

PREGLEDNI ČLANCI REVIEW ARTICLES

Medicinski fakultet, Novi Sad

Klinički centar, Novi Sad

Klinika za infektivne bolesti¹

Zavod za farmakologiju sa toksikologijom i kliničku farmakologiju²

Dom zdravlja Novi Sad - Novi Sad "Liman", Služba opšte medicine³

Dom zdravlja Novi Sad - Novi Sad "Liman",

Služba specijalističko-dispanzerske zdravstvene zaštite dispanzera za uho, grlo i nos⁴

Pregledni članak

Review article

UDK 615.33:615.015.3

AMINOGLIKOZIDNI ANTIBIOTICI I POSTANTIBIOTSKI EFEKAT

AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS AND POSTANTIBIOTIC EFFECT

Sandra STEFAN-MIKIĆ¹, Ana SABO², Milotka FABRI¹, Ana GOBOR-FODOR³ i Marija VASOVIĆ⁴

Sažetak - Od davnina čovek pokušava da odnese pobjedu nad bolestima. Jedno od "bojnih polja" ovog konstantnog sukoba je i borba sa mikroorganizmima i oboljenjima koja oni izazivaju. U radu je sagledan pokušaj promena propisivačkih navika lekara, posle edukativnih napora o primeni aminoglikozidnih antibiotika i postojanju postantibiotskog efekta. Postojanje postantibiotskog efekta kod aminoglikozidnih antibiotika, kao i uticaj subinhibitornih doza na trajanje postantibiotskog efekta uticalo je na modifikaciju ranijeg režima doziranja ovih antibiotika. Jednokratnom primenom cele dnevne doze tokom dana postiže se jednaka ili veća delotvornost od efikasnosti kod višekratne primene. Pri tome, toksičnost aminoglikozidnih antibiotika se ne povećava, nego je jednaka ili manja nego kod češće primene. Rezultati ispitivanja pokazali su da su na Klinici za infektivne bolesti jednom dnevno aplikovani aminoglikozidni antibiotici u 63,6%, u Domu zdravlja u Službi opšte medicine u 41,2%. Dok u Službi za zdravstvenu zaštitu dece i Dispanzeru za uho, grlo i nos ni jednom aplikacija aminoglikozidnih antibiotika nije bila u jednoj dnevnoj dozi. Lekari su obavješteni o postojanju postantibiotskog efekta; jednokratni kurs nije dovoljan i dalje većina njih ne može da se oslobodi svojih starih propisivačkih navika.

Ključne reči: Aminoglikozidni antibiotici + primena i doziranje + neželjena dejstva; Medikamentna terapija; Propisivanje lekova

Uvod

Celokupna istorija medicinskih otkrića predstavlja istoriju humanosti ljudske rase i njeno nastojanje da se izbori sa više ili manje razumljivim teškoćama koje život donosi. Od davnina čovek pokušava da odnese pobjedu nad bolestima. Jedno od "bojnih polja" ovog konstantnog sukoba je i borba sa mikroorganizmima i oboljenjima koja oni izazivaju [1].

Ona se ogleda ne samo u stalnoj potrazi za novim antimikrobnim lekovima već i u modifikovanju indikacija i načina primene ovih lekova. Očit primer toga su aminoglikozidni antibiotici. Aminoglikozidni antibiotici su baktericidni. Primenuju se u lečenju infekcija izazvanih Gram-negativnim aerobima ali ispoljavaju snažno baktericidno delovanje i na neke Gram-pozitivne aerobne klice (stafilokok i mikobakterije). Indikovani su kod septikemija, neonatalne septe, infekcije centralnog nervnog sistema (CNS-a), akutnog pijelonefritisa, teških infekcija urinarnog trakta (pseudomonas), prostatitis, endokarditis izazvan streptokokom viridansom u kombinaciji sa drugim antibioticima. Ne treba ih koristiti u lečenju apscesa i anaerobnih infekcija jer su nedelotvorni u kiseljoj sredini i mikroanaerobnim uslovima. Prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO), doze svih

aminoglikozida treba određivati prema telesnoj težini, jer su aminoglikozidi lekovi sa malom terapijskom širinom. Ototoksični su, nefrotoksični i neurotoksični. Zbog smanjenja njihove toksičnosti (oto i nefro), poželjne su oscilacije koncentracije aminoglikozida u krvi. Prema novijim farmakoterapijskim stavovima dnevna doza se primenjuje jednom dnevno [2,3].

Sedamdesetih godina McDonald i saradnici [4] fenomen perzistentne supresije bakterijskog rasta nakon kratkog izlaganja antibioticima nazvali su postantibiotski efekat (PAE). Sam PAE može da bude pozitivan, da ne postoji ili da bude negativan. Pozitivan PAE znači da se nakon dodira antibiotik-bakterija, bakterija još izvesno vreme ne razmnožava, a negativan znači da bakterija počinje da se razmnožava još u prisustvu antibiotika pri čemu je brzina razmnožavanja veća nego u kontrolnoj kulturi [5]. Postojanje PAE kod aminoglikozidnih antibiotika uticalo je na modifikaciju ranijeg režima doziranja ovih antibiotika [6]. Ranije su, shodno poluvremenu eliminacije, ordinirani na 8-12 sati. Razmak od 12 sati bio je najduži interval u kome su detektovane koncentracije aminoglikozidnih antibiotika. Danas kada se zna da aminoglikozidi poseduju koncentracijski zavisno ubijanje bakterija i dug PAE, dozvoljava se i preporučuje davanje cele dnevne doze jednom dnevno, čime se produžava interval između dve doze na

Skraćenice

PAE	- postantibiotski efekat
CNS	- centralni nervni sistem
SZO	- Svetska zdravstvena organizacija

24 časa. Nakon postizanja visokih koncentracija aminoglikozidnog antibiotika u krvi dolazi do brzog koncentracijski zavisnog ubijanja bakterija. Tokom prva dva sata nakon izlaganja ovim visokim dozama, ubije se oko 90% osetljivih bakterija. Ostatak bakterija ne razmnožava se zbog postojanja dugog PAE do sledeće doze. Jednokratnom primenom cele dnevne doze tokom dana postiže se jednaka ili veća efikasnost od efikasnosti kod višekratne primene, pri tome toksičnost aminoglikozidnih antibiotika se ne povećava, nego je jednaka ili manja nego kod češće primene [7].

Materijal i metode

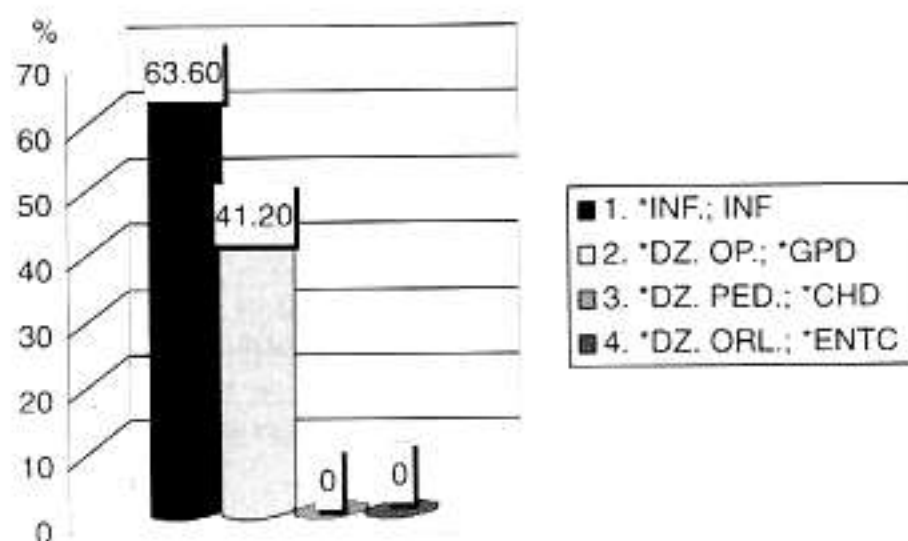
Ispitivanje načina propisivanja aminoglikozidnih antibiotika, obavljeno je na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra, Novi Sad i u Domu zdravlja Novi Sad - Novi Sad "Liman". Na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra, Novi Sad analizom su obuhvaćeni svi pacijenti, koji su hospitalizovani i primali aminoglikozidne antibiotike tokom marta 2001. godine. Ispitivanje u Domu zdravlja Novi Sad - Novi Sad "Liman" realizovano je od polovine februara do polovine marta 2000. godine. U ispitivanje su bile uključene dve službe iz Doma zdravlja Novi Sad - Novi Sad "Liman", opšta medicina i zdrav-

stvena zaštita dece, i jedan specijalistički dispanzer. Dispanzer za uho, grlo i nos. Podaci o upotrebi lekova u ambulantnom lečenju skupljani su svakodnevno uvidom u kartone ambulantnih pacijenata.

Rezultati

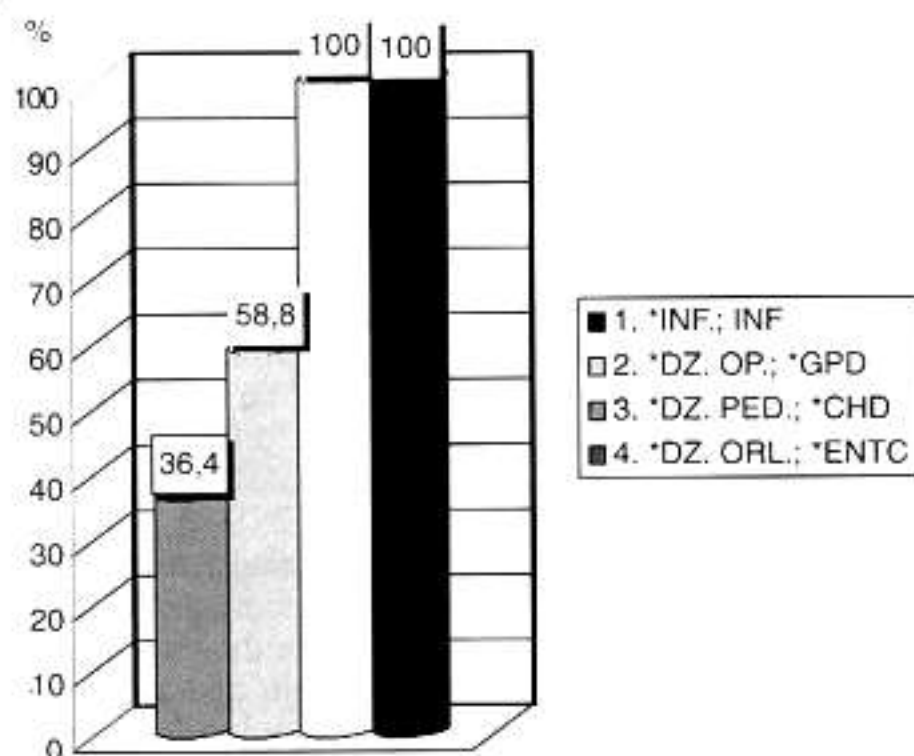
Broj parenteralnih aplikacija aminoglikozidnih antibiotika u toku dana, prikazan je na gornjoj tabeli u svim ispitivanim ustanovama. Iz prikazanih rezultata se vidi dominacija davanja ispitivanih antibiotika dva puta dnevno.

Prednost aplikacije aminoglikozidnih antibiotika jednom dnevno uočena je jedino na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra, Novi Sad, naspram ostalih ispitivanih ustanova gde i dalje postoji jasno prikazana prednost aplikacija aminoglikozidnih antibiotika dva puta dnevno, što se jasno vidi na grafikonima.



Grafikon 1. Učestalost aplikovanih aminoglikozidnih antibiotika jednom dnevno

Fig. 1. Frequency of single daily dosing of aminoglycoside antibiotics



Grafikon 2. Učestalost aplikovanih aminoglikozidnih antibiotika dva puta dnevno

Fig. 2. Frequency of twice daily dosing of aminoglycoside antibiotics

Tabela 1. Broj parenteralnih aplikacija dnevno za aminoglikozidne antibiotike

Table 1. Number of parenteral applications of aminoglycoside antibiotics per day

Naziv ustanove Name of institution	Broj Number	%	Aminoglikozidni antibiotik aminoglycoside antibiotics	Broj parenteralnih aplikacija dnevno/number of parenteral applications per day			
				1 x dnevno/ once per day	%	2 x dnevno/ twice per day	%
1. *INF	11	9.56	gentamicin/ gentamicin	7	63.6	4	36.4
*INF	2	1.73	amikacin/ amikacin	1	50	1	50
2. *DZ. OP./ *GPD	17	7.56	gentamicin/ gentamicin	7	41.2	10	58.8
3. *DZ. PED. *CHD	1	0.83	gentamicin/ gentamicin			0	0
4. *DZ. ORL. *ENTC	1	0.84	gentamicin/ gentamicin	0	0	1	100

Legenda: 1. * Klinika za infektivne bolesti Kliničkog centra Novi Sad, 2. * Služba opšte medicine Doma zdravlja Novi Sad - Novi Sad "Liman", 3. * Služba zdravstvene zaštite dece Doma zdravlja Novi Sad - Novi Sad "Liman", 4. * Služba specijalističko-dispanzerske zdravstvene zaštite dispanzera za uho, grlo i nos Doma zdravlja Novi Sad - Novi Sad "Liman"

Legend: 1. * Clinic for Infectious Diseases of the Clinical Center of Novi Sad (1. *INF), 2. * General Practice Department, Outpatient Health Care Center of Novi Sad "Liman" (2. *GPD), 3. * Children's Health Care Department, Outpatient Health Care Center of Novi Sad "Liman" (3. *CHD), 4. * Ear, Nose and Throat Clinic, Outpatient Health Care Center of Novi Sad "Liman" (4. *ENTC)

Diskusija

Na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Novi Sad tokom posmatranog perioda od 115 pacijenata, kod 13 (11,29%) pacijenata propisana je terapija aminoglikozidnim antibioticima, i to gentamicinom kod 11 (9,56%) pacijenata i amikacinom kod 2 (1,73%) pacijenta. Terapija je davana parenteralno jednom dnevno kod 7 (63,6%) pacijenata koji su primili gentamicin i kod 1 (50%) pacijenta koji je primio amikacin. Dva puta dnevno je terapija aplikovana kod 4 (36,4%) pacijenta koji su primili gentamicin i kod 1 pacijenta (50%) koji je dobio amikacin.

U Službi opšte medicine Doma zdravlja Novi Sad - Novi Sad "Liman" od 222 pacijenta kod 17 (7,56%) propisana je terapija aminoglikozidnim antibioticima, gentamicinom kod svih pacijenata. Terapija je davana parenteralno jednom dnevno kod 7 (41,2%) pacijenata. Dva puta dnevno je terapija aplikovana kod 10 (58,8%) pacijenata.

U Službi zdravstvene zaštite dece Doma zdravlja Novi Sad - Novi Sad "Liman" od 123 pacijenta, kod 1 (0,83%) pacijenta propisana je terapija aminoglikozidnim antibioticima, gentamicinom. Terapija je aplikovana dva puta dnevno.

U Službi specijalističko-dispanzerske zdravstvene zaštite dispanzera za uho, grlo i nos Doma zdravlja

Novi Sad - Novi Sad "Liman" od 119 pacijenata, kod 1 (0,84%) pacijenta je propisana, terapija aminoglikozidnim antibioticima, gentamicinom. Terapija je aplikovana dva puta dnevno.

Zaključak

Na Klinici za infektivne bolesti jednom dnevno aplikovani su aminoglikozidni antibiotici u 63,6%, u Domu zdravlja u Službi opšte medicine u 41,2%. Dok u Službi za zdravstvenu zaštitu dece i Dispanzeru za uho, grlo i nos nijednom aplikacija aminoglikozidnih antibiotika nije bila u jednoj dnevnoj dozi.

Lekari su obavešteni o postojanju postantibiotičkog efekta, ali i dalje većina njih ne može da se oslobodi svojih starih propisivačkih navika, što nije u skladu sa savremenim farmakoterapijskim stavovima.

Sigurno je da je glavna motivacija lekara-praktičara da primeni oproban način lečenja, ali je potrebno i da prihvati nove principe savremene farmakoterapije. Jednokratnom primenom aminoglikozidnih antibiotika u pravilnim terapijskim dozama (gentamicin 3-5 mg/kg TT) pacijentima, a i srednjem medicinskom kadru olakšala bi se terapija bez negativnih posledica po lečenje.

Literatura

1. Avakumović S. Prozor u prošlost. ICN Jugoslavija za medicinu, farmaciju i stomatologiju, 1997;(8):2-3.
2. Jakovljević V, Stanulović M, i Sabo A. ATC klasifikacija lekova: Osnova za precizno praćenje i upoređivanje upotrebe lekova. Farmakoepidemiologija proučavanja upotrebe lekova sa ATC klasifikacijom. Monografija 1995:71-3.
3. Stanulović M, Jakovljević V, Sabo A. Lekovi u prometu 2001. Novi Sad-Priština-Beograd: Orto medics, 2001:481.
4. McDonnald PJ, Craig WA, Kunin CM. Persistent effect of antibiotic on *Staphylococcus aureus* after exposure for limited periods of time. *J Infect Dis* 1997;135:217-23.
5. Sabo A, Doroški H, Tomić Z. Postantibiotički efekat. In: Prostran M, Kažić T, eds. Antibiotici-racionalna primena. Beograd: Farmakoterapijska sekcija SLD, 1997:207-13.
6. Spivey JM. The postantibiotic effect. *Clinical Pharmacy* 1992;11:865-75.
7. Preston SL, Briceland LL. Single daily dosing of aminoglycosides. *Pharmacotherapy* 1995;15:297-316.

Summary

Introduction

Man has been fighting diseases for centuries. One of the major battles is against microorganisms and diseases they cause. A health education course was organized on prescribing aminoglycoside antibiotics and postantibiotic effect. The aim of the course was to change the prescription habits in our colleagues. The postantibiotic effect of aminoglycoside antibiotics as well as impact of subinhibiting doses on duration of postantibiotic effect requires modification of previous therapeutic protocols. Single daily dose has the same or even greater effect than multiple daily doses. The toxicity of aminoglycosides is not increased and remains the same or smaller in single daily regimens.

Key words: Antibiotics, Aminoglycoside + administration and dosage + adverse effects; Drug Therapy; Prescriptions, Drug

Rad je primljen 25. V 2001.

Prihvaćen za štampu 20. IX 2001.

BIBLID.0025-8105;(2002):LV.1-2:19-22.

Results

The single daily dose regimen of aminoglycosides has been used in 63.6% of cases in Clinic for Infectious Diseases of the Clinical Center of Novi Sad, 41.2% in Outpatient Health Care Center of Novi Sad "Liman" and this regimen has not been used in General Practice Department, Children's Health Care Department and Ear, Nose and Throat Clinic at all. The twice daily regimen has been used instead.

Conclusion

Doctors are aware of the postantibiotic effect, but vast majority are still bound to their old habits in regard to prescribing antibiotics. Our educational course failed to achieve its goal.

**VIII Kongres toksikologa Jugoslavije sa međunarodnim učešćem
Tara, 25 - 27. septembar 2002. godine**

Kontakt:

Dr Nikola Torbica

Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu "Dr Dragomir Karajović"

11000 Beograd, Deligradska 29

Tel. 011/685-485; Fax. 011/643-675

E-mail: torbica@eunet.yu