

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 meticilinu (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 upočasnimo 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

- 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.
- Simonovič Z, Vidovič Š, Juder-Kogler M. VOB v porastu: kako hitro se razmere spreminjajo in kje izgubljamo 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.
- 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.
- CDC. Global Strategies to Fight Antibiotic Resistance. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/drugresistance/intl-activities/global-strategies.html>; (Dostopano 21.06.2026).
- Antimicrobial Stewardship. Eds: Pulcini C, Ergönül Ö, Kan F, Beović B. , 2017 Elsevier Inc.
- SRC SASZU: <https://isjfr.zrc-sazu.si/sl/terminologisce/svetovanje/nadzorovana-raba-protimik-robnih-zdravil>; (Dostopano 16.6.2026).
- 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.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gentilotti E, De Nardo P, Cremonini E, Górská 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- CDC: Core elements of antimicrobial stewardship. Dosegljivo na <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/hcp/core-elements/index.html>; Dostopano 31.08.2026
- 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.
- Geismann F, Brueckner K, Pfeifer M, Salzberger B, Bauernfeind S, Hitzentbichler 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.