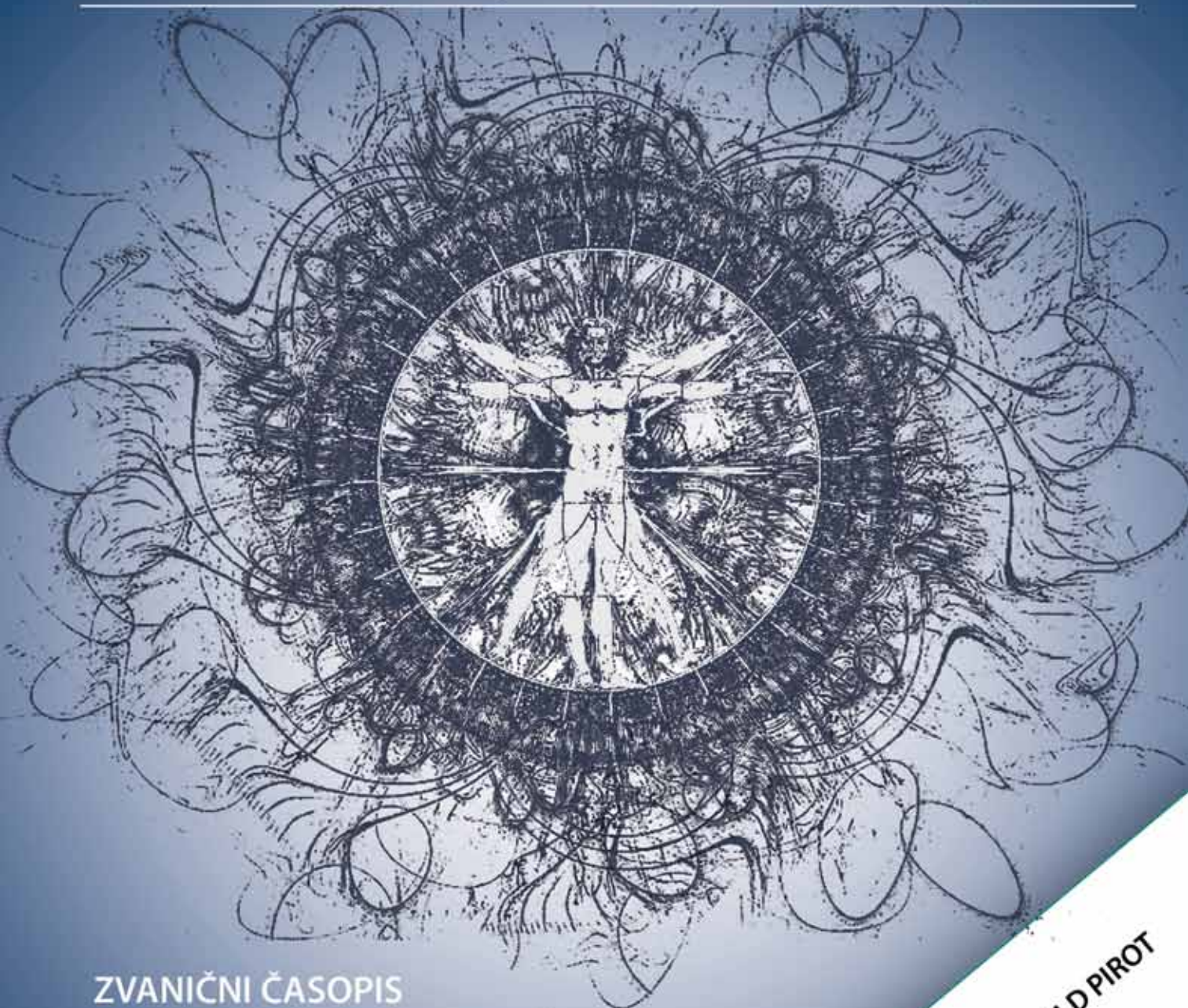


Medicus

Novine - Iskustva - Istraživanja - Novine - Iskustva - Istraživanja - Novine



ZVANIČNI ČASOPIS
SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PODRUŽNICE U PIROTU

Broj 26
Decembar 2019



DRUGI
JESENJI SABOR PODRUŽNICE SLD PIROT
- ZBORNIK RADOVA -

ISSN: 0354-8902

Medicus

Novine - Iskustva - Istraživanja - Novine - Iskustva - Istraživanja - Novine

Reč glavnog urednika

Poštovane kolegice i kolege,

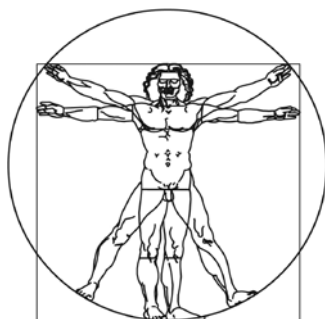
Izšao je iz štampe i 26. broj Medicusa. Radovi su tematski posvećeni antibioticima, i biće prezentovani na jesenjem Saboru, koji drugu godinu zaredom organizuje naša Podružnica.

Penicilin – preteča svih antibiotika, predstavlja jedno od najvećih otkrića uopšte. Za njegov pronalazak najzaslužniji je škotski mikrobiolog Aleksandar Fleming (1881-1955), koji je radeći u vojnim bolnicama za vreme Prvog svetskog rata, uočio da više vojnika strada od infekcija nego od samih povreda. U to vreme korišćeni antiseptici uništavali su leukocite brže nego bakterije i nisu delovali u dubokim ranama. Intenzivno radeći u svojoj laboratoriji od 1921.-1928. Fleming je otkrio penicilin, ali nije mogao da iz njega izdvoji aktivnu supstancu. To su uspeali Hauard Flori i Ernest Čejn, izdvojivši ga u čistom obliku, milion puta aktivnijeg od Flemingove sirove supstance. Lek su 1940. potvrdili eksperimentalno, a 1942. ga uspešno testirali na dobrovoljcima. Usledila je masovna proizvodnja i primena, najpre za vojne, a zatim i civilne potrebe. Sva tri naučnika podeliće 1945. Nobelovu nagradu za medicinu.

Danas, na pragu stogodišnjice od otkrića antibiotika, suočavamo se sa sve alarmantnijim problemom rezistencije. Lek koji je spasao milione života, danas gubi potencijal zbog nekritične i neadekvatne primene. Da li ćemo uspeti da sačuvamo postojeću prednost nad mikrobima? Od nas zavisi...

Šaljite nam Vaše radove i predloge. U ime Redakcije, kolegijalni pozdrav,

Prim. mr sc. med. Aleksandar N. Čirić



ZVANIČNI ČASOPIS
SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PODRUŽNICE U PIROTU

Broj 26, decembar 2019. godine
Godina izlaženja XXV

MEDICUS - REDAKCIJA

Vlasnik i izdavač
SLD, Podružnica Piro
www.sldpirot.rs

Adresa redakcije
MEDICUS, Opšta bolnica Piro
Vojvode Momčila bb, 18300 Piro
telefon 010 305 422 fax 010 343 101
e-mail: office@sldpirot.rs

Naslovna strana: Milan Mitković
Fotografije: Siniša Jelenkov

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK
Prim. mr sc med Aleksandar Čirić

TEHNIČKI UREDNIK
Milan Mitković

LEKTOR za srpski jezik
Emilija Lilić

LEKTOR za engleski jezik
Božidar Pešić

UREĐIVAČKI ODBOR
Dr sci med Aleksandar Lilić
Prim. Dr sci med Suzana Stanković
Mr sci med Nenad Zdravković
Prim. Dr sci med Srđan Denčić
Mr sci med Milica Igić
Dr Jovica Janković
Dr Vladana Stojanović
Dr Snežana Jotić

Štampa PI PRESS, Piro
Tiraž 500

ISSN: 0354-8902

SADRŽAJ:

Radmila Veličković Radovanović PROBLEM BAKTERIJSKE REZISTENCIJE AKTUELNOSTI I NOVINE U PRIMENI ANTIBIOTIKA	3
Dejan Veličković SVEMOGUĆI ANTIBIOTICI , ISTORIJA JEDNOG MITA	7
Predrag Ćirić , Marko Jeremić ANTIBIOTICI U STOMATOLOGIJI I ORALNOJ HIRURGIJI – INDIKACIJE I PRIMENA	18
Aleksandar V. Ćirić ANTIBIOTICI U STOMATOLOSKOJ PRAKSI	23
Vladan Mateović , Momčilo Bojkić EMPIRIJSKA ANTIBIOTSKA TERAPIJA	30
Janko Samardžić INDIVIDUALIZACIJA ANTIBIOTSKE TERAPIJE: PACIJENT U FOKUSU	34
Vitomir Ćupić NERACIONALNA PRIMENA ANTIMIKROBNIH LEKOVA U VETERINARSKOJ MEDICINI – RIZIK ZA JAVNO ZDRAVLJE	35
AKTIVNOSTI PODRUŽNICE SLD PIROT	36



PROBLEM BAKTERIJSKE REZISTENCIJE
- AKTUELNOSTI I NOVINE U PRIMENI ANTIBIOTIKA

Radmila Veličković Radovanović
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Klinički centar Niš

SUMMARY: Antibiotic resistance is a growing public health concern worldwide. Bacterial resistance is now being recognized as a major factor determining morbidity, mortality and costs in the hospital. Several lines of evidence suggest that there is a causal association between the use of antimicrobial agents and the prevalence of drug resistance in microorganisms. Taking into account this escalation in bacterial resistance and the large body of evidence considering overuse of antibiotics the rational approach is the strict control of antibiotic use. Factors that promote the emergence of resistance include frequent use of broad- spectrum antimicrobial agents, prolonged use of antimicrobial agents, more frequent use of invasive devices and procedures. Antimicrobial stewardship programs optimize antimicrobial use to achieve the best clinical outcomes while minimizing adverse events and limiting selective pressures that drive the emergence of resistance and may also reduce excessive costs attributable to suboptimal antimicrobial use. Unfortunately, during the last decade there has also been a dramatic drop in the development and approval of new antibacterial agents.

UVOD

Prema podacima iz SAD iz 2014. godine, antibiotici se propisuju u ambulantnim uslovima, kod više od 100 miliona odraslih osoba godišnje. Neracionalna primena antibiotika za akutne respiratorne infekcije doprinosi nastanku rezistencije bakterija na antibiotike sa direktnim uticajem na zdravlje populacije. Registrovano je oko 2 miliona oboljenja rezistentnih na

antibiotike, sa 23 000 smrtnih slučajeva godišnje. Troškovi neracionalne primene antibiotika u SAD su dostigli 30 milijardi dolara na godišnjem nivou! Osim toga, antimikrobni lekovi čine 15-30% svih potrošenih (propisanih) lekova, učestvujući sa oko jednom četvrtinom (25%) u troškovima primarne zdravstvene zaštite (1). Srbija pripada Evropskim zemljama sa najvišim procentom rezistentnih izolata.

Rezistencija bakterija prema antibioticima je jedan od značajnih globalnih problema javnog zdravlja, a bolničke infekcije izazvane rezistentnim ili multirezistentnim uzročnicima sve učestalije. Bakterijska rezistencija ograničava upotrebu pojedinih antibiotika, povećava troškove lečenja i doprinosi lošim ishodima lečenja inficiranih pacijenata (2). Uticaj antibiotske terapije na učestalost rezistencije i multirezistencije su predmet proučavanja brojnih, uglavnom deskriptivnih studija. Utvrđeno je da nepravilna i prekomerna upotreba antibiotika ima uzročno-posledičnu vezu u povećanoj učestalosti rezistencije i multirezistencije(3). Na to ukazuje činjenica da pojava rezistencije bakterija prema antibiotiku nastaje paralelno ili odmah nakon uvođenja određenog antibiotika u terapiju a sa promenom upotrebe antibiotika obično sledi i promena učestalosti rezistentnih sojeva(4). Takođe, bakterijska rezistencija je češća u bolničkim sojevima bakterija u odnosu na bakterijske uzročnike vanbolničkih infekcija (5). Multirezistentne bakterije, uzročnici hospitalnih infekcija, predstavljaju terapijski problem, pri čemu se poseban značaj pridaje izraženoj rezistenciji virulentnih bakterija, kao što je stafilokok i pojavi rezistencije

S. aureus na vankomicin. Na odeljenjima gde se registruju najveće stope rezistentnih sojeva bakterija utvrđena je najveća potrošnja antibiotika, kao rezultat produžene hospitalizacije i dugotrajne primene antibiotika. Ovo značajno povećava učestalost kolonizacije i infekcija rezistentnim sojevima te isti često postaju endemični (6). Selektivni pritisak antibiotika, posebno fluorohinolona i cefalosporina nije jedini faktor učestale pojave antibiotske rezistencije te ostaje potreba za daljim istraživanjima uzročnika, kao i identifikovanjem faktora povezanih sa karakteristikama pacijenata i bolničke sredine (7).

Rezistencija bakterija na antibiotike

Sticanje rezistencije prema antibioticima predstavlja deo evolutivnog ciklusa bakterija. Ova pojava se ne može izbeći ali se može usporiti. Bakterije stiču rezistenciju različitim mehanizmima: mutacijom, horizontalnim transferom gena, enzimskog inaktivacijom antibiotika, aktivnim ispumpavanjem antibiotika, ali su za smanjenje osetljivosti prema antibioticima od značaja i neki fiziološki mehanizmi (biofilm infekcije)(2). Izučavanjem mehanizama koji su u osnovi indukcije bakterijske rezistencije primenom antibiotika, dolazi se do saznanja koja mogu biti od značaja za kreiranje protokola za sprovođenje antibiotske profilakse i terapije. Neracionalnom primenom antibiotika povećava se selektivni pritisak na bakterije, što dovodi do izdvajanja rezistentnih sojeva koji daljim umnožavanjem postaju dominantni (8,9).

Neadekvatna empirijska primena antibiotika je čest uzrok neracionalne antibiotske terapije i rastuće bakterijske rezistencije, koja je ozbiljan javno zdravstveni problem u Srbiji. Prema izveštaju Nacionalne referentne laboratorije za antimikrobnu rezistenciju (AMR), stepen prevalencije multirezistentnih bakterija u Srbiji je među najvišima u evropskom regionu (12). Prema podacima Nacionalne Referentne Laboratorije za AMR, Srbija je i dalje među Evropskim zemljama sa najvišim procentom rezistentnih izolata (12). Rezultati četvrte nacionalne studije prevalencije bolničkih infekcija (BI) i potrošnje antibiotika (AB) sprovedene u Srbiji 2017. godine, u okviru evropske studije su pokazali da je 41,3% ispitivanih pacijenata primalo više od tri AB (13). Infekcije stečene u populaciji (40,4%) bile su najčešća indikacija za primenu AB, a treća generacija cefalosporina bili su najčešće primenjivani AB (24,4%). Konstatovana je potrošnja AB viša od evropskog proseka (13).

Kontrola i sprečavanje nastanka rezistencije bak-

terija na antibiotike uključuju sledeće mere (1,13):

- sprovođenje racionalne primene antibiotika:
- poštovanje koncepta rezervnih antibiotika
- primena antibiotika uskog spektra dejstva
- preventivne mere protiv infekcija (higijena, vakcinacija i dr.)
- edukacija (ukazivanje na rizike samolečenja antibioticima, smanjenje primene antibiotika u agroekonomiji)
- razvoj novih antimikrobnih lekova.

Racionalna upotreba antibiotika

Koncept racionalne primene antibiotika se sastoji u primeni osnovnih principa optimalne antibiotske terapije, koji obuhvataju(1):

- klinički nalaz
- mikrobiološki nalaz (izazivač infekcije i njegova osetljivost)
- izbor pravog antibiotika, optimalan režim doziranja i način primene
- kombinacija antibiotika:
- trajanje lečenja
- promena započetog lečenja (kada se započne primena jednog antibiotika, posle 48 do 72 sata utvrđuje se da li postoji povoljni klinički efekat, u protivnom antibiotik se mora promeniti)
- stanje bolesnika (starost, alergija, funkcija bubrega i jetre).

Preporuke za izbor empirijske antibiotske terapije na osnovu lokalizacije i vrste infekcije, kao i lokalne epidemiološke situacije moraju biti zasnovane na dokazima(14). U skladu sa dobijenim rezultatima analize osetljivosti mikroorganizma, primenjuje se ciljana terapija sa antimikrobnim lekom/ lekovima užeg spektra dejstva od primenjenih u inicijalnoj terapiji. Subdoziranje i nepotrebno prolongiranje terapije podstiče razvoj rezistencije i nosi opasnost od superinfekcije ili promene uzročnika infekcije. Poseban problem predstavlja neracionalna profilaktička upotreba ovih lekova, kao i farmakoterapijski neopravdane kombinacije dva ili više antibiotika istovremeno, što ovom problemu potencira značaj (15).

Izbor antibiotika se vrši na osnovu pretpostavljenog uzročnika, kliničkog iskustva i lokalne epidemiološke situacije. Pri izboru antibiotika pored mikrobiološke aktivnosti uzročnika, bitno je poznavanje njihovog farmakokinetičkog profila (6, 16). Može se izabrati antibiotik sa najvećom antimikrobnom aktivnošću (najniža MIC u odnosu na dati mikroorganizam), ali ako on ne dospeva do žarišta infekcije izostaće

terapijski efekat. Takođe, povoljne farmakokinetiske karakteristike, uz slabo antimikrobno dejstvo, neće dati zadovoljavajuće antimikrobno dejstvo. Antibiotici se u odnosu na svojstva antimikrobnog delovanja i farmakokinetiku svrstavaju u dve kategorije: lekovi čiji antimikrobni efekat zavisi prvenstveno od vremena, odnosno dužine izloženosti leku (time-dependent) i antibiotike čiji antimikrobni efekat u velikoj meri zavisi od koncentracije (concentration-dependent) (18,19). Faktore koje treba razmotriti pri primeni antibiotika su: spektar delovanja, prodiranje u inflamatorna tkiva, rezistencija na antibiotike, neželjena dejstva, troškovi (najvažnija mera za smenjenje troškova je prelazak sa parenteralne na oralnu terapiju), upotreba antibiotika sa dugim vremenom polueliminacije, monoterapija uvek kada je to moguće. Prelazak na oralnu terapiju se sprovodi odmah po poboljšanju stanja pacijenta (obično posle 72h), samo kod primene antimikrobnih lekova sa dobrom bioraspoloživostu kao što su fluorohinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin, moksifloksacin), azitromicin, metronidazol, linezolid (15).

Upravljanje antibioticima

U poslednje vreme koristi se termin upravljanje antibioticima (antimicrobial stewardship), što podrazumeva optimalni izbor, dozni režim i trajanje antibiotske terapije. Cilj ovih postupaka je postizanje najboljeg kliničkog ishoda u prevenciji i lečenju infekcija, uz minimalnu toksičnost za bolesnika i minimiziranje rizika za nastanak bakterijske rezistencije, a sve to uz prihvatljivu cenu (20). Politika upotrebe antibiotika podrazumeva strogu kontrolu izbora, doze i dužine antibiotske terapije sa ciljem sprečavanja nastanka rezistencije. Neki antimikrobni lekovi treba da budu rezervisani za suzbijanje infekcija otpornih na standardne antibiotike i režime (rezervni antibiotici), pri tome svaka institucija treba da ima svoju "politiku upotrebe antibiotika" (npr. nivo dokaza C, stepen preporuke IIa) (21,22,23).

ZAKLJUČAK

Rezistencija bakterija prema antibioticima je jedan od značajnih globalnih problema javnog zdravlja, a bolničke infekcije izazvane multirezistentnim uzročnicima sve učestalije. Rastuća bakterijska rezistencija ograničava upotrebu pojedinih antibiotika, povećava troškove lečenja i doprinosi lošim ishodima lečenja inficiranih pacijenata. Faktori koji doprinose bakterijskoj rezistenciji uključuju učestalu upotrebu antibiotika širokog spektra dejstva, produženu

antimikrobnu terapiju, upotrebu invazivnih uređaja i procedura. Postavljanje etiološke dijagnoze, identifikacija uzročnika infekcije i izrada antibiograma omogućava sprovođenje terapije ciljano, izborom odgovarajućeg antibiotika užeg spektra delovanja, što predstavlja osnovu racionalnog upravljanja antibioticima. Multidisciplinarni pristup i razvoj savremenih, brzih i preciznih metoda za dijagnostiku bakterijskih infekcija predstavlja savremeni koncept prevazilaženju bakterijske rezistencije u bolničkim uslovima. Nažalost, tokom protekle decenije beleži se dramatični pad u razvoju i odobrenju novih antibiotika.

LITERATURA

1. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalna upotreba antibiotika. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. 2018.
2. Lambert P. Bacterial resistance to antibiotics: Modified target sites, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2015; 57 (10):1471-1485.
3. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2013;2(1):31-36.
4. Van Roosmalen MS, Braspenning JCC, De Smet PA, Grol RP. Antibiotic prescribing in primary care: first choice and restrictive prescribing are two different traits. *Qual Saf Health Care*. 2007;16(2):105-9.
5. Veličković-Radovanović R, Stefanović N, Damjanović I, et al. The Analysis of Antibiotic Consumption and Bacterial Resistance in Tertiary Healthcare Centre Niš. *Hospital Pharmacology*. 2016; 3(1):341-347.
6. Czock D, Markert C, Hartman B, Keller F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009; 5:475-87.
7. Goossens, H, Ferech, M, Stichele, RV, and Elseviers, M. ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005; 365: 579-587.
8. Veličković-Radovanović R. Primena antimikrobnih lekova. U: Farmakoterapija. Ur. Veličković-Radovanović R. Medicinski fakultet Niš. Galaksija. 2011;427-438.
9. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol*. 2014;11:33-9.
10. Veličković-Radovanović R, Petrović J, Kocić B, et al. Correlation between antibiotic consumption and bacterial resistance as quality indicator of proper use of these drugs in inpatients. *Vojnosanitetski pregled*. 2009; 66 (4): 307-314.
11. Martinez JL, Fajardo A, Garmendia L, et al. A global view of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2009; 33(1):44-65.
12. Bosso JA, Mauldin PD, Salgado CD. The association between antibiotic use and resistance: the role of secondary antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1125-1129.
13. Marković-Denić Ljiljana, Šuljagić Vesna, Dragovac

Gorana, Mijović Biljana, Đorđević Zorana, Janićijević Ivana, Ćirković Ivana, Mijljević Vesna, Krinić Gordana, Rakić Violeta, Plavša Dragana. Rezultati četvrte nacionalne studije prevalencije bolničkih infekcija i potrošnje antibiotika. 14. Kongres farmakologa i 4. Kongres kliničke farmakologije Srbije sa međunarodnim ucescem. Novi Sad 2019.

14. Veličković-Radovanović R. Principi racionalne primene antibiotika. U: Racionalna primena antibiotika u kliničkoj praksi. 2004. Prosveta Niš.

15. Goel N, Wattal C, Oberoi JK, et al. Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi, India. J. Antimicrob. Chemother. 2011;66:1625–1630.

16. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. Infect Dis Clin North Am. 2009;23(4):791–798.

17. Bertino J. Therapeutic drug monitoring of antibiotics. The Lancet. 2014;14(12):1180-82.

18. Eyley RF, Mueller BA. Antibiotic pharmacokinetic and

pharmacodynamic considerations in patients with kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17:392–403.

19. Troillet, N., M. H. Samore, and Y. Carmeli. Imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. Clin Infect Dis. 2017; 25:1094-1098.

20. Willemsen I, Bogaers-Hofman D, Winters M, Kluytmans J. Correlation between antibiotic Use and resistance in a hospital: temporary and ward-specific observations. Infection. 2009;37:432–437.

21. Urbánek K, Kolář M, Lovečková Y, Strojil J, Šantavá L. Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive Klebsiella pneumoniae strains. J Clin Pharm Ther. 2007;32:403–408.

22. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clin Microbiol Rev. 2005;18(4):638–656.

23. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P T. 2015; 40(4):277–283.

Prof dr sc med Radmila Veličković Radovanović,
mob: 0643006782



SVEMOGUĆI ANTIBIOTICI, ISTORIJA JEDNOG MITA

Dejan Veličković

Služba za prijem i zbrinjavanje urgentnih stanja, Opšta bolnica Pirot

Ljudski organizam je izgrađen od 37,2 triliona ćelija. Ovaj broj ćelija gradi ono, što percipiramo kao ljudsko telo. Fascinantnija činjenica je ta da u ljudskom organizmu živi negde oko 100 triliona bakterijskih ćelija.

Ovi brojevi nam jasno pokazuju da odnos naših ćelijaibakterijskih ćelija koje žive u nama 1:3.

Pitanje koje se postavlja je: Da li smo mi jedna velika hodajuća bakterija?

Da li svaka bakterija ubija?

Naravno da ne.

Zato moramo definisati infekciju, kao invaziju tela stranog organizma, koji uzrokuje bolest tkiva domaćina, uzrokujući njihovo umnožavanje i reakciju tkiva domaćina, na otrove koji oni proizvode.

Sakodnevna borba u medicinskoj praksi sa infekcijama (različitog tipa) navodila je kroz istoriju lekare, hemičare, biohemičare, biologe, farmaceute, da vode stalnu borbu sa patogenim baketrijama i ostalim infektivnim agensima, koji komplikuju lečenje i remete homeostazu organizma.

Antimikrobno sredstvo je pojam koji je izveden od grčkih reči anti, što znači protiv, micros-mali i bios-život. Direktni prevod je, da su to supstance koje ubijaju mikroorganizme. U antimikrobna sredstva, shodno tome, spadaju antibiotici, antivirusni lekovi, antiparaziti, antiprotozoici, antimikotici, dezinficijensi i konzervansi. Tako je antibiotik supstanca biološkog porekla, koju izlučuju mikroorganizmi, neke vrste bakterija i gljivica u cilju ubijanja drugih mikroorganizama-konkurenata iz okruženja. Modifikacijom nekih prirodnih antibiotika, dobijeni su polusintetski (amoxicillin,

amikacin), a potpuno hemijski sintetičke supstancije nazivaju se hemioterapeutici (fluorohinoloni, sulfonamidi). Bitno je da se izbegne greška u primeni terminologije, jer u nameri da se kaže hemioterapeutik, često pogreši i kaže hemoterapeutik (sredstvo za lečenje karcinoma). Zato je usvojen naziv antibiotik, za sve prirodne, polusintetske i sintetske antibiotike i hemioterapeutike.

Jedna od definicija antibiotika je da je to grupa hemijskih jedinjenja koja usporavaju rast ili uništavaju mikroorganizme u prvom redu bakterije, na takav način koji nije (u propisanim dozama) štetan podomaćina.

Tabela 1. Godina otkrića i poreklo nekih antibiotika

Antibiotik	Godina otkrića	Mikroorganizam proizvođač
Penicilin	1929	<i>Penicillium notatum</i>
Streptomycin	1944	<i>Streptomyces griseus</i>
Bacitracin	1945	<i>Bacillus licheniformis</i>
Hloramfenikol	1947	<i>Streptomyces venezuelae</i>
Cefalosporini	1948	<i>Cephalosporium sp.</i>
Neomicin	1949	<i>Streptomyces fradle</i>
Tetraciklin	1950	<i>Streptomyces rimosus</i>
Eritromicin	1950	<i>Streptomyces erythreus</i>
Gentamicin	1963	<i>Micromonospora purpurea</i>
Cefamicini	1971	<i>Streptomyces lactamdurans</i>
Klavulanska kiselina	1976	<i>Streptomyces clavuligerus</i>
Nokardicin A	1976	<i>Nocardia uniformis</i>
Sulfazecin	1979	<i>Pseudomonas acidophila</i>

Bakterije reda Actinomycetales (58%) Streptomyces, Nocardia i Micromonospora. Gljive, uglavnom Fungi imperfecti (18%) Penicillium, Aspegillus i Cephalosporium Prave bakterije Eubakterije (8%) rodovi Bacillus i Pseudomonas.

Izraz antibiotik, se prvobitno odnosio na antimikrobni lek, dobijen iz gljivica ili bakterija, a hemioterapeutik, na sintetske proizvode (datira od 1950. godine prošlog veka). Kako se u današnje vreme najveći broj antibiotika dobija sintetski. Ova dva izraza su potpuno sinonimi, antibiotik ili antimikrobni lek, hemioterapeutik, sa jedinstvenim svojstvom, selektivne toksičnosti (deluje na bakterije, a nema štetno dejstvo na ćelije domaćina).

Istorijski gledano, pre pojave hemijskih preparata, u borbi protiv infekcija izazvanih oportunistim bakterijama, korišćeni su preparati dobijeni od biljaka i plesni. Sumeri (3500g.p.n.e.) su davali pacijentima supu od piva u koju su stavljali kožu od zmije i nastrugan oklop kornjače kod infekcija.

Asirci i Vavilonci 2000.g.p.n.e, su koristili mast napravljen žuči žabe i kiselog mleka, ali tek pošto bi bolesnik ispio gutljaj piva i poijeo krišku crnog luka kod groznice.

2000. godine p.n.e. u Kini, car i lekar Čen Nung Pen Cao iz dinastije Ču, klasifikovao je lekovito bilje i korenje, koristili živu za lečenje sifilisa.

Stari Egipćani, Kinezi, indijanska plemena Centralne Amerike, koristili su plesni za tretman inficiranih rana.

Prvi recepti za tretiranje infekcija su pronadjeni kod Egipćana oko 1550.god.p.n.e, označenih kao „myrrh“/„byt“ i „fit, sastavljena mešavina sala, meda i paperja za prekrivanje rana. U starom veku najrazvijeniju medicinu su imali Egipćani 1500.g.p.n.e, zapisi na Ebersovom papirusu opis i primena preparata za spoljašnju i unutrašnju primenu.

Idući kroz istoriju moramo pomenuti i Hipokrata, lekara stare Grčke (460-353.g.p.n.e.) koji se bavio, pored ostalog i tretiranjem rana melemima i napitcima.

Dioskorid je bio rimski vojni lekar u i veku n.e. ,koji je objavio „De Materia Medica s. Peri Iles iatrikes“ u kome je opisao oko 750 lekova biljnog, životinjskog i mineralnog porekla, koji zaceljuju čireve i isceljuju rane.

Galen je u II v.n.e. spravljaao „lek protiv svih bolesti“, kako se tada zvao i imao oko 70 sastojaka.

850. godine nove ere, Arapi su izdali Farmakopeju Kodeksa, preko Abu Musa Džabir, arapska alhemija i crveni eliksir, lek za sve bolesti.

Stari Grci i stari Kinezi su uvideli da mnoge plesni imaju mogućnost da proizvode antibiotske supstance, ali su antički narodi sve ovo prihvatili samo na intuitivnom nivou.

1000. godine, civilizacija Maje koriste gljivicu „cuxum“ sa pečenog zelenog kukuruza za lečenje rana

i crevnih bolesti.

Zabeleženo je korišćenje 1632.Godine kore kininovog drveta (ekstrat kinin), donetog iz Perua, za lečenje malarije.

1871. godine Joseph Lister, je ustanovio da u uzorcima urina, koji je kontaminiran gljivicama nema rasta bakterija.

Jedna od najpoznatijih priča o antibioticima je vezana za otkriće penicilina, 1896. francuski student medicine, Ernest Dišen, je izučavao gljivicu *Penicillium chrysogenum*, otkrio njena pozitivna svojstva i dejstva, ali je zbog nedostatka sredstava obustavljeno dalje ispitivanje o primeni gljive u medicinske svrhe od strane Pasterovog Instituta. Godine 1945. posthumno je nagrađen za doprinos nauci i medicini.

Era antibakterijske terapije, započela je otkrićem arsafenamin (As) (Salvarsan), koji su Afred Berteyem i Paul Erlih sintetisali 1907. godine, a koji je korišćen za tretman sifilisa 1910. godine (hemijski agens protiv mikroba, bez oštećenja domaćina).(3).

1908. godine, bečki hemičar Gelmo, sintetisao sulfonamide, 1932.godine I.G.Farrbenindustrie, Wuppertal u Nemačkoj sintetisan Prontosil(Klarerund Mertz). Domagk je dokazao da Prontosil štiti miševce i zečeve od stafilokokne i streptokokne infekcije. On je prvi ovaj lek primenio na svojoj bolesnoj ćerki.

1939. g. Gerhard Domagk, je dobio Nobelovu nagradu za otkriće i primenu sulfonamida.

1923. g. Pikado Tvajt, doktor iz Kostarike je takodje izučavo *Penicillium*, gljivicu, nakon nekoliko eksperimenata, utvrdio da poseduje antibiotsko dejstvo.

1928. g. Aleksandar Fleming, škotski biolog i farmakolog, spletom srećnih okolnosti, otkrio direktno dejstvo penicilina kao antibiotika na uzorku bakterije *Staphylococcus aureus*, čije su kolonije bile u istoj Petrijevoj šolji sa gljivicom *Penicillium*, koja se tu slučajno našla. Zaključio je da penicilin ima inhibitorno dejstvo na razvoj bakterija, ali da nije sposoban da preživi dovoljno dugo u čovečjem telu. Time je odbacio mogućnost za upotrebu kao antibiotika. Sve se promenilo kada je 1939. godine Hauard Flory i Ernest Chain, pokazali i dokazali antibiotsko dejstvo gljivice, izolovali čistu supstancu, koja je već 1942.god, primenjena na ljudima, a 1945.godine, dobijaju objedinjenu Nobelovu nagradu za medicinu za ovo otkriće.

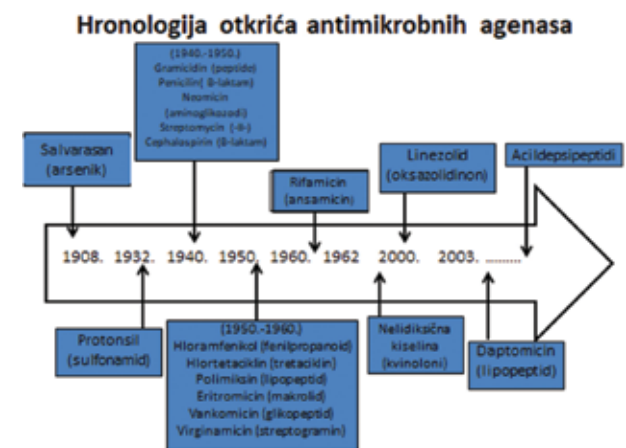
1948. godine otkriven hlortetraciklin, Hloramfenikol dr Bartz u Boliviji.

1949. godine Selamn Abraham Walksman otkrio streptomycin, zbog čega je dobio 1952.godine dobio, Nobelovu nagradu.

1952. godine, McGuire sintetisao eritromicin, na Filipinima.

1956. godine, otkriveni i sintetisani vankomicin i (McCormick) i Azomicin, preteča metronidazola(Horie).

Danas je poznato oko 5000 antibiotika, od kojih je oko



1000 dobro ispitano, a negde oko 100 su u svakodnevnoj kličkoj praksi.

Antimikrobni lekovi su jedna od najvažnijih grupa lekova, naročito kad se procenjuje njihov opšti doprinos zdravlju naroda. Uvodjenje antibiotika u svakodnevnu praksu, posebno penicilina, produžilo je u statističkom smislu životni vek svakom stanovniku naše planete oko 10 godina.

Ovaj rezultat je nedostižan za ostale lekove, pojedinačno i zajedno. Jedino se sa njima može meriti zdravstveni značaj vakcina. U ukupnom mortalitetu u Srbiji, tokom poslednjih 10 godina (2010.god.), infekcije učestvuju samo sa 2,5 %, dok od karcinoma i kardiovaskularnih bolesti, smrtnost je 20% i 55% opšte populacije. Nema sumnje da upotreba antibiotika daje svoj veliki doprinos. Njihova pravilna primena skraćuje period bolesti i produžava život.(4)

Prema hemijskoj strukturi antibiotike možemo podeliti:

- * betalaktamski antibiotici: penicilini, cefalosporini, ostali
- * makrolidi i slični antibiotici
- * aminoglikozidni antibiotici
- * tetraciklin i hloramfenikol
- * glikopeptidni antibiotici
- * sulfonamide
- * hinoloni i fluorohinoloni
- * oksazolidinoni
- * lipopeptidi

- * acildepsipeptidi
- * antituberkulotici
- * antigljivični antibiotici
- * antivirusni lekovi.

Antimikrobni lekovi, deluju na različitim mestima ćelije mikroorganizama.

Ćelijska membrana je mesto delovanja antigljivičnih antibiotika, amfotericina, azola (imidazol, flukonazol, ketokonazol), nistatina.

Na ćelijski zid mikroorganizama, deluju penicilini, cefalosporini, glikopeptidi (vankomicin, teikoplanin), bacitracin.

Preko ribozoma mikroorganizama, antibiotici inhibiraju sintezu proteina: aminoglikozidi, hloramfenikol, linkozamini, makrolidi, tetraciklini.

Na DNK mikroorganizama deluju metronidazol, rifampicin, hinoloni, sulfonamidi i trimetoprim, kao i antivirusni lekovi (aciklovir, zidovudin).

Svaki antibiotik ima svoj antibakterijski spektar dejstva, neki su baktericidi, neki bakteriostatici.

Tabela 2. Baktericidni i bakteriostatski antibiotici

Baktericidni antibiotici	Bakteriostatski antibiotici
• Aminoglikozidi • Cefalosporini • Eritromicin (visoke koncentracije) • Glikopeptidi - Teikoplanin - Vankomicin • Hinoloni • Isoniazid • Karbapenemi • Kombinacija trimetoprim+sulfametoksazonol • Nitrofurantoin • Penicilini • Rifampicin • Polipeptidni antibiotici - Bacitracin - Kolistin - Polimiksin B	• Fuzidinska kiselina • Hloramfenikol • Linkomicin • Makrolidni antibiotici: - Azitromicin - Eritromicin (niske koncentracije) - Klindamicin - Telitromicin – ketolidni antibiotik, derivat eritromicina • Nalidiksinska kiselina • Spektinomycin • Sulfonamidi • Tetraciklini

Antibiotici mogu biti sa uskim i sa širokim antibakterijskim spektrom dejstva (uski: Penicilin G i aminoglikozidi; široki spektar: tetraciklini i hloramfenikol). Kad odredjujemo, kako i koji antibiotik da primenimo? Najbolje je primeniti antibiotik sa uskim antibakterijskim spektrom na koji je bakterija osetljiva. Ovo je jedan od načina borbe protiv rezistencije na antibiotike. (Slika2.)

Kroz farmakokinetičke i farmakodinamičke osobnosti antibiotika možemo reći da oni svoj efekat pokazuju u zavisnosti od koncentracije (C_{max}/MIK), u zavisnosti od vremena delovanja antibiotika ($T > MIK$), kao i postantibiotskog efekta PAE. Zato je bitno koji se od antibiotika, kako doziraju, jednom ili dva ili više puta u 24 sata.

1. Narrow spectrum:	
Gram(+) bacteria:	Gram(-) bacteria:
Benzylicillin	Polymyxins
Oxacillin	
Erythromycin	
2. Broad Spectrum:	
Tetracyclines	
Aminoglycosides	
Semi-synthetic Penicillins of Broad-spectrum	
Carbapenems	
Cephalosporins	
Levomecetin (Chloramphenicol)	
Rifampicin	

Slika 2..

Tabela 3. Antibiotici sa PAE (postantibiotksi efekat) od oko 1.5 sat u uslovima in vitro*

Antibiotici koji deluju na Gram-pozitivne koke	Antibiotici koji deluju na Gram-negativne bacile
- Aminoglikozidi - Cefalosporini - Hinoloni - Hloramfenikol - Karbapenemi - Klindamicin - Makrolidi - Penicilini - Rifampicin - Sulfonamidi - Tetraciklini - Vankomicin	- Aminoglikozidi - Hinoloni - Hloramfenikol - Karbapenemi - Rifampicin - Tetraciklini

Način doziranja, može da odredi i buduću rezistenciju na antibiotike, za koju postojivije mehanizma nastanka:

1. Enzimaska inaktivacija i destrukcija antibiotika ;
2. Zamena mesta vezivanja antibiotika;
3. Izmena transporta antibiotika ;
4. Obezbedjivanje alternativnog metaboličkog puta.

Vreme pojava rezistencije na antibiotike

Antibiotik	Godina uvođenja antibiotika u praksu	Godina pojave rezistencije na antibiotik	▲ godina
Sufonamidi	Tokom 1930-tih	1940.	Oko 5
Penicilin	1943.	1946.	3
Streptomycin	1943.	1959.	16
Hloramfenikol	1947.	1959.	12
Tetraciklin	1948.	1953.	5
Eritromicin	1952.	1988.	36
Vankomicin	1956.	1988.	32
Meticilin	1960.	1961.	1
Ampicilin	1961.	1973.	12
Cefalosporini	Tokom 1960-tih	Krajem 1960-tih	Oko 5

Slika 3..

Rezistencija na antibiotike može biti urođena (prirodna), stečena (genetska) i negenetska .

Multipla rezistencija je rezistencija na tri ili više klasa antibiotika, sa različitim mehanizmom delovanja. Kako možemo da se borimo protiv rezistencije ?

Po podacima iz SAD iz 2014. godine, antibiotici se propisuju na više od 100 miliona odraslih osoba, godišnje, tokom poseta ambulantama. Oko 4% svih prepisanih lekova je prepisano za lečenje akutnih respiratornih oboljenja. Neracionalna primena antibiotika za akutne infekcije respiratornog trakta, doprinosi nastanku rezistencije bakterija na antibiotike sa direktnim uticajem na zdravlje populacije, pri čemu je zabeleženo preko dva miliona oboljenja koja su rezistentna na antibiotike, sa 23 000 smrtnih slučajeva godišnje. Troškovi neracionalne primene antibiotika u SAD su dostigli 30 milijardi dolara na godišnjem nivou. Antimikrobni lekovi prepisani u primarnoj zdravstvenoj zaštiti učestvuju sa 15-30%, sa troškom 25% od ukupnog, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Najbitniji rezistentni i multirezistentni mikroorganizmi se mogu obeležetiti anagramom:

ESCAP:

E- Enterobacteriae

S- Stafilococcus aureus (MRSA) (20% zdrave populacije su kliconoše u nosu)

C- Clostridium difcillae

A- Acinetobacter baumani

P- Pseudomonas aeruginosa

E- Enterococcus (Vankomicin rezistentni Enterokok)

Značajno povećavaju mortalitet, zbog svoje rezistencije. Glavni problem su infekcije sa multirezistentnim gram negativnm bakerijama (MRGN), Enterobacteriae (E.Coli, Klebsiela, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumani)- (BAD BAGS-NO DRUGS).

Moramo napomenuti da se bakterija, Stafilococcus aureus (SA) (otkriven, 1961.g.), izoluje kod 20% zdravih odraslih ljudi u nosnim šuplinama. Antibiotici, koji se koriste za lečenje infekcije Meticillin rezistentnim Stafilococcus aureusom (MRSA) nisu do kraja delototvorni. Razlika u zastupljenosti Meticilin rezistentnog SA i Meticilin senzitivnog Stafilococcus aureusa(MSSA) je u Nemačkoj 80% :20%, za senzitivni SA, dok je u Španiji 65% :35%.

U Grčkoj 20% :80%, čime je pokazana dominacija MRSA, a još zabrinjava i činjenica da na intenzivnoj nezi ima više od 40% MRSA infekcija.

Zato se lekovi izbora za infekciju, bakterijemiju i sepsu, izazvanu MRSA, Vankomicin, Linezolid, cefa-

losporini pete generacije i/ili Daptomicin. Kod infekcije MRSA, kože, potkože i plućnog tkiva, lek izbora je Linezolid. U lečenju infekcije srčanih zalistaka (biofiln-ine infekcije), dobitna kombinacija antibiotika je Daptomicin sa Rifampicinom. Kod infekcija kosti(MRSA), Osteomijelitis i Spondilodiscitis, uspešnom se pokazala primena Daptomicina sa Rifampicinom.

Linezolid je oksazilodin i pripada novoj klasa bakterio-statskih antibiotika. Ima mali molekul i dobro penetrira u tkivo pluća, deluje u gram pozitivnom spektru bakterija (110e dnevna terapija).

Daptomicin deluje i gram pozitivnom i gram negativnom spektru bakterija, dobro penetrira, baktericid je, i daje se kod komplikovanih infekcija kože, potkože i denostranog endokarditisa. Nije pogodan za infekcije pluća.

Tigeciklin pripada grupi glylcyklina, modernija forma tetraciklina. Bakteriostatik, koji deluje na gram pozitivne i gram negativne bakterije, multirezistentne bakterije, ali ne deluje protiv Pseudomonas aeruginose i Proteusa (oprez sa nozokomijalnih penumonija).

Fosfomicin pripada grupi epoksiantibiotika, baktericidni antibiotik koji deluje na nivou ćelijske membrane. Primenuje se kod nozokomijalnih pneumonija u kombinaciji sa Ciprofloksacinom ili Levofloksacinom. Ovo je najmanji antibiotik koji postoji, a kod rezistentih pneumonija kombinuje se i sa Meropenemom ili Vankomicinom ili sa Ceftriaksonom kod meningitisa.

Cefalosporini V generacije su Ceftarolin i Ceftobiprol, antibiotici protiv MRSA infekcija. U poslednje vreme, incedenca infekcija MRSA, opada, a aktuelni problemi su sa Vankomicin intermedijarno senzibilnim Stafilococcus aureusom i Vankomicin rezistentnim Stafilococcus aureusom, koji u Nemačkoj do sada nije dokazan. U najavi je i problem sa Linezolid rezistentnim Stafilococcus aureus, koji u Španiji izolovan 2010. godine.

Na osnovu 4 klase antibiotika, gde pripadaju acil-aminopenicilini (Piperacilin tazobaktam), Cefalosporini III i IV generacije (Cefotaksim), Karbapenemi (Meropenem, Imipenem), Fluorohinoloni (Ciprofloksacin), odredjuje se stepen rezistencije mikroorganizama na antibiotike i odredjuje nacin izolacije pacijenta. Gram – mikroorganizmi koji su na tri, od četiri klase antibiotika rezistentni, zahtevaju izolaciju samo u ICU, dok na odeljenjima nije neophodna izolacija. Dok rezistencija na sve četiri grupe zahteva kompletnu izolaciju, nezavisno gde leže pacijenti, opšta odeljenja ili ICU.

Druga velika grupa multirezistentnih mikroor-

ganizama su ESBL (extended spectrum beta lactames). Enterobacteriae (Klebsiela (udeo u 15% infekcija), E. Coli (udeo u 16% infekcija), Proteus sa beta lactamas-om rezistentom na antibiotike. Povećavaju mortalitet za 3-4puta. Mehanizam rezistencije je horizontalnim prenošenjem funkcionalnih mutacija, preko plazmida. Tipičan primer rezistencije ovih bakterija kroz nekritično davanje, cefalosporina treće generacije (Cefotaksima, Ceftazidima...), peroralnim putem. Još uvek su osetljive ove bakterije na Karbapeneme. Riziko faktori za infekcije ovim bakterijama su strotna grupa pacijenata preko 70 godina, česti boravci u bolnici, predhodna terapija betalaktamskim antibioci-ima ili fluorohinoloni-ima. Lečenje je moguće Meropenemom ili Tigeciklinom ili Fosfomicinom, dok cefalosporini ne deluju kod infekcije ovom grupom bakterija.

Budućnost može biti neizvesna, zbog mogućeg razvoja Karbapenem rezistentne enterobakteriae, koje za sada su u Nemačkoj svega 2%-3%, ali su u mnogo većem procentu u nerazvijenim zemljama i SAD. Mortalitet kod ovih infekcija je oko 50%. Momentalne terpijske opcije, za lečenje ove infekcije je kombinacija Kolistina sa Tigeciklinom.

Sledeća velika grupa rezistentnih bakterija su Vankomicin rezistentne Enterococcae, fiziološka flora u debelom crevu, G+, (Enterococcus faecalis i Enterococcus faecium).

Lečenje se obavlja kod infekcije E.faecalis-om, Ampicilinom. U slučaju infekcije E.faecium-om, lečenje se obavlja Vankomicinom ili Tigeciklinom ili Linezolidom. Prirodna rezistencija kod ovih bakterija postoji protiv cefalosporina i fluorohinolona i to je tzv. RUPA U DEJSTVU NA ENTEROKOKE.

Vankomicin rezistente enterokoke infekcije, su zastupljene sa oko 15%, zbog sve češćeg, nekritičnog, korišćenja cefalosporina u fluorohinolona. Ovaj tip bakterija izazivaju peritonitis, endokarditis, infekcije rana, urinarne infekcije, infekcije CVK, abitno je naglasiti da Enterokoke nikad nisu uzročnici pneumonija, te svako njihovo izolovanje iz ove regije (bronhijalni lavat) je sekundarna kontaminacija (kolonizacija).

Multirezistentni Pseudomonas aeruginosa, gram negativna bakterija. Problem predstavljaju već 20% rezistentnih sojeva protiv Piperacili –sulbaktama u Nemačkoj i jedan deo rezistentan na Karbapeneme. Lek izbora za lečenje infekcije multirezistentnog Pseudomonas aeruginose je Amikacin ili Kolistin. Multirezistentan Acinetobacter baumani (AB) je gram negativna bakterija, izazivač je pneumonija, infekcije rana, sepsa, urinarnih infekcija, meningitisa, sepsa, a

lečenje se sprovodi Kolistinom, kao i kombinacija sa Tigerciklinom ili Meropenemom.

Infekcija Clostridim difficilae(CD), kod drugog ili trećeg recidiva infekcije se sprovodi, pored Metronidazola terapija Vankomicinom, a od novih medikamenta moramo spomenuti Fidaksomicin (nere-sorptilni makrociklin, deluje lokalno), a kao novina je i primena humanog monoklonskog antitela, Bezlotuxomab(Zinplava), deluje protiv toksina B i neu-tralizuje ga(još uvek nema odobrenje za široku pri-menu). Savremeni pristup u rešavanju infekcije CD je transplantacija stolice.

Broj nozokomijalnih infekcija u Nemačkoj, na godišnjem nivou je oko 500 000 slučajeva, zbog multi-rezistencije na antibiotike, dok na nivou Evrope oko 25000 smrtnih slučajeva izazvanih multirezistentnim bakterijama. Statistika koja zabrinjava je povećana potrošnja antibiotika, pre svega u veterini, gde se oko 1700 tona godišnje antibiotika primeni na životinjama i Nemačkoj, za razliku od humane medicine gde se “samo“ 40 tona antibiotika potroši.

Dosta je primera neracionalnosti u primeni anti-biotika u svakodnevnoj praksi i posledično porasta rezistencije na antibiotskuu terapiju.

Broj jedan po upotrebi su cefalosporini u humanoj medicini (svaki drugi pacijent na ICU u Nemačkoj dobije bar jedan cephalosporin). Greške u dezinfekciji ruku, sve veći broj invazivnih metoda, izol-acija pacijenta, loša izolacija mikroba po bolnicima i opštoj populaciji, dužina trajanja i prekidanje davanja određenih antibiotika, (po antibiogramu), pogrešno je lečiti pacijente koji imaju samo kolonizaciju mikroor-ganizmom, bez znakova infekcije. Pogrešna je upotreba antibiotika kod hiperpireksije, bez znakova infekcije (antibiotik nije antipireksični lek za pacijenta, niti je sedativ za lekara, koji ga propisuje). Povećane vred-nosti CRP, ne znači odmah primenu antibiotika. Blaže forme divertikultisa ili nekomplikovani appendicitis, ne zahteva primenu antibiotika u profilaktičke ili terapeut-ske svrhe.

NPR. Pneumonija izazvana Pneumococcusom, je mnogo efektivnije izlečiva (do 100 puta), Penicilinom G , od primene Piperacilin tazobaktam ili Meropenem-a. Na kraju prve decade dvadest prvog veka dolazi do pojave panrezistentnih mikrorganizama na sve do sada ispitane antibiotike, kako u humanoj , tako i u veteri-narsrkoj medicini. Ovo nas navodi na ozbiljno razmišljanje, da se era antibiotika , može katastrofalno da zvrši. Rešenje može da se traži povratkom na prean-tibiotsku eru ili stvarnjem novih sintetskih superantibi-

otika, da bi se dobila borba sa infekcijama. Proučavnjem bolnica , kao specifičnih ekoloških niša i veterinarskih farmi i primenom antibiotika na farmama (2 do 5 dnevno,tokom života jedne jedinke) 2013. Godine objedinjene su liste antibiotika i objava kritičnih antibiotika(oni koji nemaju alternativu ,kada su neo-phodni) za upotrebu u humanoj medicine i veterinar-skoj medicini. Pokazno je da panrezistentni sojevi mikroorganizama, pokazuju svoj zoonotski potencijal, što dodatno tera na oprez i mudru upotrebu antibiotika.

Osnovne mere za borbu protiv rezistencije na antibiotike :

1. Racionalna primena antibiotika:

*Klinički nalaz, mikrobiloška izolacija, (izazivač infekci-je), izbor pravog antibiotika (glavni put izlučivanja antibiotika, primena u trudnoći i laktaciji), kombinacija antibiotika, režim doziranja, način primene, trajanje lečenja, promena započetog lečenja (posle 48 do 72 h) u zavisnosti od kliničkog efekta na stanje bolesnika i antibiograma.

2. Poštovanje koncepta rezervnih antibiotika;

3. Primena antibiotika uskog spektra dejstva;

4. Davanje optimalnih doza i kontrola režima doziranja;

5. Preventivne mere protiv infekcija (higijena, vakci-nacija itd.);

6. Edukacija o opasnost (samoprimerena antibiotika, neracionalna primena u agroekonomiji);

7. Razvoj novih antimikrobnih lekova.

Po ovih sedam tačaka, lekar treba da pravi najra-cionalniji izbor i algoritam terapije antibioticima.

Umesto zaključka, možemo se rukovoditi sledećim anagramom u budućoj antibiotskoj terapiji (MIND ME): M- Mikrobiologija treba da rukovodi terapijom antibi-otikom, kada god je to moguće(B/IIa);

I- Indikacije za primenu antimikrobnih lekova, treba da budu zasnovane na dokazima;

N-Primenjuju se antibiotik sa najužim spektrom;

D-Doziranje treba prilagoditi, tipu i mestu infekcije ;

M-Trajanje primene antibiotika, treba da bude, što kraće (B/IIb) ;

E-U najvećem broju sličajeva, primenjuje se monoter-pija (B/IIb).

Najnoviji termin oko adekvatne primene antibi-otika u medicini je upravljanje antibioticima (antimicro-bial stewardship), što podrazumeva :

Optimilani izbor antibiotika;

Optimalnu dozu izabranog antibiotika;

Optimalno trajanje primene antibiotika.

Cilj je, postići najbolji klinički ishod u prevenciji i lečenju

infekcija, uz minimalnu toksičnost po pacijenta, mini-malnu rezistenciju, a sve po prihvatljivoj ceni.

Za i protiv oralne ili parenteralne primene anti-biotika, je dilema koja je odredjena vrstom antibiotika, pacijentom, tipom bakterije i naravno farmakoe-konomijom.

Oralna primena je mnogo jeftinija do 3-5 puta, ali postoje ograničenja kada:

1. Pacijent ima poremećaj svesti ili gutanja;

2. Postoji problem sa resorpcijom leka iz GIT a;

3. Ne postoji oralni oblik leka ;

4. Oralnom primenom, nije moguće postići adekvatnu koncentraciju leka u tkivima ;

5. Priroda zahteva urgentno lečenje ;

6. Adherenca bolesnika je loša, po prethodnoj proceni.

Načini primene antibiotske terapije:

Group	Example	p/o	Spectrum
CARBAPENEMES			
	Imipenem/Cilastatin Meropenem Ertpenem Doripenem	p p p p	Broad spectrum (gram-positive and gram negative pathogens incl. anaerobics
GLYCOPEPTIDES			
	Vancomycin Teicoplanin	P p	-effective against Streptococci incl. Enterococci -effective against staphylococci incl. MRSA
FLUORCHINOLONES			
Group 1	Norfloxacin	o	-indication: mainly UTI - effective against gram-negative bacteria
Group 2	Ofloxacin Ciprofloxacin	p/o p/o	- partly systemic application, many indications -more effective than group 1 against gram-negative pathogens, partly effective against Pseudomonas Limited efficiency against Pneumococci, Staphylococci and atypical Pneumonia (Chlamidia, Mycoplasma,Legionella)
Group 3	Levoflaxacin	p/o	-very effective against gram-negative and gram-positive pathogens incl. Pneumococci,Staphylococci, Streptococci -very effective against atypical Pneumonia (Chlamidia, Mycoplasma,Legionella)
Group 4	Moxifloxacin	o	Similar antibacterial spectrum as group 3, but impoved effectiveness against anaerobics
MACROLIDES			
Older Macrolides	Erytromycin	o	-effective against atypical Pneumonia (Chlamidia, Mycoplasma,Legionella) -effective against Streptococci incl.Pneumococci -no sufficient efficiency against Haemophilus influenzae
Newer Macrolides	Azithromycin Clarithromycin Roxithromycin Telithromycin	o o o o	-spectrum is similar to the one of older Macrolides, but improved efficiency against Haemophilus influanzae -Telithromycin is also efficient against Erythromycin-resistant Pneumococci
AMINOGLYCOSIDES			
	Amikacin	p	-effective against Enterobacteria

MACROLIDES			
Older Macrolides	Erythromycin	o	-effective against atypical Pneumonia (Chlamidia, Mycoplasma, Legionella) -effective against Streptococci incl. Pneumococci -no sufficient efficiency against Haemophilus influenzae
Newer Macrolides	Azithromycin Clarithromycin Roxithromycin Telithromycin	o o o o	-spectrum is similar to the one of older Macrolides, but improved efficiency against Haemophilus influenzae -Telithromycin is also efficient against Erythromycin-resistant Pneumococci
AMINOGLYCOSIDES			
	Amikacin Gentamicin Tobramycin	p p p	-effective against Enterobacteria -effective against Pseudomonas (particularly Tobramycin)
TETRACYCLINES			
	Doxycycline	p/o	-effective against atypical Pneumonia (Chlamidia, Mycoplasma, Legionella), increasing resistance in Pneumococci
TRIMETHOPRIM			
Trimethoprim With or without Sulfonamide	Trimethoprim is as effective as Co-trimoxazol (the latter may cause side effects due to the Sulfonamide)	o	-effective against various gram-positive and gram-negative bacteria -effective in purulent bronchitis, traveler's diarrhoea, Pneumocystis jiroveci. Resistant in some UTIs
Group	Example	p/o	Spectrum
PENICILLINS			
Penicillins			
	Benzylpenicillin (=Penicillin G) Phenoxymethyl-Penicillin	P o	Effective against Streptococci incl. Pneumococci
Aminopenicillins	Aminoxicillin Ampicillin	o p/o	Penicillin-spectrum -effective against Enterococci and some gram-negative non-Betalactamase producing pathogens -not effective against Staphylococci and anaerobic Betalactamase producing pathogens
Aminopenicillins/ Betalactamase-inhibitors	Amoxillin/Clavulonate acid Ampicillin/Sulbactam	p/o p/o	Penicillin-spectrum -effective against Enterococci and some gram-negative non-Betalactamase producing pathogens
Acylaminopenicillins	Aziocillin Meziocillin Piperacillin	p p p	-effective against gram-positive pathogens incl. Enterococci -not effective against Betalactamase producing Staphylococci -effective against gram-negative non-Betalactamase producing pathogens -varying efficiency against Pseudomonas
Acylaminopenicillins / Betalactamase-inhibitors	Piperacillin /Tazobactam Piperacillin/Sulbactam	p p	-effective against gram-positive pathogens incl. Enterococci -effective against some gram-negative Betalactamase-producing pathogens -effective against Pseudomonas

Isoxazolylpenicillins			
	Dicloxacillin Flucloxacillin Oxacillin	o p/o p/o	Effective against gram-positive Betalactamase producing pathogens (Staphylococci-Penicillins)
CEPHALOSPORINS			
Group 1	Cefazolin Cefalexin Cefadroxil Cefaclor	p o o o	-effective against gram-positive and some gram-negative bacteria -stable against Penicillase from Staphylococci -unstable against Betalactamase from gram-negative bacteria
Group 2	Cefuroxime	p/o	-highly effective against gram-positive and gram-negative bacteria -stable against Penicillase from Staphylococci and most types of Betalactamase from gram-negative bacteria
Group 3a	Cefotaxime Ceftriaxone Ceftibuten Cefixime	p/o p o o	-significantly more effective than group 1 and 2 against gram-negative bacteria -stable against many types of Betalactamase of gram-negative bacteria -less effective against some gram-positive bacteria -not effective against Enterococci, slightly effective against Staphylococci
Group 3b	Ceftazidime Cefepime	P p	Same spectrum as Cephalosporins group 3a, additionally effective against Pseudomonas

P-parenteralna primena; O- per os.

Putevi izlučivanja antibiotika su vrlo bitni kako zbog pridruženih bolesti pacijenta, tako i zbog problema, toksičnosti izlučenih antibiotika u spoljašnju sredinu (problem sa fluorohinolonom).

putem bubrega, doze ciprofloksacina, gatfloksacina se moraju umereno modifikovati kod bolesnika sa insuficijencijom bubrega: trovloksacin se u potpunosti izlučuje putem jetre: oko 50 % moksifloksacina se metabolize u jetri, pa modifikacija doze nije potrebna

Tabela 4. Glavni putevi izlučivanja antibiotika

Antibiotici koji se primarno izlučuju putem jetre*	Antibiotici koji se primarno izlučuju putem bubrega
- Cefoperazon - Doksicilin - Eritromicin - Hloramfenikol - Klindamicin - Metronidazol - Nafcilin - Rifampicin - Sulfametoksazol	- Aminoglikozidni antibiotici - Aztreonam - Cefalosporini, izuzev cefoperazona - Fluorohinoloni** - Imipenem - Penicilin i njegovi derivati - Tetraciklini - Trimetoprim - Vankomicin

* Kod bolesnika sa insuficijencijom bubrega, obično nije potrebna modifikacija doza

** Fluorohinoloni se izlučuju putem bubrega: stepen izlučivanja zavisi od pojedinačnog, tj. specifičnog leka: levofloksacin i ofloksacin se izlučuju u potpunosti

kod bolesnika sa insuficijencijom bubrega.

Primena svih lekova u trudnoći i laktaciji treba da bude strogo indikovana i proverena, a njihova bezbednost klinički dokazana kroz EBM (evidence base medicine).

Tabela 5. Antibiotici i trudnoća

Antibiotici bezbedni za primenu u trudnoci	Antibiotici koje treba oprezno primenjivati kod trudnica	Antibiotici kontraindikovani za primenu u trudnoci
- Aztreonam, verovatno - Eritromicin sukcinat - Cefalosporini - Penicilini, sa mogucim izuzetkom tikarcilina	- Aminoglikozidi - Imipenem-cilastatin - Klindamicin - Nitrofurantoin - Trimetoprim - Vankomicin	- Eritromicin u obliku estolata - Flurohinolini - Hloramfenikol - Metronidazol: poseduje karcinogeni potencijal - Sulfonamidi u poslednjem trimestru trudnoce - Tikarcilin:teratogen je kod glodara - Trimetoprim+sulfametoksazol

Napomene: Uvek, kada je moguće, trudnice treba da ga izbegavaju primenu svih lekova zbog moguće fetalne toksičnosti.

Tabela 6. Baktericidni i bakteriostatski antibiotici

- Podaci o izlucivanju antibiotika majcinim mlekom su jos uvek ograniceni - Zenekoje doje treba da izbegavaju, ako je moguće, primenu svih lekova - Sledeci antibiotici su kontraindikovani za primenu kod dojilja - Fluorohinoloni - Hlorfenikol - Metronidazol, verovatno - Sulfonamidi - Tetraciklini

Za antibiotike i njihovu primenu je bitno da poznajemo i neželjena dejstva zbog kliničke efikasnosti i bezbedne primene. To su štetni i nenamerni odgovori na primenjeni lek u uobičajnim dozama kod ljudi, u cilju profilakse, dijagnoze i lečenja. Zato je predviđanje, izbegavanje, prepoznavanje i njihovo lečenje vrlo bitno u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Postoji više tipova neželjenih dejstava antibiotika, po definiciji SZO. Smatra se da 5-25% pacijenata lečenih antibioticima ima neželjena dejstva, a 1 pacijent na 1000 lečenih ima ozbiljna neželjena dejstva. Tako, proliv izazvan Clostrydium dificile, ispoljava kod 500 000 pacijenata, od kojih 29300 umire svake godine u SAD. Izvodi se zaključak da ne postoji lek, uključujući i antibiotik, bez neželjinih dejstava. Penicilini zahtevaju posebnu pažnju, jer alergijske reakcije se javljaju kod 1% do 10 % pacijenata, a fatalni ishod kod 0,002% pacijenata. Anafilaktički šok usled primene penicilina se javlja kod 0,05% pacijenata. Želim da napomenem da rizik od unakrsne senzibilizacije sa cefolosporinima, kod alergija na penicillin iznosi oko 1%. Naravno da postoji čitava paleta alergijskih reakcija i neželjenih dejstava, ali bitno

je da zapamtimo da kod oko 40% pacijenta na kućnom lečenju, mogu biti izražena neželjena dejstva na primenjeni antibiotik. Oko 5% njih, mora biti hospitalizovano.

Najčešća neželjena dejstva kod odraslih su mučnina, somnolencija, proliv, povraćanje, ospa po koži, aritmije, svrab po koži, hiperkalijemija medikamentozna groznica.

Možemo da rezimiramo, da antibiotici, koji nisu u klasičnom smisli lekovi, jer deluju na mikroorganizme, imaju prihvatljiv profil neželjeih dejstava.

U svojoj svakodnevnoj eksploataciji antibiotici imaju i interakciju. Interakcija može ići po tipu antagonizma, sinergizma i ideosinkrazije. Ispoljavanja interakcija zavise od bolesnika, leka i lekara.

Ovim dosadašnjim prikazom, od daleke istorije do danas, možemo da zaključimo, da mit o antibioticima i treba da živi, ali ako želimo da oni zadrže svoju potentnost, moramo biti pametni, racionalni u primeni, nesebični u deljenju saznanja, istrajni u sticanju novih znanja i otkrivanju novih horizonata u lekarskoj praksi. Da sve ovo ima smisla, pokazuje činjenica da se u Srbiji tokom ove godine smanjilo propisivanje antibiotika za 37%, u odnosu na prošlu godinu, a prošla godina je završena sa 7% manje propisanih antibiotika u odnosu na prethodnu godinu.Pre samo četiri godine smo bili na prvom mestu u Evropi, po broju propisanih antibiotika (na 1500 poseta lekaru, propisano 1000 antibiotika).

LITERATURA:

1. Čovek -JednaVelikaHodajućaBakterija, 25.04.2017.,www.solidarnost.rs/nauka/NemanjaStojanović
2. www.medical-dictionary.thefreedictionary.com /infection
3. Parker, Alfred, Brunton, Goodman,Louis Sanford; Lazo,JohnS,Gilman 2006. Goodman &Gilamns The Pharmacological Basis of Terapeutics XI EditionNewYork, McGrew-Hill.
4. Goodman, Louis S; Gilman Alfred (1941.).The Pharmacological Basis of Therapeutics, New York.
5. Ursula Theuretzbacher: Mikrobiologieim-klinischenAltag.

ErregerDiagnostikTherapie, II Edition.1999. Stuttgard.)

6. Tomislav Kažić, FARMAKOLOGIJA, VI EDITION)

7. Internal medicine volII, GerdHerold, II edition, 366-368.)

8. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, RACIONALNA UPOTREBA ANTIBIOTIKA 2018. Republika Srbija MINISTARSTVO ZDRAVLJA.

9. Herold, Internistische Intensivmedizin, 7.Auflage,

Miltiresitente Keime, p. 971-987

10. RACIONALNA ANTIBAKTERIJSKATERAPIJA, PROF.DR DRAGAN MILOVANOVIĆ, Farmakologija i toksikologija Medicinski fakultet u Kragujevcu 2017.

11. MOLEKULARNI MEHANIZMI REZISTENCIJE BAKTERIJA NA ANTIBIOTIKE, Prof.Dr Ljubiša Topisirović 2015.

Dr Dejan Veličković, spec. urgentne medicine, Opšta bolnica Pirotdr Dejan Veličković, spec. urgentne medicine, Opšta bolnica Pirotmob: 064 333 84 80, e-mail: dejan.velickovic73@gmail.com



ANTIBIOTICI U STOMATOLOGIJI I ORALNOJ HIRURGIJI – INDIKACIJE I PRIMENA

Predrag Ćirić¹, Marko Jeremić²

1. Privatna stomatološka ordinacija Dr Bora, Pirot

2. Služba za stomatološku zdravstvenu zaštitu, Dom zdravlja Jagodina

SAŽETAK: Uvođenje antibiotika u terapiju predstavlja jedno od najznačajnijih dostignuća u medicini. Značaj antibiotske terapije i u profilaktičkom i u terapijskom smislu je veliki, čak i kada se uzmu u obzir mogući neželjeni efekti na organizam domaćina. Osnovni princip njihove primene jeste kontrola i eliminacija infekcije, kao i profilaktička upotreba kod pacijenata rizika. Lečenje antibioticima treba da predstavlja samo dopunsku terapiju, uz lokalne mere, koje moraju biti osnovni princip lečenja. Da bi se sprečila zloupotreba antibiotske terapije neophodno je poznavati indikacije i kontraindikacije za njihovu upotrebu, odgovarajuću dozu i razmak između uzimanja, moguće alergijske i toksične reakcije, svest o mogućem razvoju superinfekcija i rezistentnih sojeva mikroorganizama.

Ključne reči: stomatologija, infekcija, antibiotici, zloupotreba

SUMMARY: The introduction of antibiotics into therapy is one of the most significant advances in medicine. The importance of antibiotic therapy in both prophylactic and therapeutic terms is great, even when the possible side effects on the host organism are considered. The basic principle of their application is the control and elimination of infection, as well as prophylactic use in patients at risk. Antibiotic treatment should only be supplementary therapy, with local measures, which must be the basic principle of treatment. In order to prevent the abuse of antibiotic therapy, it is necessary to know the indications and contraindications for their use, the appropriate

priate dose and the interval between administration, possible allergic and toxic reactions, awareness of the possible development of superinfections and resistant strains of microorganisms.

Key words: dentistry, infection, antibiotics, abuse

UVOD

Uvođenje antibiotika u terapiju predstavlja jedno od najznačajnijih dostignuća u medicini. Iako prva ideja o antibioticima potiče s kraja 19. veka, tek 1942. godine je prvi put u humanoj medicini primenjen antibiotik penicilin. Cefalosporini su otkriveni 1948. godine, a 1959. izolovana je 6-amniopenicilanska kiselina, koja je postala polazna supstanca za sintezu brojnih penicilinskih polusintetskih antibiotika. Primjena ovih lekova izmenila je tok bolesti i prognozu mnogih infektivnih oboljenja. Smatra se da su antibiotici, zajedno sa vakcinacijom doveli do iskorenjivanja mnogih bolesti u razvijenom svetu. (1)

Značaj antibiotske terapije i u profilaktičkom i u terapijskom smislu je veliki, čak i kada se uzmu u obzir mogući neželjeni efekti na organizam domaćina. (2).

CILJ I METOD

Antibiotici spadaju u grupu lekova koji se po učestalosti svoje primene u stomatološkoj praksi nalaze odmah iza analgetika i anestetika. Osnovni princip njihove primene jeste kontrola i eliminacija infekcije, kao i profilaktička upotreba kod pacijenata rizika. Uprkos neprocenljivom značaju koji primena antibiotika ima u kontroli i sanaciji infekcija poreklom

iz usne duplje, ona se ne sme smatrati dovoljnom, tj. konačnom, kao ni rutin-skom metodom lečenja.

Lečenje antibioticima treba da predstavlja samo dopunsku terapiju, uz lokalne mere, koje moraju biti osnovni princip lečenja. Razlika između opštemedicinskih i stomatoloških indikacija za upotrebu Ab je što se većina stomatoloških oboljenja može rešiti uklanjanjem uzroka moguće infekcije, tj. lokalnom terapijom. (3)

U stomatološkom zbrinjavanju infekcija prvo se primenjuju lokalne mere kao osnovni princip lečenja, i to: drenaža infekcije zuba kroz zubni kanal; drenaža infekcije kroz zubnu čašicu – alveolu kada se ekstrahira zub koji je uzročnik infekcije. Nekada infekcija nađe svoj put kroz kanal zuba do mekih tkiva, pa se javlja otok različitog kvaliteta (mekan ili tvrd), praćen lokalnim crvenilom, a nekada pacijent ima i povišenu temperaturu. Tada stomatolog pribegava inciziji (hirurškom otvaranju apscesa intraoralno ili ekstraoralno). Nekada su i same lokalne mere dovoljne za zaustavljanje i efikasnu kontrolu daljeg razvoja infekcije.

Većina pacijenata se stomatologu obraća zbog bola usled nekog zapaljenskog procesa u pulpi ili parodontalnom tkivu. Najveći broj takvih slučajeva se rešava lokalnom terapijom, bez sistemske upotrebe Ab. (pulpitis, alveolitis, lokalizovani parodontitis)

Antibiotska terapija se ordinira u sledećim slučajevima:

1. dentogene infekcije sa težom lokalnom i opštom kliničkom slikom, praćene poremećajem opšteg zdravstvenog stanja pacijenta, povišenom telesnom temperaturom, i kada je prisutna i upala regionalnih limfnih žlezda;

2. kada se dijagnostikuje veoma brz tok bolesti, pa preči realna opasnost od širenja infekcije iz oralne duplje u susedne prostore.

3. kod posebno osetljive grupe pacijenata na infekcije, tj. kod imunokompromitovanih pacijenata;

4. kod upale viličnih kostiju – osteomijelitisa, kao i kod akutne upale sinusa.

5. kod infekcija srednje trećine lica i ponekad veoma opasne upale poda usne duplje (angina Ludowici). (4)

Ovakav plan terapije dentogenih infekcija sa primenom ciljanih antibiotika sveo je na minimum ozbiljne komplikacije koje su se u prošlosti često javljale, kao što je tromboza kavernoznog sinusa (septična tromboza obično uzrokovana bakterijskim sinuzitisom), koja danas u savremenoj stomatološkoj praksi predstavlja pravu retkost.

REZULTAT

Antibiotska terapija koja se primenjuje u stomatologiji može biti:

1. empirijska, bez dokazanog uzročnika, lek se bira s pretpostavkom da će delovati

Situacije koje zahtevaju upotrebu antibiotske terapije na empirijskoj bazi su malobrojne i ograničene, i podrazumevaju oralne infekcije praćene opštim znacima infekcije, limfadenitisom, trizmusom. Idealno je da antibiotska terapija bude ciljana, što podrazumeva identifikaciju mikroorganizama i antibiogram, kako bi se primenio medikament ciljanog spektra dejstva.

Najčešće upotrebljavani antibiotik (Ab) u stomatološkoj praksi je penicilin, i smatra se zlatnim standardom u terapiji infekcija dentalnog porekla (5). Penicilin ima uzak, ali odgovarajući spektar dejstva koji obuhvata *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Treponema*, *Actinomyces*, *Fusobacterium* spp., oralne anaerobe. Takođe karakteriše ga mala ili nikakva toksičnost kod nealergičnih pacijenata. Kombinacijom amoksicilina i klavulonske kiseline, obuhvaćen je širi antimikrobni spektar koji podrazumeva i mikroorganizme iz roda *Klebsiella* i anaerobe. Kod pacijenata osetljivih na penicilin kao lek izbora ordinira se klindamicin, koji prvenstveno deluje na anaerobe, ali i većinu aerobnih uzročnika dentogenih infekcija – streptokoke grupe A, većinu sojeva stafilokoka, čak i one rezistentne na penicilin. Tetraciklini su indikovani u slučaju juvenilnog periodontitisa, i nakon traumatske ekstrakcije zuba zbog dobre mogućnosti prodiranja u koštano tkivo alveolarnog grebena (6). Dužina trajanja terapije bi trebalo da bude uvek ista i u skladu sa savremenim smernicama i pravilima dobre kliničke prakse. Istraživanja u drugim delovima sveta su pokazala da dužina trajanja antibiotske terapije u Kanadi iznosi 6, 9 dana, a u Severnoj Americi 7, 6 dana (7,). Oralne lezije koje uvek zahtevaju primenu antibiotske terapije su parodontalni absces, akutni ulceronekrozni gingivitis i perikoronitis (8). Antimikrobni agensi iz grupe penicilina se najčešće prepisuju empirijski u početnoj fazi upale (9). Kod nekomplikovanih dentogenih infekcija najčešće su u upotrebi polusintetski penicilini (amniopenicilini) – ampicilin i amoksicilin.

2. profilaktička – kod nekih sistemskih oboljenja, gde bi rad u usnoj duplji doveo do mogućih komplikacija na udaljenim organima i tkivima; Posebna grupa bolesnika kod kojih je veoma važna primena antibiotika kao prevencija u stomatološkom zbrinjavanju komplikacija nakon stomatoloških i oralno-hirurških

intervencija jesu tzv. pacijenti rizika. U grupu pacijenata rizika spadaju pacijenti koji imaju: veštačke zaliske, ranije epizode endokarditisa, urođene srčane mane, stečene valvularne disfunkcije, prolaps mitralnih zalista, aorto-koronarni bajpas itd.Profi laktička primena antibiotika podrazumeva sprečavanje nastanka subakutnog bakterijskog endokarditisa kod pacijenata rizika nakon stomatološke intervencije. Kada se tokom neke stomatološke intervencije otvaraju krvni sudovi, nastaje prolazna bakterijemija koja traje oko 10 minuta. Na ovaj način mikroorganizmi normalne oralne flore kroz široko otvorena vrata krvnih sudova dospevaju u opštu cirkulaciju i ako je endokard prethodno oštećen, mogu izazvati subakutni bakterijski endokarditis. (10). Takvim pacijentima stomatolog savetuje uzimanje propisanog antibiotika pre svih stomatoloških intervencija gde može doći do krvarenja, kao što su vađenje zuba i druge oralnohirurške intervencije, parodontalnohirurške intervencije, uklanjanje zubnog kamenca, preparacija zuba za krunice, endodontske intervencije, davanje anestezije, postavljanje ortodontskih prstenova, profi laktičko čišćenje zuba ili implantata.

3. terapijska – kao nastavak lokalne terapije oboljenja mekih i tvrdih tkiva usne duplje, kada lokalna terapija ne daje odgovarajuće rezultate u određenom vremenskom periodu (11).

Terapijska antibiotska terapija je indikovana u sledećim slučajevima: kada postoje sistemske manifestacije dentogene infekcije kao što su loše opšte stanje pacijenta, povišena telesna temperatura, regionalni limfadenitis i širenje infekcije u okolna tkiva i meka tkiva prostora glave i vrata.

Pogrešni pristup ordiniranja antibiotika određen broj dana i posle nestanka simptoma akutne infekcije može dovesti do nastanka rezistentnih sojeva, uništenja normalne flore koja nije u stanju da se biološkim mehanizmima izbori sa kolonizacijom štetnih MO. Indikacije za upotrebu u dečjoj stomatologiji preporučene od strane Američke akademije za dečju stomatologiju: (AAPD) (12)

1.kod povreda u usnoj duplji Ab se upotrebljavaju samo u slučaju povećanog rizika od bakterijske kontaminacije , kod laceracija u usnoj duplji, komplikovanih preloma krunice, luksacija zuba, obimnih gingivektomija

2. pulpitisi, apikalni parodontitisi. Ako se pacijent javi sa simptomima akutnog pulpitisa ili parodontitisa, a postojeći otok je lokalizovan Ab terapija nije indikovana

3. prisutan otok porekla zuba na licu zahteva

upotrebu odgovarajuće Ab terapije, a terapija se ordinira uporedo sa lokalnom terapijom , ili u zavisnosti ood simptoma se Ab ordiniraju nekoliko dana pre intervencije, da bi se širenje infekcije lokalizovalo.

4. kod avulzija zuba, Ab se preporučuje u tretiranju samog zuba, a da li je potrebna i sistemska upotreba je nedovoljno definisano u literaturi

5. parodontalna oboljenja kod dece, udružena sa sistemskim bolestima, kao što je neutropenija, Papillon LeFevre sindrom zahtevaju upotrebu Ab

WPedijatrijskim pacijentima se generalno daju manje doze Ab u odnosu na odrasle.Obično se doze preračunavaju na osnovu telesne težine, telesne površine i uzrasta. B (tabela 1)

Tabela 1.

Na osnovu telesne težine , Clark - ova formula	$\frac{\text{Dečja doza težina(kg)}}{70} \times \text{doza za odrasle}$
Na osnovu telesne površine	$\frac{\text{Površina tela (m }^2\text{)}}{1.7} \times \text{doza za odrasle}$
Na osnovu uzrasta , Young - ova formula	$\frac{\text{Uzrast deteta broj godina}}{12} \times \text{doza za odrasle}$

Tabela 2.

Pacijenti koji nisu alergični na penicilin	
Prvi izbor u lečenju (dentogena infekcija u prva tri dana)	
Amoksicilin	Amoksicilin 20 – 50 mg /kg dnevno - 3 doze na 8 sati
Nema poboljšanja posle 24 h	
Amoksiklav	25 – 45 mg/kg dnevno – 2 doze na 12 h
Alergija na penicilin	
Klaritromicin Klindamicin	7,5 – 15 mg/kg dnevno - 2 doze na 12h, 10 – 30 mg /kg dnevno – 4 doze na 6 -h
Anaerobne infekcije	
Metronidazol	40 mg / kg dnevno – 4 doze na 6 h

Tabela 3.

Pacijenti koji nisu alergični na penicilin	
Amoksicilin	Uobičajena doza za odrasle: 250mg tri puta dnevno, ili veća doza (do 500mg), tri puta dnevno za teže infekcije.
Terapija visokim dozama maksimalna preporučena doza za odrasle 6g dnevno u podeljenim dozama,	
Amoksiklav	2x 500mg + 125mg 3 puta dnevno po jedna tableta, ili kod težih infekcija amoksiklav 875mg + 125mg 2-3 puta dnevno po jedna tableta.
Alergija na penicilin	
Klaritromicin Klindamicin	600mg 3 puta dnevno po jedna tableta
Anaerobne infekcije	
Metronidazol (orvagil)	400mg 3 puta dnevno po jedna tableta

DISKUSIJA

Antimikrobni lekovi su supstance koje sprečavaju razvoj patogenih bakterija i drugih mikroorganizama u organizmu čovjeka a da pri tom ne oštećuju sam organizam.Takav princip se naziva selektivna toksičnost i ispoljavao bi ga idealni antibiotik. Međutim, za mnoge antibiotike i sintetska antibakterijska srdestva se može reći da u terapijskim koncentracijama oštećuju izazivača bolesti, a da istovremeno prouzrokuju toksičnost koja je podnošljiva za domaćina, odnosno bolesnika. Pozitivni efekat antimikrobne terapije podrazumeva da antibiotik potpomogne imuni sistem domaćina da preuzme kontrolu i ukloni prisutnu infekciju. Pogrešni pristup ordiniranja antibiotika određen broj dana i posle nestanka simptoma akutne infekcije može dovesti do nastanka rezistentnih sojeva, uništenja normalne flore koja nije u stanju da se biološkim mehanizmima izbori sa kolonizacijom štetnih mikroorganizama.(12) Neracionalna upotreba antibiotske terapije predstavlja veliki problem za humanu populaciju, obzirom da su mogući negativni efekti direktno povezani sa prevelikom upotrebom (toksičnost, alergijske reakcije, superinfekcije sa rezistentnom florom, hromozomske mutacije kao posledica rezistencije, mogući transfer gena i ispoljavanje već postojećih rezistentnih gena u organizmu) (13). Cilj antibiotske terapije je upotreba najmanje količine odgovarajućeg Ab koji će imati najbolji efekat protiv nastale infekcije.

Prilikom primjene lekova potrebno je pridržavati se osnovnih principa antiifektivne terapije:

- da se primenjuju samo u određenim indikacijama tj. kad je u pitanju bakterijska infekcija. Banalne infekcije, koje su najčešće virusnog porijekla nisu indikacija za primjenu antibiotika

- doziranje – suviše male ili nedovoljne doze lijeka su bez dejstva, one ne koriste bolesniku, ali doprinose razvoju rezistentnih sojeva. Velike doze mogu da djeluju toksično na organizam.

- Trajanje terapije – od antibiotika se očekuje ne samo da otklone akutnu infekciju već i da spriječe recidive bolesti.

Smatra se da su osnovni razlozi neracionalne primene antibiotika u stomatologiji: propisivanje posle završetka stomatološke terapije kod sistemski zdravih pacijenata radi “prevencije infekcije”, propisivanje za lečenje hronične parodontopatije koja dobro reaguje na kauzalnu terapiju, primena kao analgetika u endonciji . (14)

ZAKLJUČAK

Upotreba lekova kao deo procesa zdravstvene zaštite zavisi od ponašanja, kako onih koji ih obezbeđuju i propisuju, tako i onih kojima su namenjeni, odnosno onih koji koriste lekove. Na taj proces veliki uticaj ima sistem zdravstvene zaštite, razvijenost zdravstvene službe, kulturni nivo i nivo zdravstvene svesti stanovništva.Propisivanje leka od strane doktora simbolizuje njegovu volju da pomogne pacijentu. Za pacijenta propisivanje leka simbolizuje interes doktora za njegovo stanje, dokazuje da je bio u pravu što se obratio za konsultaciju i opravdava njegovo poimanje bolesti. Da bi se sprečila zloupotreba antibiotske terapije neophodno je poznavati indikacije i kontraindikacije za njihovu upotrebu, odgovarajuću dozu i razmak između uzimanja, moguće alergijske i toksične reakcije, svest o mogućem razvoju superinfekcija i rezistentnih sojeva mikroorganizama. (15)

LITERATURA :

1. Fališevac J. Antimikrobna terapija Jugoslovenska medicinska naklada, Zagreb:1979
2., Salako N, Rotimi VO, Adib SM, Al-Mutawa S. Pattern of antibiotic prescription in the management of oral diseases among dentists in Kuwait. J Dent 2004;32:503–509
3.. Swift JQ, Gulden WS. Antibiotic therapy – managing odontogenicinfections.Dent Clin N Am 2002;46:623–633
4..Poveda Roda R, Bagan JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell PastorE. Antibiotic use in dental practice: a review. Med Oral Patol OralCir Bucal 2007;12(3):E186-E192
5. Epstein JB, Chong S, Le ND. A survey of antibiotic use in dentistry.J Am Dent Assoc. 2000;131(11):1600–1609.
6. Dar-Odeh NS, Abu-Hammad OA, Khraisat AS, El Maaytah MA,Shehabi A. An analysis of therapeutic, adult antibiotic prescriptions issuedby dental practitioners in Jordan. Chemotherapy. 2008;54(1):17–22.
7..Poveda Roda R, Bagan JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell PastorE. Antibiotic use in dental practice: a review. Med Oral Patol OralCir Bucal 2007;12(3):E186-E192
8.Costerton JW. Introduction to biofilm. Int J Antimicrob Agents 1999 ;11:217 – 221
9..Peterson L. Principles of management and prevention of odontogenic infections. In: Peterson L, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR, editors. Contempo–rary oral and maxillofacial surgery. 3rd ed. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc.; 1998.
10. Jaunay T, Sambrook P, Goss A. Antibiotic prescribing practices by South Australian general dental practitioners. Aust Dent J. 2000;45(3):179–186.

11. Macan D Primjena antimikrobnih lijekova u stomatologiji. Sonda 2003;5(8-9) dostupno na: <http://sonda.sfzg.hr/wp-content/uploads/2015/04/Macan-D.-%E2%80%93Primjena-antimikrobnih-lijekova-u-stomatologiji.pdf>

12. Roganović J .Rezistencija prema antibioticima I dečja stomatološka praksa, ima li razloga za brigu Udruženje dečijih i preventivnih stomatologa Srbije Stomatološki fakultet Beograd Prolećni simpozijum dečje stomatologije, 01. april 2017. Beograd, Zbornik radova, strana 16 – 17

13. A. Petrović D , Jeremić M, Vuković A, Putnik S. Upotreba

antibiotika u svakodnevnoj stomatološkoj praksi – pregled literature i preporuke Informator, Beograd, april 2018, br 5

14. Babu KL et al. Pediatric Liquid medicaments – Are they cariogenic? J Int Soc Prev Community Dent 2014; 4(2):108 - 112 en. J Pediatr Dent 2003;28:13-8

15. Petrović D, Jeremić M, Vuković A, Marković D. Upotreba antibiotika u svakodnevnoj stomatološkoj praksi – nedoumice i zloupotrebe III kongres dečje stomatologije, 3 – 4 novembar 2017 Beograd : Udruženje dečijih i preventivnih stomatologa Srbije, 2017 Zbornik radova OP st 62

dr Predrag Ćirić, specijalista oralne hirurgije, Privatna stomatološka ordinacija Dr Bora, Pirot



ANTIBIOTICI U STOMATOLOŠKOJ PRAKSI

Aleksandar V. Ćirić

SAŽETAK: Antibiotici su hemioterapijska sredstva koja se u medicini koriste u lečenju oboljenja uzrokovanih mikroorganizmima. Prapočeci antimikrobne terapije datiraju još iz 2500 godine. Vekovima na temelju empirijskih saznanja narodi su koristili mnoga lekovita sredstva i ekstrate pojedinih biljaka. Prvi napredak u hemioterapiji infektivnih oboljenja ostvaren je tek na početku 20. veka. Otkriće sulfonamida i penicilina značilo je novu veru u antimikrobnoj terapiji.

Bakterije su prisutne na svim površinama organizma. Njihova gustina je najveća u usnoj duplji. Usna duplja u normalnim uslovima sadrži brojnu i različit mikrobnu floru. Ovi mikroorganizmi su u stalnoj interakciji medjusobom i sa domaćinom. To im obezbeđuje opstanak u specifičnim uslovima usne duplje. Kada dodje do poremećaja ovakvog skladnog simbiotskog odnosa između organizma domaćina i mikroflora, nastaje oboljenje. Pronalazak antibiotika i njihova široka primena u terapiji niza infekcija pružila je lekarima mnoge mogućnosti.

Penicilini su i danas nakon skoro 50 godina neprekidne primene, ostali najznačajniji, najdelotvorniji i najmanje toksični od svih do sada istraženih antibiotika. U ovom radu pokušao sam da prikazem celokupnu materiju iz oblasti primene antibiotika u stomatološkoj praksi, njihov mehanizam i spektar optimalnog delovanja, neke štetne propratne pojave, njihova važnija farmakokinetička svojstva i neke osnovne racionalne antibiotske terapije. Nisam imao pretenzije da u tom pogledu budem potpun i savršen. Iznosio sam samo ono kao praktičar što smatram da je potrebno znati za praktičnu racionalnu antimikrobnu terapiju.

Ključne reči: Antibiotici, infekcija, bolesti rizika, stomatološka praksa.

SUMMARY: Antibiotics are chemotherapy agents used in medicine to treat diseases caused by microorganisms. The beginnings of antimicrobial therapy date back to 2500 years. For centuries, based on empirical knowledge, peoples have used many medicinal products and extracts of individual plants. The first advances in the chemotherapy of infectious diseases were made only at the beginning of the 20th century. The discovery of sulfonamide and penicillin meant a new faith in antimicrobial therapy.

Bacteria are present on all surfaces of the body. Their density is greatest in the oral cavity. Under normal conditions, the oral cavity contains numerous and different microbial flora. These microorganisms are in constant interaction with each other and with the host. This provides them with survival in specific oral cavity conditions. When such a harmonious symbiotic relationship between the host organism and the microflora occurs, the disease develops. The invention of antibiotics and their widespread use in the treatment of a range of infections has provided physicians with many opportunities.

After almost 50 years of continuous use, penicillins remain the most significant, effective and least toxic of all antibiotics studied so far. In this paper I have tried to present the whole substance in the field of antibiotic application in dental practice, their mechanism and spectrum of optimal action, some harmful side effects, their important pharmacokinetic properties and some basic rational antibiotic therapies. I had no pretensions to be complete and perfect in this respect. I have outlined only as a practitioner what I consider necessary to know for practical rational antimicrobial therapy.

Keywords: Antibiotics, infection, risk diseases, dental practice.

UVOD

Stomatološka služba Doma zdravlja u Pirotu postoji 70 godina i čini se da je deficitarna za jednu oblast koja se prožima kroz sve predmete, a odnosi se na oboljenja i stanja koja u sebi nose određeni rizik za siguran stomatološki tretman. Stomatološke intervencije mogu da imaju efekta na opšte zdravstveno stanje pacijenata i da prouzrokuju pogoršanje prethodnog prisutnog opšteg oboljenja, što sigurno remeti plan bolesnikovog stomatološkog zbrinjavanja.

U svakodnevnom zdravstvenom radu stomatologije vrlo često u prilici da pred sobom ima pacijenta koji boluje od nekog opšteg oboljenja. Da bi stomatološki rad bio potpuno bezbedan neophodno je pridržavati se određene procedure koja, pre svega, ima za cilj prevenciju mogućih rizičnih stanja.

KRATAK ISTORIJSKI OSVRT

Zapažanja da izvesna hemijska jedinjenja dobijena ili izlučena od živog organizma mogu, u izvesnim slučajevima, inhibirati ili potpuno onemogućiti životne procese drugih organizama, stara su koliko i nauka o mikroorganizmima. Naziv antibiotik prvi je upotrebio Vuillemon 1889. godine u svom radu: „ Antibiose et Simbiose“ razmatrajući medjusobne odnose mikroorganizama. Prapočeci antimikrobne terapije datiraju još iz 2500 godine. Tada su Kinezi bili svesni terapijskih mogućnosti sojine budje i primenjivali je u lečenju karbunkula i drugih infekcija kože. Prvi opisi antagonističkog delovanja između bakterija potiču od Pastera i Jouberta 1877. godine. Značajan napredak u terapiji infektivnih oboljenja predstavlja Domakovo otkriće sulfonamida. Otkriće penicilina značilo je novu eru u antimikrobnoj terapiji. To se i dana smatra epohalnim otkrićem u oblasti medicinskih nauka. Penicilin je 1928. godine otkrio Aleksandar Fleming prilikom ispitivanja delovanja različitih antiseptika na bakterije. Nažalost ovo otkriće u početku nije izazvalo veću pažnju. Na pravi značaj penicilina ukazali su radovi Floreya i Chaina. Oni su 1938. godine uspeli izolovati penicilin u prahu i dobiti inhibiciju rasta bakterija u Invitro i Invivo ogledima. Primena penicilina u bolnicama počela je 1941. Godine u Engleskoj, a u avgustu iste godine publikovani su i prvi rezultati u kliničkoj primeni. Nakon pronalaska penicilina, nastala su brojna istraživanja produkata mikroorganizama. Ovo je uslovalo brz pronalazak niza antibiotika sredinom 20. veka. Iz ovih razloga ovaj period naziva se „Zlatnim vekom“ antibiotika.

Tako su 1943. godine Waksman i saradnici otkrili

streptomycin. Nekoliko godina docnije otkriveno je nekoliko novih antibiotika: hloramfenikol (Ehrlich, Bartz, Smit, 1947), aureomicin (Duggar, 1948) i oksitetraciklin (Finlay, 1950). Kasnije su otkriveni eritromicin (McGuire i saradnici, 1952) i ostali makrolidi, kanamicin (1957) i mnogi drugi. U ovom periodu takodje je otkriven i čitav niz novih antibiotika iz pojedinih poznatih grupa.

OPŠTE OSOBINE ANTIBIOTIKA

Antibiotici su sredstva dobijeni iz produkata nižih organizama, najčešće gljivica ili nekih bakterija koja imaju antibiokrobnu aktivnost pri čemu primenjeni u određenim dozama, ne oštećuju tkivo domaćina. Osim toga, različitim tehnološkim postupcima izvršene su promene molekula prirodnih antibiotika i tako dobijen niz polusintetskih derivata koji pokazuju znatne prednosti u odnosu na prirodna jedinjenja. Ove prednosti odnose se ne samo na širinu spektra delovanja, već i na ukupnu podnošljivost, veličinu doze, vreme doziranja i druge karakteristike.

Poznavanje mehanizma dejstva antibiotika veoma je važno za njihov pravilan izbor i primenu. Po pravilu, od antibiotika se očekuje selektivno delovanje na bakterijske ćelije – uzročnike infekcija, a da se pri tome ne oštećuju ćelije domaćina. Ovo je omogućeno biohemijskim i strukturalnim razlikama u građi bakterijskih ćelija i ćelijama sisara. Ovaj uslov u potpunosti je ispunjen kada se primenju beta-laktamski antibiotici (penicilini, cefalosporini) jer se njihovo dejstvo zasniva na inhibiciji sinteze mureinskog kompleksa (peptidoglikona) koji čini osnovni deo zida bakterijske ćelije. Kako ćelije sisara ne sadrže ovaj proteinski kompleks, to je i razlog upadljive netoksičnosti ovih antibiotika. Većina drugih antibiotika koji se koriste u terapiji infekcija je u osnovi više ili manje toksična i, pored toga što uništava mikroorganizme, može oštetiti i tkiva domaćina.

Praktično, veći broj antibiotika predstavlja toksična sredstva koja su, primenjena u odgovarajućim dozama, podnošljive toksičnosti za organizam imajući u vidu važan antimikrobni efekat koji izazivaju. Raspodela antibiotika u različitim tkivima organizma nije ravnomerna, pri čemu ove razlike mogu da potiču zbog različitog sadržaja pojedinih tkivnih i telesnih sastojaka za koje se revizirbilno vezuje. Pojednini antibiotici imaju izražen afinitet ka zubnim tkivima. Tako se na primer, selektivno akumuliraju u zubima i mogu uzrokovati niz razvojnih poremećaja ukoliko se uzimaju u toku ugradnje zuba.

Sa aspekta lečenja pojedinih zapaljenskih procesa viličnih kostiju (osteomijelit) važna je sposobnost linkocina da dobro difunduje u koštano tkivo.

Nema nikakve sumnje da su antibiotici danas najefikasnije sredstvo u borbi sa mikroorganizmima i da su veoma efikasni ako se pravilno koriste. Nekritična primena antibiotika nosi sa sobom mnogo opasnosti, počevši od neuspeha lečenja, do razvoja toksičnih i alergijskih reakcija, čiji ishod ponekad može biti veoma neizvestan. Iz ovih razloga svako ko pristupa doziranju antibiotika mora dobro poznavati sve prateće mikrobiološke reakcije uključujući razvoj rezistencije, sistemskih disbalansa, normalne flore, pojavu super infekcije, kao i pojavu preosetljivosti na antibiotike.

MEDIKAMENTI U ORALNOJ MEDICINI

Antibiotici koji se koriste tokom terapije u oralnoj medicini mogu biti aplikovani lokalno ili parenteralno. Izbor antibiotika i način njegove aplikacije kao i terapijska doza zavise od vrste infekcije i utvrdjenog antibiograma.

Lokalna aplikacija antibiotika mora biti strikno kontrolisana zbog moguće senzibilizacije organizma. Oni se mogu aplikovati u obliku masti ili rastvora. Najčešće se koriste:

- Enbecin – 100gr masti sadrži 50000 iJ bacitracina i 500mg neomicin sulfata
- Garamycin – gde 1gr masti sadrži 1000 iJ gentamicina
- 2% solucija hlortetraciklina za ispiranje usta. Hlortetraciklin deluje bakteriostatički, inhibirajući sintezu proteina u osetljivim bakterijama. Za ispiranje usne duplje koristi se 15ml solucije 2% hlortetraciklina, 3 puta dnevno.

Parenteralna aplikacija antibiotika je indicirana u slučajevima kada infekciju nije moguće kontrolisati na neki drugi način ili kad oralnu infekciju prati pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja.

- Primena antibiotika u oralnoj medicini je indicirana:
 - kada postoje jasni klinički znaci akutne anaerobne infekcije u vidu alteracije gingive (ulcero nekrotični gingivit), naglašenih subjektivnih tegoba, regionalnih limfadenita i povišene telesne temperature.
 - u slučajevima nekih komplikacija parodontopatije kao što su akutni parodontalni apces i flegmona usne duplje.
 - u slučaju supurativnih oblika parodontopatije.
 - ukoliko je dijagnosticirana juvenilna parodontopatija.
 - u prevenciji kardiovaskularnih bolesti i drugih bolesti sa medicinskim rizikom koji se podvrgavaju parodontalnom tretmanu.

- posle hiruških zahvata na parodonticijumu, ukoliko se vrši transplatacija kosti ili primenjuju implantati.

Najčešće se ordinira penicilin u dozi od 2gr dnevno (500mg na 6 sati). Pacijentima alegričnim na penicilin moguće je ordinirati neki drugi antibiotik (erytromicin). Izvanredni rezultati se postižu ordiniranjem metronidazola, u dozi od 1-1,5g dnevno.

AKUTNE DENTOGENE INFEKCIJE

Infekcije koje vode poreklo od oboljenja zuba nazivaju se dentogenim ili odontogene. Po kliničkoj slici u toku dentogene infekcije mogu biti akutne i hronične. Akutne dentogene infekcije mogu da se jave u dva oblika ili tipa: apcesa ili flegmona. Zbog neznatne toksičnosti i bakterioidnog dejstva, odnosno efikasnosti u lečenju dentogenih infekcija, penicilin se smatra još uvek lekom izbora u njihovom lečenju i, pored velikog broja novootkrivenih antimikrobnih sredstava. Može se aplikovati parenteralno, intramuskularno i intravenski, ili peroralno, u obliku sintetskih derivata koji su otporni na dejstvo želudačne kiseline (metiklin, kloksacilin, ampicilin, amoksicilin).

Penicilin se najčešće primenjuje intramuskularno. Dnevna doza intramuskularnog primenjenog penicilina se kreće od 1600000-3200000 iJ, s tim što je tada podeljen u dve doze na 12 sati.

Oralni penicilini se daju od 2-4g dnevno, podeljeni u intervalima od 6 ili 8 sati.

Po svojoj strukturi i farmakološkom dejstvu, cefalosporini su slični penicilinima. Ova činjenica objašnjava često postojanje unakrsne alergije između ove dve grupe antibiotika.

Sprektar i način dejstva im je sličan penicilinima. Uglavnom se koriste kao oralni antibiotici. Dnevna doza im je 2-4g u intervalima od 6 sati. Pripadaju bakterioidnim antibioticima i deluju uglavnom na Gram-pozitivne bakterije.

Erytromicin predstavlja pravu zamenu za peniciline, jer ima gotovo identičan antimikrobni spektar – prvenstveno je delotvoran protiv – Gram-pozitivnih bakterija. Uobičajne doze su 500mg na 6 sati za odrasle (2g dnevno). Izlučuje se preko jetre, odnosno žuči, te se doze moraju redukovati kod oboljenja jetre.

Aminoglikozidi se zbog slabe resorpcije iz gastrointestinalnog trakta koriste isključivo parenteralno. Najveći nedostatak lekova iz ove grupe je njihova toksičnost, koja se ispoljava kao nefro-toksičnost i ototoksičnost, sa mogućim trajnim oštećenjem sluha i gluvoćom. Budući da su efikasni protiv Gram-negativnih

bakterija, a po načinu dejstva su baktericidni, često se kombinuju sa penicilinima, s ciljem da se proširi spektar antimikrobnog dejstva. Dnevna doza aminoglikozida se kreće od 80-160mg i više.(maksimalna 320mg dnevno)

Tetrociklini se koriste u slučajevima kada se testom osetljivosti dokaže da su najefikasniji ili ako postoji alergija, pre svega na peniciline. Po načinu dejstva to su bakteriostatski antibiotici. Vrlo brzo se resorbuju iz digestivnog trakta. Obično je dnevna doza 2g, ali je specifična za doksiklin, koji se prvog dana primenjuje u dozi od 100mg na 12 sati, a doza održavanja je upola manja – 100mg dnevno i obično se sprovodi sledeća tri dana.

Clindamicin i linkomicin su baktericidni antibiotici efikasni protiv anaerobnih Gram-pozitivnih koka i Gram-negativnih bacila. Clindamicin je antibiotik čija je primena rezervisana samo za lečenje teških kliničkih formi akutnih dentogenih infekcija. Ovi antibiotici se i primenjuju na 6 sati od 150-300mg.

Metronidazol je sintetičko antimikrobno sredstvo, tako da u pravom smislu značenja i nije antibiotik. Pripada baktericidnoj grupi lekova. Dobro se resorbuje posle oralne upotrebe i dobro difunduje u sva tkiva. Posедуje specifičnu aktivnost protiv anaerobnih mikroorganizama. U slučaju promenjene funkcije jetre, treba redukovati doze. Uobičajna doza je 400-500mg na 6 ili 8 sati. Maksimalna dnevna doza ne treba da predje 4g dnevno. U kliničkoj praksi se često koristi u kombinaciji sa drugim baktericidnim antibioticima, uglavnom penicilinom. Proizvodi se pod fabričkim nazivom Efloran i Flagyl u vidu tableta. Lečenje metronidazolom traje 3-5 dana.

PACIJENTI RIZIKA U STOMATOLOŠKOJ PRAKSI

Stomatolog se u svakodnevnom radu često susreće sa pacijentima sa različitim sistemskim bolestima i od velikog je značaja poznavanje vrste bolesti radi pravilnog donošenja odluke o primeni antibiotika u profilaktičke svrhe.

Postoji niz oboljenja koja više ili manje zahtevaju profilaktičku primenu antibiotika. Medju njima treba na prvom mestu istaći oboljenja kardiovaskularnog sistema.

ANTIBIOTSKA PROFILAKSA SUBAKUTNOG BAKTERIJSKOG ENDOKARDITA (SBE)

Izvesna oboljenja srca su podložnija nastajanju SBE u odnosu na druga a svrstana su u tri različite grupe. Grupu visokog rizika čine pacijenti koji imaju

veštačke zaliske, ranije epizode endokarditisa i kompleks kongenitalnih oboljenja koji je praćen cijanozom. U grupi srednjeg rizika ubrajaju se pacijenti s kongenitalnim srčanim manama (stenozna i koarktacija aorte, defekt ventikularnog septuma), srčanom valvularnom disfunkcijom, prolapsom mitralnih zalistaka sa mitralnom regurgitacijom. Grupu bez povećanog rizika predstavljaju pacijenti sa aorto-koronarnim by passom, prolapsom mitralnih zalistaka bez mitralne regurgitacije, ranije reumatske groznice, bez valvularne disfunkcije, fiziološki ili funkcionalni srčani šumovi i slično.

Endokarditis po definiciji predstavlja infektivnu bolest u kojoj određeni mikrobiološki agens vrši invaziju na endotel srca a što se manifestuje groznicom, nastankom valvularnih vegetacija, srčanih šumova i embolijskih događaja. Procesom mogu biti zahvaćeni različiti delovi endotela uključujući kuspise, mitralni i aortni prsten, endokard komora, koarktaciju aorte, velike arterije i sl. Posle stomatološke intervencije kojom se otvaraju krvni sudovi nastaje tranzitna bakterijemija, koja traje oko 10 minuta. Tako mikroorganizmi normalne oralne flore, putem otvorenih krvnih sudova, dospevaju u opštu cirkulaciju i, ako je endokard prethodno oštećen, mogu izazvati SBE.

Pre pojave antibiotika endokarditis je bio visokoletalna bolest. Danas, sa raspoloživom medikamentnom i hiruškom terapijom smatra se izlečivom bolešću. Najčešći prouzrokovatelj SBE je streptococcus viridan. Profilaksa antibioticima se preporučuje pri izvođenju stomatoloških intervencija povezanih s krvarenjem kod pacijenata visokog i srednjeg rizika.

Američko udruženje za srčana oboljenja (American Heart Association) povremeno daje preporuke za prevenciju SBE kao posledice stomatološke intervencije. Najnovija preporuka savetuje preventivnu primenu antibiotika pre svih stomatoloških intervencija koje imaju za posledicu krvarenje.

Standardna profilaksa odraslih se sastoji u ordiniranju Amoxycillina 3g per os 1 sat pre intervencije. Pacijentima koji su alergični na penicilin treba dati Clindamycin 600mg 1 sat pre intervencije ili Cephalexin 2g 1 sat pre intervencije. Pacijentima koji su alergični na penicilin i u nemogućnosti da uzimaju lekove per os savetuje se Clindamycin 600mg 30 minuta pre intervencije ili Cephazolin 1g 30 minuta pre intervencije.

Standardna profilaksa za decu se sastoji u ordiniranju Amoxycillina 50mg/kg per os 1 sat pre intervencije. U slučaju alergije na penicilin preporučuje se Clindamycin 20mg/kg oralno 1 sat pre intervencije ili Cephalexin 50mg/kg oralno 1 sat pre intervencije. Ako

su deca alergična na penicilin i nisu u mogućnosti da per os uzimaju lekove, savetuje se Clindamycin u dozi od 20mg/kg intravenozno 30 minuta pre intervencije. Ukupna doza za decu ne sme biti veća od doze za odrasle.

Mada zaštita antibioticima nije apsolutna i mogućnost za nastavak SBE uvek postoji, obaveza je svakog stomatologa da postupi shodno pomenutim preporukama i time mogućnost nastanka SBE svede na minimum.

Pacijent sa veštačkim zaliscima mora biti zaštićen antibioticima pre i posle stomatološke intervencije. Ukoliko se stomatološka intervencija izvodi neposredno posle hiruške intervencije na srcu neophodno je bolesnika podvrgnuti specijalnom režimu zaštite antibioticima (by pass koronarnih arterija).

U slučaju autotransplantata (arterijski graft) specifični režim antibiotske terapije je obavezan u prvih 6 meseci nakon hiruške intervencije (konsultacija sa nadležnim lekarom). U slučaju kada je korišćen sintetički transplantat neophodno je pacijente zaštititi standardnim antibiotskim režimom i pre i posle stomatološke intervencije, zbog povećanog rizika od infekcije.

Većina transplatacionih centara preporučuje preventivnu zaštitu antibioticima od lokalnih i udaljenih infekcija kod imunosupresivnih pacijenata kojima je neophodno pružiti stomatološku terapiju (transplantacija srca, jetra i sl.). Ova preporuka bazira na činjenici da su zbog supresije imunog sistema ovi bolesnici podložni infekcijama. Pacijenti sa aktivnom hroničnom dentalnom infekcijom (parodontopatije, perijapikalni procesi) moraju biti antibiotski zaštićeni pre i posle stomatološke intervencije.

Svakog pacijenta koji je imao operaciju na srcu ili krvnim sudovima, a koji može biti podložan nastanku endokardita ili endarterita, motamo pre pružanja hitne stomatološke intervencije zaštititi antibioticima. U prvih šest meseci od infarkta miokarda, hitne stomatološke intervencije moguće je obaviti tek nakon konsultacije sa nadležnim lekarom. Neophodno je kupirati bol i ordinirati antibiotike kako bi se sprečila eventualna infekcija.

Kod pacijenata kod kojih se radi subgingivalno aplikovanje nekih lekova, intraperiodontalna lokalna anestezija, ugradnja dentalnih implantanata, intervencije u okviru parodontalne hirurgije, postavljanje prstenova za izvačenje zuba u ortodontskim intervencijama, profilaktičko čišćenje zuba ili implantanata gde se očekuje krvarenje moraju se ordinirati preventivno

antibiotici.

Osnovni problem stomatologa je da utvrdi da li je njegov pacijent bolovao ili boluje od reumatske groznice i da li boluje od reumatskog oboljenja srca. Ni jedna stomatološka intervencija ne sme biti sprovedena kod pacijenta kod koga se sumnja da je bolovao ili boluje od reumatskog oboljenja srca bez antibiotske zaštite kako bi se sprečio nastavak infektivnog endokardita. Preporučuje se oralno uzimanje antibiotika, kad god je to moguće, zbog smanjenje mogućnosti nastanka preosetljivosti na antibiotike.

Najmanje jedna ili dve nedelje moraju proći između dve „zaštite antibiotske terapije“.

PACIJENTI LEČENI PRIMENOM RADIOTERAPIJOM I HEMIOTERAPIJOM

Pacijenti koji se leče primenom radioterapije predstavljaju pacijente rizika za stomatološki tretman samo ako je radioterapija vršena u orofacijalnoj regiji ili ako je ova regija, delimično ili u potpunosti bila obuhvaćena poljem zračenja.

U slučaju ako se ukaže potreba za vadjanjem zuba u postradijacionom periodu zbog kompromitovane cirkulacije u koštanom tkivu (obliterantni endoartritis), što se posebno nepovoljno odražava na proces zarastanja rana u donjoj vilici i odbranu koštano tkiva od nastanka osteomijalitisa. Ako se već dodje u situaciju da je neophodno vadjanje zuba u postiradijacionom periodu (pogotovu u prvoj godini posle završene prve radioterapije) preporučuje se antibiotska zaštita, najbolje penicilinima širokog spektra ili linkocinom jedan dan pre i sedam dana posle hiruške intervencije. Profilaksa je potrebna i u svim drugim situacijama oralnohirurškog zbrinjavanja od jedne godine posle radioterapije.

Pacijenti koji se leče primenom hemioterapije predstavljaju pacijente rizika bez obzira na lokalizaciju tumora zbog kojeg se vrši hemioterapija, pošto su efekti hemioterapije sistemskog karaktera, za razliku od pacijenata koji se leče primenom radioterapije. Preokupacija stomatologa kod pacijenta koji se nalazi na hemioterapiji odnosi se na ozbiljnost i trajanje supresije koštane srži. Zbog toga stomatolog mora da bude upoznat sa datumom početka hemioterapije i sa hematološkim stanjem pacijenta pre dentalnog tretmana. Ne treba vršiti nikakve stomatološke zahvate kod pacijenta na hemioterapiji čiji status leukocita i trombocita nije poznat.

U većini slučajeva u toku hemioterapije pacijenti su pod povećanim rizikom od infekcije hemoragije

samo u toku njenog izvodjenja i u naredne tri nedelje, posle čega se javlja obnavljanje krvnih elemenata. U toku same hemioterapije, kao i u periodu posle njenog izvodjenja (prve tri nedelje) vadenje zuba je neophodno sprovesti uz profilaktičku primenu antibiotika, dok je kod posebno rizičnih pacijenata (hematološke neoplazme + hemoterapije) obavezno konsultacija sa ordinirajućim hematologom.

OBOLJENJE BUBREGA

Zbog izmenjene funkcije bubrega ne primenjuje se primena aminoglikozida, penicilina u visokim koncentracijama, tetraciklina i cefalosporina-rečju, treba prilagoditi doziranje lekova koji se izlučuju preko bubrega pošto se njihove koncentracije u krvi, zbog oštećenja bubrega održavaju na višem nivou u dužem vremenskom periodu nego kod zdravih osoba.

Pacijenti pod hemodijalizom predstavljaju grupu veoma osetljivih pacijenata sa sklonošću ka infekciji. Kako bi se minimizirala mogućnost bakterijemije, antibiotici se moraju ordinirati preventivno pre stomatološke intervencije.

CIROZA JETRE

Bolesnici sa cirozom jetre predstavljaju pacijente rizika za izvodjenje oralnohirurških intervencija. U bolesnika sa oštećenom jetrom treba izbegavati one lekove koji se u većoj meri metabolišu preko jetre (eritromicin-estolat, sulfolamidi, i veće količine tetraciklina date intravenski). Prednost se daje penicilinu, nekim cefalosporinima i aminoglikozidima.

PACIJENTI SA IMUNODEFICIJENCIJOM – AIDS

Stomatološki aspekti rada sa pacijentima sa imunodeficijencijom uopšte (uključujući razume se, i pacijente sa AIDS-om) podrazumevaju obaveznu antibiotsku zaštitu pri izvodjenju bilo kakvih oralnohirurških intervencija, i vadenje zuba.

DIABETES MELLITUS

Šećerna bolest je hronično oboljenje koja ima posebnu važnost sa aspekta hirurških intervencija u usnoj duplji. Obično vadenje zuba i manje hirurške zahvate u pacijenata koji imaju lakši oblik dijabetesa, bez promene u ustima treba vršiti bez preventivne pripreme antibioticima. U slučajevima težeg oblika dijabetesa sa prisutnim promenama u usnoj duplji, trebalo bi ordinirati preoperativnu pripremu bolesnika. U tom cilju dovoljno je primeniti neki peroralnih preparata penicilina u terapijskog dozi 2g jedan dan pre intervencije i

tri dana nakon intervencije. U slučaju alergije na penicilin primeniti eritromicin na isti način.

TRUDNOĆA I STOMATOLOŠKE INTERVENCIJE

U odredjenim situacijama u toku trudnoće je indikovana antibiotska terapija i tada se mora voditi računa o postojećim saznanjima i iskustvima.

Penicilinski preparati su se pokazali kao najsigurniji zbog najmanje toksičnosti. Antibiotici koji sadrže tetracikline su strogo kontraindikovani. Ukoliko se primene od trećeg meseca trudnoće mogu dovesti do strukturalnih anomalija gledji i dentina (tetraciklinska hipoplazija). Tetraciklini se vezuju za kalcijum gledji i dentina gradeći nerastvorljivi tetraciklin-kalcijum ortofosforni kompleks koji se manifestuje u vidu diskoloracije u različitim nivoima krunice zuba.

Primena tetraciklina u drugom tromesečju može usporiti rast fetusa, a poslednjim mesecima trudnoće u većim dozama može prouzrokovati toksičnu tetraciklinsku hepatopatiju. Isto tako, u toku trudnoće nije preporučljivo primenjivati sulfonamide, clindamicin, metronidazol, hloramfenikol i eritromicin dok aminoglikozide treba davati na oprez. Trudnici se za vreme trudnoće, bez posebnog rizika mogu ordinirati penicilin i cefalosporini.

PRIMENA ANTIBIOTIKA U DEČIJOJ STOMATOLOGIJI

Antibiotska terapija u dečijem uzrastu osim nekih specifičnosti osim nekih specifičnosti u izboru i doziranju lekova, izvodi se po istim osnovnim principima, kao i u terapiji odraslih. Pojava dentogenih infekcija, hemoprofilaksa, pojedini oblici oboljenja parodonticuma i traume najčešći su razlozi primene antibiotika u dečijoj stomatologiji.

Mikroorganizmi iz periapeksnog predela, posebno anaerobno patogeni, pokazuju izrazitu osetljivost na dejstvo penicilina. Iz svih razloga se penicilin smatra antibiotikom izbora u terapiji akutnih dentogenih infekcija, ordiniran oralno u dozi od 50mg/kg. U slučajevima koji ne pokazuju znake poboljšanja pri lečenju penicilinom, neophodno je ordinirati druge antibiotike.

Cefaleksin - 20-50mg/kg dnevno u izdjenim dozama.

Tetraciklin – u dece starije od osam godina 20-50mg/kg dnevno podeljen u četiri doze. Clindamicin – 15-20mg/kg 3-4 podeljene doze oralno. Kod težih infekcija (pod usta, širenje prema kavernom sinusu i dr.) 25-40mg/kg dnevno uz konsultaciju sa pedijatom.

Eritromicin-30-50mg/kg dnevno u pojedinačnim dozama. Kod težih infekcija doze se mogu udvostručiti. U dece sa dokazanom alergijom na penicilin preporučuje se primena eritromicina ili clindamicina u terapiji akutnih dentogenih infekcija.

ZAKLJUČAK

Oboljenja usta i zuba su najrasprostranjenije bolesti humane patologije. Ova oboljenja, uprkos najnovijim saznanjima o etiologiji, prevenciji i lečenju, su najodgovornija za nastanak mnogih komplikacija i narušavanja oralnog, a time i ukupnog zdravlja stanovništva. Mikroorganizmi normalne flore usne duplje predstavljaju najčešće uzročnike u nastanku i razvoju oboljenja usta i zuba.

S toga je, primena antibiotika učinjen značajan napredak, pa se s pravom može reći da predstavljaju sastavni deo terapijskih postupaka u stomatološkoj praksi.

Zapaženo je da stomatolozi u svakodnevnom radu imaju dosta teškoća u praćenju savremenih saznanja iz farmakoterapije antibiotika. Iz tih razloga često su prisutne greške u indikacijama za primenu, izboru, doziranju i dužini antibiotske terapije. Ovaj rad namenjen je svim stomatolozima koji se svakodnevno susreću sa „problemima antibiotske terapije“. Ovaj rad trebalo bi da predstavlja pomoć u savladjivanju mnogih teškoća u lečenju infekcije lokalizovanih u ustima.

LITERATURA

1. Aderhold, I., Knothe, H., and Frenkel, G: The bacteriology of dentogenous pyogenic infections, Oral surgery, 52:583, 1981.

2. Đajić, D., Stanić, S., Zojić, V., Teodosijević, M., Đukanović, D.: Polusintetski penicilini u lečenju oralnog oboljenja, S.G.S. No3, 1972.
3. Đajić, D., Đukanović, D.: Bolesti usta. Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet. Dečije novine.1990.
4. Đajić, D., Đukanović, D., Zelić, O., Ursu-Magda, I.: Parodontopatije. Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet. Dečije novine, 1988.
5. Janković, Lj: Oralna medicina. Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd 2001.
6. W. Harry Archer, Oral and maxillofacial surgery, Fifth edition. Sanders Company. Filadelfija-London-Toronto, 1975.
7. Laskin, D.: Oral and maxillofacial surgery. The C.V. Mosby Comapny, St. Louis-Toronto-London, 1980.
8. Stefanović, D.: Hematologija. Medicinska knjiga. Beograd-Zagreb, 1989.
9. Stanković, D., Jovanović, T.: Problemi bolesti rizika u stomatološkoj praksi. SKC Niš, 2001.
10. Todorović, Lj., Petrović, V., Jurišić, M., Kafedžijska-Vračar, V.: Oralna hirirgija, Univerzitet u Beogradu. Stomatološki fakultet. Nauka. 2002.
11. William, A.N.: Oral microbiology C.V. Mosby Company. St.Louis, 1977.
12. William, G.Sh., Maynard, K., Hine, Barnet, M.L.: A text book of Oral Patology, Philadelphia-London-Toronto, No 3, 1984.
13. Leković, V., Lekić, P., petrović, V.: Antibiotici u stomatološkoj praksi. Univerzitet u Beogradu. Stomatološki fakultet. Naučna knjiga, Beograd 1991.
14. Kodak, G.W. and Plaut, M.E.: Use of systemic antibiotics for prophylaxis in surfer, Arch surgery, 112:326, 1977.
15. Chow, A.W., Roser, S.M., Brady, F.A.: Orofacial odontogenic infections. Ann. Int. Med. 88:392. 1978.

*Prim. mr sc.med. dr Aleksandar V. Ćirić,
Specijalista oralne hirurgije, mob: 063/7704439*



EMPIRIJSKA ANTIBIOTSKA TERAPIJA

Vladan Mateović, Momčilo Bojkić

Služba anestezije i intenzivne nege, Opšta bolnica Pirot

SAŽETAK: Empirijska antibiotska terapija je definisana kao režim davanja antibiotika započet u roku od 24 časa od početka bolesti. Obično nije moguće započeti ciljano antimikrobno lečenje za već poznati etiološki agens a da se ne kasni sa početkom lečenja. To se pre svega odnosi na teške infekcije koje se manifestuju multiorganskom disfunkcijom i septičnim šokom. Suština empirijskog terapijskog delovanja je u kvalitetnom i upotrebljivom znanju iz oblasti mikrobiologije, farmakologije i patofiziologije konkretnog kliničkog stanja, kao i kliničkom iskustvu. Izbor određenog antibiotika za empirijsku terapiju treba da bude takav da njegov antimikrobni spektar pokriva uzrok infekcije sa verovatnoćom većom od 90%.

SUMMARY: Empirical antibiotic therapy is defined as antibiotic treatment started within 24 hours. Usually it is not possible to start targeted antimicrobial treatment for known etiological agents, without being too late. This is especially important in case of severe infections which are manifested by multiple organ dysfunction syndrome and septic shock. Empirical therapy is based on good knowledge in microbiology, pharmacology and pathophysiology of concrete clinical state, as well as on clinical experience of doctor applying it. Choice of certain antibiotic for empirical therapy should be such that its antimicrobial specter covers the cause of infection with probability over 90%.

UVOD

Empirijska antibiotska terapija je definisana kao režim davanja antibiotika započet u roku od 24 časa od početka bolesti. Obično nije moguće započeti ciljano antimikrobno lečenje za već poznati etiološki agens a da se ne kasni sa početkom lečenja. To se pre svega

odnosi na teške infekcije koje se manifestuju multiorganskom disfunkcijom i septičnim šokom. Suština empirijskog terapijskog delovanja je u kvalitetnom i upotrebljivom znanju iz oblasti mikrobiologije, farmakologije i patofiziologije konkretnog kliničkog stanja, kao i kliničkom iskustvu. Empirijska terapija treba da ima verovatnoću preko 90% da će antimikrobni spektar primenjenog leka obuhvatiti uzročnika.

U savremenim svetskim vodičima preporučuje se da se antibiotici prepisuju empirijski u 20-25% slučajeva, a u nekim našim bolnicama je primećeno da je taj procenat veći od preporučenog (40-60%).

PITANJA KOJA SEBI TREBA DA POSTAVIMO

Pre samog početka antibiotske terapije moramo da definišemo sledeće:

1. Koje je stanje koje lečimo?

Ne treba lečiti simptom, na primer povišenu temperaturu, već se kliničkim pregledom i pomoćnim dijagnostičkim metodama mora doći do dijagnoze. Lečimo upalu grla, upalu pluća ili bešike, sepsu...

2. Koje bakterijske vrste uobičajeno izazivaju takva stanja i kojim antibioticima ih tretirati?

Na primer gram-pozitivne koke obično izazivaju upale kože, mekih tkiva, pluća, srca, kostiju i zglobova. Gram-negativni bacili su obično izazivači infekcija abdominalnih organa, trbušne maramice, organa genito-urinarnog sistema, pneumonija... Po-znato je da bolesnici sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća imaju čestu kolonizaciju disajnih puteva gram-negativnim sojevima. Anaerobi su izazivači infekcija usne duplje, abdominalnih organa, apscesa mekih tkiva i parenhimatoznih organa... Atipične bakterije (miko-plazma, legione-la...) su takođe izazivači pneumonija.

Najčešće su respiratorne i urinarne infekcije. Zbog toga ćemo posebnu pažnju posvetiti pneumonijama. Generalno izdvajaju se sledeći klinički entiteti:

-CAP: Community acquired pneumonia (Pneumonija kolektivnog smeštaja)

-HAP: Hospital acquired pneumonia (Bolnička pneumonija) sa podvrstom VAP - Ventilator acquired pneumonia (Ventilatorom izazvana pneumonija)

-HCAP: Health care acquired pneumonia (Pneumonija zdravstvenih radnika)

Postoji podela i na vanbolničke i bolničke pneumonije. Obe podele imaju praktičan aspekt u terapijskom smislu.

Posebni oblici pneumonija:

- Aspiraciona pneumonia

- Pneumonija imunokompromitovanih...

CAP – uobičajeni izazivači: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamidia, Legionella pneumophila (retka u našim uslovima). Empirijska terapija bi morala da pokrije verovatne uzročnike i u obzir dolaze cefalosporini II i III generacije, makrolidi, „respiratorni“ hinoloni (levofloksacin ili mok-sifloksacin) ili kombinacija cefalosporina i makrolida (ili klindamicina).

HAP i HCAP uobičajeni izazivači: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus (MRSA sojevi), enterične gram-negativne bakterije (Escherichia coli, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa, mogući ESBL sojevi). U retkim slučajevima gram-negativne enterične bakterije (enterococcus faecalis i faecium). Kod ovih pneumonija treba predpostaviti da su mogući uzročnici rezistentni, bolnički sojevi bakterija i antibiotsku terapiju treba kreirati agresivnije. Moguć terapijski izbor su cefalosporini III ili IV generacije, fluohinoloni, karbapenemi, piperacilin-tazobaktam, razne kombinacije koje će obezbediti pokrivenost verovatnih uzročnika (vankomicin ili linezolid sa cefimom ili amikacinom ili karbapenemom...)

VAP uobičajeni izazivači: Staphylococcus aureus (MRSA sojevi), enterične gram-negativne bakterije Escherichia coli, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Stenotrophomonas. Reč je o jako teškim pacijentima, koji su obično duži vremenski period pod antibiotskom terapijom i po pravilu izazivači su rezistentni sojevi bakterija. U obzir dolaze lekovi koji će pokriti verovatne uzročnike: piperacilin-tazobaktam, karbapenemi, vankomicin, linezolid, aminoglikozidi, ampicilin-sulbaktam, colistin, trimetoprim sulfametoksazol. Bolji rezultati se postižu kombinovanom AB tera-

pijom: vankomicin ili linezolid sa karbapenemima, ili sa amikacinom, ili sa colistinom.

Aspiraciona pneumonija nastaje aspiracijom želučnog sadržaja i sem hemijskog pneumonitisa karakteriše se kolonizacijom bakterija iz digestivnog trakta. Terapijski moraju se pokriti anaerobi, gram-pozitivne koke i gram-negativni bacili. Antibiotička terapija je obično dvojna ili trojna i mora obezbediti pokriće sve tri grupe bakterija. Od antibiotika moguća je kombinacija cefalosporina i klindamicina ili metro-nidazola, fluohinoloni sa klindamicinom ili metronidazolom, cefalosporin sa aminoglikozidom i metronidazolom, karbapenemi u monoterapiji...

3. Koje su lokalne varijante rezistencije?

Primećeno je u kliničkoj praksi prisustvo sojeva stafilokoka i streptokoka koje pokazuju smanjenu osetljivost i rezistenciju na cefalosporine I i II generacije, aminopeniciline i makrolide (prvenstveno u dečjoj populaciji). Takođe kod odraslih sve je više sojeva gram-negativne bakterija (pseudomonas, e.coli, klebsiella...) koje pokazuju rezistenciju na cefalosporine I, II i III generacije, kao i na fluohinolone. U bolničkim uslovima sve je više ESBL, VRE i MRSA sojeva (ESBL – extended spectrum beta-lactamases producing bacteria, VRE – vankomycin-resistant enterococci, MRSA – metacilin-resistant staphylococcus aureus). Ako postoji anamnestički podatak o čestim infekcijama i frekventnoj upotrebi antibiotika, pri kreiranju empirijske antibiotske terapije, treba uzeti u obzir moguće rezistentne sojeve. Svakako da je najbolje što pre obezbediti antibiogram sa kvalitativnom analizom osetljivosti. Rezistencija na antibiotike je globalni problem koji ima lokalne specifičnosti.

4. Da li postoji adekvatna penetracija antibiotika u ciljani organ?

Postoje tkiva koja su slabije vaskularizovana i antibiotici u njima teško ostvaruju efektivnu koncentraciju. To je jedan od razloga teškog lečenja upale sinusa na primer. Zato u takvim situacijama treba koristiti maksimalne terapijske doze leka. Kod lečenja meningita treba obratiti pažnju kakva je penetracija antibiotika kroz krvno-moždanu barijeru. Na primer svi fluohinoloni slabo prolaze hemato-encefalnu barijeru i u ovoj indikaciji ih ne treba koristiti.

Poznata je dobra penetracija klindamicina u meka tkiva ili levofloksacina u plućni parenhim. Treba iskoristiti osobinu ampicilina da se eliminiše i koncentriše u žučnim putevima u terapiji holangitisa.

Penetracija antibiotika u apscesnu šupljinu je zanemarljiva, pH sredina i prisustvo reaktivnih metabolita dodatno onemogućavaju dejstvo leka, pa je ispravan tretman apscesa hirurški, tj. drenaža, a antibiotska terapija je sekundarna u ovom slučaju.

5. Koji će biti put administracije leka?

Kad god je moguće treba koristiti tabletiranu terapiju, a parenteralni pristup ostaviti za teže infekcije koje zahtevaju bolničko lečenje. Čim se steknu uslovi i uspostavi funkcija digestivnog trakta, parenteralnu terapiju treba zameniti tabletiranom. Uvek treba biti svestan komplikacija i perifernog i centralnog vaskularnog pristupa, kao i muskularne injekcije.

6. Da li treba prilagoditi dozu leka za postojeću bubrežnu ili jetrinu slabost?

Većina današnjih antibiotika zahteva korekciju doze u zavisnosti od bubrežne funkcije. Neophodno je predhodno izračunati klirens kreatinina i dozu leka korigovati u skladu sa klirensom. Danas postoje jako dostupni on-line kalkulatori po Cocroft-Gault-ovoj formuli i zaista nije teško doći do klirensa kreatinina. Postoje preporuke na osnovu kojih treba uraditi korekciju, ili jednostavnije, ispoštovati preporuku proizvođača u slučaju bubrežne slabosti, iz uputstva za upotrebu leka. Izuzetak je ceftriakson koji ne zahteva korekciju doze kod bubrežne insuficijencije. Ako je moguće nefrotoksične antibiotike (vankomicin, colistin, aminoglikozidi...) treba izbeći, ili ordinirati uz povećan oprez, poštujući preporuke o doziranju i uz monitoring bubrežne funkcije. Teška insuficijencija jetre takođe zahteva korekciju u skladu sa preporukama i pre svega izbegavanje dokazano hepatotoksičnih lekova (antimikotici npr.) I bubrežna i jetrina slabost karakterišu se poremećajem metabolizma natrijuma i vode i posledičnom hipervolemijom. Hipervolemija dovodi do većeg volumena distribucije leka i do manje efektivne koncentracije leka. Presudno je kliničko iskustvo u donošenju ovakvih odluka kada i kako korigovati doziranje, kao i kvalitetno praćenje pacijenta u smislu oporavka ili pogoršanja. Idealno je merenje koncentracije leka, što se obično praktikuje za vankomicin.

7. Da li ima potrebe za periodičnim praćenjem nekih parametara?

Pored redovnog praćenja bubrežne funkcije, a posebno kod upotrebe nefrotoksičnih lekova (diureza, urea, kreatinin, elektroliti, acido-bazni status) i jetrine funkcije (transaminaze, bilirubini, albumin, PT, aPTT,

fibrinogen...), moguće je pratiti koncentraciju vankomicina i aminoglikozida u serumu. Terapijska koncentracija za vankomicin je 15 do 20 mcg/ml seruma, za teže infekcije, odnosno 10 do 15 mcg/ml, za one lakše. Kliničko iskustvo pokazuje da je ispravnije održavati veće koncentracije zbog manje verovatnoće razvoja rezistencije usled subdoziranja. Kod aminoglikozida terapijska koncentracija gentamicina u serumu je 1 mcg/ml za lakše infekcije, odnosno do 2 mcg/ml za one teže. Vršna, peak doza je 8 do 10 mcg/ml seruma mereno 30 do 60 min nakon doze, za najteže gram-negativne infekcije. Aktuelni stav je da se aminoglikozidi daju u jednoj dozi za 24h, odnosno potencira se dejstvo peak koncentracije.

Kod terapije linezolidom obavezan je monitoring acido-baznog statusa i laktata, zbog laktatne acidoze koja se može javiti zbog uticaja leka na ćelijski metabolizam.

8. Koliko će terapija trajati?

Trend je da se dužina trajanja antibiotske terapije smanjuje u odnosu na period od pre 10 do 20 godina. To smanjenje je zasnovano na kontrolisanim studijama koje analiziraju efekat terapije u odnosu na dužinu trajanja. Preporuke su: CAP 5 do 7 dana, HCAP 7 do 10 dana (ako nije MRSA ili pseudomonas), HCAP- pseudomonas 14 dana, HCAP- MRSA 14 do 21 dan, empijem 2 do 4 nedelje uz drenažu, divertikulitis 7 do 14 dana, Clostridium difficile colitis 7 do 14 dana, pijelonefritis 7 do 14 dana, prostatitis 4 do 6 nedelja, celulitis 7 do 10 dana, osteomijelitis više od 6 nedelja...

SEPSA – primer najteže infekcije

Posebno stanje koje zahteva hitnu empirijsku primenu antibiotika je sepsa. Sepsa je proglašena za hitno medicinsko stanje 1. oktobra 2011. godine, pored infarkta miokarda, moždanog udara i politraume. Izvršni komitet Surviving Sepsis Campaign (SSC) revidirao smernice 2016. godine kada je u pitanju skup mera koje treba primeniti unutar 3 i unutar 6 sati od dijagnostikovanja sepse.

Brojne studije su pokazale da je ranozapočinjanje antibiotske terapije od ključnog značaja za preživljavanje teške sepse, pa mnogi vodiči sugerišu primenu empirijske antibiotske terapije unutar tri sata ili čak jednog sata od postavljanja sumnje na sepsu. Nesumnjivo je pokazano da je odlaganje antibiotske terapije povezano sa većim mortalitetom. Čuvena studija Kumara i saradnika iz 2006. godine je pokazala veoma jaku korelaciju između zakasnele primene anti-

biotika i intrahospitalnog mortaliteta nakon razvoja perzistentne hipotenzije. Osim toga, prikazano je smanjenje preživljavanja za 7,6%, sa svakim satom kašnjenja antibiotske terapije. Novija retrospektivna analiza 17.990 pacijenata sa teškom sepsom i septičnim šokom, iz multicentrične baze podataka SSC, pokazala je, takođe, povećanje mortaliteta sa svakim satom odlaganja antibiotske terapije nakon postavljene sumnje na sepsu, koje je bilo statistički značajno već nakon 2 sata. Prospektivna opservaciona studija Garnacho-Montero i saradnika, koja je analizirala bolesnike primljene u JIL zbog teške sepse i septičnog šoka, pokazala je da je neadekvatna terapija pre prijema u JIL bila češća kod nozokomijalne sepse. Iako su skoro svi bolesnici (98,3%) pre prijema u JIL primili najmanje jednu dozu antibiotika, ispostavilo se da su oni bili adekvatni kod svega 31% pacijenata. Najvažniji zaključak ove studije je da je samo rana adekvatna antibiotska terapija udružena sa smanjenjem mortaliteta. U skladu sa tim, nove preporuke SSC sugerišu inicijalni odabir jednog ili više antibiotika, koji su dovoljno širokog spektra da pokriju sve verovatne patogene i koji postižu visoke koncentracije u tkivima za koja se veruju da su žarišta sepse. Izbor empirijske antimikrobne terapije zavisi od brojnih faktora koji se tiču kliničkog statusa pacijenta, ali i lokalnih/epidemioloških činilaca. Ključni faktori vezani za pacijenta se tiču mesta i prirode infekcije, udruženih oboljenja i terapije, hronične organske disfunkcije, stanja imunosupresije, prisustva katetera in situ, ali i poznate kolonizacije nekim od patogena. Pored toga, važno je i mesto na kome se pacijent nalazio u vreme razvoja infekcije, jer vanbolnička i bolnička infekcija zahtevaju različiti pristup. Konačno, bitno je poznavanje i lokalne epidemiološke situacije, poput prevalencije određenih patogena i obrazaca njihove rezistencije na antibiotike. Imajući u vidu sve navedene faktore, teško je dati univerzalnu preporuku za empirijski antibiotski režim za sepsu i septični šok. Postoje mnogobrojni vodiči sa preporukama za lečenje specifičnih infekcija ili određenih kategorija bolesnika. Uopštene preporuke za inicijalnu antibiotsku terapiju najčešće podrazumevaju primenu karbapenema širokog spektra (meropenem, imipenem/cilastatin ili doripenem) ili penicilina širokog spektra sa inhibitorom beta laktamaze (piperacilin/tazobaktam ili tikarcilin/klavulanat). U sklopu kombinovane terapije, može biti primenjen i neki od cefalosporina treće ili četvrte gen-

eracije. Kliničari danas moraju da razmišljaju i o verovatnoći za rezistenciju među gram-negativnim uzročnicima na beta laktame širokog spektra ili karbapeneme u vanbolničkoj, a posebno bolničkoj sredini. U takvim situacijama se preporučuje uključivanje dodatnog antibiotika efikasnog protiv gram-negativnih klica, naročito kod kritično obolelih, kao i onda kada postoji visok rizik za infekciju izazvanu multirezistentnim patogenima (npr. Pseudomonas, Acinetobacter). Slično tome, kada postoji rizik za infekciju metilicilin-rezistentnim stafilokokom, mogu da se primene vankomicin, teikoplanin ili neki drugi anti-MRSA antibiotik. Prisustvo faktora koji podstiču imunosupresiju, posebno u bolničkoj sredini, opravdava primenu antimikotika. Pacijenti sa sepsom obično imaju poremećenu funkciju jetre i bubrega ili imaju veliki volumen distribucije, zbog ekscesivne nadoknade volumena, a zbog čega zahtevaju korekciju doze. Preporuke su da se terapija uvek započne sa punom, visokom početnom dozom za svaki lek. Doziranje antibiotika treba da bude rukovođeno farmakodinamičkim i farmakokinetičkim principima i specifičnim svojstvima leka kod bolesnika sa sepsom i septičnim šokom. Kada se identifikuje patogen i ustanovi njegova senzitivnost ili dođe do kliničkog poboljšanja, empirijska antimikrobna terapija treba da se suzi - deeskalaciona terapija. Svakodnevna procena antimikrobnog režima, zbog moguće deeskalacije, značajna je u sprečavanju razvoja rezistencije, toksičnosti i troškova lečenja. Deeskalacija sa ukidanjem kombinovane terapije treba da se započne u prvim danima kliničkog poboljšanja. Preporučuje se da terapija traje 7 do 10 dana, ako je klinički indikovana, ali i duže kod pacijenata koji imaju sporiji klinički odgovor, nedrenirane fokuse infekcije, bakterijemiju sa S. aureus, neke virusne ili gljivične infekcije ili imunodeficijenciju, uključujući neutropeniju.

LITERATURA

1. The Stanford Guide for Antimicrobial Therapy 2016
2. Marino's The ICU Book, fourth edition 2014. Paul L. Marino, MD, PhD, FCCM, Clinical associate Profesor Weil Cornell Medical College, New York
3. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika 2018.
4. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za prevenciju, dijagnostiku i lečenje sepse, teške sepse i septičnog šoka 2013.
5. Surviving sepsis campaign : International Guidelines for Management of sepsis and Septic Shock 2016

*Dr Vladan Mateović, anesteziolog, Opšta bolnica Piroć
e-mail: vmateovic@gmail.com, mob: 063 212094*



INDIVIDUALIZACIJA ANTIBIOTSKE TERAPIJE: PACIJENT U FOKUSU

Janko Samardžić

Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAŽETAK: Osnovne smernice za terapijsku primenu antibiotika podrazumevaju njihovu primenu kod dokazane bakterijske infekcije, pri čemu izolacija bakterije iz biološkog materijala zahteva pažljivu interpretaciju. Pored izolacije bakterija, potrebni su klinički i laboratorijski parametri koji potvrđuju da se radi o bakterijskoj infekciji. Prilikom propisivanja antibiotika, bilo kod empirijske ili ciljane terapije, optimalan rezultat se postiže ako se pri izboru antimikrobnog leka vodi računa o individualnim karakteristikama pacijenta, uzimajući u obzir opšte principe racionalnog propisivanja lekova. Opšti principi racionalnog propisivanja antibiotika obuhvaćeni su Nacionalnim vodičem dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika koji je izdalo Ministarstvo zdravlja Republike Srbije 2018. godine (1). Individualizacija antibiotiske terapije neophodna je u osetljivim populacijama, poput pedijatrijske i gerijatrijske populacije, kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre i bubrega i dr. Populacija dece i adolescenata je posebno osetljiva. S obzirom na značajne razlike u farmakokinetici lekova kod dece, proporcionalno smanjenje doze za odrasle nije dovoljno da bi se odredila bezbedna i efikasna doza, već je neophodno sagledati sve raspoložive parametre razvojnog doba i dostupne informacije (2). Osim toga, svega 20-30% lekova ima odobrenu pedijatrijsku licencu. S druge strane, interindividualna varijabilnost i incidenca neželjenih efekata i interakcija lekova značajno se povećava u populaciji starijih pacijenata. Studija iz 2017. pokazala je da jedan od tri starija pacijenta ima tzv. jatrogeni trijas, koji čine polifarmacija, potencijalno neadekvatno propisivanje lekova i klinički značajne interakcije

(3). U cilju postizanja najpovoljnijeg kliničkog ishoda u prevenciji i lečenju infekcija, uz minimalnu toksičnost za pacijenta, kao i minimalnog rizika za nastanak rezistencije, nedavno je uveden termin i postupak upravljanja antibioticima (antibiotic stewardship, slika), koji podrazumeva optimalni izbor antibiotika, optimalnu dozu izabranog antibiotika i optimalno trajanje terapije (4). Cilj predavanja je da ukaže na značajnu interindividualnu varijabilnost primenjene antibiotiske terapije u osetljivim populacijama i ulogu antibiotic stewardship-a, sa posebnim fokusom i preporukama koje se odnose na pedijatrijsku i gerijatrijsku populaciju.



Antibiotic stewardship – ključni elementi

Reference:

- 1) Radna grupa za izradu vodiča dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2018.
- 2) Samardžić J, Allegaert K, Bajcetić M. Developmental pharmacology: a moving target. *Int J Pharm.* 2015; 492(1-2): 335-7.

2): 335-7.

- 3) Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti ALG, Leite ICG, Lucchetti G. The „iatrogenic triad”: polypharmacy, drug–drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(4):818-25.
- 4) <https://infectionsinsurgery.org/core-elements-of-antibiotic-stewardship>

Doc. dr Janko Samardžić, klinički farmakolog,
Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, tel: 011/3643401, e-mail: janko.samardzic@med.bg.ac.rs

NERACIONALNA PRIMENA ANTIMIKROBNIH LEKOVA U VETERINARSKOJ MEDICINI – RIZIK ZA JAVNO ZDRAVLJE

Vitomir Ćupić

Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu

SAŽETAK: Neracionalna primena antimikrobnih lekova je problem, koji već odavno postoji u kliničkoj praksi, kako humane, tako i veterinarske medicine. Iako je ova tema do sada mnogo puta bila predmet diskusije na brojnim simpozijumima i kongresima, smatramo da je i dalje aktuelna, možda čak i više nego ranije. Pre svega, iz razloga što ovakva upotreba lekova može lakše da izazove štetne efekte kod tretiranih životinja.

Neracionalna upotreba navedenih lekova u veterinarskoj medicini, kao i potreba za kontrolom njihove primene, postali su još veći problem kada se isti koriste kod životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi. U tom slučaju postoji mogućnost da minimalne količine lekova i njihovih metabolita (ostataka) koji se nalaze u jestivim tkivima, tj. u životinjskim proizvodima (meso, mleko, jaja, med) izazovu određene štetne efekte i kod ljudi, potencijalnih konzumenata ove vrste hrane. Poseban značaj predstavlja sve češća pojava rezistentnih mikroorganizama kod ljudi.

Pored toga, neracionalna primena antimikrobnih lekova u veterinarskoj medicini, može imati za posledicu i

sve veću ugroženost životne sredine, odnosno bilnog i životinjskog sveta koji se nalazi u njoj. Naime, poznato je da veterinarski lekovi (usled neracionalne primene) predstavljaju sve veći izvor zagađenja životne sredine. Oni u životnu sredinu dolaze ne samo kroz proces lečenja životinja (preko izmeta i urina tretiranih životinja), nego i usled neadekvatnog odlaganja neiskorišćenih lekova i ambalaže, odnosno prosipanjem ostataka lekova.

U cilju smanjenja mogućih pojava gore navedenih neželjenih efekata Američka uprava za hranu i lekove (FDA), kao i Evropska medicinska agencija (EMA) zabranile su upotrebu određenih antimikrobnih lekova kod životinja, čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi. To su: hloramfenikol, nitroimidazoli, nitrofurani, neki sulfonamidi, cefalosporini i fluorohinoloni, te glikopeptidi i jonofori.

Imajući u vidu sve ovo, kao i činjenicu da nema značajnijih promena nabolje u kliničkoj praksi, mora se posvetiti mnogo više vremena i pažnje praćenju i kontroli upotrebe antimikrobnih i drugih lekova kod životinja.

Vitomir Ćupić, Šef Katedre za farmakologiju i toksikologiju
Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 011 2685 052; vcupic@vet.bg.ac.rs

AKTIVNOSTI PODRUŽNICE SLD PIROT**Sveti vračevi 2019**

Ove godine Podružnica SLD Pirot je po 25. put organizovala proslavu lekarske slave „Sveti Vrači - sveti Kozma i Damjan“. Posebno smo ponosni na činjenicu da smo prva podružnica u Srbiji koja je početkom devedesetih godina prošlog veka obnovila obeležavanje krsne slave. U međuvremenu, Sveti Vrači su postali i više od slave - postali su tačka naše sabornosti i osećaja pripadnosti esnafu koji obavlja „božansko delo“.

Ovogodišnji kolačar, dr Dragoslav Aleksić, legenda je rengenologije ovog grada, prošao je svoj blis-

tavi profesionalni put lekara sačuvavši iskrenu kolegijalnost prema kolegama i empatiju prema pacijentima, zasluživši time da bude domaćin slave.

Sečenje slavskog kolača obavljeno je u Pazarskoj crkvi, a svečana večera u velikoj sali Hotela "Vila Dijana"

Na svečanoj večeri uručene su i nagrade za životno delo, Dr Grani Rančić i dr Borivoju Čiriću.

Devetoro naših mladih lekara, koji su na specijalizacijama u inostranstvu, proglašeno je za počasne članove Podružnice. U njihovo ime prisutnima se obratio i zahvalio dr Nemanja Jocić, koji specijalizira hirurgiju u Nemačkoj.

