjati.

4.6 IZOBRAŽEVANJE PACIENTOV

Izobraževanju pacientov (splošne javnosti) posveča pomemben poudarek Državna strategija »Eno zdravje«, ki bo letos posodobljena (32). V strategiji se poudarja, da sta ustrezno znanje in prenos informacij bistvenega pomena. Izobraževanje ni pomembno le za strokovno javnost, temveč tudi za splošno, saj bolniki, starši, potrošniki, lastniki živali ali kmetje lahko zelo vplivajo na rabo antibiotikov in s tem na razvoj odpornosti. Informacije in vedenje o tem prebivalci pridobivajo iz različnih virov. Zato je treba z ustreznim informiranjem opolnomočiti posameznika v vseh življenjskih obdobjih.

Poleg vsebin za razvoj zdravih navad je treba v učne in izobraževalne sisteme na področjih farmacije, kemije, biotehnologije in drugih ved o življenju vključiti tudi reševanje aktualnih problemov in iskanje inovativnih rešitev kot pomemben prispevek k doseganju ciljev te strategije.

Strokovna javnost se z vsebino seznanja v programih rednega in fakultativnega izobraževanja. Ti izzivi zahtevajo natančno presojo in odgovorno ravnanje zdravnikov, da bi antibiotike uporabljali učinkovito in varno (32).

5 VLOGA FARMACEVTA

Klinični farmacevti so pomemben del timov za preudarno rabo antibiotikov v bolnišnicah. Sodelujejo v komisijah za zdravila in v komisijah za preprečevanje in nadzor nad bolnišničnimi okužbami.

Med pomembnimi dejavnostmi je poznavanje farmakokinetike zdravil in njihovih součinkovanj z drugimi zdravili. Farmacevt preveri, ali se predpisani antibiotik ujema z drugimi zdravili in prehranskimi dopolnili, ki jih bolnik že jemlje, ter preprečuje neželena medsebojna delovanja, npr. zmanjšano absorpcijo. V bolnišnicah klinični farmacevti skupaj z zdravniki pripravljajo smernice in protokole za zdravljenje, nadzirajo porabo ter optimizirajo odmerjanje glede na bolnikovo delovanje ledvic in jeter, starost in druge pomembne dejavnike, npr. telesna masa. Farmacevti so vključeni tudi v obrav-

navo potencialno resnih neželenih učinkov zdravil, v bolnišnicah pa izvajajo tudi terapevtsko spremljanje koncentracije nekaterih antibiotikov.

Sistematični pregled literature je pokazal, da farmacevti igrajo ključno vlogo v programih smotrne rabe antibiotikov. Farmacevti so izvajali različne dejavnosti upravljanja, vključno s prospektivnimi revizijami, upravljanjem seznama zdravil, deeskalacijo, razvojem smernic in izobraževanjem. Intervencije, ki so jih vodili farmacevti, so znatno izboljšale predpisovanje antibiotikov, zmanjšale nepotrebno uporabo antibiotikov, optimizirale zdravljenje in izboljšale rezultate zdravljenja. Več študij je pokazalo, da so pregledi farmacevtov skrajšali čas do predpisa optimalnih antibiotikov in izboljšali skladnost s smernicami. Programi deeskalacije so varno skrajšali trajanje zdravljenja z antibiotiki in dolžino bivanja v bolnišnici, ne da bi to vplivalo na ponovne hospitalizacije ali preglede pri zdravniku. Stopnje sprejemanja priporočil so bile visoke. Upravljanje s strani farmacevtov je omejilo splošno uporabo antibiotikov, stroške in trajanje zdravljenja v vseh bolnišničnih oddelkih, kar je privedlo do prihrankov (33).

Farmacevti v lekarnah svetujejo pacientom (farmacevtsko svetovanje). Pacienta poučijo o pravilnem jemanju zdravila (časovni razmiki, jemanje s hrano ali na tešče). Posebej jih poučijo o pomenu dokončanja celotnega predpisanega cikla zdravljenja, ne glede na simptome. Preverijo možna součinkovanja in se po potrebi posvetujejo z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal.

Farmacevti delujejo tudi na področju javnega zdravja. Ozaveščajo javnost, da virusna obolenja (prehlad, gripa) ne zahtevajo antibiotičnega zdravljenja, s čimer vplivajo na zmanjšanje nepotrebne rabe teh zdravil. Beležijo in poročajo o neželenih učinkih ter morebitnih alergijskih reakcijah, ki se lahko pojavijo med antibiotično terapijo.

6 SKLEP

Antibiotiki so zdravila, ki so pomembno vplivala na razvoj medicine. Brez njih si danes ne predstavljamo zdravljenja najtežjih okužb, zlasti okužb pri najbolj ranljivih bolnikih. Odpornost mikrobov proti antibiotikom že pomembno vpliva na zdravljenje, grozi pa, da bomo ta učinkovita in uspešna zdravila zaradi naraščajoče odpornosti povsem

izgubili. Če govorimo o konceptu »Eno zdravje«, ki temelji na spoznanju, da so zdravje ljudi, živali, rastlin, gliv, mikro-organizmov in okolja neločljivo prepleteni, se moramo zavedati, da morajo pri zmanjševanju mikrobne odpornosti sodelovati vsi elementi družbe, da morajo o tem biti obveščeni tudi laiki, predvsem pa se morajo tega zavedati predpisovalci. K temu lahko prispeva tudi dobro sodelovanje s farmacevti, ki pogosto predstavljajo ključni vezni člen med predpisovalcem in bolnikom.

7 LITERATURA

1. Ferrara F, Castagna T, Pantolini B, Campanardi MC, Roperti M, Grotto A, et al. The challenge of antimicrobial resistance (AMR): current status and future prospects. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2024;397(12):9603-9615.
2. Simonovič Z, Vidovič Š, Juder-Kogler M. VOB v porastu: kako hitro se razmere spreminjajo in kje izgublamo bitko – javnozdravstveni pristopi k obvladovanju večkratno odpornih mikroorganizmov. V: V: Sodobna infektologija: mikrobna odpornost, napredna diagnostika, porajajoči mikrobi in okužbe, povezane z zdravstvom. Infektološki simpozij 2026; 33-8.
3. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis*. 2017;215(suppl_1):S28-S36.
4. CDC. Global Strategies to Fight Antibiotic Resistance. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/drugresistance/intl-activities/global-strategies.html>; (Dostopano 21.06.2026).
5. Antimicrobial Stewardship. Eds: Pulcini C, Ergönül Ö, Kan F, Beović B. , 2017 Elsevier Inc.
6. SRC SASZU: <https://isjfr.zrc-sazu.si/sl/terminologisce/svetovanje/nadzorovana-raba-protimik-robnih-zdravil>; (Dostopano 16.6.2026).
7. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793-8.
8. Monnier AA, Eisenstein BI, Hulscher ME, Gyssens IC; DRIVE-AB WP1 group. Towards a global definition of responsible antibiotic use: results of an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(suppl 6):vi3-vi16.
9. WHO. The selection and use of essential medicines, 2025: WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. <https://www.who.int/publications/i/item/B09489>. (Dostopano 16.6.2026).
10. Lajunen TJ, Gaygisiz E, Gaygisiz Ü, Sullman MJM. Culture and Antimicrobial Consumption: Sector- and Class-Specific Differences in Country-Level Associations Across Europe. *Antibiotics (Basel)*. 2026;15(2):186.
11. Borg MA. National cultural dimensions as drivers of inappropriate ambulatory care consumption of antibiotics in Europe and their relevance to awareness campaigns. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(3):763-7.
12. Gaygisiz Ü, Lajunen T, Gaygisiz E. Socio-economic factors, cultural values, national personality and antibiotics use: A cross-cultural study among European countries. *J Infect Public Health*. 2017;10(6):755-760. doi: 10.1016/j.jiph.2016.11.011.
13. Kolberg L, Khanjau A, van der Velden FJS, Herberg J, De T, Galassini R, et al. PERFORM Consortium. Raising AWaRe-ness of Antimicrobial Stewardship Challenges in Pediatric Emergency Care: Results from the PERFORM Study Assessing Consistency and Appropriateness of Antibiotic Prescribing Across Europe. *Clin Infect Dis*. 2024;78(3):526-534.
14. Hay AD, Abbs S, Ridd M, Granier S, Lane JA, Muir P, et al. Rapid Respiratory Microbiological Point-of-Care Testing and Antibiotic Use in Primary Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2026:e261426. doi: 10.1001/jamainternmed.2026.1426.
15. Gentilotti E, De Nardo P, Cremonini E, Górski A, Mazzaferri F, Canziani LM, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests in acute community-acquired lower respiratory tract infections. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(1):13-22.
16. Ruiz-Ramos J, Escolà-Vergé L, Monje-López AE, Herrera-Mateo S, Rivera A. The Interventions and Challenges of Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(10):1522.
17. Ippolito M, Cortegiani A. Empirical decision-making for antimicrobial therapy in critically ill patients. *BJA Educ*. 2023;23(12):480-487. doi: 10.1016/j.bjae.2023.09.001.
18. May L, Martín Quirós A, Ten Oever J, Hoogerwerf J, Schoffelen T, Schouten J. Antimicrobial stewardship in the emergency department: characteristics and evidence for effectiveness of interventions. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):204-209. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.028.
19. Schoffelen T, Papan C, Carrara E, Eljaaly K, Paul M, Keuleyan E, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases guidelines for antimicrobial stewardship in emergency departments (endorsed by European association of hospital pharmacists). *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(11):1384-1407.
20. CDC: Core elements of antimicrobial stewardship. Dosegljivo na <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/hcp/core-elements/index.html>; Dostopano 31.08.2026
21. Ng WHW, Chew KL, Yong JHY, Li JX. Impact of antibiotic susceptibility reporting on broad spectrum antibiotic use in Serratia and Morganella bacteremia. *J Chemother*. 2022;34(5):311-318.
22. Geismann F, Brueckner K, Pfeifer M, Salzberger B, Bauernfeind S, Hitzentichler F, al. Impact of Selective Reporting of Antibiotic Susceptibility Test Results on Antibiotic Use in Patients with Bloodstream Infection with Streptococcus pneumoniae. *Biomed Hub*. 2024;9(1):67-72.
23. Vovko T. Od teorije do bolnika: PK/PD kot orodje za boljše izide. V: Sodobna infektologija: mikrobna odpornost, napredna diagnostika, porajajoči mikrobi in okužbe, povezane z zdravstvom. Infektološki simpozij 2026; 33-8.
24. Roberts JA, Croom K, Adomakoh N. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics: narrative review of systematic reviews, and implications for outpatient parenteral antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(4):375-385.
25. Carbon C, Isturiz R. Narrow versus broad spectrum antibacterials: factors in the selection of pneumococcal resistance to beta-lactams. *Drugs*. 2002;62(9):1289-94.
26. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority

- Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;13;69(7):1091-1098.
27. Dinh A, Lebeaux D. Duration of antibiotic treatment for community-acquired pneumonia. *Infect Dis Now*. 2025;55(6S):105125. doi: 10.1016/j.idnow.2025.105125.
 28. Lee RA, Centor RM, Humphrey LL, Jokela JA, Andrews R, Qaseem A; et al. Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections: Best Practice Advice From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2021;174(6):822-827.
 29. Lee RA, Stripling JT, Spellberg B, Centor RM. Short-course antibiotics for common infections: what do we know and where do we go from here? *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(2):150-159.
 30. Iversen K, Ihlemann N, U Gill S, Madsen T, Elming H, Jensen KT et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(5):415-24.)
 31. Nadrah K. Alergije na antibiotike. Dosegljiva na: <https://www.szi.si/docs/2025/Klinika%20za%20infekcijske%20bolezni%20in%20vro%C4%8Dinska%20stanja%20-%20interklini%C4%8Dni%20seminarji/Kristina%20Nadrah.%20Alergije%20na%20antibiotike,%2013.2.2025.pdf>; dostopano 21. 6. 2026).
 32. Državna strategija »eno zdravje« za Obvladovanje odpornosti mikrobov (2019-2024). https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-spc-npm/nap-library/slove_nia_nap_2019_2024.pdf?sfvrsn=17058e4c_3&download=true. (Dostopano 24.06.2026)
 33. Dighriri IM, Alnomci BA, Aljahdali MM, Althagafi HS, Almatrafi RM, Altwairqi WG, et al. The Role of Clinical Pharmacists in Antimicrobial Stewardship Programs (ASPs): A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(12):e50151. doi: 10.7759/cureus.50151.

ANTIBIOTIKI, JOJ, KAKO SO GRENKI!

ANTIBIOTICS, OH, HOW BITTER THEY ARE!

AVTORICA / AUTHOR:

Teja Brajnik, mag. farm.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: teja.brajnik@kclj.si



1 UVOD

Okusnost oziroma palatabilnost zdravila je kombinacija več organoleptičnih lastnosti, med katere sodijo vonj, okus, priokus in tekstura oziroma občutek v ustih. Okusnost je ključna za zagotavljanje bolnikovega sprejemanja zdravila in ustreznega sodelovanja pri zdravljenju (1). Ena najpomembnejših lastnosti zdravil, zaradi katerih jih bolniki zavračajo, je njihov okus. Z vidika okusa so še posebej slabo sprejeta zdravila, ki so zelo grenka (2). To velja predvsem za pediatrično populacijo, ki je bistveno bolj nagnjena k sladkemu kot h grenkemu okusu (3).

Grenke učinkovine predstavljajo težavo predvsem pri pripravi zdravil za otroke. Pri zdravilih za odrasle grenak okus enostavno prekrijemo z oblaganjem tablet ali s pripravo zdravila v obliki kapsul; te farmacevtske oblike pa niso primerne za

POVZETEK

Okus zdravila je bistvenega pomena za njegovo pravilno uporabo. Večina učinkovin je zelo grenkih, zaradi česar lahko pride do zavračanja zdravila ali celo do bruhanja ob njegovem zaužitju. Uporaba zdravila nedosledno glede na navodilo lahko vodi v neustrezno zdravljenje, kar je še posebej pomembno pri uporabi antibiotikov. Problem grenkega okusa je še izrazitejši pri majhnih otrocih, saj pri njih prevladujejo zdravila v obliki peroralnih tekočin ali praškov, kjer je prekrivanje okusa bistveno težje kot pri tabletah ali kapsulah. Otroci so tudi bolj občutljivi na grenak okus kot odrasli. Prav tako se še ne zavedajo, kako pomembna je pravilna uporaba zdravila za klinični izid zdravljenja. Zaradi vsega tega se danes razvijajo številne nove metode, s katerimi bi naredili zdravila bolj sprejemljiva z vidika okusa.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, grenak okus, izid zdravljenja, otroci

ABSTRACT

The taste of a medicine is essential for its proper use. Most active pharmaceutical ingredients are highly bitter, which can lead to rejection of the medicine or even vomiting when taken. Inconsistent adherence to the prescribed medication regimen may result in inadequate treatment, which is particularly important in the case of antibiotics. All this is even more pronounced in young children, as medicines for this population are predominantly administered in the form of oral liquids or powders, where it is much more difficult to mask the taste than in tablets or capsules. Children are also more sensitive to bitter taste than adults. Furthermore, they are not yet aware of the importance of proper use of medicine for the final treatment outcome. For all these reasons, numerous new approaches are currently being developed to make such medicines more acceptable in terms of taste.

KEY WORDS:

antibiotics, bitter taste, children, treatment outcome

mlajše otroke (4). Za njih so najbolj primerne tekoče peroralne farmacevtske oblike, saj omogočajo enostavno požiranje in prilagajanje odmerka. Prilagodljivost pri odmerjanju omogoča uporabo iste formulacije v širokem starostnem



razponu. Odmerek zdravila preprosto prilagodimo z odmerjanjem ustreznega volumna zdravila. Optimalen volumen odmerka za otroke mlajše od 5 let naj bi bil do 5 mililitrov, za vse ostale pa do 10 mililitrov. Težavo lahko predstavljajo veliki odmerki. Za zagotavljanje majhne prostornine odmerka je zato včasih potrebna višja koncentracija učinkovine, čeprav to lahko okrepi grenek okus (1).

Pri študijah, ki se nanašajo na okus zdravil, težavo predstavlja dejstvo, da je večina izvedenih na odrasli populaciji. Odrasli imajo višjo toleranco do uporabe zdravil grenkega okusa. Poleg tega se bolj zavedajo, kako pomembna je pravilna uporaba zdravila za končni izid zdravljenja. Zato so lahko nekatera zelo grenka zdravila za odrasle sprejemljiva, za otroke pa ne (3).

Antibiotiki sodijo med najpogostejše predpisana zdravila za otroke. Njihova uporaba je v pediatrični populaciji bistveno večja kot pri odraslih, znotraj pediatrične populacije pa je bistveno večja pri mlajših kot pri starejših otrocih (5). Pri zdravljenju katerekoli pediatrične okužbe je dosledno jemanje antibiotikov bistveno za uspešen izid zdravljenja (6). Poleg tega je dosledno upoštevanje navodil za uporabo izjemnega pomena za preprečevanje razvoja mikrobne odpornosti (7). Predpisovalci zdravil bi morali zato pri zdravljenju neprijetnega okusa upoštevati tudi to lastnost (2).

V Sloveniji je bilo leta 2015 med ambulantno predpisanimi recepti za otroke na 1000 receptov predpisanih kar 636 receptov za antibiotike. Med njimi so prevladovali penicilini s 515 recepti. Tem so sledili makrolidi in linkozamidi, za katere je bilo predpisanih 71 receptov. Na tretjem mestu po pogostosti predpisovanja so bili sulfonamidi in trimetoprim s 23 recepti. Četrti po pogostosti so bili ostali betalaktamski

antibiotiki (17 receptov), med katerimi so prevladovali cefalosporini druge generacije (15 receptov). Za vse ostale antibiotike je bilo skupno predpisanih le 10 receptov (8).

Na izbiro antibiotika za zdravljenje določene okužbe običajno vpliva več dejavnikov, med katere sodijo verjetni povzročitelji okužbe in njegova občutljivost na antibiotik, mesto okužbe in resnost okužbe. Poleg tega se upoštevajo otrokova starost, znane alergije, način uporabe, biološka uporabnost, stranski učinki in toksičnost zdravila. Okus antibiotika in otrokova sposobnost prenašanja tega okusa pa sta pogosto spregledana. Podatki iz različnih študij kažejo, da so cefalosporini prijetnejšega okusa kot penicilini in makrolidi. Zdravniki bi morali pri predpisovanju bolj upoštevati tudi okus zdravila, saj ta bistveno vpliva na doslednost njegove uporabe s predpisom. Nekateri antibiotiki so namreč tako neprijetnega okusa, da bi jih bilo smiselno predpisovati samo po uspešnem predhodnem testiranju njihove sprejemljivosti pri posameznem otroku (6).

2 ZAZNAVANJE OKUSA

Okus zaznavamo z okušalnimi brbončicami, ki so razporejene po jeziku in mehkem nebu (9). Vsaka okušalna brbončica vsebuje do 100 okušalnih celic (2). Te so povezane v snop in imajo na membranah okušalne receptorje. Okušalne brbončice imajo na površini odprtino z izrastki, na katere se vežejo molekule iz sline (9). Za zaznavanje okusa se mora zato zdravilo najprej raztopiti v slini, kar omogoči vezavo molekul na okušalne receptorje in s tem prenos signala preko živčnih prenašalcev v ustrezne predele možganov, kar omogoči zaznavo okusa (10).

Poznamo pet osnovnih okusov, ki so sladko, slano, kislo, grenko in umami (2). Umami so na seznam osnovnih okusov dodali kot zadnjega in predstavlja okus nekaterih aminokislin, kot sta glutamat in aspartat (11). Po novejših raziskavah so različni predeli jezika različno občutljivi za zaznavanje okusov. A ne glede na lego se receptorji za okus odzivajo na vse okuse, s čimer so ovrgli staro teorijo o prostorsko omejeni zaznavi različnih okusov (2).

Za zaznavanje grenkega okusa imamo 25 različnih receptorjev, ki sodijo v družino okušalnih receptorjev tipa 2 (T2R) (4). Geni za receptorje za grenak okus spadajo v družino genov *TAS2R*. Družina vsebuje 33 različnih genov, med katerimi jih je funkcionalnih 25 (12). Zaradi genetskega polimorfizma v genu *TAS2R38*, ki spada v družino genov

KLJUČNA SPOROČILA

- Grenak okus je pomemben razlog, zaradi katerega bolniki zavračajo zdravljenje.
- Tradicionalne metode za prekrivanje grenkega okusa temeljijo na dodajanju snovi, ki izboljšajo okus zdravila.
- Drugi pristopi vključujejo fizično ločitev učinkovine od receptorjev za grenko in kemično modifikacijo učinkovine.
- Za tekoče farmacevtske oblike se uporablja vgradnja učinkovin v večkratne emulzije, dodatek zaviralcev grenkosti ter povečanje viskoznosti formulacije.
- Sodobni pristopi stremijo k nevtralnemu, a ne pretirano prijetnemu okusu, ki bi lahko povečal tveganje za nenamerno zastrupitev, še posebej pri otrocih.

TAS2R, ljudje zaznavamo grenek okus zelo različno. Prava genetski polimorfizem je razlog, zakaj otroci tako različno sprejmejo zdravila grenkega okusa. Primera spojin z grenkim okusom sta kinin in kofein (4).

3 OCENA GRENKOSTI

Za določanje grenkosti se uporablja senzorična analiza, ki vključuje najrazličnejše preskuse. Na osnovi senzoričnih lastnosti, kot so okus, vonj, tekstura in videz, se določa preference uporabnikov glede določenega izdelka (13). Senzorične preskuse delimo na hedonske in analitične. Pri analitičnih preskusih določamo intenzivnost določenega občutka, na primer grenkosti, pri hedonskih preskusih pa samo všečnost nekega izdelka (14).

Pri hedonskih preskusih, ki jih imenujemo tudi afektivni preskusi, sodelujejo nešolani preskuševalci, ki lahko sprejemljivost izdelka ocenjujejo na dva načina. Pri prvem z uporabo preprostih lestvic ocenjujejo stopnjo všečnosti vzorca, torej kako jim je vzorec všeč. Pri drugem načinu pa z uporabo preskusa s primerjavo v parih, ki ga imenujemo tudi prednostni preskus, določamo, kateri vzorec je uporabniku bolj všeč (15).

Analitični preskusi, ki jih delimo na preskuse razlikovanja, preskuse z uporabo lestvic in opisno analizo, so bolj sistematični, pri njih sodelujejo izbrani in večinoma šolani preskuševalci z ustreznimi senzoričnimi sposobnostmi. Pri preskusih razlikovanja preskuševalci ugotavljajo, ali med dvema ali več vzorci obstajajo zaznavne razlike. Pri preskusih z uporabo lestvic ali razredov ocenjujejo ali primerjajo eno ali več senzoričnih lastnosti vzorca. Določa se intenzivnost senzorične lastnosti, lahko pa se na ta način določa tudi stopnja všečnosti ali sprejemljivosti izdelka. Opisna analiza je postopek, kjer se zaznane senzorične lastnosti izdelka opisujejo in to običajno v takšnem vrstnem redu, kot jih zaznamo. Tu gre za popoln senzorični opis, ki upošteva vse občutke, ki jih preskuševalci med ocenjevanjem izdelka zazna (15). Preskuševalci, ki sodelujejo v teh preskusih, so lahko za to usposobljeni oziroma šolani ali neusposobljeni oziroma laiki. Človeške zaznave so vedno subjektivne in njihove ocene niso dokončne. Glavni namen je izvajanje veljavnih in zanesljivih preskusov, ki omogočajo sprejemanje premišljenih odločitev o končnem izdelku. Poleg senzorične analize se danes uporabljajo tudi nove metode, ki temeljijo na tehnologiji. Med drugim se uporabljajo biometrične meritve, umetni čutilni organi in umetna inteli-

genca (11). Med novejšimi metodami je najpogostejša uporaba elektronskega jezika, naprave, ki lahko zazna intenzivnost določenega okusa (13). Elektronski jezik je zasnovan za analizo tekočih vzorcev s posnemanjem človeškega okušalnega sistema. Sestavljen je iz niza elektrokemijskih senzorjev, kot so potenciometrični, voltametrični ali impedančni senzori, ki se odzivajo na raztopljene spojine v vzorcu. Interakcije med sestavinami vzorca in senzori povzročijo električne signale, ki se nato obdelajo z multivariantnimi oziroma kemometričnimi metodami in metodami prepoznavanja vzorcev. Na ta način je mogoče razlikovati in razvrščati vzorce ter po ustrezni kalibraciji napovedovati posamezne lastnosti, povezane z okusom (16). Po podatkih različnih študij je elektronski jezik učinkovito orodje za hitro oceno senzoričnih lastnosti vzorcev, pri čemer rezultati dobro korelirajo s senzoričnim vrednotenjem pri ljudeh (17). Poleg zmožnosti hitrega testiranja večjega števila formulacij so prednosti elektronskega jezika še objektivnost pridobljenih rezultatov in možnost testiranja snovi, ki zaradi toksičnosti niso primerne za preskušanje na ljudeh (18).

4 PREKRIVANJE NEPRIJETNEGA OKUSA

Poznamo različne načine za prekrivanje grenkega okusa, med katerimi se običajno uporabljata dva. Pri prvem zmanjšamo topnost učinkovine v mediju, ki ustreza pH sline, ki je med 5,6 in 6,8, pri drugem pa preprečimo interakcijo učinkovine z receptorji za grenko (19).

Tradicionalne metode za prekrivanje neprijetnega okusa temeljijo na dodajanju korigensov okusa, med katerimi se najpogosteje uporabljajo sladila in arome. Poleg tradicionalnih poznamo še metode, ki ustvarijo fizično pregrado med učinkovino in receptorji za grenko, med katere sodijo oblaganje, mikrokapsuliranje in granuliranje ter metode, ki temeljijo na kemični modifikaciji učinkovine, med katerimi najdemo kompleksiranje z ionsko izmenjevalnimi smolami ter pripravo slabo topnih predzdravil in soli. Metode, ki ustvarijo fizično pregrado, in metode, ki temeljijo na kemični modifikaciji učinkovine, za doseganje zadostnega učinka skoraj vedno potrebujejo dodatek sladil in arom (20).

Sodobni pristopi prekrivanja grenkega okusa temeljijo na pripravi zdravil nevtralnega okusa. Zdravilo, ki je preveč prijetnega okusa, lahko povzroči nenamerno zastrupitev, še posebej pri otrocih. Na ta način se lahko izognemo tudi osebnim preferencam glede okusov in različnim dojemanjem sladil (21).



4.1 PREKRIVANJE NEPRIJETNEGA OKUSA S KORIGENSI OKUSA

Te tradicionalne metode temeljijo na prekrivanju grenkega okusa zdravila predvsem z uporabo sladil, arom in modifikatorjev viskoznosti. Sladila, ki se najpogosteje uporabljajo za prekrivanje grenkega okusa pri zdravilih, so saharoza, sorbitol in sukraloza, med aromami pa prevladujejo jagoda, pomaranča in »okus po žvečilnem gumiju«. Za povečanje viskoznosti se običajno uporabljajo glicerol, raztopina sorbitola in ksantan gumija. S povečanjem viskoznosti tekočih peroralnih zdravil se izboljša občutek v ustih in oteži dostop učinkovine do receptorjev za okus v ustih (20).

Sladila delimo na naravna, med katera sodijo glukoza, fruktoza, saharoza in maltoza, ter umetna, med katera sodijo saharin, aspartam in ciklmat (20). Za umetna sladila je značilen grenek in/ali kovinski pookus. Pri saharinu in acesulfamu K je grenek pookus posledica aktivacije določenih receptorjev T2R, ki so receptorji za grenko. Kovinski pookus pa se pojavlja zaradi aktivacije vaniloidnega receptorja 1 (TRPV1), ki je odgovoren za značilen kovinski okus (22).

Poleg sladil, arom in modifikatorjev viskoznosti se lahko uporabljajo tudi kisline in aminokisline. Med kislinami prevladuje citronska kislina, najverjetneje zaradi prijetne in znane arome ter okusa po citrusih. Aminokisline delujejo preko različnih mehanizmov, pri čemer glicin in alanin izboljšata okus zaradi lastne sladkosti in potencialne kompetitivne vezave na receptorje za grenko. Glutamat in aspartat ojačata okus po umamiju, L-arginin pa ojača okus po sladkem (20). Prekrivanje grenkega okusa z dodatkom korigensov okusa običajno ni dovolj, še posebej pri zelo grenkih ali zelo dobro topnih učinkovinah. V takih primerih je potrebna kombinacija z neko drugo metodo za prekrivanje okusa (21).

4.2 OSTALE METODE ZA PREKRIVANJE NEPRIJETNEGA OKUSA

- **Prikrivanje okusa z oblaganjem:** Je ena najpogostejše uporabljenih metoda za prekrivanje neprijetnega okusa. Za oblaganje se uporabljajo polimeri, lipidi in sladkorji, in sicer v kombinacijah ali posamezno. Obloge so lahko enoslojne ali večslojne. Za prekrivanje okusa grenkih učinkovin so potrebne večslojne obloge. (23). Pri izjemno grenkih učinkovinah oblaganje celotne farmacevtske oblike ni vedno dovolj za prekrivanje okusa. V teh primerih je boljše oblaganje trdih delcev učinkovine ali granul. Do prekrivanja okusa pride s preprečitvijo stika med učinkovino in receptorji za grenko (24).
- **Mikrokapsuliranje:** Pri mikrokapsuliranju učinkovino, ki je v obliki trdnih delcev ali majhnih kapljic, inkapsuliramo v polimerno ogrodje, ki po zaužitju preprečuje raztapljanje učinkovine v ustni votlini in s tem zaznavanje grenkega okusa (23).
- **Granuliranje:** Pri granuliranju se grenka učinkovina skupaj s pomožnimi snovmi (arome, polimeri, lipidi) s postopki granuliranja (npr. suho, vlažno, s talinami) pretvori v granule ali zrnca z vgrajeno grenko učinkovino. Do prekrivanja okusa pride, ker se zmanjša izpostavljenost jezika grenki učinkovini (25).
- **Kompleksiranje z ionsko izmenjevalnimi smolami:** Ionsko izmenjevalne smole so polimeri, ki so sposobni izmenjati določene ione znotraj polimera z ioni v okoliški raztopini. Gre za polielektrolite z visoko molekulkulsko maso, ki so v vodi netopni. Grenke učinkovine se vežejo z izmenjevalno reakcijo, pri čemer nastane kompleks učinkovina - ionsko izmenjevalna smola (19). Z vezavo se prepreči stik učinkovine z receptorji za grenko, zaradi česar pride do prekrivanja okusa (25). Za prekrivanje okusa se uporabljajo šibke anionske ali šibke kationske izmenjevalne smole, odvisno od narave učinkovine, katere okus želimo prekriti (19).
- **Priprava predzdravil in slabo topnih soli:** Predzdravila so farmakološko neaktivne spojine, ki jih mora telo v procesu presnove pretvoriti v aktivno obliko. S pripravo predzdravila se zmanjša topnost učinkovine v slini ali afiniteta zdravila za receptorje za grenko (25). Drug način, s katerim zmanjšamo topnost učinkovine v slini, pa je pretvorba vodotopne učinkovine v obliko soli, ki je slabše topna v vodi (25).
- **Tvorba inkluzijskih kompleksov:** Za pripravo inkluzijskih kompleksov se uporabljajo ciklodekstrini. To so ciklični polisaharidi, ki tvorijo inkluzijske komplekse z molekulami grenke učinkovine. Ciklodekstrin tvori obroč, v katerega se ujame molekula učinkovine. S tem se zmanjša število prostih molekul učinkovine, ki so na voljo za interakcijo z receptorji za okus (20). Najpogosteje se uporablja β -ciklodekstrin, ki ima slahek okus (23). Pri pripravi inkluzijskih kompleksov se moramo zavedati, da nekatere spojine ne tvorijo interakcij s ciklodekstrini, možno pa je tudi, da je v notranjost ujet samo del učinkovine, ki pa ni nujno tisti, ki daje grenek okus (21).
- **Vključevanje v večkratne emulzije:** Večkratne emulzije so kompleksni grobodisperzni sistemi, pri katerih je notranja faza sama po sebi emulzija. Glede na vrsto zunanje in notranje faze jih delimo na emulzije tipa voda-v-olju-v-vodi (V/O/V) ter olje-v-vodi-v-olju (O/V/O). V obeh primerih za stabilizacijo nastalega sistema potrebujemo kombi-

nacijo lipofilnih in hidrofilnih površinsko aktivnih snovi (26). Do prekrivanja okusa pride, ker je učinkovina ujeta v notranji vodni (pri emulzijah V/O/V) ali notranji oljni (pri emulzijah O/V/O) fazi emulzije (19).

- **Tvorba gela:** Prekrivanje grenkega okusa je v tem primeru posledica tvorbe v vodi netopnega gela na površini tablete. Primer spojine, ki lahko tvori takšen gel, je natrijev alginat. Če tableto obložimo z natrijevim alginate in nato še s slojem kalcijevega glukonata, bo natrijev alginat v prisotnosti sline reagiral z dvovalentnim kalcijem in tvoril v vodi netopen gel (27).
- **Zaviralci grenkosti:** Z uporabo zaviralcev grenkosti naj bi dobili zdravilo nevtralnega okusa. Te spojine se namreč vežejo na receptorje za grenko in s tem preprečijo zaznavo grenkega okusa učinkovine. Primeri takih spojin so natrijev acetat, natrijev glukonat in adenozin 5'-monofosfat, za katere so dokazali učinkovitost s senzorično analizo in jim je ameriška Agencija za hrano in zdravila podelila status splošno priznane kot varne (angl. generally recognized as safe, GRAS). Na tržišču obstaja tudi nekaj lastniških izdelkov, ki jih tržijo kot zaviralce grenkosti, njihove sestavine pa zaenkrat niso znane (20). Težava pri zaviralcih grenkosti je, da so pogosto ozko specifični za posamezne receptorje za grenko in zato ne preprečijo zaznave okusa na vseh receptorjih. Tako je možno, da učinkovina in zaviralec grenkosti delujeta na različne receptorje, zaradi česar ne pride do prekrivanja grenkega okusa (28).
- **Čokolada:** Zanimiva je študija, ki so jo izvedli v Avstraliji. Ugotavljali so, ali čokolada, ki jo zaužijemo neposredno

pred zdravilom, zmanjša grenkost tega zdravila. Uporabili so zdravila, ki so vsebovala klindamicin, flukloksacilin ali kinin. Uporabili so tri vrste čokolade, belo, mlečno in temno, saj jih je zanimalo tudi, ali obstajajo razlike med vrstami. Ugotovili so, da vse tri vrste čokolade znatno zmanjšajo grenkost in s tem izboljšajo sprejemljivost vseh treh zdravil. Pomembno pa je tudi to, da je čokolada hrana in zato ni primerna za uporabo pri zdravilih, ki jih ne smemo zaužiti skupaj s hrano (29).

5 SKLEP

Prekrivanje grenkega okusa pri peroralnih zdravilih je bistvenega pomena za uspešno zdravljenje. Kljub številnim metodam, s katerimi lahko prekrijemo okus zdravila, imamo danes na tržišču še vedno veliko zdravil, ki so zelo grenka. Posledica grenkega okusa je zavračanje teh zdravil. Še večjo težavo glede okusa kot industrijsko izdelana zdravila predstavljajo magistralno pripravljena zdravila, pri katerih se za prekrivanje okusa uporabljajo predvsem sladila in arome, kar pri zelo grenkih učinkovinah ni dovolj. V teh primerih bi bistveno izboljšanje dosegli z zaviralci grenkosti, ki bi jih lahko dodali tem zdravilom že med samim postopkom izdelave. Trenutno dostopni zaviralci grenkega okusa delujejo selektivno na posamezne receptorje za grenko,

Preglednica 1: Nekaj primerov prekrivanja okusa antibiotičnih učinkovin, ki jih najdemo v literaturi (2, 4, 19, 23, 25, 27).

Table 1: Examples of taste masking of antibiotic drugs reported in the literature (2, 4, 19, 23, 25, 27).

Način prekrivanja neprijetnega okusa	Zdravilna učinkovina	Sredstvo oz. način za prekrivanje okusa
Korigensi okusa	levofloksacin cefuroksim aksetil	aspartam, sukraloza, natrijev saharin stearinska kislina in sukroza
Mikrokapsuliranje	levofloksacin klaritromicin ampicilin trihidrat	eudragit E 100 in celulzni acetat eudragit E 100, gliceril monostearat natrijeva karboksimetilceluloza
Granuliranje	eritromicin	alginska kislina
Kompleksiranje z ionsko izmenjevalnimi smolami	ciprofloksacin eritromicin azitromicin	indion 234 (kationski izmenjevalec) carbomer 934 (kationski izmenjevalec) amberlite IR 4B, Dowex 2 (anionska izmenjevalca)
Priprava predzdravil	klindamicin kloramfenikol eritromicin	priprava alkilnega estra priprava palmitatnega ali fosfatnega estra priprava alkilnega estra
Tvorba inkluzijskih kompleksov	metronidazol benzoat	γ-ciklodekstrin

zaradi česar niso vedno učinkoviti. Velik napredek bi pomenilo odkritje zaviralca grenkosti, ki bi deloval na vse receptorje za grenko, oziroma njihova kombinacija, s katero bi dosegli primerljiv učinek.

6 LITERATURA

- Ogbonna JDN, Cunha E, Attama AA, Ofokansi KC, Ferreira H, Pinto S, Gomes J, Marx IMG, Peres AM, Lobo JMS, Almeida IF. Overcoming Challenges in Pediatric Formulation with a Patient-Centric Design Approach: A Proof-of-Concept Study on the Design of an Oral Solution of a Bitter Drug. *Pharmaceutics*. 2022;15(11):1331. doi:10.3390/ph15111331.
- Ganraj PM, Gaikwad VS. Taste Masking Techniques for Bitter drugs: A review. *Int J Novel Res Dev*. 2024;9(6):e442-e459.
- Ranmal SR, Nhouchi Z, Keeley A, Adler L, Lavarde M, Pensé-Lhéritier AM, et al. Taste assessment for paediatric drug Development: a comparison of bitterness taste aversion in children versus Naïve and expert young adult assessors. *Int J Pharm*. 2023;647:123494. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123494.
- Abraham J, Mathew F. Taste Masking of Paediatric Formulation: A Review on Technologies, Recent Trends and Regulatory Aspects. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014;6(1):12-19.
- Hsia Y, Sharland M, Jackson C, Wong ICK, Magrini N, Bielicki JA. Consumption of oral antibiotic formulations for young children according to the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) antibiotic groups: an analysis of sales data from 70 middle-income and high-income countries. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):67-75. doi:10.1016/S1473-3099(18)30547-4.
- Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN. Prescribing for children – taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Arch Dis Child*. 2012;97(3):293-297. doi:10.1136/archdischild-2011-300909.
- Vallet T, Bensouda Y, Saito J, Mathiesen L, Pokharkar V, Klingmann V, et al. Exploring Acceptability Drivers of Oral Antibiotics in children: Findings from an International Observational Study. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1721. doi:10.3390/pharmaceutics13101721.
- Čizman M, Plankar Srovin T, Sočan M, Korošec A, Ahčan J, Bajec T. Ambulantna poraba antibiotikov pri otrocih v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2017;86(5-6):185-194. doi:10.6016/ZdravVestn.2474.
- Lawless HT, Heymann H. *Sensory Evaluation of Food*. 2nd Ed. Springer Science+Business Media; 2010: 27-28.
- Zhang F, Lin L, Wang Z, Li H. Evaluation, correction and masking methods for unpleasant tastes of drugs: A comprehensive review. *Int J Pharm*. 2025;683:126008. doi:10.1016/j.ijpharm.2025.126008.
- Koyuncu G. Sensory analysis methods and quality characteristics of foods. In: Vilela A, editor. *Sensory Analysis in Food Science: Integration of Emo-Sensory Studies, Sensory Tests, and Artificial Intelligence*. London: IntechOpen; 2025. doi:10.5772/intechopen.1012198.
- Wooding SP, Ramirez VA, Behrens M. Bitter taste receptors: genes, evolution and health. *Evol Med Public Health*. 2021;9(1):431-447. doi:10.1093/emph/eoab031.
- Clapham D, Belissa E, Inghelbrecht S, Pensé-Lhéritier AM, Ruiz F, Sheehan L, et al. A Guide to Best Practice in Sensory Analysis of Pharmaceutical Formulations. *Pharmaceutics*. 2023;15(9):2319. doi:10.3390/pharmaceutics15092319.
- Mars M, van der Kruijsen M. *Sensory Nutrition: the role of sensory properties of foods in nutrition and health*. Wageningen: Wageningen University; 2025 [citirano 2026 Aug 27]. Dostopano na: <https://pressbooks.pub/sensoryscience/chapter/methodology-a-crucial-difference/#return-footnote-148-1>
- Golob T, Korošec M, Bertoncelj J, Kropf U. Senzorična analiza: metode in preskuševalci. *Acta Agric Slov*. 2005;85(1):55-66. doi:10.14720/aas.2005.85.1.15259.
- Vanaraj R, IP B, Mayakrishnan G, Kim IS, Kim SC. A Systematic Review of the Applications of Electronic Nose and Electronic Tongue in Food Quality Assessment and Safety. *Chemosensors*. 2025;13(5):161. doi:10.3390/chemosensors13050161.
- Cho S, Moazzem MS. Recent Applications of Potentiometric Electronic Tongue and Electronic Nose in Sensory Evaluation. *Prev Nutr Food Sci*. 2022;27(4):354-364. doi:10.3746/pnf.2022.27.4.354.
- Marx IMG, Peres AM. Sensory analysis using electronic tongues. In: *Innovative Food Analysis*. 2021. doi:10.1016/B978-0-12-819493-5.00012-1.
- Tripathi A, Parmar D, Patel U, Patel G, Daslaniya D, Bhimani B. Taste Masking: A Novel Approach For Bitter And Obnoxious Drugs. *J Pharm Sci Biosci Res*. 2011;1(3):136-142.
- Paul S, Yoo O, Locher C, Lim LY. Ingredients to Mask the Aversive Taste of Medicines: Lessons from the Pharmaceutical and Food Industries and Home Remedies Adopted by Caregivers. *Foods*. 2026;15(8):1413. doi:10.3390/foods15081413.
- Andrews D, Salunke S, Cram A, Bennett J, Ives RS, Basit AW, et al. Bitter-blockers as a taste masking strategy: A systematic review towards their utility in pharmaceuticals. *Eur J Pharm Biopharm*. 2021;158:35-51. doi:10.1016/j.ejpb.2020.10.017.
- Riera CE, Vogel H, Simon SA, le Coutre J. Artificial sweeteners and salts producing a metallic taste sensation activate TRPV1 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(2):R626-R634. doi:10.1152/ajpregu.00286.2007.
- Vummaneni V, Nagpal D. Taste Masking Technologies: An Overview and Recent Updates. *Int J Res Pharm Biomed Sci*. 2012;3(2):510-524.
- Siew A. Coating for Tastemasking. *Pharm Technol*. 2018;42(9):26-32.
- Lohare RS, Makka KA, Ghatole S, Roy S, Kardile PK, Kaity S. Strategies for beating the bitter taste of pharmaceutical formulations towards better therapeutic outcomes. *RSC Pharm*. 2025;2(1):59-81. doi:10.1039/D4PM00191E.
- Gupta AK, Madaan S, Dalal M, Kumar A, Mishra DN, Singh SK, et al. Practical Approaches for Taste Masking of Bitter Drug: A Review. *Int J Drug Deliv Technol*. 2010;2(2):56-61.
- Sonawane VM, Saiffee M, Shinde NY, Hawaldar AH, Pawar NA. An update of taste masking methods and evaluation techniques. *Der Pharmacia Lettre*. 2010;2(6):1-15.
- Cherian S, Lee BS, Tucker RM, Lee K, Smutzer G. Toward Improving Medication Adherence: The Suppression of Bitter Taste in Edible Taste Films. *Adv Pharmacol Sci*. 2018;2018:8043837. doi:10.1155/2018/8043837.
- Truong S, Tang EKY, Khan RN, Nguyen MN, von Ungern Sternberg BS, Yeo AWY, et al. Prior administration of chocolate improves the palatability of bitter drugs: The Choc-with-Med study. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(8):1267-1273. doi:10.1111/jpc.15448.

UPORABA ELASTOMERNIH ČRPALK PRI ZUNAJBOLNIŠNIČNEM PARENTERALNEM PROTIMIKROBNEM ZDRAVLJENJU

THE USE OF ELASTOMERIC PUMPS IN OUTPATIENT PARENTERAL ANTIMICROBIAL THERAPY

AVTORICA / AUTHOR:

Urška Purnat Brezovnik, mag. farm.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: urska.purnat.brezovnik@kclj.si



POVZETEK

Zunajbolnišnično parenteralno protimikrobno zdravljenje omogoča klinično stabilnim bolnikom preje-manje intravenskega zdravila zunaj bolnišničnega okolja. Elastomerne črpalke so postale temelj tega programa, saj omogočajo neprekinjeno 24-urno infuzijo antibiotikov, zlasti časovno odvisnih, kot so betalaktami. Ta pristop prinaša pomembne koristi, vključno z večjo avtonomijo bolnikov, zmanjšanim tveganjem za bolnišnične okužbe in znižanjem stroškov zdravstvenega varstva. Pri uporabi elastomernih črpalk se soočamo z izzivi, kot je variabilnost pretoka, na katero med drugim vplivata temperatura in koncentracija zdravila. Zagotavljanje fizikalno-kemijske stabilnosti protimikrobnih zdravil je ključnega pomena za učinkovitost in varnost zdravljenja. Čeprav je zunajbolnišnično parenteralno protimikrobno zdravljenje mednarodno uveljavljeno, v Sloveniji še ni sistemsko uvedeno. Prihodnji uspeh je odvisen od usposobljenosti multidisciplinarnih skupin in standardiziranih testiranj stabilnosti za zagotavljanje varnosti in klinične učinkovitosti.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, elastomerna črpalka, fizikalno-kemijska stabilnost, neprekinjena infuzija, OPAT

ABSTRACT

Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) allows clinically stable patients to receive intravenous treatment outside the hospital setting. Elastomeric pumps have become a cornerstone of this program, enabling continuous 24-hour infusions of antibiotics, particularly time-dependent ones such as beta-lactams. This approach offers significant benefits, including greater patient autonomy, a reduced risk of hospital-acquired infections and lower healthcare costs. However, the use of these pumps also presents challenges such as flow rate variability, which is influenced by factors including temperature and drug concentration. Ensuring the physicochemical stability of antimicrobials is critical for treatment efficacy and safety. Although OPAT is established internationally, it has not yet been systematically implemented in Slovenia. Its future success will depend on the expertise of multidisciplinary teams



and standardized stability testing to ensure safety and clinical effectiveness.

KEY WORDS:

antibiotics, continuous infusion, elastomeric pump, OPAT, physicochemical stability

1

UVOD

Zapletene in hude okužbe najpogosteje zdravimo z intravensko aplikacijo protimikrobnih zdravil v obliki eno- ali večkrat dnevnih infuzij. Potrebna je hospitalizacija bolnikov, običajno za večtedensko obdobje. Četudi so klinično stabilni in njihovo splošno stanje ne zahteva več bolnišnične obravnave, bolniki zaradi prejemanja zdravil ostanejo v bolnišnici do zaključka zdravljenja (1). To predstavlja visoke stroške za zdravstveni sistem, zasedenost bolnišničnih kapacitet in obremenitev zdravstvenega osebja. Bolniki so izpostavljeni večjemu tveganju za bolnišnične okužbe, dalj časa so odsotni iz službe ali šole, počutijo se socialno izolirani (1, 2).

Zunajbolnišnično parenteralno protimikrobno zdravljenje (angl. *outpatient parenteral antimicrobial therapy*, OPAT) je nov pristop k protimikrobnemu zdravljenju, katerega začetki segajo približno 50 let nazaj. Razvil se je iz težnje po stroškovno učinkovitejših in na bolnika osredotočenih zdravstvenih storitvah (3). Slovenski izraz in kratica zanj še nista uradno sprejeta, zato bomo v besedilu uporabljali krajšavo, izpeljano iz angleškega izraza – OPAT. Programi OPAT se v zadnjih desetih letih pospešeno razvijajo in širijo v številnih državah, vključenih je vedno več bolnikov. Pomembno gonilo je napredek v tehnologiji dostave infuzij in zlasti razvoj elastomernih črpalk, na uporabi katerih v veliki meri temelji tovrstno zdravljenje (4).

2

KAJ JE ZUNAJBOLNIŠNIČNO PARENTERALNO PROTIMIKROBNO ZDRAVLJENJE?

Pristop OPAT je sistem zdravstvenih storitev, ki omogoča zdravljenje s parenteralno (v večini primerov intravensko) aplikacijo protimikrobnih zdravil zunaj bolnišničnega okolja

– na bolnikovem domu, v infuzijskem centru, v negovalni ustanovi (1, 5). Namenjeno je bolnikom, ki zaradi vrste in poteka okužbe potrebujejo intravensko protimikrobno zdravljenje, so pa klinično dovolj stabilni, da se izognejo hospitalizaciji oziroma so lahko predčasno odpuščeni iz bolnišnice (5, 6, 7). Najpogosteje se na ta način zdravijo okužbe kosti in sklepov, zapletene okužbe kože in podkožja, različni abscesi, okužbe vsadkov in primeri večkratne odpornosti povzročitelja okužbe na peroralno antibiotično terapijo (zlasti pri bakteriji *Pseudomonas aeruginosa*) (2, 3, 5). Izmed protimikrobnih zdravil se v OPAT najpogosteje uporabljajo antibiotiki (predvsem betalaktamski), lahko pa tudi protiglivna in protivirusna zdravila (1). Za aplikacijo zdravil so na voljo različni dostavni sistemi – gravitacijski infuzijski sistemi, elektronske infuzijske črpalke, injekcije in najbolj pogosto uporabljene elastomerne črpalke, slednje zlasti v primerih zdravljenja s časovno odvisnimi antibiotiki in pri aplikacijah na domu (3, 8).

Začetki programa OPAT segajo v sedemdeseta leta 20. stoletja v Združene države Amerike, kjer so ga razvili za obvladovanje pljučnih okužb pri otrocih s cistično fibrozo (9). Kmalu so tudi zdravstveni sistemi drugih držav spoznali prednosti takšne oblike zdravljenja. Danes ga uporabljajo številne države po svetu, npr. ZDA, Kanada, Avstralija, Brazilija, Singapur. Primeri evropskih držav z razvitimi programi OPAT so Velika Britanija, Nemčija, Italija, Francija, Španija, Belgija, Irska in Nizozemska (10). Vodilna na tem področju je Velika Britanija, ker ima dobro razvito organizacijsko strukturo programa, izdaja in posodablja nacionalna priporočila in dobre prakse ter zaradi pionirskega dela na področju testiranja stabilnosti učinkovin (4).

KLJUČNA SPOROČILA

- Zunajbolnišnično parenteralno protimikrobno zdravljenje omogoča dajanje protimikrobnih zdravil, večinoma intravensko in pogosto z elastomernimi črpalkami, zunaj bolnišnice.
- Namenjeno je klinično stabilnim bolnikom, ki potrebujejo intravensko zdravljenje, zlasti zaradi okužb kosti, zapletenih okužb kože ali okužb z večkratno odpornimi mikroorganizmi.
- Glavni izzivi uporabe elastomernih črpalk so variabilnost pretoka, omejitve glede koncentracije učinkovine in stabilnost antibiotikov.
- Za varno in učinkovito zdravljenje skrbi multidisciplinarna skupina infektologov, farmacevtov in diplomiranih medicinskih sester.

Prednosti izvajanja takšne oblike zunajbolnišničnega zdravljenja so večplastne. V več evropskih državah so študije pokazale, da je z vidika bolnika prisotno večje zadovoljstvo ob zgodnejšem odpustu domov in zmanjšanje tveganja za pridobitev bolnišnične okužbe. Z vidika bolnišnice se razbremenijo zdravstveno osebje in poveča število prostih postelj. Na ravni zdravstvenega sistema se zmanjšajo stroški zdravljenja zaradi velikega števila prihranjenih bolnišničnih dni (10). Poročilo iz Velike Britanije navaja zmanjšanje neposrednih zdravstvenih stroškov za do 50 % (11) oziroma v Italiji do 92 % (3). Hkrati podatki kažejo primerljivo učinkovitost in varnost tovrstnega zdravljenja s klasičnim bolnišničnim zdravljenjem (10).

Razpoložljivost, organizacija in delovanje sistema OPAT se razlikujejo med državami in so odvisni od oblike zdravstvenega sistema in načina financiranja. Izpostavimo lahko tri različne modele oskrbe bolnikov:

1. bolniki prihajajo vsakodnevno v infuzijske centre ali splošne ambulate po aplikacijo zdravila;
2. zdravila aplicira medicinska sestra na domu bolnika;
3. bolnik si doma zdravilo aplicira sam oziroma ob pomoči družinskega člana (1).

V Sloveniji OPAT še ni sistemsko vzpostavljen in uradno definiran. Določene storitve, ki predstavljajo prve zametke, so že dostopne, kot je npr. enkrat dnevno prejetje nekaterih antibiotikov v dnevni bolnišnici, vendar je to vezano na sposobnost bolnika, da prihaja na aplikacije, in na dostopnost storitve v posamezni bolnišnici. V lekarni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana smo v zadnjih letih sodelovali pri pripravi antibiotičnih elastomernih črpalk in pri izvedbi OPAT na domu za nekaj bolnikov na pobudo zdravnikov s kliničnih oddelkov. V breme zdravstvene varovalnice tovrstnega zdravljenja še ni mogoče predpisati.

3 ZNAČILNOSTI ELASTOMERNIH ČRPALK

Elastomerne črpalke so medicinski pripomočki, ki jih napolnimo z infuzijsko raztopino zdravil in omogočajo neprekinjeno parenteralno aplikacijo zdravil. So lahke, prenosljive, za enkratno uporabo in za delovanje ne potrebujejo zunanjega vira napajanja ali gravitacije (3, 12). Raztopino zdravila napolnimo v raztegljiv balonski (elastomerni) rezervoar, narejen večinoma iz silikona ali polizoprena. Obdaja ga ohišje iz toge plastike. Balon deluje kot

črpalka, ki s samodejnim krčenjem enakomerno potiska raztopino po infuzijski cevki v bolnikovo telo. Pretok po cevki je vnaprej umerjen in nastavljen s premerom t. i. omejevalca pretoka, ki je vgrajen na koncu infuzijske cevke. Ker se pretok spreminja tudi s spremembo temperature, je omejevalec pretoka umerjen na temperaturo površine kože, kamor ga je treba prilepiti (1, 12, 13).

4 ELASTOMERNE ČRPALKE V OPAT

Elastomerne črpalke so postale temelj sodobnega OPAT, saj olajšajo prehod intravenskih terapij iz bolnišnice v domače okolje (3). Že vnaprej so definirane s pretokom in volumnom polnjenja, ki morata biti izbrana glede na vrsto aplikacije in predpisano terapijo. Pri OPAT uporabljamo črpalke s pretokom 10 ml/h in jih običajno polnimo za obdobje 24 ur, kar je pogojeno s stabilnostjo pripravljene raztopine antibiotika. Za primerjavo: v paliativni oskrbi, kjer so črpalke v Sloveniji že dobro uveljavljene, za podkožno aplikacijo uporabljamo pretoke 1,5 ali 2 ml/h in jih polnimo za do sedem dni delovanja.

Elastomerna črpalka, napolnjena z raztopino zdravila, je magistralno zdravilo. Ker dovajamo zdravilo podkožno ali intravensko v obliki infuzije, jo uvrščamo med parenteralne farmacevtske oblike. Polnimo jo s sterilnimi zdravili, ki se nahajajo v obliki raztopin oziroma pri večini antibiotičnih zdravil v obliki praška, ki ga predhodno raztopimo. Do predpisanega volumna infuzije (običajno 240 ml) dodamo nosilno raztopino, ki je najpogostejše 0,9 % raztopina natrijevega klorida, včasih tudi 5 % raztopina glukoze. Prazna elastomerna črpalka je pakirana v sterilno embalažo, prav tako je sterilna notranjost črpalke. Priprava zdravila poteka aseptično v kontroliranih pogojih v komori z laminarnim pretokom zraka.

Za zagotavljanje bolnikove varnosti in učinkovite klinične obravnave skrbi skupina, ki je sestavljena iz zdravnikov infektologov, farmacevtov in diplomiranih medicinskih sester. Zdravniki določijo indikacije in načrt zdravljenja ter kontrolirajo potek zdravljenja okužbe (5). Farmacevti sodelujejo in svetujejo pri izboru in ustrezni zamenjavi protimikrobnih zdravil ter po potrebi spremljajo plazemske koncentracije posameznih učinkovin. Proučijo razpoložljive podatke o stabilnosti raztopin izbranih protimikrobnih zdravil, z upoštevanjem predpisane koncentracije, trajanja infuzije in materiala črpalke. Izberejo ustrezno elastomerno črpalko, na-



redijo izračun in napolnijo črpalko v aseptičnih pogojih. Bolnike poučijo o pravilnem rokovanju s črpalko. Ohišje balona mora biti med uporabo nameščeno približno v enaki višini kot priklon cevke na venski kateter. Bolnike opozorijo, naj črpalke ne stiskajo in jo med uporabo ustrezno zaščitijo pred neposredno sončno svetlobo, toploto in mrazom (3, 5, 14). Diplomirane medicinske sestre skrbijo za ustrezen žilni pristop, priklonijo/odklonijo črpalko in svetujejo bolnikom (5).

4.1 PREDNOSTI UPORABE ELASTOMERNIH ČRPALK

Velik klinični pomen neprekinjene infuzije z elastomerno črpalko se kaže pri zdravljenju s časovno odvisnimi antibiotiki, kot so betalaktamski antibiotiki; med njimi so najpogostejše uporabljeni piperacilin/tazobaktam, flukloksacilin, benzilpenicilin, cefepim. Koncentracija zdravilne učinkovine v krvi se pri neprekinjeni infuziji ohranja nad minimalno inhibitorno koncentracijo skozi celoten odmerni interval, kar je učinkovitejše od prekinjenega večkrat dnevnega odmerjanja (3, 12, 14). Študije kažejo visoko stopnjo uspešnosti zdravljenja – od 84- do 95-% ozdravitev ali izboljšanje zdravstvenega stanja bolnikov (3, 8, 9, 12). Elastomerna črpalka je primerna tudi za zdravljenje okužb z večkratno odpornimi bakterijami (9).

Tovrstne črpalke so prenosne in lahke, kar vpliva na udobje, mobilnost in samostojnost bolnikov v okviru njihovih zdravstvenih zmožnosti. Ne porabljajo električne energije, delujejo tiho in so preproste za rokovanje in nadzor, ki ga lahko izvaja poučen bolnik ali svojci (15). Zmanjša se obremenitev zdravstvenega osebja zaradi menjave črpalk na 24 ur, v nasprotju s klasičnim odmerjanjem infuzij na 4 do 8 ur (12).

4.2 SLABOSTI IN IZZIVI PRI UPORABI ELASTOMERNIH ČRPALK

Najpomembnejša slabost elastomernih črpalk je variabilnost njihovega pretoka. Glede na specifikacije proizvajalcev je do 15-% odstopanje od nominalnega pretoka že tako rekoč vgrajeno vanje. Temu moramo dodati še vpliv znanih dejavnikov, ki lahko pretok zvečajo ali zmanjšajo. Na pretok vplivata temperatura prostora in temperatura površine kože. Ob izpostavljenosti višji temperaturi se pretok poveča in obratno. Ohišje črpalke je med uporabo najbolje hraniti pri sobni temperaturi (23–25 °C). Pomemben je tudi položaj ohišja črpalke. Če je to dvignjeno nad ravniyo mesta aplikacije, se poveča pretok tekočine in obratno (12, 13, 16).

Pri antibiotični infuzijski raztopini je z vidika delovanja in pretoka črpalke najpomembnejši omejitveni dejavnik koncentracija zdravila, ki lahko pri višjih vrednostih zelo počasni tok zaradi vpliva na viskoznost tekočine. Črpalka se posledično nepopolno izprazni in s tem bolnik ne prejme predpisanega dnevnega odmerka zdravila. To lahko vodi v ponovno hospitalizacijo, podaljšano antibiotično zdravljenje ali razvoj odpornih sevov bakterij (17).

Ostale slabosti so še, da elastomerne naprave za razliko od elektronskih črpalk nimajo alarmnih sistemov, ki bi bolnika ali osebo opozorili na zamašitve, pregibe v cevkah ali napake v delovanju naprave. Obstaja tveganje, da se črpalka (ohišje balona) med nošnjo poškoduje (1). Ko je črpalka napolnjena, koncentracije zdravila ni mogoče prilagoditi. Zdravljenje z uporabo elastomernih črpalk je z vidika cene medicinskega pripomočka dražje od uporabe običajnih infuzijskih vrečk (12).

Velik izziv pri načrtovanju zdravljenja in pripravi elastomernih črpalk z raztopino protimikrobnega zdravila predstavljata kemijska in fizikalna (ne)stabilnost antibiotikov v raztopini, ki sta odvisni od več dejavnikov. Najpomembnejši je vpliv temperature – mnogi antibiotiki, zlasti betalaktamski, pri povišani temperaturi pospešeno razpadajo, nastanejo lahko strupeni razgradni produkti, npr. piridin ob razpadu ceftazidima. Na stabilnost antibiotikov vplivajo tudi koncentracija zdravilne učinkovine v raztopini, vrsta nosilne raztopine in vrsta elastomera v črpalki (2).

V povzetkih glavnih značilnosti zdravil običajno niso navedeni podatki o stabilnosti antibiotične raztopine v elastomerni črpalki in pri shranjevanju na povišani temperaturi, npr. v bližini bolnikove kože (18). Od proizvajalcev elastomernih črpalk lahko pridobimo podatke o stabilnosti raztopin v njihovih črpalkah za posamezno protimikrobno učinkovino. Ti podatki zajemajo stabilnost zdravilne učinkovine v različnih nosilnih raztopinah, koncentracijah in pri dveh temperaturah – v hladilniku in na sobni temperaturi (19). Ti podatki imajo omejitve, ker ne vsebujejo podrobnosti o testiranju in neodvisnem preverjanju, meritve pa potekajo v standardiziranih laboratorijskih pogojih, ki ne odražajo nujno dejanskih razmer.

Britanska nacionalna zdravstvena služba (NHS) je trenutno edina institucija na svetu, ki daje konkretna priporočila za testiranje stabilnosti v okviru OPAT, znane kot *“Yellow Covered Document”*. Predpisuje stroge protokole testiranja, ki morajo biti izpolnjeni, preden se protimikrobno zdravilo šteje za primerno za uporabo v podaljšani ambulantni infuziji (2, 16). Študije stabilnosti morajo simulirati realne pogoje s testiranjem izdelka v njegovem celotnem obdobju – shranjevanje v hladilniku (2–8 °C), ki mu sledi določeno

obdobje uporabe pri temperaturah, višjih od sobne. Ker se črpalke nosijo blizu bolnikove kože, je zahtevano testiranje pri 32 °C (16).

Iz rezultatov iskanja literature s pomočjo specializiranih spletnih iskalnikov je razvidno, da v zadnjih letih narašča število objavljenih študij in preglednih člankov, v katerih raziskovalci obravnavajo stabilnost raztopin protimikrobnih učinkovin v elastomernih črpalkah. Proučujejo vpliv časa, temperature, koncentracije učinkovine, pH, vrste nosilne raztopine in materiala elastomernega balona na razpad učinkovine in nastajanje razgradnih produktov. Ti vplivi so specifični za vsak posamezni antibiotik, zato moramo pred pripravo črpalke pridobiti stabilnostne podatke za konkretno učinkovino in njeno koncentracijo v infuzijski raztopini (1, 2, 18, 20–23).

Kadar je intravenski antibiotik v raztopini premalo stabilen za uporabo v elastomerni črpalki, npr. manj kot 24 ur, je priporočljivo preveriti, ali obstajajo raziskave o načinih za podaljšanje stabilnosti predpisane koncentracije učinkovine (22). Tovrsten primer je ozkospektralni betalaktamski antibiotik benzilpenicilin ali penicilin G, ki se nahaja v obliki natrijevega benzilpenicilata. V klinični praksi je pogosto uporabljen v obliki večkrat dnevnih kratkotrajnih infuzij. Rezultati testiranja fizikalno-kemijske stabilnosti proizvajalca elastomernih črpalk Easypump® II kažejo, da je stabilnost učinkovine v raztopini s 0,9 % natrijevim kloridom (100.000 IE/ml) na sobni temperaturi 6 ur. V primeru kombiniranega shranjevanja pa 1 dan v hladilniku in nato 2 uri na sobni temperaturi (19). Raziskava Rentsch s sod. dokazuje, da dodajanje pufra s 4 % natrijevim citratom v tolikšni meri izboljša stabilnost benzilpenicilina, da jo lahko uporabimo v 24-urni infuziji z elastomerno črpalko. Za vse tri testirane koncentracije učinkovine so določili, da so v črpalki Easypump® II stabilne 7 dni v hladilniku in nato še 24 ur pri

temperaturi 37 °C (22). Ti izsledki so pomembni za OPAT, ker potrjujejo stabilnost pripravljenega zdravila v realnih pogojih, pri temperaturah nad 25 °C, in prikazujejo, da lahko v lekarni pripravimo črpalke za nekaj dni vnaprej. V preglednici 1 so zbrani podatki o stabilnosti benzilpenicilina v raztopini pri različnih koncentracijah, v dveh nosilnih raztopinah in pri shranjevanju v hladilniku ter na sobni/telesni temperaturi. Stabilnost se nanaša na čas, ko je vsebnost učinkovine v raztopini najmanj 95 % oziroma 90 % začetne vrednosti (meje se razlikujejo zaradi neenotnih meril pri vrednotenju) (19, 22).

5 VIZIJA RAZVOJA OPAT V SLOVENIJI

Pričakujemo, da se bo OPAT razvil in širil tudi v Sloveniji. Pomembno je, da s pomočjo pilotnih raziskav pridobimo epidemiološke podatke, kot so potrebe po OPAT, indikacije in značilnosti bolnikov, klinične izkušnje o učinkovitosti, neželenih učinkih in o sodelovanju bolnikov, ter zelo pomembne organizacijske izkušnje. Informacije o slednjih so v pregledani literaturi skope in se jim ne posveča dovolj pozornosti. Za učinkovito uvedbo OPAT je ključno opredeliti izvedljivo logistiko programa – potek naročanja izdelave črpalk v lekarni, čas za izdelavo, organizacijo prevoza pripravljenih črpalk na dom bolnika ali v infuzijski center, vsakodnevni obiski medicinskih sester na domu ipd. Predvideti je treba kadrovske potrebe in zajeti vse stroške takšne oblike zdravljenja, vključno z obračunom lekarniških storitev, ki v literaturi o stroškovni učinkovitosti OPAT pogosto niso vključene ali podrobneje predstavljene.

Preglednica 1: Fizikalno-kemijska stabilnost benzilpenicilina v obliki natrijevega benzilpenicilata, izražena s časom, ko znaša vsebnost učinkovine v raztopini najmanj 90 % začetne vrednosti (19, 22).

Table 1: The physicochemical stability of benzylpenicillin in the form of benzylpenicillin sodium, expressed as the time during which the active substance content in the solution remains at least 90 % of the initial value (19, 22).

Učinkovina	Koncentracija (milijon I.E./240 ml)	Nosilna raztopina	Hladilnik (2-8 °C)	Stabilnost	Končna vsebnost (v %)
benzilpenicilin (natrijev benzilpenicilat)	24	0,9 % NaCl	1 dan	2 h na 25 °C	ni podatka
			0 dni	6 h na 25 °C	ni podatka
	10	0,9 % NaCl s 4 % citratnim pufrom	7 dni	24 h na 37 °C	97,6 ± 1,3
	20				96,3 ± 0,8
	40				94,9 ± 1,1

6 SKLEPI

Elastomerne črpalke se izkazujejo kot učinkovit in varen dostavni sistem za neprekinjeno intravensko aplikacijo protimikrobnih zdravil v zunajbolnišničnem okolju. Prispevajo k večji samostojnosti in udobju bolnikov, njihovi zaščiti pred bolnišničnimi okužbami ter k znižanju stroškov zdravljenja. Pomembno je, da se zavedamo neizogibne variabilnosti njihovega pretoka in potencialnih omejitvenih dejavnikov njihove uporabe. Najpomembnejša sta fizikalno-kemijska stabilnost pripravljenih antibiotičnih raztopin in zmanjšan pretok črpalke pri visoki koncentraciji raztopine antibiotika pri visokih terapevtskih odmerkih.

Nadaljnji razvoj programov OPAT naj temelji na oblikovanju globalno usklajenega okvira za testiranje stabilnosti učinkovin, specifičnega za potrebe OPAT, na razpoložljivosti robustnih podatkov o stabilnosti, na usklajenem delovanju usposobljenega multidisciplinarnega tima in naj poteka ob skrbnem spremljanju bolnikov in njihovih elastomernih črpalk.

7 LITERATURA

1. Wolie ZT, Roberts JA, Gilchrist M, McCarthy K, Sime FB. Current practices and challenges of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a narrative review. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(9):2083–2102. doi: 10.1093/jac/dkae177
2. Naicker S, Roberts JA, Cheng V, Parker SL, Seaton RA, Gilchrist M, Sime FB. A review of antimicrobial stability testing guidance for outpatient parenteral antimicrobial therapy programmes: is it time for global harmonization of testing frameworks?. *JAC-Antimicrobial Resistance.* 2024;6(6). doi.org/10.1093/jacamr/dlae186
3. Babich S, Di Bella S, De Rivo R. et al. Continuous infusion OPAT via elastomeric pumps: effectiveness, safety, and cost-saving potential in a real-world Italian cohort. *Infection.* 2026;54:365–375. doi.org/10.1007/s15010-025-02671-0
4. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Green H, Guleri A, Hedderwick S, Snape S, Statham J, Wilson E, Gilchrist M, Seaton RA. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrob Resist.* 2019;1(2). doi: 10.1093/jacamr/dlz026
5. Tometten L, Trost U, Jürgens L. et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in Germany. *Infection.* 2025;53:2701–2715. doi.org/10.1007/s15010-025-02619-4
6. Scholten N, Leisse C, Brandes V, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy in Germany: a prospective cohort study protocol. *BMJ Open.* 2022;12:e061417. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061417
7. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, Keller SC, Bhavan KP, Zurlo JJ, et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clinical Infectious Diseases.* 2019;68(1):e1–e35. doi.org/10.1093/cid/ciy745
8. Giuliano G, Tarantino D, Tamburrini E, Nurchis MC, Scoppettuolo G, Raffaelli F. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) through elastomeric continuous infusion pumps in a real-life observational study: Characteristics, safety, and efficacy analysis. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica (English ed.).* 2024;42(10):581–587. doi.org/10.1016/j.eimce.2024.04.007.
9. Moreal C, Giuliano S, Prataviera F, Fantoni M, Mezzadri S, Menozzi V, et al. Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) in Italy: A Scoping Review. *Infect Dis Ther.* 2026;15(4):921–939. doi: 10.1007/s40121-026-01306-7.
10. Reidy P, Breslin T, Muldoon E. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) across the world: a comparative analysis—what lessons can we learn?. *JAC Antimicrob Resist.* 2024;6(4), dlae111. doi.org/10.1093/jacamr/dlae111
11. Dimitrova M, Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) versus inpatient care in the UK: a health economic assessment for six key diagnoses. *BMJ Open.* 2021;11(9):e049733. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049733
12. Durojaiye OC, Cole J, Kritsotakis. Effectiveness and safety of a disposable elastomeric continuous infusion pump for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in a UK setting. *Journal of Chemotherapy.* 2024;36(2):119–126. doi: 10.1080/1120009X.2023.2277507
13. Kastrin M. Elastomerne črpalke in dejavniki pretoka. *Lekarništvo.* 2016;44:23–36.
14. Roberts JA, Croom K, Adomakoh N. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics: narrative review of systematic reviews, and implications for outpatient parenteral antibiotic therapy. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2023;21(4):375–385. doi: 10.1080/14787210.2023.2184347
15. Tavčar P. Balonske samokrčljive črpalke za podkožno aplikacijo zdravil. *Farm Vestn.* 2016;67:333–339.
16. Guidance on the Pharmaceutical Issues concerning OPAT (Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy). Edition 1 (Internet). NHS; April 2018 (citirano 20.5.2026). Dostopno na: <https://www.sps.nhs.uk › OPAT-v1-April-18>
17. Perks SJ, Pain T, Franklin R. Total intended antibiotic delivery related to drug concentration affecting the flow rate of elastomeric devices used in outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT). *J Pharm Pract Res.* 2019;49:349–355. doi.org/10.1002/jppr.1523
18. Loeuille G, D'Huart E, Vigneron J, Nisse YE, Beiler B, Polo C et al. Stability Studies of 16 Antibiotics for Continuous Infusion in Intensive Care Units and for Performing Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(4):458. doi: 10.3390/antibiotics11040458
19. Braun Drug Stability List for Easypump II (Internet). 2020. (citirano 22.5.2026). Dostopno na: https://www.bbraun.no/content/dam/b-braun/no_no/website/produkter&terapier/infusjonsterapi/easypump-ii/Easypump%20II%20-%20Drug%20Stability%20June%202020.pdf
20. Van Abel AL, Childs-Kean LM, Jensen KL, Mynatt RP, Ryan KL et al. A review of evidence, antimicrobial stability, and feasibility

considerations for OPAT continuous infusion. *Ther Adv Infect Dis.* 2023;10:1-21. doi: 10.1177/20499361231191877

21. Fernández-Rubio B, Del Valle-Moreno P, Herrera-Hidalgo L, Gutiérrez-Valencia A, Luque-Márquez R et al. Stability of Antimicrobials in Elastomeric Pumps: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel).* 2021;11(1):45. doi: 10.3390/antibiotics11010045
22. Rentsch KM, Khanna N, Halbeisen D, Osthoff M. Enhancing Stability and Investigating Target Attainment of Benzylpenicillin

in Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy: Insights from In Vitro and In Vivo Evaluations. *Antibiotics (Basel).*

- 2024;13(10):970. doi: 10.3390/antibiotics13100970
23. Fernández-Rubio B, Herrera-Hidalgo L, de Alarcón A, Luque-Márquez R, López-Cortés LE et al. Stability Studies of Antipseudomonal Beta Lactam Agents for Outpatient Therapy. *Pharmaceutics.* 2023;15(12):2705. doi: 10.3390/pharmaceutics15122705



ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKIH OKUŽB OČI

TREATMENT OF BACTERIAL EYE INFECTIONS

AVTORICA / AUTHOR:

Živa Štular, dr. med., spec.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Očesna klinika,
Grablovičeva 46, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ziva.stular@kclj.si



1 UVOD

Bakterijske okužbe očesa obsegajo širok spekter bolezni, od blagega bakterijskega konjunktivitisa do vid ogrožajočega bakterijskega keratitisa. Pogosto predstavljajo razlog za obisk zdravnika družinske medicine, pediatra, farmacevta ali oftalmologa, pri njihovi obravnavi pa ima pomembno vlogo pravočasno prepoznavanje bolnikov, ki potrebujejo antibiotično zdravljenje, ter prepoznavanje primerov, pri katerih uporaba antibiotikov ni potrebna (1–3).

Neselektivna uporaba antibiotikov prispeva k razvoju bakterijske odpornosti, povečuje tveganje za neželene učinke zdravljenja ter povzroča nepotrebne stroške zdravstvenega sistema (1, 4, 5). To je še posebej pomembno pri konjunktivitisu, kjer številni bolniki prejmejo antibiotično zdravljenje kljub temu, da bolezen pogosto ni bakterijske etiologije ali

POVZETEK

Bakterijske okužbe oči obsegajo širok spekter kliničnih stanj, od samoomejujočega bakterijskega konjunktivitisa do vid ogrožajočega bakterijskega keratitisa. Zaradi pogoste obravnave teh bolezni na primarni ravni zdravstvenega varstva je pomembno racionalno odločanje o uporabi antibiotikov. Pri številnih bolnikih, zlasti pri nekomplikiranem bakterijskem konjunktivitisu, antibiotično zdravljenje ni nujno potrebno, saj bolezen pogosto spontano izzveni. Nasprotno pa so pri gonokoknem in klamidijskem konjunktivitisu ter pri bakterijskem keratitisu antibiotiki ključni za preprečevanje resnih zapletov. Izbira zdravila mora upoštevati klinično sliko, verjetne povzročitelje ter posebnosti posameznih skupin bolnikov, kot so otroci, nosečnice, doječe matere in starostniki. Pomembna sta tudi poznavanje možnih lokalnih in sistemskih neželenih učinkov ter omejevanje trajanja zdravljenja na najkrajše učinkovito obdobje. Tak pristop omogoča učinkovito zdravljenje okužb, zmanjšuje tveganje za razvoj bakterijske odpornosti in prispeva k odgovorni uporabi antibiotikov.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, bakterijski keratitis, blefaritis, konjunktivitis, okužbe oči

ABSTRACT

Bacterial eye infections encompass a wide range of clinical conditions, from self-limiting bacterial conjunctivitis to sight-threatening bacterial keratitis. As these disorders are frequently managed in primary care, rational antibiotic use is essential. In many patients, particularly those with uncomplicated bacterial conjunctivitis, antibiotic therapy is not always necessary because spontaneous resolution is common. In contrast, gonococcal and chlamydial conjunctivitis as well as bacterial keratitis require prompt antimicrobial treatment to prevent serious complications. The choice of therapy should be based on clinical presentation, likely pathogens, and the specific characteristics of patient groups such as children, pregnant and breastfeeding women, and older adults. Awareness of potential local and systemic adverse effects and limitation of treatment duration to the shortest effective course are also

important. This approach ensures effective management of ocular infections, reduces the risk of antimicrobial resistance, and supports responsible antibiotic stewardship.

KEY WORDS:

antibiotics, bacterial keratitis, blepharitis, conjunctivitis, eye infections

pa spontano izzveni brez zdravljenja (1, 2, 4, 6). Odločitev za uporabo antibiotika mora zato temeljiti na pravilni klinični oceni, poznavanju najpogostejših povzročiteljev, dejavnikov tveganja za zaplete ter lastnosti posameznih protimikrobnih zdravil. Medtem ko so pri nekaterih stanjih, kot sta gonokokni konjunktivitis in bakterijski keratitis, antibiotiki nujni in jih je treba uvesti čim prej, pri drugih stanjih pogosto zadostujejo podporni ukrepi in skrbno spremljanje bolnika (1, 3, 7, 8). Poseben izziv predstavljajo kronične bolezni vek in očesne površine, pri katerih antibiotiki poleg protimikrobnega pogosto izkazujejo tudi protivnetni učinek. Pomemben primer so disfunkcija meibomovih žlez in nekatere oblike blefaritisa, pri katerih imajo makrolidi in tetraciklini pomembno terapevtsko vlogo (9–14).

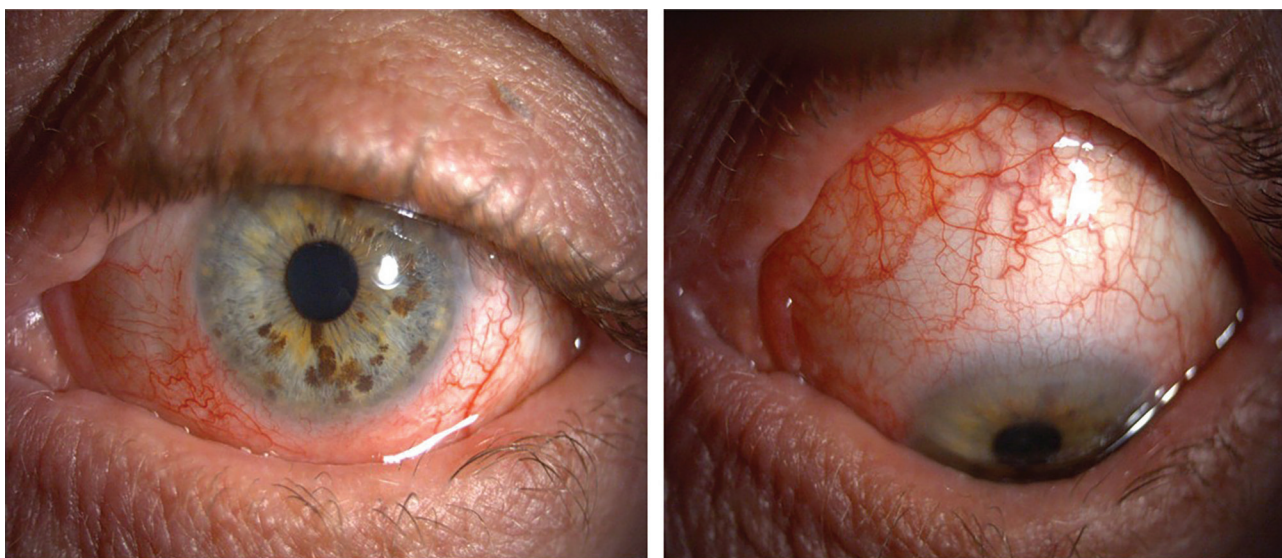
Namen članka je predstaviti sodobna priporočila za uporabo antibiotikov pri najpogostejših bakterijskih okužbah očesa, poudariti primere, ko zdravljenje z antibiotiki ni po-

trebno, ter opozoriti na tveganja, povezana z neželenimi učinki in razvojem bakterijske odpornosti.

2 KONJUNKTIVITIS

Konjunktivitis (slika 1) je eden najpogostejših razlogov za obisk zdravnika zaradi rdečega očesa. Pri odrasli populaciji je akutni infekcijski konjunktivitis najpogostejše virusne etiologije, medtem ko je pri otrocih bakterijski konjunktivitis pogostejši (1–3). Najpogostejši povzročitelji virusnega konjunktivitisa so adenovirusi, med bakterijskimi povzročitelji pa prevladujejo *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* in *Moraxella catarrhali* (1, 3).

Pomemben cilj sodobnega protimikrobnega zdravljenja je zmanjšanje nepotrebne uporabe antibiotikov pri bolnikih s konjunktivitisom. Smernice Ameriške akademije za oftalmologijo (angl. *American Academy of Ophthalmology*, AAO) poudarjajo, da se je treba izogibati neselektivni uporabi topikalnih antibiotikov in kortikosteroidov, saj virusni konjunktivitis na antibiotično zdravljenje ne odgovarja, blage oblike bakterijskega konjunktivitisa pa so pogosto samoomejujoče. Pri nekomplíciranem bakterijskem konjunktivi-



Slika 1: Primeri konjunktivitisa. Vir: osebni arhiv avtorice.

Figure 1: Examples of conjunctivitis. Source: author's personal archive.



KLJUČNA SPOROČILA

- Večina primerov nekomplikiranega bakterijskega konjunktivitisa spontano izzveni in ne zahteva takojšnjega antibiotičnega zdravljenja.
- Antibiotiki so nujni pri gonokoknem in klamidijskem konjunktivitisu ter pri bakterijskem keratitisu, kjer lahko preprečijo trajno okvaro vida.
- Izbiro antibiotika je treba prilagoditi povzročitelju, klinični sliki ter značilnostim posameznih skupin bolnikov.
- Pri blefaritisu in disfunkciji meibomovih žlez ostajajo higiena vek in konzervativni ukrepi temelj zdravljenja.
- Uporaba najkrajšega učinkovitega režima zdravljenja zmanjšuje tveganje za neželene učinke in razvoj bakterijske odpornosti.

tisu smernice AAO kot sprejemljive navajajo tri strategije: brez zdravljenja, odloženo predpisovanje antibiotikov ali takojšnje antibiotično zdravljenje (1).

2.1 KDAJ ANTIBIOTIK PRI KONJUNKTIVITISU NI POTREBEN

Večina primerov akutnega bakterijskega konjunktivitisa pri sicer zdravih bolnikih spontano izzveni brez antibiotičnega zdravljenja (1, 2, 3, 6). Akutni bakterijski konjunktivitis je pogosto samoomejujoča bolezen. Cochranova metaanaliza je pokazala, da se je v skupinah, zdravljenih s placebom, spontano pozdravilo 55,5 % bolnikov med četrtem in devetim dnevom bolezni (4), druge raziskave pa poročajo, da brez zdravljenja v enem do dveh tednih izzveni najmanj 60 % primerov (2, 6).

Antibiotiki sicer povečajo verjetnost kliničnega in mikrobiološkega ozdravljenja, vendar je absolutna korist razmeroma majhna. Metaanaliza Cochrane je pokazala približno 26-odstotno relativno izboljšanje klinične ozdravitve in hitrejšo mikrobiološko eradikacijo povzročiteljev, pri čemer se trajanje simptomov v povprečju skrajša le za en do dva dni (4). Zaradi samoomejujoče narave bolezni je pri nekomplikiranem bakterijskem konjunktivitisu smiselna tudi strategija odloženega predpisovanja antibiotikov. Bolniku svetujemo začetek zdravljenja le, če po 48–72 urah ne pride do kliničnega izboljšanja. Tak pristop bistveno zmanjša porabo antibiotikov, pri tem pa ne poslabša obvladovanja simptomov (2).

Antibiotiki niso indicirani pri virusnem konjunktivitisu (1, 2, 6). Virusni konjunktivitis predstavlja najpogostejšo obliko infekcijskega konjunktivitisa pri odraslih, adenovirusi

pa povzročijo večino primerov (1, 3). Klinično so za virusni konjunktivitis značilni vodeni izcedek, drobne spremembe na veznici v obliki foliklov, povečane bezgavke pred uhljem ter pogosto zaporedna prizadetost obeh oči, pri kateri se simptomi najprej pojavijo na enem in nato še na drugem očesu (2, 15). Zdravljenje je simptomatsko in vključuje umetne solze, hladne obkladke ter ustrezne higienske ukrepe za preprečevanje prenosa okužbe (1, 2). Po smernicah AAO uporaba topikalnih antibiotikov pri adenovirusnem konjunktivitisu ni priporočljiva, saj ne prinaša klinične koristi, lahko povzroča neželene učinke in prispeva k razvoju bakterijske odpornosti (1).

Prav tako antibiotiki nimajo vloge pri zdravljenju alergijskega konjunktivitisa, kjer zdravljenje temelji na izogibanju alergenom, antihistaminikom, stabilizatorjih mastocitov in v izbranih primerih topikalnih kortikosteroidov (1, 6).

2.2 KDAJ ANTIBIOTIK POTREBUJEMO

Kljub pogosto samoomejujočemu poteku bolezni obstajajo klinične okoliščine, pri katerih so antibiotiki nujni.

Hiperakutni konjunktivitis, ki ga najpogostejše povzroča *Neisseria gonorrhoeae*, predstavlja oftalmološko urgenco. Zanj so značilni izrazito gnojni izcedek, hitro napredovanje bolezni in pogosto prizadetost roženice, ki lahko vodi v perforacijo (1, 3). Takšni bolniki potrebujejo takojšnje sistemsko antibiotično zdravljenje. Antibiotik prve izbire je ceftriakson, lokalna terapija pa sama po sebi ni zadostna (1, 3).

Podobno velja za klamidijski konjunktivitis, ki ga najpogostejše povzročajo serotipi D–K bakterije *Chlamydia trachomatis*. Tovrstna okužba je pogosto sistemsko spolno prenosljiva, zato samo topikalno zdravljenje ni učinkovito. Potrebno je sistemsko zdravljenje z azitromicinom ali doksiciklinom ter sočasna obravnava spolnih partnerjev (1, 3, 6).

Antibiotično zdravljenje je priporočljivo tudi pri uporabnikih kontaktnih leč zaradi povečanega tveganja za bakterijski keratitis, zlasti zaradi tveganja za okužbo s *Pseudomonas aeruginosa* (1–3). Kontaktne leče je treba takoj odstraniti in jih ne uporabljati do popolne ozdravitve. Pri teh bolnikih imajo pomembno mesto topikalni fluorokinoloni, prag za napotitev k oftalmologu pa mora biti nižji (1, 2). Pri uporabnikih kontaktnih leč je vsako rdeče oko s pridruženimi simptomi, kot so bolečina, fotofobija, poslabšanje vida ali hitro slabšanje klinične slike, treba obravnavati kot urgentno stanje zaradi možnosti mikrobnega keraritisa. Takšni bolniki potrebujejo takojšnjo napotitev k oftalmologu, saj lahko zamuda pri zdravljenju vodi v trajno okvaro vida (7, 16, 17).

Prag za zdravljenje je nižji tudi pri imunokompromitiranih bolnikih ter pri bolnikih z že obstoječo boleznijo očesne

površine, npr. pri sindromu suhega očesa ali izpostavitveni keratopatiji, saj je pri njih tveganje za zaplete večje (1, 2). O antibiotičnem zdravljenju je smiselno razmisliti tudi pri izrazito gnojnem ali mukopurulentnem (sluzasto gnojnem) izcedku ter kadar želimo bolniku omogočiti hitrejšo vrnitev v šolo ali na delo (2, 6).

3 BLEFARITIS IN DISFUNKCIJA MEIBOMOVIH ŽLEZ

Blefaritis je kronična vnetna bolezen robov vek, ki jo običajno delimo na prednji in zadnji blefaritis. Prednji blefaritis prizadene predvsem sprednji rob vek in trepalnice, medtem ko je zadnji blefaritis povezan z disfunkcijo meibomovih žlez (angl. *Meibomian gland dysfunction*, MGD) ter boleznijo očesne površine (9, 11). Za razliko od hiperakutnega bakterijskega konjunktivitisa antibiotiki pri blefaritisu praviloma niso prva izbira zdravljenja. Smernice AAO poudarjajo, da je temelj zdravljenja redna higiena vek, ki vključuje tople obkladke, čiščenje vek ter mehansko odstranjevanje oblog in ostankov na robovih vek (9). Podobno sodobni pregledi zdravljenja boleznih robov vek poudarjajo, da z rednim izvajanjem higienskih ukrepov zmanjšamo bakterijsko obremenitev, izboljšamo prehodnost meibomovih žlez in stabilnost solznega filma (11, 12).

Pri blagih oblikah bolezni, ki se zadovoljivo odzivajo na higieno vek, antibiotično zdravljenje običajno ni potrebno (9, 11). Bolnike je treba opozoriti, da gre pogosto za kronično bolezen z obdobji izboljšanja in poslabšanja, pri kateri zdravljenje praviloma zagotavlja nadzor simptomov, ne pa nujno trajne ozdravitve (13).

Pri prednjem blefaritisu imajo topikalni antibiotiki mesto predvsem pri izrazitejši bakterijski kolonizaciji robov vek. Smernice AAO priporočajo uporabo antibiotičnih mazil za robove vek, pri čemer je izbira zdravila odvisna tudi od lokalne dostopnosti posameznih pripravkov. V slovenski klinični praksi je na voljo tudi topikalni azitromicin, ki se uporablja pri nekaterih oblikah blefaritisa in boleznih meibomovih žlez zaradi antibakterijskega ter protivnetnega delovanja (9–11).

Posebna oblika bolezni je blefarokonjunktivitis, pri katerem lahko pride v poštev kombinirano zdravljenje z antibiotikom in protivnetnim zdravilom. V literaturi so opisane koristi kombiniranih antibiotično-kortikosteroidnih pripravkov, vendar je izbira odvisna od razpoložljivosti posameznih zdravil in presoje oftalmologa (9).

Pomembnejšo vlogo imajo antibiotiki pri zadnjem blefaritisu in MGD. Pri bolnikih, pri katerih higiena vek, topli obkladki in mehansko praznjenje meibomovih žlez ne zagotovijo zadovoljivega nadzora simptomov, AAO priporoča razmislek o sistemskem zdravljenju z antibiotiki (9, 10). Najpogosteje uporabljamo doksiciklin ali azitromicin, redkeje minociklin (9, 10).

Tradicionalno se pri bolnikih z zmerno do hudo MGD uporablja večtedensko zdravljenje z doksiciklinom. V zadnjih letih pa je vse več zanimanja usmerjenega v azitromicin. Randomizirana raziskava Upaphonga in sodelavcev je pokazala, da je zdravljenje s peroralnim azitromicinom v odmerku 1 g enkrat tedensko tri tedne pri bolnikih z zmerno do hudo MGD doseglo primerljive oziroma boljše klinične rezultate kot šesttedensko zdravljenje z doksiciklinom, ob tem pa povzročalo manj gastrointestinalnih neželenih učinkov (14). Azitromicin ima več potencialnih prednosti. Zaradi dolgega tkivnega razpolovnega časa omogoča krajše terapevtske sheme in boljše sodelovanje bolnikov pri zdravljenju. Poleg antibakterijskega delovanja vpliva na sestavo meibuma, zmanjšuje vnetje ter izboljšuje delovanje meibomovih žlez (10, 14). Posebej uporaben je pri bolnikih, pri katerih uporaba tetraciklinov ni zaželena ali je kontraindicirana, na primer pri otrocih in nosečnicah (9).

Korist sistemskih antibiotikov pri MGD ni omejena zgolj na protimikrobni učinek. Tetraciklini in makrolidi delujejo tudi protivnetno, saj zavirajo nastajanje matriksnih metaloproteina, interleukina-1 in drugih mediatorjev vnetja ter izboljšujejo delovanje meibomovih žlez (10). Posledično zmanjšujejo vnetje robov vek, izboljšajo kakovost meibuma in prispevajo k stabilizaciji solznega filma (10, 11).

Kljub pogosti uporabi sistemskih antibiotikov dokazi niso povsem enotni. Cochraneov pregled je ugotovil, da je kakovost dokazov za zdravljenje kroničnega blefaritisa s peroralnimi antibiotiki omejena, podobne omejitve pa veljajo tudi za zdravljenje MGD, zato so potrebne dodatne kakovostne raziskave (13). Zato morajo ostati higiena vek, zdravljenje boleznih očesne površine in individualizirana obravnava bolnika temelj zdravljenja, sistemske antibiotike pa uporabimo predvsem pri bolnikih z zmerno ali hudo boleznijo, pri katerih konzervativni ukrepi ne zadostujejo (9, 10, 13).

4 KERATITIS

Bakterijski keratitis (slika 2) predstavlja eno najresnejših očesnih okužb, saj lahko v kratkem času povzroči trajno



okvaro vida ali celo izgubo očesa. Za razliko od konjunktivitisa gre za urgentno stanje, ki zahteva hitro diagnostiko, zgodnjo uvedbo ustreznega antibiotičnega zdravljenja in praviloma specialistično oftalmološko obravnavo (7, 8). Po podatkih AAO so najpomembnejši dejavniki tveganja za bakterijski keratitis uporaba kontaktnih leč, poškodba roženice, bolezni očesne površine, predhodni očesni posegi ter lokalna ali sistemska imunosupresija (7). Pomembno je pravočasno prepoznavanje bolezni, saj zamuda pri zdravljenju pomembno poveča tveganje za brazgotinjenje roženice in trajno zmanjšanje vidne ostrine (8). Klinično se bakterijski keratitis najpogosteje kaže z bolečino, pordelostjo očesa, zmanjšano vidno ostrino, fotofobijo ter prisotnostjo roženičnega infiltrata ali ulkusa. Ob sumu na keratitis bolnika ni primerno obravnavati kot navaden bakterijski konjunktivitis, saj so terapevtski pristopi bistveno drugačni (7, 8).

V skladu s smernicami in priporočili za obravnavo okužb roženice je začetno zdravljenje bakterijskega keratitisa odvisno od velikosti, globine in lokalizacije infiltrata. Pri manjših perifernih infiltratih je pogosto primerna topikalna monoterapija s fluorokinonom, medtem ko so pri večjih, centralnih ali globokih infiltratih lahko potrebni ojačani antibiotiki oziroma kombinirano zdravljenje (7, 8). Raziskave niso pokazale pomembnih razlik v klinični učinkovitosti med fluorokinolonsko monoterapijo in kombinacijo cefalosporina ter aminoglikozida pri mnogih oblikah bakterijskega keratitisa (7, 18). Med najpogosteje uporabljenimi zdravili so ciprofloksacin, ofloksacin, levofloksacin in moksifloksacin. Slednji

je eno od pogostejše uporabljenih zdravil za empirično zdravljenje bakterijskega keratitisa zaradi dobre aktivnosti proti številnim grampozitivnim povzročiteljem in dobre penetracije v roženico, vendar izbira zdravljenja ni omejena le nanj (7, 8). Najnovejša Cochranova mrežna metaanaliza ni pokazala jasne superiornosti posameznega antibiotičnega režima glede končnih izidov zdravljenja, ugotovila pa je krajši čas do ozdravitve pri kombinaciji vankomicina in cef-tazidima ter pri zdravljenju z moksifloksacinom. Hkrati so bili neželeni učinki med različnimi režimi na splošno primerljivi (18).

Zdravljenje je v začetni fazi intenzivno. Pogosto je potrebno dajanje kapljic vsako uro oziroma pri hudih primerih v prvih 24–48 urah še pogostejše, nato pa se pogostost prilagaja glede na klinični odziv (7, 8). Pri večjih infiltratih ali atipičnem poteku bolezni so priporočljivi tudi mikrobiološki odvzemi za kulturo in določanje občutljivosti povzročiteljev (7).

Pomembno je poudariti, da antibiotiki, ki se pogosto uporabljajo za zdravljenje bakterijskega konjunktivitisa ali blefaritisa, niso primerni za zdravljenje bakterijskega keratitisa. Monoterapija s kloramfenikolom, azitromicinom ali tobramicinom praviloma ne zagotavlja zadostnega empiričnega kritja za potencialno vid ogrožajočo okužbo roženice (7, 8). Topikalni kortikosteroidi niso del začetnega zdravljenja. Njihovo uporabo lahko oftalmolog uvede šele po vzpostavitvi ustreznega protimikrobnega zdravljenja (običajno lokalnega) in glede na klinični odziv bolnika. Pri nekaterih oblikah hudega centralnega bakterijskega keratitisa lahko zmanjšajo brazgotinjenje roženice, medtem ko so pri okužbah z vrstami rodu *Nocardia* povezani s slabšimi izidi zdravljenja (7).

Ključno sporočilo za klinično prakso je, da bakterijski keratitis zahteva hitro specialistično obravnavo in agresivnejše antibiotično zdravljenje kot bakterijski konjunktivitis. Vsak bolnik z bolečim rdečim očesom, zmanjšano vidno ostrino ali sumom na prizadetost roženice potrebuje nujno oftalmološko oceno (7, 8).



Slika 2: Bakterijski keratitis. Vir: osebni arhiv avtorice.
Figure 2: Bacterial keratitis. Source: author's personal archive.

5 POSEBNE SKUPINE BOLNIKOV

5.1 OTROCI

Pri otrocih je bakterijski konjunktivitis pogostejši kot pri odraslih, zato so antibiotiki v pediatrični populaciji predpisani pogostejše. Randomizirana raziskava in metaanaliza sta pokazali, da topikalni antibiotiki pri otrocih sicer skraj-

šajo trajanje simptomov akutnega infekcijskega konjunktivitisa, vendar je absolutna korist zdravljenja razmeroma majhna, zato mora odločitev za zdravljenje temeljiti na klinični presoji posameznega bolnika (19). Pri otrocih je potrebna posebna previdnost tudi pri izbiri sistemskih antibiotikov. Tetraciklinom se praviloma izogibamo zaradi vpliva na razvoj zob in kosti, zato imajo makrolidi pomembno mesto pri zdravljenju nekaterih okužb očesa v pediatrični populaciji (20).

Posebno skupino predstavljajo novorojenčki. Neonatalni konjunktivitis lahko povzroči hitro napredujočo okvaro roženice in trajno prizadetost vida, zlasti pri okužbah z *Neisseria gonorrhoeae* ali *Chlamydia trachomatis*, zato zahteva takojšnjo diagnostiko in zdravljenje (21). Pri sumu na gonokokno ali klamidijsko okužbo samo lokalno zdravljenje ni zadostno, temveč je potrebno sistemsko antibiotično zdravljenje (21). Pri novorojenčkih se čas pojava simptomov razlikuje glede na povzročitelja. Gonokokni konjunktivitis se običajno pojavi v prvih 2 do 5 dneh po rojstvu, klamidijski pa najpogosteje med 5. in 14. dnev življenja. Čeprav se številni primeri odkrijejo že v porodnišnici ali kmalu po odpuštu, se lahko farmacevt sreča z novorojenčkom z očesnim izcedkom, zato je pomembna takojšnja napotitev k zdravniku, saj gre lahko za urgentno stanje (3, 21).

5.2 NOSEČNICE IN DOJEČE MATERE

Pri zdravljenju očesnih okužb med nosečnostjo je treba upoštevati, da je sistemska absorpcija topikalnih očesnih antibiotikov običajno majhna, vendar ne povsem zanemarljiva (20). Kadar je zdravljenje potrebno, ima prednost lokalno zdravljenje, saj omogoča doseganje visokih koncentracij zdravila na mestu okužbe ob minimalni sistemski izpostavljenosti (20).

Opazovalna raziskava nosečnic z bakterijskim konjunktivitisom, blefaritisom ali ječmenom ni pokazala povečanega tveganja za neugodne porodniške ali neonatalne izide po uporabi topikalnih očesnih antibiotikov oziroma kombiniranih pripravkov antibiotikov in kortikosteroidov (22). Največ podatkov o varnosti je na voljo za lokalne antibiotike s kratkotrajno uporabo, medtem ko so podatki za dolgotrajno zdravljenje omejeni (20, 22).

Sistemski tetraciklini med nosečnostjo niso priporočljivi zaradi možnosti vpliva na razvoj zob in kosti ploda (20). Po drugi strani razpoložljivi podatki ne kažejo povečanja tveganja za večje prirojene nepravilnosti po izpostavljenosti fluorokinolonom v nosečnosti, vendar se zaradi omejenih izkušenj njihova uporaba praviloma omejuje na primere, ko pričakovana korist presega možno tveganje (23).

Pri doječih materah večina oftalmičnih antibiotikov zaradi zelo majhne sistemske absorpcije predstavlja majhno tveganje za dojenčka. Dodatno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti lahko dosežemo z zaprtjem vek in pritiskom na nazolakrimalni vod po vkapanju zdravila (20).

5.3 STAROSTNIKI

Pri starostnikih topikalni očesni antibiotiki običajno ne zahtevajo prilagajanja odmerkov. Pomembnejši klinični izzivi so pogostejša polifarmakoterapija, kronične bolezni ter starostne spremembe očesne površine (24, 25).

Staranje spremljajo spremembe lokalnega imunskega odziva in zmanjšana sposobnost vzdrževanja homeostaze očesne površine, zaradi česar so okužbe pogosto težjega poteka in počasneje izzvenijo. Hkrati so pri starejših bolnikih pogostejši bolezni suhega očesa, bolezni vek in kronična uporaba lokalnih zdravil, kar lahko vpliva na uspešnost zdravljenja (24).

Posebno pozornost je treba nameniti sistemskim antibiotikom, saj lahko starostne spremembe farmakokinetike povečajo tveganje za neželene učinke in interakcije z drugimi zdravili (25). Pri starejših bolnikih je zato priporočljivo redno preverjanje ledvične funkcije in individualizirana prilagoditev zdravljenja, kadar uporabljamo sistemske antibiotike (25). Poleg tega lahko tudi lokalno uporabljena očesna zdravila povzročijo sistemske neželene učinke, kar je pri starostnikih zaradi večje občutljivosti organizma še posebej pomembno (25). Zato je smiselna uporaba najnižjega učinkovitega odmerka v najkrajšem potrebnem času.

6 NEŽELENI UČINKI

Topikalni antibiotiki za zdravljenje očesnih okužb se praviloma dobro prenašajo. Najpogostejši neželeni učinki so pekoč občutek, draženje, občutek tujka in prehodno zamajen vid po aplikaciji zdravila (4). Med posameznimi skupinami antibiotikov imajo fluorokinoloni ugoden lokalni varnostni profil, medtem ko so aminoglikozidi pogostejše povezani s preobčutljivostnimi reakcijami in alergijskim kontaktnim dermatitisom (4, 26). Posebno pozornost je treba nameniti tudi pomožnim snovem v očesnih pripravkih. Benzalkonijev klorid, najpogostejši konzervans v očesnih kapljicah, lahko povzroča poškodbo epitelijske površine, destabilizacijo solznega filma in poslabšanje simptomov

suhega očesa, zlasti pri dolgotrajni uporabi ali sočasni uporabi več topikalnih zdravil (27).

Sistemiški neželeni učinki topikalnih antibiotikov so redki zaradi majhne sistemske absorpcije. Kljub temu je priporočljivo bolnike poučiti o pravilni tehniki aplikacije in nazolakrimalni okluziji, s katero lahko dodatno zmanjšamo sistemsko izpostavljenost zdravilu (28).

Pomemben dolgoročni neželeni učinek antibiotičnega zdravljenja predstavlja razvoj bakterijske odpornosti. Ponavljajoča in nepotrebna uporaba topikalnih antibiotikov spodbuja selekcijo odpornih sevov, zato je treba antibiotike uporabljati le takrat, ko so klinično upravičeni, in v najkrajšem učinkovitem trajanju zdravljenja (1, 5).

7 TRAJANJE ZDRAVLJENJA

Trajanje antibiotičnega zdravljenja očesnih okužb je odvisno od vrste okužbe, resnosti bolezni in kliničnega odziva bolnika. Temeljno načelo racionalne uporabe antibiotikov je uporaba najkrajšega učinkovitega režima, ki zagotovi ozdravitev in hkrati zmanjša tveganje za neželene učinke ter razvoj bakterijske odpornosti (1, 4, 7, 18).

7.1 KONJUNKTIVITIS

Pri akutnem bakterijskem konjunktivitisu zdravljenje običajno traja od pet do sedem dni, kar je v skladu s smernicami AAO, ki navajajo, da je 5- do 7-dnevni režim širokospektralnega topikalnega antibiotika običajno učinkovit (1). Cochranov sistematični pregled ni pokazal pomembnih razlik v učinkovitosti med krajšimi režimi zdravljenja (3 do 5 dni) in daljšim zdravljenjem, zato podaljševanje terapije pri bolnikih z ugodnim kliničnim odzivom praviloma ni potrebno (4). Pri nekomplikiranih primerih je primerna tudi strategija odloženega predpisovanja antibiotikov, ki pomembno zmanjša njihovo uporabo brez poslabšanja kliničnih izidov (2, 4).

7.2 BLEFARITIS

Pri blefaritisu trajanje zdravljenja ni natančno določeno in ga je treba prilagoditi kliničnemu odzivu bolnika. Topikalna antibiotična mazila se običajno uporabljajo več tednov, zdravljenje pa se po potrebi intermitentno ponavlja (9). Ker imajo antibiotiki pri disfunkciji meibomovih žlez tudi

protivnetne učinke, je zdravljenje pogosto daljše kot pri akutnih bakterijskih okužbah. Topikalni azitromicin se v raziskavah najpogosteje uporablja od dva do štiri tedne, izboljšanje simptomov pa lahko vztraja tudi po zaključku zdravljenja (9, 11).

7.3 BAKTERIJSKI KERATITIS

Bakterijski keratitis zahteva bistveno intenzivnejše in daljše zdravljenje. V začetni fazi je pogosto potrebno dajanje antibiotikov vsako uro ali vsaki dve uri, nato pa se pogostost odmerjanja postopno zmanjšuje glede na klinični odziv (7). Zdravljenje običajno traja od dva do šest tednov, pri težjih primerih pa tudi dlje (7, 18). O izboljšanju govorijo zmanjšanje bolečine, zmanjševanje infiltrata, začetek reepitelizacije roženice ter odsotnost nadaljnjega tanjšanja roženice (7). Pomembno je, da antibiotičnega zdravljenja ne zmanjšujemo prezgodaj in ne nadaljujemo dlje, kot je potrebno. Subterapevtsko odmerjanje lahko spodbuja razvoj odpornosti, medtem ko lahko predolga uporaba topikalnih antibiotikov povzroča toksičnost očesne površine in oteži oceno poteka bolezni (7).

7.4 DRUGE OKUŽBE

Večina ječmenov spontano izzveni v enem do dveh tednih, zato rutinska uporaba antibiotikov ni vedno potrebna. Kadarkoli se zdravnik odloči za lokalno antibiotično zdravljenje, to običajno traja pet do sedem dni (2). Pri vnetju solzne vrečke in preseptalnem celulitisu zdravljenje praviloma traja približno deset dni, medtem ko orbitalni celulitis zahteva daljšo sistemsko antibiotično terapijo, prilagojeno kliničnemu odzivu bolnika (3).

7.5 TVEGANJA PREDOLGEGA ZDRAVLJENJA

Podaljšana uporaba antibiotikov povečuje tveganje za lokalno toksičnost, alergijske reakcije in razvoj bakterijske odpornosti. Zato mora biti trajanje zdravljenja vedno individualno prilagojeno in naj ne presega obdobja, ki je potrebno za doseganje kliničnega ozdravljenja (4, 7, 18). Pri kroničnih stanjih, kot sta blefaritis in disfunkcija meibomovih žlez, je pomembno poudariti, da dolgotrajni uspeh zdravljenja temelji predvsem na redni higieni vek in obvladovanju dejavnikov tveganja, ne pa na neprekinjeni uporabi antibiotikov (9, 11).

8 SKLEP

Antibiotiki ostajajo pomemben del zdravljenja bakterijskih okužb očesa, vendar njihova uporaba ni vedno potrebna. Pri nekomplikiranem bakterijskem konjunktivitisu pogosto zadostujejo opazovanje, simptomatsko zdravljenje ali odloženo predpisovanje antibiotikov, medtem ko nekatere okužbe zahtevajo hitro in usmerjeno protimikrobno zdravljenje. Za farmacevte je pomembno prepoznavanje opozorilnih znakov, ki zahtevajo napotitev k zdravniku, zlasti bolečega rdečega očesa, zmanjšane vidne ostrine, prizadetosti roženice ter rdečega očesa pri uporabnikih kontaktnih leč, pri katerih je potrebna nujna oftalmološka obravnavna.

Pri blefaritisu in disfunkciji meibomovih žlez ostajajo temelji zdravljenja higiena vek, topli obkladki ter zdravljenje boleznih očesne površine, antibiotiki pa imajo predvsem dopolnilno vlogo. Posebno pozornost zahtevajo otroci, nosečnice, doječe matere in starostniki, pri katerih je treba zdravljenje individualno prilagoditi.

Racionalna uporaba antibiotikov, izbira najustreznejšega zdravila in omejitev zdravljenja na najkrajše učinkovito obdobje omogočajo učinkovito zdravljenje okužb, zmanjšujejo tveganje za neželene učinke in prispevajo k omejevanju razvoja bakterijske odpornosti.

9 LITERATURA

- Cheung A, Choi D, Ahmad S, et al. Conjunctivitis Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2024;131:135-202.
- Winters S, Frazier W, Winters J. Conjunctivitis: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2024;110(2):145-154.
- Durand ML, Barshak MB, Sobrin L. Eye infections. *N Engl J Med*. 2023;388(20):1885-1898.
- Chen YY, Liu SH, Nurmatov U, van Schayck OC, Kuo IC. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2:CD001211.
- Asbell PA, Sanfilippo CM, DeCory HH. Antibiotic resistance of bacterial pathogens isolated from the conjunctiva in the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR) surveillance study (2009-2021). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2024.
- Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA*. 2013;310(16):1721-1729.
- Rhee MK, Ahmad S, Amescua G, et al. Bacterial Keratitis Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2024;131:87-133.
- Vidović Valentinčič N. Obravnavna okužb roženice. V: Novak A, Kranjc B, ur. Roženica: Ješetov dan 2025. Ljubljana: Združenje oftalmologov Slovenije; 2025. str. 79-94.
- Lin A, Ahmad S, Amescua G, et al. Blepharitis Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2024;131(1):50-86.
- Wladis EJ, Bradley EA, Bilyk JR, Yen MT, Mawn LA. Oral antibiotics for meibomian gland-related ocular surface disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2016;123(3):492-496.
- Rocha KM, Farid M, Raju L, Beckman K, Ayres BD, Yeu E et al. Eyelid margin disease (blepharitis and meibomian gland dysfunction): Clinical review of evidence-based and emerging treatments. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2024 Aug 1;50(8):876-882. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000001414
- Clayton JA. Dry eye. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2212-2223.
- Onghanseng N, Ng SM, Halim MS, Nguyen QD. Oral antibiotics for chronic blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5:CD013697.
- Upaphong P, Tangmonkongvoragul C, Phinyo P. Pulsed oral azithromycin vs 6-week oral doxycycline for moderate to severe meibomian gland dysfunction: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141(6):535-542.
- Johnson D, Liu D, Simel DL. Does this patient with acute infectious conjunctivitis have a bacterial infection? *The Rational Clinical Examination systematic review*. *JAMA*. 2022;327(22):2231-2239
- Schollmayer P, Lapajne L, Lužnik Marzidovšek Z. Težko potekajoče okužbe roženice. V: Štunf Pukl Š, ur. Roženica: izbrana poglavja iz oftalmologije. Ješetov dan 2025. Ljubljana: Združenje oftalmologov Slovenije; 2025. str. 108-126.
- Marzidovšek M, Lužnik Marzidovšek Z. Okužbe roženice pri nosilcih kontaktnih leč. V: Štunf Pukl Š, ur. Roženica: izbrana poglavja iz oftalmologije. Ješetov dan 2025. Ljubljana: Združenje oftalmologov Slovenije; 2025. str. 95-107.
- Song A, Yang Y, Henein C, Bunce C, Qureshi R, Ting DSJ. Topical antibiotics for treating bacterial keratitis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;7(7):CD015350. Published 2025 Jul 29. doi:10.1002/14651858.CD015350.pub2
- Honkila M, Koskela U, Kontiokari T, et al. Effect of topical antibiotics on duration of acute infective conjunctivitis in children: a randomized clinical trial and a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2234459.
- Demarinis G, Tatti F, Taloni A, et al. Treatments for ocular diseases in pregnancy and breastfeeding: a narrative review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(10):1433..
- Sun H, Temeck JW, McCune SK, Chambers WA. Using historical data to support approval of drug products for ophthalmia neonatorum: innovative approach toward evidence-based medicine. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(2):216-222.
- Hashimoto Y, Michihata N, Yamana H, et al. Safety of topical ophthalmic antibiotics in pregnant women with hordeola, chalazia, blepharitis, or bacterial conjunctivitis: propensity score analyses. *Eye (Lond)*. 2022;36(7):1452-1458.
- Yefet E, Schwartz N, Chazan B, et al. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. *BJOG*. 2018;125(9):1069-1076.
- Galletti JG, de Paiva CS. Age-related changes in ocular mucosal tolerance: lessons learned from gut and respiratory tract immunity. *Immunology*. 2021;162(4):439-450.
- Diamond JP. Systemic adverse effects of topical ophthalmic agents. Implications for older patients. *Drugs Aging*. 1997;11(5):352-360.

26. Özkaya E, Keskindaya Z, Babuna Kobaner G. Tobramycin and antiglaucoma agents as increasing culprits of periorbital allergic contact dermatitis from topical ophthalmic medications: a 24-year study from Turkey. *Contact Dermatitis*. 2023;89(1):37-45.
27. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, Tran T, Vantipalli S. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye (Lond)*. 2022;36(2):361-368.
28. Farkouh A, Frigo P, Czejka M. Systemic side effects of eye drops: a pharmacokinetic perspective. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2433-2441.

ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKIH OKUŽB V NOSEČNOSTI IN MED DOJENJEM

TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS DURING PREGNANCY AND LACTATION

AVTORICA / AUTHOR:

Urška Lučev, mag. farm.

*Javni lekarniški zavod Mariborske lekarnice Maribor,
Minařikova ulica 6, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: urska.lucev@mb-lekarne.si



POVZETEK

Zdravljenje bakterijskih okužb v nosečnosti in med dojenjem zahteva presojo koristi za mater ter možnih tveganj za plod ali dojenega otroka. Pri izbiri antibiotika upoštevamo mesto in resnost okužbe, povzročitelja in njegovo občutljivost, gestacijsko starost, teratogeni oziroma fetotoksični potencial učinkovine, farmakokinetične spremembe v nosečnosti ter prehajanje skozi posteljico oziroma v materino mleko. Pri dojenju upoštevamo tudi starost, donošenost in zdravstveno stanje otroka. Penicilini in cefalosporini imajo praviloma ugoden varnostni profil, uporaba drugih antibiotikov pa je odvisna od učinkovine in obdobja nosečnosti. Med dojenjem večina antibiotikov ne zahteva prekinitve dojenja. Farmacevt ima pomembno vlogo pri prepoznavi stanj za zdravniško obravnavo, preverjanju zdravljenja ter svetovanju o varni in racionalni uporabi antibiotikov.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, bakterijske okužbe, dojenje, laktacija, nosečnost

ABSTRACT

Treatment of bacterial infections during pregnancy and breastfeeding requires assessment of maternal benefits and potential risks to the fetus or breastfed infant. Antibiotic selection should consider the site and severity of infection, pathogen susceptibility, gestational age, teratogenic or fetotoxic potential, pregnancy-related pharmacokinetic changes, and placental transfer or excretion into breast milk. During breastfeeding, the infant's age, gestational maturity, and health status should also be considered. Penicillins and cephalosporins generally have a favourable safety profile, whereas the use of other antibiotics depends on the individual agent and stage of pregnancy. Most antibiotics do not require interruption of breastfeeding. Pharmacists play an important role in identifying conditions requiring medical evaluation, assessing the appropriateness of treatment, and counselling patients on the safe and rational use of antibiotics.

KEY WORDS:

antibacterial agents, bacterial infections, lactation, pregnancy, treatment



1 UVOD

Bakterijske okužbe so v nosečnosti in med dojenjem pogost razlog za uporabo protimikrobnih zdravil; med pogostejše sodijo okužbe sečil, dihal, kože in mehkih tkiv, rodil, spolno prenosljive okužbe ter mastitis (1–3). Obravnava okužbe nosečnice ali doječe matere zahteva sočasno presojo zdravja matere, poteka nosečnosti, razvoja ploda in tveganja za dojenega otroka (1–3).

Nosečnost spremljajo fiziološke spremembe, ki lahko spremenijo farmakokinetiko zdravil, vendar njihov klinični pomen ni enak pri vseh učinkovinah (1, 4–6). Povečanje celotne telesne vode in plazemskega volumna lahko poveča volumen porazdelitve predvsem hidrofilnih zdravilnih učinkovin, povečana glomerulna filtracija in ledvični pretok lahko povečata ledvični očistek nekaterih, nižja koncentracija albumina pa prosti delež močno vezanih zdravilnih učinkovin (1, 4–6). Zato je pri zdravljenju treba upoštevati lastnosti posamezne učinkovine, klinično sliko, mikrobiološke izvide in lokalne podatke o občutljivosti bakterij (1, 2).

Pri dojenju so koncentracije številnih pogosto uporabljenih antibiotikov v mleku nizke, dodatno pa je klinična izpostavljenost dojenčka odvisna od peroralne biološke uporabnosti in sposobnosti presnove ter izločanja zdravila (7–9). Materina bakterijska okužba ali zdravljenje z antibiotikom zato večinoma nista razlog za prekinitev dojenja (7–9).

V nadaljevanju so povzeta strokovna izhodišča za zdravljenje bakterijskih okužb v nosečnosti in med dojenjem, s poudarkom na varnosti pomembnejših antibiotikov, najpogostejših okužbah in vlogi farmacevta pri svetovanju bolnicam.

2 SPLOŠNA NAČELA IZBIRE ANTIBIOTIKA

2.1 PRESOJA KORISTI IN TVEGANJA

Bakterijsko okužbo zdravimo z antibiotikom, kadar je okužba dokazana ali dovolj verjetna in je pričakovana korist zdravljenja večja od tveganja zdravljenja ter tveganja nezdravljene okužbe (1, 2, 10). Nezdravljena okužba lahko predstavlja večje tveganje kot ustrezno izbran antibiotik – okužbe sečil lahko napredujejo v pielonefritis, sistemske okužbe v sepsa, nekatere spolno prenosljive okužbe pa lahko povzročijo za-

plete nosečnosti, npr. prezgodnji porod, nizka porodna teža otroka, in okužbe novorojenčka (2, 10–12).

Pri izbiri antibiotika upoštevamo mesto in resnost okužbe, najverjetnejše povzročitelje, lokalno občutljivost, mikrobiološki izvid, gestacijsko starost ploda, teratogeni oziroma fetotoksični potencial posamezne učinkovine, alergije, ledvično in jetrno funkcijo matere ter sočasno predpisana zdravila matere. (1, 2, 4–6). Kadar je mogoče, pred uvedbo zdravljenja odvzamemo ustrezne mikrobiološke vzorce, zlasti pri okužbah sečil, ponavljajočih se okužbah, hujšem poteku in neuspehu izkustvenega zdravljenja (2, 11, 12).

2.2 NOSEČNOST NI ENOTNO OBDOBJE TVEGANJA

Tveganje za plod pri uporabi antibiotikov je odvisno od časa izpostavljenosti zdravilni učinkovini (4, 5, 13). Prva dva tedna po oploditvi, kar ustreza približno 3. in 4. gestacijskemu tednu, sta pogosto opisana kot obdobje »vse ali nič«. Zelo škodljiva izpostavljenost lahko povzroči odmrtje zgodnjega zarodka, pri preživetju pa strukturne nepravilnosti zaradi takšne zgodnje izpostavljenosti praviloma niso pričakovane. Načelo ima seveda izjeme in ni absolutno (13). Največja občutljivost za velike strukturne nepravilnosti je v času oblikovanja organov v prvem trimesečju, pozneje pa so pomembnejši vplivi na rast, funkcionalni razvoj, porod in novorojenčka (4, 5, 13).

Varnost istega antibiotika zato ni enaka v vseh trimesečjih. Trimetoprim zavira presnovo folata, zato v zgodnji nosečnosti ni prva izbira, kadar so na voljo ustrezne alternative. Če je njegova uporaba nujna, je smiselna individualna presoja sočasnega nadomeščanja folne kisline (1). Nitrofu-

KLJUČNA SPOROČILA

- Nezdravljena bakterijska okužba lahko za mater, plod ali novorojenčka predstavlja večje tveganje kot ustrezno izbran antibiotik.
- Varnost antibiotika se lahko spreminja z obdobjem nosečnosti; v nosečnosti in med dojenjem imajo penicilini in cefalosporini praviloma ugoden profil.
- Večina pogosto uporabljenih antibiotikov je združljiva z dojenjem, a je potrebna previdnost pri novorojenčkih in nedonošenčkih.
- Farmacevtova vloga pri varni in racionalni rabi antibiotikov je preverjanje režima odmerjanja in varnosti antibiotika, prepoznava alarmantnih znakov ter jasno svetovanje nosečnici ali doječi materi.

rantoin se uporablja pri okužbah spodnjih sečil, vendar je njegova uporaba ob terminu poroda (od 38. do 42. tedna nosečnosti), med porodom ali kadar je začetek poroda neposredno pričakovan, kontraindicirana zaradi možnosti hemolitične anemije novorojenčka, povezane z nezrelostjo eritrocitnih encimskih sistemov (14). Previdnost je potrebna tudi pri pomanjkanju aktivnosti encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) (1, 15).

2.3 DOJENJE IN IZPOSTAVLJENOST DOJENČKA

Pri oceni varnosti antibiotika med dojenjem so pomembni njegova koncentracija v materinem mleku, relativni odmerek za dojenčka, peroralna biološka uporabnost, razpolovni čas, starost in donošenost dojenčka ter njegove pridružene ledvične, jetrne ali presnovne bolezni (7–9). Zdrav donošen dojenček ima praviloma manjše tveganje kot novorojenček, nedonošenček ali bolan dojenček (7–9).

Nekdanjo klasifikacijo FDA, ki je zdravila glede na tveganje uporabe v nosečnosti razvrščala v kategorije A, B, C, D in X, je nadomestila opisna presoja, ki temelji na razpoložljivih podatkih o tveganju, kliničnih okoliščinah ter podatkih o izpostavljenosti v nosečnosti oziroma prehajanju zdravila v materino mleko in učinkih na dojenega otroka (16). Za zdravila med dojenjem ni enotne, univerzalno sprejete regulativne klasifikacije varnosti. V strokovni literaturi se uporablja tudi Haleova klasifikacija tveganja med dojenjem L1–L5, pri kateri L1 označuje najnižjo, L5 pa najvišjo stopnjo tveganja (16, 17). LactMed je prosto dostopna podatkovna baza, namenjena zdravilom in dojenju, ki za posamezno učinkovino povzema koncentracije v mleku, ocenjeno izpostavljenost dojenčka, opisane učinke pri dojenčku ter možne alternative (9). Podatek je treba vedno interpretirati glede na odmere, trajanje zdravljenja, starost, donošenost in zdravstveno stanje dojenčka (9).

Najpogostejši možni neželeni učinki antibiotikov pri dojenčku so mehkejša blata ali driska, izpuščaj in kandidiaza ustne votline ali pleničnega predela (7–9, 18). Ob blagih in prehodnih težavah navadno zadostujeta nadaljevanje dojenja in opazovanje. Ob vztrajni driski, slabšem hranjenju, izrazitem izpuščaju ali kandidiazi je smiselna presoja zdravnika ali farmacevta. Ob krvi v blatu, izraziti zaspanosti ali sistemskih znakih pa je potrebna zdravniška obravnava (7–9, 18). Popolna nezdružljivost antibiotikov z dojenjem je redka in je prisotna v posameznih situacijah, kot so izogibanje uporabi nitrofurantoina pri dojenčku s pomanjkanjem aktivnosti G6PD in prednost alternativ v prvih približno osmih dneh življenja, izogibanje trimetoprimu s sulfametoksazolom pri

nedonošenem, bolnem ali zlateničnem novorojenčku ter pri pomanjkanju aktivnosti G6PD, previdnost pri dolgotrajnih ali ponavljajočih se ciklih uporabe tetraciklinov. Pri svetovanju 2 g odmerka metronidazola so priporočila glede dojenja v različnih virih različna. Po enkratnem odmerku 2 g metronidazola nekateri viri priporočajo kratkotrajno prekinitve dojenja, drugi pa je ne smatrajo za potrebno (7–9).

3 VARNOST POGOSTEJE UPORABLJENIH SKUPIN ANTIBIOTIKOV

V nadaljevanju so predstavljene pogostejše uporabljene skupine antibiotikov in ključni vidiki njihove varnosti med nosečnostjo in dojenjem. Za lažji pregled je v preglednici 1 povzeta ocena varnosti izbranih antibiotikov. Preglednica je namenjena hitri orientaciji in ne nadomešča individualne klinične presoje, izbire antibiotika na podlagi antibiograma ter upoštevanja aktualnih smernic (1, 2, 7, 9). Varnost se lahko razlikuje med posameznimi učinkovinami znotraj iste farmakološke skupine ter je odvisna od obdobja nosečnosti, odmerka in trajanja zdravljenja, med dojenjem pa tudi od starosti in zdravstvenega stanja dojenčka.

3.1 PENICILINI IN CEFALOSPORINI

Penicilini in cefalosporini sodijo med najbolj raziskane antibiotike v nosečnosti in imajo praviloma ugoden varnostni profil brez prepričljivega dokaza o pomembno povečanem tveganju za velike prirojene nepravilnosti (1). Uporabljajo se pri okužbah dihal, kože in mehkih tkiv ter sečil. Penicilini so zdravilne učinkovine izbire za sifilis in profilakso okužbe s streptokokom skupine B, ceftriakson pa je temelj zdravljenja gonoreje (1, 10, 19). Izbira posamezne učinkovine in širine spektra mora temeljiti na mestu okužbe, povzročitelju in občutljivosti povzročitelja okužbe (1, 2).

Z dojenjem so penicilini in cefalosporini praviloma združljivi, saj v mleko večinoma prehajajo v majhnih količinah (7–9). Pri dojenčku se lahko pojavijo predvsem prehodne prebavne težave, izpuščaj ali kandidiaza. Izrazite ali vztrajne težave zahtevajo klinično presojo, ne pa prekinitve dojenja (7–9).

3.2 MAKROLIDI

Makrolide v nosečnosti uporabljamo ob jasni indikaciji, zlasti kadar so zdravila prve izbire za prisotno okužbo ali



Preglednica 1: Varnost izbranih antibiotikov v času nosečnosti in dojenja (1, 2, 7, 9, 10, 14, 15, 20, 21).
Table 1: Safety of selected antibiotics during pregnancy and lactation (1, 2, 7, 9, 10, 14, 15, 20, 21).

Farmakološka skupina ali zdravilna učinkovina	Varnost uporabe			Pomembna opozorila
	1. trimesečje	2. in 3. trimesečje	dojenje	
Penicilini	praviloma sprejemljivi ob indikaciji	praviloma sprejemljivi ob indikaciji	združljivi z dojenjem	dolga klinična uporaba; možni blagi prebavni učinki ali kandidiaza pri dojenčku
Cefalosporini	praviloma sprejemljivi ob indikaciji	praviloma sprejemljivi ob indikaciji	združljivi z dojenjem	izbira generacije glede na povzročitelja in spekter; ceftriakson – ob terminu smiselna dodatna previdnost pri novorojenčku z dejavniki tveganja za hiperbilirubinemijo
Makrolidi	ob jasni indikaciji; azitromicin – priporočena možnost pri klamidiji	ob jasni indikaciji	azitromicin, eritromicin in klaritromicin običajno združljivi z dojenjem	podatki o varnosti različni med posameznimi učinkovinami; podatki o povezavi med uporabo makrolidov in spontanim splavom nasprotujoči in ne dokazujejo vzročne povezave
Nitrofurantoin	razumna možnost za okužbo spodnjih sečil, kadar ni ustrežnejše alternative	možnost zdravljenja okužb spodnjih sečil; ob terminu poroda (38.–42. teden), med porodom in ob neposrednem pričakovanju začetka poroda uporaba kontraindicirana	sprejemljiv pri zdravem donošenem dojenčku	pomanjkanje aktivnosti G6PD – izognitev uporabi; pri novorojenčku v prvih osmih dneh življenja – prednost alternative
Fosfomicin	možnost za ASB ali akutni cistitis, če občutljiv povzročitelj	možnost za ASB ali akutni cistitis	praviloma združljiv z dojenjem	enkratni odmerek je lahko primeren za okužbo sečil; ni za pielonefritis
Trimetoprim/ sulfametoksazol	v prvem trimesečju praviloma ni prva izbira, kadar na voljo ustrezne alternative; če nujna uporaba – individualna presoja s sočasnim nadomeščanjem folne kisline	le ob jasni indikaciji; ni prva izbira ob koncu nosečnosti, kadar na voljo ustrezne alternative	sprejemljiv pri zdravem donošenem starejšem dojenčku; previdnost pri zlatenici, nedonošenosti in zmanjšani aktivnosti G6PD	sulfonamidna komponenta: tveganje za bilirubinsko encefalopatijo zaradi izpodrivanja bilirubina z albumina; pri pomanjkanju G6PD tveganje za hemolizo

Nadaljevanje preglednice 1.
Continuation of Table 1.

Metronidazol	strokovna priporočila ob ustrezni indikaciji uporabo dopuščajo; SmPC posameznega zdravila jo lahko omejuje	lahko se uporablja ob klinični indikaciji; izogibanje 2g odmerkom – nadomestitev z nižjimi v daljšem časovnem obdobju	običajni odmerki so praviloma združljivi; po enkratnem 2 g odmerku morda priporočljiva kratkotrajna prekinitev dojenja (12–24 ur)	ni povečanega tveganja za večje prirojene nepravilnosti; izogibanje visokemu enkratnemu odmerku v nosečnosti
Klindamicin	sprejemljiv ob indikaciji	sprejemljiv ob indikaciji	običajno ni razlog za prekinitev dojenja	pri dojenčku opazujemo drisko, kandidiazo; redko kri v blatu
Tetraciklini	niso prva izbira, kadar na voljo ustreznejše alternative	praviloma izogibanje	kratkotrajna uporaba doksiciklina (do 21 dni) običajno ne zahteva prekinitve	v poznejši nosečnosti tveganje obarvanja mlečnega zobovja; podatki se razlikujejo med učinkovinami in trajanjem jemanja
Fluorokinoloni	niso prva izbira	niso prva izbira	za posamezne učinkovine, npr. ciprofloksacin, dojenje možno z opazovanjem dojenčka	podatki o varnosti v nosečnosti omejeni; kadar mogoče, imajo prednost antibiotiki, ki so glede uporabe v nosečnosti bolje raziskani
Aminoglikozidi	uporaba pri hudih okužbah, ko koristi pretehtajo tveganja	uporaba pri hudih okužbah, ko so klinično potrebni	zaradi slabe peroralne absorpcije sistemska izpostavljenost dojenčka običajno nizka	potencialna oto- in nefrotoksičnost; sistemska uporaba ob jasni indikaciji, največ izkušenj z gentamicinom

ASB – asimptomatska bakteriurija, G6PD – glukoza-6-fosfat dehidrogenaza, UKTIS – Informacijska služba Združenega kraljestva o teratogenosti (UK Teratology information service).

kadar ni ustrežnejših alternativ (1, 10, 20). Z azitromicinom je priporočeno zdravljenje klamidijske okužbe v nosečnosti, eritromicin ima dokumentirano dolgo klinično uporabo, klaritromicin pa praviloma ni prva izbira, kadar so na voljo boljše raziskane alternative (10, 20).

Podatki o tveganju za spontani splav po uporabi makrolidov so heterogeni, pri čemer ni mogoče zanesljivo ločiti morebitnega vpliva antibiotika od vpliva okužbe, zaradi katere je bil antibiotik predpisan (20, 21). V veliki populacijski raziskavi so bile pri azitromicinu, eritromicinu in klaritromicinu v osnovnih analizah ugotovljene povezave s povečanim tveganjem za spontani splav, vendar se je v probabilistični analizi pristranskosti povečano tveganje za skupino makrolidov in linkozamidov po upoštevanju možnega vpliva osnovne okužbe izničilo. Avtorji zato opozarjajo, da lahko

opaženo povezavo vsaj deloma pojasni osnovna okužba (21). Informacijska služba Združenega kraljestva o teratogenosti (UKTIS) razpoložljive podatke ocenjuje kot nasprotujoče in ne kot zanesljiv dokaz vzročne povezave med uporabo makrolidov in spontanim splavom (20).

Z dojenjem so azitromicin, eritromicin in klaritromicin običajno združljivi, a je med uporabo smiselno opazovanje dojenčka zaradi prebavnih težav, izpuščaja ali kandidiaze, zlasti pri novorojenčku in daljšem zdravljenju (8, 9).

3.3 NITROFURANTOIN IN FOSFOMICIN

Nitrofurantoin in fosfomicin sta pomembna antibiotika za zdravljenje asimptomatske bakteriurije in akutnega cistitisa



v nosečnosti, če je povzročitelj nanju občutljiv (2, 15, 22). Nitrofurantoin dosega visoke koncentracije v urinu, fosfomicin pa se pri nezapletenih okužbah spodnjih sečil lahko uporabi v enkratnem odmerku (2, 15). Nobeden od omenjenih antibiotikov ne dosega zanesljivih koncentracij v ledvičnem tkivu in zato ni primerna izbira za zdravljenje pielonefritisa (2, 15).

Nitrofurantoin se ob terminu poroda, med porodom ali kadar je porod neposredno pričakovan, odsvetuje zaradi možnosti hemolitične anemije novorojenčka, povezane z nezrelostjo eritrocitnih encimskih sistemov (14). Med dojenjem so koncentracije nitrofurantoina v mleku nizke, vendar je pri dojenčku s pomanjkanjem aktivnosti G6PD priporočeno izogibanje njegovi uporabi, kot tudi pri zdravem donošenem novorojenčku, za katere LactMed v prvih osmih dneh daje prednost alternativni (9). Fosfomicin je praviloma združljiv z dojenjem (9).

3.4 TRIMETOPRIM S SULFAMETOKSAZOLOM

Trimetoprim zavira presnovo folata, zato se mu zlasti v prvem trimesečju izogibamo, kadar so na voljo ustrezne alternative, razen kadar je uporaba nujna, pri čemer je smiselna presoja o sočasni uporabi folne kisline (1). Sulfametoksazol lahko zaradi kompeticije za vezavo na albumin poveča delež prostega bilirubina, zato kombinacija v poznem tretjem trimesečju in neposredno pred porodom ni prva izbira (1).

Med dojenjem je kombinacija po obdobju novorojenčka sprejemljiva pri zdravem donošenem dojenčku, ni pa prva izbira pri nedonošenem, bolnem ali zlateničnem novorojenčku zaradi tveganja premika bilirubina z albumina, izogibamo se ji tudi pri pomanjkanju aktivnosti G6PD zaradi možnosti hemolitične anemije, h kateri prispeva sulfonamidna komponenta (9).

3.5 TETRACIKLINI, FLUOROKINOLONI IN AMINOGLIKOZIDI

Tetraciklinom se v nosečnosti praviloma izogibamo, kadar so na voljo ustreznejše alternative, predvsem zaradi vezave na kalcij v razvijajočih se kosteh in zobovju ter tveganja obarvanja mlečnega zobovja pri izpostavljenosti v poznejši nosečnosti (1). Med dojenjem kratkotrajna uporaba doksiciklina praviloma ni razlog za prekinitev dojenja, podatkovna baza LactMed pa zaradi teoretičnega tveganja odsvetuje dolgotrajno ali ponavljajoče se zdravljenje, zlasti daljše od 21 dni (9).

Fluorokinoloni v nosečnosti praviloma niso prva izbira, kadar so na voljo ustreznejše alternative. Zadržanost pri njihovi

uporabi temelji predvsem na ugotovitvah okvare sklepnega hrustanca pri mladih živalih, medtem ko razpoložljivi podatki pri ljudeh ne kažejo prepričljivega povečanja tveganja za velike prirojene nepravilnosti (1). Med dojenjem je pri nekaterih učinkovinah, npr. ciprofloksacinu, izpostavljenost dojenčka majhna in dojenja praviloma ni treba prekiniti, priporočljivo pa je spremljanje prebavnih težav ali kandidiaze (9).

Sistemske aminoglikozide v nosečnosti vedno uporabljamo previdno in predvsem pri hudih okužbah, kadar pričakovana korist presega tveganje (1). Največ skrbi glede fetalne ototoksičnosti je povezanih s streptomycinom. Kadar je uporaba aminoglikozida v nosečnosti nujna, je zaradi obsežnejših kliničnih izkušenj praviloma prednostna izbira gentamicin (1). Med dojenjem je sistemska izpostavljenost dojenčka po gentamicinu praviloma majhna zaradi nizkih koncentracij v mleku in slabe peroralne absorpcije, zato je odločitev odvisna od učinkovine in klinične situacije (9).

4 NAJPOGOSTEJŠE BAKTERIJSKE OKUŽBE V NOSEČNOSTI

4.1 OKUŽBE SEČIL

Okužbe sečil so med najpogostejšimi bakterijskimi okužbami v nosečnosti in se kažejo kot asimptomatska bakteriurija, akutni cistitis ali pielonefritis (2, 12, 15). Samozdravljenje omenjenih okužb v nosečnosti ni primerno (2, 11). K njihovemu nastanku prispevajo progesteronsko pogojeno zmanjšanje tonusa gladkih mišic, dilatacija sečevodov, počasnejši pretok urina, mehanska kompresija sečil in več zastajanja urina ter vezikoureteralnega refluksa (2, 11).

Asimptomatska bakteriurija se v nosečnosti zdravi, ker je povezana z večjim tveganjem za simptomatsko okužbo in zlasti za pielonefritis (12, 15). Izbira antibiotika temelji na urinokulturi in občutljivosti povzročitelja, pri čemer so primerni nitrofurantoin, fosfomicin in izbrani betalaktami, odvisno od gestacijske starosti ploda, lokalne občutljivosti in alergij (2, 15, 22).

Akutni cistitis se kaže z bolečim ali pekočim uriniranjem, pogostejšim uriniranjem, nujno na vodo in suprapubičnim nelagodjem, praviloma brez vročine ali drugih sistemskih znakov (2, 15, 22). Možnosti zdravljenja predstavljajo nitrofurantoin, fosfomicin, amoksicilin s klavulansko kislino in cefuroksim, odvisno od urinokulture in gestacijske starosti (22). Novejši slovenski podatki o povzročiteljih nezapletenega cistitisa v splošni populaciji kažejo visoko občutljivost *Escherichie coli*

za nitrofurantoin in fosfomicin, kar podpira njuno mesto v izkustveni izbiri, vendar nosečnost zahteva individualno presojo in mikrobiološko potrditev (23). Empirično predpisovanje amoksisilina brez podatka o občutljivosti je zaradi odpornosti *E. coli* pogosto manj primeren (2, 15, 23).

Pielonefritis v nosečnosti je resno stanje z vročino, mrzlico, bolečino v ledvenem predelu, slabostjo, bruhanjem ali sistemsko prizadetostjo in praviloma zahteva bolnišnično obravnavo ter začetno parenteralno zdravljenje z antibiotiki (2, 15). Med možnosti zdravljenja sodijo npr. ceftriakson, cefuroksim ali cefotaksim, pri težjih okužbah pa se zdravljenje prilagodi lokalnim smernicam, tveganju za odporne povzročitelje in antibiogramu (15, 22). Nitrofurantoin in fosfomicin za zdravljenje pielonefritisa nista primerna, ker ne dosegata ustreznih koncentracij v ledvičnem parenhimu (2, 15).

4.2 BAKTERIJSKA VAGINOZA

Simptomatsko bakterijsko vaginozo v nosečnosti zdravimo, ker je povezana z neugodnimi izidi nosečnosti. Uporabljata se tako lokalno kot sistemsko zdravljenje z metronidazolom oziroma klindamicinom, pri čemer peroralno zdravljenje ni dokazano učinkovitejše od lokalnega (10, 24, 25). Razpoložljivi podatki pri ljudeh ne kažejo povečanega teratogenega ali mutagenega tveganja pri uporabi metronidazola, zato se ob klinični indikaciji lahko uporablja v vseh trimesečjih, a povzetki glavnih značilnosti posameznih zdravil s to učinkovino navajajo kontraindikacijo v prvem trimesečju (10). Antibiotiki učinkovito zdravijo bakterijsko vaginozo, vendar dokazi ne podpirajo rutinskega presejanja in zdravljenja vseh asimptomatskih nosečnic samo z namenom preprečevanja prezgodnjega poroda (24, 25). Farmacevt mora nosečnico z izrazito neprijetnim vonjem izcedka, bolečino, krvavitvijo, bolečino v spodnjem delu trebuha, vročino ali ponavljajočimi se težavami napoti k zdravniku, pri čemer je pomembno tudi razlikovanje bakterijske vaginoze od kandidiaze, trihomonijaze in drugih spolno prenosljivih okužb (10, 24, 25).

4.3 SPOLNO PRENOSLJIVE BAKTERIJSKE OKUŽBE

Klamidijska okužba, gonoreja in sifilis v nosečnosti predstavljajo veliko tveganje zaradi zapletov pri nosečnici ali doječi materi, plodu in novorojenčku (10). Zdravljenje mora slediti smernicam ter vključevati ustrezno testiranje, zdravljenje partnerjev in mikrobiološko spremljanje (10). V nosečnosti je za klamidijsko okužbo priporočeno zdravljenje z azitromicinom ali amoksisilinom, pri gonoreji je temelj

zdravljenja ceftriakson, sifilis pa se zdravi s penicilinom, ki je hkrati edini dokazano učinkovit pri preprečevanju prirojenega sifilisa (10). Farmacevt mora prepoznati, da samozdravljenje pri sumu na spolno prenosljivo okužbo ni primerno, spodbujati pravočasno zdravniško obravnavo ter opozoriti na pomen zdravljenja partnerjev in dokončanja predpisanega zdravljenja (10).

4.4 STREPTOKOK SKUPINE B

Kolonizacija prebavil ali spolovil nosečnice s streptokokom skupine B (*Streptococcus agalactiae*) je pomembna zaradi tveganja zgodnje neonatalne okužbe (19, 26, 27). Preventiva temelji na presejanju nosečnic in antibiotični profilaksi med porodom pri ženskah z ustrežno indikacijo (19, 26, 27). V Sloveniji je Zdravstveni svet Republike Slovenije potrdil program univerzalnega presejanja nosečnic med 35. in 37. tednom nosečnosti, medtem ko imajo mednarodne smernice ožje okno testiranja – med 36. in 37. tednom (19, 27). Po podatkih najnovejšega poročila je bila s kultivacijo brisa nožnice in danke kolonizacija s streptokokom skupine B ugotovljena pri 16,1 % pregledanih nosečnic. Približno 20 % izolatov je bilo odpornih proti klindamicinu in eritromicinu, medtem ko je bila občutljivost za penicilin ohranjena. Za zanesljivo ugotavljanje kolonizacije je pomemben pravilen odvzem vzorca, pri nosečnicah z alergijo na penicilin pa je treba pred morebitno uporabo klindamicina določiti občutljivost izolata za antibiotike (28).

Ženske s pozitivnim presejalnim izvidom praviloma prejmejo antibiotično profilakso med porodom. Pri načrtovanem carskem rezu pred začetkom poroda ob intaktnih plodovih ovojih intrapartalna profilaksa zaradi kolonizacije s streptokokom skupine B ni potrebna (19). Penicilini so standardna skupina zdravilnih učinkovin izbora, pri alergiji nanje pa je izbira odvisna od vrste reakcije in občutljivosti izolata (19, 26, 28). Cilj tovrstnega zdravljenja ni popolna odprava kolonizacije med nosečnostjo, temveč zmanjšanje prenosa in tveganja zgodnje okužbe novorojenčka (19, 26).

5 BAKTERIJSKE OKUŽBE MED DOJENJEM

5.1 MASTITIS

Laktacijski mastitis se kaže z bolečino, pordelostjo, zatrdlino ali oteklino v dojk, lahko pa tudi s sistemskimi simptomi, kot so vročina, mrzlica in slabo počutje (29–31). Pri blagih

začetnih simptomih so pomembni fiziološko dojenje oziroma izčrpavanje po potrebi, počitek, zadosten vnos tekočin in lajšanje bolečin. Antibiotik je indiciran pri jasnem bakterijskem mastitisu, hujših ali vztrajnih simptomih oziroma kliničnem slabšanju (31).

Najpogostejši povzročitelj bakterijskega mastitisa je *Staphylococcus aureus*, zato mora zdravnik pri izbiri antibiotika upoštevati lokalno odpornost, alergije in tveganje za okužbo z na meticilin odpornim *Staphylococcus aureus* (MRSA) (29–31). Za začetno antibiotično zdravljenje bakterijskega mastitisa se uporabljajo penicilinazno odporni penicilini, kot je flukloksacilin, ali cefalosporini prve generacije. Izbira učinkovine mora upoštevati lokalne smernice, odpornost povzročiteljev in morebitne alergije (31). Pri abscesu dojke je potrebna zdravniška obravnava in pogosto slikovno vodena aspiracija ali drenaža gnojne kolekcije iz abscesne votline (30, 31).

Dojenje se običajno nadaljuje, saj je varno in podpira vzdrževanje laktacije, pri tem materi svetujemo nadaljevanje dojenja ali nežno izčrpavanje po potrebi, ustrezno lajšanje bolečine in zdravniško pomoč ob poslabšanju, visoki vročini, hudi sistemski prizadetosti ali lokalizirani fluktuirajoči zatrdlini, ki lahko kaže na absces (8, 30, 31).

5.2 DRUGE BAKTERIJSKE OKUŽBE PRI DOJEČI MATERI

Okužbe sečil, dihal, kože in mehkih tkiv ter številne druge bakterijske okužbe pri doječi materi praviloma niso kontraindikacija za dojenje (8). Dojenček je pogosto izpostavljen povzročitelju že pred pojavom simptomov, prekinitve dojenja pa lahko zmanjša prehranske in imunološke koristi materinega mleka (8).

Prednost imajo učinkovine z obsežnimi kliničnimi izkušnjami in majhnim prehajanjem v mleko ali nizko peroralno biološko uporabnostjo pri dojenčku, kot so večina penicilinov in cefalosporinov ter pri posebnih indikacijah gentamicin, pri katerem je peroralna absorpcija pri dojenčku majhna (7–9). Pri učinkovinah z manj podatki je za posamezno zdravilno učinkovino smiselno preveriti za dojenje specializirane vire (9).

6 VLOGA FARMACEVTA

Vloga farmacevta je predvsem prepoznavanje kliničnih situacij, pri katerih je potrebna zdravniška obravnava, in podpora varni uporabi že predpisanega antibiotika

(18, 32). Pri nosečnici so razlogi za napotitev k zdravniku še sistemska prizadetost, visoka ali vztrajna vročina z znaki okužbe, bolečina v ledvenem predelu ali sum na pielonefritis, krvavitev ali bolečina v spodnjem delu trebuha, sum na spolno prenosljivo okužbo, ponavljajoče se okužbe ali neuspeh predhodnega zdravljenja (2, 10, 11). Pri doječi materi so pomembni hitro napredovanje mastitisa, sum na absces, huda sistemska prizadetost, neuspeh ustreznega zdravljenja po 24 do 48 urah ali znaki okužbe pri dojenčku (31).

Farmacevt preveri indikacijo za zdravljenje z antibiotikom, odmerek, trajanje zdravljenja, potencialne alergije, interakcije z zdravili in prehranskimi dopolnili ter ledvično in jetrno funkcijo matere (1, 2, 7, 9). Pri nosečnosti dodatno upošteva gestacijsko starost in teratogeni oziroma fetotoksični potencial, pri dojenju pa starost, donošnost in zdravstveno stanje dojenčka (1, 2, 7, 9). Pomembno je razlikovati pravo alergijo na penicilin od neželenega učinka, saj napačna oznaka alergije lahko vodi v uporabo širokospektralnih ali manj optimalnih antibiotikov (1, 2).

Pri svetovanju farmacevt pojasni celoten režim odmerjanja – odmerek, interval, trajanje in ravnanje ob izpuščenem odmerku – ter poudari dokončanje zdravljenja, razen če ga zdravnik spremeni (18, 32). Pojasni tudi možne neželene učinke, kdaj je potrebna zdravniška pomoč in pomen mikrobioloških kontrol, kadar so predvidene (18, 32).

Pri dojenju lahko farmacevt s preverjanjem podatkov v LactMed in z razlago dejanske, pogosto majhne izpostavljenosti dojenčka učinkovini, prepreči nepotrebno prekinitve dojenja (9, 18). Pomemben del svetovanja je tudi pomiritev bolnice – »varno« ne pomeni popolne odsotnosti vsakega tveganja, temveč to, da je, glede na razpoložljive dokaze, pričakovana korist ustreznega zdravljenja večja od možnega tveganja (1, 7, 9).

7 RACIONALNA RABA ANTIBIOTIKOV

Racionalna raba antibiotikov je v nosečnosti in med dojenjem enako pomembna kot pri drugih bolnikih (33, 34). Antibiotiki so pri bakterijskih okužbah pogosto nujni, vendar lahko povzročijo neželene učinke, razvoj odpornih bakterij ter razvoj in širjenje protimikrobne odpornosti, poleg tega lahko spremenijo materin, fetoplacentarni ali do-

jenčkov mikrobiom (33, 34). Cilj ni izogibanje antibiotikom, temveč zdravljenje ob jasni indikaciji s čim ožjim učinkovitim spektrom, ustreznim režimom odmerjanja in trajanjem ter prilagoditvijo mikrobiološkemu izvidu, kadar je ta na voljo (33, 34).

Farmacevt naj pri kompleksnih primerih uporablja aktualne smernice in specializirane vire, za vprašanja o dojenju je neposredno uporabna podatkovna baza LactMed (9). Najprimernejši pristop je, da v LactMed najprej preverimo povzetek za posamezno učinkovino, nato podatke o koncentracijah in učinkih pri dojenčku ter datum posodobitve, ugotovitev pa interpretiramo glede na odmere, trajanje in značilnosti dojenčka (9).

Racionalna raba vključuje tudi izogibanje antibiotikom pri virusnih okužbah, upoštevanje lokalne odpornosti ter poučevanje bolnice o pravilni uporabi (33, 34). Farmacevt lahko z razlago razmerja med koristjo in tveganjem, konkretnih opozorilnih znakov ter združljivosti z dojenjem pomembno zmanjša neutemeljen strah in izboljša sodelovanje pri zdravljenju (18, 32–34). Nosečnico ali doječo mater naj spodbudi, da zdravljenja ne prekine samovoljno zaradi strahu pred škodljivostjo (18, 32–34).

8 SKLEP

Zdravljenje bakterijskih okužb v nosečnosti in med dojenjem je pogosto nujno in je pri ustrezni izbiri praviloma varno (1, 2). Penicilini in cefalosporini imajo najboljše varnostne podatke, med makrolidi pa se pogosto uporabljata azitromicin in eritromicin, kadar sta glede na okužbo indicirana (1, 12, 20). Pri okužbah spodnjih sečil imata pomembno mesto nitrofurantoin in fosfomicin, vendar nitrofurantoin ni primeren za pielonefritis in se mu izogibamo ob terminu poroda (2, 14, 15). Pri trimetoprimu s sulfametoksazolom, tetraciklinih, fluorokinolonih in aminoglikozidih je potrebna večja individualna presoja glede na obdobje nosečnosti in klinično situacijo (1).

Med dojenjem je prekinitev dojenja zaradi materine bakterijske okužbe ali antibiotičnega zdravljenja redko potrebna, pri čemer mora zdravnik pri odločitvi upoštevati posamezno učinkovino ter starost, donošenost in bolezensko stanje dojenčka (7–9). Farmacevt ima pomembno vlogo pri prepoznavi alarmantnih znakov, preverjanju varnosti in režima zdravljenja, uporabi aktualnih virov, podpori dojenju ter racionalni rabi antibiotikov (9, 18, 32).

9 LITERATURA

1. Nguyen J, Madonia V, Bland CM, Stover KR, Eiland LS, Keating J, et al. A review of antibiotic safety in pregnancy - 2025 update. *Pharmacotherapy*. 2025;45(4):227-237.
2. Corrales M, Corrales-Acosta E, Corrales-Riveros JG. Which antibiotic for urinary tract infections in pregnancy? A literature review of international guidelines. *J Clin Med*. 2022;11(23):7226.
3. Theiler RN. Evidence-based antimicrobial therapy in pregnancy: long overdue. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(3):237-238.
4. Avanzo M, Šavc A, Kerec Kos M. Zdravila v nosečnosti I: prenos učinkovin skozi placento. *Farm Vestn*. 2005;56(3):198-201.
5. Avanzo M, Šavc A, Kerec Kos M. Zdravila v nosečnosti II: klinični vidiki. *Farm Vestn*. 2006;57(2):146-149.
6. Kerec Kos M. Zdravila v času nosečnosti. *Farm Vestn*. 2008;59(4):207-211.
7. Nagelj Kovačič N, Mrhar A. Zdravila med dojenjem. *Farm Vestn*. 2008;59(4):223-228.
8. Canadian Paediatric Society. Maternal infectious diseases, antimicrobial therapy or immunizations: very few contraindications to breastfeeding. *Paediatr Child Health*. 2006;11(8):489-491.
9. National Institute of Child Health and Human Development. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2006. [Cited 2026 Sept 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
10. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187.
11. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci*. 2015;11(1):67-77.
12. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD000490.
13. Organization of Teratology Information Specialists. Critical Periods of Development [Internet]. Brentwood (TN): MotherToBaby; 2025 [Cited 2026 Sept 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582659/>
14. DailyMed. Nitrofurantoin - prescribing information [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2024. [Cited 2026 Sept 21]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=80129dba-5939-4292-bfd0-8d53ba165941> 21.9.2026
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Urinary tract infections in pregnant individuals. *Clinical Consensus No. 4. Obstet Gynecol*. 2023;142(2):435-445.
16. U.S. Food and Drug Administration. Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2014 [Cited 2026 Sept 21]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/labeling/questions-and-answers-pregnancy-and-lactation-labeling-rule>
17. Colaceci S, Giusti A, Merrill CE, Notarangelo M, de Angelis A, Vellone E, Alvaro R. The difficulties in antihypertensive drug prescription during lactation: is the information consistent? *Breastfeed Med*. 2015; 10 (10): 468-473.



18. Lučev U, Rak Namestnik M. Vloga farmacevta pri svetovanju o zdravlilih in o dojenju. *Slov Pediatr.* 2022;29(4):190-194.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol.* 2020;135(2):e51-e72.
20. UK Teratology Information Service. Use of macrolide antibiotics in pregnancy [Internet]. Newcastle upon Tyne: UKTIS; [Cited 2026 Sept 21]. Available from: <https://uktis.org/monographs/use-of-macrolides-in-pregnancy/>
21. Boissiere-O'Neill T, van Gelder MMHJ, Engjom HM, Nordeng HME. Exposure to systemic antimicrobials during pregnancy and risk of miscarriage: a population-based registry study. *BJOG.* 2026;133(7):1394-1404.
22. Logar M. Okužbe urogenitalnega trakta. *Farm Vestn.* 2018;69(2):114-121.
23. Ribič H, Berce I, Žohar Čretnik T, Dermota U, Lugovski M, Harlander T. Občutljivost za antibiotike pri povzročiteljih nezapletenega cistitisa v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 2024;93(1-2):72-80. doi:10.6016/ZdravVestn.3448.
24. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):CD000262.
25. Klebanoff MA, Schuit E, Lamont RF, Larsson PG, Odendaal HJ, Ugwumadu A, et al. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm delivery: systematic review and individual participant data meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2023;37(3):239-251.
26. Schrag SJ, Verani JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(2):273-296.
27. Kovačič A, Kranjc G, Lučovnik M, Vovko P, Jeverica S. Preprečevanja zgodnjih invazivnih okužb novorojenčka zaradi streptokoka skupine B - mikrobiološke metode za ugotavljanje nosilstva pred in ob porodu. *Zdrav Vestn.* 2022;91(7-8):309-318.
28. Germ J, Maver Vodičar P. Optimal screening strategies, colonization rates, and antimicrobial resistance within a newly implemented organized group B *Streptococcus* screening program in Slovenia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2026;116(3):117508.
29. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(2):CD005458.
30. Kataria K, Srivastava A, Dhar A. Management of lactational mastitis and breast abscesses: review of current knowledge and practice. *Indian J Surg.* 2013;75(6):430-435.
31. Mitchell KB, Johnson HM, Rodríguez JM, Eglash A, Scherzinger C, Zakarija-Grković I, et al. Academy of Breastfeeding Medicine Clinical Protocol #36: the mastitis spectrum, revised 2022. *Breastfeed Med.* 2022;17(5):360-376.
32. Rak Namestnik M. Zdravljenje z zdravili med nosečnostjo in dojenjem - primeri iz prakse. *Farm Vestn.* 2021;72(5):376-380.
33. Kuperman AA, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: how bad is it? *BMC Med.* 2016;14:91.
34. de Tejada BM. Antibiotic use and misuse during pregnancy and delivery: benefits and risks. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(8):7993-8009.

IZZIVI FARMACEVTSKEGA SVETOVANJA OB IZDAJI ANTIBIOTIKOV V LEKARNI

CHALLENGES OF MEDICATION COUNSELLING DURING ANTIBIOTIC DISPENSING IN A COMMUNITY PHARMACY

AVTORICA / AUTHOR:

Neža Pišek, mag. farm., spec.

Lekarna Tolmin, Trg Maršala Tita 11, 5220 Tolmin

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: farmacevt-svetovalec@lekarna-tolmin.si



POVZETEK

Izdaja antibiotika v lekarni skupaj s svetovanjem predstavlja pomemben del zagotavljanja varnega, učinkovitega in racionalnega zdravljenja z antibiotiki. Farmacevti ob izdaji bolnikom svetujejo o pravilnem načinu uporabe, opozarjajo na neželene učinke, preverjajo morebitne interakcije z drugimi zdravili, kadar je to potrebno, ter spodbujajo sodelovanje pri zdravljenju in odgovorno uporabo antibiotikov. Zaradi staranja populacije in kompleksnejših shem zdravljenja, se v lekarniški praksi pojavljajo številni strokovni izzivi pri svetovanju bolnikom. V prispevku je predstavljen primer izdaje antibiotikov za eradikacijsko zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori*, pri katerem je farmacevt naletel na več izzivov pri svetovanju.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, farmacevtska intervencija, *Helicobacter pylori*, interakcije, svetovanje

ABSTRACT

Dispensing antibiotics in a pharmacy together with counselling represents an important part of ensuring safe, effective and rational antibiotic treatment. When dispensing, pharmacists advise patients on the correct method of use, warn about side effects, check for possible interactions with other medicines when necessary, and promote adherence and responsible use of antibiotics. Due to the aging of the population and more complex treatment regimens, patient counselling is challenging when dispensing antibiotics. The article presents a clinical case on dispensing antibiotics as part of *Helicobacter pylori* eradication therapy, where several patient counselling challenges were encountered.

KEY WORDS:

antibiotics, counseling, *Helicobacter pylori*, interactions, pharmaceutical intervention

1 UVOD

Po podatkih letnega poročila o porabi antibiotikov v Evropi iz leta 2024 se je približno 90 % antibiotikov za humano uporabo predpisalo in izdalo na primarnem nivoju



zdravstvenega sistema (1). Lekarne na primarnem nivoju zato predstavljajo pomembno mesto, kjer lahko farmacevt prispeva k optimizaciji uporabe antibiotikov (2). Ta je bistvena tako z vidika posameznega pacienta kot iz perspektive širše skupnosti (2). Z zagotavljanjem pravilne uporabe antibiotikov se namreč zmanjšuje tveganje za neželene dogodke, povezane z njihovo uporabo, in sočasno pozitivno vpliva na manjši razvoj odpornosti na antibiotike (3).

Okužba s *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) je ena najpogostejših kroničnih bakterijskih okužb (4). Zdravljenje je kompleksno zaradi naraščajoče odpornosti na antibiotike in slabšega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju (4). Standardna tritirna terapija (STT) za zdravljenje okužbe s *H. pylori* vključuje zaviralec protonске črpalke (ZPČ), amoksicilin in klaritromicin (4). Pogosta izbira druge linije zdravljenja je tritirna terapija levofloksacina v kombinaciji z amoksicilinom in ZPČ (5). Terapija je skladna s smernicami, kadar traja 10–14 dni in priporočen odmerek levofloksacina je 500 mg dnevno (5). Zaradi naraščajoče prevalence odpornosti na levofloksacin, se za boljši učinek v terapijo lahko doda še bizmutov subcitrat (6). Ta deluje sinergistično z antibiotiki in izboljšuje občutljivost na klaritromicin in levofloksacin (6).

2 PRIKAZ PRIMERA

Gospa, stara 89 let, ima predpisano kombinacijo: levofloksacin 500 mg na 12 ur, amoksicilin 1000 mg na 12 ur, esomeprazol 40 mg na 12 ur, bizmutov subcitrat 120 mg štirikrat dnevno. Pove, da se zaradi bakterije v želodcu zdravi že drugič. Pred 5 meseci je jemala STT: klaritromicin 500 mg na 12 ur, amoksicilin 1000 mg na 12 ur, esomeprazol 40 mg na 12 ur.

Sicer redno jemlje pantoprazol 40 mg na tešče, apiksaban 2,5 mg na 12 ur, atorvastatin 40 mg enkrat dnevno, nebivolol 5 mg enkrat dnevno, kandesartan 16 mg enkrat dnevno, lerkandipin 10 mg enkrat dnevno, holekalciferol 7000 i.e. enkrat tedensko in denosumab 1 injekcija v podkožje na 6 mesecev.

Gospa je bila zaskrbljena, ker je dobila več novih zdravil naenkrat. Predvsem jo je skrbel morebiten pojav neželenih učinkov in ni vedela, kako naj poleg redne terapije nova zdravila razporedi čez dan. Zanimalo jo je, če bi lahko na mesto esomeprazola 40 mg nadaljevala kar s pantoprazolom 40 mg, saj ga je že navajena.

3 RAZPRAVA

3.1 PRILAGAJANJE ODMERKA LEVOFLOKSACINA

Levofloksacin spada med fluorokinolonske antibiotike, ki v redkih primerih lahko povzročijo resne neželene učinke na različnih organskih sistemih (7). Neželeni učinki na gastrointestinalni sistem, okužbe s *Clostridium Difficile*, mišično skeletni neželeni učinki, kot so artropatije, artralgijske, tendinopatije, rupturo tetive, podaljšanje intervala QT in neželeni učinki na centralni živčni sistem, npr. omotica, zmedenost, nespečnost, so odvisni od odmerka oziroma kumulativne doze zdravila (8). V predhodnih poročilih so bili izidi zdravljenja okužbe *H. pylori* podobni, ne glede na odmerek levofloksacina – višji ali nižji od 500 mg dnevno (5), zato je smiselna uporaba najnižjega učinkovitega odmerka.

Pri starostnikih je pri zdravljenju z levofloksacinom potrebna posebna previdnost. Starost in večja izpostavljenost levofloksacinu sta povezani z večjim tveganjem za tendinopatijo in rupturo tetive (7–9). Pri starostnikih je potrebna tudi previdnost zaradi večje občutljivosti za podaljšanje intervala QT in večje verjetnosti za upad ledvične funkcije, ki zahteva prilagoditev odmerka levofloksacina (9). Zato je pomembno, da je farmacevt prepoznal potencialno previsok odmerek levofloksacina.

3.2 PREGLED INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

Nekatere učinkovine, ki se uporabljajo v shemah za eradicacijo *H. pylori*, kot so ZPČ, levofloksacin in klaritromicin,

KLJUČNA SPOROČILA

- Farmacevtsko svetovanje ob izdaji antibiotikov prispeva k pravilni uporabi zdravil, boljšemu sodelovanju ter zmanjševanju neželenih učinkov in napak pri zdravljenju.
- Prepoznavanje in obvladovanje klinično pomembnih interakcij med zdravili je bistveno za varnost bolnikov, zlasti pri starostnikih in bolnikih s polifarmakoterapijo.
- Uvedba terapije za eradicacijo okužbe s *Helicobacter pylori* povečuje farmakoterapevtsko breme za bolnika in zahteva celovito farmacevtsko svetovanje.

vstopajo v klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili. Zelo pomemben je pregled interakcij s klaritromicinom, ki se presnavlja preko citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Sočasno je tudi močan zaviralec encima CYP3A4, P-glikoproteina (P-gp) ter prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3 (10). Vezava klaritromicina na CYP3A4 je ireverzibilna, odvisna od časa trajanja terapije in velikosti odmerka (11). Zavora encimske aktivnosti lahko po prekinitvi zdravljenja vztraja še več dni, saj je za obnovo encimske aktivnosti potrebna nova sinteza encima (12). Ocene modela nakazujejo, da je po 7-dnevnem zdravljenju s klaritromicinom za skoraj popolno obnovo aktivnosti CYP3A4 potrebnih 7,5 dni (12). Zaradi teh lastnosti je klaritromicin na seznamu zdravil z visokim tveganjem za součinkovanje, za katere je od 1. septembra 2026 potrebno ob prvi izdaji zdravila na recept v zunanji lekarni obvezno preveriti interakcije z drugimi predpisanimi zdravili na recept (13).

Med prvim zdravljenjem okužbe s *H. pylori*, ko je bil bolnik v opisanem primeru predpisan klaritromicin, bi tako farmacevt ugotovil potencialno klinično pomembne interakcije in bi bil potreben dodaten razmislek o začasni prilagoditvi jemanja atorvastatina in lerkandipina ter omejitev dodatnih dejavnikov tveganja za krvavitev zaradi pričakovane povišane plazemske koncentracije apiksabana (14–16).

Preko dviga pH v želodcu ZPČ vplivajo na peroralno biološko razpoložljivost nekaterih zdravil (17). Pri sočasni uporabi več zdravil je zato treba upoštevati morebitne interakcije ter, kadar je to smiselno, z ustreznim časovnim razporedom odmerjanja zmanjšati njihov klinični pomen. Upoštevati je potrebno tudi interakcije ZPČ s klopido-grelom, saj je zaradi inhibicije CYP2C19 zmanjšana presnovna aktivacija klopido-grela v farmakološko aktivni presnovek (17). Ta interakcija je najbolj izražena pri omeprazolu in esomeprazolu, zato se zaradi previdnosti njuna sočasna uporaba s klopido-grelom odsvetuje (18).

Pri zdravljenju z levofloksacinom je treba upoštevati možnost povečanja antikoagulantnega učinka antagonistov vitamina K, povečano tveganje za podaljšanje intervala QT ob sočasni uporabi zdravil, ki podaljšujejo interval QT ter možnost znižanja praga za konvulzije (9).

3.3 VPLIV IZBIRE ZAVIRALCA PROTONSKE ČRPALKE NA USPEŠNOST ERADIKACIJSKE TERAPIJE OKUŽBE S *H. PYLORI*

Uporaba visokega odmerka ZPČ dvakrat dnevno dokazano poveča učinkovitost STT (5). Lanzoprazol, omeprazol in

pantoprazol se presnavljajo predvsem preko citokroma P450 2C19 (CYP2C19), katerega aktivnost je med ljudmi zelo variabilna (5). Pri hitrih in ultrahitrih presnavljalcih CYP2C19 je izpostavljenost tem ZPČ manjša kot pri normalnih in počasnih presnavljalcih, kar lahko zmanjša njihov zaviralni učinek na izločanje želodčne kisline (5). To se odraža tudi v nižji uspešnosti eradikacijskega zdravljenja okužbe s *H. pylori* pri uporabi navedenih ZPČ (5). Esomeprazol je manj odvisen od presnove preko CYP2C19, zato zagotavlja bolj predvidljivo in stabilno supresijo želodčne kisline ne glede na fenotip CYP2C19 ter je primernejša izbira za eradikacijsko zdravljenje okužbe s *H. pylori* (5).

3.4 VLOGA PROBIOTIKOV KOT DODATKA PRI ERADIKACIJSKI TERAPIJI OKUŽBE S *H. PYLORI*

Evropske smernice za obravnavo okužbe s *H. pylori* (Maastricht VI/Florence konsenz) navajajo, da lahko nekateri probiotiki, predvsem določeni sevi *Lactobacillus spp.* in *Saccharomyces boulardii*, zmanjšajo pojavnost neželenih učinkov eradikacijskega zdravljenja na prebavila, zlasti če jih bolniki jemljejo več kot 2 tedna (6). Zaključki raziskav o neposredni učinkovitosti probiotikov na eradikacijo *H. pylori* pa so si med seboj različni (6). Trenutno razpoložljivi podatki nakazujejo predvsem posreden učinek koristi probiotika na zdravljenje okužbe preko izboljšane sodelovanja bolnikov zaradi manjše pojavnosti neželenih učinkov zdravljenja (6).

3.5 VPLIV SODELOVANJA BOLNIKA NA USPEŠNOST ERADIKACIJSKE TERAPIJE OKUŽBE S *H. PYLORI*

Poleg odpornosti na antibiotike je sodelovanje bolnika pri zdravljenju okužbe s *H. pylori* najpomembnejši napovedni dejavnik za uspešnost terapije (19). Podatki iz Evropskega registra za obvladovanje okužbe s *H. pylori* (Hp-EuReg) poročajo, da je bila povprečna stopnja eradikacije pri bolnikih, ki so upoštevali navodila za zdravljenje 87 %, medtem ko se je ta številka pri tistih, ki niso upoštevali navodil, zmanjšala na 56 %. Za dobro sodelujoče so upoštevali bolnike, ki so jemali vsaj 90 % predpisane terapije (19). Tako je bilo v opisanem primeru ključno, da farmacevti bolnike spodbudimo k pravilnemu in predvsem doslednemu jemanju vseh zdravil v shemi zdravljenja, še zlasti, če je bilo predhodno zdravljenje iste okužbe z drugo shemo zdravljenja neuspešno.

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Ob izdaji zdravil bolnici je farmacevt razreševal več izzivov, in sicer 1) preverjanje ustreznega odmerka levofloksacina, 2) preverjanje interakcij med zdravili, 3) presojo o morebitni zamenjavi ZPČ, 4) spodbujanje sodelovanja bolnice pri zdravljenju in 5) svetovanje uporabe probiotikov ob antibiotičnem zdravljenju. Pred izdajo zdravil je bila potrebna zahtevnejša strokovna presoja farmacevta in posvet s predpisovalcem.

4.1 PREVERJANJE USTREZNOSTI ODMERKA LEVOFLOKSACINA

Ob izdaji zdravil za zdravljenje okužbe s *H. pylori* je farmacevt opazil, da je bil predpisan višji odmerek levofloksacina, kot je običajno priporočen v shemah za zdravljenje okužbe s *H. pylori* (6). Farmacevt je zato kontaktiral osebno zdravnico bolnice. Izkazalo se je, da je šlo za administrativno napako, zato je po pogovoru z zdravnico svetoval odmerjanje levofloksacina v odmerku 500 mg na 24 ur in zmanjšal število izdanih škatlic zdravila tako, da je zadostovalo za 14 dnevno zdravljenje.

Gospa je še svetoval, da 2 uri pred ali po jemanju levofloksacina ne jemlje antacidov in pripravkov, ki vsebujejo soli železa ali cinka, saj lahko te zmanjšajo absorpcijo levofloksacina. Pri nasvetu ni vključil kalcijevih soli, saj imajo te minimalen učinek na absorpcijo peroralno odmerjenega levofloksacina (20).

4.2 PREGLED INTERAKCIJ MED NOVO UVEDENIMI ZDRAVILI IN REDNO TERAPIJO

Med zdravili za zdravljenje okužbe s *H. pylori* lahko v klinično pomembne interakcije z redno terapijo vstopajo tako antibiotiki kot ZPČ (9, 14, 17). V opisanem primeru bolnice so bili predpisani amoksisicilin, esomeprazol in levofloksacin, za katere ni bilo zaznani klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili, ki jih je bolnica redno prejela.

4.3 SVETOVANJE BOLNICI GLEDE MENJAVE ZAVIRALCA PROTONSKE ČRPALKE

Tekom celotnega zdravljenja okužbe s *H. pylori* je zaželena stabilna in zadostna supresija želodčne kisline, saj je v takš-

nih pogojih stabilnost in učinkovitost antibiotikov večja (5). Farmacevt je bolnici razložil, da jemanje esomeprazola v predpisani shemi poveča verjetnost za učinkovitost zdravljenja okužbe, in ji svetoval, da v času zdravljenja okužbe uporablja esomeprazol 40 mg na 12 ur, pantoprazola pa naj v tem času ne jemlje (5).

4.4 MOTIVACIJA BOLNICE ZA SODELOVANJE PRI ZDRAVLJENJU OKUŽBE S *H. PYLORI*

Ob zaskrbljenosti bolnice zaradi uvedbe štirih novih zdravil in dileme, kako vsa zdravila razporediti čez dan, je farmacevt poudaril pomen rednega in natančnega odmerjanja obeh antibiotikov in ZPČ. Hkrati je bolnici svetoval, da lahko antibiotika uporablja istočasno kot ostala zdravila, ki jih že jemlje zjutraj in zvečer v razmaku 12 ur.

Ker je gospa ocenila jemanje bizmutovega subcitrate štirikrat dnevno na prazen želodec kot prezaleteno, ji je farmacevt zaradi poenostavitve režima in izboljšanja sodelovanja pri zdravljenju svetoval odmerjanje dvakrat dnevno 2 tableti skupaj z esomeprazolom (20). Pojasnil ji je, da v kolikor je le mogoče, naj vseeno raje odmerja 1 tableto bizmutovega citrata štirikrat dnevno (20).

Ker so gospo skrbeli neželeni učinki novih zdravil, ji je farmacevt predstavil nekaj najpogostejših. Opozoril jo je, da lahko vsa novo predpisana zdravila povzročijo prebavne težave (slabost, drisko, zaprtje...), da lahko zaradi bizmutovega subcitrate opazi temnejši jezik in črno blato, zaradi levofloksacina pa lahko občuti glavobol, omotico ali motnje okusa (2, 9). Ob tem jo je pomiril, da so ti najpogostejši neželeni učinki prehodne narave in z izjemo prebavnih težav običajno prisotni le v času zdravljenja z zdravili.

Gospa se je zavedala pomena ozdravitve okužbe in je po pogovoru s farmacevtom pokazala namero, da bo zdravljenje dokončala v celoti skladno z navodili zdravnika in farmacevta.

4.5 SVETOVANJE GLEDE UPORABE PROBIOTIKOV OB ERADIKACIJSKEM ZDRAVLJENJU OKUŽBE S *H. PYLORI*

Kadar bolniku jemanje dodatnih pripravkov ne predstavlja dodatne obremenitve, mu za lajšanje prebavnih težav lahko svetujemo dodatek probiotika, pri čemer so na voljo omejena priporočila, kateri probiotični sevi, odmerki in trajanje zdravljenja so najbolj primerni (6). V opisanem primeru je

bolnica želela dodatek probiotika. Farmacevt ji je svetoval zdravilo z *Lactobacillus acidophilus* in *Bifidobacterium animalis*, ki naj ga jemlje v odmerku 1 kapsula pri kosilu vsaj 14 dni.

5 SKLEP

Lekarniški farmacevt v zunanji lekarni ima pomembno vlogo pri zagotavljanju varne, učinkovite in racionalne uporabe antibiotikov. S prepoznavanjem napak pri predpisovanju, preverjanjem interakcij, svetovanjem bolnikom o pravilni in varni uporabi antibiotikov ter spodbujanjem sodelovanja pri zdravljenju z njimi lahko pomembno prispeva k učinkovitosti antibiotičnega zdravljenja in omejevanju protimikrobne odpornosti.

6 LITERATURA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2024 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2025 [cited 2026 Aug 30]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-eueea-esac-net-annual-epidemiological-report-2024>
2. Lambert M, van Dijk L, Benko R, Llor C, Lykkegaard J, Mantel-Teeuwisse AK, et al. The role of the community pharmacist in antibiotic use - a commentary on current status and future perspectives. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2025;20:100652
3. Zerbinato F, Cunningham S, Tonna AP. Antimicrobial stewardship interventions involving community pharmacy teams: a scoping review. *JAC Antimicrob Resist*. 2025;7(5):dlaf156.
4. Suresh V, Sreekumar A, Kumar A, Sadasivan S, Biswas R, Biswas L. Therapeutic advances and future directions in *Helicobacter pylori* eradication. *Front Microbiol*. 2025;16:1652943. doi:10.3389/fmicb.2025.1652943
5. Chey WD, Howden CW, Moss SF, Morgan DR, Greer KB, Grover S, et al. ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(9):1730-1753.
6. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71:1724-1762.
7. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Fluorokinoloni: opomnik glede ukrepov za zmanjšanje tveganja za resne neželene učinke, katerih posledica je lahko dolgotrajna, tudi trajna, nezmožnost ali nesposobnost [Internet]. Ljubljana: JAZMP; 2023 May 23 [cited 2026 Apr 10]. Available from: <https://www.jazmp.si/2023/05/23/fluorokinoloni-opomnik-glede-ukrepov-za-zmanjsanje-tveganja-za-resne-nezelene-ucinke-katerih-posledica-je-lahko-dolgotrajna-tudi-trajna-nezmoznost-ali-nesposobnost/>
8. UpToDate. Levofloxacin (systemic): drug information [Internet]. UpToDate; 2026 [cited 2026 May 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/levofloxacin-systemic-drug-information>
9. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Tavanic 500 mg filmsko obložene tablete: povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. Ljubljana: JAZMP; 2025 Jul 8 [cited 2026 May 9]. Available from: <https://www.cbz.si/ZZZS/pao/bazazdr2.nsf/o/8D7A5D87ED524860C12579C2003F4D4A>
10. UpToDate. Clarithromycin: drug information [Internet]. UpToDate; 2026 [cited 2026 May 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clarithromycin-drug-information>
11. Zhou S, Chan E, Li X, Huang M. Clinical outcomes and management of mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4. *Ther Clin Risk Manag*. 2005;1(1):3-13. doi:10.2147/tcrm.1.1.3.53600.
12. Quinney SK, Malireddy SR, Vuppalaanchi R, Hamman MA, Chalasani N, Gorski JC, et al. Rate of onset of inhibition of gut-wall and hepatic CYP3A by clarithromycin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):439-448. doi:10.1007/s00228-012-1339-x.
13. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Sklep o Seznamu zdravil z visokim tveganjem za součinkovanje [Internet]. Ljubljana: ZZZS; 2025 [cited 2026 Aug 24]. Available from: <https://www.zzzs.si/?id=126&detail=0BEAFCD539B305D8C1258CAD001CE519>
14. Centralna baza zdravil. Fromilid 500 mg filmsko obložene tablete: povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. Ljubljana: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke; 2025 Sep 12 [cited 2026 May 9]. Available from: [https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6FCF8FBA2F660E9AC12579C2003F5D9D/\\$File/s-030333.pdf](https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6FCF8FBA2F660E9AC12579C2003F5D9D/$File/s-030333.pdf)
15. European Commission. Eliquis 2,5 mg filmsko obložene tablete: informacije o zdravilu [Internet]. Brussels: European Commission; 2020 Feb 17 [cited 2026 Aug 31]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200217147044/anx_147044_sl.pdf
16. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Lecalpin 10 mg in 20 mg filmsko obložene tablete: povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. Ljubljana: JAZMP; 2023 Aug 18 [cited 2026 Aug 31]. Available from: [https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/83A2FA867F52BE65C12579EC0020009D/\\$File/s-028847.pdf](https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/83A2FA867F52BE65C12579EC0020009D/$File/s-028847.pdf)
17. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders [Internet]. UpToDate; 2026 [cited 2026 Aug 22]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/proton-pump-inhibitors-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-acid-related-disorders>
18. European Commission. Plavix 75 mg filmsko obložene tablete: povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. Brussels: European Commission; 2019 Feb 25 [cited 2026 Aug 30]. Available from:



https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210129150663/anx_150663_sl.pdf

19. Nyssen OP, Vaira D, Tepes B, Kupcinskas L, Bordin D, Pérez-Aisa Á, et al. Room for improvement in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: lessons from the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):e98-e108.

20. Krka, tovarna zdravil, d.d. Bizmutov oksid Krka 120 mg filmsko obložene tablete: povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. Novo mesto: Krka, tovarna zdravil, d.d.; 2024 Dec 24 [cited 2026 Aug 24]. Available from: [https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7E4E3943CB7969FDC12581AD008365BF/\\$File/s-029826.pdf](https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7E4E3943CB7969FDC12581AD008365BF/$File/s-029826.pdf)

IZZIVI PRI ODMERJANJU ANTIBIOTIKOV SKOZI OČI BOLNIŠNIČNEGA FARMACEVTA

CHALLENGES IN ANTIMICROBIAL DOSING THROUGH THE EYES OF A HOSPITAL PHARMACIST

AVTORICA / AUTHOR:

Tanja Tomšič, mag. farm., spec.

*Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tanja.tomsic@ukc-mb.si



POVZETEK

Odmerjanje protimikrobnih zdravil še vedno predstavlja izziv, saj lahko prenizki odmerki vodijo v neuspeh zdravljenja in razvoj bakterijske odpornosti, previsoki pa povečajo tveganje za neželene učinke. Posebno zahtevno je zdravljenje bolnikov z izrazito farmakokinetično variabilnostjo, kot so starejši odrasli, bolniki z ledvično okvaro, po amputacijah ali z več pridruženimi boleznimi. Individualizacijo zdravljenja omogoča terapevtsko spremljanje koncentracij zdravilnih učinkovin s pomočjo uporabe z modelom podprtega natančnega odmerjanja, ki združuje matematične farmakokinetične in farmakodinamične modele ter značilnosti patogena in bolnika. Prispevek predstavlja primer 85-letne bolnice z okužbo amputacijskega krna po nadkolenski amputaciji. Zaradi napredovanja okužbe je bilo uvedeno zdravljenje s cefepimom in vankomicinom. Opisani so izzivi pri odmerjanju obeh protimikrobnih zdravil in vloga bolnišničnega farmacevta pri optimizaciji zdravljenja z antibiotiki. Primer poudarja tudi pomen sodelovanja med infektologom in kliničnim farmacevtom. Uporaba terapevtskega spremljanja koncentracij in z modelom podprto natančno odmerjanje omogočata natančnejše prilagajanje odmerkov in izboljšata doseganje farmakokinetično-farmakodinamičnih ciljev pri bolnikih.

KLJUČNE BESEDE:

neželeni učinek, odmerjanje, protimikrobno zdravilo, terapevtsko spremljanje koncentracij

ABSTRACT

Dosing of antimicrobial drugs remains challenging, as subtherapeutic doses may lead to treatment failure and the development of antimicrobial resistance, whereas high doses can increase the risk of adverse effects. Management is particularly demanding in patients with marked pharmacokinetic variability, such as elderly, patients with renal impairment, patients after amputations, or individuals with multiple comorbidities. Personalized treatment can be achieved through therapeutic drug monitoring combined with model-informed precision dosing. This approach uses mathematical pharmacokinetic/pharmacodynamic models tailored to specific pathogens and patient characteristics. This paper presents the



case of an 85-year-old woman with an infection of the residual limb following an above-knee amputation. Due to progression of the infection, treatment with cefepime and vancomycin was initiated. The challenges associated with dosing of both antimicrobial drugs are described, and the role of the clinical pharmacist in optimizing antibiotic therapy. The case also highlights the importance of collaboration between the infectious diseases specialist and the clinical pharmacist. Therapeutic drug monitoring and model-informed precision dosing enable more accurate dose adjustments and improve the attainment of pharmacokinetic and pharmacodynamic treatment goals.

KEY WORDS:

adverse effect, antimicrobials, dosing, therapeutic drug monitoring

1 UVOD

Pravilna in hitra izbira protimikrobnega zdravljenja je ključnega pomena za ustrezno zdravljenje infekcijskih bolezni, ki so še vedno pomemben razlog za visoko obolevnost in umrljivost (1, 2). Izpostavljenost protimikrobnim zdravilom je močno odvisna od farmakokinetike (FK) in farmakodinamike (FD), ki pa se med različnimi skupinami bolnikov lahko precej razlikujeta. Optimizacija odmerjanja protimikrobnih zdravil na podlagi načel FK/FD pomembno vpliva na zdravljenje okužb (3). Tradicionalno odmerjanje ne upošteva kompleksnih odnosov med patogenom, bolnikom in zdravilom in je zelo verjetno neustrezno pri bolnikih z veliko variabilnostjo v FK ter pri okužbah z odpornimi mikroorganizmi. Skupine bolnikov z veliko variabilnostjo v FK pogosto niso vključene v klinične raziskave, hkrati ima vsaka od teh populacij specifične FK značilnosti, ki jih moramo upoštevati pri odmerjanju protimikrobnih zdravil (6–9). Hkrati moramo glede na posamezno okužbo oziroma izvor okužbe upoštevati tudi prodiranje protimikrobnega zdravila v določeno tkivo, na primer v centralni živčni sistem, kosti, kožo, pljuča (10). Nizka koncentracija zdravila in posledično nizka izpostavljenost patogena lahko vodita v neuspeh zdravljenja in hkrati selekcijo odpornih sevov (4). Na drugi strani lahko visoka izpostavljenost zdravilu povzroči neželene učinke (4, 5).

Optimizacija odmerjanja pri posamezniku je mogoča s terapevtskim spremljanjem koncentracij zdravilnih učinkovin (angl. *therapeutic drug monitoring*, TDM) in novejšimi pristopi, kot je z modelom podprto natančno odmerjanje (angl. *model informed precision dosing*, MIPD) (11, 12). TDM je multidisciplinarno področje, ki je namenjeno izboljšanju oskrbe bolnika z individualnim prilagajanjem odmerjanja zdravilnih učinkovin. TDM lahko temelji na predhodnih farmakogenetskih, demografskih ali kliničnih podatkih in podatkih o koncentraciji zdravila v plazmi (13). Zgodovinsko gledano se je uporabljal predvsem pri zdravilih z ozkim terapevtskim oknom za zmanjšanje tveganja toksičnosti, vendar pa je boljše razumevanje izpostavljenosti protimikrobnim zdravilom privedlo do širše uporabe TDM z namenom izboljšanja učinkovitosti zdravljenja in zmanjšanja razvoja odpornosti. Napredna metoda individualizacije odmerjanja pa je MIPD, ki združuje matematične modele parametrov FK/FD ter značilnosti patogena in bolnika (11, 12, 14). Prednost MIPD v primerjavi s tradicionalnim TDM je, da lahko populacijski model uporabimo že za izračun prvega odmerka zdravila in napoved verjetnosti doseganja želenega FK/FD cilja. Ko so na voljo meritve koncentracije zdravilne učinkovine, te vključimo v model in s pomočjo Bayesove ocene izračunamo individualne parametre FK bolnika. Z večjim številom meritev koncentracij se izboljša natančnost ocene individualnih parametrov FK (11).

V nadaljevanju prispevka je predstavljen primer bolnice z okužbo kirurške rane, ki se je zdravila z vankomicinom, katerega odmerjanje je potekalo s pomočjo programa FK, ki z uporabo Bayesovih izrekov in bolnikovih parametrov individualno izračuna odmere vankomicina za posameznega bolnika (15).

KLJUČNA SPOROČILA

- Izpostavljenost protimikrobnim zdravilom je močno odvisna od farmakokinetike in farmakodinamike, ki pa se med različnimi skupinami bolnikov lahko precej razlikujeta.
- Nizka koncentracija protimikrobnega zdravila na mestu okužbe in posledično nizka izpostavljenost patogena zdravilni učinkovini lahko vodita v neuspeh zdravljenja in hkrati selekcijo odpornih sevov.
- Optimizacija odmerjanja pri posamezniku je mogoča s terapevtskim spremljanjem koncentracij zdravilnih učinkovin in novejšimi pristopi, kot je z modelom podprto natančno odmerjanje.

2 PRIKAZ PRIMERA

85-letna bolnica je bila sprejeta v bolnišnico zaradi zdravljenja okužbe v področju amputacijskega krna po nadkolenski amputaciji. Gospa je imela več pridruženih bolezni, zdravila se je še zaradi sladkorne bolezni z zapleti, arterijske hipertenzije, hiperholesterolemije in hipotiroze. Pri gospe so ob sprejemu odvzeli kužnine, uvedli protimikrobno terapijo s ciprofloksacinom 500 mg na 12 ur *per os* in klindamicinom 600 mg na 8 ur intravensko ter predvideli tudi operativno zdravljenje, ki se je zaradi objektivnih razlogov izvedlo 14 dni kasneje. Pri gospe so 5 dni po opravljenem posegu zabeležili izrazit porast vnetnih parametrov, zato so ponovno odvzeli bris rane in prosili za posvet z infektologom. V mikrobioloških izvidih brisa, ki je bil odvzet ob sprejemu v bolnišnico in pred uvedbo protimikrobne terapije, so bili identificirani *Streptococcus dysgalactiae*, ki je bil občutljiv na vse testirane antibiotike, *Klebsiella oxytoca*, ki je bila odporna na ampicilin, ter na meticilin občutljiv *Staphylococcus aureus* (MSSA). Infektolog je zaradi suma na vnetno dogajanje v področju krna svetoval ukinitvev dosedanje protimikrobne terapije, poleg že odvzetih kužnin še odvzem hemokultur ter v terapijo uvedel cefepim v odmerku 2 g na 8 ur intravensko in vankomicin 1,5 g na 12 ur intravensko. Priporočal je posvet s kliničnim farmacevtom glede odmerjanja protimikrobne terapije z navodilom, da naj bodo odmerki visoki, vendar prilagojeni glede na ledvično funkcijo in telesno maso gospe, ki je bila zmanjšana tudi zaradi nadkolenske amputacije. Gospa je pred amputacijo imela 162 cm in 80 kg. Telesna masa po amputaciji ni bila znana, saj je bila gospa zaradi nedavne amputacije nepokretna.

Klinični farmacevt je glede na mnenje infektologa, podatek o kreatininu in oceni telesne mase po amputaciji priporočal cefepim v maksimalnem odmerku 2 g na 8 ur in vankomicin v polnilnem odmerku 1,5 g ter v nadaljevanju 1 g na 12 ur. V nadaljevanju je klinični farmacevt odmerke cefepima prilagajal glede na oceno glomerulne filtracije in vankomicina glede na predvideno doseganje površine pod krivuljo v 24-ih urah (AUC_{24}), ki naj bi bila 400–600 (mg·h)/L (16). Doseganje ustreznega AUC_{24} je bilo izziv zlasti v začetku zdravljenja, ker je bil očistek višji od predvidenega s pomočjo programa DoseMeRx (DoseMe Pty Ltd). Petnajsti dan zdravljenja z vankomicinom in cefepimom je bil opravljen ponovni poseg skrajšanja krna zaradi gnojnih izcedkov iz rane ter ponovno odvzete kužnine. Pri gospe je po to-

kratnem posegu, tj. 17. dan prejetje vankomicina in cefepima, prišlo do akutne ledvične odpovedi, zato je farmacevt poleg vankomicina prilagodil tudi odmerek cefepima.

V brisu rane, ki je bil opravljen na dan uvedbe vankomicina in cefepima, ter ob drugem posegu, na 15. dan zdravljenja z vankomicinom in cefepimom, je bil izoliran na metacilin odporen *Staphylococcus aureus* (MRSA). MRSA je bil odporen na oksacilin, klindamicin, ciprofloksacin; minimalna inhibitorna koncentracija za vankomicin je bila 1 mg/L. Ponoven posvet z infektologom je bil opravljen 24. dan zdravljenja, ki je zdravljenje s cefepimom zaključil in predvidel zdravljenje z vankomicinom za 14 dni od zadnjega revizijskega posega (torej skupno 29 dni). Ob ugodnem poteku je svetoval prehod na peroralno terapijo v skupnem trajanju predvidoma 12 tednov in možnostjo podaljšanja. V preglednici 1 je podrobneje predstavljeno odmerjanje vankomicina in cefepima tekom zdravljenja bolnice. Izmerjene minimalne koncentracije vankomicina so bile uporabljene za izračun predvidenega AUC_{24} v programu DoseMeRx. V preglednici so navedene tudi vrednosti C-reaktivnega proteina in število levkocitov v krvi kot pokazatelja vnetja.

3 RAZPRAVA

3.1 ODMERJANJE PROTIMIKROBNE TERAPIJE

Okužbe kosti, vključno z osteomielitisom in okužbami sklepnih protez, predstavljajo klinični problem, povezan z znatno obolevnostjo in umrljivostjo. Njihovo zdravljenje je zapleteno zaradi omejene prekrvljenosti kostnega tkiva, nastajanja biofilmov in zmanjšanega prodiranja antibiotikov na mesto okužbe. Učinkovito zdravljenje okužbe kosti in protez pogosto zahteva sočasno kirurško in dolgotrajno antibiotično zdravljenje. Trajanje protimikrobnega zdravljenja ni natančno opredeljeno in je odvisno tudi od kirurškega zdravljenja, ki spremlja protimikrobno terapijo. V vseh primerih zdravljenje začnemo z intravenskim protimikrobnim zdravilom, ki praviloma traja od 4–6 tednov, temu pa sledi prehod na peroralno zdravljenje. Cilj empiričnega zdravljenja je pokriti najverjetnejše povzročitelje okužb kosti in vsadkov, in sicer *Staphylococcus aureus* (vključno z MRSA), koagulaza negativne stafilokoke, β -hemolitične streptokoke, enterokoke in po Gramu negativne bacile, npr. *Escherichia*

Preglednica 1: Odmerjanje vankomicina in cefepima pri bolnici.
Tabel 1: Vancomycin and cefepime dosing in a female patient.

Dan	Kreatinin (μmol/L)	Ocena GF (ml/min/1,73 m ²)	CRP (mg/L)	Levkociti (*10 ⁹ /L)	Odmerek vankomicina	C _{min} vankomicina (mg/L)	Predviden AUC ₂₄ vankomicina ((mg×h)/L)	Odmerek cefepima
1	44	89	304	10,0	1,5 g; 1 g/12 ur	/	506	2 g/8 ur
2	60	80	299	8,43	1 g/12 ur	8,1	455	2 g/8 ur
3	46	87	179	6,52	1 g/12 ur	10,1	409	2 g/8 ur
5	44	89	49	7,20	1,2 g/12 ur	10,5	440	2 g/8 ur
7	45	88	32	8,06	1,2 g/12 ur	13,2	481	2 g/8 ur
9	44	89	19	9,73	1,25 g/12 ur	12,6	448	2 g/8 ur
11	49	86	13	8,71	1,2 g/12 ur	14,7	428	2 g/8 ur
13	39	> 90	11	6,98	1 g/12 ur	16,9	394	2 g/8 ur
15	48	86	9	7,34	1,25 g/12 ur	11,6	404	2 g/8 ur
17	146	39	64	9,60	0	26, 7	453	0,5 g/24 ur
19	133	31	33	6,57	1,5 g/24 ur	16,7	410	0,5 g/24 ur
20	123	35	19	5,76	0	24,3	410	0,5 g/24 ur
21	/		/	/	0,5 g/24 ur	/	/	0,5 g/24 ur
22	131	32	13	5,50	1 g/24 ur	16,4	383	0,5 g/24 ur
24	137	30	7	5,59	0,75 g/24 ur	19,7	454	/
27	120	40	7	5,88	0,75 g/24 ur	17,2	483	/

Ocena GF – ocena glomerulne filtracije, določena z enačbo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); CRP – C-reaktivni protein; c_{min} – minimalna koncentracija, določena tik pred aplikacijo odmerka; AUC₂₄ – površina pod krivuljo v 24-ih urah

coli, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* (17, 18, 19). Odmerki protimikrobnih zdravil morajo zagotavljati dovolj visoke koncentracije na mestu delovanja, hkrati pa morajo biti prilagojeni tako, da čim bolj zmanjšamo tveganje za neželene učinke (15). Poseben izziv pri odmerjanju zdravil predstavljajo bolniki po amputacijah, saj imajo zmanjšano telesno maso in površino. Raziskave kažejo na značilno nižje vrednosti serumskega kreatinina pri bolnikih po amputacijah v primerjavi s splošno populacijo, kar predstavlja tveganje za precenjevanje ledvičnega očistka zdravil pri teh bolnikih (20).

3.2 ODMERJANJE CEFEPIMA

Cefepim je cefalosporinski antibiotik, učinkovit proti širokemu spektru okužb, ki jih povzročajo po Gramu negativne

in po Gramu pozitivne bakterije. Uporablja se za zdravljenje pljučnice, zapletenih in nezapletenih okužb sečil, okužb kože in mehkih tkiv, zapletenih intraabdominalnih okužb in za zdravljenje febrilne nevtropenije (21, 22). Glavna pot izločanja je glomerulna filtracija, zato okrnjena ledvična funkcija zelo vpliva na izločanje zdravila. Običajno ga odmerjamo od 1 do 2 g na 8 do 12 ur, pri hudih okužbah praviloma 2 g na 8 ur (22). Kot večina cefalosporinov se dobro porazdeljuje po telesu, vključno s plevralno in sinovijsko tekočino, kostmi in centralnim živčnim sistemom. Resen, življenjsko ogrožajoč neželeni učinek predstavlja nevrotoksičnost. Dejavniki tveganja za njen pojav vključujejo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 60 mL/min), uporabo pri starejših bolnikih, kritično bolnih, predhodno možgansko kap, anamnezo epileptičnih napadov ter okvarjeno krvno-možgansko pregrado (21–24).

3.3 ODMERJANJE VANKOMICINA

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, učinkovit pri širokem spektru okužb, povzročenih s po Gramu pozitivnimi bakterijami, vključno z MRSA. Uporablja se za zdravljenje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv, okužb kosti in sklepov, pljučnice ter infekcijskega endokarditisa. Izloča se predvsem z glomerulno filtracijo, zato zmanjšana ledvična funkcija vpliva na kopičenje zdravila in zvišano tveganje za neželene učinke. Pomembna neželena učinka sta nefrotoksičnost in ototoksičnost (25). Glede na smernice Ameriškega združenja za infektologijo (angl. *Infectious Diseases Society of America*) moramo pri bolnikih s sumom ali potrjeno okužbo z MRSA za doseganje klinične učinkovitosti in hkrati varnosti bolnika vankomicin odmerjati individualno. Odmerjanje temelji na razmerju med površino pod krivuljo (AUC) in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK). Za zagotavljanje učinkovitega zdravljenja okužbe z MRSA je treba zagotoviti razmerje $AUC/MIK \geq 400$. Hkrati želimo zmanjšati verjetnost za pojav nefrotoksičnosti, kar dosežemo z odmerjanjem vankomicina, kjer AUC_{24} ne preseže vrednosti 600 (mg×h)/L. Ciljno območje AUC_{24} za vankomicin pri zdravljenju MRSA je torej med 400 in 600 (mg×h)/L, ob predpostavki, da je MIK za vankomicin 1 mg/L. Če je MIK za vankomicin višji od 1 mg/L, je zdravljenje z vankomicinom lahko manj učinkovito, saj težko hkrati zagotovimo $AUC/MIK \geq 400$ in $AUC_{24} < 600$ (mg×h)/L. Priporočljiv pristop za spremljanje AUC_{24} in optimizacijo odmerjanja vankomicina vključuje uporabo Bayesovih programskih orodij, v katera je vključen model FK, ki omogoča optimizacijo odmerjanja vankomicina na podlagi izmerjenih koncentracij vankomicina (16). Priporočen polnilni odmerek je 25 do 30 mg na kg telesne mase (ne več kot 3 g), vzdrževalni odmerek pa 15 do 20 mg na kg telesne mase na 8 do 12 ur in nadaljnja prilagoditev glede na izmerjene nivoje (26).

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Bolnica je imela uvedeno zdravljenje z vankomicinom in cefepimom z navodilom infektologa, da se odmerjanje optimizira glede na zahtevnost okužbe in verjetnost slabega prehajanja na mesto okužbe. Za zagotavljanje varnosti zdravljenja je bilo odmerjanje potrebno prilagoditi značilnostim bolnice, ki je bila starejša, s številnimi pridruženimi boleznimi in po amputaciji noge. Glede na njeno starost,

okrnjeno mobilnost in odsotnost spodnje okončine smo predvidevali, da bi ledvični očistek ocenjen glede na serumski kreatinin lahko precenili. Hkrati je amputacija noge vplivala na telesno maso bolnice in volumen porazdelitve, kar je bilo pomembno predvsem za izbiro polnilnega odmerka vankomicina. Telesna masa bolnice po amputaciji ni bila na voljo in glede na literaturo smo ocenili zmanjšanje telesne mase za vsaj 11 % (20).

Pri ocenjeni telesni masi 71 kg smo glede na priporočila izračunali polnilni odmerek vankomicina 1780 mg in se odločili, da ta odmerek zaokrožimo navzdol na 1500 mg. Za nižji odmerek smo se odločili, ker gospa kljub visokim kazalcem vnetja ni bila življenjsko ogrožena in zaradi dveh glede realnega ledvičnega očistka. Poleg tega smo podatke o bolnici vnesli v program DoseMeRx, s pomočjo katerega smo izračunali tudi vzdrževalni odmerek 1 g na 12 ur in s tem odmerkom AUC_{24} 506 (mg×h)/L, kar je ustrezno za zdravljenje okužbe z MRSA. Koncentracijo vankomicina smo določali na 2 do 3 dni. V začetku zdravljenja je bil izziv prilagajanja odmerka vankomicina predvsem v zagotavljanju ustreznega AUC_{24} za učinkovitost zdravljenja, saj je bil dejanski AUC_{24} nekoliko nižji od predvidenega. Gospa je potrebovala večje odmerke od tistih, ki smo jih sprva izračunali s pomočjo programa FK. V nadaljevanju, 17. dan zdravljenja, je prišlo do akutne ledvične okvare, kar smo pripisovali predvsem dolgotrajnemu zdravljenju z vankomicinom in tudi operativnemu posegu, ki ga je gospa imela na 15. dan zdravljenja. S pomočjo programa DoseMeRx smo predvideli ustrezno podaljšanje odmernega intervala ter odmerjanje vankomicina glede na akutno ledvično okvaro. Ledvični okvari se kljub pogostemu spremljanju in uporabi MIPD nismo mogli izogniti ali jo napovedati, smo pa odmerjanje zdravil lahko ustrezno prilagodili.

Na začetno odmerjanje cefepima telesna masa ne vpliva, pomemben je predvsem ledvični očistek. Odločili smo se, da začnemo z odmerjanje v maksimalnem odmerku, 2 g na 8 ur, ker vemo, da lahko s prilagoditvijo betalaktamskega antibiotika ob ledvični okvari počakamo do dva dni. Doseganje ustrezne koncentracije zdravila je še posebej pomembno v prvih dveh dneh zdravljenja okužbe, pri čemer je ob uporabi standardnega odmerka betalaktamskega antibiotika v tem obdobju verjetnost toksičnosti zelo nizka (27, 28). Merjenje koncentracije cefepima v naši ustanovi trenutno še ni na voljo. Pri odmerjanju cefepima smo se zato zanašali na oceno glomerulne filtracije, hkrati smo posredno lahko sklepali o očistku cefepima iz očistka vankomicina. Ob ledvični okvari smo poleg vankomicina prilagodili tudi odmerek cefepima.

5 SKLEP

Predstavljeni primer prikaže pomen individualiziranega pristopa k protimikrobnemu zdravljenju pri bolnikih z zapletenimi okužbami in pomembno variabilnostjo FK. Uporaba TDM in MIPD je pri bolnici omogočila doseganje ciljev FK/FD. Kljub spremljanju koncentracij vankomicina in ustreznem odmerjanju pa se ob dolgotrajnem zdravljenju nismo popolnoma izognili ledvični okvari, kar pa ne zmanjšuje vrednosti uporabe tega pristopa, saj na ta način izboljšamo učinkovitost zdravljenja in zmanjšamo tveganje za neželene učinke.

6 LITERATURA

1. Sanz-Codina M, Bozkir H, Jorda A, Zeitlinger M. Individualized antimicrobial dose optimization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29:845-857. doi: 10.1016/j.cmi.2023.03.018.
2. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026. *Intensive Care Med.* 2026. doi:10.1007/s00134-026-08361-1.
3. Monogue ML, Sanders JM, Mercurio NJ, Hodge CK, Golnabi E, Carettini T, et al. Antimicrobial Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in Special Populations: A Call to Action. *Open Forum Infect Dis.* 2026;13(3):ofag093. doi: 10.1093/ofid/ofag093.
4. Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB. What antibiotic exposures are required to suppress the emergence of resistance for Gram-negative bacteria? A systematic review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(11):1407-1443. doi:10.1007/s40262-019-00791-z.
5. Goneau LW, Delpont J, Langlois L, Poutanen SM, Razvi H, Reid G, Burton JP. Issues beyond resistance: inadequate antibiotic therapy and bacterial hypervirulence. *FEMS Microbes.* 2020;1(1):xtaa004. doi:10.1093/femsmc/xtaa004.
6. Boidin C, Moshiri P, Dahyot-Fizelier C, Goutelle S, Lefeuvre S. Pharmacokinetic variability of beta-lactams in critically ill patients: a narrative review. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(1):87-109. doi:10.1016/j.accpm.2019.07.016.
7. Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care.* 2014;18(3):R99. doi:10.1186/cc13874.
8. Grimsrud KN, Sherwin CM, Constance JE, Tak C, Zuppa AF, Spigarelli MG, Mihalopoulos NL. Special population considerations and regulatory affairs for clinical research. *Clin Res Regul Aff.* 2015;32(2):47-56. doi:10.3109/10601333.2015.1001900.
9. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353.
10. Finazzi S, Luci G, Olivieri C, Langer M, Mandelli G, Corona A, et al. Tissue penetration of antimicrobials in intensive care unit patients: a systematic review-Part I. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(9):1164. doi:10.3390/antibiotics11091164.
11. Wicha SG, Märtsen AG, Nielsen EI, Koch BCP, Friberg LE, Alfenaar JW, Minichmayr IK; International Society of Anti-Infective Pharmacology (ISAP), PK/PD Study Group of ESCMID. From therapeutic drug monitoring to model-informed precision dosing for antibiotics. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109:928-941. doi:10.1002/cpt.2202.
12. Ewoldt TMJ, Abdulla A, Rietdijk WJR, Muller AE, de Winter BCM, Hunfeld NGM, et al. Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2022;48(12):1760-1771. doi:10.1007/s00134-022-06921-9.
13. International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Definitions of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology [Internet]. Dostopno na: <https://iatdmct.org/about-us/> (citirano maj 2026).
14. Abdul-Aziz MH, Alfenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127-1153. doi:10.1007/s00134-020-06050-1.
15. DoseMeRx. The story of DoseMeRx [Internet]. Dostopno na: <https://doseme-rx.com/> (citirano maj 2026).
16. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-864. doi:10.1093/ajhp/zxaa036.
17. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):302-345.
18. Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 1. izd. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014. str. 183-192.
19. Antimicrobial Therapy, Inc. Sanford Guide [Mobile application software]. Version 7.2.6 Sperryville (VA): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2026. Topic: Osteomyelitis [updated 2026 Jul; cited 2026 Aug 15]. Dostopno na: <https://www.sanfordguide.com/> (citirano avgust 2026).
20. Elbarbry F, Nguyen V, Kawaguchi-Suzuki M. Pharmacokinetic considerations in amputees. *J Pharm Pract.* 2021;34(5):794-799. doi:10.1177/0897190020942659.
21. O'Connor A, Lopez MJ, Patel P, et al. Cefepime. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Updated 2024 Feb 28. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542232/> (citirano junij 2026).
22. Antimicrobial Therapy, Inc. Sanford Guide [Mobile application software]. Version 7.2.6 Sperryville (VA): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2026. Topic: Cefepime [updated 2026 Jun]. Dostopno na: <https://www.sanfordguide.com/> (citirano avgust 2026).
23. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, et al. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva*

- Anesthesiol.* 2015;81(5):497-506. doi:10.23736/S0375-9393.16.03479-8.
24. Roger C, Louart B. Beta-lactams toxicity in the intensive care unit: an underestimated collateral damage? *Microorganisms*. 2021 Jul 14;9(7):1505. doi:10.3390/microorganisms9071505.
 25. Patel S, Preuss CV, Bernice F. Vancomycin. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Updated 2024 Oct 29. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/> (citirano junij 2026).
 26. Antimicrobial Therapy, Inc. Sanford Guide [Mobile application software]. Version 7.2.6 Sperryville (VA): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2026. Topic: Vancomycin [updated 2026 Jul]. Dostopno na: <https://www.sanfordguide.com/> (citirano junij 2026)
 27. Crass RL, Rodvold KA, Mueller BA, Pai MP. Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun? *Clin Infect Dis*. 2019;68(9):1596-1602. doi: 10.1093/cid/ciy790. PMID: 30219824.
 28. Thompson Bastin ML, Rech MA, Betthausen KD, Heavner MS, Horng M, Lemieux SM, et al. Impact of beta-lactam antibiotic renal dose adjustment on clinical outcomes in patients with septic shock and acute kidney injury from gram-negative bloodstream infections: a multicenter observational study. *CMI Commun*. 2025;2(3):105084. doi:10.1016/j.cmicom.2025.105084.



IZZIVI PRI SVETOVANJU PROBIOTIKOV ZA LAJŠANJE PREBAVNIH TEŽAV PO UPORABI ANTIBIOTIKOV

CHALLENGES IN PATIENT COUNSELLING OF PROBIOTICS IN THE MANAGEMENT OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS AFTER ANTIBIOTIC USE

AVTORICI / AUTHOR:

Maša Mlakar, mag. farm.

dr. Andreja Detiček Mitrović, mag. farm.

Javni zavod Lekarna Ljubljana,
Komenskega 11, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: andreja.deticcek-mitrovic@lekarna-lj.si



POVZETEK

Prispevek obravnava svetovanje v zunanji lekarni glede uporabe probiotika pri starejšem bolniku z izmenično blago drisko, zaprtjem in napihnjenostjo. Bolnik je na posvet prišel štiri mesece po zaključku polletnega zdravljenja z antibiotiki različnih spektrov v okviru ambulantnega in bolnišničnega zdravljenja. Pred svetovanjem samozdravljenja s probiotikom je moral farmacevt oceniti verjetnost drugih možnih vzrokov za pojav prebavnih simptomov, ki zahtevajo posvet z zdravnikom. Ti so vključevali potencialno okužbo s *Clostridioides difficile*, sočasno zdravljenje s sertralinom in morebitno prisotnost drugih bolezni prebavil. Primer poudarja zahtevnost in izzive pri svetovanju uporabe probiotikov bolnikom s kroničnimi boleznimi in prebavnimi težavami, ki se ne pojavljajo med ali neposredno po uporabi antibiotikov.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, disbioza, klinični primer, probiotiki, z antibiotiki povezana driska

ABSTRACT

The article describes probiotic counselling in a community pharmacy to an older patient experiencing mild diarrhea and constipation with bloating. The patient sought advice four months after completing a six-month treatment with various broad-spectrum antibiotics administered in both outpatient and inpatient settings. Before recommending self-treatment with a probiotic, the pharmacist had to assess the likelihood of other potential causes of the gastrointestinal symptoms that would require medical consultation, including possible *Clostridioides difficile* infection, concurrent treatment with sertraline, and the potential presence of other gastrointestinal disorders. The case highlights the complexity and challenges of recommending probiotics to patients with chronic conditions and gastrointestinal issues that do not manifest during or immediately after antibiotic use.

KEY WORDS:

antibiotics, antibiotic-associated diarrhea, clinical case, dysbiosis probiotics

1 UVOD

Antibiotično zdravljenje lahko zmanjša raznolikost in delovanje črevesne mikrobiote, povzroči izgubo nekaterih pomembnih bakterijskih vrst, presnovne spremembe, spodbudi razvoj odpornosti proti antibiotikom (rezistoma) in poveča dovzetnost za razrast potencialno patogenih mikroorganizmov (1, 2). Ena od možnih posledic je z antibiotiki povezana driska, ki se pri odraslih pojavlja v 5–39 %, in je definirana kot tri ali več odvajanj tekočega blata v 24 urah, ki se razvijejo med antibiotičnim zdravljenjem ali v nekaj tednih po njegovem prenehanju (3–5). Pojavnost driske je odvisna predvsem od protibakterijskega spektra in farmakokinetičnih lastnosti antibiotika, tveganje pa se dodatno poveča pri kombiniranem antibiotičnem zdravljenju (3, 6). Hujši zaplet antibiotičnega zdravljenja je okužba s *Clostridioides difficile*, ki se značilno pokaže kot vodena driska, lahko tudi s prisotno krvjo, bolečine v spodnjem delu trebuha in povišana telesna temperatura. Prebavne težave, ki nastopijo zaradi zdravljenja z antibiotiki, se ne pojavijo nujno takoj in lahko vztrajajo več mesecev (5).

Disbioza je spremenjena sestava in delovanje črevesne mikrobiote (7). Te spremembe so lahko povezane s simptomi, kot so driska, napenjanje, zaprtje in slabost, ter lahko predstavljajo dejavnik tveganja za razvoj kronične driske zaradi okužbe s *C. difficile*, vnetnih bolezni ali raka črevesja, bolezni jeter ali presnovnih bolezni (1).

Probiotiki so živi mikroorganizmi, ki zaužiti v zadostni količini koristijo zdravju gostitelja. Lahko imajo ugodne učinke na normalno delovanje črevesne sluznice zaradi kompetitivnega izključevanja patogenih mikroorganizmov in utrditve epitelne bariere (8–10). Nekateri probiotiki tvorijo metabolne produkte in protimikrobne snovi, ki zmanjšujejo vnetje prebavil, rast patogenih mikroorganizmov in modulirajo imunski sistem. Njihovi učinki so odvisni od seva, odmerka in kakovosti probiotičnega izdelka ter se med populacijami bolnikov razlikujejo (11). Uporaba probiotikov je povezana z do 40-% relativnim zmanjšanjem tveganja za z antibiotiki povezano drisko (3, 8, 9, 11). Najbolj uveljavljena rodova probiotičnih bakterij sta *Bifidobacterium* in *Lactobacillus*. Kljub možnemu lajšanju prebavnih težav probiotiki ne povrnejo stanja in raznolikosti črevesne mikrobiote popolnoma na prvotno raven (12, 13).

V Sloveniji so na voljo tri zdravila brez recepta s probiotiki, ki vsebujejo različne seve rodov *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* in *Enterococcus*, na voljo pa so številna prehranska

KLJUČNA SPOROČILA

- Disbioza je stanje porušene črevesne mikrobiote, ki lahko po uporabi antibiotikov nastopi s časovnim zamikom ter vztraja tudi več mesecev.
- Učinkovitost probiotikov je odvisna od seva, odmerka in kakovosti izdelka, najbolj uveljavljena rodova sta *Bifidobacterium* in *Lactobacillus*.
- Smernice Svetovne gastroenterološke organizacije za preprečevanje z antibiotiki povezane driske navajajo najvišjo raven dokazov za seva *Lactobacillus rhamnosus* GG in *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.
- Svetovanje o uporabi probiotikov mora biti prilagojeno posameznemu bolniku, zlasti če uporablja več zdravil hkrati ali ima ponavljajoče se težave.

dopolnila, ki vključujejo tudi druge probiotične seve (14). Uporaba probiotikov je pri zdravih posameznikih sicer varna, tvegana pa je lahko zaradi prenosa genov za odpornost proti antibiotikom, škodljivih presnovnih učinkov, prekomerne stimulacije imunskega sistema ter možnih sistemskih okužb, zlasti pri bolnikih s kroničnimi boleznimi (8, 9, 15, 16). V lekarni bolniki velikokrat iščejo nasvet glede uporabe probiotikov ob nastopu prebavnih težav, ki jih povezujejo s predhodno ali sočasno uporabo antibiotikov, vendar je treba pri svetovanju upoštevati tudi druge možne vzroke teh težav, pridružene bolezni in sočasno predpisana zdravila (5, 8). Pri svetovanju probiotikov v domnevni povezavi z zdravljenjem z antibiotiki je zato potreben k posamezniku usmerjen pristop (5, 16, 17).

2 PRIKAZ PRIMERA

Gospod, star več kot 70 let, želi posvet s farmacevtom v lekarni in pregled uporabe zdravil (PUZ) zaradi napihljivosti ter občasne driske in zaprtja. Zanima ga, ali gre za neželene učinke zdravil v redni terapiji. Težave s prebavo se pojavljajo že nekaj tednov in niso hude, a vztrajajo in so moteče. Iz zgodovine zdravljenja z zdravili je razvidno, da je v 6 mesecih pred posvetom ob PUZ večkrat prejemal antibiotike zaradi različnih vzrokov: eradikacije *Helicobacter pylori*, okužbe sečil in ponovitve okužbe sečil. Bolnik pove, da je prišlo tudi do okužbe z *Escherichia coli*, ki je napre-



Preglednica 1: Prikaz poteka zdravljenja z različnimi antibiotiki pri bolniku.
Table 1: Overview of the course of treatment with different antibiotics in the patient.

Antibiotik	Odmerjanje in trajanje zdravljenja	Obdobje zdravljenja	Indikacija (predpisovalec)
klaritromicin 500 mg filmsko obložene tablete	1 tableta na 12 ur, 14 dni	4. 4. – 18. 4. 2024	okužba <i>H. pylori</i> (IOZ)
amoksisilin 1000 mg trde kapsule	1 kapsula na 12 ur, 14 dni	4. 4. – 18. 4. 2024	
nitrofurantoin 100 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem	1 kapsula na 12 ur, 7 dni	27. 6. – 4. 7. 2024	okužba sečil (IOZ)
ciprofloksacin 500 mg filmsko obložene tablete	1 tableta na 12 ur, 5 dni	16. 7. – 18. 7. 2024	ponovljena okužba sečil (IOZ)
cefuroksim 500 mg filmsko obložene tablete	1 tableta na 12 ur, 10 dni	18. 7. – 28. 7. 2024	neuspešno zdravljena okužba sečil (infektolog)
levofloksacin 500 mg filmsko obložene tablete	1 tableta na 24 ur, 10 dni	6. 8. – 15. 8. 2024	ponovljena okužba sečil (urolog)
piperacilin/ tazobaktam 4 g/0,5 g prašek za raztopino za infundiranje	ni podatka	21. 8. – 23. 8. 2024	obojestranski pielonefritis in sepsa zaradi <i>E. coli</i> (bolnišnično zdravljenje)
cefotaksim prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	ni podatka	23. 8. – 26. 8. 2024	
amoksisilin 1000 mg trde kapsule	1 kapsula na 8 ur, 24 dni	26. 8. – 18. 9. 2024	preprečevanje ponovitve okužbe (predpis ob odpustu iz bolnišnice)

IOZ – izbrani osebni zdravnik

dovala v pielonefritis in sepsa, zaradi česar je bil bolnišnično zdravljen z rezervnimi antibiotiki, kot je prikazano v preglednici 1. Med uporabo antibiotikov probiotikov ni uporabljal in se ne spomni, da bi v času jemanja antibiotikov opazil z antibiotiki povezano drisko. Zaradi depresivne epizode je dva meseca po zaključenem antibiotičnem zdravljenju pričel jemati tudi sertralin. Na PUZ je prišel mesec in pol po uvedbi antidepresiva. Med pogovorom s farmacevtom je sam pomislil na možnost porušene črevesne flore in ga je zanimalo, ali bi lahko težave omilil s probiotiki. Pred dvema letoma je imel v sklopu obširnega gastroenterološkega pregleda opravljeno kolonoskopijo, ki je bila brez posebnosti.

Od zdravil redno prejema:

- dapagliflozin 10 mg filmsko obložene tablete zjutraj,
- bisoprolol 5 mg filmsko obložene tablete zjutraj in 2,5 mg zvečer,
- valsartan/sakubitril 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete zjutraj in zvečer,
- febuksostat 80 mg filmsko obložene tablete po kosilu,
- sertralin 50 mg filmsko obložene tablete po kosilu,
- varfarin tablete po shemi zvečer,
- pravastatin 40 mg tablete zvečer,
- tamsulozin 0,4 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem zvečer.

3 RAZPRAVA

Glede na opravljeno kolonoskopijo, ki ni pokazala bolezenskih sprememb, in več zaporednih antibiotičnih zdravljenj v mesecih pred posvetom, je disbioza predstavljala možen vzrok bolnikovih prebavnih težav, saj lahko antibiotiki poleg kratkotrajnih povzročajo tudi dolgotrajnejše spremembe v sestavi in raznolikosti črevesne mikrobiote (7, 18). Disbioza se z večjo verjetnostjo pojavi pri pogosti ali dolgotrajnejši uporabi antibiotikov, zlasti širokospektralnih, v opisanem primeru pa je bolnik doživel vse navedeno (7). Bolnik je dva meseca po eradikacijskem zdravljenju okužbe s *Helicobacter pylori* neprekinjeno uporabljal antibiotike različnih spektrov. Med antibiotiki, ki jih je uporabljal bolnik, drisko in druge prebavne težave pogostejše povzročajo klaritromicin, amoksisilin in cefuroksim (19). Dolgoročne prebavne težave po jemanju klaritromicina in metronidazola so opisane v raziskavi, v kateri so ugotovili, da je sestava črevesnih bakterij po eradikacijski terapiji okužbe s *H. pylori* močno spremenjena (20). V več raziskavah, v katerih so preučevali vpliv ciprofloksacina, klaritromicina in metronidazola na sestavo črevesnih bakterij, so ugotovili, da so bile spremembe črevesne mikrobiote prisotne tudi eno leto po končanem zdravljenju (12, 21, 22). Dodaten dejavnik tveganja za disbiozo predstavlja uporaba zaviralcev protonске črpalke, ki spremenijo črevesno mikrobioto preko zmanjšanja kislega okolja želodca in s tem omogočajo večjo prisotnost bakterij ustne sluznice v črevesju (23, 24).

Nedavna uvedba sertralina je bila drugi možen vzrok za prebavne težave, zlasti ob začetku zdravljenja, a bolnik sam začetka pojava prebavnih simptomov ni povezoval s pričetkom zdravljenja s sertralinom (25, 26). V obravnavanem primeru je farmacevt pomislil tudi na možnost črevesne okužbe s *C. difficile*, saj je bilo pri bolniku prisotnih več dejavnikov tveganja za njen nastanek, kot so starost nad 65 let, predhodna uporaba širokospektralnih antibiotikov ter sočasna uporaba zaviralcev protonске črpalke (27). Ker bolnik ni opisal značilnih znakov okužbe, je farmacevt možnost te okužbe izključil.

Uporaba probiotika je bila zato v opisanem primeru smiselna, saj lahko disbioza predstavlja dejavnik tveganja za razvoj drugih bolezni, kot so vnetne črevesne bolezni in okužbe prebavil (12, 28). Smernice Svetovne gastroenterološke organizacije za preprečevanje z antibiotiki povezane in akutne driske navajajo najvišjo raven dokazov za *Lactobacillus rhamnosus* GG in *Saccharomyces boulardii*

CNCM I-745 (29). V smernicah najbolj priporočena seva sta v Sloveniji na voljo le v prehranskih dopolnilih, ki ne zagotavljajo kakovosti, varnosti in učinkovitosti izdelka, medtem ko so v zdravilih brez recepta, ki so registrirana za preprečevanje z antibiotiki povezane driske in driske v primeru okužb, prisotni uveljavljeni probiotični sevi, ki jih smernice umeščajo kot manj učinkovite (30, 31). Smernice navajajo priporočilo, naj bolniki z oslabljenim imunskim sistemom ali resnimi osnovnimi boleznimi uporabljajo le seve z dokazano varnostjo in učinkovitostjo pri teh skupinah bolnikov (29). Uporaba probiotikov pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom oz. pri prejemnikih imunosupresivov, npr. po transplantaciji ledvic ali jeter, je lahko tvegana zaradi možnega pojava bakteriemije zaradi probiotikov. Kot bolj tvegan probiotik je v raziskavah izpostavljen *Saccharomyces spp.*, ki lahko povzroči fungemijo (8, 16, 32). Za lajšanje drugih prebavnih težav, kot sta napihnjenost in zaprtje, priporočila v smernicah niso navedena, novejša metaanaliza pa kaže na možen koristen učinek probiotikov pri disbiozi tudi po končanem antibiotičnem zdravljenju (8, 9, 12).

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Za oceno varnosti samozdravljenja je farmacevt bolnika povprašal o točnem trajanju težav in o vseh simptomih ter znakih, ki bi lahko kazali na okužbo s *C. difficile*. Bolnik je povedal, da prebavne težave sicer vztrajajo, a so blažje. Po izključitvi možnosti te okužbe je farmacevt natančno pregledal, pri katerih od predpisanih zdravil je driska možen neželeni učinek, pri čemer je največje tveganje predstavljal sertralin. Glede na predhodno zdravljenje z več antibiotiki različnih spektrov in ob upoštevanju izvida kolonoskopije je farmacevt ocenil, da se pri bolniku prebavne težave najverjetneje pojavljajo zaradi neinfekcijskega vzroka (7, 12). Farmacevt je ocenil, da posvet z zdravnikom v času posveta ni bil potreben, in je bolniku svetoval uporabo zdravila brez recepta s sevi *Lactobacillus acidophilus* LA-5® in *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®, s priporočilom 3 kapsule na dan 2 tedna. Bolnika je opozoril, da v primeru vztrajanja težav obišče zdravnika za nadaljnjo diagnostiko možnih vzrokov prebavnih težav, kot so črevesni polipi, kronična vnetna črevesna bolezen, rak črevesa (17). Nazadnje je farmacevt ob nadaljevanju zdravljenja z dapagliflozinom bolnika opozoril še na skrb za osebno higieno in previdnost glede možnega ponovnega pojava okužb

sečil kot neželenega učinka dapagliflozina ter ga napotil na posvet z zdravnikom v primeru pojava hude driske, saj dapagliflozin ob morebitni dehidraciji povečuje tveganje za ledvično okvaro (33).

Bolnik je na lastno željo uporabljal 2 kapsuli probiotika dnevno in po dveh tednih uporabe povedal, da so prebavne težave milejše in da bo z jemanjem nadaljeval še 2 tedna. Ob ponovnem PUZ po dobrem letu ni več navajal prebavnih simptomov.

5 SKLEP

Pri svetovanju uporabe probiotikov v primerih, ki presegajo običajno z antibiotiki povzročeno drisko, sta ključni izključitev okužbe s *C. difficile* in drugih bolezni prebavil ter ocena varnosti samozdravljenja s posameznim probiotičnim sevom glede na sočasno prisotne druge bolezni in zdravila. V predstavljenem primeru je najverjetnejši vzrok prebavnih težav predstavljala dlje časa trajajoča disbioza po uporabi več različnih antibiotikov, farmacevt pa je ob ocenjeni odsotnosti drugih vzrokov prebavnih težav svetoval zdravilo brez recepta z dobro raziskanimi probiotičnima sevoma.

6 LITERATURA

- Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572912.
- Koo H, Hakim JA, Crossman DK, Kumar R, Lefkowitz EJ, Morrow CD. Individualized recovery of gut microbial strains post antibiotics. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2019;5:30.
- Liao W, Chen C, Wen T, Zhao Q. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adults: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(6):469–80.
- Selvaraj V, Alsamman MA. Antibiotic-associated diarrhea beyond *C. difficile*: a scoping review. *Brown Hosp Med*. 2022;2(1).
- Yang S, Qiao J, Zhang M, Kwok LY, Matijašić BB, Zhang H, et al. Prevention and treatment of antibiotics-associated adverse effects through the use of probiotics: a review. *J Adv Res*. 2025;71:209–26.
- Dahiya D, Nigam PS. Antibiotic-therapy-induced gut dysbiosis affecting gut microbiota-brain axis and cognition: Restoration by intake of probiotics and synbiotics. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3074.
- Kesavelu D, Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. *Ther Adv Infect Dis*. 2023;10.
- Berlec A. Pomen probiotikov pri okužbah. *Farm Vestn*. 2018(69):148–52.
- Mazandarani M, Lashkarbolouk N, Ejtahed HS, Qorbani M. Effect of probiotics and synbiotics on antimicrobial resistance in frequent infections: a systematic review of clinical trials. *Ann Med Surg*. 2025;88(1):698–717.
- Cusumano G, Flores GA, Venanzoni R, Angelini P. The impact of antibiotic therapy on intestinal microbiota: dysbiosis, antibiotic resistance, and restoration strategies. *Antibiotics*. 2025;14(4):371.
- Wanyama H, Akhtar T, Abbas S. Probiotic use reduces the incidence of antibiotic-associated diarrhea among adult patients: a meta-analysis. *Gastroenterol Rev*. 2025;20:5–16.
- Napier BA, Allegretti JR, Feuerstadt P, Kelly CR, Van Hise NW, Jäger R, et al. Multi-species synbiotic supplementation after antibiotics promotes recovery of microbial diversity and function, and increases gut barrier integrity: a randomized, placebo-controlled trial. *Antibiotics*. 2026;15(2):138.
- Élías AJ, Barna V, Patoni C, Demeter D, Veres DS, Bunduc S, et al. Probiotic supplementation during antibiotic treatment is unjustified in maintaining the gut microbiome diversity: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2023;21:262.
- Mohar Lorbeg P, Matijašić Bogovič B. Kakovost probiotičnih prehranskih dopolnil na slovenskem trgu v luči zakonodaje o zdravstvenih trditvah na živilih. *Farm Vestn*. 2017;(68):332–44.
- Łukasik J, Dierikx T, Johnston BC, de Meij T, Szajewska H. Systematic review: effect of probiotics on antibiotic-induced microbiome disruption. *Benef Microbes*. 2024;15(5):431–47.
- Cooper TE, Scholes-Robertson N, Craig JC, Hawley CM, Howell M, Johnson DW, et al. Synbiotics, prebiotics and probiotics for solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;9(9).
- Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, Sultan S, Weizman AV, et al. AGA Clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2020;159(2):697–705.
- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*. 2010;156(11):3216–23.
- Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, Kort R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol*. 2018;18:103.
- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007;1(1):56–66.
- Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol*. 2018;3(11):1255–65.
- Rashid MU, Zaura E, Buijs MJ, Keijser BJF, Crielaard W, Nord CE, et al. Determining the long-term effect of antibiotic administration on the human normal intestinal microbiota using culture and pyrosequencing methods. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;60 Suppl 2:S77–84.
- Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016;65(5):740–8.
- Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravil Nexium 40 mg gastrozest.tbl. [Internet]. [cited 2026 Sep 13]. Available from:

- <https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/CCAFF2AD6E93AC5DC12579C2003F4EBB>
25. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravil Asentra 50 mg film.obl.tbl. [Internet]. [cited 2026 Jun 30]. Available from: <https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/32329BD120C57FF5C12579C2003F4F1F?opendocument>
 26. Adverse drug reaction probability scale (Naranjo) in drug induced liver injury. In: LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2019 [cited 2026 Sep 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>
 27. Yoo J, Lightner AL. Clostridium difficile infections: What every clinician should know. Perm J. 2010;14(2):35–40.
 28. Szajewska H, Scott KP, de Meij T, Forslund-Startceva SK, Knight R, Koren O, et al. Antibiotic-perturbed microbiota and the role of probiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2025;22(3):155–72.
 29. World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics [Internet]. 2023 [cited 2026 Jun 23]. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2023.pdf>
 30. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety. Legal framework governing medicinal products for human use in the EU [Internet]. [cited 2026 Sep 13]. Available from: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/legal-framework-governing-medicinal-products-human-use-eu_en
 31. Ministrstvo za zdravje. GOV.SI [Internet]. 2026 [cited 2026 Sep 13]. Prehranska dopolnila. Available from: <https://www.gov.si teme/prehranska-dopolnila/>
 32. Ma M, Wang X, Li J, Jiang W. Efficacy and safety of probiotics and prebiotics in liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr. 2021;36(4):808–19.
 33. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravil Forxiga 10 mg film.obl.tbl. 28x [Internet]. [cited 2026 Sep 13]. Available from: <https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E55D31C77C4EA941C1257B1B0004E9B0>

DRUŠTVENE VESTI

ACTIVITIES FROM THE SOCIETY

35. SIMPOZIJ SEKCIJE FARMACEVTSKIH TEHNOLOGOV: »SODOBNE IN PACIENTU PRIJAZNE FARMACEVTSKE OBLIKE«

Janja Mirtič, Alenka Zvonar Pobirk



Dogodek je potekal v Dvorani Krka v Novem mestu.

18. junija 2026 je v Dvorani Krka v Novem mestu potekal že 35. letni simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov, ki ga pod okriljem Slovenskega farmacevtskega društva (SFD) soorganizirajo Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo (UL FFA) in predstavniki slovenske farmacevtske industrije. Letošnji simpozij z naslovom *Sodobne in pacientu prijazne farmacevtske oblike* je ponudil bogat strokovni in znanstveni program, pri snovanju katerega so kot članice organizacijskega odbora moči združile dr. Janja Mirtič (Krka, d. d.,

Novo mesto), prof. dr. Petra Kocbek (UL FFA), dr. Mateja Cegnar (Lek d.d.) in dr. Zrinka Abramovič (Novartis d.o.o.). Dogodek je z uvodnim pozdravom odprla predsednica organizacijskega odbora dr. Janja Mirtič. Udeležence je nato nagovoril direktor Razvoja in raziskav zdravil v Krki, d. d., Novo mesto, dr. Zvone Simončič, saj je letošnji simpozij gostila Krka, tovarna zdravil iz Novega mesta. V nadaljevanju programa, ki je bil razdeljen v dopoldansko in popoldansko sekcijo, so svoje poglede na ključne izzive in pri-



35. simpozija Sekcije farmacevtskih tehnologov Slovenskega farmacevtskega društva se je udeležilo 110 farmacevtskih tehnologov.

hodnje usmeritve pri razvoju sodobnih in pacientu prijaznih zdravil z nami delili prof. dr. Eva Roblegg kot vabljená plenarna predavateljica z Univerze v Gradcu ter osem domačih predavateljev in raziskovalcev iz treh največjih farmacevtskih podjetij ter s fakultete. V svojem predavanju je prof. Roblegg izpostavila, da so za boljše sodelovanje bolnikov pri zdravljenju ključne pacientu prilagojene rešitve, ki poleg uporabniku prijaznejših dostavnih sistemov krepijo motivacijo, zavzetost in pozitivno uporabniško izkušnjo. Dr. Miha Homar (Lek d.d.) nam je s tehnološkega vidika orisal trende v farmacevtski industriji. Dr. Darko Uršič, raziskovalec iz Krke, d. d., Novo mesto, je obravnaval prednosti in izzive kombiniranih zdravil, dr. Tadej Ojsteršek, prav tako Krkaš, pa vpliv izbranih, s funkcionalnostjo povezanih lastnosti hipromeloze in razmerja vodotopnega/nevodotopnega polnila, na sproščanje učinkovine iz ogrodnih tablet. Dopolnorsko sekcijo sta sklenili dr. Tanja Potrč (UL FFA) s predavanjem na temo inovativnih dostavnih sistemov za okularno uporabo ter dr. Helena Šuklje Debeljak (Lek d.d.), ki je osvetlila različne vidike in izzive nazalne aplikacije zdravil. V popoldanski sekciji smo prisluhnili dr. Mercedes Vitek (UL FFA), ki je predstavila depo dostavne sisteme za subkutano aplikacijo zdravilnih učinkovin, in dr. Urošu Uršiču (Novartis d.o.o.), ki nam je s predavanjem *Radioligandska terapija (RLT): Pot od proizvodnje do pacienta* pojasnil priložnosti ter logistične in druge izzive, povezane z razvojem tega hitro razvijajočega se področja. Simpozij smo sklenili s predavanjem dr. Marka Turnška (Lek d.d.), ki se je posvetil



Organizacijski odbor Simpozija s predsednico Sekcije farmacevtskih tehnologov Slovenskega farmacevtskega društva.

zdravilom v kombinaciji z aplikatorjem, kot so avtoinjektorji in peresniki, oziroma t. i. »*drug-device combination products*«. Udeleženci so z zanimanjem spremljali tudi praktični prikaz različnih aplikatorjev.

Enodnevnega dogodka se je skupno udeležilo 110 farmacevtskih tehnologov, večinoma iz industrije in akademskega okolja, nekaj pa tudi iz drugih delovnih okolij. Pomemben del vsakoletnega simpozija Sekcije farmacevtskih tehnologov je tudi sproščeno druženje med odmori in ob skupnem kosilu, ki omogoča ohranjanje stikov med dolgoletnimi znanci in kolegi ter sklepanje novih poznanstev med raziskovalci iz različnih delovnih okolij in na različnih stopnjah karierné poti. Takšna srečanja spodbujajo izmenjavo znanj in izkušenj ter vzpostavljajo nove sodelovanja, kar lahko prispeva tudi k učinkovitejšemu reševanju tehnoloških izzivov v praksi.

Dan v Novem mestu smo sklenili s povabilom udeležencem k ponovnemu srečanju prihodnje leto na 36. simpoziju Sekcije farmacevtskih tehnologov. Navdih za njegovo osrednjo temo bomo tudi tokrat črpali iz odzivov udeležencev, zbranih v anketi, v kateri so izrazili tudi veliko zadovoljstvo z izvedbo letošnjega dogodka.

K izvedbi izjemno uspešnega simpozija so pomembno prispevali tudi naši sponzorji. Posebna zahvala gre gostiteljici simpozija, podjetju Krka, d. d., Novo mesto, ki je poleg prostora zagotovila tudi tehnično podporo in pogostitev. Dogodek sta finančno podprli tudi podjetji Novartis d.o.o. in Lek d.d., član skupine Sandoz. Vsem trem podjetjem se še enkrat iskreno zahvaljujemo za velikodušno podporo!



56. GENERALNA SKUPŠČINA EVROPSKEGA ZDRUŽENJA BOLNIŠNIČNIH FARMACEVTOV

Vesna Bizjak in Aljaž Sočan

56. generalna skupščina Evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov (European Association of Hospital Pharmacists, EAHP) je potekala 5. in 6. junija 2026 v Berlinu. Predstavniki nacionalnih združenj smo se seznanili z aktualnimi dejavnostmi EAHP ter razpravljali o temah, ki bodo v prihodnjih letih pomembno vplivale na delo bolnišničnih farmacevtov. Veliko pozornosti je bilo namenjene izobraževanju, evropski farmacevtski zakonodaji, pomanjkanju zdravil in kadra, umetni inteligenci ter razvoju klinične farmacije.

Predsednik EAHP Nenad Miljković je napovedal posodobitev Evropskih izjav o bolnišnični farmaciji, da bodo bolje odražale spremembe v sodobni bolnišnični farmacevtski praksi. EAHP želi še naprej krepiti razvoj stroke, sodelovanje z drugimi mednarodnimi farmacevtskimi organizacijami ter povečati vidnost bolnišnične farmacije v evropskem zdravstvenem prostoru.

Izobraževanja in dogodki v okviru EAHP

Kongres EAHP: Kongresa EAHP v Barceloni se je leta 2026 udeležilo več kot 3200 udeležencev. Uvedenih je bilo več novih, bolj interaktivnih oblik predstavitve vsebin, ponovno pa je bila na voljo tudi kongresna aplikacija. Naslednji Kongres EAHP bo od 17. do 19. marca 2027 na Dunaju.

Partnerski izobraževalni projekti EAHP: V okviru programa, ki ga EAHP označuje kot *EAHP Synergy Certification Courses*, potekajo strokovni projekti v sodelovanju z zunanjimi partnerji. Predstavljen je bil nov program o sledljivosti implantatov, ki ga je pripravil EuroPharmat.

EAHP BOOST: Gre za manjši, bolj interaktivno zasnovan dogodek z delavnicami. BOOST 2025 je bil posvečen strategijam za preprečevanje pomanjkanja zdravil, letošnji BOOST, ki bo potekal od 13. do 14. novembra v Krakovu, pa bo namenjen umetni inteligenci. EAHP je povabil kolege, ki umetno inteligenco že uporabljajo v praksi, k predstavitvi svojih projektov.

Academy Seminar: Letošnji virtualni *Academy seminar* bo potekal od 24. do 26. novembra in bo posvečen razvoju kliničnega odločanja bolnišničnih farmacevtov. Namenjen bo predvsem farmacevtom na začetku in v sredini poklicne poti, ki še nimajo veliko izkušenj s področja klinične farmacije.

E-izobraževanje: EAHP razvija tudi spletne programe *Hospital Pharmacy European Credentials* (HoPhEC), evropske



Slovenska delegata na 56. generalni skupščini Evropskega združenja bolnišničnih farmacevtov, Vesna Bizjak in Aljaž Sočan.

izobraževalne programe z akreditacijo *The European Council for Pharmacy Education Accreditation* (ECPhA). Med vsebinami v pripravi so ambulantne poti obravnave bolnikov, trajnostnost v bolnišnični farmaciji, digitalna preobrazba upravljanja z zdravili, nadzorovana raba protimikrobnih zdravil (*antimicrobial stewardship*) in cepljenje. Za člane EAHP bo za dostop do vsebin predvidena nižja kotizacija oziroma prispevek, nekateri moduli pa bodo lahko izjemoma brezplačni. V razpravi je bilo poudarjeno tudi, da lahko nacionalna združenja na spletni strani EAHP promovirajo izobraževanja v svojih jezikih. Delegati so predlagali tudi več prevodov in podnapisov, da jezik ne bi predstavljal ovire pri izmenjavi znanja med evropskimi državami. Gre za predloge in razpravo delegatov, ne za že sprejete ukrepe EAHP.

Evropske politike in zastopanje bolnišnične farmacije

EAHP spremlja pobude Evropske unije, ki lahko vplivajo na delo bolnišničnih farmacevtov, in si prizadeva, da bi bila njihova vloga jasno navedena v evropskih dokumentih. To velja tudi za pobude na področju bolezni srca in ožilja, kjer je EAHP poudarjal, da morajo biti ob lekarniških farmacevtilih omenjeni tudi bolnišnični farmacevti.

Na področju **pomanjkanja zdravil in medicinskih pripomočkov** je bil predstavljen Akt o kritičnih zdravilih, pri katerem sta Evropski parlament in Svet že dosegla začasni

dogovor. Končno besedilo še ni bilo znano, prve informacije pa kažejo, da gre v več pogledih v smeri, ki jo je zagovarjal EAHP. Združenje nadaljuje tudi sodelovanje v svetovalnem forumu Evropske komisije HERA ter spremlja spremembe evropske zakonodaje o medicinskih pripomočkih.

Pri **protimikrobni odpornosti in cepljenju** EAHP sodeluje v mednarodnih pobudah ter opozarja na potrebo po večji prepoznavnosti bolnišničnih farmacevtov. EAHP in Mednarodna farmacevtska zveza (FIP) sta pripravila poziv k ukrepanju v okviru strategije cepljenja skozi celotno življenjsko obdobje (*Life Course Immunisation Strategy*), ki vključuje tudi vlogo bolnišničnih farmacevtov in pomen brezšivne skrbi pri obravnavi pacientov.

Na področju **naprednih zdravljenj in personalizirane medicine** EAHP spremlja Akt o biotehnologiji. Predlog je predvsem usmerjen v proizvodnjo, vendar EAHP vidi možnosti za boljše prepoznavnost bolnišničnih farmacevtov ter za izboljšanje dostopa zdravstvenih sistemov in bolnišničnih lekarn do financiranja. V razpravi so delegati opozorili predvsem na pomanjkanje jasnejših evropskih pravil glede rekonstitucije zdravil za napredno zdravljenje.

Veliko pozornosti je bilo namenjene tudi **kadrom**. Približno 80 % sodelujočih v projektu EAHP je poročalo o določeni stopnji pomanjkanja kadra v bolnišničnih lekarnah. Kot glavni razlogi so bili navedeni povečano administrativno breme, večje delovne obremenitve zaradi individualizacije zdravljenja in nezadostno plačilo. Kljub temu je bila bolnišnična farmacija ocenjena kot privlačno strokovno področje. Delegati so v razpravi dodatno opozorili, da težava ni vedno pomanjkanje strokovnjakov, ampak tudi omejene možnosti za zaposlovanje.

Na področju **digitalnega zdravstva, umetne inteligence in Direktive o ponarejenih zdravilih** (*The Falsified Medicines Directive, FMD*) je EAHP ponovno okrepil sodelovanje z Evropsko organizacijo za zagotavljanje avtentičnosti in varnosti zdravil (EMVO). Med odprtimi vprašanji so sekundarna uporaba podatkov evropskega sistema za verifikacijo zdravil, ponovna izdaja zdravil in agregacija. EAHP je vključen tudi v razvoj evropskega formata elektronskega zdravstvenega zapisa v okviru Evropskega zdravstvenega podatkovnega prostora.

Nova evropska farmacevtska zakonodaja

Ena ključnih tem generalne skupščine je bila prenova evropske farmacevtske zakonodaje. Po predstavljenih infor-

macijah naj bi bila zakonodaja sprejeta in začela veljati konec leta 2026, večina določb pa naj bi se uporabljala dve leti pozneje. Končno besedilo ob generalni skupščini še ni bilo v celoti dostopno.

EAHP ocenjuje, da nekateri deli odražajo njegova stališča, predvsem na področjih pomanjkanja zdravil, protimikrobne odpornosti in elektronskih informacij o zdravilu. Odprta pa ostajajo vprašanja bolnišničnih izjem, priprave zdravil v lekarnah, vnaprejšnje priprave magistralnih zdravil, dobrih praks priprave ter ponovne izdaje zdravil. EAHP bo zato spremljal izvajanje zakonodaje, zbiral podatke o praksah priprave zdravil v državah članicah ter sodeloval z evropskimi institucijami in EDQM.

V razpravi so delegati posebej izpostavili možne posledice ponovne izdaje zdravil in omejitev pri vnaprejšnji pripravi. Predstavniki EAHP so pojasnili, da bo po sprejetju zakonodaje pomembno predvsem sodelovanje pri izvedbenih aktih in opozarjanje na praktične posledice posameznih rešitev. To so bila stališča in vprašanja delegatov.

Stališča EAHP

Generalna skupščina je sprejela dve pomembni stališči. Prvo se nanaša na **umetno inteligenco** in obravnava pravni okvir, pogoje za varno uporabo ter vlogo bolnišničnih farmacevtov pri razvoju in uvajanju novih tehnologij. Drugo stališče se nanaša na **črtno kodiranje zdravil na ravni posamezne enote**. Glavni cilji so večja varnost pacientov, boljše upravljanje zdravil in podatkov o zdravilih ter priprava zdravstvenih sistemov na potrebe starajoče se družbe.

Nova pridružena člana EAHP

Novi pridruženi članici sta *American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)* in *Advanced Pharmacy Australia (AdPha)*.

Spremembe v odboru

Za bodočo predsednico EAHP je bila izvoljena Darija Kuruc Poje iz Hrvaške. Naslednji podpredsednik EAHP bo Louis Bertin, direktor za finance pa Håvard Kirkevold.

Generalna skupščina v Berlinu je pokazala, da bodo prihodnja leta za bolnišnično farmacijo zaznamovali predvsem nova zakonodaja, digitalizacija, umetna inteligenca, kadrovski izzivi in nadaljnji razvoj klinične vloge farmacevtov.





SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
SLOVENIAN PHARMACEUTICAL SOCIETY

RAZPIS ZA PODELITEV PRIZNANJ SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA V LETU 2027

Odbor za podeljevanje društvenih priznanj objavlja
RAZPIS ZA PODELITEV PRIZNANJ SFD V LETU 2027.

Predloge za podelitev Minařikovega odličja, Minařikovega priznanja ali priznanja častnega člana Slovenskega farmacevtskega društva lahko podajo podružnice in sekcije, potem ko je kandidate potrdil občni zbor podružnice oz. sekcije.

Rok za prijavo kandidatov teče od objave razpisa v Farmacevtskem vestniku do vključno
15. januarja 2027.

Predlagatelji morajo najkasneje do vključno 15. januarja 2027 na naslov
Slovensko farmacevtsko društvo, Dunajska cesta 184A, 1000 Ljubljana (za OPDP),

predložiti ustrezno datirano, podpisano in žigosano dokumentacijo, ki jo zahteva 7. člen Pravilnika o podeljevanju priznanj Slovenskega farmacevtskega društva:

- izpolnjen obrazec za podelitev odličja/priznanja/priznanja častnega člana (dostopen na povezavi: <https://www.sfd.si/o-drustvu/drustvena-priznanja/obrazci/>),
- utemeljitev,
- pri predlogu za Minařikovo odličje tudi bibliografijo,
- sklep organa, ki je predlog potrdil,
- izjavo predlagatelja, da jamči za verodostojnost podatkov, vključenih v predlog za podelitev odličja in priznanj, ter da zagotavlja, da je pri izboru upošteval Kodeks farmacevtske etike članov SFD (del obrazca),
- soglasje kandidata (pridobi predlagatelj).

Dodatno se pošlje elektronski izvod vloge, ki naj vsebuje zgoraj zahtevano dokumentacijo, pri čemer naj bo besedilo utemeljitve tudi v wordu, in sicer na naslov **pisarna@sfd.si**.

Slovensko farmacevtsko društvo podeli vsako leto največ 1 Minařikovo odličje in največ 5 Minařikovih priznanj.

POZOR: Bodite pozorni na rok za oddajo vlog!



FARMAKEM – SLOVENSKO FARMACEVTSKO PODJETJE Z VIZIJO

Zagotavljamo zanesljivo oskrbo z zdravili in visokokakovostnimi farmacevtskimi učinkovinami doma in v tujini, s posebno strokovno usmerjenostjo v proizvodnjo in dobavo kanabinoidov.

Zanesljivo. Certificirano. Usmerjeno v prihodnost.

www.farmakem.si





Prinašamo zdravje.

Zdravje in dobro počutje ljudi sta za nas na prvem mestu.

Naš cilj je pozitivno vplivati na življenja pacientov – z zagotavljanjem dostopa zdravil po vsej Sloveniji.

Z nenehnim razvojem naših storitev gradimo zaupanje in trdne partnerske odnose za bolj zdravo prihodnost.

Prinašamo zdravje. Vsak dan. Po vsej Sloveniji.

PHOENIX
Pharma Slovenija

 **KEMOFARMACIJA**

