

# UPOTREBA ANTIBIOTIKA U PEDIJATRIJSKOJ INTENZIVNOJ JEDINICI

---

**Georgev, Paula**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:040702>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**

**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA**

**Paula Georgev**

**UPOTREBA ANTIBIOTIKA U PEDIJATRIJSKOJ INTENZIVNOJ JEDINICI**

**Diplomski rad**

**Rijeka, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U RIJECI**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**

**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA**

**Paula Georgev**

**UPOTREBA ANTIBIOTIKA U PEDIJATRIJSKOJ INTENZIVNOJ JEDINICI**

**Diplomski rad**

**Rijeka, 2019.**

**Mentor rada: Doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.**

Diplomski rad ocijenjen je dana 21. lipnja 2019. na Medicinskom fakultetu u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.
3. Izv. prof. dr. sc. Gordana Blagojević Zagorac, dr. med.

Rad sadrži 30 stranica, 2 slike, 3 tablice, 27 literaturnih navoda.

**Zahvala:**

Ovim putem želim se zahvaliti svojim roditeljima te baki i dedi što su mi omogućili odlazak u Rijeku i što su mi bili neizmjerne podrška tijekom cijelog Studija. Veliko hvala mojim prijateljicama i prijateljima koju su uvijek bili uz mene, bez njih studentski dani ne bi bili isti. Hvala mentorici, doc. dr. sc. Ani Milardović, dr. med. na pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod .....  | 1  |
| 2. Svrha rada.....   | 2  |
| 3. Pregled literature na zadanu temu .....                             | 3  |
| 3.1. Specifičnosti primjene lijekova u pedijatrijskoj populaciji ..... | 3  |
| 3.1.1. Farmakokinetika .....   | 3  |
| Apsorpcija.....  | 3  |
| Distribucija.....  | 5  |
| Metabolizam .....  | 6  |
| Eliminacija .....  | 6  |
| 3.1.2. Farmakodinamika.....  | 7  |
| 3.1.3. Farmakogenetika.....  | 7  |
| 3.1.4. Određivanje doze lijeka.....                                    | 8  |
| 3.2. Antibiotici .....   | 10 |
| 3.2.1. Antibiotici širokog spektra .....                               | 10 |
| Cefalosporini .....  | 11 |
| Fluorokinoloni .....   | 12 |
| Karbapenemi .....  | 13 |
| Piperacilin/ tazobaktam .....  | 13 |
| Tetraciklini.....  | 14 |
| 3.2.3. Antibiotici uskog spektra.....                                  | 15 |
| Aminoglikozidi .....   | 15 |
| Cefalosporini prve generacije.....                                     | 15 |
| Linkozamidi.....   | 16 |
| Makrolidi .....  | 16 |
| Metronidazol.....  | 17 |
| Vankomicin.....  | 17 |
| 3.3. Rezistencija na antibiotike .....                                 | 18 |
| 3.4. Bolnički program praćenja antimikrobnih lijekova .....            | 20 |
| 3.5. Pedijatrijska jedinica intenzivnog liječenja .....                | 20 |
| 4. Rasprava .....  | 21 |
| 5. Zaključak.....  | 23 |
| 6. Sažetak.....  | 24 |
| 7. Summary .....   | 25 |
| 8. Literatura.....   | 26 |
| 9. Životopis .....   | 30 |

## **Popis skraćenica i akronima**

AB - antibiotik

ASP - *engl. Antimicrobial Stewardship Program*

CDC - *engl. Centers for Disease Control and Prevention*

ESBL - *engl. Extended-spectrum beta-lactamases*

ISKRA - Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike

i.v. - intravenski

JIL - jedinica intenzivnog liječenja

MO - mikroorganizam

MRSA - *engl. methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

PICU - *engl. pediatric intensive care unit*

p.o. - peroralno

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

## 1. Uvod

Antibiotici (AB) su lijekovi koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija te se smatraju jednim od najvećih medicinskih dostignuća. Ubrajaju se među najviše propisivane lijekove u humanoj medicini jer su lako dostupni, prihvatljive cijene te nemaju velik broj nuspojava u usporedbi s drugim skupinama lijekova. Iz potonjih razloga, ujedno je riječ i o skupini lijekova s najvećom stopom nepotrebnog propisivanja u kliničkoj praksi (1).

U pedijatrijskim jedinicama intenzivnog liječenja (*engl. pediatric intensive care unit - PICU*) zbrinjavaju se pacijenti koji su teško bolesni i životno ugroženi, odnosno kojima je potrebno pružiti najvišu razinu medicinske skrbi. Invazivne metode liječenja, hemodinamska nestabilnost te promjene u imunološkom sustavu (akutne ili kronične) samo su neki od razloga zbog čega je ova skupina pacijenata posebno osjetljiva na bakterijske infekcije i njihove komplikacije. S obzirom na prethodne konstatacije, evidentno je kako je propisivanje antibiotika u PICU, kako onih uskog, tako i širokog spektra djelovanja, često.

O raširenosti uporabe antibiotika u PICU govori podatak kako 57 - 79 % pacijenata zaprimljenih na odjel tijekom svog boravka dobije neku vrstu AB (2). Zbog toga je važno prije rada na odjelima intenzivne njege saznati informacije o tome koji su najčešći uzročnici infekcija u pojedinoj ustanovi, postoje li sojevi bakterija koji su rezistentni na određene antibiotike koji se inače koriste u njihovom liječenju te koji se antibiotici preporučuju kao prva linija u liječenju potonjih infekcija.



## 2. Svrha rada

Antibiotici su već godinama sastavni dio liječenja hospitaliziranih bolesnika, a svoju primjenu pogotovo su pronašli u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL), kako odraslih, tako i djece. Međutim, adultna populacija našla se u određenoj „prednosti“ nad pedijatrijskom s obzirom na to da je većina lijekova koja se danas može naći na tržištu istraživana upravo na adultnoj populaciji. Podatci o vrsti i dozama antibiotika koji su dostupni na tržištu za korištenje u dječjoj dobi su ograničeni. Iz tog razloga se u pedijatrijskoj praksi lijekovi često koriste neodobreno (*engl. off-label*), tj. daju se lijekovi koji su registrirani, ali za njih ne postoje znanstveni dokazi o prihvatljivosti u dječjoj dobi. To također uključuje primjenu lijekova za indikacije za koje oni nisu namijenjeni, a postoje i razlike s obzirom na način unosa lijeka od preporučenog. Mlađa djeca ne mogu sve lijekove uzeti peroralnim putem (p.o.) pa se takvi lijekovi u tabletama usitnjavaju ili otvaraju (ako su u formi kapsula) te daju kao suspenzije. U praksi se nalaze i neregistrirani lijekovi (*engl. unlicensed*), odnosno lijekovi za koje pojedina država nema odobrenje da bude na tržištu (3). Glavna svrha ovog rada je prikazati specifičnosti primjene lijekova u pedijatrijskoj populaciji (s naglaskom na antimikrobne lijekove), pružiti pregled najčešće korištenih antibiotika u PICU te podignuti svijest o postupcima pomoću kojih se može djelovati na sprječavanje nastanka bakterijske rezistencije.

### **3. Pregled literature na zadanu temu**

#### **3.1. Specifičnosti primjene lijekova u pedijatrijskoj populaciji**

Iz Mardešićeve konstatacije: „Kao što dijete ni u anatomskom ni u fiziološkom smislu nije odrastao čovjek u malome, ono to nije ni u farmakološkom pogledu.“, evidentno je da se dječji organizam razlikuje od odraslog te se je s obzirom na to neizmjerljivo važno upoznati sa specifičnostima farmakologije u dječjoj dobi (4).

Za svaki pojedini lijek svojstvene su njegove farmakokinetičke, farmakodinamičke i farmakogenetičke determinante. Potrebno je istaknuti važnost poznavanja istih i posebnosti na ovim razinama za pedijatrijsku kliničku praksu.

##### **3.1.1. Farmakokinetika**

Farmakokinetika je grana farmakologije koja opisuje put lijeka u organizmu te količinu lijeka koja od mjesta primjene dođe do ciljnog organa. Osnovne komponente koje određuju farmakokinetiku su: apsorpcija, distribucija, metabolizam lijeka i eliminacija iz organizma. Postoje i drugi čimbenici koji mogu utjecati na sudbinu lijeka u organizmu, a to su dob pacijenta, spol, genetičke varijacije i različite bolesti (pogotovo jetre i bubrega te metaboličke bolesti) (5).

##### **Apsorpcija**

Apsorpcija lijeka je proces ulaska lijeka od mjesta primjene do krvožilnog sustava. Put unosa lijeka u organizam direktno utječe na apsorpciju. Lijekovi se mogu primijeniti sistemski (enteralno, parenteralno) i lokalno (Tablica 1). Peroralna primjena je najprirodniji, najčešći i najjednostavniji način uzimanja lijeka. Ona u PICU nema značajniju ulogu zbog sporijeg djelovanja i otežanog uzimanja za djecu. Intravensko (i.v.) davanje lijeka je najčešći oblik

primjene antibiotika u PICU zbog jednostavnosti (uz već otvoren venski put), brzine djelovanja te točnosti podataka o dozi lijeka. Pri i.v. primjeni lijeka nema prvog prolaska kroz jetru, što znači da je do ciljnog organa dostavljena ona doza lijeka koja je i aplicirana. Kod određenih lijekova rektalni put primjene (jednostavan i efikasan u dječjoj dobi) ima jednaku brzinu apsorpcije kao i i.v. aplikacije (4).

**Tablica 1. Načini primjene lijekova**

Preuzeto i prilagođeno iz: Carev M. „Kliničke vještine i modul F: Lijekovi i otopine“

| SISTEMSKA PRIMJENA |                       | LOKALNA PRIMJENA         |
|--------------------|-----------------------|--------------------------|
| enteralna primjena | parenteralna primjena |                          |
| peroralno          | intravenski           | perkutano                |
| rektalno           | intraosealno          | rektalno                 |
| sublingvalno       | intramuskularno       | oralno                   |
|                    | intraarterijski       | preko sluznice oka i uha |
|                    | supkutano             | vaginalno                |
|                    | intralumbalno         |                          |
|                    | intradermalno         |                          |
|                    | intraartikularno      |                          |

Apsorpcija ovisi o čimbenicima primijenjenog lijeka, ali i o čimbenicima organizma u kojeg je lijek apliciran - tu posebno postoje razlike dječjeg u odnosu na odrasli organizam. Neke od različitosti koje posebice valja istaknuti su tjelesna masa te količina masnog tkiva koja je kod djece puno manja, nego u odraslih (6).

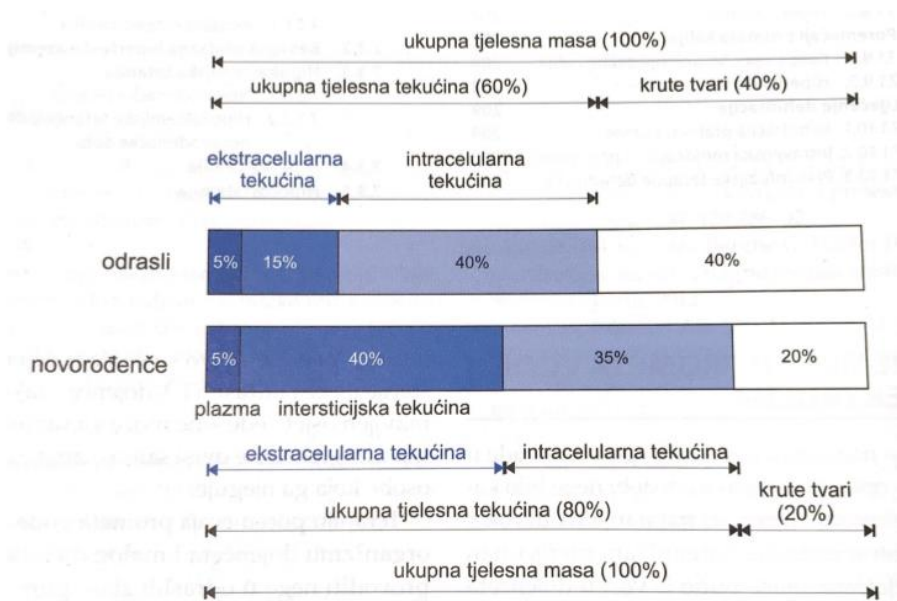
S obzirom na potonje, za određene lijekove koji se u adultnoj populaciji primjenjuju intramuskularnim ili supkutanim putem, način aplikacije se u pedijatrijskoj kliničkoj praksi

modificira u intravenski. Manje količine potkožnog masnog tkiva povezane su s manjim protokom krvi kroz tkivo što može dovesti do neočekivanih djelovanja kod djece zbog nemogućnosti objektivne procjene koliko se lijeka zadržalo na mjestu aplikacije, a koliko se apsorbiralo u cirkulaciju. Na taj način lako može doći do subdoziranja i nedovoljnog učinka ili pak do predoziranja i toksičnog djelovanja.

Nakon rođenja djeteta postoje razlike u sastavu crijevne flore, motilitetu probavnog sustava (crijeva se mogu pokretati usporeno ili nepravilno, želudac se produljeno prazni), stvaranju i lučenju probavnih enzima te želučanom pH koji se mijenja zbog povećanog stvaranja klorovodične kiseline. Želučani pH dostiže vrijednost adultnog pH između treće i sedme godine života (5). Navedene razlike utječu na lijekove poput penicilina i ampicilina koji se lako razgrađuju u kiselom mediju, a time im se povećava učinak (niža doza za jednak učinak). Tijekom prva četiri mjeseca života uspostavlja se normalno stvaranje i lučenje probavnih enzima, a time se sve više smanjuju razlike dječjeg u odnosu na odrasli organizam (6).

### **Distribucija**

S obzirom na dob postoje razlike u ukupnoj količini tjelesne tekućine i masnoće u tijelu kao i u koncentraciji serumskih proteina koji cirkuliraju u plazmi i na sebe vežu lijekove, a sve to utječe na distribuciju lijeka u organizmu. S obzirom na analizu sastava tjelesne kompozicije, uvidjelo se kako novorođenče ima oko 20 % više tekućine u organizmu u odnosu na stariju djecu i odrasle (Slika 1). Većina te tekućine nalazi se u ekstracelularnom prostoru. Njena količina se s vremenom smanjuje, a udjelom približno jednaka odraslima postaje oko 12. godine života (4). Razlike u količini tekućine utječu na hidrosolubilne lijekove koji se brzo otapaju u vodi. Tako se AB koji poput aminoglikozida, vankomicina i beta laktama upotrebljavaju u višim dozama nego kod odraslih kako ne bi bili subdozirani (7).



Slika 1. Tjelesne tekućine u odraslih i u djece  
Preuzeto iz: Mardešić D. „Pedijatrija“

## Metabolizam

Novorođenče nema u potpunosti razvijene sve enzimske sustave (uključujući citokrom P-450 koji je odgovoran za metaboliziranje lijekova u jetri). Zbog sporijeg metaboliziranja, lijek se može dulje zadržavati u organizmu i izazvati nuspojave, primjerice hepatotoksičnost (6).

## Eliminacija

Eliminacija je način izlučivanja lijeka iz organizma, a u najvećem se dijelu odvija putem bubrega. Protok krvi kroz bubrege je smanjen u novorođenčadi - primaju samo 5 - 6 % od ukupnog udarnog volumena srca u uspoređi s odraslom osobom u koje on iznosi 15 - 25 %. Zbog smanjenog protoka krvi smanjena je i glomerularna filtracija, a samim time i produženo vrijeme potrebno za izlučivanje lijeka (Tablica 2) (6).

Tablica 2. Prosječno poluvrijeme eliminacije u novorođenčeta i odraslih - usporedni metabolizam  
Preuzeto i prilagođeno iz: Vitezić D. „Klinička farmakologija“

| LIJEK                 | BUBREŽNO IZLUČIVANJE |              | POLUVRIJEME U SERUMU |         |
|-----------------------|----------------------|--------------|----------------------|---------|
|                       | novorođenče          | odrasli      | novorođenče          | odrasli |
| <b>aminoglikozidi</b> | glomerularna         | glomerularna | 8 sati               | 4 sata  |
|                       | filtracija           | filtracija   |                      |         |
| <b>penicilin</b>      | glomerularna         | glomerularna | 4 sata               | 2 sata  |
|                       | filtracija           | filtracija   |                      |         |

### 3.1.2. Farmakodinamika

Farmakodinamika prikazuje odnos između količine primijenjenog lijeka (doze) i njegovog djelovanja. Primijenjena doza može biti:

- nedovoljna - lijek neće imati učinak
- efektivna - postiže se željeni učinak
- toksična - nadilazi dozvoljenu količinu lijeka te dovodi do neželjenih učinaka.

### 3.1.3. Farmakogenetika

Farmakogenetika proučava određene genetičke varijacije koje mogu utjecati na različitu distribuciju i djelovanje istog lijeka primijenjenog u istoj dozi kod različitih osoba. Najčešća klinička manifestacija koja se povezuje s farmakogenetičkim varijacijama je toksičnost koja nastaje zbog razlika u eliminaciji lijeka, odnosno prekomjernog nakupljanja u organizmu. Najveće razlike postoje u enzimima koji sudjeluju u eliminaciji pojedinih lijekova te u ekspresiji receptora na koje se lijekovi vežu. Farmakogenetika ima veliku ulogu u

provođenju personalizirane medicine i prilagođavanju terapije pojedincu, a u budućnosti će biti sve više dostupna u svakodnevnom kliničkom radu (5).

#### **3.1.4. Određivanje doze lijeka**

Zbog nepotpune razvijenosti organskih i enzimskih sustava u djece, tek se u dobi od 6 do 12 mjeseci može razmatrati farmakokinetiku kao sličnu odraslom organizmu. Tada se može započeti s uporabom metoda za preračunavanje doza lijekova odraslih u doze prilagođene djetetu (4).

Postoji nekoliko načina na koji se može izračunati doza za djecu: ovisno o dobi djeteta (Youngovo pravilo), tjelesnoj masi (Clarkovo pravilo) ili ovisno o površini djetetova tijela (6).

- Youngovo pravilo:  $DOZA = DOZA\ ZA\ ODRASLE \times DOB\ (GODINE) / DOB + 12$
- Clarkovo pravilo:  $DOZA = DOZA\ ZA\ ODRASLE \times TJELESNA\ MASA\ u\ kg / 70$
- Površina tijela:  $DOZA = DOZA\ ZA\ ODRASLE \times TJELESNA\ POVRŠINA\ DJETETA\ U\ m^2 / 1.73$

Iako je metoda izračunavanja doze prema tjelesnoj površini najpreciznija, u praksi nije toliko zastupljena zbog potrebe izračunavanja površine djeteta, odnosno očitavanja vrijednosti s nomograma. Najčešće se koristi izračunavanje prema tjelesnoj masi. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2007. godine prvi puta objavila „*List of Essential Medicines for Children*“ - popis osnovnih lijekova za djecu zbog podataka o velikom broju smrti djece u svijetu od izlječivih bolesti. Tada su dostavljene i preporuke o dozama AB za djecu od 2 mjeseca do 12 godina, a potonje su zadnji puta revidirane u ožujku 2017. godine (Tablica 3) (8).

**Tablica 3. Doze antibiotika za djecu od 2 mjeseca do 12 godina: preporuke stručnjaka**

Preuzeto i prilagođeno iz: WHO „Antibiotic Dosing for Children: Draft expert Recommendations for the 2017 Essential Medicines List for Children (EMLc)“

|                        |   |   |   |
|------------------------|---|---|---|
| <b>amikacin</b>        | 15 mg/ kg/ dan<br>i.v. u 1 dozi   | <b>gentamicin</b>                       | 7 mg/ kg/ dan<br>i.v. u 1 dozi  |
| <b>amoksisilin</b>     | 100 mg/ kg/ dan p.o.<br>u 2 ili 3 doze  | <b>imipenem</b>                         | 60 mg/ kg/ dan<br>i.v. u 3 ili 4 doze   |
| <b>ampicilin</b>       | 100 mg/ kg/ dan<br>p.o. ili i.v. u 2 ili 4<br>doze  | <b>klaritromicin</b>                    | 15 mg/ kg/ dan<br>p.o. ili i.v. u 2 doze  |
| <b>azitromicin</b>     | 10 mg/ kg/ dan<br>p.o. u 1 dozi   | <b>klindamicin</b>                      | 20 mg/ kg/ dan<br>p.o. ili i.v. u 3 ili 4 doze  |
| <b>aztreonam</b>       | 100 mg/ kg/ dan<br>i.v. u 2 ili 3 doze  | <b>levofloksacin</b>                    | 20 mg/ kg/ dan<br>p.o. u 2 doze   |
| <b>benzilpenicilin</b> | 100 mg/ kg/ dan<br>i.v. u 2 ili 4 doze<br>ili 200 mg/ kg/dan<br>i.v. u 2 ili 4 doze kod<br>teških infekcija | <b>linezolid</b>                        | 30 mg/ kg/ dan<br>p.o. ili i.v. u 2 ili 3 doze  |
| <b>cefaleksin</b>      | 50 mg/ kg/ dan<br>p.o. u 2 ili 4 doze   | <b>meropenem</b>                        | 60 mg/ kg/ dan<br>i.v. u 3 doze<br>ili<br>120 mg/ kg/ dan<br>u 3 doze kod teških<br>infekcija |
| <b>cefazolin</b>       | 50 mg/ kg/ dan<br>i.v. u 2 ili 4 doze   | <b>metronidazol</b>                     | 20 mg/ kg/ dan<br>p.o. ili i.v. u 2 ili 3 doze  |
| <b>cefotaksim</b>      | 150 mg/ kg/ dan<br>i.v. u 3 doze  | <b>moksifloksacin</b>                   | 10 mg/ kg/ dan<br>p.o. u 1 dozi   |
| <b>ceftazidin</b>      | 150 mg/ kg/ dan<br>u 3 doze   | <b>nitrofurantoin</b>                   | 4 mg/ kg/ dan<br>p.o. u 2 ili 4 doze  |
| <b>ceftriakson</b>     | 80 mg/ kg/ dan<br>i.v. u 1 dozi   | <b>piperacilin/tazobaktam</b>           | 300 mg/ kg/ dan<br>i.v. u 3 ili 4 doze  |
| <b>cefuroksim</b>      | 100 mg/ kg/ dan<br>i.v. u 2 doze  | <b>trimetoprim</b>                      | 8 mg/ kg/ dan<br>p.o. u 2 doze  |
| <b>ciprofloksacin</b>  | 30 mg/ kg/ dan<br>p.o. ili i.v. u 2 doze  | <b>trimetoprim/<br/>sulfometoksazon</b> | 50 mg/ kg/ dan<br>p.o. u 2 doze   |
| <b>doksiciklin</b>     | 5 mg/ kg/ dan<br>i.v. u 1 ili 2 doze  | <b>vankomicin</b>                       | 50 mg/ kg/ dan<br>i.v. u 2 ili 3 ili 4 doze   |
| <b>eritromicin</b>     | 50 mg/ kg/ dan<br>p.o. ili i.v. u 4 doze<br>ili<br>100 mg/ kg/ dan<br>p.o. ili i.v. kod teških<br>infekcija |   |   |



### **3.2. Antibiotici**

Liječenje bakterijskih infekcija možemo podijeliti na empirijsko, terapijsko te profilaktičko (prije invazivnih pretraga, terapijskih postupaka ili operativnih zahvata). Zbog velikog broja infekcija u PICU te nepredvidljivosti razvoja težih oblika infekcija, AB se najčešće primjenjuju empirijski nakon uzimanja uzoraka za mikrobiološke pretrage. Prilikom izbora AB važno je prilagoditi vrstu i dozu antibiotika dobi pacijenta te najvjerojatnijem uzročniku infekcije (1). Odabir AB ovisi o mjestu infekcije, kliničkoj slici te najčešćim uzročnicima koji su povezani s tom vrstom infekcije. Važno je razlučiti postoji li potreba za primjenom AB širokog ili uskog spektra djelovanja. Zbog brojnih uzročnika koji se mogu pronaći u PICU, AB širokog spektra koriste se empirijski kako bi se obuhvatili svi tipovi bakterija: gram pozitivne, gram negativne, aerobi i anaerobi. Po dospjeću nalaza antibiograma i mikrobioloških pretraga, terapija se prilagođava dobivenim rezultatima. Ako je upotrebljeni AB lijek izbora za dobiveni mikroorganizam (MO), terapija se nastavlja s istim AB. Ako postoji AB koji djeluje specifično na dobiveni MO, odnosno ako upotreba širokospektralnih AB može biti adekvatno zamijenjena uskospektralnim, AB se prilagođava dobivenim rezultatima te se liječenje nastavlja novim lijekom. Iako se pojedini AB nalaze u istoj skupini, ovdje ćemo ih podijeliti prema spektru njihova djelovanja.

#### **3.2.1. Antibiotici širokog spektra**

Empirijska terapija primjenjuje se kod težih infekcija kod kojih još nije dokazan uzročnik, započinje se uporabom AB širokog spektra. Procjenjuje da je 34 % primijenjenih AB u PICU širokog spektra (2). Najširi spektar djelovanja imaju tetraciklini i karbapenemi. Svojim djelovanjem uništavaju patogene, ali i fiziološku floru, a kao posljedica dugotrajnog korištenja može se razviti pseudomembranozni kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*. Navedena infekcija je postala rezistentna na standardnu terapiju, što otežava liječenje,

produžuje vrijeme hospitalizacije te ga i poskupljuje. Kod upotrebe AB širokog spektra javljaju se određene pogreške poput: preduge primjene, neprilagođenih doza lijeka te neopravdanih indikacija za upotrebu (2,9). Ovi AB nalaze se na listi rezervnih antimikrobnih lijekova.

## **Cefalosporini**

Cefalosporini su AB beta-laktamske skupine koji se klasificiraju u pet generacija. Cefalosporini druge, treće i četvrte generacije imaju širok spektar djelovanja, dok se cefalosporini prve generacije ubrajaju u AB uskog spektra djelovanja. Primjena cefalosporina je veoma raširena jer imaju nisku razinu toksičnosti u odnosu na ostale AB širokog spektra te ih pacijenti dobro podnose. Kada se primjenjuju i.v. može se razviti tromboflebitis, kao i alergijske reakcije (od osipa do anafilaksije). Ako se dokaže da je pacijent preosjetljiv na jedan cefalosporin, bit će preosjetljivi i na cefalosporine drugih generacija. Značajni predstavnici pojedine generacije te doze koji se koriste u PICU su:

2. generacija - cefuroksim 100 mg/ kg/ dan i.v. u dvije doze

3. generacija - ceftriakson 80 mg/ kg/ dan i.v. u jednoj dozi

- cefotaksim 150 mg/ kg/ dan i.v. u tri doze

4. generacija - cefepim 50 mg/ kg/ dan i.v. dvije ili tri doze

5. generacija - ceftarolin 24 - 36 mg/ kg/ dan i.v. u tri doze

Druga generacija cefalosporina ima proširen spektar u odnosu na cefalosporine prve generacije, tako da djeluje na gram pozitivne i gram negativne bakterije. Cefuroksim se primjenjuje u liječenju mokraćnih i dišnih infekcija te infekcija kostiju i zglobova.

Cefalosporini treće generacije se razlikuju od do sada navedenih cefalosporina zbog mogućnosti prodiranja u likvor. Zbog potonje karakteristike važni su u liječenju meningitisa

uzrokovanih *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *N. meningitidis* te su lijek izbora kod infekcija gram negativnim bacilima (8,10).

Cefepim je djelotvoran protiv svih bakterija kao i cefalosporini treće generacije, ali i protiv *P. aeruginosa* i *Enterobacteriaceae* koje mogu biti rezistentne na pojedine AB treće generacije. Cefepim je jedini cefalosporin koji ima specifičnu nuspojavu, a to je razvoj toničko-kloničkih grčeva koji nastaju zbog njegove neurotoksičnosti (5). Ceftarolin se koristi u liječenju teških infekcija kože i potkožnih tkiva te pneumonija uzrokovanih gram pozitivnim bakterijama rezistentim na ostale AB (11).

### **Fluorokinoloni**

Ciprofloksacin, levofloksacin i moksifloksacin su AB koji djeluju na široki spektar gram pozitivnih i gram negativnih bakterija. Posebno su djelotvorni protiv *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*-a (MRSA), a moksifloksacin protiv *Streptococcus*-a. Koriste se u liječenju gastrointestinalnih, intraabdominalnih i kompliciranih infekcija mokraćnog sustava, kože i mekih tkiva. Dobro prodiru kroz tkiva i stanice. Levofloksacin se upotrebljava u liječenju i postekspozicijskoj profilaksi antraksa primjenom 20 mg/ kg/ dan p.o. podijeljeno u dvije doze (5,8). Iako nisu svi registrirani za korištenje u pedijatrijskoj populaciji, koriste se *off-label* zbog širokog spektra djelovanja, dobre biodostupnosti te jednostavnog doziranja. Nuspojave fluorokinolona su relativno česte, s obzirom da se javljaju po primjeni u 20 % slučajeva. Potonje nuspojave mogu biti bezazlene - mučnina, povraćanje i proljev, ali se mogu razviti i one ozbiljne - simptomi CNS-a (vrtoglavice, glavobolje, neuropatije) i artropatije (koje nestaju nakon prestanka uzimanja AB), kao i teške anafilaktičke reakcije (12).

## Karbapenemi

Karbapenemi se ubrajaju u skupinu beta laktamskih AB, a glavni predstavnici su imipenem, meropenem i ertapenem. Imipenem se može primjenjivati kod djece svih dobnih skupina, dok se meropenem i ertapenem daju nakon navršena tri mjeseca života. Riječ je o AB najšireg spektra djelovanja dosad dostupnim na tržištu - djelotvorni su protiv većine MO, pa tako i protiv MRSA-e. Njihova primjena najčešće je empirijska; zbog sposobnosti prodiranja kroz krvno - moždanu barijeru lijek su prvog izbora kod teške sepse koja zahtjeva mehaničku ventilaciju i vazopresorne lijekove te kod polimikrobnih infekcija (pneumonija, intraabdominalne infekcije, osteomijelitis). Upotrebljavaju se i kod infekcija uzrokovanih bakterijama rezistentnim na cefalosporine, kao druga linija u liječenju infekcija kod bolesnika s izrazitom alergijom na peniciline i cefalosporine (angioedem, anafilaksija) (9). Primjenjuju se i.v. kroz 15 - 60 minuta u dozi od 60 mg/ kg/ dan podijeljeno u tri ili četiri doze, a kod težih infekcija se može dati meropenem od 120 mg/ kg/ dan u tri doze (8). Duljina trajanja liječenja trebala bi se svesti na minimum (kao i kod ostalih AB širokog spektra). Korištenje karbapenema u PICU također je povezano sa sve češćim infekcijama ESBL (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*) producirajućim bakterijama koje su otporne na većinu AB zbog enzima koje proizvode. Zbog ekstenzivne uporabe ove skupine antibiotika počeli su se javljati i mikroorganizmi koji su otporni na karbapeneme (npr. *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*). Kako bi se očuvala njihova djelotvornost i spriječilo stvaranje rezistentnih bakterija, karbapeneme bi trebalo primjenjivati tek nakon što su iscrpljene sve ostale terapijske mogućnosti (13).

## Piperacilin/ tazobaktam

Piperacilin/ tazobaktam se ubraja u skupinu penicilinskih AB širokog spektra s djelovanjem na gram pozitivne, gram negativne i anaerobne MO, stoga se koristi u liječenju

polimikrobnih infekcija. Indikacije kod kojih je preporučena uporaba ovog AB su: infekcije trbušne šupljine (npr. po rupturi apendiksa), teške pneumonije, peritonitis, kolecistitis, egzacerbacije cistične fibroze, febrilna neutropenija te sepsa kod koje se sumnja da je izvor u trbušnoj šupljini, urinarnom traktu ili kod nozokomijalno izazvane sepse (14). Piperacilin/tazobaktam se primjenjuje empirijski te se preporučuje da trajanje liječenja ne prelazi 72 h. U djece od 0 do 12 godina primjenjuje se i.v. u dozi od 100 mg/ 12.5 mg/ kg, a kod djece starije od 12 godina u dozi od 4 g/ 0,5 g svakih 8 sati (maksimalna doza kod mlađe djece) (8). Nuspojave poput vrućice, osipa, reverzibilne mijelosupresije te promjene hepatograma se mogu javiti tijekom duljeg uzimanja ovog AB (dulje od 10 dana), no posljedice nestaju već nakon dva do tri dana od ukidanja AB (15).

### **Tetraciklini**

Doksiciklin, minociklin i tetraciklin su najčešće primjenjivani AB tetraciklinske skupine. Djelotvorni su protiv gram pozitivnih i gram negativnih bakterija te intracelularnih MO poput mikoplazmi i klamidija. Važni su u liječenju rikecioza, antraksa, kolere, bruceloze, lajmske borelioze i leptospiroze. Terapijska doza tetraciklina koja se podjeli u dvije ili četiri doze dnevno iznosi od 25 do 50 mg/ kg, dok je ona za doksiciklin i minociklin 4 do 5 mg/ kg podijeljena u dvije doze (8). Iako su tetraciklini djelotvorni lijekovi snažnog učinka, za njihovu primjenu treba se odlučiti tek kod djece starije od osam godina. Tetraciklini se vežu za kalcijeve ione koji se nalaze u kostima i zubima tijekom razvoja djeteta. Vezanjem za kosti mogu uzrokovati poremećaj u rastu i razvoju kostiju te deformitete istih, dok na zubima ometaju pravilno stvaranje zubne cakline (16). Minociklin može biti ototoksičan, no potonja nuspojava je reverzibilna i nestaje 24 do 48 sati od prestanka uzimanja lijeka. Zbog rastuće rezistencije na tetracikline javljaju se sojevi gram pozitivnih i gram negativnih bakterija kod kojih se uporaba tetraciklina zamjenjuje drugim AB skupinama.

### **3.2.3. Antibiotici uskog spektra**

AB uskog spektra koriste se u liječenju protiv točno određenih vrsta bakterija, odnosno indicirani su kada je poznat uzročnik infekcije. Zbog specifičnog djelovanja, njihova je uporaba sigurnija za normalnu bakterijsku floru organizma u usporedbi s antibioticima širokog spektra. Primjenjuju se ciljano, nakon što je MO dokazan antibiogramom.

#### **Aminoglikozidi**

Gentamicin i tobramicin su najčešće primjenjivani aminoglikozidi u dječjoj dobi, daju se u jednoj dozi od 7 mg/ kg/ dan i.v. te su pogodni za liječenje nozokomijalnih infekcija kod kojih postoji sumnja da su rezistentne na cefalosporine. Kao rezervni lijek primjenjuje se i amikacin u i.v. u jednoj dozi od 15 mg/ kg/ dan kod težih oblika infekcije (8). Upotrebljavaju se u liječenju neonatalne sepse, infekcija urotrakta te teških intraabdominalnih infekcija. Pacijenti koji u terapiji imaju aminoglikozide u 10 % slučajeva razvijaju nuspojave. To su lijekovi koji djeluju neurotoksično i ototoksično (oštećuju sluh te mogu uzrokovati poremećaje u ravnoteži). Vrlo rijetko se može razviti neuromuskularna paraliza koja podsjeća na botulizam. Kako bi se smanjio broj nuspojava potrebno je pratiti koncentraciju ovih AB u serumu pacijenata (5,10).

#### **Cefalosporini prve generacije**

Cefaleksin i cefazolin su cefalosporini prve generacije koji se ubrajaju u uskospaktralne AB. Djelotvorni su protiv infekcija uzrokovanih gram pozitivnim bakterijama. Doza cefaleksina iznosi 50 mg/ kg/ dan p.o. u dvije ili četiri doze, dok se cefazolin aplicira u istoj dozi, ali i.v. putem (8). Koriste se kod infekcija kože i mekih tkiva koje su uzrokovane zlatnim stafilokokom, streptokokom, klebsijelom i proteusom, a dobro prodiru i u sinovijalnu i pleuralnu tekućinu (17). Cefazolin je lijek izbora u kemoprofilaksi prije operativnih zahvata (kojima su pacijenti

PICU-a često podvrgnuti) jer dobro djeluje protiv MO koji čine kontaminacije s kože (18). Njihova uporaba preporučuje se kod pacijenata koji su preosjetljivi na peniciline. Nuspojave koje se mogu javiti uključuju osipe praćene eozinofilijom te prolazni hepatitis i žuticu (5).

### **Linkozamidi**

Klindamicin je AB iz skupine linkozamida. Djelotvoran je protiv aerobnih i anaerobnih gram pozitivnih bakterija, dok protiv gram negativnih nema učinka. Upotrebljava se u dozi od 20 mg/ kg/ dan p.o. ili i.v. podijeljeno u tri ili četiri doze te se mora primjenjivati sporo kroz 30 do 60 minuta (8). Klindamicin ima jako dobru mogućnost prodiranja u tjelesna tkiva (kosti, zglobove, meka tkiva) i tekućine (osim u cerebrospinalni likvor) (19). Navedene karakteristike ga čine lijekom izbora kod teških infekcija koje je uzrokovala MRSA. Zbog porasta pojavnosti sojeva MRSE rezistentne na ovaj AB, važno je prije primjene dokazati osjetljivost MO antibiogramom. Osim liječenja potonjih infekcija, koristi se u terapiji toksoplazmoze, pneumonija uzrokovanih *P. jiroveci* i malarije. Problem u liječenju klindamicinom u adultnoj medicini predstavlja učestalo pojavljivanje pseudomembranoznog kolitisa nakon njegove primjene, no navedena nuspojava je rijetka u pedijatrijskoj populaciji.

### **Makrolidi**

Makrolidi su AB koji djeluju na gram pozitivne, gram negativne, aerobne i anaerobne bakterije. Azitromicin, eritromicin i klaritromicin su makrolidi čija je uporaba najviše zastupljena u pedijatrijskoj kliničkoj praksi. Azitromicin i klaritromicin se ne smiju upotrebljavati kod djece mlađe od šest mjeseci. U PICU imaju ulogu u liječenju atipičnih pneumonija uzrokovanih mikoplazmama, klamidijama, legionelom i bordetelom. Ovisno o rezistenciji u pojedinoj zemlji, mogu biti djelotvorni protiv streptokoka i hemofilusa u pacijenata s alergijskom dijatezom na penicilinske antibiotike (5). Azitromicin ima dugačko

vrijeme poluraspada, zbog čega se daje u jednoj dozi od 10 mg/ kg/ dan p.o. te se najčešće uzima tijekom tri dana. Doza eritromicina se prilagođava težini infekcije, a obično se primjenjuje i.v. 50 ili 100 mg/ kg/ dan podijeljeno u četiri doze (8). Eritromicin djeluje na motilitet probavnog sustava te može uzrokovati grčeve, povraćanje, proljeve te hipertrofičnu stenozu pilorusa kod mlađe djece. Klaritromicin se upotrebljava u dozi od 15 mg/ kg/ dan podijeljenoj u dvije doze (5).

### **Metronidazol**

Metronidazol je AB koji je izrazito potentan u eradikaciji infekcija anaerobnim bakterijama te je također djelotvoran protiv parazita i helminta. Primjenjuje se 20 mg/ kg/ dan p.o. ili i.v. u dvije ili tri doze (8). Vrlo je potentan antibiotik koji se dobro apsorbira u tjelesnim tekućinama te postiže visoke koncentracije i u apscesnim šupljinama. Zbog sposobnosti prodiranja do središnjeg živčanog sustava, daje se u liječenju meningitisa i apscesa mozga. Empirijski se primjenjuje kad postoji sumnja na sepsu kojoj je izvor u mokraćnom, spolnom ili probavnom sustavu. Ima važnu ulogu u liječenju pseudomembranoznog kolitisa izazvanog *Clostridium difficile* koji se javlja kao komplikacija produljene uporabe AB (posebice širokog spektra). Prilikom uporabe ovog AB ponekad se mogu javiti periferne neuropatije i poremećaji osjeta okusa što ukazuje na potrebu ukidanja terapije ovim lijekom (10).

### **Vankomicin**

Vankomicin je AB koji se ubraja u skupinu glikopeptida. Koristi se u suzbijanju infekcija izazvanih gram pozitivnim bakterijama, a osobito važnu ulogu ima kod liječenja MRSE, ampicilin rezistentnog enterokoka te u pacijenata kod kojih postoji alergija na penicilin (20). Kako bi se postigao željeni učinak ovog AB, potrebno je održavati koncentraciju u plazmi od 10 do 20 mg/ L, što se postiže tek kod primjene doze od barem 60 mg/ kg/ dan i.v. (8). Lijek se ne



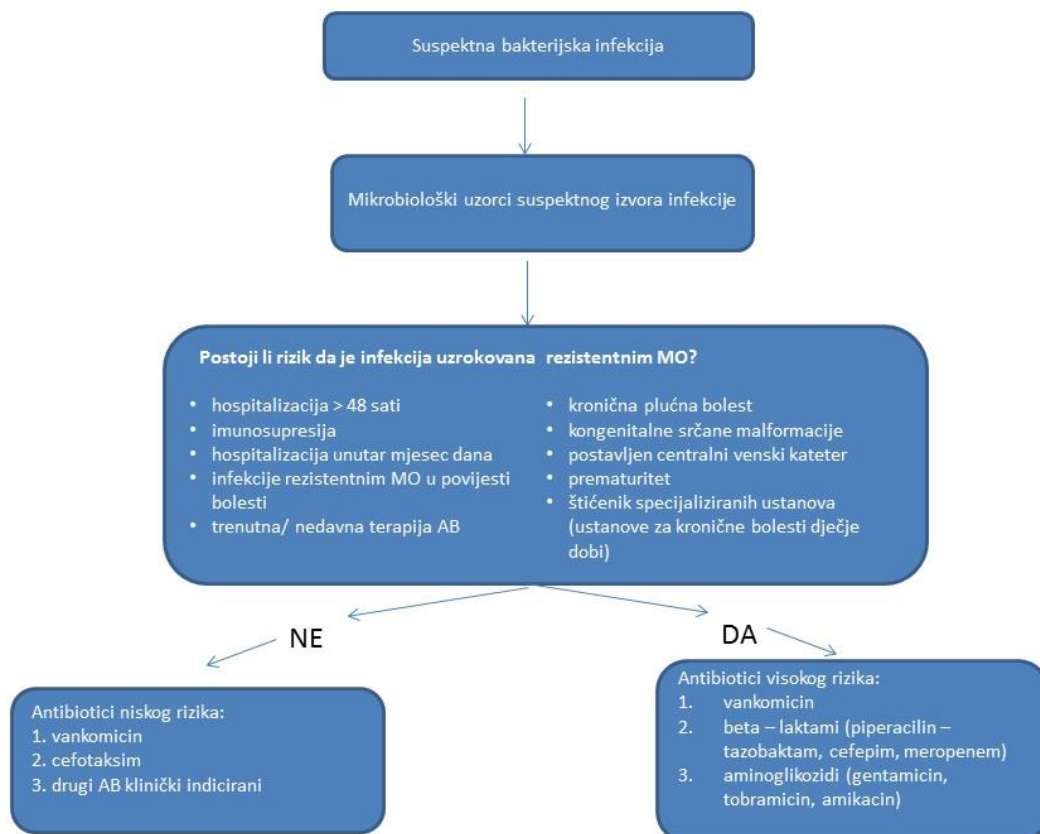
smije prebrzo primijeniti jer može nastati tzv. *Red man syndrome* praćen vrućicom, tresavicom i flebitisom na mjestu primjene. Vankomicin je ototoksičan i nefrotoksičan. Vankomicin se izlučuje iz organizma putem bubrega zbog čega postoji opasnost od oštećenja bubrega uslijed primijene prevelike doze za nedovoljno razvijen dječji bubreg. Kako bi se ona spriječila, potrebno je posebno odrediti razrjeđenje u kojem će se primijeniti AB ili pak produljiti vrijeme između uzimanja dviju doza. Zato je važno prije uporabe odrediti nalaze glomerularne filtracije i klirens kreatinina te prilagoditi dozu svakom pacijentu ovisno o njegovoj dobi i osnovnoj bolesti. Potrebno je primijeniti dovoljno veliku dozu lijeka da pacijent ne bude subdoziran, što bi rezultiralo neuspješnim liječenjem te potenciranjem razvoja bakterijske rezistencije.

### **3.3. Rezistencija na antibiotike**

Zbog prevelike i često pogrešno indicirane uporabe AB u svakodnevnoj praksi, susrećemo se s promjenama koje dovode do pojave sojeva bakterija rezistentnih na antibiotike. Samim time nastaju veliki problemi u liječenju bakterijskih infekcija uz mogućnost razvoja superinfekcija. Preko 700 000 ljudi godišnje umire zbog posljedica infekcija multirezistentnim MO. Pravilnom uporabom antimikrobnih lijekova sačuvat će se njihova aktivnost, pojačati klinička djelotvornost i smanjiti bakterijski potencijal za razvoj rezistencije (21). U PICU se AB koriste u većim dozama te je češća upotreba AB širokog spektra nego na drugim odjelima, zbog toga su to mjesta u kojima se posebno često razvija rezistencija.

Iz tog razloga je važno ograničiti upotrebu AB širokog spektra iz druge linije lijekova, kako bi se omogućilo adekvatno liječenje pacijenata koji su zaraženi sojevima bakterija rezistentnih na AB koji se učestalo koriste u terapiji. Metode kojima se može racionalizirati uporaba AB u PICU uključuju empirijsko skraćivanje duljine liječenja, kratkotrajnu primjenu empirijskih AB, svakodnevnu reviziju terapije uz praćenje laboratorijskih nalaza (kompletna krvna slika,

diferencijalna krvna slika, C reaktivni protein, prokalcitonin) (22). Prokalcitonin je upalni parametar koji se može određivati kod infekcija, a njegova je specifičnost veća nego u ostalih upalnih markera. Stoga kontrolom dinamike vrijednosti prokalcitonina možemo procijeniti kada je opravdano ukinuti AB terapiju (7). Ne postoji univerzalni protokol za uporabu AB u PICU, no postoje različiti primjeri protokola bolničkih ustanova koje pokušavaju racionalizirati uporabu širokospektralnih AB i poboljšati adekvatnost primjene i izbora prigodnog antibiotika uz smanjenje vremena primjene (Slika 2) (23).



**Slika 2. Primjer protokola za empirijsku primjenu AB**

Preuzeto i prilagođeno iz: „An Empiric Antibiotic Protocol Using Risk Stratification Improves Antibiotic Selection and Timing in Critically Ill Children“

Bakterijska rezistencija razlikuje se ovisno o geografskom području i odjelima unutar bolničkih ustanova, stoga je važno upoznati se s rezistencijom AB u svakoj pojedinoj zemlji kako bi se bakterijske infekcije liječile na adekvatan način (22).

### **3.4. Bolnički program praćenja antimikrobnih lijekova**

Prema podacima CDC-a (*engl. Centers for Disease Control and Prevention*), 30 - 50 % AB koji se koriste u praksi je pogrešno upotrebjeno (24). U Hrvatskoj je 2006. godine osnovana Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) koja provodi praćenje propisivanja AB u bolničkim ustanovama i razine rezistencije u RH. ASPs (*engl. Antimicrobial stewardship programs*, odnosno bolnički program praćenja i rukovođenja antimikrobnom terapijom, je program kojem je cilj poboljšati i racionalizirati liječenje infekcija, smanjiti nuspojave antimikrobne terapije i profilakse, pomoći kliničarima da poboljšaju kvalitetu skrbi bolesnika i sigurnost pacijenta (25). Sve bolničke ustanove uključene su u program te na godišnjoj razini dostavljaju podatke o iskorištenim AB. Na temelju dobivenih podataka ISKRA svake godine objavljuje statističke podatke o osjetljivosti i rezistenciji bakterija na AB u RH. Prema podacima iz 2017. godine, zabilježen je najveći porast uporabe AB u bolničkim ustanovama zbog čega je iznimno važno započeti s provođenjem rukovođenog propisivanja lijekova (26).

### **3.5. Pedijatrijska jedinica intenzivnog liječenja**

Pedijatrijska jedinica intenzivnog liječenja je odjel na koji na kojem se liječe životno ugrožena djeca. U PICU se primaju pacijenti koji su razvili teške oblike bakterijskih infekcija, uključujući sepsu, meningitis, encefalitis, pneumoniju, pacijente s akutnim zatajivanjem unutarnjih organa ili akutne komplikacije internističkih bolesti (10).

Takvi specijalizirani odjeli intenzivne njege su posebno opremljeni sa suvremenom medicinskom opremom za stalno praćenje stanja pacijenata i brigu najugroženijih uz nadzor osoblja koje je stručno osposobljeno za rad na navedenim odjelima. Pacijenti se nadgledaju tijekom cijelog liječenja i boravka na odjelu uz pomoć neinvazivnih i invazivnih metoda.

Invazivne metode poput urinarne kateterizacije, centralnih venskih katetera i mehaničke ventilacije su povezane s učestalom pojavnošću nozokomijalnih infekcija uslijed razvoja bakterijskog biofilma. Zbog navedenih metoda, zatvorenosti odjela te dugotrajnog boravka pacijenata u pedijatrijskim intenzivnim jedinicama, pojava bolničkih infekcija je učestala. Kao rizični faktori za razvoj infekcija navode se i dob djece, duljina boravka na odjelu te podležeća stanja koja su dovela do primitka u JIL (27).

#### **4. Rasprava**

U ovom radu napravljen je pregled literature o antibioticima koji se najčešće koriste u PICU. Prema podacima multicentričnog istraživanja Brogan i sur. u kojem je analizirana potrošnja antibiotika u PICU, zamijećeno je da postoje velike razlike u uporabi istih. Autori ovog rada su došli do zaključka da je razlika u uporabi rezultat njihovog neadekvatnog propisivanja (2). Najviše korišteni AB bili su redom: vankomicin, cefazolin, piperacilin/tazobaktam, ceftriakson, klindamicin, meropenem i cefepim. Ako potonje kompariramo sa situacijom u Hrvatskoj, prema izvješću ISKRA-e o osjetljivosti i rezistenciji bakterija na AB u Republici Hrvatskoj u 2017. godini, navodi se podatak kako su najčešće korišteni AB u bolničkim ustanovama amoksisilin + klavulanska kiselina, cefuroksim-aksetil, ciprofloksacin, ceftriakson te metronidazol (26). Nadalje, postoje i brojne razlike u preporučenim dozama ovisno o literaturi. Primjer toga vidljiv je u uporabi levofloksacina, koji je, prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za uporabu AB u djece dobi 2 mjeseca do 12 godina preporučen u dozi od 20 mg/ kg/ dan p.o., dok prema Smjernicama za bolničku primjenu antimikrobnih lijekova Kliničkog bolničkog centra Rijeka nije odobren za primjenu u pacijenata mlađih od 18 godina (8,20). S obzirom na globalni problem bakterijske rezistencije na AB postavlja se pitanje ima li smisla napraviti univerzalne smjernice kojima će se određivati

empirijska AB terapija. Promjene u rezistenciji u Republici Hrvatskoj mogu se pratiti u izvještajima ISKRA-e koji se objavljuju svake godine, a iz kojih je vidljivo kako se iz godine u godinu osjetljivost i rezistencija mijenjaju. U najnovijem izvještaju iz 2017. godine vidljivo je, kako je u godinu dana, došlo do promjene u rezistenciji određenih bakterija na AB. Porasla je rezistencija beta hemolitičkog streptokoka grupe A na klindamicin, *Escherichia coli* na ciprofloksacin i ceftriakson, *Proteus mirabilis*-a na ciprofloksacine te *Acinetobacter Baumannii* na karbapeneme. Kako bi se racionalizirala uporaba potrebno je educirati cijeli medicinski kadar koji dolazi u kontakt s AB, od studenata do liječnika koji ih propisuju te medicinskih sestara i tehničara koji ih apliciraju. S obzirom na navedeno vidljivo je da se bakterijska rezistencija ne razlikuje samo između pojedinih država, već i unutar jedne države, pa čak i u različitim bolničkim ustanovama istog grada. Zbog toga su idealno rješenje lokalne smjernice i protokoli za liječenje bakterijskih infekcija. Međutim, i dalje je takve smjernice potrebno često revidirati zbog rastućih promjena u bakterijskoj rezistenciji.

## 5. Zaključak

- Antibiotici su najčešće propisivani lijekovi, međutim u 30 do 50 % slučajeva su pogrešno upotrebljeni
- Razlika u farmakokinetici djece i odraslih može rezultirati subdoziranjem ili predoziranjem antibiotika
- Doza lijekova kod djece najčešće se određuje prema tjelesnoj masi
- Prije primjene antibiotika potrebno je uzeti uzorke za mikrobiološku obradu
- U pedijatrijskoj intenzivnoj jedinici se empirijski upotrebljavaju antibiotici širokog spektra
- Najširi spektar djelovanja imaju karbapenemi te se stoga njihova upotreba treba maksimalno skratiti
- Rezistencija na AB je rastući problem na koji se pokušava djelovati provođenjem bolničkih programa praćenja i rukovođenja antimikrobnom terapijom

## 6. Sažetak

Antibiotici su najčešće propisivani lijekovi u kliničkoj praksi. Njihova uporaba posebno je izražena u pedijatrijskim jedinicama intenzivnog liječenja gdje se liječe životno ugrožena djeca. Prilikom primjene lijekova važno je prilagoditi doze lijekova dobi i stanju djeteta te uzeti u obzir razlike koje postoje u odnosu na odrasle (ponajviše u farmakokinetici). U pedijatrijskoj intenzivnoj jedinici se antibiotici najčešće koriste empirijski. Kako uzročnik još nije poznat, koriste se antibiotici širokog spektra. Oni djeluju na više vrsta bakterija: gram pozitivne, gram negativne, aerobne, anaerobne, kako na one patogene, tako i na fiziološku floru. Njihovu uporabu treba maksimalno skratiti te ih što prije zamijeniti antibioticima uskog spektra djelovanja. Zbog neracionalne primjene razvila se rezistencija koja je postala globalni problem u liječenju bakterijskih infekcija. S obzirom na to da ne postoji protokol koji bi optimizirao uporabu antibiotika, započelo je osnivanje bolničkih programa praćenja antimikrobnih lijekova kojima je cilj racionalizirati korištenje antibiotika i smanjiti daljnji razvoj rezistencije.

**Ključne riječi: Antibiotici; Bakterijska rezistencija; Pedijatrijska intenzivna jedinica**

## **7. Summary**

Antibiotics are the most used drugs in clinical practise. Their use is particularly important in pediatric intensive care units where children with life-threatening conditions are treated. When using drugs, it is important to adjust the dose of the medication to the age and condition of the child and to consider the differences that exist in relation to adults (mostly in pharmacokinetics). In the pediatric intensive care unit antibiotics are most frequently used empirically. Since the causative agent is not yet known, broad spectrum antibiotics are used. They act on several types of bacteria: gram positive, gram negative, aerobes, anaerobes, but apart from pathogens, they also act on the physiological flora. Their use should be maximally shortened and replaced as soon as possible with narrow range spectrum antibiotics. Because of irrational use, resistance of bacteria has developed. It has become a global problem in the treatment of bacterial infections. Given that there is no protocol to optimize the use of antibiotics, Antimicrobial Stewardship Programs have been introduced to rationalize the use of antibiotics and reduce further resistance development.

**Key words: Antibiotics; Bacterial resistance; Pediatric intensive care unit**



## 8. Literatura

1. Antanasković S., Antanasković A., Vasiljević S., Ilić-Stojanović M., Mandraš A., Petrov-Bojičić I. Antibiotici u pedijatrijskoj praksi - principi racionalne primene. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy* 2012; 34(3-4), 249-254.
2. Brogan, T. V., Thurm, C., Hersh, A. L., Gerber, J. S., Smith, M., Shah, S. S., Newland, J. G. Variability in Antibiotic Use Across PICUs. *Pediatric Critical Care Medicine* 2018; 19(6), 519-527.
3. Langerová P., Vrtal J., Urbánek K. Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. *Italian Journal of Pediatrics* 2014; 40:12.
4. Mardešić D., Pedijatrija, 8. izdanje, *Školska knjiga*, Zagreb, 2016.
5. Kliegman R., Stanton B., St Geme J., Schor, N. Nelson Textbook of Pediatrics, 20 th edition“, *Elsevier* 2016.
6. Francetić I., Vitezić D. Klinička farmakologija, 2. izdanje, *Medicinska naklada*, Zagreb, 2014.
7. Bretonnière, C., Leone, M., Milési, C. et al. Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric). *Intensive Care Med* 2015; 41(7):1181-96.
8. WHO. Antibiotic Dosing for Children: Draft expert Recommendations for the 2017 Essential Medicines List for Children (EMLc); 2017
9. Seah, V. X., Ong, R. Y., Lim, A. S., Chong, C. Y., Chong, C. Y., Tan, N. W., Thoon, K. C. Impact of a Carbapenem Antimicrobial Stewardship Program on Patient Outcome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017; 61(9):e00736-17.

10. Vrhovac B., Jakšić B., Reiner Ž., Vucelić B. Interna medicina. 4. izdanje, *Naklada Ljevak*, Zagreb, 2008.
11. Yim J, Molloy LM, Newland JG. Use of Ceftaroline Fosamil in Children: Review of Current Knowledge and its Application. *Infectious Diseases Therapy*. 2017;6(1):57–67.
12. Patel, K., & Goldman, J. L. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children. *Journal of clinical pharmacology* 2016; 56(9):1060–1075.
13. Hollebeke V., Chapuis C, Bernard S, Foroni L, Stahl JP et sur. Compliance with carbapenem guidelines in a university hospital, *Médecine et Maladies Infectieuses* 2016; 46(2):72-8.
14. Janowski A. B., Michaels M. G., Martin J. M., and Green M. D. Piperacillin-Tazobactam Usage at a Tertiary Pediatric Hospital: An Antimicrobial Stewardship Review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2016; 5(3):342–345.
15. Patel A., Mao K. R., McNeil J. C., Kaplan S. L., Vallejo J. G. Fever and Reversible Laboratory Abnormalities Associated with Prolonged Use of Piperacillin-Tazobactam in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2015; 34(8):849-50.
16. WHO, Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Tetracycline group in children, Geneva 2008.
17. Schmitz, M. L., Blumer, J. L., Cetnarowski, W., & Rubino, C. M. Determination of appropriate weight-based cutoffs for empiric cefazolin dosing using data from a phase 1 pharmacokinetics and safety study of cefazolin administered for surgical prophylaxis in pediatric patients aged 10 to 12 years. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2015; 59(7):4173-80.

18. Francetić I., Sardelić S., Bukovski-Simonoski S., Santini M., Betica-Radić Lj. ISKRA smjernice za antimikrobnu profilaksu u kirurgiji - Hrvatske nacionalne smjernice. *Liječnički Vjesnik* 2010; 132(7-8):203-17.
19. Marcia L. Buck. Use of Clindamycin in Pediatric Infections. *Pediatric Pharmacotherapy* 2008.; 14(2)
20. Cristina da Silva Alves G., Dutra da Silva S., Frade V.P., Rodrigues D., de Oliveira A. Baldoni et sur. Determining the optimal vancomycin daily dose for pediatrics: a meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2017; 73:1341-1353.
21. Smjernice za bolničku primjenu antimikrobnih lijekova, KBC Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 4. izdanje 2015./2016.
22. Abbas Q., Ul Haq A., Kumar R., Asad Ali S., Hussain K., Shakoor S. Evaluation of antibiotic use in Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2016; 20(5):291-4.
23. Karsies T.J., Sargel C.L., Marquardt D.J., Khan N., Hall M.W. An Empiric Antibiotic Protocol Using Risk Stratification Improves Antibiotic Selection and Timing in Critically Ill Children. *Annals of the American Thoracic Society* 2014; 11(10):1569-75.
24. Centers for Disease Control and Prevention, Overview and Evidence to Support Appropriate Antibiotic Use, September 27, 2017.
25. Lee K. R., Bagga B., Arnold S. R. Reduction of Broad-Spectrum Antimicrobial Use in a Tertiary Children's Hospital Post Antimicrobial Stewardship Program Guideline Implementation; *Pediatric Critical Care Medicine* 2016; 17(3):187-93
26. Andrašević T. A., Tambić T., Katalinić-Janković V., Žmak Lj., Obrovac M. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2017. g. *Akademija medicinskih znanosti Hrvatske*, Zagreb 2017.

27. Blinova E., Lau E., Bitnun A., Cox P., Schwartz S. Point Prevalence Survey of Antimicrobial Utilization in the Cardiac and Pediatric Critical Care Unit. *Pediatric Critical Care Medicine* 2013; 14(6):e280-8.

## 9. Životopis

Paula Georgev rođena je 22. lipnja 1994. godine u Zagrebu. 2001. godine upisuje prvi razred Osnovne škole Izidora Kršnjavoga u Zagrebu koju završava 2009. godine. Iste godine upisuje II. gimnaziju u Zagrebu koju završava 2013. kao odlična učenica. Akademske godine 2013./2014. upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine, Sveučilišta u Rijeci. Sve obaveze na studiju medicine obavlja u roku. Tijekom studija bila je aktivni član i lokalni dužnosnik za medicinsku edukaciju studentske udruge CroMSIC Rijeka. Kao dio studentske udruge FOSS bila je član organizacijskih odbora različitih studentskih kongresa (Hitna medicina, NeuRI, Prehrana i klinička dijetoterapija,) te je sudjelovala u organizaciji niza događaja u sklopu „Tjedna mozga“. Pjevala je u studentskom zboru fakulteta Axis MedRI. Tijekom šeste godine studija radila je kao demonstrator na Kabinetu vještina, Zavoda za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. Tečno govori engleski i francuski jezik te bazično talijanski.