

LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA INFEKTIVNE I PARAZITARNE BOLESTI

IGOR FRANČETIĆ*

ANTIMIKROBNI LIJEKOVI U DJEČJOJ DOBI

Antimikrobni lijekovi su prirodne (produkti plijesni), sintetske, ili polusintetske tvari koje uništavaju (baktericidne) ili sprečavaju rast (bakteriostatske) uzročnika iz svog spektra djelovanja. Racionalna primjena antimikrobnih lijekova pretpostavlja identifikaciju uzročnika, testiranje osjetljivosti uzročnika prema određenim antimikrobnim lijekovima, poznavanje lokalne mikrobiološke situacije, poznavanje osnovnih karakteristika antimikrobnog lijeka i jasno, bolesnika i bolesti koju želimo liječiti. Tablica 1. donosi pregled antimikrobnih lijekova prikladnih za ambulantnu praksu u dječjoj dobi.

Neracionalna primjena antimikrobnih lijekova u Hrvatskoj ima za posljedicu pretjeranu potrošnju ove grupe lijekova. Nažalost, značajan udio u neracionalnom propisivanju antimikrobnih lijekova imaju i pedijatri. Prema podacima HZZO-a u 2000. g. među 10 najpropisivanijih lijekova u ambulantnoj praksi nalaze se 3 antimikrobna lijeka što je neprihvatljivo. Još je teže stručno opravdati redosljed (po financijskim pokazateljima). Na prvom je mjestu kombinacija amoksicilina s klavulanskom kiselinom, na drugom azitromicin i na trećem cefaleksin. Potrošnja lijeko-

va u bolnicama u toku 2000. g. pokazuje da su među 10 najpropisivanijih lijekova čak 4 antimikrobna lijeka (cefuroksim, amoksicilin+klavulanska kiselina, ceftriakson, metronidazol) (Tablica 2.).

PENICILINI

Radi niske toksičnosti i djelotvornosti unutar svog antimikrobnog spektra penicilini ostaju temeljem antimikrobne terapije. Mehanizam djelovanja: ometaju sintezu stijenke bakterije, pa djeluju na bakterije u fazi razmnožavanja.

PENICILIN G

Penicilin G, ili benzilpenicilin upotrebljava se u formi kristaliničnog pripravka (topiv u vodi) i primjenjuje se im., iv., intratekalno.

Penicilin G prokain primjenjuje se intramuskularno, otpušta se polagano u cirkulaciju nakon intramuskularne primjene, a adekvatne koncentracije postiže 8-12 sati nakon primjene.

Benzatinbenzilpenicilin G primjenjuje se također samo im., a nakon primjene u cirkulaciji se postižu adekvatne koncentracije kroz 10-14 dana.

Penicilin G djeluje na aerobne streptokoke (uključujući pneumokoke) većinu gram negativnih koka (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*), gram pozitivne štapiće (*Klostridije* i *B. anthrax* i *B. diptheriae*, *Treponema pallidum* i *Aktinomyces*). Većina stafilokoka, naročito onih bolničkih, rezistentni su na penicilin G. Ne djeluje na enterokoke i gram negativne bacile. Penicilin G se

brzo eliminira iz organizma. Poluživot u plazmi je oko 30 min. Radi nestabilnosti u kiselom mediju želuca resorpcija je nepouzdana, pa se može davati jedino parenteralno.

PENICILIN V

Fenoksimetilpenicilin ili Penicilin V je stabilniji u kiselom mediju želuca, nego li penicilin G, pa se može koristiti *per os*. Ipak, u liječenju ozbiljnih infekcija radi nepouzdanosti biološke valjanosti treba primijeniti penicilin G. Antimikrobni spektar penicilina V jednak je onom penicilina G.

PENICILINI PROŠIRENOG SPEKTRA

Ampicilin

Dobro se resorbira nakon peroralne primjene, metabolizira se u jetri, postiže dobre koncentracije u žuči, a izlučuje se mokraćom. Maksimalne koncentracije u plazmi postiže 2 sata nakon intramuskularne ili peroralne primjene. Uobičajena doza je 500-1000 mg na dan. Ovisno o dobi i infekciji doza ampicilina je prikazana na Tablici 3.

Amoksicilin

Boljih je farmakokinetičkih svojstava od ampicilina, pa ga treba primjenjivati kad god je moguća peroralna primjena polusintetskih penicilina. Potpunije se resorbira, pa postiže više koncentracije u serumu i uzrokuje manje nuspojave. Uobičajena doza za djecu je 20-40 mg/kg/dan, podijeljeno u 3 doze. Antimikrobni spektar ampicilina i amoksicilina

* Klinički bolnički centar Rebro
Klinika za unutarnje bolesti

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Igor Francetić
Klinički bolnički centar Rebro
Klinika za unutarnje bolesti
10000 Zagreb, Šalata 4

Tablica 1.
Antimikrobni lijekovi za ambulantnu praksu u dječjoj dobi

prokain penicilin G
benzatin benzilpenicilin G
fenoksimetilpenicilin
kloksacilin
amoksisicilin
cefaleksin ili cefadroksil
aziromicin
trimetoprim sa sulfametoksazolom

lina je istovjetan, s izuzetkom Shigelle na koju bolje djeluje ampicilin. Učinak polusintetskih penicilina na gram pozitivne i gram negativne koke i gram pozitivne bacile slabiji je nego li učinak penicilina G, ali zato djeluju na E. coli, P. mirabilis, Shigelle, Salmonelle, Haemophylus influenzae. Nedostaci polusintetskih penicilina su neotpornost na beta laktamaze, mogućnost izazivanja reakcija preosjetljivosti.

Amoksisicilin s klavulanskom kiselinom

Fiksna kombinacija polusintetskog antimikrobnog lijeka i klavulanske kiseline koja nema antimikrobni učinak, ali je snažan inhibitor većine plazmidski posredovanih beta laktamaza (S. aureus i N. gonorrhoeae rezistentni na penicilin; M. influenzae, H. ducreyi, E. coli i Klebsiella rezistentni na ampicilin), te nekih kromosomski posredovanih beta laktamaza (Branhamella ili Moraxella catharalis, te većine Klebsiella, Proteusa i Bacteroides spp.). Nažalost, klavulanska kiselina nema dovoljnu inhibitornu

Tablica 2.
Deset najpropisivanijih lijekova u 2000. godini

1. lizinopril
2. amoksisicilin + klavulanska kiselina
3. azitromicin
4. ranitidin
5. simvastatin
6. doksazosin
7. lizinopril + hidroklorotiazid
8. cefaleksin
9. cilazapril
10. amlodipin

aktivnost za beta laktamaze koje produciraju Pseudomonas, Enterobacter i Serratia spp. Amoksisicilin sa klavulanskom kiselinom može se primjeniti u peroralnom ili parenteralnom obliku. U djece je najčešća nuspojava proljev. Indikacija za primjenu ove fiksne kombinacije su infekcije donjeg i gornjeg respiratornog sustava, komplicirane urinarne infekcije, infekcije genitalnog trakta, intraabdominalne infekcije, infekcije kože i mekih česti uzrokovane miješanom aerobnom i anaerobnom florom, odnosno sve infekcije uzrokovane jednom od gore navedenih bakterija koje su osjetljive na ovu kombinaciju. Uobičajena doza za djecu je 20-40mg/kg/dan, podijeljeno u 3 doze.

ANTISTAFILOKOKNI PENICILINI

Otporni su na beta laktamaze koje produciraju stafilocoki, pa je djelotvornost na stafilokoke pouzdanija nego li ostalih penicilina, s obzirom da preko 85% sojeva stafilokoka, producira beta laktamaze. Učinak na S. epidermidis je nepouzdan, a učinak na druge gram pozitivne bakterije i gram negativne koke, slabiji je u odnosu na penicilin G. Pripadnici ove skupine penicilina pokazuju *in vitro* unakrsnu rezistenciju i osjetljivost (kloksacilin, flukloksacilin i meticilin). Flukloksacilin se potpunije absorbira nego li kloksacilin, pa se danas najčešće i primjenjuje bilo u oralnom, ili parenteralnom obliku. Meticilin se radi mogućnosti izazivanja intersticijskog nefritisa, uglavnom koristi za *in vitro* utvrđivanje osjetljivosti stafilokoka. Uobičajena doza kloksacilina i flukloksacilina je 50-100 mg/kg/dan p.o. u 4 doze.

FUSIDINSKA KISELINA

Fusidinska kiselina ima dobar učinak na S. aureus, uključujući i sojeve koji produciraju beta laktamaze. Koagulaza negativni stafilocoki, također su osjetljivi na fusidinsku kiselinu. Nažalost, u toku primjene fusidinske ki-

seline, brzo se selektiraju rezistentni slojevi stafilokoka. Stoga se fusidinska kiselina mora primjenjivati u kombinaciji sa drugim antistafilokoknim lijekovima, što značajno umanjuje njezinu vrijednost. Prodire u kost, pa se može koristiti u liječenju osteomijelitisa.

UROIDOPENICILINI

Piperacilin, azlocilin i mezlocilin, nazivaju se još i antipseudomonasnim penicilinima. Najbolji učinak na pseudomonas ima piperacilin. Zajedničko svojstvo ovih penicilina je neotpornost prema beta laktamazama, pa se nažalost ne mogu sami primjenjivati u liječenju infekcija uzrokovanih gram negativnim bakterijama. Njihova djelotvornost opada i sa veličinom inokuluma. Stoga se u liječenju ozbiljnih infekcija gram negativnim bakterijama primjenjuje sa aminoglikozidima (ali ne u istoj boci).

Piperacilin ima slabiji učinak na pneumokoke i streptokoke grupe A, nego li penicilin G, a ne djeluje na S. aureus i H. influenzae koji producira penicilinazu. Uroidopenicilini se izlučuju preko bubrega, ali i žuči. Primjenjuju se uglavnom *iv.*, a uobičajena doza u djece starije od 2 mj. je 300 mg/kg na dan, podijeljeno u 4 doze. Za djecu mlađu od 2 mj., nije još utvrđena optimalna doza. Za azlocilin je doza ista, uz napomenu da se u liječenju infekta u cističnoj fibrozi, azlocilin primjenjuje u dozi od 450 mg/kg/dan podijeljeno u 4 doze.

Djelotvornost piperacilina značajno je uvećana tazobaktamom. *In vitro* učinak ove fiksne kombinacije (Tazocin) najbolji je od svih fiksnih kombinacija beta laktamskih antimikrobnih lijekova i inhibitora beta laktamaza. Ova je fiksna kombinacija posebno značajna za liječenje hospitalnih infekcija uzrokovanih rezistentnim sojevima. Doza za djecu iznad 12 g starosti 2-4 g.: prema količini piperacilina svakih 6 h ovisno o težini infekcije. Neškodljivost u djece ispod 12 g. starosti nije utvrđena.

Tablica 3.
Doziranje ampicilina

0 - 7 dana	meningitis druge indikacije	-100 mg/kg/dan <i>iv.</i> svakih 12 h - 50mg/kg/dan <i>per. os.</i> , <i>im. iv.</i> svakih 12h
> 7 dana	meningitis druge indikacije	-150-200mg/kg/dan <i>iv.</i> svakih 12h - 75mg/kg/dan <i>per. os.</i> , <i>im ili iv.</i> svakih 8h.

CEFALOSPORINI

Baktericidni betalaktamski antimikrobni lijekovi koji se radi svog proširenog antimikrobnog spektra pretjerano primjenjuju. Pozitivno im je svojstvo niska toksičnost. Spekter djelovanja je sličan penicilinima širokog spektra, uz nešto veću otpornost prema betalaktamazama. Niti jedan od cefalosporina nema zadovoljavajući učinak na meticilin rezistentni *S. aureus* (MRSA) i meticilin rezistentni *S. epidermidis* (MRSE), te enterokoke. Primjenjeni sa aminoglikozidima pokazuju sinergistički učinak. Oko 10% bolesnika preosjetljivih na penicilin, prosgjetljivo je i na cefalosporine. Dijele se u 3 generacije (Tablica 4.):

○ Prvu generaciju čine cefaleksin (Ceporex), cefadroksil (Duracef) i cefazolin (Kefzol). Osim cefazolina, svi se daju parenteralno. Cefazolin se daje novorođenom čedu do 7 dana starosti u dozi od 40 mg/kg/dan im. ili iv. podijeljeno u dvije doze. Novorođenčadi starijoj od 7 dana 60 mg/kg/dan im. ili iv. podijeljeno u 4 doze. Doza cefaleksina za djecu je 25-60 mg/kg/dan, podijeljeno u 4 doze. Učinak cefalosporina I. generacije, bolji je na gram pozitivne uzročnike, nego li cefalosporina II. i III., ali od njih slabije djeluju na gram negativne uzročnike.

○ Cefadroksil ima duže poluvrijeme u serumu pa se može davati u 8-12 h intervalima što je prednost pred cefaleksinom. U djece ispod 1 g. primjenjuje se u dozi od 25 mg/kg svakih 12 h, u djece od 1-6 g 250 mg svakih 12 h i u starijih od 6 g 2×500 mg na dan. Drugu generaciju čine cefuroksim, cefuroksim aksetil, cefaklor i cefoksitin. Druga generacija cefalosporina dobro djeluje na *H. influenzae* rezistentne na ampicilin. Cefoksitin djeluje i na anaerobe. Doza cefuroksima za djecu stariju od 3 mj. u meningitisu je 200-240 mg/kg/dan iv. podijeljeno u 4 doze, a u ostalim indikacijama 75 mg/kg/dan iv. podijeljeno u 3 doze. Doza cefuroksim aksetila je 250 mg, dva puta dnevno *per os*. Doza cefoksitina je za novorođenčad do 7 dana starosti 40 mg/kg/dan i.m. ili i.v., podijeljeno u 2 doze, a za starije od 7 dana 80-160 mg/kg/dan i.m. ili i.v. podijeljeno u 4 doze. Cefoksitin se među cefalosporinima II. generacije ističe učinkom na anaerobe, uključujući *B. fragilis*. Ceftib-

uten (Cedax) na granici je između II. i III. generacije cefalosporina. Osnovna mu je prednost dugo poluvrijeme u serumu pa se može davati jednom dnevno. Doza za djecu 9 mg/kg/dan, maksimalno 400 mg/dan. Za djecu težu od 45 kg primjenjuje se u dozi od 1×400 mg ili 2×200 mg.

○ U treću generaciju ubrajaju se ceftazidim (Mirocef), cefoperazon (Cefobid), ceftriakson (Longacef, Rocefin, Lendacin), cefotaksim (Tolycar). Treća generacija cefalosporina ima znatno bolji učinak na gram negativne bakterije, a po učinku na *Pseudomonas*, ističu se ceftazidim i cefoperazon. Ceftriakson se ističe dugim poluživotom u plazmi, što je posebno korisno u djece, te se može davati i jednom na dan. Doza ceftazidima za novorođenčad do 4 tjedna je 60 mg/kg/dan iv. podijeljeno u 2 doze, a iznad te dobi 150 mg/kg/dan iv. podijeljeno u 3 doze. Cefoperazon - doza za novorođenčad je 100 mg/kg/dan iv. podijeljeno u 4 doze. Ceftriakson - u meningitisu, 75 mg/kg, prva doza, a zatim 100 mg/kg/dan, podijeljeno u 2 doze, a za druge infekcije 50 mg/kg/dan u jednoj dozi. Cefotaksim - u meningitisu 200 mg/kg/dan iv. podijeljeno u 3 doze, novorođenčad do 7 dana, 100 mg/kg/dan, podijeljeno u 2 doze, a iznad 7 dana starosti, 150 mg/kg/dan iv. podijeljeno u 3 doze.

KARBAPENEMI

Imipenem sa cilastatinom, bakteri-cidni je antimikrobni lijek, vrlo širokog antimikrobnog spektra. Izrazito je otporan na stafilokoke i beta laktamaze enterobakteriacija, dobro prodire u tkivo, uključujući i cerebrospinalnu tekućinu. Djeluje na većinu gram pozitivnih i gram negativnih patogenih bakterija, uključujući *Pseudomonas*, enterokoke, *Listeriu*, anaerobne koke i *Bakteroides*. Imipenem ne djeluje na meticilin rezistentne stafilokoke, *Clostridium difficile*, *Legionellu*, *Difteroides* i *Mycoplasmu*. Učinak na *Pseudomonas maltophilii* i *Pseudomonas cepacia* je nepouzdan. Radi visoke cijene indikacije za primjenu imipenema sa cilastatinom su ograničene na: empirijsku terapiju infekcija u teško imunokompromitiranih bolesnika; intraabdominalna sepsa uzrokovana miješanom florom (aerobima, anaerobima i enterokokima); infekcije *Citrobacterom* ili *P. aeruginosa* koji su rezistentni na ostale antimikrobne lijekove.

Lijek se primjenjuje intravenski u dozi od: novorođenčad < 7 dana 50 mg/kg/dan, podijeljeno u 2 doze (svakih 12 sati); djeca do 3 godine 100 mg/kg/dan iv., podijeljeno u 4 doze (svakih 6 sati) i djeca iznad 3 godine 60/kg/dan iv., podijeljeno u 4 doze (sva-

Tablica 4.
Podjela cefalosporina prema generacijama

Prva generacija	Druga generacija	Treća generacija
parenteralni		
CEFAZOLIN (cefamezin)	CEFAMANDOLE (Mandol)	CEFOTAXIME (Tolycar)
	CEFOXITIN (Boncefim)	CEFOPERAZON (Cefobid)
	CEFUROXIME (Ketocef)	CEFTRIAXON (Longacef)
	CEFORANIDE	CEFTAZIDIM (Mirocef)
	CEFONICID	CEFEPIM (Maxipim)
	CEFOTETAN	CEFPIROM (Cefrom)
	CEFMETAZOL	
per oralni		
CEPHALEXIN (Ceporex)	CEFACTOR (Alfacet)	CEFTIBUTEN (cedax)
CEFADROXIL (Omnidrox)	CEFUROXIME (Novocef)	

* Prema: Reese RE, Betts RF: A practical approach to infectious diseases. 3ed, Little Brown and Comp., 1999.

Tablica 5.
Doze aminoglikozida u djece

gentamicin	0 - 7 dana	5 mg/kg im. ili iv. u 2 doze
netilmicin	> 7 dana - 1g.	7.5 mg/kg/dan im. ili iv. u 3 doze
	< 6 tjedana	5 mg/kg/dan im. ili iv. u 2 doze
	> 6 tjedana	7 mg/kg/dan im. ili iv. u 3 doze
amikacin	0 - 7 dana	10 mg/kg/dan iv. u 2 doze
	> 7 dana	20 mg/kg/dan iv. u 2 doze

kih 6 sati). Ukoliko klirens kreatinina <20 mL/min, doza se umanjuje za 50%. Nuspojave imipenema sa cilastatinom su smetnje gastrointestinalnog sustava, alergijske reakcije, poremećaji funkcije CNS-a (epileptični napadaji, smetenost).

Meropenem (Meronem) po djelotvornosti vrlo sličan imipenemu uz nešto slabiji *in vitro* učinak na gram pozitivne uzročnike i bolji učinak na gram negativne Entebakteriaceie. Prednost meropenama u odnosu na imipenem sa cilastatinom je bolja podnošljivost odnosno manji iritativni učinak na CNS pa se meropenem može koristiti u liječenju meningitisa. Uobičajena doza za djecu je 10-20 mg/kg svakih 8 h. U liječenju meningitisa koristi se doza od 40 mg/kg svakih 8 h.

MONOBAKTAMI

Aztreonam je jedini predstavnik ove skupine antimikrobnih lijekova koji djeluju samo na gram negativne bacile, no za razliku od amonoglikozida koji imaju u osnovi isti antimikrobni spektar, aztreonam nije oto i nefrotoksičan lijek. Značajno je i da nema unakrsne preosjetljivosti sa penicilinskim ili cefalosporinskim antimikrobnim lijekovima. Aztreonam nije pouzdanog učinka na *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter anitratus*. Indikacijsko područje aztreonama su infekcije gram negativnim uzročnicima u bolesnika gdje je neophodno izbjeći oto i nefrotoksičan učinak aminoglikozida. U empirijskoj terapiji aztreonam se mora kombinirati sa nekim od lijekova koji djeluju na gram pozitivne uzročnike.

Lijek se primjenjuje intravenski. Doza za djecu iznad 4 tjedna starosti iznosi 120 mg/kg/dan, podijeljeno u 4 doze (svakih 6 sati). U liječenju cistične fibroze mogu se primijeniti doze od 200 mg/kg/dan, podijeljeno u 4 doze (svakih 6 sati). Od nuspojava mogu se javiti

tromboflebitis vene u koju se lijek injicira, osip, te gastrointestinalni poremećaji.

AMINOGLIKOZIDI

Baktericidni su antimikrobni lijekovi. Djeluju na gram negativne bacile i *Staphylococcus aureus*. Sinergistički djeluju sa penicilinima na enterokoke, a streptomycin se koristi u liječenju infekcija, uzrokovanih s *M. tuberculosis*. Aminoglikozidi ne djeluju na klostridije, na *Bacteroides fragilis*, na streptokoke, a *Pseudomonas* može brzo razviti rezistenciju na aminoglikozide. Primjenjuju se parenteralno, izlučuju urinom, slabo prodiru u tkiva, ne prodiru u CNS. Aminoglikozidi imaju usku terapijsku širinu, pa je potrebno točno doziranje i praćenje koncentracija u krvi (određuje se koncentracija neposredno prije slijedeće doze).

Gentamicin je najjeftiniji aminoglikozid i stoga se najčešće i koristi kao lijek izbora u liječenju gram negativnih infekcija. Netilmicin je nešto manje nefro i ototoksičan, pa se primjenjuje u bolesnika sa već postojećim oštećenjem sluha ili bubrega. Amikacin je aminoglikozid najboljeg učinka, jer je najotporniji na aminoglikolidaze, pa ga treba čuvati za liječenje infekcija uzrokovanim gram negativnim uzročnicima koji ne reagiraju na gentamicin ili netilmicin. Neomicin i kanamicin koriste se samo lokalno (u obliku spreya za kožu ili peroralno za preoperativnu pripremu crijeva ili u cirozi jetre) radi izrazite toksičnosti. Doze aminoglikozida u djece prikazane su na Tablici 5.

Nuspojave aminoglikozida mogu se javiti u toku primjene. Ototoksičnost u vidu ataksije ili gluhoće, ovisne su o dozi i duljini primjene. Nefrotoksičnost se može manifestirati kao porast kreatinina ili/i tubularna proteinurija, a može se umanjiti optimalnom hidracijom,

izbjegavanjem visokih doza, izbjegavanjem istovremene primjene drugih nefrotoksičnih lijekova kao što su furosemid, neki cefalosporini, amfotericin i vankomicin.

MAKROLIDI

Uglavnom se koriste kao zamjena za penicilin u bolesnika preosjetljivih na penicilin. Ovisno o koncentraciji makrolidi su bakteriostatski ili baktericidni lijekovi. Premda su makrolidi antimikrobni lijekovi, niske toksičnosti, često izazivaju nuspojave sa strane gastrointestinalnog sustava. Spektar djelovanja prvenstveno su gram pozitivni uzročnici, no makrolidi uglavnom imaju zadovoljavajući učinak na *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia*, *Bordetella pertusis*, *Corynebacterium diphtheriae*.

Eritromicin u preko 15% bolesnika uzrokuje gastrointestinalne poremećaje. Stupa u interakciju sa teofilinom, ciklosporinom, oralnim antikoagulantima i kortikosteroidima. Uobičajena doza za novorođenče do 7 dana starosti je 20 mg/kg/dan, podijeljeno u 2 doze, a za djecu 40 mg/kg/dan, podijeljeno u 4 doze.

Azitromicin - srodan eritromicinu, ima proširen antimikrobni spektar, što se očituje u boljem učinku na *H. influenzae*. Radi boljeg prodiranja u tkiva i intracelularno klinički učinak azitromicina nadilazi *in vitro* učinak, a posebno je podesan način primjene azitromicina. U infekcijama izazvanih osjetljivim uzročnicima, azitromicin postiže klinički učinak kada se primjeni kroz 3 dana. U odnosu na eritromicin, azitromicin izaziva manje nuspojava i ne stupa u interakcije sa drugim lijekovima. Doza azitromicina za djecu je 10 mg/kg/dan, kroz 3 dana. Radi svega navedenoga azitromicin je u djece posebno pogodan za liječenje infekcija gornjeg i donjeg respiratornog trakta.

KLINDAMICIN

Djeluje na gram pozitivne koke i anaerobe. Primjenjuje se *per os* ili parenteralno. Klinička primjena su infekcije uzrokovane anaerobima, zamjena za penicilin u liječenju infekcija izazvanih s *C. perfringens*, osteomijelitis uzro-

kovan gram pozitivnim uzročnicima. Uobičajena doza klindamicina u djece je 20 mg/kg/dan, podijeljeno u jednoj ili podijeljeno u 2 doze.

Glavni nedostatak klindamicina ozbiljna nuspojava koju izaziva selekcijom *C. difficile* u crijevima što može imati za posljedicu razvoj pseudomembranoznog enterokolitisa. Pri pojavi sluzi ili krvi u stolici djeteta koje dobiva klindamicin valja odmah prekinuti s primjenom lijeka. Svojevremeno je u nas klindamicin (a naročito linkomicin) smatran zamjenom za penicilin u liječenju streptokoknog tonzilolaringitisa, što je bilo pogrešno.

TETRACIKLINI

Primjena tetraciklina u djece do 16 godina starosti nije dozvoljena. Primjena tetraciklina u djece uzrokuje poremećenu denticiju, diskoloraciju zubiju, hipoplaziju cakline, malformaciju krune zuba što sve ima za posljedicu veću sklonost karijesu. Primjena tetraciklina radi selektivnog nakupljenja u kostima i keliranje kalcijevog fosfata ima za posljedicu usporen rast dugih kostiju u djece.

KLORAMFENIKOL

Kloramfenikol ima širok antimikrobni spektar. Djeluje na mnoge gram pozitivne i gram negativne bakterije. Radi ozbiljne nuspojave - aplastične anemije, primjena kloramfenikola ograničena je na liječenje apscesa mozga, meningitisa uzrokovanog *H. influenzae*, te infekcija uzrokovanih uzročnicima koji ne reagiraju na druge antimikrobne lijekove. U nedonoščadi ili novorođenčadi, kloramfenikol može uzrokovati tzv. "sivi sindrom", ili cirkulatorni kolaps do kojeg dolazi zbog visokih koncentracija kloramfenikola u vjetovanih nezrelošću jetre i nemogućnošću konjugacije kloramfenikola. Kako kloramfenikol ima velik volumen razdiobe, te dobro prodire i u očnu vodicu, može se uspješno koristiti u liječenju infekcija oka. Doza kloramfenikola u djece do 7 dana starosti 25 mg/kg/dan u jednoj dozi, za dojenčad 50 mg/kg/dan, podijeljeno u 2 doze. U starije djece za liječenje meningitisa, doza je 100 mg/kg na dan, podijeljeno u 4 doze.

VANKOMICIN I TEIKOPLANIN

Vankomicin i teikoplanin su bakteriocidni antimikrobni lijekovi koji djeluju pretežno na gram pozitivne bakterije. Klinički je najznačajniji njihov učinak na meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), *Streptococcus fecalis* (*Enterococcus*), *Streptococcus faecium* i *Clostridium difficile*. Ova se dva lijeka uglavnom i trebaju čuvati za liječenje infekcija gore navedenim uzročnicima. Mogu se primjeniti i u liječenju infekcija uzrokovanih gram pozitivnim uzročnicima osjetljivim na beta laktamske antimikrobne lijekove, ukoliko su bolesnici preosjetljivi na penicilin.

Vankomicin se daje intravenski u infuziji od 200 mL kroz 1 h. Bolus injekcija u pravilu izaziva neugodnu nuspojavu izrazitog crvenila lica i vrata (red man sydrom) uz hipotenziju. Uobičajena doza za djecu je do 7 dana starosti, 20-30 mg/kg/dan, podijeljeno u 2 doze, a iznad 7 dana, 45 mg/kg/dan, podijeljeno u 3 doze. Uz već spomenutu nuspojavu, vankomicin je nefrotoksičan lijek, a može oštetiti i sluh. U bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega, mora se modificirati doza prema klirensu kreatinina i pratiti koncentracija u serumu (20-30 mg/mL). U liječenju pseudomembranoznog kolitisa, vankomicin se može primjeniti u dozi od 4×125 mg *per os*.

Teikoplanin se daje intravenski ili intramuskularno. Slabijeg je učinka na *S. epidermidis*, nego li vankomicin, ali bolje djeluje na enterokoke. Uobičajena doza za djecu 20 mg/kg/dan, podijeljeno u 2 doze, prvi dan, a zatim 10 mg/kg na dan. Za novorođenčad < 7 dana, 20 mg/kg u 2 doze, a > 7 dana 30 mg/kg na dan u 3 doze. U liječenju pseudomembranoznog enterokolitisa može se primjeniti 200 mg *per os*, dva puta na dan. Teikoplanin je manje nefro i ototoksičan od vankomicina, pa ima prednosti u bolesnika sa već postojećim oštećenjem bubrega ili srednjeg uha. U oštećenju bubrežne funkcije potrebna je modifikacija doze prema klirensu kreatinina.

KINOLONI

Fluorirani derivati nalidiksične kiseline, koja se koristila samo za liječenje nekompliciranih urinarnih infekcija, imaju znatno povišen antibakterijski spektar i snažniji antimikrobni učinak. Sintetiziran je čitav niz tzv. novih kinolona, no u kliničkoj su primjeni u nas 3 lijeka: ofloksacin, pefloksacin i ciprofloksacin. Kinoloni se dobro resorbiraju nakon peroralne primjene, imaju velik volumen distribucije, dobro djeluju na većinu gram negativnih bakterija, djeluju na *S. aureus*, ali je učinak na meticilin rezistentnog stafilokoka nepouzdan. Učinak na *S. pneumoniae* i *Mycoplasma* nije dobar.

Primjena kinolona u djece se ne preporučuje, radi sumnje da se kumuliraju u hrskavici zglobnih tijela što može imati posljedice na normalan rast djeteta. Kinoloni se izuzetno primjenjuju u djece i u liječenju infekcija uzrokovanih multirezistentnim bakterijama kada nije moguća primjena drugih antimikrobnih lijekova ili u liječenju cistične fibroze pankreasa kada je dozvoljena mogućnost peroralne primjene lijeka koji djeluje na gram negativne uzročnike uz duže vrijeme.

KOMBINACIJA TRIMETOPRIMA SA SULFAMETOKSAZOLOM

Kombinacija trimetoprima sa sulfametoksazolom u fiksnom omjeru 1:5 (80 mg trimetoprima + 400 mg sulfametoksazola u tableti ili 16 mg trimetoprima + 80 mg sulfametoksazola za intravensku primjenu). Djeluje na: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Hemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* i *Yersinia enterocolitica*. Djeluje i na *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia* i *Pseudomonas pseudomallei*. Ne djeluje na *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma*, *Bacteroides fragilis* i *Clostridium difficile*. S obzirom na širok antimikrobni spektar, mogućnost peroralne primjene i nisku toksičnost, ova kombinacija se vrlo često koristi i indicirana je u liječenju infekcija respiratornog, urinarnog i probavnog sustava. Ova je kombinacija dragocjena u liječenju i

profilaksi pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis carinii* i *Nocardia asteroides*. U nedonoščadi i novorođenčadi ovu kombinaciju, međutim treba izbjegavati radi opasnosti od hiperbilirubinemije uzrokovane potiskivanjem bilirubina sa mjesta vezanja na albumin i kompeticije za enzime koji konjugiraju bilirubin.

Uobičajena doza kombinacije trimetoprima i sulfametoksazola u liječenju urinarnih infekcija, infekcija respiratornog i gastrointestinalnog trakta je 10 mg/kg/dan, podijeljeno u 2 doze, a za liječenje pneumonije uzrokovane s *Pneumonytis carinii* je 20 mg/100 mg/kg na dan podijeljeno u 4 doze. Nuspojave uz primjenu ove kombinacije uglavnom su posljedica sulfonamidske komponente. Osim blagih gastrointestinalnih poremećaja i glavobolje najčešće se javljaju reakcije preosjetljivosti poput osipa, fotosenzitivnosti, povišene temperature, serumske bolesti, te najozbiljnije kožne reakcije Stevens - Johnsonovog sindroma. Rjeđe se javljaju neutropenija, trombocitopenija i hemoliza (naročito u djece s manjkom G-6-PD). Radi navedenih nuspojava u liječenju nekomplikiranih urinarnih infekcija, prednost treba dati drugim lijekovima (norfloksacin, amoksicilin, cefaleksin).

ANTITUBERKULOTICI

Isoniazid djeluje samo na Mikobakterijum tuberkuloze. Ovisno o koncentraciji djeluje baktericidno ili bakteriostatski. Dobro se resorbira nakon peroralne primjene i raspoređuje u tjelesnim tekućinama i prostorima i prodire u cerebrospinalnu tekućinu. Uobičajena doza za djecu je 7-20 mg/kg/dan *per os* ili intra muskularno u jednoj ili podijeljeno u dvije doze. Lijek može izazvati perifernu polineuropatiju, a u težim slučajevima i motoričke ispade. Hepatotoksičnost isoniazida posljedica je stvaranja kemijski reaktivnih metabolita. Klinička slika hepatitisa javlja se uglavnom u prvih osam tjedana terapije. Doza za djecu je 15-25 mg/kg/dan u jednoj dozi (maksimalna doza 300 mg na dan) ili 20-40 mg/dan dva puta tjedno.

Rifampicin ima baktericidni učinak. Dobro se resorbira nakon peroralne primjene. Osim na *M. tuberkuloze* djeluje i na gram pozitivne koke, *Legionellu*, *Chlamydiu*, *M. leprae*, meningokoke, *H. influenzae*. Dobro prodire u tkivo jetre. Prodire i intracelularno. Kroz upaljene meningealne ovojnice dobro prolazi. Doza za djecu: 20 mg/kg na dan (maksimalno 600 mg/dan) u jednoj dozi. Stimulira mikrosomne enzime. Od nuspojava može izazvati hepatitis koji se za razliku onog uz izoniozid, javlja odmah, u početku primjene lijeka. Blaži oblik hepatitisa nije indikacija za prekid terapije. Sindrom poput guše javlja se pri intermitentnoj primjeni rifampicina. Rijetko uz rifampicin može doći do intersticijskog glomerulonefritisa i trombocitopenije. Ove su nuspojave razlog za prekid terapije.

Etambutol je slabijeg učinka na *M. tuberkuloze* i smije se primjenjivati tek u kombinaciji sa drugim antituberkuloticima. Djeluje samo na *M. tuberkuloze* isto u fazi rasta bakterija. Dobro se resorbira nakon peroralne primjene. Dobro se raspodjeljuje u tkivima, a slabo prodire kroz zdrave meningealne ovojnice. Izlučuje se bubrežima i potrebno je modificirati dozu u bubrežnoj insuficijenciji. Doza za djecu je 15-25 mg/kg na dan jednom dnevno. Uz pažljivo doziranje etambutol je lijek male toksičnosti. Najozbiljnija je nuspojava retrobulbarni neuritis, a javlja se uz primjenu visokih doza. Ukoliko se ne prepozna, ova nuspojava može završiti i slijepilom.

Pirazinamid je neizbježan u kombiniranoj terapiji tuberkuloze, jer djeluje na rezistentne sojeve *M. tuberculosis* i u fazi mirovanja i intracelularno. Dobro se resorbira nakon peroralne primjene, metabolizira se u jetri i tek se neznatni dio nepromijenjen, izlučuje u bubrežima. Doza za djecu 50-70 mg/kg/dan, dva puta tjedno ili 15-40 mg/kg/dan u jednoj dozi (maksimalna dnevna doza 3 g., ukoliko je klirens kreatinina manji od 10 mL/min, doza je 12-15 mg/kg/dan). Od nuspojava mogu se javiti artralgijske (češće uz svakodnevnu primjenu) koje su posljedica povišenja koncentracije urične kiseline, a mogu biti zahvaćeni i mali i veliki zglobovi. Hepatitis se uz pirazinamid danas rijede susreće s obzirom da se lijek primjenjuje kraće i u manjim dozama nego li prije.

ANTIVIRUSNI LIJEKOVI

ACIKLOVIR

Aciklovir je predlijevak koji se nakon intracelularne fosforilacije pretvara u aciklovir trifosfat i inhibira sintezu DNK. Ova je konverzija u virusima milijun puta brža, pa je učinak na sintezu DNK u virusima tako izražen, a toksičnost za čovjeka tako mala. Samo se 20% na usta primjenjenog lijeka apsorbira, no i to je dovoljno za sustavno liječenje i profilaksu genitalnog herpesa. Dobro se raspoređuje po tijelu, koncentracija u likvoru upola je niža od one u serumu. Izlučuje se mokraćom. Djeluje na herpes simpleks i varicela zoster viruse. U imunokompromitiranih bolesnika, valja ga dati iv. Indiciran je u liječenju teških ili kompliciranih varicela zoster infekcijama, npr. varicela s pneumonijom, s vezikulama u ustima, ili ako su zahvaćene oči. U liječenju herpes simpleks keratitisa, koristi se u obliku masti za oči. U liječenju herpes simpleks encefalitisa s primjenom aciklovira intravenski treba početi odmah i liječenje provoditi kroz 10 dana ili do postavljanja druge dijagnoze. Doza za djecu ispod 12 g. je 250 mg/m² u infuziji kroz 1 sat, svakih 8 sati. Nuspojave aciklovira rijetke su, a uz insuficijenciju bubrega može se javiti mučnina i povraćanje. Važno je lijek primjeniti u infuziji, kako bi se spriječilo stvaranje kristala u bubrežnim kanalima.

VIDARABIN

Vidarabin inhibira DNK polimerazu i djeluje na DNK viruse. Primjenjuje se u infuziji u obliku razrijeđene otopine kroz 12h. Dobro se raspodjeljuje po tkivima, koncentracije u likvoru jednake su onima u plazmi. Djeluje na viruse varicela izuzev vakcinije i herpesa. Indikacijsko mu je područje kao i za aciklovir. Doza za djecu je 15-30 mg/kg/dan. U insuficijenciji bubrega dozu treba modificirati.

IDOKSURIDIN

Idoksauridin se radi toksičnosti primjenjuje samo u obliku za lokalnu primjenu. Indiciran je u liječenju herpes zoster. Vezikule se povlače brže, ako se lijek primjeni unutar 3 dana od pojave osipa. Pravodobno smanjenje i postherpetičku neuralgiju. Idoksauridin u obliku

otopine primjenjuje se u liječenju herpetičnog keratitisa. U svrhu liječenja stavlja se u oko svaki sat preko dana i svaka 2 h preko noći, ili se u obliku masti nanosi u konjunktivalnu vrećicu 5 puta na dan.

AMANTADIN

Amantadin djeluje na RNK viruse, posebno na influenzu A. Dobro se resorbira iz probavnog sustava, a izlučuje se mokraćom. Indikacija za primjenu amantadina je profilaksa i liječenje infekcije virusom influenzae tipa A. Doza za djecu je 6 mg/kg/dan. Nuspojave su blage glavobolje, vrtoglavica i nestaju prekidom terapije.

ANTIFUNGIKI

Amfotericin B je polienski antibiotik koji se loše resorbira iz probavnog trakta, pa se u liječenju sustavnih mikoza mora primjenjivati parenteralno. Veže se za proteine u serumu, dobro prodire u tkiva, ali slabo u tjelesne tekućine i serozne šupljine. Većim se dijelom metabolizira. Lijek je izbora u liječenju sistemnih mikoza, uključujući kandidijazu, aspergilozu, kokcidiomikozu i histoplazmozu. Radi izrazite toksičnosti za bubrege, gastrointestinalnih poremećaja, hipokalijemije, hipomagnezije i povišene temperature, lijek treba davati samo u dokazanoj sustavnoj mikozu. Nuspojave su rjeđe, ukoliko se započne s primjenom niskih doza, 0,1-0,25 mg/kg/dan, koje se postupno iz dana u dan povećavaju do 0,6-1,0 mg/kg/dan. Dnevna se doza primjenjuje jednokratno u infuziji, a ukupna dnevna doza ne smije prelaziti 5 g.

Ketokonazol se dobro resorbira iz crijeva, pa se može koristiti u liječenju površnih mikoza u peroralnom obliku. Lijek je izbora za liječenje mukokutane kandidijaze, a može eradicirati infekcije kože, noktiju i vlasišta izazvane dermatofitima. Indiciran je u liječenju kronične mukokutane, kokcidiomikoze, parakocidiomikoze, blastomikoze, histoplazmoze, te profilaksi gljivične infekcije u neutropeničnih bolesnika. Uobičajena doza za djecu iznad 2 g. je 3,3-6,6 mg/kg, jednom dnevno. Nakon sustavne primjene, mogu se javiti mučnina, omaglice, svrbež, fotofobija, no najznačaj-

nija nuspojava je hepatotoksičnost, koja se može manifestirati kao prolazno povišenje jetrenih transaminaza i alkalne fosfataze, sve do teških oštećenja jetre sa smrtnim ishodom.

Mikonazol se za usporedbu sa ketokonazolom, slabije resorbira nakon oralne primjene, pa se za sustavnu terapiju mora davati intravenski. Mikonazol se primjenjuje lokalno za liječenje gljivičnih infekcija kože i sluznice (dermatofidi). Radi toksičnosti i potrebe iv. primjene nema mjesta u liječenju sustavnih mikoza. Doza za djecu je 20-40 mg/kg/dan, podijeljeno u 3 doze. Nuspojave su uglavnom posljedica djelovanja ricinusova ulja, koje služe kao vehikul (fleboza, svrbež, mučnina, tresavica i kožni osip.)

Nistatin je odviše toksičan da bi se davao sustavno. Primjenjen parenteralno ne resorbira se iz probavnog trakta, pa se koristi u prevenciji i liječenju površne kandidijaze usta, jednjaka ili crijeva. U kremi ili prašku, koristi se za liječenje kožnih infekcija. Doza za liječenje kandidijaze probavnog trakta je 1 tableta od 500000 ij ili 5 mL/500000 ij. svakih 4 do 6 sati.

Flucitozin koristan je u liječenju nekih sustavnih mikoza. Dobro se resorbira nakon peroralne primjene, slabo se veže za proteine plazme, a gotovo se u cijelosti izlučuje nepromijenjen mokraćom. Indiciran je u liječenju sistemne kandidijaze i kriptokokoze sa amfotericinom B. Doza je 37,5 mg/kg svakih 8 sati. Niske je toksičnosti, a od nuspojave može izazvati prolaznu mučninu, povraćanje, proljev i kožni osip.

Grizeofulvin je indiciran u liječenju površnih infekcija dermatofitima, ne djeluje na pitirijazu, površnu kandidijazu, niti na sustavne mikoze. Doza je 100 mg/kg/dan u jednokratnoj dozi. Nuspojave sa strane gastrointerstinalnog sustava javljaju se u 60% bolesnika. Uz to ove nuspojave mogu se još javiti glavobolja, reakcije preosjetljivosti. Lijek je kontraindiciran u porfiriji.

Flukonazol je novi tiazol koji se može primjeniti peroralno, ili parenteralno. U usporedbi sa ketokonazolom, bolje se resorbira iz probavnog trakta.

Bolje od ostalih azola prodire u CNS. U usporedbi sa amfotericinom B, manje je toksičan, ali i manje djelotvoran, naročito na *aspergillus*. Doza za djecu iznad 1 godine je 3-6 mg/kg, jednom dnevno. Od nuspojave mogu se javiti gastrointestinalni poremećaji, alergijske reakcije, te porast transaminaza i alkalne fosfataze.

LJEKOVI PROTIV CRIJEVNIH PARAZITA

Askarijaza. Infestacija s askaris lumbrikoides česta je u djece na našim prostorima. Jajašca uzročnika izlučuju se stolicom, te se u higijenski neuređenim sredinama stvaraju povoljni uvjeti za ingestiju s kontaminiranih dječjih prstiju igrana na tlu. Mebendazol je lijek izbora.

Enterobius (Oxyuris) vermicularis. Fertilna jajašca uzročnik polaže najčešće na kožu perianalne regije (noćni svrbež), pa je i ovdje primarni način prenošenja feko-oralnim putem kontaminiranim prstima. Savjetuje se primjena mebendazola jednokratno, ili u nižim dozama tijekom 3 dana.

Ancylostoma duodenale. Uzročnik se razvija i zadržava u sluznici duodenuma, nerijetko uzrokujući okultna krvarenja s posljedičnom anemijom. I ovdje se preporučuje u terapiji mebendazol.

Lamblijaza. *Lambliia intestinalis* nastanjuje crijevnu sluznicu nerijetko uzrokujući recidivne abdominalne bolove, proljevaste stolice, steatoreju. Liječi se metronidazolom kroz 3 dana, te se uz kontrole stolice terapijski ciklusi mogu ponavljati. Moguće su nuspojave mučnina, glavobolja, nespecifični egzantemi i tamnija mokraća - što se gubi prekidom terapije.

Tenia saginata, Tenia solium. Infestacije govedskom i svinjskom trakovicom u nas su rjeđe pojavnosti, najviše zahvaljujući dobroj veterinarskoj skrbi. Ostvaruju se ingestijom nedovoljno termički obrađenog zaraženog svinjskog i govedeg mesa. U terapiji se preporučuje niklozamid.

Trihinoza. Uzročnik *Trichinella spiralis* unosi se inficiranim nedovoljno ter-

Tablica 6.
Izbor antihelmintika prema najčešćim uzročnicima

Uzročnik	Derivati benzimidazola			Derivati nitroimidazola		Derivati salicilne kis.			
	Albendazol Dalben (< 2 god)	Mebendazol Vermox (< 2 god)	Tiabendazol Menodel	Metronidazol Efloran, Flagyl, Medazol	Tinidazol Fasigin	Niklozamid Yomesan			
<i>Ascaris lunbricoides</i>	1×400 mg	2×100mg na dan; 3 dana	1×25mg/kg na dan; 2 dana						
<i>Enterobius vermicularis</i>	1×400 mg	1×100mg na dan; 3 dana	1×25mg/kg na dan; 2 dana						
<i>Ancylostoma duodenale</i>	1×400 mg	2×100mg na dan; 3 dana	1×25mg/kg na dan; 2 dana						
<i>Lamblia intestinalis</i>							1×na dan; 3 dana: < 1 god= 200-400mg 1-4 god= 600 mg	1× na dan; 3 dana: <1god= 500 mg 1-4 god= 750 mg	
<i>Taenia saginata</i> <i>Taenia solium</i>	1×400mg na dan; 3 dana								jednokratno: 1-4g= 500 mg 5-10 g = 1 gr
<i>Trichinella spiralis</i>			1×25mg/kg na dan; 2-4 dana						
<i>Amaeba</i>							1×40mg/kg na dan; 3 dan		
Larva migrans visc (<i>toxocara</i>)			1×25mg/kg na dan; 2-7 dana						
<i>Trichomonas vaginalis</i>				1×40mg/kg na dan; 3 dana	jednokratno: 1god= 500 mg 1-4god= 750 mg				

mički obrađenim svinjskim mesom. Učahuri se u mišićima unutar stvorenog fibroznog čvorića, pa o lokalizaciji ovisi i klinička slika. Liječi se tiabendazolom.

Amebijaza. Enteralna infekcija s *Entamoeba histolytica* rijetka je u našim krajevima, a obično nastaje unošenjem kontaminirane hrane ili vode. U liječenju se primjenjuje metronidazol.

Larva migrans visceralis. Nastaje unosom jajašca ovoga uzročnika s prstiju kontaminiranih stolicom zaraženih pasa ili mačaka (*toxocara canis seu cati*). Uz hepatomegaliju, sumnju pobuđuju nalazi značajne eozinofilije uz leukocitozu u perifernoj krvi. Liječi se tiabendazolom, često uz potrebu ponavljanja terapijskih ciklusa.

Trihomonijaza. Sve je češći uzročnik vulvitisa u ženske djece *Trichomonas vaginalis*, obično zbog higijenskih propusta u unutarobiteljskim kontaktima. Savjetuje se liječenje metronidazolom, uz obuhvat i ostalih članova najuže obitelji.

Tablica 6. prikazuje izbor antihelmintika prema najčešćim uzročnicima.

IZBOR ANTIMIKROBNOG LIJEKA ZA NAJČEŠĆE INFEKCIJE

Racionalna primjena antimikrobnih lijekova pretpostavlja identifikacije uzročnika, testiranje osjetljivosti uzročnika prema određenim antimikrobnim lijekovima, poznavanje lokalne mikrobiološke situacije, poznavanje osnovnih karakteristika antimikrobnog lijeka i jasno bolesnika i bolesti koju želimo liječiti. Mnoge se greške u primjeni antimikrobnih lijekova mogu izbjeći ako se rukovodimo općim principima:

- o uzeti biološki materijal za mikrobiološku obradu;
- o biološki materijal obojati metilenskim modrilom;
- o testirati osjetljivost izoliranog uzročnika;
- o poznavati i pri izboru lijeka uzeti u obzir lokalnu mikrobnu floru;

o poznavati osnovne karakteristike antimikrobnog lijeka za koji se odlučimo.

Vrlo često će se primjenom antimikrobnog lijeka trebati započeti prije nego li se identificira uzročnik. U težim infekcijama koje se liječe u ambulantnoj praksi kao što su pneumonija, streptokokni tonzilofaringitis, otitis media i sl. antimikrobni lijek treba primijeniti u maksimalnoj dozi, po mogućnosti parenteralno (naročito u djece). Pri određivanju prve doze ne treba voditi računa o funkciji bubrega ili jetre jer se prvom dozom u pravilu ispunjava tjelesni prostor antimikrobnim lijekom. Pri određivanju doze održavanja međutim treba voditi računa o funkciji jetre i naročito bubrega.

Lijekovi za koje nije značajna funkcija bubrega:

- o klindamicin;
- o doksiciklin;
- o azitromicin;
- o kloramfenikol;

- o eritromicin;
- o rifampicin.

U imunokompromitiranih bolesnika koje sve češće liječi i liječnik u primarnoj zdravstvenoj zaštiti važno je primijeniti baktericidne antimikrobne lijekove (Tablica 7.).

Kako je u svakidašnjem radu poznavanje svih gore navedenih činitelja prije izuzetak, nego li pravilo iz objektivnih (empirijska terapija) ili subjektivnih razloga u primjeni antimikrobnih lijekova, česte su greške. Jedna od čestih grešaka u primjeni antimikrobnih lijekova u ambulantnoj praksi a naročito u dječjoj dobi je nekritička primjena u febrilnim stanjima. Najčešći razlog febrilnog stanja u djeteta je svakako virusna infekcija, što dakako nije razlogom za primjenu antimikrobnog lijeka.

U ambulantnoj praksi antimikrobni se lijekovi nerijetko primjenjuju odviše kratko. Pri prvom poboljšanju prekida se primjena antimikrobnog lijeka premda regresija simptoma ne znači i eradikaciju bakterija. Radi nedovoljnog poznavanja osnovnih svojstava antimikrobnih lijekova naročito u dječjoj dobi se iz neopravdanog straha primjenjuju subterapijske doze antimikrobnih lijekova, što smanjuje njihovu djelotvornost i olakšava selekciju rezistentnih bakterija.

Profilaktička primjena antimikrobnih lijekova

o Profilaktička primjena antimikrobnih lijekova znači primjenu antimikrobnih lijekova s ciljem sprečavanja nastanka, recidiva bakterijske infekcije, a prije pojave kliničkih znakova infekcije. U ambulantnoj praksi profilaktička primjena antimikrobnih lijekova opravdana je kod:

- o reumatska vrućica (penicilinom ili u preosjetljivih na penicilin azitromicinom ili eritromicinom). U djece do puberteta, u odraslih 5 godina nakon atake, a doživotno ako postoji valvulopatija;
- o meningitis (ugrožene osobe - bile u bliskom kontaktu s oboljelim od meningitisa) rifampicin 2×600 mg kroz 2 dana;
- o influenza - u osoba sa visokim rizikom (starije osobe, kronični bolesnici)

Tablica 7.
Baktericidni i bakteriostatski antimikrobni lijekovi

Baktericidni antimikrobni lijekovi
Penicilini
Cefalosporini
Aminoglikozidi
Vankomicin
Kinoloni
Metronidazol
Imipenem
Bakteriostatski antimikrobni lijekovi
Makrolidi
Klindamicin
Tetraciklini
Sulfonamidi
Kloramfenikol

amantadinom kroz 2-3 tjedna ili cijeljenjem;

- o proljev na putovanju - doksiciklin 2×100 mg ili kombinacija trimetoprima sa sulfometoksazolom ili ciprofloksacin 2×500 mg. Započeti prije dolaska u "ugroženo" područje;
- o gonoreja - ceftriakson 250 mg ili 1 g azitromicina;
- o negonokokni ili nespecifični uretritis - 1 g azitromicina *per os* u seksualnih partnera oboljelih;
- o nekomplikirana urinarna infekcija - 50 mg nitrofurantoina ili 40 mg trimetoprima i 120 mg sulfametoksazola uvečer prije spavanja;
- o stanje nakon splenektomije.

Neopravdana profilaktička primjena antimikrobnih lijekova u ambulantnoj praksi u svrhu sprečavanja bakterijskih infekcija:

- o trajni urinarni kateter;
- o virusne infekcije respiratornog trakta;
- o kronični bronhitis;
- o kardijalna dekompenzacija;
- o bolesnici na dijalizi;
- o "upale" zbog imunih procesa;
- o opekotine;
- o tromboflebitis;

Kombiniranje antimikrobnih lijekova

Istovremena primjena dvaju ili više antimikrobnih lijekova u ambulantnoj praksi je neopravdana. Izuzetak čini jedino liječenje tuberkuloze, no odabir lijekova u kombinaciji, režim doziranja predmet su specijaliste pneumoftizologa.

ODABIR ANTIMIKROBNOG LIJEKA ZA ČEŠĆE BAKTERIJSKE INFEKCIJE U AMBULANTNOJ PRAKSI

RESPIRATORNI TRAKT

Otitis media najčešća je bakterijska infekcija u dječjoj dobi. Uzročnici: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catharralis* i rjeđe *S. aureus*, β hemolitički streptokok. Antimikrobni lijek: *amoksicilin*: 40 mg/kg/dan svakih 8 h za djecu, a za odrasle 500 mg svakih 8 h. Ukoliko je učestalost *H. influenzae* rezistentnog na amoksicilin visoka i *amoksicilin sa klavulanskom kiselinom (Klavocin)*: doza za djecu 40 mg/kg/dan podijeljeno u 3 doze. *Azitromicin*: 10 mg/kg/dan kroz 3 dana. Za odrasle 500 mg/dan kroz 3 dana. Kombinacija *trimetoprima sa sulfametoksazolom*: doza za djecu stariju od 2 g.: 8 mg/kg trimetoprima i 40 mg sulfametoksazola na dan podijeljeno u 2 doze kroz 10 dana. Za odrasle: 160 mg trimetoprima + 800 mg sulfametoksazola svakih 12 sati. *Cefuroksim aksetil* - za djecu mlađu od 2 godine: 125 mg svakih 12 h, a za starije: 250 mg svakih 12 h (nema pripravka za djecu). *Napomena*: uz antimikrobnu terapiju važna je dekongestija sluznice nosa.

Akutni sinusitis jedna od češćih bakterijskih infekcija u ambulantnoj praksi. Često je komplikacija virusne infekcije respiratornog trakta. Uzročnici: *S. pneumoniae* i *H. influenzae* u djece i odraslih, a u odraslih još i anaerobni peptostreptokoki, peptostreptokoki i aerobni streptokoki. Antimikrobni lijekovi: *Amoksicilin*: 40 mg/kg/dan podijeljeno u 3 doze za djecu. Za stariju djecu i odrasle 500 mg svakih 8 h prva 3-4 dana, a zatim 250 mg svakih 8 h. *Amoksicilin sa klavulanskom kiselinom*: doza kombinacije određuje se prema amoksicilinu (vidi gore). *Azitromicin*: 10 mg/kg/dan kroz 3 dana za djecu. Za odrasle 500 mg dnevno kroz 3 dana. *Trimetoprim sa*

sulfametoksazolom: za malu djecu 8 mg trimetoprima i 40 mg sulfametoksazola. Za stariju djecu i odrasle: 80 mg trimetoprima i 400 mg sulfametoksazola svakih 12 h.

Kronični sinuitis teško se liječi samo antimikrobnim lijekovima. Potrebna uska suradnja sa otorinolaringologom. Uzročnici: često prisutna miješana aerobna i anaerobna flora. Često potreban neki od zahvata koji će osigurati drenažu. Antimikrobni lijekovi - kao za akutni sinuitis, uz neki od antimikrobnih lijekova za anaerobe: *Klindamicin* 3×300 mg ili *metronidazol* 3×500 mg na dan.

Akutni tonzilofaringitis zavisno o dobi, učestalost pojedinih uzročnika je: u djece mlađe od 3 godine uglavnom virusi. U djece školske dobi najčešće streptokoki grupe A, a slijede zatim *M. pneumoniae* i virusi. *Antimikrobna terapija*: za streptokokni tonzilofaringitis uzrokovan streptokokima grupe A: *benzatinpenicilin* 600.000 i.j. za djecu i 1.200.000 i.j. za odrasle uz 600.000 i.j. *prokainpenicilina*.

Fenoksimetilpenicilin 250 mg per os svakih 8 h za djecu i odrasle. U preosjetljivih na *penicilin - azitromicin* 10 mg/kg/dan kroz 3 dana za djecu, a za odrasle 500 mg/dan kroz 3 dana.

Akutni bronhitis u više od 50% slučajeva uzrokovan virusima (rinovirusi, influenza A i B, parainfluenza i adenovirusi) a ostatak uzrokovan bakterijama. Uzročnici: *Mycoplasma pneumoniae* (naročito u adolescenata i mladih osoba), *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catharralis*. *Antimikrobna terapija*: nije uvijek potrebna obzirom na značajnu učestalost virusne etiologije. U mlađih osoba obzirom na učestalost *M. pneumoniae*: *azitromicin* 500 mg/dan kroz 3 dana. *Amoksicilin* 500 mg svakih 8 h. Kombinacija *trimetoprima sa sulfametoksazolom*: 80 mg trimetoprima + 400 mg sulfametoksazola svakih 12 h. *Cefuroksim aksetil*: 250-500 mg svakih 12 h. *Tetraciklin hidroksid*: 250 mg svakih 6 h.

Akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa. Kronični bronhitis prisutan je ako bolesnik produktivno kašlje većinu dana kroz najmanje 3 mjeseca u godini. Akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa karakterizirana je učestalim ka-

šljem, povećanom količinom purulentnog iskašljaja uz pogoršanje dispneje uz odsustvo pneumonije (klinički ili radiološki). Uzročnici: u 10-25% slučajeva uzrok su rinovirusi, a ostatak egzacerbacija uzrokuju *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae*. *Antimikrobna terapija*: kao i kod akutnog bronhitisa uz napomenu da se u liječenju akutnih egzacerbacija kroničnog bronhitisa savjetuje primjena jednog od antimikrobnih lijekova bez odgađanja.

PNEUMONIJA

Dječja dob do 5 godina: u zimskim mjesecima značajna zastupljenost pneumonije uzrokovane respiratornim sinkcijalnim virusom (RSV); kao i pneumonija uzrokovana virusom influenzae, RSV pneumonija javlja se u epidemijama; *S. pneumoniae*, *H. influenzae* osim pneumonije u male djece (< 5 g) mogu češće izazvati sepsu i meningitis. *Dječja dob iznad 5 godina*: češće prisutna bakterija (*S. pneumoniae* i *H. influenzae*) a česta je i *M. pneumoniae*.

Lijekovi odobreni u Hrvatskoj

J 01 CE
Penicilini osjetljivi na beta-laktamaze:
benzilpenicilin:
Crystacilin
benzatin-fenoksimetilpenicilin:
Ospen, Silapen
benzatin-benzilpenicilin:
Extencilline, Retarpen
benzilpenicilin+prokain-benzilpenicilin:
Belocillin, Duopen, Plivacillin.

J 01 CA
Penicilini širokog spektra:
ampicilin:
Ampicilin, Penbritin
amoksicilin:
Almacin, Amoksicilin, Amoxil, Hiconcil
azlocilin:
Securoopen
mezlocilin:
Baypen
piperacilin:
Isipen.

J 01 CF
Penicilini rezistentni na beta-laktamazu:
kloksacilin:
Orbenin.

J 01 CG
Inhibitori beta-laktamaza:
sultamicilin:
Penactam.

J 01 CR
Kombinacije penicilina:
ampicilin+sulbaktam:
Penactam
amoksicilin+klavulanska kiselina:
Amoksiklav, Klavocin.

J 01 DA
Cefalosporini i srodne supstancije:
cefaleksin:
Cefaleksin, Ceporex
cefazolin:
Cefamezin
cefuroksim:
Ketocef, Makrocef
cefaklor:
Taracef
cefadroksil:
Omnidrox
cefotaxim:
Cefotaxim, Claforan
cefpiramid:
Tamicin
ceftazidim:
Mirocef
ceftriaxon:
Lendacin, Rocephin
cefoperazon:
Cefobid.

J 01 DF
Monobaktami:
aztreonam:
Azonam.

J 01 DH
Karbapenemi:
imipenem+cilastatin:
Conet.

J 01 FA
Makrolidi:
azitromicin:
Sumamed
eritromicin:
Eritromicin
midekamicin:
Macropen
roksitromicin:
Rulid.

J 01 FF
Linkozamidi:
klindamicin:
DalacinC, Klimicin
linkomicin:
Lincocin, Neloren.

J 01 GB

Ostali aminoglikozidi:

gentamicin:

Garamycin, Gentamicin, Septopal

kanamicin:

Kanamycin

netilmicin:

Netromycin

spektinomycin:

Trobicin.

J 01 EE

Komb. sulfonamida i trimetoprima:

sulfametoksazol+trimetoprim:

Primotren, Sinersul, Sulotrim

sulfametrol+trimetoprim:

Lidaprim.

J 01 AA

Tetraciklini:

doksiciklin:

Doksiciklin, Hiramycin, Vibramycin

metaciklin:

Metaciklin, Randomycin

oksitetraciklin:

Egocin, Geomycin, Oksitetraciklin.

J 01 BA

kloramfenikol:

Chloramphenicol

J 01 MA

Fluorokinoloni:

ciprofloksacin:

Cenin, Ciprinol

norfloksacin:

Nolicin

ofloksacin:

Tarivid

pefloksacin:

Abaktal, Dital.

J 01 XD

Derivati imidazola:

metronidazol:

Efloran, Flagyl, Medazol.

J 02 A

Antimikotici za sustavnu primjenu:

nistatin:

Nistatin

mikonazol:

Daktarin

ketokonazol:

Oronazol

flukonazol:

Diflucan, Dimycon

flucitozin:

Ancotil.

J 04 A

Terapija tuberkuloze:

rifampicin:

Arficin, Rimactan

izoniazid+piridoksin:

Eutizon B6

etambutol:

Etambutol

pirazinamid:

Pyrazinamid.

J 05 A

Liječenje sustavnih virusnih infekcija:

aciklovir:

Virolex

ganciklovir:

Cymevene

zidovudin:

Retrovir

interferon:

Interferon.