Prekomjerna upotreba antibiotika i problemi rezistencije: stavovi i mišljenja pacijenata

Volar, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:473704

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Marija Volar

Prekomjerna upotreba antibiotika i problemi rezistencije: stavovi i mišljenja pacijenata

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Sociologija i zdravstvo Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Živke Juričić.

Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Živki Juričić na stručnom vodstvu i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na neizmjernoj podršci, razumijevanju i ljubavi.

Hvala mojim farmaceutkinjama i biokemičarkama koje se mi uljepšale ove studentske dane.

I najveće hvala mom najdražem Simonu koji je sve ove godine bio uz mene i prolazio sa mnom kroz sve lijepe i ružne trenutke.

SADRŽAJ

1. UVOD ... 1
1.1. Otkriće i razvoj antibiotika kroz povijest ... 1
1.2. Podjela antibiotika ... 4
1.2.1. Antibiotici koji djeluju na sintezu stanične stijenke ... 5
1.2.2. Inhibitori DNA giraze ... 9
1.2.3. Inhibitori DNA ovisne RNA polimeraze ... 9
1.2.4. Antibiotici koji djeluju na sintezu proteina ... 9
1.2.5. Antibiotici koji djeluju na metabolizam folne kiseline ... 12
1.3. Rezistencija bakterija na antibiotike ... 12
1.3.1. Problem antibiotske rezistencije ... 13
1.3.2. Uloga farmaceutske industrije ... 13
1.3.3. Prekomjerna upotreba antibiotika u humanoj medicini ... 14
1.3.4. Upotreba antibiotika u poljoprivredi ... 15
1.3.5. Rezistentne bakterije ... 15
1.3.6. Mehanizmi rezistencije ... 17
2. OBRAZLOŽENJE TEME ... 21
3. MATERIJALI I METODE ... 22
4. REZULTATI I RASPRAVA ... 23
4.1. Rezultati provedenog upitnika ... 23
4.2. Načini sprječavanja rezistencije ... 40
4.3. Razvoj novih antibiotika ... 42
4.4. Alternativni pristupi u liječenju bakterijskih infekcija ... 44
5. ZAKLJUČCI ... 49
6. LITERATURA ... 51
7. SAŽETAK/SUMMARY ... 56
8. PRILOZI ... 58
8.1. Anketni upitnik ... 58
TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD

1.1. Otkriće i razvoj antibiotika kroz povijest

Krajem 19. stoljeća, Robert Koch i Louis Pasteur dokazali su da bolesti mogu biti uzrokovane mikroorganizmima poput bakterija, virusa i gljivica. O tome govori *teorija o specifičnoj etiologiji* ili tzv. *germinativna teorija* prema kojoj svaka bolest ima svog specifičnog uzročnika. Cilj medicine bio je pronaći uzročnika za svaku pojedinu bolest, a tada i lijek protiv svakog od tih uzročnika. Pasteur je uspješno uništavao patogene bakterije koristeći produkte „dobrih“ bakterija. Drugim riječima, kod „dobrih“ bakterija otkriven je potencijal suzbijanja onih patogenih. Drugi pristup u borbi protiv bakterija temeljio se na korištenju kemijskih tvari. Začetnik tog pristupa, nazvanog kemoterapija, bio je njemački doktor Paul Erlich. Erlich je 1904. godine otkrio prvu kemoterapeutsku tvar, *Trypan Red*, kojom je izliječio miša zaraženog tripanosomom. Sljedeća skupina kemoterapeutika koju je Erlich otkrio bili su spojevi arsena, 1910. godine. Glavni predstavnik lijekova iz arsenske skupine bio je Salvarsan, lijek koji je bio učinkovit protiv tripanosoma i virusa koji uzrokuje sifilis. Salvarsan se koristio do 1940-ih godina kada je bio zamijenjen penicilinom (Bhattacharjee, 2016a). Zbog velikog uspjeha Salvarsana, Erlich je uspio popularizirati svoju teoriju o „čarobnim metcima“ koja govori o lijekovima koji specifično ciljaju određeni patogen bez štetnog utjecaja na stanice domaćina. Upravo na toj teoriji i leže počeci razvoja antibiotika (Valent i sur., 2016).

Prvi otkriveni antibiotik bio je penicilin. Slučajno ga je otkrio škotski znanstvenik Alexander Fleming 1928. godine provodeći istraživanja na stafilokoku. Otvorenu Petrijevu zdjelicu s bakterijama ostavio je blizu prozora i nakon nekog vremena uočio da su se razvile spore plijesni. Fleming je također primijetio da su bakterije u blizini plijesni umirale. Nakon toga izolirao je te plijesni i ustanovio da se radi o *Penicillium* rodu. Produkt tih plijesni, koji je ubijao bakterije, nazvao je penicilin (Tan i Tatsumura, 2015). Howard Florey i Ernst Chain započeli su s istraživanjem penicilina 1940. godine, a do 1944. penicilin je ušao u široku uporabu i u to vrijeme su ga nazivali „magičnim lijekom“ (Bhattacharjee, 2016a).

Godine 1939. Rene Dubos otkrio je gramicidin, antibiotik koji je uništavao samo Gram-pozitivne bakterije. Kasnije je ustanovljeno da je taj lijek vrlo toksičan ako se daje intravenski pa se danas koristi samo za lakše kožne infekcije. Selman Waksman, Albert Schatz i Elizabeth Bugie otkrili su 1943. godine antibiotik iz bakterije *Streptomyces griseus* te ga nazvali

streptomicin. Streptomicin bio je učinkovit u liječenju mnogih bolesti, ali najvažniju ulogu imao je u liječenju tuberkuloze. Selman Waksman prvi je upotrijebio izraz *antibiotik*, 1945. godine. Prema njegovoj definiciji, antibiotik je kemijska tvar koja je proizvedena u mikroorganizmu i ima sposobnost, u razrijeđenoj otopini, selektivno inhibirati rast ili čak uništiti druge mikroorganizme. Za antibiotike je važno da su selektivni, odnosno da uzrokuju minimalnu štetu kod domaćina (Bhattacharjee, 2016a).

Godine 1945. Alexander Fleming dobio je Nobelovu nagradu za otkriće penicilina. U govoru prilikom dodjele nagrade upozorio je na mogući problem neracionalne primjene antibiotika koja bi mogla rezultirati rezistencijom bakterija. Usprkos tome, niti medicinska zajednica, niti šira javnost nije prepoznala taj rizik te su antibiotici vrlo brzo ušli u široku uporabu koja često nije imala racionalnu osnovu. Neracionalno korištenje antibiotika, uz čvrsto uvjerenje da farmaceutska industrija može neprestano otkrivati i proizvoditi nove antibiotike učinila je da su se Flemingova upozorenja nažalost obistinila. Pitanje rezistencije postalo je danas ozbiljan javnozdravstveni problem (Hogberg i sur., 2010).

Pokazalo se da je prvi otkriveni penicilin, penicilin G, djelotvoran samo protiv Gram-pozitivnih bakterija. Valja naglasiti da su Gram-negativne bakterije urođeno (primarno) rezistentne na peniciline zato što iznad peptidoglikanskog sloja stanične stijenke imaju još i vanjsku membranu koju penicilini ne mogu prijeći. S obzirom na svoju selektivnost, antibiotici se mogu podijeliti na one s uskim i širokim spektrom djelovanja. Prvi antibiotik širokog spektra djelovanja otkriven je 1947. godine i nazvan je kloramfenikol. Taj antibiotik djelotvoran je protiv velikog broja bakterija uključujući Gram-pozitivne, Gram-negativne i anaerobne bakterije. Ipak, zbog brojnih toksičnih nuspojava kao što su supresija koštane srži i anemija uglavnom se više ne koristi u razvijenim zemljama. Drugi otkriveni antibiotik širokog spektra djelovanja bio je klorotetraciklin iz skupine tetraciklina. Početkom 1960-ih razvijena je nova skupina sintetičkih antibiotika, fluorokinoloni. Po svemu sudeći, vrijeme potrebno za otkriće i razvoj novih antibiotika bilo je puno kraće od vremena potrebnog za razvoj rezistencije. Međutim, to nije potrajalo. Od 1960-ih nije razvijen niti jedan novi antibiotik širokog spektra djelovanja (Bhattacharjee, 2016a).

Posljednji klinički učinkovit antibiotik iz nove skupine bio je daptomicin, otkriven 1986., ali nije odobren za upotrebu do 2003. godine (Lewis, 2013). Odobravanje novih antibiotika od tada palo je za 8 puta. Od 2000. godine samo je 5 novih skupina antibiotika stavljeno na tržište, pri čemu treba naglasiti da niti jedan od njih ne djeluje na Gram-negativne bakterije koje su često smrtonosne (www.oecd.org).

Tablica 1. Prikaz godina otkrića i uvođenja antibiotika (Lewis, 2013).

Skupina antibiotika, primjer	Godina otkrića	Godina uvođenja	Godina pojave rezistencije	Mehanizam djelovanja	Aktivnost ili ciljna vrsta
Sulfonamidi, prontosil	1932.	1936.	1942.	Inhibicija dihidropteroat sintetaze	Gram-pozitivne bakterije
β-laktami, penicilin	1928.	1938.	1945.	Inhibicija sinteze stanične stijenke	Široki spektar aktivnosti
Aminoglikozidi, streptomicin	1943.	1946.	1946.	Vezanje 30S ribosomske podjedinice	Široki spektar aktivnosti
Kloramfenikoli, kloramfenikol	1946.	1948.	1950.	Vezanje 50S ribosomske podjedinice	Široki spektar aktivnosti
Makrolidi, eritromicin	1948.	1951.	1955.	Vezanje 50S ribosomske podjedinice	Široki spektar aktivnosti
Tetraciklini, klortetraciklin	1944.	1952.	1950.	Vezanje 30S ribosomske podjedinice	Široki spektar aktivnosti
Rifamicini, rifampicin	1957.	1958.	1962.	Vezanje β-podjedinice RNA polimeraze	Gram-pozitivne bakterije
Glikopeptidi, vankomicin	1953.	1958.	1960.	Inhibicija sinteze stanične stijenke	Gram-pozitivne bakterije
Kinoloni, ciprofloksacin	1961.	1968.	1968.	Inhibicija sinteze DNA	Široki spektar aktivnosti
Streptogramini, streptogramin B	1963.	1998.	1964.	Vezanje 50S ribosomske podjedinice	Gram-pozitivne bakterije
Oksazolidinoni, linezolid	1955.	2000.	2001.	Vezanje 50S ribosomske podjedinice	Gram-pozitivne bakterije
Lipopeptidi, daptomicin	1986.	2003.	1987.	Depolarizacija stanične membrane	Gram-pozitivne bakterije
Fidaksomicin	1948.	2011.	1977.	Inhibicija RNA polimeraze	Gram-pozitivne bakterije
Diarilkinolini, bedakilin	1997.	2012.	2006.	Inhibicija F_1F_0-ATPaze	Uski spektar aktivnosti (*Mycobacterium tuberculosis)*

1.2. Podjela antibiotika

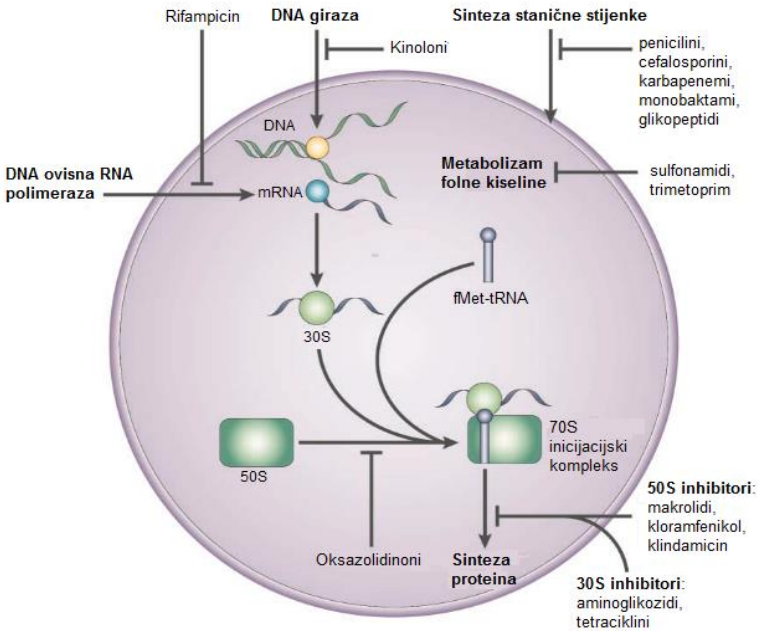
Antibiotici su lijekovi koji su selektivno toksični za bakterije, a netoksični, odnosno prihvatljivo toksični za organizam domaćina. Dijelom su prirodni spojevi izolirani iz nekih bakterija i gljiva, a dijelom su sintetički lijekovi (u prošlosti zvani kemoterapeutici). Prirodni se antibiotici danas većinom modificiraju u laboratoriju i proizvodnim pogonima (Kalenić i sur., 2013a).

Antibiotike možemo podijeliti prema njihovom utjecaju na rast i preživljavanje bakterija. One koji ubijaju bakterije nazivamo baktericidima (npr. penicilini), a one koji inhibiraju rast bakterija nazivamo bakteriostaticima (npr. kloramfenikol). Bakteriostatici pri velikim koncentracijama također mogu imati baktericidno djelovanje (Bhattacharjee, 2016a).

Antibiotici djeluju na osnovne metaboličke procese u bakterijama te tako onemogućavaju bakteriji normalan životni ciklus. S obzirom na to, antibiotike možemo podijeliti i prema bakterijskoj meti na koju djeluju (Coates i sur., 2002).

Mete djelovanja antibiotika mogu biti (slika 1):

a. sinteza stanične stijenke
b. DNA giraza
c. DNA ovisna RNA polimeraza
d. sinteza proteina
e. metabolizam folne kiseline



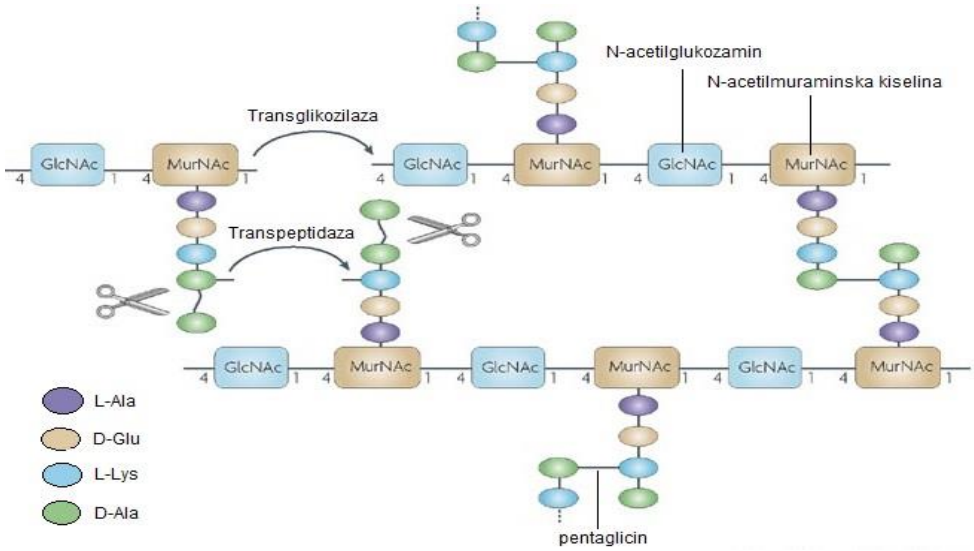
Slika 1. Podjela antibiotika prema bakterijskim metama na koje djeluju (Coates i sur., 2002).

1.2.1. Antibiotici koji djeluju na sintezu stanične stijenke

Stanična stijenka kruti je vanjski sloj koji okružuje bakteriju, određuje oblik stanice te sprječava njezino bubrenje i pucanje uslijed osmotskog tlaka (Kalenić i sur., 2013a).

Glavna komponenta stanične stijenke je peptidoglikan koji se sastoji od linearnih polisaharidnih lanaca čiju osnovu čine N-acetilglukozamin i N-acetilmuraminska kiselina. Na N-acetilmuraminsku kiselinu vezan je tetrapeptid, a tetrapeptidi paralelnih lanaca povezani su međusobno pentaglicinom te tako tvore čvrstu mrežu oko stanice. Građa peptidoglikana shematski je prikazana na slici 2.

Ljudska stanica ne posjeduje peptidoglikan pa je moguće postići vrlo veliku selektivnu toksičnost (Kalenić i sur., 2013a).



Slika 2. Građa peptidoglikana (www.nature.com).

Penicilini, cefalosporini, monobaktami, karbapenemi i inhibitori β-laktamaze spadaju u skupinu β-laktamskih spojeva, a nazvani su tako zbog jedinstvenog četveročlanog laktamskog prstena (Katzung i sur., 2011).

Penicilini inhibiraju rast bakterija ometajući reakciju transpeptidacije i postranično povezivanje unutar peptidoglikana, zbog čega bakterijska stanica propada. Vežu se na PBP (*penicillin binding protein*) i inaktiviraju ga (Katzung, 2011).

Tablica 2. Klasifikacija penicilina i njihov antimikrobni spektar (Kalenić i sur., 2013b).

Penicilini	Najvažniji predstavnici	Antimikrobni spektar
Prirodni penicilini	Benzilpenicilin (penicilin G) Fenoksimetilpenicilin (penicilin V)	*S.pneumoniae*, na β-laktamazu negativni stafilokoki, na β-laktamazu negativni gonokoki, *N.meningitidis*, aktinomicete, *C.diphteriae*, *B.anthracis*, *Clostridium* spp. (osim *C.difficile, T.pallidum, Borreliae, Leptospirae*), fuzobakterije, peptokoki, peptostreptokoki, *Bacteroides* spp. (osim *B.fragilis*)
Polusintetički penicilini otporni na beta-laktamazu	Meticilin Oksacilin Kloksacilin Flukloksacilin Nafcilin	Stafilokoki (*S.aureus* i *S.epidermidis*), osim MRSA, streptokoki, pneumokoki, gonokoki, *Bacteroides* spp. (osim *B. fragilis*)
Penicilini širokog spektra		
Aminopenicilini	Ampicilin Amoksicilin	Streptokoki, enterokoki, *H.influenzae*, *N.meningitidis*, *M.catarrhalis* (na beta-laktamazu negativni sojevi), *E.coli*, *P.mirabilis*, salmonele, šigele, Listeria, *Clostridium* spp.
Karboksipenicilini	Karbenicilin Karfenicilin Tikarcilin	*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*
Ureidopenicilini	Mezlocilin Azlocilin Piperacilin	*Pseudomonas aeruginosa, E.coli, P.mirabilis*, salmonele, šigele, *N.meningitidis, N.gonorrhoeae*, streptokoki, pneumokoki, enterokoki, osim *E.faecium*
Kombinacije beta-laktama i inhibitora beta-laktamaza	Amoksicilin/klavulanska kiselina Ampicilin/sulbaktam Piperacilin/tazobaktam	Na β-laktamazu pozitivni sojevi stafilokoka, *H.influenzae, M.catarrhalis, N.gonorrhoeae, E.coli, K.pneumoniae* i *P.mirabilis* koji proizvode β-laktamaze širokog spektra

Cefalosporini su slični penicilinima, ali su otporniji na β-laktamaze pa zbog toga imaju širi spektar djelovanja. Međutim, pojava sojeva *E.coli* i *Klebsiella*, koji stvaraju β-laktamaze proširenog spektra djelovanja (ESBL), koje mogu hidrolizirati većinu cefalosporina, postaju sve veći problem (Katzung, 2011).

Tablica 3. Klasifikacija cefalosporina i njihov antimikrobni spektar (Kalenić i sur., 2013b).

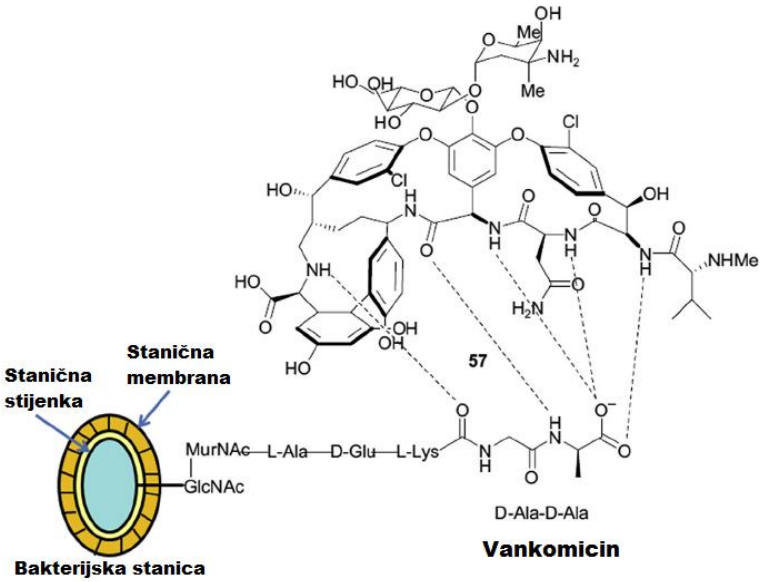
Generacije cefalosporina	Najvažniji predstavnici	Antimikrobni spektar
1.generacija	Cefalotid, cefaloridin, cefaleksin, cefaklor	*S.pneumoniae*, stafilokoki, streptokoki, *N.meningitidis, N.gonorrhoeae, M.catarrhalis*
2.generacija	Cefuroksim, cefamandol, cefotiam, cefamicini: cefoksitin i cefotetan	*S.pneumoniae*, stafilokoki, streptokoki, *N.meningitidis, N.gonorrhoeae, M.catarrhalis, H.influenzae, E.coli, Klebsiella* spp., *P.mirabilis*, salmonele, šigele. Cefoksitin ima dobar učinak na anaerobne bakterije.
3.generacija	Parenteralni: ceftazidim, cefotaksim, ceftriakson, cefoperazon Oralni: ceftibuten, cefiksim, cefetamet	*N.meningitidis, N.gonorrhoeae, M.catarrhalis, H.influenzae, S.pneumoniae, E.coli, Klebsiella* spp., *P.mirabilis, Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citobacter* spp., salmonele, šigele, *Providentia, Morganella, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp.
4.generacija	Cefepime, cefpirom	*N.meningitidis, N.gonorrhoeae, M.catarrhalis, H.influenzae, E.coli, Klebsiella* spp., *P.mirabilis, Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citobacter* spp., salmonele, šigele, *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp.
Cefalosporini aktivni prema MRSA	Ceftobirpol, ceftarolin	*S.aureus*, MRSA, enterokoki, enterobakterije

Monobaktami djeluju na Gram-negativne bacile (uključujući *Pseudomonas aeruginosa*). Aztreonam trenutno je jedini dostupan na tržištu. Koristi se u liječenju urinarnih infekcija, infekcija abdomena, sepse, pneumonije i meningitisa (Hellinger i Brewer, 1999).

Među karbapeneme ubrajamo ertapenem, imipenem i meropenem. Imipenem se inaktivira djelovanjem bubrežnih dehidropeptidaza pa se koristi u kombinaciji s cilastatinom, koji je kompetitivni inhibitor dehidropeptidaza. Karbapenemi imaju najširi spektar djelovanja od svih β-laktama. Otporni su na većinu β-laktamaza (Arcangelo i Peterson, 2006).

Inhibitori β-laktamaze (klavulanska kiselina, sulbaktam i tazobaktam) u kombinaciji s β-laktamima povećavaju njihovu učinkovitost u liječenju ozbiljnih infekcija uzrokovanih bakterijama iz porodice *Enterobacteriaceae* i na penicilin rezistentnih stafilokoknih infekcija. Inhibitor pospješuje spektar djelovanja penicilina, pod uvjetom da je nedjelotvornost penicilina posljedica razgradnje β-laktamazom i da je taj inhibitor djelotvoran protiv β-laktamaze koju stvara uzročnik (Drawz i Bonomo, 2010).

Sljedeći antibiotik koji inhibira sintezu stanične stijenke je vankomicin. On spada u skupinu glikopeptidnih antibiotika. Djelotvoran je samo protiv Gram-pozitivnih bakterija, osobito MRSA-e, te se koristi kao rezervni antibiotik. Djeluje tako da se veže na D-alanil-D-alanin završetak peptidoglikanskog pentapeptida te time inhibira transglikozilazu, sprječava elongaciju peptidoglikana i njihovo umrežavanje. Od ostalih glikopeptidnih antibiotika imamo još teikoplanin, dalbavancin i telavancin (Katzung, 2011). Na slici 3 prikazana je struktura vankomicina i mjesto vezanja na bakterijsku stanicu.



Slika 3. Vezanje vankomicina na D-alanil-D-alanin kraj peptidoglikanskog pentapeptida (www.researchgate.net).

Ostali antibiotici koji inhibiraju sintezu stanične stijenke (Katzung, 2011):

1) Bacitracin je djelotvoran protiv Gram-pozitivnih bakterija. Nema pojave ukrižane rezistencije s drugim antibioticima.
2) Fosfomicin inhibira najraniji stadij sinteze stanične stijenke. Rezistencija se javlja zbog smanjenog ulaska lijeka u stanicu. Odobren je za liječenje nekompliciranih infekcija donjeg dijela urinarnog trakta u žena.
3) Cikloserin se koristi za liječenje tuberkuloze uzrokovane sojevima *Mycobacterium tuberculosis* rezistentne na lijekove prve linije. Strukturni je analog D-alanina te inhibira njegovu ugradnju u peptidoglikanski pentapeptid.

1.2.2. Inhibitori DNA giraze

DNA giraza bakterijski je enzim koji katalizira ATP-ovisno negativno supernamatanje dvostruke uzvojnice kružne molekule DNA. Giraza pripada skupini enzima koji se nazivaju topoizomeraze (Reece i Maxwell, 1991).

Fluorokinoloni su aktivni protiv brojnih Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija. Blokiraju sintezu DNA inhibirajući topoizomerazu II (DNA girazu) i topoizomerazu IV. Inhibicija DNA giraze sprječava relaksaciju pozitivno zavijene DNA koja je potrebna za normalnu transkripciju i translaciju. Inhibicija topoizomeraze IV interferira s odvajanjem replicirane kromosomske DNA u stanice kćeri tijekom dijeljenja stanice. Neki od predstavnika fluorokinolona su: ciprofloksacin, norfloksacin, levofloksacin itd. Koriste se najčešće u liječenju urinarnih infekcija (Katzung, 2011).

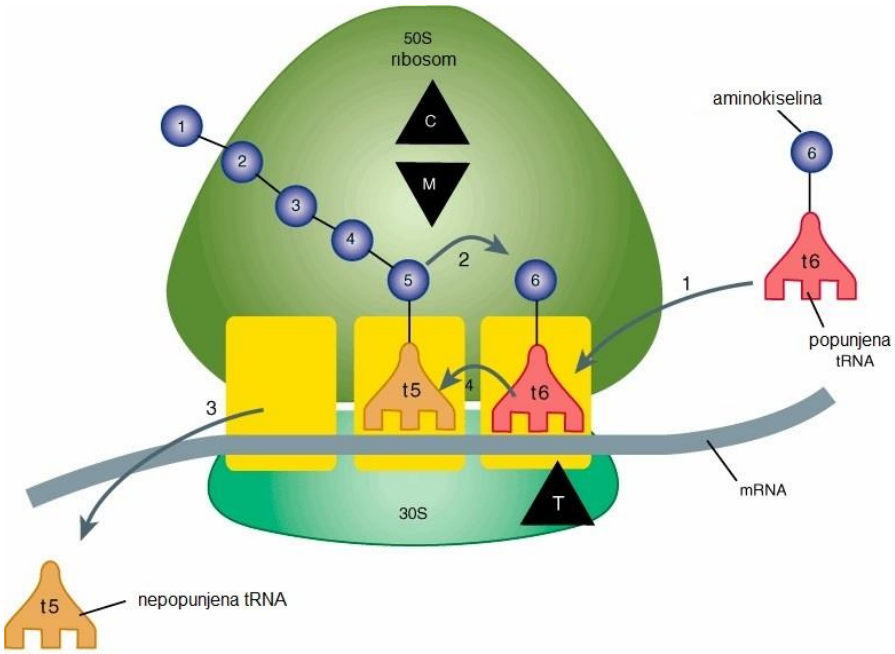
1.2.3. Inhibitori DNA ovisne RNA polimeraze

Rifampicin se veže za β-podjedinicu bakterijske DNA ovisne RNA polimeraze i tako inhibira sintezu RNA. Rezistencija nastaje zbog točkastih mutacija u genu odgovornom za β-podjedinicu RNA polimeraze. Te mutacije dovode do smanjenog vezanja rifampicina. Koristi se najviše za liječenje mikobakterijskih infekcija, posebice tuberkuloze (Katzung, 2011).

1.2.4. Antibiotici koji djeluju na sintezu proteina

Sinteza proteina odvija se na ribosomima, prema kalupu mRNA, uz tRNA koje služe kao adapteri između kalupa i aminokiselina koje se ugrađuju u protein. Bakterijski ribosomi (70S) sastoje se od dvije podjedinice, veće 50S i manje, 30S.

Manja podjedinica ribosoma (30S) veže mRNA te se zatim taj kompleks veže na 50S podjedinicu. Nakon toga dolazi do vezanja aminoacil-tRNA na ribosom i slijedi sinteza proteina. Antibiotici inhibiraju sintezu proteina tako da se vežu na ribosome i inhibiraju različite faze translacije (Cooper i Hausman, 2010).



Slika 4. Prikaz sinteze proteina i mjesta djelovanja nekih antibiotika. 1. korak: popunjena tRNA veže se na akceptorsko mjesto na ribosomu. 2. korak: peptidil tRNA na donorskom mjestu povezuje rastući polipeptidni lanac s aminokiselinom 6 (transpeptidacija). 3. korak: nepopunjena tRNA napušta donorsko mjesto. 4. korak: novi lanac sa šest aminokiselina i svojom tRNA pomiče se na peptidilno mjesto (translokacija). Kloramfenikol (C) i makrolidi (M) vežu se na 50S podjedinicu i blokiraju transpeptidaciju. Tetraciklini (T) vežu se na 30S podjedinicu i sprječavaju vezanje popunjene tRNA na ribosom (Katzung, 2011).

Tetraciklini su bakteriostatski antibiotici širokog spektra djelovanja koji inhibiraju sintezu proteina. Vežu se na 30S podjedinicu ribosoma i sprječavaju vezanje aminoacil-tRNA na ribosom. Najvažniji predstavnici iz ove skupine su: tetraciklin, doksiciklin, minociklin, oksitetraciklin i klortetraciklin. Tetraciklini se zbog vezanja na kalcij ne smiju davati djeci i trudnicama (Nelson i sur., 2001).

Tigeciklin spada u novu skupinu tetraciklina nazvanoj glicilciklini. Jedan je od nekoliko novih antibiotika koji djeluju protiv Gram-negativnih bakterija. Mnoge vrste rezistentne na tetracikline, osjetljive su na tigeciklin jer na njega ne djeluju uobičajeni mehanizmi rezistencije (Livermore, 2005).

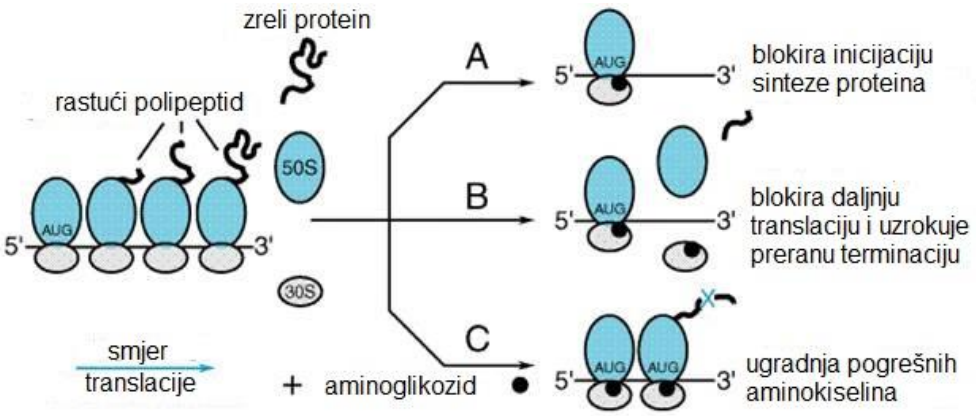
Makrolidi imaju relativno širok spektar djelovanja i visok terapijski indeks. Tu spadaju: eritromicin, klaritromicin i azitromicin. Oni se vežu na 50S podjedinicu i sprječavaju translokaciju aminoacila (Schönfeld i Kirst, 2002).

Telitromicin spada u skupinu ketolida. Koristi se kod rezistencije na makrolide. Zbog strukturne modifikacije telitromicina u odnosu na ostale makrolide on je slabiji supstrat za membranski transporter koji izbacuje makrolide iz stanice, te se veže na ribosome nekih bakterija s većim afinitetom nego makrolidi (Katzung, 2011).

Klindamicin je antibiotik iz skupine linkozamida, a koristi se za liječenje infekcija uzrokovanih stafilokokima i streptokokima. Kao nuspojava klindamicina često se javlja dijareja, uključujući kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*. Veže se na 50S podjedinicu ribosoma, inhibira translokaciju aminoacila i stvaranje inicijalnog kompleksa (http://www.uptodate.com).

Kloramfenikol je bakteriostatski antibiotik širokog spektra djelovanja. Reverzibilno se veže na 50S podjedinicu ribosoma i inhibira peptidil transferaznu aktivnost te tako sprječava prijenos aminokiselina na rastući peptidni lanac i stvaranje peptidne veze. Zbog teških nuspojava kao što su oštećenje koštane srži i aplastična anemija koristi se samo kod ozbiljnih i po život opasnih infekcija poput tifusa i pjegave groznice (www.nlm.nih.gov).

U aminoglikozide se ubrajaju streptomicin, neomicin, kanamicin, amikacin, gentamicin i tobramicin. Oni su visoko potentni antibiotici širokog spektra djelovanja. Prvo prolaze pasivnom difuzijom kroz porinske kanale u vanjskoj membrani i zatim procesom ovisnim o kisiku ulaze u citoplazmu. U stanici se vežu za 30S podjedinicu ribosoma te inhibiraju sintezu proteina tako da: a) blokiraju stvaranje inicijacijskog kompleksa, b) nepravilno kodiraju mRNA što dovodi do ugradnje krivih aminokiselina i stvaranja nefunkcionalnih i toksičnih proteina i c) preuranjeno zaustavljaju translaciju raspadanjem ribosoma (slika 5) (Katzung, 2011).



Slika 5. Mehanizam djelovanja aminoglikozida (www.scrigroup.com).

1.2.5. Antibiotici koji djeluju na metabolizam folne kiseline

Sulfonamidi su bili prvi lijekovi koji su djelovali selektivno na bakterije, a da su se mogli koristiti sistemski. Oni su strukturni analozi PABA-e (*p*-aminobenzojeve kiseline) i djeluju tako da inhibiraju dihidropteroat sintazu i proizvodnju folata. Stanice sisavaca nisu ovisne o endogenoj sintezi folata već one mogu unositi i folate izvana te stoga nisu osjetljive na sulfonamide (Katzung, 2011).

Trimetoprim inhibira dihidrofolat reduktazu (DHFR) te sprječava nastanak tetrahidrofolne kiseline. Afinitet trimetoprima za DHFR sisavaca je otprilike 50 000 puta manji nego za bakterijski enzim (www.halmed.hr).

Sulfonamidi i trimetoprim često se koriste u kombinaciji. Inhibirajući uzastopne korake u sintezi folata, dolazi do pojačanja aktivnosti obaju lijekova. Zajedno djeluju baktericidno, a pojedinačno bakteriostatski (Katzung, 2011).

1.3. Rezistencija bakterija na antibiotike

Otkriće antibiotika jedno je od najvažnijih postignuća moderne medicine. Korištenje antibiotika znatno je doprinijelo poboljšanju ljudskog zdravlja, produljilo očekivani životni vijek i poboljšalo kvalitetu života. Prije pojave antibiotika, pacijenti oboljeli od bakterijskih infekcija, kao što su npr. one uzrokovane s bakterijom *Streptococcus pneumoniae*, imali su, naime, male šanse za preživljavanje. Smrtnost kod tuberkuloze bila je 50% (Coates i sur., 2002). Iako vrlo učinkoviti u liječenju zaraznih bolesti, i antibiotici su s vremenom pokazali svoja terapeutska ograničenja. Njemački filozof Georg Simmel u svom djelu „*Filozofija novca*“ govori o zakonitosti koja se pokazala istinitom u mnogim područjima, pa tako i u primjeni lijekova. On naime kaže da kvantitativna povećanja pojava, koja djeluju kao uzroci, ne izazivaju uvijek podjednako, odgovarajuće povećanje posljedica. Tako se i djelovanje lijekova u početku može znatno pojačati malim povećanjem doze, dok kasnije ista tolika povećanja imaju samo neznatno povećanje djelovanja. To zapravo znači da se doza lijeka, koja u jednom trenutku postiže određeni pozitivni učinak, s vremenom mora povećavati kako bi učinak ostao isti. No svako takvo povećanje doze dovodi i do određenih toksičnih nuspojava (Simmel, 2004).

Tijekom godina, uporaba antibiotika postajala je sve raširenija, bakterije su se postepeno prilagođavale takvom okolišu i s vremenom postale rezistentne na sve veći broj antibiotika (Hogberg i sur., 2010).

1.3.1. Problem antibiotske rezistencije

Antibiotska rezistencija globalni je javnozdravstveni problem. U usporedbi s infekcijama uzrokovanim konvencionalnim bakterijama, one uzrokovane multirezistentnim bakterijama pokazuju višu stopu smrtnosti i produljenje bolničkog liječenja. Taj problem najviše dolazi do izražaja u jedinicama intenzivne njege i na kirurškim odjelima gdje su pacijenti izrazito podložni infekcijama i upotreba širokospektralnih antibiotika je najveća. Kao posljedicu imamo povećane troškove u zdravstvu zbog posezanja za skupljim lijekovima, produljenog bolničkog liječenja i troškova povezanih s pojačanim prevencijskim mjerama (zaštitne rukavice i odijela kojima se pokušava spriječiti širenje infekcije). Svega nekoliko desetljeća nakon široke upotrebe antibiotika našli smo se u situaciji u kojoj nemamo učinkovite lijekove za neke pacijente s bakterijskim infekcijama. Da je riječ uistinu o velikom javnozdravstvenom problemu dokazuje i podatak koji kaže da sepsa ubija više ljudi nego infarkt miokarda, rak dojke, kolona i pluća zajedno (Davey i sur., 2013).

Ovdje iznosimo nekoliko podataka koji potkrepljuju naše tvrdnje. Više od 70% bakterija rezistentno je na najmanje jedan antibiotik. Nedavno istraživanje u SAD-u pokazalo je da je u 2015. godini 60% ljudi imalo bakterijsku infekciju otpornu na postojeće lijekove (Watkins i Bonomo, 2016). U Europskoj uniji više od 25 000 pacijenata godišnje umire od infekcija uzrokovanih s 5 tipova rezistentnih bakterija. Takve infekcije uzrokuju povećane troškove u zdravstvu i gubitke od otprilike 1,5 milijardi eura godišnje (Hogberg i sur., 2010).

1.3.2. Uloga farmaceutske industrije

Usprkos tomu što je sve veći broj bakterijskih infekcija koje se ne mogu izliječiti, farmaceutska industrija pokazuje sve manji interes za istraživanje novih antibiotika. O smanjenom interesu najbolje govori podatak da su u 2004. godini u 15 najvećih farmaceutskih tvrtki samo 1,6% lijekova u kliničkim istraživanjima bili antibiotici. Nekoliko je mogućih uzroka smanjenom istraživanju antibiotika. Za početak, liječenje antibioticima traje relativno kratko, što za posljedicu ima manji profit nego kod lijekova koji se koriste za kronične bolesti

(Fair i Tor, 2014). *Office of Health Economics* u Londonu proveo je analizu odnosa troška i koristi te je utvrdio da je zarada od novog antibiotika oko 50 milijuna dolara, dok je za lijek za liječenje neuromuskularnih bolesti zarada oko 1 milijardu dolara. Također, antibiotici su generalno jeftini, što je još jedan razlog njihove slabe isplativosti. Noviji antibiotici koštaju oko 1000-3000 dolara po terapiji, dok kemoterapeutski lijekovi koštaju više desetaka tisuća dolara. (Ventola, 2015a). Nadalje, novootkriveni antibiotici uglavnom se ne počinju koristiti odmah, već odlaze u rezervu i upotrebljavaju se tek kao zadnja linija obrane, kod infekcija koje niti jedan drugi antibiotik ne može izliječiti. Interes velikih farmaceutskih tvrtki za razvoj i proizvodnju novih antibiotika umanjen je, između ostalog, i zbog niza regulatornih prepreka. Naime, regulatorna tijela postrožila su kriterije vezane uz sigurnost primjene svih lijekova, pa tako i antibiotika. Svi ovi faktori učinili su ulaganje u razvoj antibiotika prevelikim rizikom (Fair i Tor, 2014).

1.3.3. Prekomjerna upotreba antibiotika u humanoj medicini

Pojava antibiotske rezistencije posljedica je razvoja i širenja rezistencijskih faktora unutar bakterijske populacije. Vrlo važan faktor u tom procesu su ljudi. Povećano propisivanje antibiotika od strane liječnika za bolesti koje često nisu uzrokovane bakterijama jedan je od tih primjera. Preduga i neprimjerena terapija također može u nekim slučajevima poticati rezistenciju bakterija. I nedostatak znanja o antibioticima doveo je do neracionalnog korištenja. U jednom europskom istraživanju iz 2009. godine 20% ljudi reklo je da je uzimalo antibiotik za gripu, a samo njih 36% točno je odgovorilo da antibiotici ne ubijaju viruse. Izostanak pravih informacija osobito je opasan u zemljama gdje se antibiotici mogu izdavati bez recepta. Stoga se diljem Europe 18.11. obilježava Europski dan svjesnosti o antibioticima (Fair i Tor, 2014).

Postoje dokazi da je korištenje antibiotika u bolnicama u porastu i da više od jedne trećine terapije antibioticima koja je propisana u bolnicama nije u skladu sa smjernicama temeljenim na dokazima. U Danskoj se korištenje antibiotika u bolnicama u razdoblju od 1998. do 2001. godine povećalo za čak 18%. Slično istraživanje provedeno u Nizozemskoj pokazalo je da se u razdoblju od 1997. do 2000. godine korištenje antibiotika godine povećalo za 10,6%. Nedavni podaci iz Nizozemske pokazuju da su se broj primitaka u bolnicu i korištenje antibiotika povećali za 22% od 2003. do 2010. godine. Jasno se vidi usporedno povećanje upotrebe antibiotika i kliničke aktivnosti (Davey i sur., 2013). Iako liječnici smatraju da je njihovo propisivanje antibiotika opravdano, postoji općenita percepcija da je značajna količina

antibiotika propisana neprikladno. Antibiotici se često propisuju za bolesti kao što su prehlada, gripa, bronhitis i slične respiratorne bolesti uzrokovane virusima za koje je sasvim sigurno da ne reagiraju na antibiotike (McDonnell Norms Group, 2008).

1.3.4. Upotreba antibiotika u poljoprivredi

Vrlo važan razlog pojavi rezistencije je i uporaba antibiotika u hrani za životinje. Antibiotici se kod životinja koriste ne samo u profilaktičke svrhe, već i kao promotori rasta (*growth factors*). U ranim je 2000. godinama čak 25-50% od ukupne količine korištenih antibiotika odlazilo u neterapijske svrhe. Stoga ne treba čuditi što je korištenje antibiotika kao promotora rasta zabranjeno u Europskoj uniji 2003. godine. FDA je 2012. godine zabranio uporabu antibiotika kod životinja bez veterinarskog recepta. Pojava enterokoka rezistentnih na vankomicin (VRE) u Europi bila je povezana s uporabom glikopeptida avoparcina u životinjskoj hrani. Avoparcin je zato zabranjen u Europi od 1997. godine što je dovelo do smanjenja VRE (Fair i Tor, 2014). Antibiotici se koriste i u voćarstvu. U Americi je 1996. godine 150 000 kg streptomicina i oksitetraciklina profilaktički špricano na jabuke i kruške (Fair i Tor, 2014).

Usprkos povećanoj svjesnosti javnosti o posljedicama prekomjernog korištenja antibiotika, trud da se njihova upotreba smanji uglavnom nije dao rezultata. Čini se da ni liječnici ni pacijenti ne brinu previše za utjecaj njihove primjene antibiotika na društvo. Antibiotska rezistencija može se usporediti sa zagađenjem okoliša. Proizvodnja i odlaganje otpada u okoliš ima tako mali trenutno vidljivi učinak da će se u odsutnosti vanjske regulacije takvo ponašanje nastaviti (McDonnell Norms Group, 2008).

1.3.5. Rezistentne bakterije

Iako se rezistencija javlja kod velikog broja bakterija, određene su vrste opisane kao osobito problematične. To su: *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecium, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella* species, *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* i *Escherichia coli.* Ove vrste uzrokuju brojne poteškoće kod bolničkih pacijenata i pacijenata s oslabljenim imunološkim sustavom. (Hogberg i sur., 2010).

Staphylococcus aureus jedan je od najčešćih patogena kod ljudi, a u oko 30% ljudi se nalazi u nosnom vestibulumu, na vlažnim dijelovima kože te u probavnom sustavu kao normalna flora. Vrlo lako stječe rezistenciju na antibiotike. Kad je penicilin tek uveden u terapiju, svi sojevi *S.aureus* bili su osjetljivi na njega. Prvi slučaj MRSA-e (meticilin-rezistentni *S.aureus*) pojavio se 1962. godine u Ujedinjenom Kraljevstvu i 1968. godine u SAD-u (Ventola, 2015). Od tada, većina izolata *S.aureus* proizvodi penicilinazu i 90% ih je rezistentno na penicilin G. Prevalencija MRSA u svijetu je raznolika, od 0,6% u Nizozemskoj do 66,8% u Japanu. U Hrvatskoj je u 2011. godini prevalencija iznosila 14%, no s velikim varijacijama u pojedinim dijelovima Hrvatske (od 1 do više od 40%) (Kalenić i sur., 2013).

Tablica 4. Rezistencija sojeva MRSA u RH u 2011. godini (Kalenić i sur., 2013).

Antibiotik	MRSA (% R*)
azitromicin	85
klindamicin	84
sulfametoksazol-trimetoprim	9
ciprofloksacin	90
rifampicin	5
gentamicin	69
linezolid	0
mupirocin	12
tigeciklin	0
vankomicin	0

*R – rezistentni sojevi

Enteroccous faecium normalni je stanovnik intestinalne flore čovjeka i rijetko izaziva probleme kod zdravih ljudi, ali je odgovoran za oportunističke infekcije kod hospitaliziranih pacijenata. Najveću kliničku značajnost ima rezistencija na glikolipide (vankomicin) i aminoglikozide (Huycke i sur., 1998).

Streptococcus pneumoniae jedan je od najznačajnijih patogena kod ljudi. Može uzrokovati upalu srednjeg uha u djece, upalu pluća u djece i starijih i, u nekim slučajevima, meningitis. U 5-40% zdravih ljudi može se naći kao normalna flora nazofarinksa. Do 1977. bio je osjetljiv na penicilin, a tada je u Africi nađen prvi soj slabije osjetljiv na penicilin, ali i na druge antibiotike. U Hrvatskoj je 2011. godine nađeno 3% izolata rezistentno na penicilin i 26% umjereno rezistentnih. Rezistencija se javlja i na makrolide, klindamicin, tetracikline i kotrimoksazol (Kalenić i sur., 2013c).

Rezistencija *E.coli* i *K.pneumoniae* na treću generaciju cefalosporina postaje globalni problem. Otpornost nastala stvaranjem beta-laktamaza proširenog spektra (engl. "*extended spectrum beta-lactamases*, ESBL") javlja se u bolničkim izolatima i ima značajan utjecaj na mortalitet i duljinu liječenja u bolnici (Giske i sur., 2008). Geni koji kodiraju ESBL nalaze se na plazmidima koji sadržavaju i gene rezistencije na aminoglikozide, tetracikline, kloramfenikol i sulfametoksazol + trimetoprim tako da su ESBL-pozitivni sojevi multirezistentni. Posljednjih su godina opisani i sojevi koji izlučuju karbapenemaze tako da neki sojevi *E.coli* postaju rezistentni na većinu poznatih antibiotika (Kalenić i sur., 2013c).

Acinetobacter baumannii Gram-negativna je bakterija. Važan je bolnički patogen. Prirodno je rezistentan na mnoge antibiotike zbog slabe penetracije kroz membranu i velikog broja efluks pumpi. Rezistentan je na cefalosporine, fluorokinolone, tigeciklin i aminoglikozide (Fair i Tor, 2014).

Pseudomonas aeruginosa jedan je od vodećih Gram-negativnih organizama povezanih s bolničkim infekcijama. Uzrokuje kronične infekcije pluća kod pacijenata oboljelih od cistične fibroze. Rezistenciju na antibiotike stječe brojnim mehanizmima: 1.slaba propusnost stanične stijenke, 2. stvaranja beta-laktamaza, aminoglikozidaza i cefalosporinaza, 3. promjena mete antibiotika i 4. izbacivanje lijeka iz stanice. Poseban problem je pojava MDR sojeva koji se javljaju u bolnicama, na odjelima s rizičnom populacijom bolesnika (Kalenić i sur., 2013c).

Gram-negativne bakterije vrlo su učinkovite u izbjegavanju antibiotika. Njihova vanjska membrana je barijera za amfipatske molekule, a većina lijekova je amfipatska jer moraju biti topljivi, ali i sposobni proći kroz staničnu membranu. MDR-pumpe izbacuju sve molekule koje su uspjele proći vanjsku membranu. Unutarnja membrana sprječava ulazak hidrofilnih molekula što ju čini savršenom preprekom. Porini u vanjskoj membrani i transporteri u unutarnjoj membrani omogućuju unos hranjivih tvari (Lewis, 2013).

1.3.6. Mehanizmi rezistencije

Pojava rezistencije bakterija uvjetovana je prekidom ili poremećajem djelovanja antibiotika. Ti poremećaji, tj. rezistencijski mehanizmi, mogu se javiti kao posljedica različitih procesa, ali konačni rezultat je uvijek potpuni ili djelomični gubitak učinkovitosti antibiotika. Rezistencija se može javiti kao posljedica interakcija između lijeka, mikroorganizma i okoliša. Primjeri

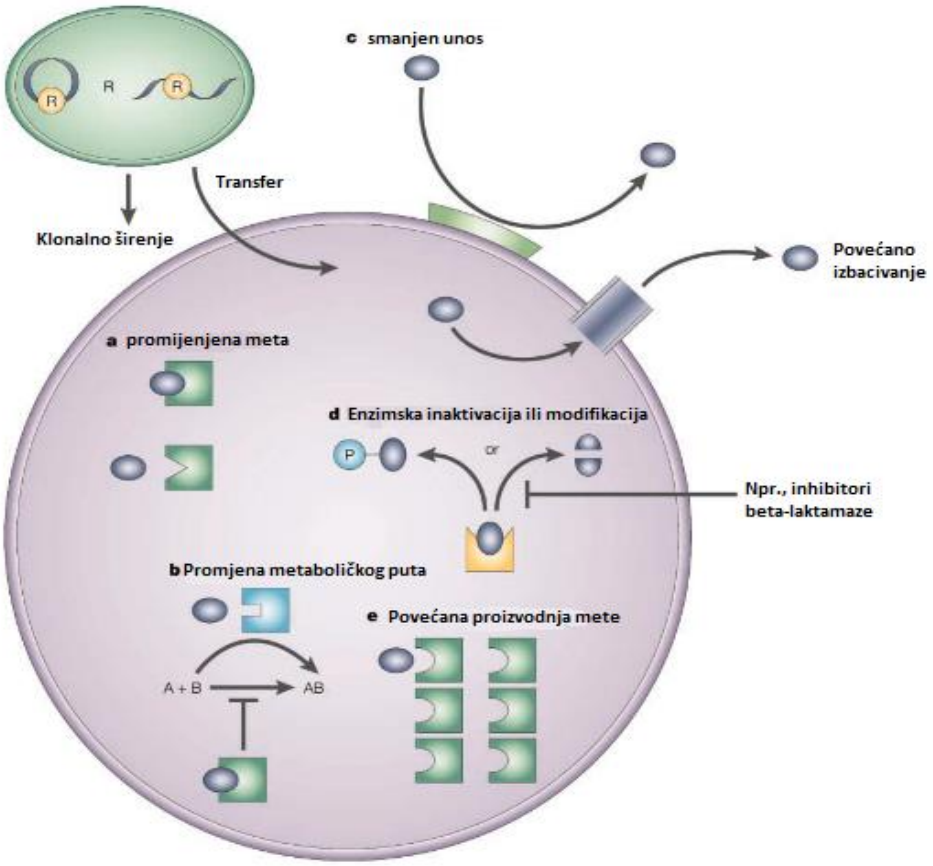
okolišnih faktora koji utječu na rezistenciju su: pH, anaerobna atmosfera, koncentracija kationa i sadržaj timidina. Na primjer, antibiotska aktivnost eritromicina i aminoglikozida se smanjuje sa smanjenjem pH, dok se kod tetraciklina aktivnost smanjuje s povećanjem pH. Također, u odsutnosti kisika, znatno je smanjena aktivnost aminoglikozida jer oni ulaze u stanicu procesom ovisnim o kisiku. Aktivnost aminoglikozida ovisi i o koncentraciji kationa (magnezija i kalcija) u okolišu. Ti kationi natječu se s pozitivno nabijenim aminoglikozidima za negativno nabijena vezna mjesta na bakteriji. Enterokoki mogu koristiti tiamin ili druge egzogene metabolite folne kiseline te tako spriječiti djelovanje sulfonamida i trimetoprima (Tille, 2017).

Rezistencija može biti posredovana i samim mikroorganizmom, odnosno njegovim genetičkim osobinama. Takva vrsta rezistencije dijeli se na urođenu (primarnu) i stečenu (sekundarnu). Urođena rezistencija potječe od normalnog genetičkog, strukturnog ili fiziološkog stanja mikroorganizma. Ona je prirodna i konstantna pa zbog toga i predvidljiva. Stečena rezistencija javlja se kao posljedica mutacija u genima mikroorganizma i nije predvidljiva (Tille, 2017).

Primarna rezistencija javlja se kod bakterija koje u svojoj građi nemaju metu djelovanja antibiotika. Tako su bakterije bez stanične stijenke primarno rezistentne na beta-laktamske antibiotike i glikopeptide. Primarna rezistencija određuje spektar djelovanja antibiotika. Također, bakterije mogu u određenom životnom stadiju biti otporne na antibiotike, na koje su u drugom stadiju osjetljive (fenotipska rezistencija). Sekundarna rezistencija javlja se kao proces prirodnih mutacija bakterijskog genoma i slučajnog nastanka gena rezistencije ili horizontalnim širenjem gena rezistencije. Pri uporabi takvih antibiotika, rezistentni sojevi se selekcioniraju i s vremenom prevladavaju u bakterijskoj populaciji (Kalenić i sur., 2013b). Mehanizmi sekundarne rezistencije prikazani su na slici 6.

Geni za rezistenciju mogu se nalaziti na plazmidima, transpozonima i integronima. Plazmidi su male kružne molekule izvankromosomske DNA. Brojni plazmidi sadrže gene za rezistenciju na više antibiotika. Transpozoni su mali dijelovi molekule DNA koji se mogu nasumično ugraditi u kromosom. Mogu se također izrezati iz kromosoma i ugraditi na neko drugo mjesto. Ako transpozoni sadrže gen za rezistenciju i ugrade se u određenu regiju kromosoma, doći će do ekspresije tog gena. Ako transpozon ne sadrži gen za rezistenciju, ali se ugradi u gen koji je neophodan za djelovanje antibiotika, stanica će postati rezistentna. Integroni su, kao i transpozoni, pokretljivi genetički elementi i mogu sadržavati gene za rezistenciju na velik broj antibiotika (Bhattacharjee, 2016b).

Horizontalni prijenos gena za rezistenciju između bakterija može se odvijati konjugacijom, transformacijom i transdukcijom. Konjugacija je prijenos plazmida iz jedne bakterije u drugu. Plazmidi koji se mogu samostalno prenijeti nazivaju se konjugativni plazmidi. Transformacija je prijenos većih dijelova DNA iz okoline u stanicu. Nakon ulaska u bakterijsku stanicu, DNA se rekombinira s homolognim dijelom DNA stanice domaćina. Ako uneseni fragment nije homologan, razgradit će se endonukleazama. Transdukcija je proces prijenosa gena između bakterija posredstvom bakteriofaga. Nakon inficiranja stanice, bakteriofag se umnožava te novostvoreni bakteriofagi izlaze iz bakterije i inficiraju druge bakterije. Bakteriofag pritom ugradi u svoju DNA dio genoma domaćina i prenosi ga na inficirane bakterije (Bhattacharjee, 2016b).



Slika 6. Mehanizmi sekundarne rezistencije na antibiotike (Coates i sur., 2002).

Rezistencija na β-laktamske antibiotike ima četiri moguća mehanizma: 1. inaktivacija antibiotika β-laktamazama, 2. modifikacija ciljnog PBP-a, 3. smanjeni prodor lijeka do ciljnog PBP-a i 4. izbacivanje lijeka iz stanice. Najčešći mehanizam rezistencije stvaranje je β-laktamaza (Katzung, 2011).

Rezistencija na vankomicin najviše je zastupljena kod enterokoka. Mehanizam uključuje pojavu promijenjenih prekursora stanične stijenke koji onemogućuju vankomicinu da se veže. Dolazi do modifikacije veznoga mjesta za D-alanil-D-alanin na peptidoglikanskoj jedinici u kojoj je završni D-alanin zamijenjen D-laktatom (Katzung, 2011).

Rezistencija na kinolone javlja se u obliku smanjenog unosa antibiotika u stanicu ili točkastih mutacija podjedinica DNA giraze. Stafilokoki potiču izbacivanje kinolona iz stanice te time održavaju koncentraciju niskom što omogućuje normalan život bakterije (Tille, 2017).

Opisana su tri mehanizma rezistencije na tetracikline: 1. izbacivanje antibiotika putem aktivnih membranskih transportera (Tet proteini), 2. enzimska inaktivacija i 3. zaštita ribosoma stvaranjem proteina koji ometa vezanje tetraciklina (Nelson i sur., 2001).

Mehanizmi rezistencije na aminoglikozide: 1. smanjen ulazak lijeka u stanicu kao posljedica promjene membranskih proteina ili prijenos ovisan o kisiku postane nedjelotvoran, 2. modifikacija aminoglikozida O-fosforilacijom, O-adenilacijom i N-acetilacijom i 3. promjena veznog mjesta na 30S podjedinici ribosoma (Tille, 2017).

Rezistencija na sulfonamide može nastati kao rezultat mutacija koje uzrokuju: 1. prekomjernu proizvodnju PABA-e, 2. produkciju enzima koji imaju mali afinitet za sulfonamide i 3. smanjenu permeabilnost sulfonamida (Katzung, 2011).

Rezistencija na trimetoprim pojavljuje se putem mutacije posredovane plazmidima što rezultira u stvaranju izmijenjenog enzima dihidrofolat reduktaze, koji ima smanjeni afinitet za trimetoprim. Također može doći i do smanjene stanične propusnosti ili prekomjerne proizvodnje DHFR (www.halmed.hr).

Rezistencija na makrolide moguća je na tri načina: 1. promjena ribosomskog mjesta vezanja, 2. inaktivacija makrolida (npr. esterazama) i 3. izbacivanje antibiotika. U većini slučajeva dolazi do metilacije 23S rRNA što dovodi do konformacijskih promjena i smanjenog vezanja makrolida na ribosom (Schönfeld i Kirst, 2002).

Klinički značajna rezistencija na kloramfenikol nastaje zbog stvaranja kloramfenikol acetiltransferaze koja inaktivira lijek (Katzung, 2011).

Rezistencija na klindamicin nastaje zbog: 1. mutacija veznog mjesta na ribosomu, 2. modifikacije veznog mjesto metilazom i 3. inaktivacije klindamicina (Katzung, 2011).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Antibiotici su jedni od najučinkovitijih lijekova u povijesti medicine. Nije potrebno posebno napominjati koliko su života spasili i koliko su doprinijeli kontroli zaraznih bolesti koje su u povijesti bile glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta. Smatra se da antibiotsko doba započinje s Paul Erlichom i Alexander Flemingom. Erlich je antibiotike nazivao „magičnim metcima“ jer se u to vrijeme smatralo da antibiotici djeluju samo na uzročnika bolesti, a ne i na domaćina. Fleming je pak bio zaslužan za otkriće prvog antibiotika, penicilina, 1928. godine.

Upravo zbog toga što su antibiotici smatrani savršenim lijekovima, odnosno „magičnim metcima“, liječnici su ih propisivali i za bolesti koje nisu bile uzrokovane bakterijama. Takva velika očekivanja rezultirala su neracionalnom uporabom antibiotika što je u konačnici dovelo do rezistentnosti bakterija. Problem antibiotske rezistencije ozbiljna je prijetnja globalnom zdravlju. Nije stoga pretjerano reći da se danas nalazimo u „postantibiotskoj apokalipsi“. Ovom snažnom metaforom želi se još jače istaknuti da su antibiotici sve manje učinkoviti, odnosno, da je velik broj bakterija razvio rezistenciju. Dodatnu teškoću stvara činjenica da se vrijeme potrebno za stvaranje rezistencije bakterija na antibiotike skraćuje. Uzimajući u obzir dugotrajnost i skupoću kliničkih istraživanja i kratko vrijeme u kojem bakterije stječu rezistenciju, većina farmaceutskih tvrtki nije zainteresirana za ulaganje u otkriće i razvoj novih antibiotika. Ovaj problem se za sada, nažalost, rješava na nezadovoljavajuć način. Kada se u terapiji iscrpe uobičajene i često korištene vrste antibiotika, njihova neučinkovitost pokušava se prevladati uvođenjem rezervnih antibiotika u terapiju. Valja naglasiti da je problem s tim rezervnim antibioticima, ne samo veća cijena, već i činjenica da neki od njih imaju puno ozbiljnije nuspojave koje mogu biti i vrlo toksične za bolesnika.

Odgovornost za neracionalno korištenje antibiotika ne leži samo na strani zdravstvenih djelatnika. Dobar dio odgovornosti treba pripisati i samim bolesnicima, odnosno korisnicima antibiotika. Često su liječnici prisiljeni propisivati antibiotike kako bi udovoljili očekivanjima svojih pacijenata koji i dalje vjeruju da ti lijekovi imaju „magična“ svojstva. Stoga je cilj ovoga rada istražiti mišljenja, stavove, predodžbe i znanja laika o antibioticima. Naša je hipoteza, naime, da unatoč svim upozorenjima i povećanoj svijesti o rezistentnosti bakterija, većina ljudi i dalje vjeruje u mit o svemogućnosti antibiotika.

3. MATERIJALI I METODE

U ovom radu koristili smo metodu upitnika. Upitnik je proveden putem elektronskog programa Google drive kreiranjem Google form online obrasca (https://drive.google.com)

Podaci su sakupljeni u jednomjesečnom razdoblju (siječanj – veljača 2017. godine) nakon čega su obrađeni u programu Microsoft Office Excel 2013 te prikazani u programu Microsoft Office Word 2013.

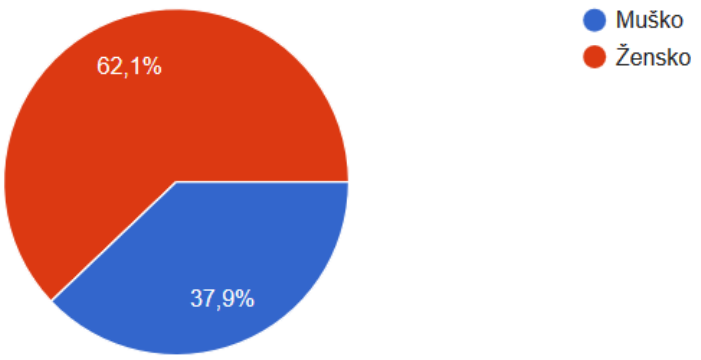
U istraživanju je sudjelovalo 248 ispitanika iz nekoliko hrvatskih gradova.

Primjer anketnog upitnika nalazi se u prilogu.

4. REZULTATI I RASPRAVA

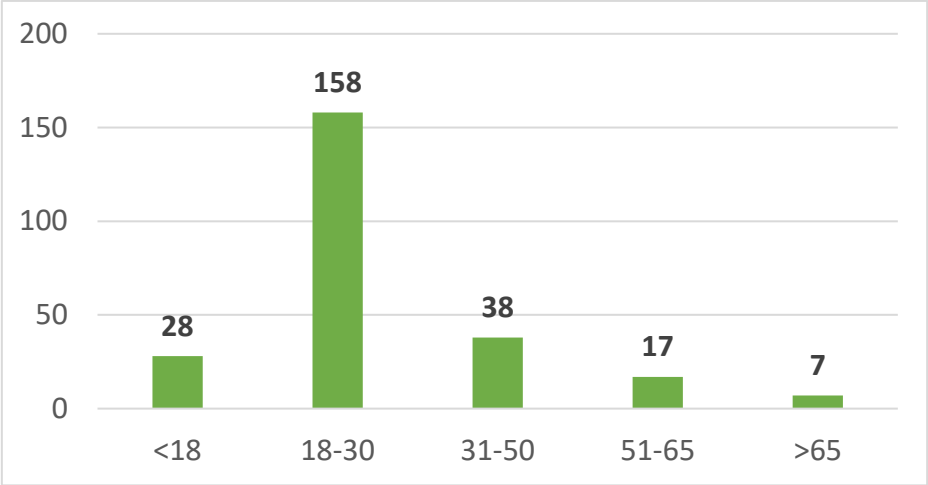
4.1. Rezultati provedenog upitnika

U istraživanju je sudjelovalo 248 ispitanika, od čega je njih 154 (62,1%) bilo ženskoga, a 94 (37,9%) muškoga spola (vidi graf 1).



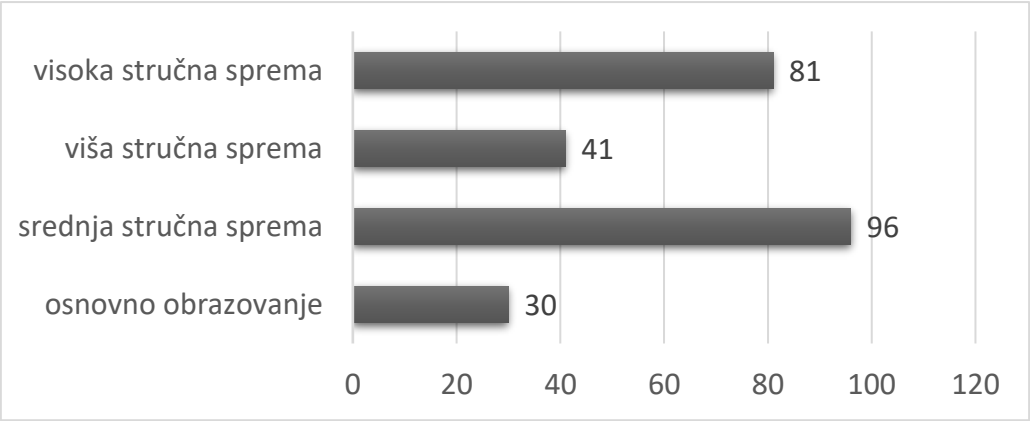
Graf 1. Raspodjela ispitanika prema spolu.

U ispitivanju su sudjelovale osobe svih dobnih skupina, a najviše ih je bilo mlađe dobi. Njih 11,3% bilo je mlađe od 18 godina, 63,7% bilo je u dobi između 18 i 30 godina, 15,3% bilo je u dobi između 31 i 50 godina, a ostatak su bile osobe starije od 51 godinu (vidi graf 2).



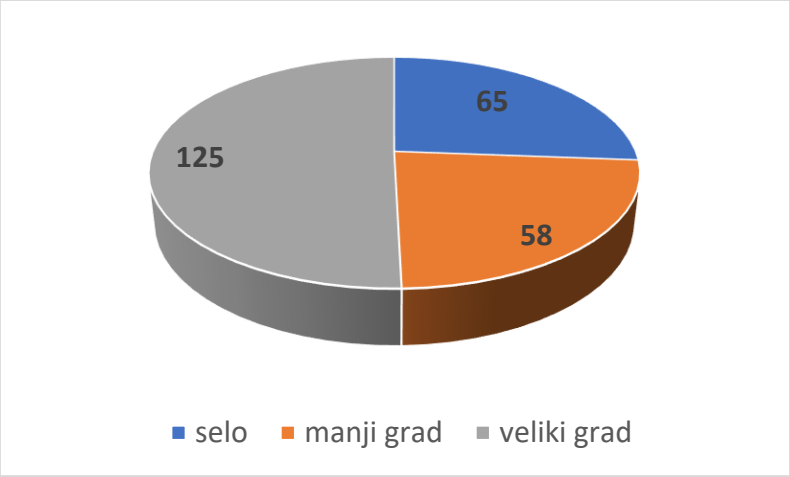
Graf 2. Raspodjela ispitanika prema dobi.

Većina sudionika ankete imali su završenu srednju školu, njih 38,7%, zatim slijede osobe s visokom stručnom spremom (32,7%), višom stručnom spremom (16,5%) i završenom osnovnom školom (12,1%) (vidi graf 3).



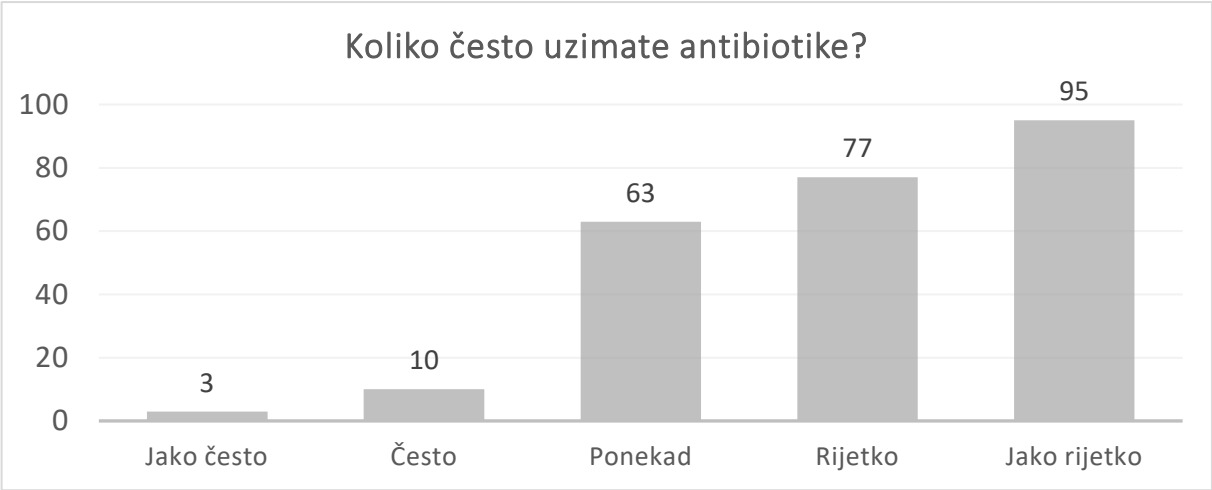
Graf 3. Raspodjela ispitanika prema stručnoj spremi.

U istraživanju je sudjelovalo 50,4% ispitanika iz velikih gradova, 23,4% iz manjih gradova, a 26,2% ispitanika živi na selu (vidi graf 4).



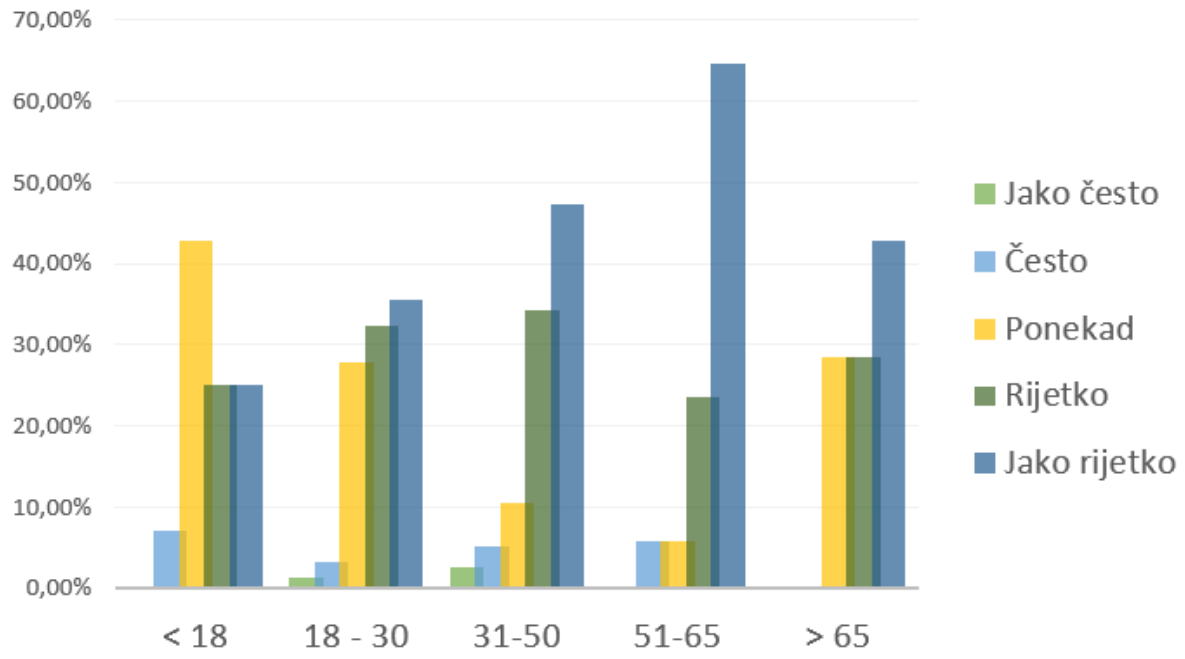
Graf 4. Raspodjela ispitanika prema mjestu stanovanja.

Na pitanje koliko često uzimaju antibiotike, najveći broj ispitanika odgovorio je da antibiotike uzima *jako rijetko* (38,3%) ili *rijetko* (31%). *Ponekad* antibiotike uzima 25,4% ispitanih, *često* 4%, a 3 ispitanika odgovorila su da antibiotike uzimaju *jako često* (vidi graf 5).



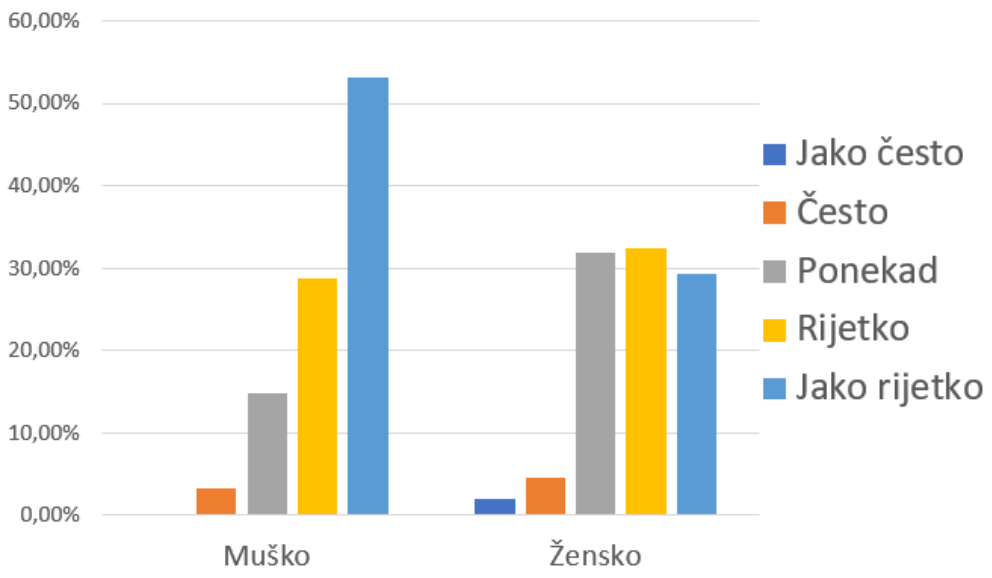
Graf 5. Raspodjela ispitanika prema učestalosti uzimanja antibiotika.

Mlađi ispitanici češće uzimaju antibiotike od starijih. *Ponekad* antibiotike uzima 30% ispitanika mlađih od 30 godina, a samo 12,5% ispitanika starijih od 51 godinu. *Jako rijetko* antibiotike uzima čak 64,7% ispitanika u dobi od 51-65 godina i 42,9% ispitanika starijih od 65 godina, za razliku od 35,4% ispitanika u dobi od 18-30 godina i 25% ispitanika mlađih od 18 godina (vidi graf 6).



Graf 6. Raspodjela ispitanika prema učestalosti uzimanja antibiotika s obzirom na dob.

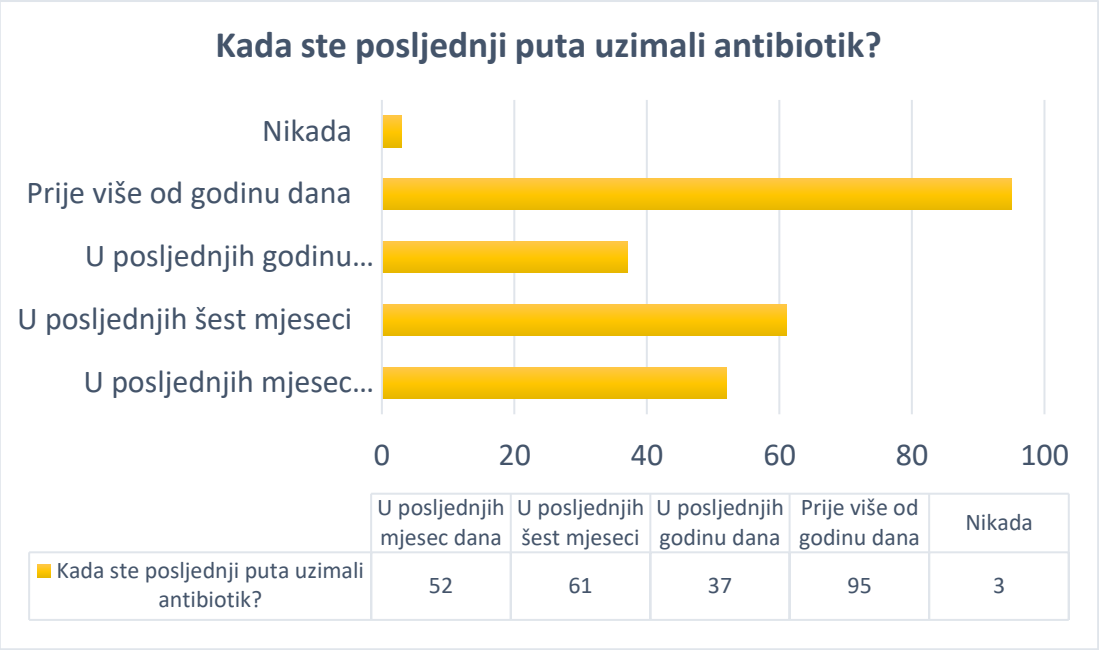
Također postoje razlike s obzirom na spol. Žene češće uzimaju antibiotike od muškaraca. *Ponekad* antibiotike uzima 31,83% žena i 14,89% muškaraca, a *vrlo rijetko* antibiotike uzima 29,22% žena i čak 53,19% muškaraca (vidi graf 7). Ovime se može potvrditi i općenita teza da žene uzimaju više lijekova od muškaraca (Manteuffel i sur., 2014).



Graf 7. Raspodjela ispitanika prema učestalosti uzimanja antibiotika s obzirom na dob.

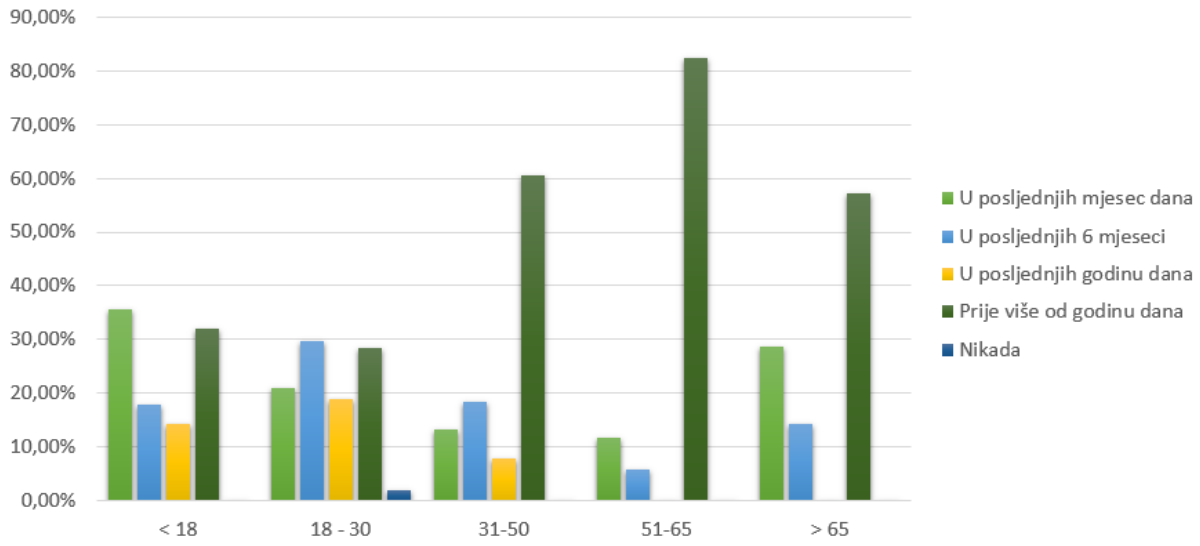
Usprkos rezultatima ankete, koji impliciraju da većina ljudi u Hrvatskoj antibiotike uzima rijetko, prema izvješću ESAC (Europski program za praćenje potrošnje antibiotika u Europi), Republika Hrvatska na visokom je 11. mjestu s potrošnjom od 23 DDD/1000 stanovnika. Prema podacima Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje u 2009. godini u ljekarnama je izdano 4 392 726 pakiranja različitih antibiotika koje su propisali liječnici primarne zdravstvene zaštite. Tri najpropisivanija antibiotika bila su amoksicilin/klavulanska kiselina, amoksicilin i azitromicin, sve antibiotici širokog spektra djelovanja (www.hdod.net)

Većina ispitanika, njih 45,6%, uzimalo je antibiotik *u posljednjih 6 mjeseci*, a od toga je njih 21% uzimalo *u posljednjih mjesec dana*. *U posljednjih godinu dana* antibiotik je uzimalo 14,9%, a 38,3% ispitanika uzimalo je antibiotik *prije više od godinu dana*. *Nikada* nije uzimalo antibiotike 1,2% ispitanika (vidi graf 8).



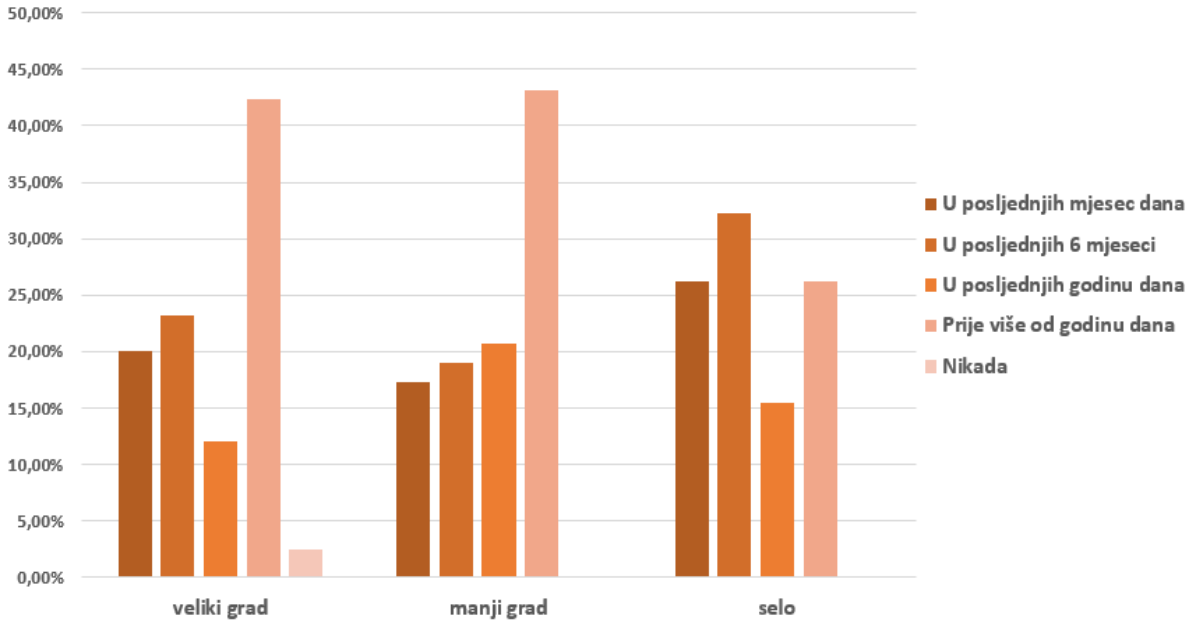
Graf 8. Raspodjela ispitanika prema tome kada su zadnji puta uzimali antibiotik.

Kao i kod prethodnog pitanja, i ovdje se primjećuje kako mlađi ispitanici učestalije uzimaju antibiotike. *U posljednjih mjesec dana* antibiotike je uzimalo 35,71% ispitanika mlađih od 18 godina i 20,89% ispitanika u dobi od 18-30 godina, dok je to učinilo samo 13,16% ispitanika u dobi od 31-50 i 11,76% ispitanika u dobi od 51-65 godina. Na grafu 9 jasno se može vidjeti kako je najveći broj ispitanika starijih od 30 godina antibiotike uzimalo *prije više od godinu dana*.



Graf 9. Raspodjela ispitanika prema tome kada su posljednji puta uzimali antibiotik, s obzirom na dob.

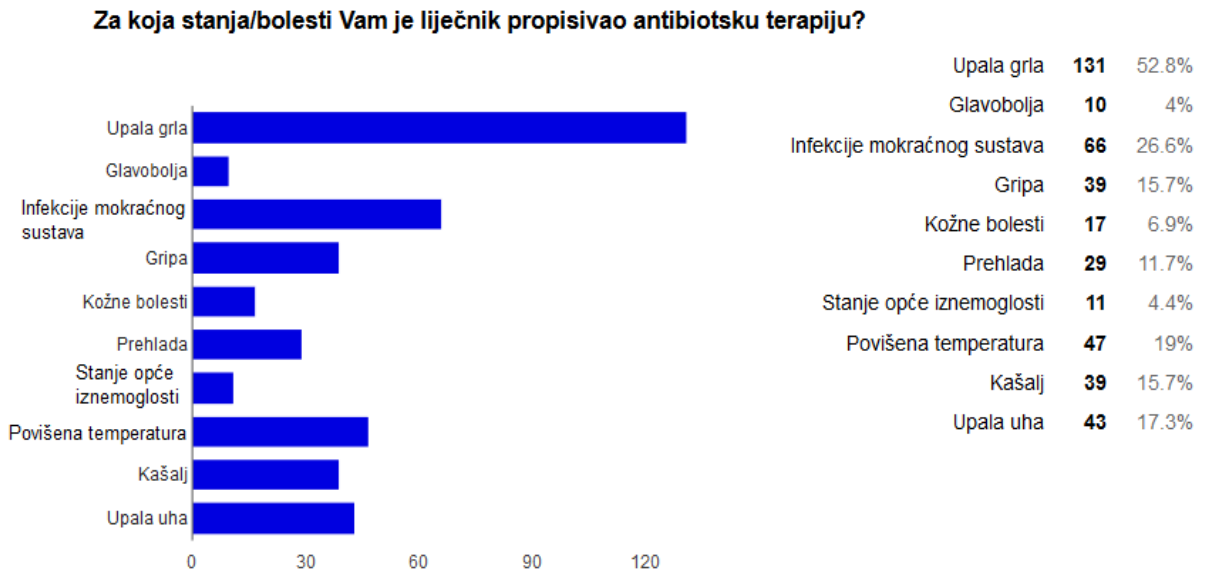
Vidljive su i određene razlike u tome kada su ispitanici posljednji puta uzimali antibiotik, s obzirom na mjesto stanovanja. Tako je u velikim gradovima, *u posljednjih mjesec dana*, antibiotike uzimalo 23,20% ispitanika, dok je na selu uzimalo 32,31% ispitanika. *Prije više od godinu dana* antibiotike je uzimalo čak 42,4% ispitanika iz velikih gradova i 26,15% ispitanika sa sela (vidi graf 10). Može se zaključiti da je propisivanje antibiotika nešto učestalije u ruralnim sredinama.



Graf 10. Raspodjela ispitanika prema tome kada su posljednji puta uzimali antibiotik, s obzirom na mjesto stanovanja.

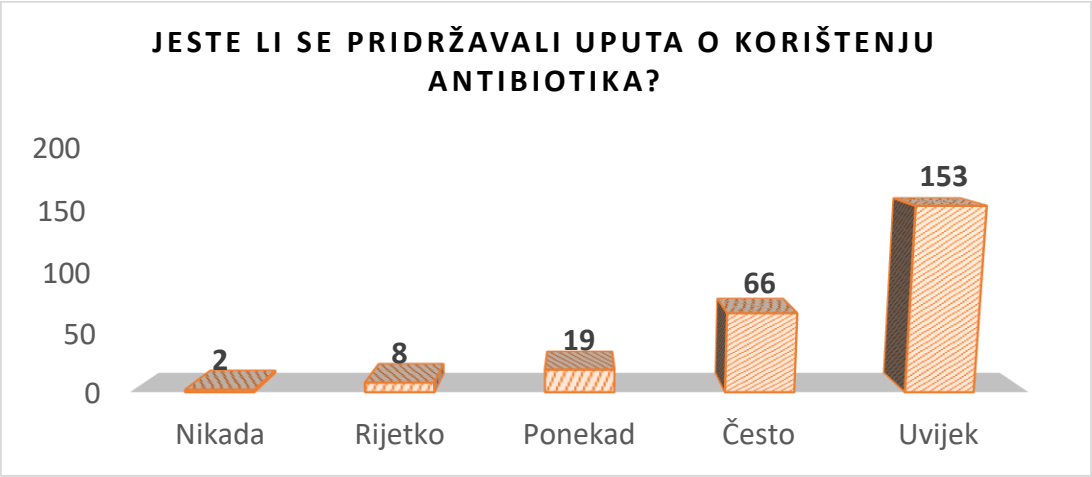
Na pitanje vezano uz bolesti za koje im je liječnik propisivao antibiotike, najveći broj ispitanika odgovorio je da je to bila *upala grla* (52,8%), zatim *infekcije mokraćnog sustava* (26,6%), *povišena temperatura* (19%), *upala uha* (17,3%), *kašalj* (15,7%) i *gripa* (15,7%) (vidi graf 11). Prema podatcima iz grafa 11 vidljivo je da liječnici i dalje propisuju antibiotike bez pravog medicinskog utemeljenja jer je poznato da antibiotici nisu učinkoviti u liječenju virusnih infekcija poput prehlade, gripe, većine upala grla, bronhitisa i kašlja. Čak i velik broj sinusitisa i upala uha može se izliječiti bez uporabe antibiotika. Liječnici se, po svemu sudeći, i dalje vode onim da antibiotici mogu spriječiti moguće komplikacije virusnih infekcija. Međutim, korištenje antibiotika kod virusnih infekcija neće izliječiti pacijenta i neće spriječiti širenje infekcije, a može uzrokovati nuspojave i razvoj antibiotske rezistencije. Stoga je uloga liječnika i ljekarnika neprestano upozoravati na ograničene indikacije za koje se antibiotici mogu

koristiti. Za liječenje blažih oblika virusnih infekcija (prehlada, gripa i sl.) preporučuje se simptomatsko liječenje, uzimanje puno tekućine i odmor (www.cdc.gov).



Graf 11. Učestalost najčešćih bolesti za koje se propisuje antibiotska terapija.

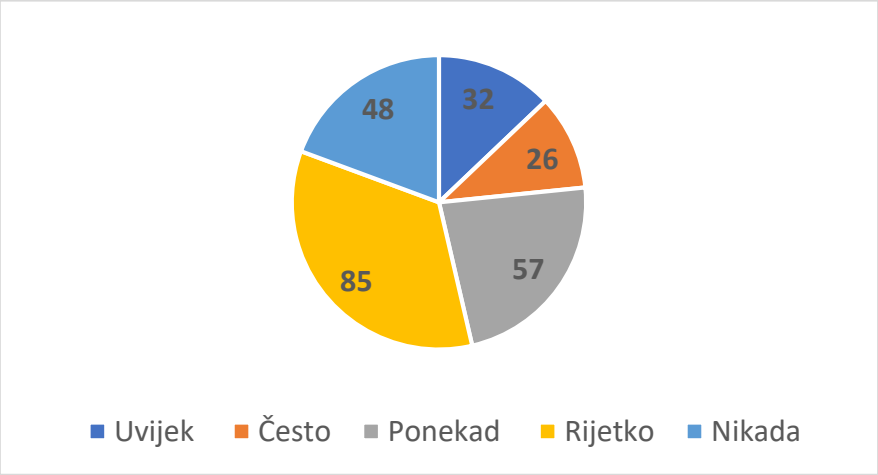
Sljedeće pitanje bilo je vezano uz pravilnu primjenu antibiotika. Većina ispitanika odgovorila je da se *uvijek* (61,7%) ili *često* (26,6%) pridržava uputa o korištenju antibiotika. Manji broj ispitanika, njih 7,7%, pridržava se uputa *ponekad*, a *rijetko* ili *nikada* uputa se pridržava svega 4% ispitanika (vidi graf 12).



Graf 12. Raspodjela ispitanika prema učestalosti pridržavanja uputa o korištenju antibiotika.

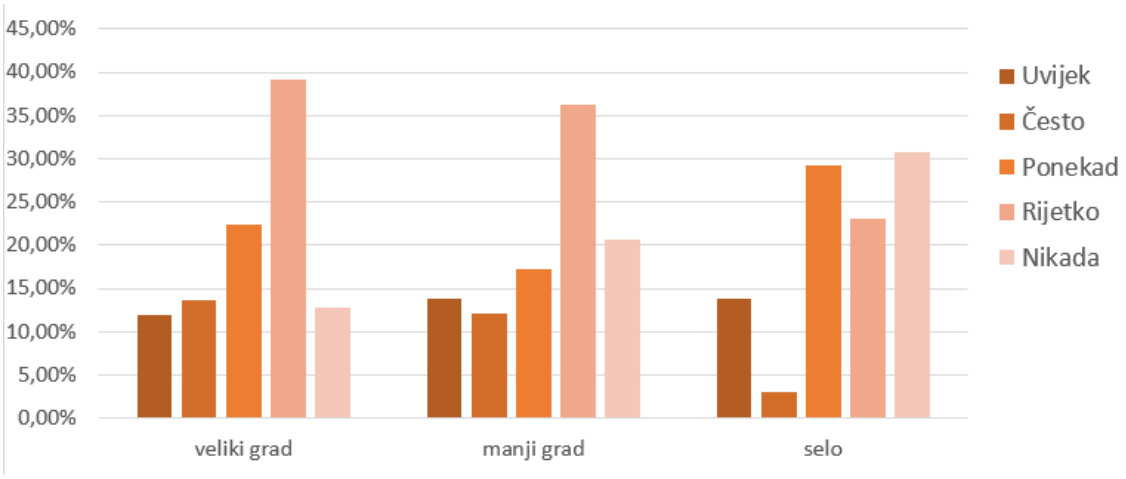
Vrlo je važno pravilno provoditi antibiotsku terapiju. Pacijenti moraju prije uzimanja antibiotika dobiti sve bitne informacije vezane uz njihovu primjenu. Najvažniju ulogu u informiranju javnosti o pravilnom korištenju antibiotika imaju liječnici i ljekarnici i oni su dužni upozoriti pacijente na važnost pridržavanja uputa. Nužno je naglasiti da se antibiotik treba uzimati u točno određenim vremenskim intervalima te da se antibiotska terapija mora popiti u cijelosti, kako ne bi došlo do povratka bolesti ili razvoja rezistentnih bakterija. S obzirom na to da antibiotici mogu uništiti i prirodnu mikrofloru domaćina, preporučuje se uz antibiotike uzimati i probiotike. U tom slučaju vrlo je važno naglasiti pacijentu da probiotike uzima odvojeno od antibiotika, minimalno 2-3 sata prije ili poslije, jer će u suprotnom antibiotici uništiti i same probiotike. Ako se uz antibiotik istovremeno uzimaju i drugi lijekovi, to svakako treba napomenuti liječniku ili ljekarniku, jer antibiotici mogu ulaziti u brojne interakcije (npr., antibiotici mogu smanjiti djelovanje oralne kontracepcije). Također, pacijenti su skloni lomljenju tableta ako ih, zbog njihove veličine, ne mogu progutati, što je kod antibiotika vrlo često. S obzirom na to da se lomljenjem tableta može smanjiti učinkovitost antibiotika, potrebno je napomenuti pacijentima da se to ne smije raditi (www.ncbi.nlm.nih.gov).

Na pitanje koliko su ih često liječnici, odnosno ljekarnici, upozorili na nuspojave antibiotika, odgovori su bili poražavajući. Čak 53,7% ispitanika odgovorilo je da su ih liječnici/ljekarnici *rijetko* ili *nikada* upozorili na nuspojave, njih 23% odgovorilo je da su ih upozorili *ponekad*, a samo 23,4% ispitanika odgovorilo je da su ih upozorili *često* ili *uvijek* (vidi graf 13).



Graf 13. Raspodjela ispitanika prema tome koliko su ih često liječnici/ljekarnici upozorili na nuspojave antibiotika.

Vidljive su male razlike u učestalosti upozoravanja na nuspojave antibiotika s obzirom na mjesto stanovanja. U velikom gradu liječnici/ljekarnici u 25,6% slučajeva *uvijek* ili *često* upozoravaju na nuspojave antibiotika, dok se na selu to događa u samo 16,93% slučajeva. Na selu u čak 30,77% slučajeva pacijenti *nikada* nisu bili upozoreni na nuspojave, dok se u velikom gradu to dogodilo u znatno manjem broju slučajeva, točnije 12,8% (vidi graf 14).



Graf 14. Raspodjela ispitanika prema tome koliko su ih često liječnici/ljekarnici upozorili na nuspojave antibiotika s obzirom na mjesto stanovanja.

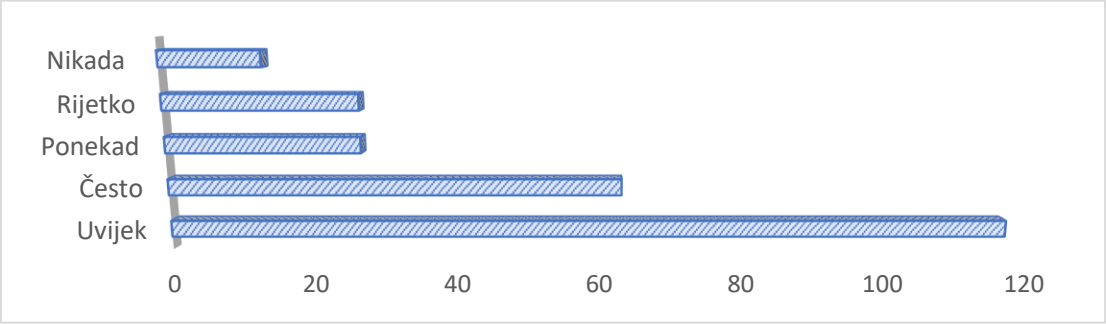
Liječnici i ljekarnici moraju upozoriti pacijente na moguće nuspojave antibiotika jer one mogu biti brojne. Antibiotsko liječenje može dovesti do promjene u normalnoj mikrobnoj flori. Na primjer, mnoge žene doživljavaju prekomjerni rast gljivica u vaginalnom području kao posljedicu liječenja respiratornih i urinarnih infekcija konvencionalnim antibioticima (McDonnell Norms Group, 2008).

Dijareja uzrokovana antibioticima još je jedna od mogućih nuspojava, a javlja se kod 5-30% pacijenata. Dijareja se može javiti rano tijekom antibiotske terapije ili čak i do dva mjeseca nakon završetka uzimanja antibiotika. Rizik od pojave dijareje najveći je kod uporabe aminopenicilina, kombinacije aminopenicilina i klavulanske kiseline, cefalosporina te klindamicina. Rizik je veći kod osoba starijih od 65 godina, osoba s kompromitiranim imunosnim sustavom i kod pacijenata u jedinicama intenzivne njege. Pojava dijareje uzrokovane antibioticima rezultat je promjene u normalnoj mikrobnoj flori crijeva što dovodi do prekomjernog rasta mikroorganizama koji uzrokuju probavne smetnje. Glavni je uzročnik dijareje, u 10-25% slučajeva, bakterija *Clostridium difficile*. Pseudomembranozni kolitis najozbiljnije je stanje koje mogu uzrokovati antibiotici u probavnom sustavu i tu je *C.difficile*

uzročnik u većini slučajeva. U slučajevima blage do umjerene dijareje preporučuje se rehidracija i, ako je moguće, zamjena antibiotika s nekim koji ima manji rizik od pojave dijareje (kinoloni ili aminoglikozidi). Liječenje dijareje uzrokovane bakterijom *C.difficile* provodi se oralnom terapijom metronidazolom ili vankomicinom koja traje deset dana (Barbut, 2002). Još jedan od načina prevencije i liječenja dijareje uzrokovane antibioticima je i uporaba probiotika. Probiotici su živi organizmi koji, kada se daju u ispravnoj količini, mogu doprinijeti zdravlju domaćina. Provedena su brojna istraživanja o njihovoj učinkovitosti, a u analizama su se uglavnom istraživale tri vrste: *Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus casei* i *Saccharomyces boulardi.* Pokazalo se da primjena probiotika smanjuje rizik od pojave dijareje (Kechagia i sur., 2013).

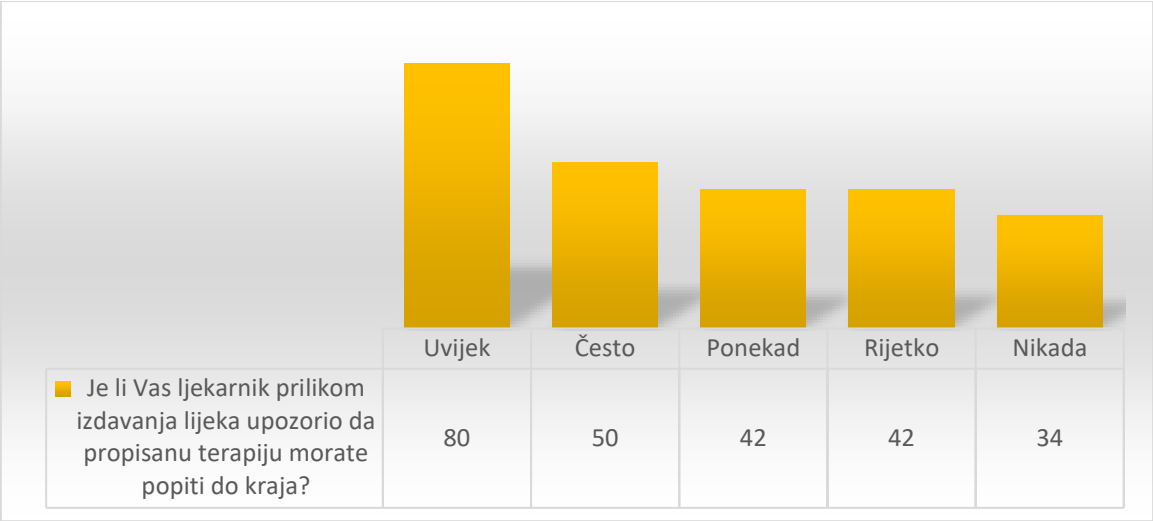
Antibiotici su također jedni od najčešćih uzročnika alergija na lijekove, a ona se može javiti odmah ili odgođeno. Alergije najčešće uzrokuju β-laktamski antibiotici (penicilini i cefalosporini), kotrimoksazol i kinoloni. Klinička manifestacija alergije na antibiotike može biti kutana (površinska), organ-specifična (hepatitis, nefritis), sistemska (anafilaktički šok) ili kombinacija više njih. Ozbiljne kutane nuspojave kao što su Steven-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza mogu biti i po život opasne. U slučaju pojave alergijske reakcije na pojedini antibiotik, najbolji način liječenja je uklanjanje tog antibiotika iz terapije. Ako je nemoguće pronaći alternativu, provodi se desenzibilizacija na lijek, kojom se postiže privremeno stanje tolerancije na antibiotik na koji je pacijent preosjetljiv (Thong, 2010).

Gotovo polovicu ispitanika, točnije njih 47,2%, liječnici su *uvijek* upozorili da antibiotsku terapiju moraju popiti do kraja. *Često* su upozorili 25,4%, a *ponekad* 10,9% ispitanika. Samo manji broj njih, 16,5%, odgovorilo je da su ih liječnici *rijetko* ili *nikada* upozorili na važnost uzimanja terapije u cijelosti (vidi graf 15).



Graf 15. Raspodjela ispitanika prema tome koliko su ih često liječnici upozorili da terapiju antibioticima moraju popiti do kraja.

Prema anketi, ljekarnici nešto rjeđe upozoravaju pacijente da je vrlo važno antibiotik popiti do kraja. Da ljekarnici to rade *uvijek*, odgovorilo je 32,2% ispitanika, *često* 20,2%, *ponekad* 10,9%, *rijetko* 10,9% i *nikada* 5,6% ispitanika (vidi graf 16).



Graf 16. Raspodjela ispitanika prema tome koliko su ih često ljekarnici upozorili da terapiju antibioticima moraju popiti do kraja.

Vrlo je važna uloga liječnika i ljekarnika u promicanju ispravne uporabe antibiotika. Racionalna primjena svih lijekova, pa tako i antibiotika, podrazumijeva da pacijent uzima lijek za pravu indikaciju, u dozi koja je prilagođena njegovim individualnim potrebama, ispravne duljine trajanja liječenja i s najnižom cijenom za pacijenta i zajednicu (apps.who.int).

Liječnici su dužni propisivati antibiotike samo za stanja i bolesti za koja su antibiotici zaista i indicirani, prema smjernicama utemeljenim na dokazima. Također je potrebno određivati dozu i duljinu trajanja liječenja antibioticima s obzirom na farmakokinetičke i farmakodinamičke parametre lijeka te aktivno sudjelovati u edukaciji i savjetovanju pacijenata o pravilnoj primjeni antibiotika. Liječnici se moraju i sami neprestano educirati o novim spoznajama na području liječenja zaraznih bolesti.

Ljekarnici imaju izuzetno važnu ulogu u provedbi antibiotske terapije. Budući da se antibiotici izdaju isključivo u ljekarni, ljekarnik bi trebao pravilno savjetovati pacijenta i dati mu prikladnu pisanu uputu o uzimanju antibiotika. Također je vrlo bitno poticati pacijenta da propisanu terapiju uzima u cijelosti. Ljekarnik je dužan promicati racionalnu upotrebu antibiotika te, ako primijeti da antibiotik nije indiciran, preporučiti liječniku neki drugi način liječenja. Nadalje, ljekarnik bi trebao liječnicima, kao propisivačima antibiotika, i drugim zdravstvenim

djelatnicima koji sudjeluju u liječenju infektivnih bolesti, pružati znanja o najnovijim spoznajama i otkrićima u području antimikrobnih lijekova (www.euro.who.int).

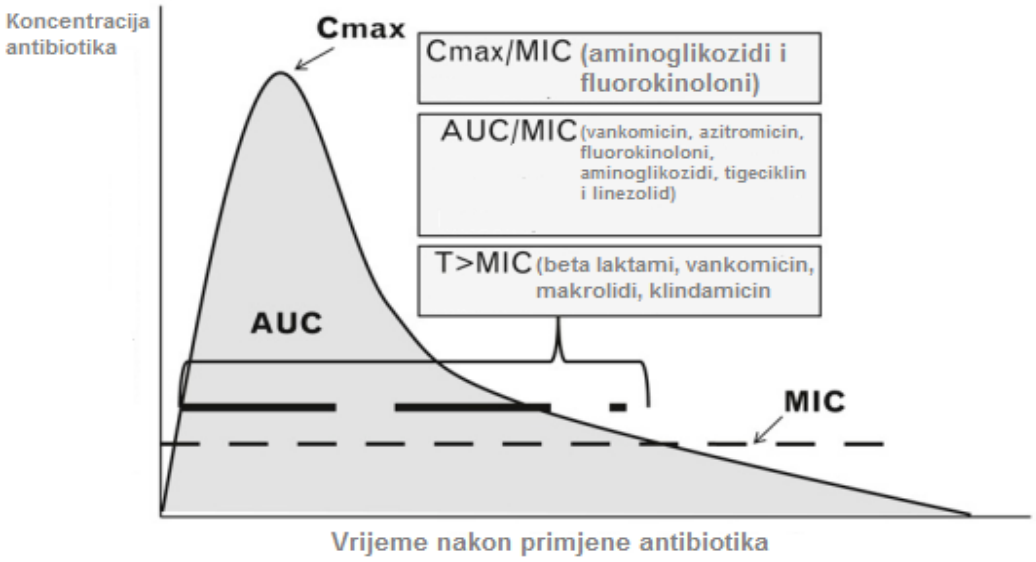
Anketom je pokazano da je opće mišljenje ljudi kako antibiotici liječe velik broj bolesti. Čak 70,9% ispitanika odgovorilo je da se *u potpunosti* ili *uglavnom slaže* s tom tvrdnjom. S tvrdnjom se *uglavnom* ili *uopće nije slagalo* 17,3% ispitanika, a njih 11,7% *nisu imali stav* po tom pitanju (vidi graf 17).

Ovo razmišljanje potječe još od Flemingova vremena kada se penicilin smatrao „magičnim lijekom“ te je zbog toga u vrlo kratkom vremenu ušao u široku uporabu. Već tada počelo je neracionalno korištenje antibiotika koje se nije smanjilo sve do danas. U današnje vrijeme postoji općenita percepcija da su antibiotici čudotvorni lijekovi koji liječe velik broj bolesti i liječnici su često izloženi pritisku od strane pacijenata za nepotrebno propisivanje antibiotika. Zabrinjavajuć je podatak dobiven u jednom istraživanju provedenom u Južnoj Koreji gdje se ispitivalo znanje i vjerovanje liječnika, farmaceuta i roditelja o uporabi antibiotika kod obične pedijatrijske prehlade. U tom je istraživanju više od polovice liječnika i farmaceuta odgovorilo da antibiotici mogu liječiti običnu prehladu, a njih više od 70% složilo se da antibiotici mogu smanjiti komplikacije prehlade u djece. Ono što je još alarmantnije je podatak da je čak 80% liječnika propisalo antibiotik na zahtjev roditelja, iako to nije bilo potrebno. Nasuprot tomu, više od polovice roditelja smatra da liječnici radije propisuju antibiotike nego da pacijentima daju objašnjenje o njihovoj bolesti i čak 43% roditelja ima, kao jedini zahtjev prilikom odlaska kod liječnika, dobivanje informacija o bolesti (u ovom slučaju o prehladi) koju njihovo dijete ima. Ovo istraživanje implicira da je neracionalno vjerovanje liječnika u učinkovitost antibiotika i ispunjavanje zahtjeva roditelja za propisivanjem antibiotika ključni problem prekomjernog korištenja antibiotika u liječenju obične prehlade u Koreji (Cho i sur., 2004).

Ovom anketom je pokazano da je znanje ljudi o pravilnoj primjeni antibiotika vrlo dobro. Gotovo svi ispitanici (93,1%) slažu se da je važno uzimati antibiotike u točno određenim vremenskim intervalima (vidi graf 17).

Važnost uzimanja antibiotika u točno određeno vrijeme proizlazi iz farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava lijeka. S obzirom na farmakodinamička svojstva, antibiotici mogu imati učinak ovisan o koncentraciji i o vremenu. Ako je učinak antibiotika ovisan o

koncentraciji, tada je djelotvornost antibiotika veća što je veća serumska koncentracija lijeka. Takvo djelovanje omogućuje jednokratnu primjenu antibiotika u velikoj dozi. Učinak ovisan o koncentraciji imaju aminoglikozidi i fluorokinoloni. Ako je učinak antibiotika ovisan o vremenu, tada je potrebna koncentracija iznad minimalne inhibitorne (MIC) tijekom čitavog vremena trajanja terapije. Antibiotici čije je djelovanje ovisno o vremenu su beta-laktami i vankomicin (Levison i Levison, 2009).



Slika 7. Farmakokinetički (PK) i farmakodinamički (PD) parametri antibiotika (AUC-površina ispod krivulje, c_{max}-vršna koncentracija, MIC-minimalna inhibitorna koncentracija) (Al-Dorzi i sur., 2014).

Na slici 7 opisani su najvažniji PK i PD parametri antibiotika: T>MIC, c_{max}/MIC i AUC/MIC. T>MIC predviđa učinkovitost o vremenu ovisnih antibiotika, a može se optimizirati povećanjem doze ili frekvencije doziranja antibiotika. Za predviđanje učinkovitosti o koncentraciji ovisnih antibiotika koristi se parametar c_{max}/MIC. Vršna koncentracija (c_{max}) ovisna je o dozi antibiotika i obrnuto proporcionalna volumenu distribucije antibiotika. AUC24h/MIC predviđa djelotvornost antibiotika miješanih svojstava i može se optimizirati povećanjem doze antibiotika (Al-Dorzi i sur., 2014). Za antibiotike ovisne o koncentraciji, AUC/MIC omjer mora biti >100-125 ako se koriste u liječenju Gram-negativnih infekcija i >25-35 ako se koriste u liječenju infekcija uzrokovanih bakterijom *S.pneumoniae*. Kod antibiotika ovisnih o vremenu, T>MIC (postotak vremena u kojem je koncentracija antibiotika iznad MIC) mora biti 40-50% (Levison i Levison, 2009).

Nadalje, najveći broj ispitanika (81,5%) smatra da terapiju antibioticima nije ispravno prekinuti s prvim nestankom simptoma bolesti. S ovom tvrdnjom se *ne slaže* 9% ispitanih, a 6% *nema nikakav stav* (vidi graf 17).

Vrlo je važno antibiotsku terapiju uzimati dovoljno dugo, odnosno onoliko koliko liječnik odredi da je potrebno. Ako se antibiotici prestanu uzimati prerano, određeni broj patogenih bakterija koje su uzrokovale infekciju mogu preživjeti, što povećava rizik od povratka infekcije. Također, preživjele bakterije mogu se prilagoditi okolišu u kojem se nalaze i može doći do razvoja rezistencije na korišteni antibiotik (www.ncbi.nlm.nih.gov).

Da antibiotik propisan jednoj osobi, može koristiti i druga, misli 11,7% ispitanika (od toga se njih 4% *u potpunosti slaže*, a 7,7% se *uglavnom slaže* s ovom tvrdnjom). *Stav nema* 6,9% ispitanih, a s tvrdnjom se *ne slaže* 81,5% ispitanika (vidi graf 17).

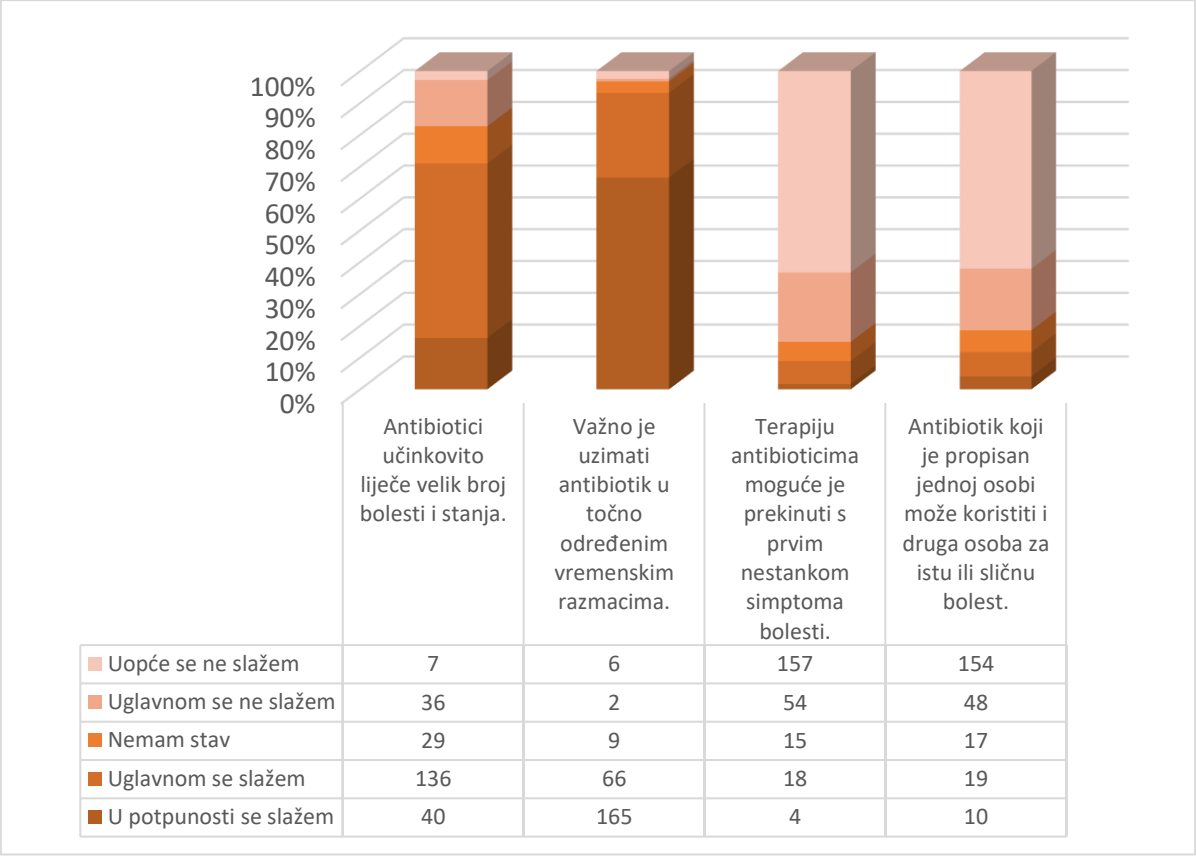
Antimikrobnu terapiju potrebno je individualizirati kako bi se poboljšali klinički ishodi liječenja infekcija te smanjila stopa rezistencije na antibiotike. Ključni korak u liječenju bakterijske infekcije je maksimalno povećati učinkovitost lijeka, a da se pritom toksičnost svede na najmanju moguću razinu. To je moguće samo uz dobro poznavanje farmakodinamičkih i farmakokinetičkih parametara antibiotika te osjetljivosti bakterijskog uzročnika. Individualizacija terapije posebice je važna kod bolesnika s promijenjenom farmakokinetikom, kao što su teško bolesni, stariji i pretili pacijenti (Roberts i sur., 2012).

Vrlo mali broj ljudi, samo njih 10,1%, misli da se antibiotici mogu koristiti preventivno. S ovom tvrdnjom se *uglavnom ne slaže* 17,7% ispitanika, a *uopće se ne slaže* 59,3% ispitanika (vidi graf 18).

Ipak, antibiotici se u nekim slučajevima mogu koristiti u svrhu prevencije. Antibiotska profilaksa može se podijeliti na kiruršku i nekiruršku profilaksu. Infekcije kirurške rane najznačajnije su bolničke infekcije. Procijenjeni godišnji trošak infekcija kirurških rana u SAD-u iznosi oko 1,5 milijardi dolara. Opći principi antibiotske profilakse u kirurgiji zahtijevaju da antibiotik djeluje na česte uzročnike infekcije kirurške rane (treba izbjegavati antibiotike nepotrebno širokog spektra) i da je djelotvornost antibiotika dokazana u kliničkim studijama. U profilaksi treba davati najdjelotvorniji i najmanje toksičan lijek tijekom najkraćeg mogućeg vremena, nove lijekove širokog spektra djelovanja treba izbjegavati i čuvati za liječenje

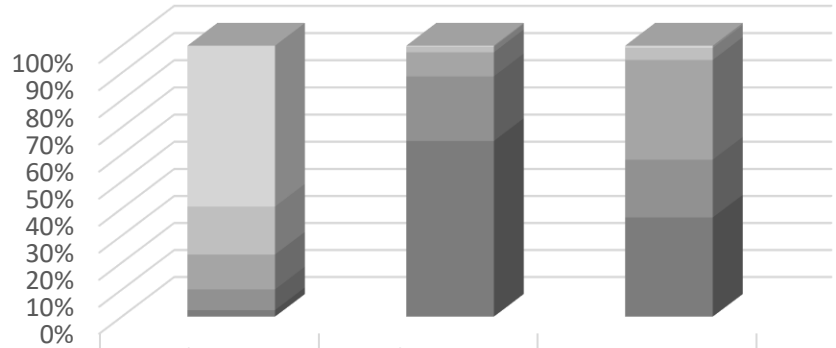
infekcija s rezistentnim uzročnicima te treba primijeniti najjeftiniji od jednako djelotvornih lijekova. Profilaksa izvan kirurgije indicirana je kod pojedinaca koji su izloženi visokom riziku od kratkotrajne ekspozicije određenim virulentnim uzročnicima (npr. meningokokne infekcije, pertusis, malarija) te kod imunokompromitiranih bolesnika. Profilaksa je najdjelotvornija kada je usmjerena na uzročnike s predvidljivom osjetljivošću na antibiotike (Katzung, 2011).

Najveći postotak ljudi svjestan je problema prekomjernog propisivanja antibiotika. Njih čak 88,7% smatra da prekomjerno propisivanje dovodi do smanjene učinkovitosti antibiotika. Međutim, kada je postavljeno pitanje smatraju li da je rezistencija značajan javnozdravstveni problem, manji broj njih složio se s tom tvrdnjom. Njih 36,7% *slaže se u potpunosti*, dok se 21,4% *uglavnom slaže* s tom tvrdnjom. Zabrinjavajuć je podatak da je velik broj ispitanih ostao suzdržan po tom pitanju. Čak 36,7% sudionika ankete izrazilo je da *nema stav* o toj tvrdnji. Razlog tomu može biti nezainteresiranost ljudi o tom problemu ili pak neznanje o ozbiljnosti situacije koju rezistencija bakterija na antibiotike donosi sa sobom (vidi graf 18).



	Antibiotici učinkovito liječe velik broj bolesti i stanja.	Važno je uzimati antibiotik u točno određenim vremenskim razmacima.	Terapiju antibioticima moguće je prekinuti s prvim nestankom simptoma bolesti.	Antibiotik koji je propisan jednoj osobi može koristiti i druga osoba za istu ili sličnu bolest.
Uopće se ne slažem	7	6	157	154
Uglavnom se ne slažem	36	2	54	48
Nemam stav	29	9	15	17
Uglavnom se slažem	136	66	18	19
U potpunosti se slažem	40	165	4	10

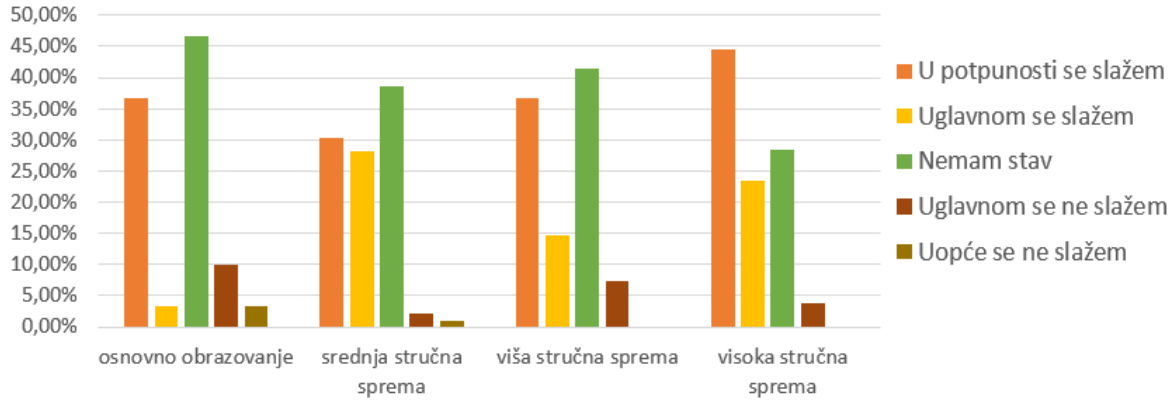
Graf 17. Prikaz znanja i stavova ljudi o primjeni antibiotika.



	Antibiotici se mogu koristiti preventivno, da bi se spriječio nastanak bolesti.	Prekomjerno propisivanje antibiotika dovodi do toga da oni postaju sve manje učinkoviti.	Rezistencija bakterija na antibiotike značajan je javnozdravstveni problem u Hrvatskoj.
Uopće se ne slažem	147	1	2
Uglavnom se ne slažem	44	5	11
Nemam stav	32	22	91
Uglavnom se slažem	19	59	53
U potpunosti se slažem	6	161	91

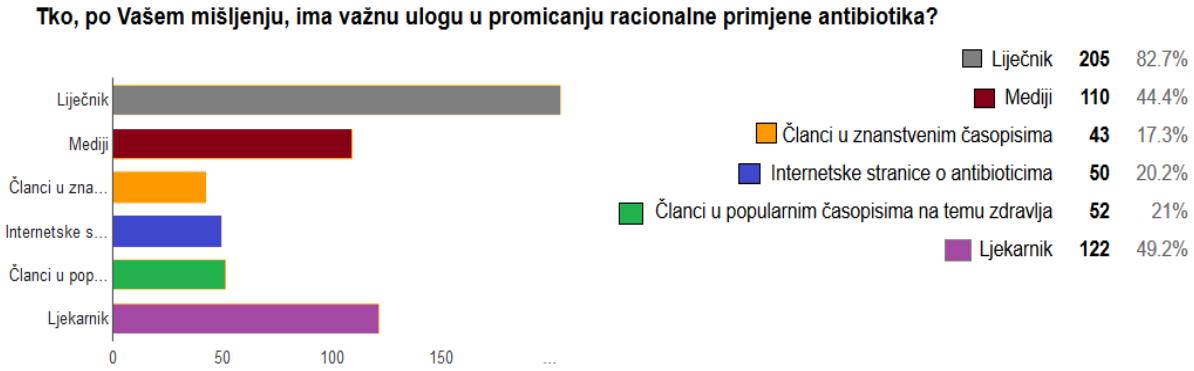
Graf 18. Prikaz znanja i stavova ljudi o primjeni antibiotika.

Mišljenje ispitanika o značajnosti problema rezistencije u Hrvatskoj ponešto se razlikuje s obzirom na stupanj obrazovanja. Tako se čak 67,9% ispitanika s visokom stručnom spremom *slaže* s ovom tvrdnjom, dok se od onih s osnovnim obrazovanjem slaže nešto manje ispitanika, njih 40%. Čak 46,67% ispitanika s osnovnim obrazovanjem *nema stav* po tom pitanju, dok je kod onih s visokom stručnom spremom postotak ipak nešto manji (28,4%). Od ispitanika s visokom stručnom spremom, njih 3,7% *ne slaže* se s tvrdnjom, u usporedbi s 13,33% ispitanika sa završenom osnovnom školom (vidi graf 19).



Graf 19. Prikaz odgovora na pitanje smatraju li ispitanici da je rezistencija bakterija na antibiotike značajan javnozdravstveni problem u Hrvatskoj, s obzirom na stručnu spremu.

Istraživanjem je ustanovljeno da većina ljudi, točnije njih 82,7%, smatra da upravo *liječnici* imaju vrlo važnu ulogu u promicanju racionalne primjene antibiotika. Također velik broj ljudi smatra da su važni i *ljekarnici* (49,2%) te *mediji* (44,4%). Znatno manji broj ljudi odaje važnost *člancima u raznim časopisima* ili pak *internetskim stranicama* (vidi graf 20).



Graf 20. Grafički prikaz mišljenja ljudi o tome tko bi trebao promicati racionalnu primjenu antibiotika.

U Hrvatskoj se antibiotici mogu dobiti jedino uz liječnički recept, tako da su rezultati ankete, u kojoj je pokazano da javnost smatra kako su liječnici najvažnija karika u promicanju ispravne primjene antibiotika, zapravo očekivani. Liječnici su ti koji odlučuju koji pacijenti će se liječiti antibioticima, koji će to antibiotik biti, u kojoj dozi i koje duljine trajanja liječenja. Na liječniku je velika odgovornost u sprječavanju daljnjeg širenja rezistencije, te je potrebna dodatna edukacija kako bi liječnici što točnije mogli propisivati antibiotsku terapiju. Kao što su i sami ispitanici zaključili, sljedeća važna karika u promoviranju racionalne uporabe antibiotika su svakako ljekarnici. Ljekarnici su ti koji imaju najveća znanja o djelovanju i nuspojavama antibiotika i od njih se očekuje da pacijentima daju važne informacije o uporabi antibiotika koje će rezultirati minimalnom mogućnošću razvoja rezistencije. Velik broj ispitanika pridao je važnost i medijima. Medijske kampanje, edukacijski materijali za pacijente i edukacijske web stranice moraju se više iskoristiti za promociju zdravlja, pogotovo u edukaciji o prekomjernoj i neprimjerenoj upotrebi antibiotika.

4.2. Načini sprječavanja rezistencije

Evoluciju bakterija u odgovoru na antibiotike ne možemo zaustaviti, ali možemo usporiti. Važna je racionalna i razborita uporaba antibiotika, pogotovo onih širokog spektra djelovanja, te higijenske mjere kako bi spriječili širenje rezistentnih bakterija. U higijenske mjere uključena je higijena ruku, čišćenje i dezinfekcija pribora, opreme i bolesničke okoline te kontaktna izolacija bolesnika (Hogberg i sur., 2010).

Problem rezistencije treba rješavati na globalnoj razini. Kao što je vidljivo na slici 8, u rješavanje problema moraju biti uključeni liječnici, farmaceuti, znanstvenici, političari, poljoprivrednici i sami korisnici lijekova (Lee i sur., 2013).

Nadležna tijela dužna su poticati racionalnu primjenu antibiotika koja uključuje izradu smjernica, poboljšanje dijagnosticiranja bolesti, ispravno propisivanje antibiotika, pravilan režim primjene i sprječavanje prijenosa infekcije (Ventola, 2015b).

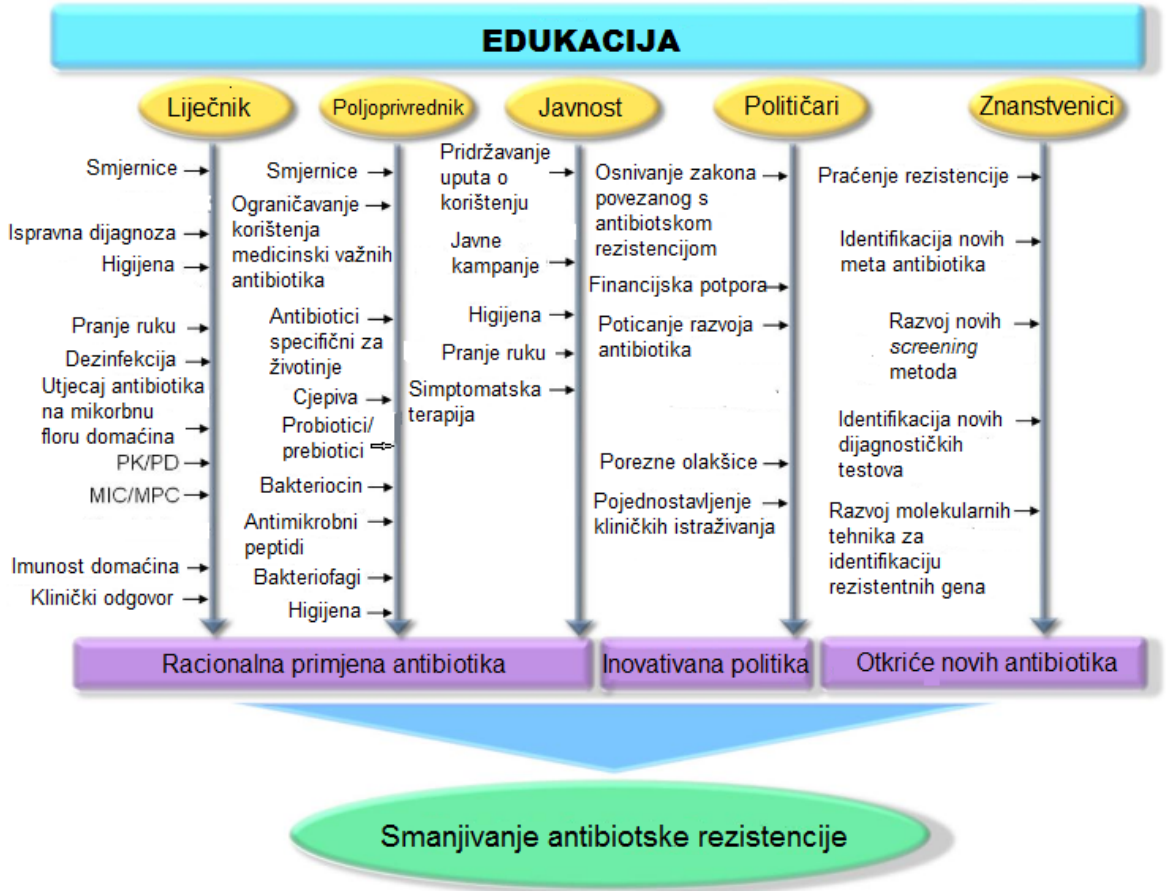
Smjernice potiču razumnu primjenu antibiotika, samo kada je to uistinu indicirano, te u ispravnoj dozi i trajanju. Uspješna implementacija smjernica zahtijeva interdisciplinarni tim koji uključuje liječnike, ljekarnike, mikrobiologe i epidemiologe, te edukaciju zdravstvenih djelatnika. Liječnici moraju dobro poznavati farmakodinamička (PD) i farmakokinetička (PK) svojstva antibiotika kako bi znali izabrati ispravnu dozu i duljinu trajanja liječenja. Korištenje antibiotika u preniskoj dozi kroz dulje vrijeme jedan je od glavnih razloga razvitka rezistentnih bakterija. Za određivanje optimalnog režima doziranja s minimalnom mogućnosti pojave rezistencije važna su dva podatka: MIC (minimalna inhibitorna koncentracija) i MPC (*mutant prevention concentration*). Pažljivim korištenjem PD/PK i MPC podataka može se optimizirati učinkovitost antibiotika i ograničiti selekcija rezistentnih vrsta bakterija (Lee i sur., 2013).

Propisivanje antibiotika često se provodi empirijski jer je vrlo teško identificirati infekcije uzrokovane rezistentnim bakterijama. Nerijetko se pacijentima daje i veći broj antibiotika u nadi da će jedan od njih biti uspješan u uništavanju neidentificiranog patogena. Empirijska upotreba antibiotika može se smanjiti novim, bržim dijagnostičkim testovima za otkrivanje bakterijskog uzročnika kao što su *real-time* PCR, laserska desorpcija/ionizacija, masena spektrometrija i protočna citometrija. Koristeći PCR, znanstvenici u Karolinska Institute u Švedskoj uspjeli su identificirati virusne i bakterijske patogene u 89% slučajeva koje su proučavali (Ventola, 2015b).

Godine 1999. započeo je europski projekt praćenja rezistencije na antibiotike *European antimicrobial resistance surveillance system* (EARSS) unutar Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC). Podaci za potrošnju antibiotika na nacionalnoj razini prikupljaju se preko *The European Surveillance System* (TESSy) čija je članica i Republika Hrvatska. U Hrvatskoj je 2006. godine Ministarstvo zdravstva u skladu s preporukama Vijeća Europske unije osnovalo Interdisciplinarnu sekciju za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA). ISKRA izdaje smjernice za zdravstvene djelatnike vezane uz racionalnu primjenu antibiotika te organizira javne kampanje koje su usmjerene prema građanima u cilju povećanja svjesnosti o pravilnoj primjeni antibiotika (Kosalec, 2015).

Pravilna higijena vrlo je važna u sprječavanju daljnjeg širenja infekcije. Sniženje stopa meticilin-rezistentnog *Staphylococcus aureus* (MRSA) u skupini bolnica u Francuskoj jedan je od primjera utjecaja higijenskih mjera na smanjenje širenja zaraznih bolesti. Program je uključivao povećani nadzor, mjere opreza i higijenu ruku, a bio je pokrenut 1993. godine u odgovoru na povećanu nacionalnu stopu MRSA-e. Nakon procjene programa, 2007. godine, ustanovljeno je da je kontinuirana edukacija zdravstvenih djelatnika neophodna u zadržavanju motiviranosti i suradljivosti. U 2007. godini stope MRSA-e smanjile su se za 35% u usporedbi s 1993. godinom što daje jasnu indikaciju potencijalnog utjecaja strogih i dobro održavanih higijenskih mjera na smanjenje širenja infekcija (Jarlier, 2010).

U cilju sprječavanja širenja rezistentnih bakterija potrebno je smanjiti uporabu antibiotika u poljoprivredi. Posebice je važno zabraniti korištenje medicinski važnih antibiotika kao što su karbapenemi i vankomicin te početi s razvojem antibiotika specifičnih za životinje. Umjesto antibiotika treba razmisliti o korištenju cjepiva, bakteriofaga, antimikrobnih peptida i bakteriocina. Za jačanje imunosnog sustava životinjama mogu se davati razni enzimi, probiotici, prebiotici i kiseline. Također je važno poboljšati higijenu na farmama (Lee i sur., 2013).



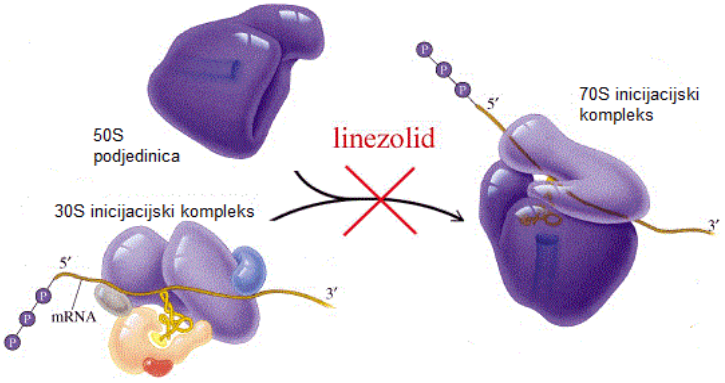
Slika 8. Strategije za smanjenje antibiotske rezistencije (Lee i sur., 2013).

4.3. Razvoj novih antibiotika

Broj novih antibakterijskih lijekova pada u posljednjih par desetljeća. Između 1981. i 2005. godine cefalosporini, penicilini, kinoloni i makrolidi činili su 73% od ukupno uvedenih novih vrsta antibiotika. Postoji također nedostatak raznovrsnosti u metama antibiotika. Oko polovice njih djeluje na staničnu stijenku. U posljednjih 20 godina uvedeno je 6 novih skupina antibiotika, a to su: kombinacija streptogramina kvinupristin/dalfopristin 1999., linezolid iz skupine oksazolidinona 2000., lipopeptid daptomicin 2003., pleuromutilin retapamulin 2007., makrolakton fidaksomicin 2011. i diarilkinolin bedakilin 2012. godine (Fair i Tor, 2014).

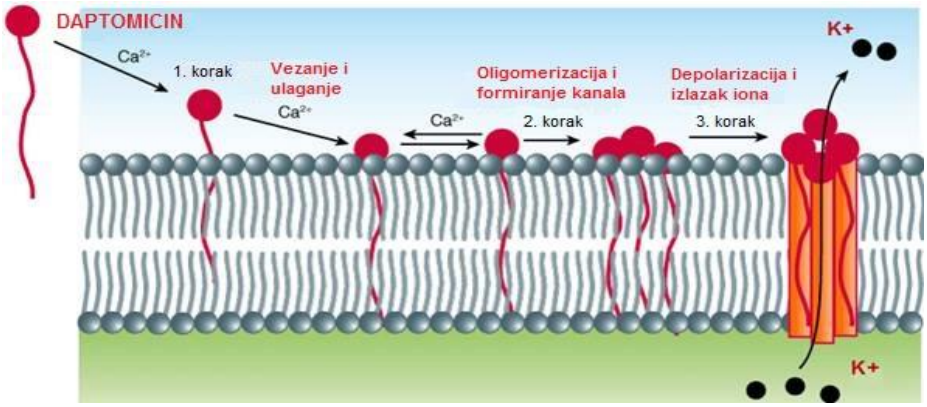
Streptogramini djeluju tako da inhibiraju sintezu bakterijskih proteina. Ulaze u stanicu pasivnom difuzijom i ireverzibilno se vežu za 50S podjedinicu ribosoma te tako sprječavaju elongaciju rastućeg peptida. Kvinupristin/dalfopristin kombinacija je dvaju streptogramina i cilja dvije mete na 50S podjedinici (Katzung, 2011).

Linezolid je antibiotik iz skupine oksazolidinona koji se sve više koristi protiv multirezistentnih Gram-pozitivnih bakterija. Učinkovit je i protiv MRSA-e. Veže se na 50S podjedinicu prije njenog povezivanja s 30S-mRNA kompleksom i sprječava stvaranje 70S inicijacijskog kompleksa te tako inhibira sintezu proteina. Mehanizam djelovanja linezolida prikazan je na slici 9 (Fortun, 2006).



Slika 9. Mehanizam djelovanja linezolida (www.chm.bris.ac.uk).

Daptomicin ima antibakterijski spektar sličan vankomicinu, ali je djelotvoran i protiv enterokoka rezistentnih na vankomicin i *S.aureus*. Veže se za staničnu membranu umetanjem svog lipidnog dijela postupkom ovisnim o kalciju. To uzrokuje depolarizaciju stanične membrane i izlazak kalija što dovodi do brze smrti stanice. Mehanizam djelovanja daptomicina prikazan je na slici 10 (Katzung, 2011).



Slika 10. Mehanizam djelovanja daptomicina (Katzung, 2011).

Retapamulin pripada skupini pleuromutilina i djeluje kao potentni inhibitor sinteze proteina. Do sada nije pokazao klinički značajnu križnu rezistenciju s drugim antibioticima i ima nizak potencijal razvoja rezistencije in vitro. U pretkliničkim istraživanjima pokazao je učinkovitost protiv stafilokoknih, streptokoknih i drugih Gram-pozitivnih kožnih infekcija (Parish i Parish, 2008).

Fidaksomicin je makrociklički antibiotik koji inhibira RNA polimerazu. Djelotvoran je protiv *Clostridium difficile* i *Clostridium perfringens*, a ne uništava prirodnu bakterijsku floru u crijevima (Vaishnavi, 2015).

Bedakilin je antimikobakterijski lijek koji inhibira protonsku pumpu mikobakterijske ATP sintaze. ATP sintaza iznimno je važan enzim u bakteriji *Mycobacterium tuberculosis* i njegova inhibicija dovodi do smrti stanice. Učinkovit je i protiv multirezistentnih uzročnika tuberkuloze (Mahajan, 2013).

Linezolid i bedakilin su sintetske molekule, a ostali prethodno navedeni antibiotici su prirodni spojevi. Većina antibiotika uvedena u posljednjih 30 godina su polusintetski spojevi. Tu spadaju beta-laktami meropenem i tazobaktam, aminoglikozid amikacin, makrolid azitromicin i glikopeptid telavancin. Sintetski antibiotici su vrlo rijetki i, izuzev diarilkinolina, svi su originalno bili otkriveni za neku drugu namjenu. Sulfonamidi su razvijeni kao boje, kinoloni su pronađeni kao međuprodukti u sintezi klorokina, a oksazolidinoni su prvotno uvedeni za liječenje biljnih bolesti (Fair i Tor, 2014).

4.4. Alternativni pristupi u liječenju bakterijskih infekcija

U tablici 5 prikazano je deset mogućih alternativa antibioticima. Svi pristupi, osim antibiofilm peptida, poznati su već godinama.

Antibiofilm peptidi su mali sintetički peptidi širokospektralne antibiofilm aktivnosti i predstavljaju novi oblik terapije za liječenje infekcija povezanih s bakterijskim biofilmom. Bakterije koje proizvode biofilm najčešće su rezistentne na većinu konvencionalnih antibiotika. Nedavna istraživanja pokazala su da antibiofilm peptidi mogu inhibirati čak i već nastali biofilm

te ubijati velik broj bakterijskih vrsta, uključujući i one multirezistentne (Pletzer i Hancock, 2016).

Najznačajniji uspjeh kao moguća zamjena antibioticima imala su cjepiva, ali ona se daju samo u profilaktičke svrhe. Alternative koje se čine kao one s najvećim potencijalom u liječenju bakterijskih infekcija su cjepiva i protutijela u profilaktičke svrhe, lizini faga u terapeutske svrhe te probiotici u profilaktičke ili terapeutske svrhe. Probiotici se koriste prvenstveno u liječenju dijareje uzrokovane antibioticima i bakterijom *Clostridium difficile* (Czaplewski i sur., 2016).

Bakteriofagi su također predstavljeni kao moguća alternativa antibioticima, a njihova glavna prednost je specifičnost. Naime, bakteriofagi su virusi koji specifično ciljaju patogenu bakteriju bez utjecaja na normalnu mikrofloru domaćina. Takva specifičnost u djelovanju značajno smanjuje sekundarne infekcije koje se često javljaju prilikom terapije antibioticima. Bakteriofagi se razvijaju i umnažaju u stanici domaćina i taj proces traje dok god je domaćin prisutan. Nakon izlječenja infekcije, bakteriofagi se razgrađuju, za razliku od antibiotika koji mogu još dugo opstati u prirodi. Jednako su učinkoviti u ubijanju osjetljivih, kao i rezistentnih bakterija. Specifičnost djelovanja bakteriofaga može predstavljati i potencijalni problem jer zahtijeva visoko specifične dijagnostičke postupke. Nadalje, površina bakteriofaga prekrivena je peptidima koje organizam domaćina ne prepoznaje te može doći do razvoja imunosne reakcije. Nisu svi fagi pogodni za terapiju, već samo oni izrazito virulentni i brzoumnažajući. Može se zaključiti da će biti potrebna dodatna istraživanja kako bi se riješili trenutni problemi, a neka ograničenja bakteriofaga će se možda morati i prihvatiti. Terapija fagima najvjerojatnije neće nikada u potpunosti zamijeniti konvencionalne antibiotike, ali bi mogla služiti kao dodatna mogućnost u terapiji određenih infekcija kao što su kožne, urinarne, respiratorne infekcije i infekcije probavnog sustava (Nilsson, 2014).

Uspješna antimikrobna terapija ovisi o prikladnom imunosnom odgovoru. Stoga je selektivna imunosna stimulacija predložena kao adjuvantna terapija konvencionalnim antibioticima ili kao profilaksa širokog spektra djelovanja. Oralni bakterijski ekstrakti koriste se u nekim zemljama kako bi se smanjila incidencija respiratornih infekcija. Mehanizam djelovanja tih ekstrakata nije još dovoljno istražen, ali se pretpostavlja da uključuje TLR-ove (TLR2 i TLR9). Problemi koji su se javljali u dosadašnjim istraživanjima uključivali su velik broj nuspojava, varijabilne terapijske odgovore i polimorfizme unutar populacije te odgovore koji su bili specifični za bakterijsku vrstu i soj (Czaplewski i sur., 2016).

Tablica 5. Alternativni pristupi u liječenju bakterijskih infekcija (Czaplewski i sur., 2016).

MOGUĆE ALTERNATIVE	MEHANIZAM DJELOVANJA	VJEROJATNI SPEKTAR AKTIVNOSTI I PRIMJENA
Protutijela	Vežu se na patogen, njegove virulentne faktore ili toksine i inaktiviraju ih.	Liječenje infekcija uzrokovanih Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama. Moguća uporaba kao adjuvansa.
Probiotici	Probiotici su živi organizmi koji, kada se daju u ispravnoj količini, doprinose zdravlju domaćina.	Sprječavanje ili liječenje dijareje uzrokovane antibioticima i bakterijom *Clostridium difficile*.
Lizini	Lizini faga su enzimi koje koriste bakteriofagi kako bi uništili staničnu stijenku bakterija te se mogu koristiti kao zamjena antibioticima jer imaju direktnu antibakterijsku aktivnost. Mogli bi imati ulogu i kao adjuvantna terapija jer smanjuju bakterijsku barijeru i oslabljuju biofilm.	Liječenje infekcija Gram-pozitivnim bakterijama.
Divlji tip bakteriofaga	Divlji tip bakteriofaga inficira i ubija bakteriju. U stanici domaćina se umnaža te bi se stoga mogao koristiti u malim dozama.	Liječenje Gram-pozitivnih i Gram-negativnih infekcija.
Modificirani bakteriofag	Modificirani bakteriofag dobiva se genetičkim inženjeringom i ima poboljšana terapeutska svojstva u odnosu na divlji tip. Genetičkim inženjeringom mogli bi se spriječiti mnogi problemi divljeg tipa kao što su razvoj rezistencije, brza eliminacija nakon sistemske primjene i širina pokrivenosti soja.	Liječenje Gram-pozitivnih i Gram-negativnih infekcija.
Imunosna stimulacija	Imunosna stimulacija predložena je kao dodatna terapija antibioticima. Koristili bi se fenilbutirat i vitamin D kako bi se poticalo stvaranje urođenih antimikrobnih peptida.	Prevencija ili adjuvantna terapija za Gram-pozitivne i Gram-negativne infekcije.
Cjepiva	Ulaganje u nova cjepiva trebalo bi smanjiti incidenciju bakterijskih infekcija te samim time i uporabu antibiotika. Također nam je potrebno više znanja o potrebi cijepljenja starijih i imunokompromitiranih pacijenata.	Prevencija, više Gram-pozitivnih nego Gram-negativnih infekcija.
Antimikrobni peptidi	Prednosti: širok spektar aktivnosti koji uključuje većinu Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija, baktericidno djelovanje, niska stopa rezistencije i slaba imunogeničnost. Potrebno je provesti još studija kako bi se otkrili razlozi zbog kojih se ne primjenjuju sistemski.	Liječenje ili adjuvantna terapija kod Gram-pozitivnih i Gram-negativnih infekcija.
Obrambeni peptidi domaćina i urođeni obrambeni peptidi	Imaju indirektan antimikrobni učinak. Uzrokuju povećanje ekspresije protuupalnih kemokina i citokina i smanjuju ekspresiju proupalnih citokina. Ciljanje odgovora domaćina moglo bi uzrokovati povećanu incidenciju nuspojava te otežati razlikovanje i razumijevanje imunoloških razlika između glodavaca i ljudi na razini populacije.	Dodatna terapija za Gram-pozitivne i Gram-negativne infekcije.
Antibiofilm peptidi	Specifično inhibiraju bakterijski biofilm. Nalaze se u pretkliničkim istraživanjima.	Dodatna terapija za Gram-pozitivne i Gram-negativne infekcije.

Tablica 6. Popis projekata koji se bave istraživanjem alternativa antibioticima (Czaplewski i sur., 2016).

	Meta	Ime proizvoda	Faza istraživanja	Najranija predviđena registracija	Vjerojatnsot registracije do 2025. godine	Cijena projekta (£ milijun)
Proutijela						
Merck	*Clostridium difficile*	Bezlotoxumab	Faza 3 u tijeku	2017	-	-
MedImmune	*Staphylococcus aureus*	MEDI4893	Faza 2 u tijeku	2021	-	-
Aridis	*Pseudomonas aeruginosa*	AR-101	Faza 2a završena	2021	-	-
Aridis	*S aureus*	AR-301	Faza 2a spremna	2022	-	-
MedImmune	*P aeruginosa*	MEDI3902	Faza 1 u tijeku	2023	-	-
XBiotech	*S aureus*	514G3	Faza 1 u tijeku	2023	-	-
Aridis	*P aeruginosa*	Aerucin	IND spreman	2025	-	-
Ukupno	-	-	-	-	183%	60, 120
Probiotici						
Seres	*C difficile*	SER-109	Faza 3 spremna	2018	-	-
Rebiotix	*C difficile*	RBX2660	Faza 2 u tijeku	2019	-	-
Shire (Viropharma)	*C difficile*	VP20621	Faza 2 spremna	2022	-	-
Ukupno	-	-	-	-	124%	52, 53
Lizini						
Intron Biotechnology	*S aureus*	SAL200	Faza 1 u tijeku	2022	-	-
ContraFect	*S aureus*	CF-301	Faza 1 u tijeku	2022	-	-
Ukupno	-	-	-	-	26%	12, 28
Bakteriofagi						
Divlji tip bakteriofaga						
AmpliPhi	*C difficile*	AmpliPhage-004	Pred-faza 1	2023	-	-
AmpliPhi	*P aeruginosa*	AmpliPhage-001	Pred-faza 1	2023	-	-
Modificirani bakteriofag						
Phico Therapeutics	*P aeruginosa*	PT-3.1	Pred-faza 1	2023	-	-
Ukupno	-	-	-	-	9%	13, 57
Imunosna stimulacija						
Akthelia	*C difficile*	Fenilbutirat/vitamin D	Faza 2 spremna	2021		
Različito	Različito	Bakterijski ekstrakti	Faza 1 spremna	2022		
Ukupno	-	-	-	-	43%	0, 55
Cjepiva						
Sanofi Pasteur	*C difficile*	*C difficile* toxoid vaccine	Faza 3	2019	-	-
Valneva	*P aeruginosa*	IC43	Faza 2 i 3 u tijeku	2019	-	-
Valneva	*C difficile*	IC84	Faza 2 u tijeku	2021	-	-
Pfizer	*S aureus*	SA4Ag	Faza 2 spremna	2021	-	-
Ukupno	-	-	-	-	188%	74, 66

Iz tablice 6 vidljivo je kako protutijela, probiotici i cjepiva imaju ukupnu vjerojatnost registracije veću od 100% što nam sugerira da bi oni trebali postići uspjeh. Većina novih istraživanja usmjerena je na bakterije *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*. Prema sadašnjim saznanjima možemo očekivati dva nova proizvoda za dijareju uzrokovanu bakterijom *C.difficile* i antibioticima (protutijelo, probiotik ili cjepivo) do 2019. godine, jedan proizvod za *P.aeruginosa* (protutijelo ili cjepivo) do 2021. godine i jedan za *S.aureus* (protutijelo, lizin ili cjepivo) do 2022. godine.

Po svemu sudeći, u budućnosti će biti potrebno osloniti se na alternative antibioticima, tako da se treba znatno povećati broj projekata koji se bave njihovim istraživanjima. Procjena je da će biti potrebno uložiti više od 1,5 milijardi funti u sljedećih 5 godina za istraživanje i razvoj tih alternativa. Do tada, ovi alternativni oblici moći će se koristiti samo u preventivne svrhe ili kao adjuvantna terapija, što znači da će antibiotici i dalje biti neophodni (Czaplewski i sur., 2016).

Kao rješenje za sve veći broj infekcija uzrokovanih multirezistentnim Gram-negativnim bakterijama nudi se i jedan stari antibiotik koji se koristio vrlo kratko u humanoj medicini zbog svojih neurotoksičnih i nefrotoksičnih nuspojava. Radi se o kolistinu, antibiotiku iz skupine polimiksina, građenom od kationskog polipeptidnog prstena povezanog s lancima lipofilnih masnih kiselina. Kationski polipeptidi ulaze u interakciju s anionskim lipopolisaharidima vanjske membrane bakterije i dovode do njenog raspadanja. Kolistin je djelotvoran protiv većine Gram-negativnih bakterija (vidi tablicu 7). Primjenjuje se uglavnom intravenski u obliku kolistimetat natrija (KMN) koji se u organizmu hidrolizira u kolistin. S obzirom na to da se radi o starom antibiotiku, kolistin nije nikada prošao nužni razvojni proces lijeka te su informacije o farmakokinetici KMN i kolistina ograničene, a većina istraživanja datira još iz 2010. g. Stoga su potrebna nova randomizirana istraživanja u kojima bi se pratili učinci terapijske doze i način primjene u liječenju specifične populacije pacijenata (Bilić, 2015).

Tablica 7. Spektar djelovanja kolistina (Bilić, 2015).

Gram negativne bakterije		
Osjetljive	Rezistentne	Umjereno osjetljive
Gram negativni bacili: *Pseudomonas aeruginosa* *Acinetobacter* spp *Escherichia coli* *Klebsiella* spp. *Enterobacter* spp. *Citrobacter* spp. *Salmonella* spp. *Shigella* spp *Haemophilus influenzae* *Bordetella pertussis* *Legionella pneumophila*	Gram negativni bacili: *Proteus* spp. *Providencia* spp. *Morganella morganii* *Serratia* spp. *Edwardsiella tarda* *Burkholderia* spp *Brucela* spp Gram negativni koki: *Neisseria gonorrhoeae* *Neisseria meningitidis* *Moraxella catarrhalis*	Gram negativni bacili: *Stenotrophomonas maltophilia* *Aeromonas* spp. *Vibrio* spp.

5. ZAKLJUČCI

U ispitivanju provedenom putem online upitnika sudjelovalo je 248 nasumično odabranih ispitanika iz nekoliko hrvatskih gradova. Svrha upitnika bila je ispitati mišljenja, stavove, predodžbe i znanja laika o antibioticima i njihovoj pravilnoj uporabi. U ispitivanju su bile obuhvaćene sve dobne skupine, a veći broj ispitanih (62,1%) bile su žene.

Iz dobivenih rezultata vidljivo je da je glavni uzrok širenja rezistencije bakterija medicinski neutemeljeno propisivanje antibiotika od strane liječnika. Velik broj ispitanika antibiotike je uzimao za bolesti kojima uzročnici nisu bakterije te antibiotici kod njih nisu mogli biti učinkoviti. Stoga je nužno provoditi edukacije liječnika i svih ostalih zdravstvenih djelatnika kako bi bilo moguće ispravno odrediti terapiju za svakog pojedinog pacijenta. Potrebno je poticati racionalnu primjenu antibiotika koja uključuje izradu smjernica, poboljšanje dijagnosticiranja bolesti, ispravno propisivanje antibiotika, pravilan režim primjene i sprječavanje prijenosa infekcije.

U ispitivanju se također moglo primijetiti da je u velikim gradovima propisivanje antibiotika nešto rjeđe nego na selu. Možemo zaključiti da postoje određene razlike u propisivanju antibiotika između samih liječnika koje ovise o edukaciji, nedostatku stručnog nadzora, značajkama populacije u skrbi i zahtjevima pacijenata. Liječnici bi se zato prilikom propisivanja antibiotika trebali pridržavati smjernica temeljenih na dokazima kako bi kriteriji prema kojima se određuje antibiotska terapija bili što ujednačeniji.

Upitnikom je također ustanovljeno da je vrlo mali broj ispitanika bio upozoren od strane liječnika i ljekarnika o mogućim nuspojavama antibiotika. Međutim, zdravstveni djelatnici dužni su svoje pacijente upoznati sa svim mogućim opasnostima primjene određenog lijeka te ih savjetovati o pravilnom korištenju terapije kako bi se spriječila neracionalna uporaba antibiotika i širenje rezistencije.

Znanje ljudi o antibioticima i njihovoj primjeni ovim se upitnikom pokazalo dosta dobrim. Ispitanici su svjesni toga da antibiotike moraju uzimati u određenim vremenskim razmacima i da terapiju moraju popiti do kraja. Također se većina ispitanika slaže da antibiotska terapija mora biti individualizirana, odnosno točno određena za svakog pojedinog pacijenta. Općenita percepcija da ljudi vjeruju u svemogućnost antibiotika pokazala se i ovdje. Naime, većina ispitanika, njih čak 70,9%, smatra da antibiotici liječe velik broj bolesti i stanja. Ovakvo

razmišljanje potječe od samih početaka korištenja antibiotika i nije se promijenilo sve do danas. I pacijenti i liječnici vjeruju da antibiotici mogu riješiti gotovo sve njihove probleme i zbog toga imamo izrazito velik broj neprimjereno propisanih antibiotika.

Povećana potrošnja antibiotika, a time i povećana rezistencija bakterija, globalni je javnozdravstveni problem. Medicinski neutemeljeno propisivanje antibiotika možda nema trenutno vidljivi učinak niti za liječnika, niti za pacijenta, ali porast bakterijske rezistencije nešto je što itekako može ugroziti liječnike, pacijente i cjelokupni zdravstveni sustav te liječnici toga moraju biti svjesni kod svakog propisivanja antibiotika. Ne postoji jedinstveno rješenje ovoga problema, već se u rješavanje moraju uključiti liječnici, farmaceuti, znanstvenici, političari i sami bolesnici. Za racionalno propisivanje antibiotika neophodno je uvesti odgovarajuće kliničke smjernice i preporuke za liječnike te provoditi kontinuiranu edukaciju svih zdravstvenih djelatnika. U propisivanju antibiotika liječnici moraju poštovati principe medicine temeljene na dokazima jer je to jedini način borbe protiv multirezistentnih bakterija i posljedica koje ti organizmi mogu imati na čovječanstvo. Paralelno se moraju educirati i pacijenti jer su često upravo oni ti koji vrše pritisak na liječnike, a najčešći razlog tomu je nedostatak ispravnih informacija o antibioticima. Edukacija pacijenata i podizanje svijesti u populaciji o štetnosti prekomjerne uporabe antibiotika jedni su od ključnih elemenata u smanjenju propisivanja antibiotika.

Imajući u vidu sve veći problem rezistencije i smanjivanje broja novootkrivenih antibiotika, trebalo bi razmisliti i o uvođenju terapija koje će predstavljati svojevrsnu alternativu antibioticima. U tu svrhu najbolje bi mogli poslužiti probiotici, protutijela, cjepiva i lizini faga. Za sada ove alternative nisu dostatna zamjena antibioticima, već se mogu koristiti samo u profilaktičke svrhe ili kao adjuvantna terapija uz klasične antibiotike. Ako ćemo se u budućnosti morati u potpunosti okrenuti alternativnim pristupima, bit će potrebna znatno veća ulaganja i veći broj projekata koji se bave njihovim istraživanjima kako bi to bilo ostvarivo.

6. LITERATURA

1. Al-Dorzi HM, Al Harbi SA, Arabi YM. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. *Curr Opin Infect Dis*, 2014, 27(2), 165-173.
2. Antibiotics Aren't Always the Answer, 2016, https://www.cdc.gov/features/getsmart/, pristupljeno 12.2.2017.
3. Antimicrobial Agents: The Aminoglycosides, http://www.scrigroup.com/limba/engleza/100/Antimicrobial-Agents-Penicilli72156.php, pristupljeno 23.2.2017.
4. Antimicrobial resistance - Policy Insights, 2016, www.oecd.org/health/antimicrobial-resistance.htm, pristupljeno 14.1.2017.
5. Arcangelo VP, Peterson AM. Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, str. 84.
6. ASHP Therapeutic Position Statement on Strategies for Identifying and Preventing Pneumococcal Resistance, 2004, http://www.medscape.com/viewarticle/494612_2, pristupljeno 14.1.2017.
7. Barbut F. Managing antibiotic associated diarrhoea. *BMJ*, 2002, 324, 1345-1346.
8. Bilić B. Kolistin: stari lijek za liječenje novih multiplorezistentnih bakterija. *Infektol glasn*, 2015, 35(4), 117-128.
9. Bhattacharjee MK. Chemistry of Antibiotics and Related Drugs. Basel, Springer, 2016a, str. 1-9.
10. Bhattacharjee MK. Chemistry of Antibiotics and Related Drugs. Basel, Springer, 2016b, str. 32-36.
11. Chloramphenicol, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/chloramphenicol, pristupljeno 17.1.2017.
12. Cho HJ, Hong SJ, Park S. Knowledge and beliefs of primary care physicians, pharmacist, and parents on antibiotic use for the pediatric common cold. *Soc Sci Med*, 2004, 58(3), 623-629.
13. Clindamycin: An overview, http://www.uptodate.com/contents/clindamycin-an-overview, pristupljeno 17.1.2017.
14. Coates A, Hu Y, Bax R, Page C. The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1, 895-910.

15. Cooper GM, Hausman RE. Stanica - molekularni pristup. Zagreb, Medicinska naklada, 2010, str. 571-572.
16. Czaplewski L et al. Alternatives to antibiotics - a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(2), 239-251.
17. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR,Wiffen PJ, Wilcox M. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 30(4), 5
18. Drawz SM, Bonomo RA. Three Decades of β-Lactamase Inhibitors. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(1), 160-201.
19. Fair RJ, Tor Y. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. *Perspect Medicin Chem*, 2014, 6, 25-64.
20. Fortun J et al. Linezolid-Induced Inhibition of Mitochondrial Protein Synthesis. *Clin Infect Dis*, 2006, 42, 1111-1117.
21. Getting organized-how bacterial cells move proteins and DNA, 2008, http://www.nature.com/nrmicro/journal/v6/n1/box/nrmicro1795_BX3.html, pristupljeno 23.2.2017.
22. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Clinical and Economic Impact of Common Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*., 2008, 52(3), 813-821 .
23. Halmed: sažetak opisa svojstava lijeka, 2012, http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Sulotrim-400-mg-80-mg-tablete/6453/, pristupljeno 17.1.2017.
24. Hellinger WC, Brewer NS. Carbapenems and monobactams: imipenem, meropenem, and aztreonam. *Mayo Clin Proc*, 1999, 74(4), 420-434.
25. Hogberg LD, Heddini A, Cars O. The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances. *Trends Pharmacol Sci*, 2010, 31(11), 509-515.
26. Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS. Multiple-Drug Resistant Enterococci: The Nature of the Problem and an Agenda for the Future. *Emerg Infect Dis*, 1998, 4(2), 239-249.
27. Jarlier V. Curbing methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med*, 2010, 170(6), 552-559.
28. Kalenić S i sur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2013a, str. 59-61.

29. Kalenić S i sur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2013b, str. 98-116.
30. Kalenić S i sur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2013c, str. 118-216.
31. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 774-898.
32. Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K, Skarmoutsou N, Fakiri EM. Health Benefits of Probiotics: A Review. *ISRN Nutrition*, 2013, 1-3.
33. Kosalec I. Dobrodošli u nadolazeće treće doba antimikrobne terapije. *Infektol glasn*, 2015, 35(4), 105-116.
34. Lee CR, Cho IH, Jeong BC, Lee SH. Strategies to minimize antibiotic resistance. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(9), 4274-4305.
35. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin North Am*, 2009, 23(4), 791-797.
36. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12, 371-387.
37. Linezolid, 2005, http://www.chm.bris.ac.uk/motm/linezolid/linezolid.htm, pristupljeno 23.2.2017.
38. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56, 611-614.
39. Livermore, DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother*, 2009, 64(1), 29-36.
40. Mahajan R. Bedaquiline: First FDA-approved tuberculosis drug in 40 years. *Int J Appl Basic Med Res*, 2013, 3(1), 1-2.
41. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health*, 201, 23(2), 112-119.
42. McDonnell Norms Group. Antibiotic Overuse: The Influence of Social Norms. *J Am Coll Surg*, 2008, 207(2), 265-267.
43. Nelson M, Hillen W, Greenwald RA. Tetracyclines in Biology, Chemistry and Medicine. Basel, Springer, 2001, 39-48.
44. Nilsson AS. Phage therapy-constraints and possibilities. *Ups J Med Sci*, 2014, 119(2), 192-198.

45. Parish LC, Parish JL. Retapamulin: a new topical antibiotic for the treatment of uncomplicated skin infections. *Drugs Today*, 2008, 44(2), 91-102.
46. Paul Ehrlich – Biographical. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrlich-bio.html, pristupljeno 15.1.2017.
47. Pletzer D, Hancock RE. Antibiofilm Peptides: Potential as Broad-Spectrum Agents. *J Bacteriol*, 2016, 198(19), 2572-2578.
48. Racionalno propisivanje antibiotika u obiteljskoj medicini-prevencija rezistencije, 2012, http://www.hdod.net/rad_drustva/Rac_propis_antib_u_OM.pdf, pristupljeno 27.2.2017.
49. Ravina E. The Evolution of Drug Discovery: From Traditional Medicines to Modern Drugs. Weinheim, Wiley-VCH, 2011, str. 38-39.
50. Reece RJ, Maxwell A. DNA gyrase: structure and function. *Crit Rev Biochem Mol* Biol, 1991, 26(3-4), 335-375.
51. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(1), 27-36.
52. Schönfeld W, Kirst HA. Macrolide Antibiotics. Basel, Springer, 2002, str. 1-22.
53. Simmel G. Filozofija novca. Srijemski Karlovci, Izdavačka knjižarnica Zorana Stojanovića, 2004, str. 275.
54. Sol-gel silica controlled release thin films for the inhibition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, 2013, https://www.researchgate.net/publication/257529736_Sol-gel_silica_controlled_release_thin_films_for_the_inhibition_of_methicillin-resistant_Staphylococcus_aureus, pristupljeno 23.2.2017.
55. Tan SY, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J*, 2015, 56(7), 366-367.
56. Tille PM. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. St. Louis, Missouri, Elsevier Health Sciences, 2014, str. 167-175.
57. Thong BY. Update on the Management of Antibiotic Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2010, 2(2), 77-86.
58. Using medication: Using antibiotics correctly and avoiding resistance, 2013, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0087079/, pristupljeno 12.2.2017.
59. Vaishnavi C. Fidaxomicin - the new drug for Clostridium difficile infection. *Indian J Med Res*, 2015, 141(4), 398-407.

60. Valent P, Groner B, Schumacher U. Paul Ehrlich (1854-1915) and His Contributions to the Foundation and Birth of Translational Medicine. *J Innate Immun*, 2016, 8, 111-120.
61. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. Part 1: Causes and Threats. *P T*, 2015a, 40(4), 277-283.
62. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis. Part 2: management strategies and new agents. *P T*, 2015b, 40(5), 344-352.
63. Watkins RR, Bonomo RA. Antibiotic Resistance: Challenges and Opportunities. *Infect Dis Clin North Am*, 2016, 30-2, 314.
64. World Health Organization. Promoting rational use of medicines: core components. Policy Perspectives on Medicines No 5 2002 Geneva, 2002, http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh3011e/, pristupljeno 16.2.2017.
65. World Health Organization. The role of pharmacist in encouraging prudent use of antibiotics and averting antimicrobial resistance: a review of policy and experience in Europe, 2014, http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/262815/The-role-of-pharmacist-in-encouraging-prudent-use-of-antibiotics-and-averting-antimicrobial-resistance-a-review-of-policy-and-experience-Eng.pdf, pristupljeno 16.2.2017.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Rezistencija bakterija globalni je javnozdravstveni problem. Zbog pretjeranog i nepravilnog korištenja antibiotika bakterije su s vremenom evoluirale i postale otporne na pojedine od njih. Neke su bakterije postale rezistentne na vrlo velik broj antibiotika. Takve bakterije nazivamo multirezistentnim bakterijama i one predstavljaju ozbiljnu prijetnju javnom zdravlju. Posebno su opasne za bolničke pacijente, u jedinicama intenzivne njege te na kirurškim odjelima, gdje bolesnici imaju vrlo oslabljeni imunosni sustav i jače su podložni djelovanju tih bakterija. Glavni uzrok širenja rezistencijskih faktora je neracionalno korištenje antibiotika u humanoj medicini, ali i korištenje antibiotika u poljoprivredi, gdje se najveća količina antibiotika koristi upravo u neterapijske svrhe.

U ovom radu proveden je upitnik kojim su ispitani stavovi, mišljenja, predodžbe i znanja laika o antibioticima i njihovoj pravilnoj uporabi. Upitnik je proveden na području Republike Hrvatske, a sudjelovalo je 248 nasumično odabranih ispitanika. Ispitanici su pokazali vrlo dobro znanje o primjeni antibiotika te je pokazano da se najveći broj pacijenata ipak pridržava uputa o korištenju antibiotika. Međutim, velik broj ispitanika i dalje je u uvjerenju da antibiotici liječe velik broj bolesti i stanja, stoga i ne čudi činjenica što su u pravilu vrlo adherentni kad su u pitanju antibiotici. Također, upitnikom je ustanovljeno da je i dalje prisutno medicinski neutemeljeno propisivanje antibiotika od strane liječnika. Liječnici, naime, propisuju antibiotike za nebakterijske infekcije, smatrajući da antibiotici mogu biti učinkoviti i u sprječavanju nastanka mogućih komplikacija virusnih infekcija. Nadalje, vidljivo je da liječnici, ali i ljekarnici, rijetko upozoravaju pacijente na moguće nuspojave antibiotika, potičući time i dalje mit o svemogućnosti tih lijekova.

Zadaća cjelokupne zajednice, koja uključuje zdravstvene djelatnike, političare, poljoprivrednike i same pacijente, racionalizirati je uporabu antibiotika kroz izradu smjernica, edukaciju liječnika i bolesnika, novčano podupiranje farmaceutske industrije u otkrivanju i razvoju novih antibiotika i alternativnih oblika liječenja (cjepiva, probiotici, lizini faga i sl.) te smanjenje neterapijske uporabe antibiotika u poljoprivredi.

SUMMARY

Antimicrobial resistance is a global public health issue. Due to excessive and improper use of antibiotics, bacteria have evolved over time and become resistant to some of them. Some bacteria have become resistant to very large number of antibiotics, sometimes even at all types of antibiotics. Such bacteria are called multi-drug resistant bacteria, and they pose a serious threat to public health. They are especially dangerous for inpatients, in intensive care units and on surgical wards, where patients have a weakened immune system and are more likely to be affected by these bacteria. The main cause of spreading resistance factors between bacteria is the irrational use of antibiotics in human medicine, but also the use of antibiotics in agriculture, where the largest amount of antibiotics is used for non-therapeutic purposes.

In this thesis is conducted a questionnaire in which are examined the opinions, attitudes, perceptions and knowledge of people about antibiotics and their proper use. The questionnaire was conducted on Croatian territory, and was attended by 248 randomly selected respondents. Respondents showed very good knowledge of antibiotic usage and it has been shown that the majority of patients still comply with the instructions on the usage of antibiotics. However, many respondents still believe that antibiotics cure a number of diseases and conditions, it is therefore not surprising that they are very adherent when it comes to antibiotics. Also, the questionnaire showed that there is still present medically unjustified prescribing of antibiotics by doctors. Doctors, in fact, prescribe antibiotics for non-bacterial infections, considering that antibiotics can be effective in preventing the occurrence and possible complications of viral infections. Furthermore, it is clear that doctors, but also pharmacists, rarely warn patients about possible side effects of antibiotics, thereby encouraging the myth of the omnipotence of these drugs.

The task of the whole community, which includes health professionals, politicians, farmers and patients themselves, is to rationalize the usage of antibiotics through the development of guidelines, educating doctors and patients, financially supporting the pharmaceutical industry in the discovery and development of new antibiotics and alternative treatments (vaccines, probiotics, lysine phage etc.), and reducing non-therapeutic usage of antibiotics in agriculture.

8. PRILOZI

8.1. Anketni upitnik

Anketno istraživanje: mišljenja, stavovi, predodžbe i znanja laika o antibioticima i njihovoj primjeni

1. Spol: ☐ Ž ☐ M

2. Dob

   ☐ < 18 ☐ 18 – 30 ☐ 31 – 50
   ☐ 51 – 65 ☐ > 65

3. Stručna sprema
   - ☐ Osnovno obrazovanje
   - ☐ Srednja stručna sprema
   - ☐ Viša stručna sprema
   - ☐ Visoka stručna sprema

4. Mjesto stanovanja

   ☐ Selo ☐ Manji grad ☐ Veliki grad

5. Koliko često uzimate antibiotike?

   ☐ Jako rijetko ☐ Rijetko ☐ Ponekad ☐ Često ☐ Jako često

6. Kada ste posljednji puta uzimali antibiotik?
   - ☐ U posljednjih mjesec dana
   - ☐ U posljednjih 6 mjeseci
   - ☐ U posljednjih godinu dana
   - ☐ Prije više od godinu dana
   - ☐ Nikada

7. Za koja stanja/bolesti Vam je liječnik propisivao antibiotsku terapiju?
   - ☐ Upala grla
   - ☐ Glavobolja
   - ☐ Infekcije mokraćnog sustava
   - ☐ Gripa
   - ☐ Kožne bolesti
   - ☐ Prehlada
   - ☐ Stanje opće iznemoglosti
   - ☐ Povišena temperatura
   - ☐ Kašalj
   - ☐ Upala uha

8. Jeste li se pridržavali uputa o korištenju antibiotika?

   ☐ Nikada ☐ Rijetko ☐ Ponekad ☐ Često ☐ Uvijek

9. Je li Vas liječnik/ljekarnik upozorio na moguće nuspojave antibiotika?

☐ Nikada ☐ Rijetko ☐ Ponekad ☐ Često ☐ Uvijek

10. Je li Vas liječnik prilikom propisivanja antibiotika upozorio da terapiju morate popiti do kraja?

☐ Nikada ☐ Rijetko ☐ Ponekad ☐ Često ☐ Uvijek

11. Je li Vas ljekarnik prilikom izdavanja lijeka upozorio da propisanu terapiju morate popiti do kraja?

☐ Nikada ☐ Rijetko ☐ Ponekad ☐ Često ☐ Uvijek

12. Kakvo je općenito Vaše mišljenje o antibioticima?

TVRDNJA	Uopće se ne slažem	Uglavnom se ne slažem	Nemam stav	Uglavnom se slažem	U potpunosti se slažem
Antibiotici učinkovito liječe velik broj bolesti i stanja.					
Važno je uzimati antibiotik u točno određenim vremenskim razmacima.					
Terapiju antibioticima moguće je prekinuti s prvim nestankom simptoma bolesti.					
Antibiotik koji je propisan jednoj osobi može koristiti i druga za istu ili sličnu bolest.					
Antibiotici se mogu koristiti preventivno, da bi se spriječio nastanak bolesti.					
Prekomjerno propisivanje antibiotika dovodi do toga da oni postaju sve manje učinkoviti.					
Rezistencija bakterija na antibiotike značajan je javnozdravstveni problem u Hrvatskoj.					

13. Tko, po Vašem mišljenju, ima ključnu ulogu u promicanju racionalne primjene antibiotika?

- ☐ Liječnik
- ☐ Mediji
- ☐ Članci u znanstvenim časopisima
- ☐ Internetske stranice o antibioticima
- ☐ Članci u popularnim časopisima na temu zdravlja
- ☐ Ljekarnik

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Samostalni kolegij Sociologija i zdravstvo
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Prekomjerna upotreba antibiotika i problemi rezistencije: stavovi i mišljenja pacijenata

Marija Volar

SAŽETAK

Rezistencija bakterija globalni je javnozdravstveni problem. Zbog pretjeranog i nepravilnog korištenja antibiotika bakterije su s vremenom evoluirale i postale otporne na pojedine od njih. Neke su bakterije postale rezistentne na vrlo velik broj antibiotika. Takve bakterije nazivamo multirezistentnim bakterijama i one predstavljaju ozbiljnu prijetnju javnom zdravlju. Posebno su opasne za bolničke pacijente, u jedinicama intenzivne njege te na kirurškim odjelima, gdje bolesnici imaju vrlo oslabljeni imunosni sustav i podložni su djelovanju tih bakterija. Glavni uzroci širenja rezistencijskih faktora su neracionalno korištenje antibiotika u humanoj medicini, ali i korištenje antibiotika u poljoprivredi, gdje se najveća količina antibiotika koristi upravo u neterapijske svrhe. U ovom radu proveden je upitnik kojim su ispitani stavovi, mišljenja, predodžbe i znanja laika o antibioticima i njihovoj pravilnoj uporabi. Upitnik je proveden na području Republike Hrvatske, a sudjelovalo je 248 nasumično odabranih ispitanika. Ispitanici su pokazali vrlo dobro znanje o primjeni antibiotika te je pokazano da se najveći broj pacijenata ipak pridržava uputa o korištenju antibiotika. Međutim, velik broj ispitanika i dalje je u uvjerenju da antibiotici liječe velik broj bolesti i stanja, stoga i ne čudi činjenica što su u pravilu vrlo adherentni kad su u pitanju antibiotici. Također, upitnikom je ustanovljeno da je i dalje prisutno medicinski neutemeljeno propisivanje antibiotika od strane liječnika. Liječnici, naime, propisuju antibiotike za nebakterijske infekcije, smatrajući da antibiotici mogu biti učinkoviti i u sprječavanju nastanka mogućih komplikacija virusnih infekcija. Nadalje, vidljivo je da liječnici, ali i ljekarnici, rijetko upozoravaju pacijente na moguće nuspojave antibiotika, potičući time i dalje mit o svemogućnosti tih lijekova. Zadaća cjelokupne zajednice, koja uključuje zdravstvene djelatnike, političare, poljoprivrednike i same pacijente, racionalizirati je uporabu antibiotika kroz izradu smjernica, edukaciju liječnika i bolesnika, novčano podupiranje farmaceutske industrije u otkrivanju i razvoju novih antibiotika i alternativnih oblika liječenja (cjepiva, probiotici, lizini faga i sl.) te smanjenje neterapijske uporabe antibiotika u poljoprivredi.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 59 stranica, 30 grafičkih prikaza, 7 tablica i 65 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: antibiotici, bakterijska rezistencija, racionalna uporaba antibiotika, alternativni pristupi

Mentor: **Dr. sc. Živka Juričić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Živka Juričić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Lidija Bach Rojecky, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Renata Jurišić Grubešić, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: ožujak 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Independent course of Sociology and Health
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Antibiotic overuse and resistance problems: attitudes and opinions of patients

Marija Volar

SUMMARY

Antimicrobial resistance is a global public health issue. Due to excessive and improper use of antibiotics, bacteria have evolved over time and become resistant to some of them. Some bacteria have become resistant to very large number of antibiotics. Such bacteria are called multi-drug resistant bacteria, and they pose a serious threat to public health. They are especially dangerous for inpatients, in intensive care units and on surgical wards, where patients have a weakened immune system and are more likely to be affected by these bacteria. The main cause of spreading resistance factors between bacteria is the irrational use of antibiotics in human medicine, but also the use of antibiotics in agriculture, where the largest amount of antibiotics is used for non-therapeutic purposes. In this thesis is conducted a questionnaire in which are examined the opinions, attitudes, perceptions and knowledge of people about antibiotics and their proper use. The questionnaire was conducted on Croatian territory, and was attended by 248 randomly selected respondents. Respondents showed very good knowledge of antibiotic usage and it has been shown that the majority of patients still comply with the instructions on the use of antibiotics. However, many respondents still believe that antibiotics cure a number of diseases and conditions, it is therefore not surprising that they are very adherent when it comes to antibiotics. Also, the questionnaire showed that there is still present medically unjustified prescribing of antibiotics by doctors. Doctors, in fact, prescribe antibiotics for non-bacterial infections, considering that antibiotics can be effective in preventing the occurrence and possible complications of viral infections. Furthermore, it is clear that doctors, but also pharmacists, rarely warn patients about possible side effects of antibiotics, thereby encouraging the myth of the omnipotence of these drugs. The task of the whole community, which includes health professionals, politicians, farmers and patients themselves, is to rationalize the usage of antibiotics through the development of guidelines, educating doctors and patients, financially supporting the pharmaceutical industry in the discovery and development of new antibiotics and alternative treatments (vaccines, probiotics, lysine phage etc.), and reducing non-therapeutic use of antibiotics in agriculture.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 59 pages, 30 figures, 7 tables and 65 references. Original is in Croatian language.

Keywords: antibiotics, antimicrobial resistance, rational use of antibiotics, alternative approaches

Mentor: **Živka Juričić**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Živka Juričić**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach Rojecky, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Renata Jurišić Grubešić, **Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: March 2017.