



KOMORA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

ZBORNIK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA
ČETVRTI SIMPOZIJ: «KOMPETENCIJE FARMACEUTA U
PREVENCIJI INFEKCIJA I SUZBIJANJU REZISTENCIJE NA
ANTIBIOTIKE»





Komora magistara farmacije Tuzlanskog kantona
Farmaceutski fakultet univerziteta u Tuzli
Udruženje za nutricionizam i dijetetiku BiH
Europska udruga za higijensko inženjerstvo i dizajn (EHEDG)

ZBORNİK RADOVA
SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA
ČETVRTI SIMPOZIJ: „KOMPETENCIJE FARMACEUTA U PREVENCIJI
INFEKCIJA I SUZBIJANJU REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE“

Tuzla, 08.04.2017.

ZBORNIK RADOVA
SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA
ČETVRTI SIMPOZIJ
KOMPETENCIJE FARMACEUTA U PREVENCIJI
INFEKCIJA I SUZBIJANJU REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE
ISSN 2303-7229 (CD-ROM)
ISSN 2490-2284 (Štampano izdanje)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK:

mr.ph. Aneda Cipurković (Tuzla, BiH)

POMOĆNIK UREDNIKA:

dipl.iuris Dragan Nikić (Brčko, BiH)

NAUČNI SAVJET:

Dr.sci. Aščerić Mensura, red. prof. (Tuzla, BiH)
Dr.sci. Begić Lejla, red. prof. (Tuzla, BiH)
Dr.sci. Čačić Kenjerić Daniela, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
Dr.sci. Đukić Mirjana, red. prof. (Beograd, Srbija)
Dr.sci. Jašić Midhat, red. prof. (Tuzla, BiH)
Dr.sci. Mujagić Zlata, red. prof. (Tuzla, BiH)
Dr.sci. Šubarić Drago, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
Dr.sci. Zovko Končić Marijana, red. prof. (Zagreb, Hrvatska)

UREĐIVAČKI ODBOR:

Dr.sci. Broza Sarić-Kundalić, van. prof. (Beč, Austrija)
Dr.sci. Midhat Nurkić, van. prof. (Kuwait City, Kuvajt)
Dr.sci. Smajlović Aida, van. prof. (Tuzla, BiH)
Dr.sci. Vitali Čepo Dubravka, van. prof. (Zagreb, Hrvatska)
Dr.sci. Banjari Ines, doc. (Osijek, Hrvatska)
Dr.sci. Halilović Jasmina, doc. (Kuwait City, Kuvajt)
Dr.sci. Smajić Miralem, doc. (Tuzla, BiH)
Dr.sci. Šabanović Marizela, doc. (Tuzla, BiH)

ORGANIZACIONO-PROGRAMSKI ODBOR:

mr.ph. Begić Aida, (Tuzla, BiH)
mr.ph. Berbić Lejla, (Tuzla, BiH)
mr.ph. Jahić Alma, (Tuzla, BiH)
mr.ph. Mišić Dženita, (Tuzla, BiH)
mr.ph. Mlinarić Dario, (Tuzla, BiH)
mr.ph. Rizvić Eldina, (Tuzla, BiH)
mr.ph. Spaseska Aleksovska Emilija, (Skopje, Makedonija)
mr.ph. Šabanović Dženisa, (Tuzla, BiH)
mr.ph. Šabanović Fajza, (Tuzla, BiH)

IZDAVAČ:

KOMORA MAGISTARA FARMACIJE
TUZLANSKOG KANTONA
Titova do br. 34, SPO lamela A/II, Tuzla

TEHNIČKA PRIPREMA I DIZAJN:

Darko Mišić, dipl. inž. inf. (Tuzla, BiH)

SADRŽAJ / CONTENTS

SAŽECI RADOVA IZ PODRUČJA FARMAKOLOGIJE SA TOKSIKOLOGIJOM

RACIONALNA PRIMENA ANTIBAKTERIJSKIH LEKOVA.....	8
RATIONALE USE OF ANTIBACTERIAL DRUGS.....	9
MEHANIZMI I POSLJEDICE BAKTERIJSKE REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE.....	10
BACTERIAL ANTIBIOTIC RESISTANCE MECHANISMS AND CONSEQUENCES.....	11
RIZIK OD INFEKCIJA KOD PACIJENATA OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTIRITSA NA KONVENCIONALNOJ TERAPIJI.....	12
THE RISK OF INFECTIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS ON CONVENTIONAL THERAPY.....	13
KONTAKTNI DERMATITIS I BAKTERIJSKE INFEKCIJE.....	14
CONTACT DERMATITIS AND BACTERIAL INFECTIONS.....	15
PARALELNA PRIMJENA ANTIBIOTIKA I ALKOHOLA- DISULFIRAMSKA REAKCIJA.....	16
PARALLEL EXPOSURE TO ANTIBIOTICS AND ALCOHOL- DISULFIRAM REACTION.....	17

SAŽECI RADOVA IZ PODRUČJA FARMAKOGNOZIJE

UPOTREBA PRIRODNIH ANTIMIKROBNIH SUPSTANCI S CILJEM RACIONALIZACIJE ANTIBIOTIČKE TERAPIJE.....	18
USE OF NATURAL ANTIMICROBIAL SUBSTANCES WITH GOAL OF RACIONALIZATION OF ANTIBIOTICS THERAPY.....	19
ANTIMIKROBNO DJELOVANJE ETERIČNOG ULJA SYZYGIUM AROMATICUM.....	20
ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SYZYGIUM AROMATICUM ESSENTIAL OILS.....	21
KONSTITUENTI ETERIČNIH ULJA ODREĐENIH PREDSTAVNIKA ČETINARA.....	22
CONSTITUENTS OF ESSENTIAL OILS CERTAIN REPRESENTATIVE SAWMILLS.....	23

SAŽECI RADOVA IZ PODRUČJA JAVNOG ZDRAVSTVA

REZISTENCIJA BAKTERIJA NA ANTIBIOTIKE - GLOBALNI PROBLEM U SVIJETU.....	24
RESISTANCE OF BACTERIA TO ANTIBIOTICS – A GLOBAL PROBLEM IN THE WORLD.....	25
FARMACEUTSKA ULOGA U SISTEMU ZDRAVSTVENE ZAŠTITE.....	26
PHARMACEUTICAL ROLE IN HEALTH CARE SYSTEM.....	27

SAŽECI RADOVA IZ PODRUČJA FARMACEUTSKE TEHNOLOGIJE

“NANOANTIBIOTICI”- POMJERANJE GRANICA U TRETMANU INFEKIVNIH BOLESTI.....	28
“NANOANTIBIOTICS”- NEW FRONTIERS IN THE TREATMENT OF INFECTIOUS DISEASES.....	29

SAŽECI RADOVA IZ PODRUČJA NUTRICIONIZMA I DIJETETIKE

NUSPROIZVODI PREHRAMBENE INDUSTRIJE KAO POTENCIJALNE SIROVINE U PROIZVODNJI FUNKCIONALNE HRANE.....	30
--	-----------

FOOD INDUSTRY BY-PRODUCTS AS POTENTIAL RAW MATERIALS IN PRODUCTION OF FUNCTIONAL FOOD.....	31
SENZORNE METODE ANALIZE U OCJENI PRIHVATLJIVOSTI FARMACUTSKIH PROIZVODA.....	32
METHODS OF SENSORY ANALYSIS IN PHARMACEUTICAL PRODUCT ELIGIBILITY EVALUATION.....	33
SAVREMENI TRENDVI U UPOTREBI MAGNEZIJA.....	34
MODERN TRENDS IN USE OF MAGNESIUM.....	35
EKSIPIJENSI U LIJEKOVIMA I DODACIMA PREHRANI U FORMI ORODISPERZIBILNIHTABLETA.....	36
EXCIPIENTS IN MEDICAMENTS AND FOOD SUPPLEMENTS IN THE FORM ORODISPERSIBLE TABLETS.....	37
ANTIMIKROBNE TVARI IZ VOĆA I POVRĆA.....	38
ANTI-MICROBIC COMPONENTS FROM FRUITS AND VEGETABLES.....	39
<u>SEKCIJA CIJELIH RADOVA</u>	
POTROŠNJA LIJEKOVA NA PODRUČJU TUZLANSKOG KANTONA U PERIODU OD 2014-2016. GODINE.....	40
DRUG CONSUMPTION IN TUZLA CANTON FOR THE PERIOD OF 2014TH TO 2016TH.....	52
ULOGA OKSIDATIVNOG STRESA U FARMAKOLOŠKOM I TOKSIČNOM DJELOVANJU ANTIBIOTIKA I RAZVOJU ANTIMIKROBNE REZISTENCIJE.....	53
THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN PHARMACOLOGICAL ACTIVITY AND TOXIC EFFECTS OF ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE.....	58
POTROŠNJA ANTIBIOTIKA NA PODRUČJU TK I MJERE SUZBIJANJA REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE.....	63
ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN TUZLA CANTON AND MEASURES TO COMBAT ANTIBIOTIC RESISTANCE.....	68
KOMPETENCIJE FARMACEUTA U PREVENCIJI INFEKCIJA I SUZBIJANJU REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKEKOJI SE KORISTE U TERAPIJI PNEUMONIJE.....	73
COMPETENCES OF THE PHARMACIST ON INFECTION PREVENTION AND ANTIMICROBIAL RESISTENCE CONTROL IN THE TREATMENT OF PNEUMONIA.....	74
ULOGA FARMACEUTA U KONTROLI/LIJEČENJU BAKTERIJSKIH INFEKCIJA I PREVENCIJI REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE.....	81
THE ROLE OF PHARMACISTS IN CONTROL/TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS AND PREVENTION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE.....	91
OPRAVDANA PRIMJENA PROBIOTIKA U OČUVANJU ZDRAVLJA.....	101
JUSTIFIED USE OF PROBIOTICS IN HEALTH.....	102
UPOTREBA I ZLOUPOTREBA ANTIBIOTIKA.....	106
USE AND MISUSE OF ANTIBIOTICS.....	112

UVODNA RIJEČ

Poštovane kolegice, kolege, prijatelji i gosti,

Pred Vama se nalazi Zbornik radova sa simpozijuma farmaceuta koji se održava u gradu soli – Tuzli. Meni je velika čast i zadovoljstvo imati privilegiju što ispisujem uvodnu riječ koja će ostati trajna uspomena na ovaj Simpozijum koji se održava u našem gradu.

Posebno mi je drago da svima Vama zahvalim na Vašem predanom radu kao i utrošenom vremenu da na ovom skupu prezentirate Vaše radove. Ovaj Zbornik radova je pokušaj da svima onima koji prate ili ih interesuje oblast farmacije pružimo mogućnost saznanja šta ima novo u ovoj oblasti, šta to rade i čime se bave naši istraživači, te prilika svima da o tome pišu i daju svoj doprinos. Pisanje je najbolji način da vlastita iskustva i zapažanja podijelimo sa ostalim kolegama. Nakon napornog rada u pripremi ovog Zbornika, ostaje utisak da je vrijedilo truda. Nadam se da će ovaj Simpozijum pokrenuti naše stručnjake dodatno zainteresirati na znatno veći angažman i istraživanja usmjerena na novitete u oblasti farmacije. Farmaceutska zajednica u Bosni i Hercegovini je brojčano relativno mala, ali dovoljno osnažena sa mladim kolegama da se može uspješno nositi sa svim naučnim, stručnim i društvenim izazovima.

Na kraju, srdačno se zahvaljujem svim dosadašnjim autorima radova, našim uvažanim recenzentima, uredništvu Zbornika i svim drugim saradnicima koji su svojim predanim i odgovornim radom pomogli publiciranje ovog Zbornika radova. Nadam se da ćemo ispuniti Vaša očekivanja kako u naučnom i stručnom, tako i u društvenom dijelu Simpozijuma. Iskreno se nadam da ćete iz Tuzle ponijeti pozitivna iskustva, nova saznanja i nova prijateljstva.

Prof. dr. Mensura Aščerić

RACIONALNA PRIMENA ANTIBAKTERIJSKIH LEKOVA

Nenad Ugrešić

Katedra za farmakologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

Kovanicu hemioterapija prvi je upotrebio Paul Ehrlich, na početku 20. veka, da opiše primenu sintetskih jedinjenja koja se koriste za uništavanje infektivnih agenasa, ili za inhibiciju razvoja malignih ćelija. Kasnije je definicija ovog termina proširena i na antibiotike – supstance koje stvaraju neki mikroorganizmi, ili farmaceutski hemičari, a koje ubijaju ili zaustavljaju rast drugih mikroorganizama.

Selektivna toksičnost lekova bazira se na biohemijskim razlikama između infektivnog agensa i domaćina. Na primer, bakterijsku ćeliju okružuje ćelijski zid koji sadrži peptidoglikan. Peptidoglikan je karakterističan za prokariotske, ali ne i za eukariotske ćelije. Sinteza peptidoglikana je vulnerabilni korak, odnosno mesto blokade nekoliko tipova antibiotika.

Od 1940. godine razvoj lekova, efikasnih protiv bakterijskih infekcija, a istovremeno bezbednih za primenu, uneo je revolucionarne promene u medicinsku terapiju. Nažalost, masovna upotreba efikasnih antimikrobnih lekova praćena je evolucionom adaptacijom – porastom rezistencije bakterija na antibiotike. Priroda je obdabila mikroorganizme izuzetno efikasnim adaptivnim mehanizmima koji mogu da nadvladaju i naše najbolje terapijske strategije. Propisivači i konzumenti antimikrobnih lekova treba da preuzmu svoj deo odgovornosti za narastajući problem rezistencije.

Na kraju, ne treba zaboraviti da brojni mikroorganizmi normalno naseljavaju naše telo (napr. creva), ne izazivajući bolesti.

Ključne reči: hemioterapija, mikroorganizmi rezistentni na lekove, racionalna primena antibiotika

RATIONALE USE OF ANTIBACTERIAL DRUGS

Nenad Ugrešić

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Serbia

The term chemotherapy was coined by Paul Ehrlich himself at the beginning of the 20th century to describe the use of synthetic chemicals to destroy infective agents or inhibit growth of cancer cells. In recent years, the definition of the term has been broadened to include antibiotics – substances produced by some microorganisms, or by pharmaceutical chemists, that kill or inhibit the growth of microorganisms.

Selective toxicity of drugs depends on the ability to exploit such biochemical differences as may exist between the infecting organism and the host. For example, surrounding the bacterial cell is the cell wall, which characteristically contains peptidoglycan. Peptidoglycan is unique to prokaryotic cells and has no counterpart in eukaryotes. The synthesis of peptidoglycan is a vulnerable step and can be blocked at several points by antibiotics.

Since the 1940s, the development of effective and safe drugs for bacterial infection has revolutionised medical treatment. Unfortunately, the development of effective antibacterial drugs has been accompanied with evolutionary adaptation – drug-resistant organisms. The nature has endowed microorganisms with fiendishly effective adaptive mechanisms for outwitting our best therapeutic strategies. Prescribers and consumers must also bear a responsibility for the burgeoning problem of resistance.

At the end, it is important to remember that many microorganisms share our body spaces (e.g. the gut) without causing disease.

Key words: chemotherapy, drug-resistant microorganisms, rationale use of antibiotics

MEHANIZMI I POSLJEDICE BAKTERIJSKE REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE

Mr. Ph Melisa Hodžić
PZU "Apoteke Ibn-Sina", Tuzla, BiH

Uvod:

Antibiotici se koriste za prevenciju i liječenje bakterijskih infekcija. Rezistencija na antibiotike se javlja kada bakterija promijeni odgovor na korištenje lijekova. Infekcije uzrokovane rezistentnim sojevima bakterija je teže liječiti nego one uzrokovane nerezistentim bakterijama.

Rezistencija bakterija na antibiotike dovodi do viših medicinskih troškova, produžava se boravak u bolnici, te povećava smrtnost.

Cilj rada: U posljednje vrijeme, svijest zdravstvenih radnika i stručne zajednice usmjerena je na povećanje trenda bakterijske rezistencije na antibiotike i strategiju kako je spriječiti / usporiti / liječiti. Stoga, prevencija infekcija uzrokovanih rezistentim bakterijama i pravilna upotreba antibiotika mogu smanjiti rizik od takvih infekcija.

Diskusija: Bakterije koje su po pravilu osjetljive na određene antibakterijske lijekove mogu steći rezistenciju. Stečena rezistencija je glavno ograničenje za efikasnu terapiju. Rezistencija se može razviti mutacijom postojećih ili nastankom novih gena. Novi geni imaju tendenciju da se šire od ćelije do ćelije pomoću plazmida, transpozona ili bakteriofaga. Intrinzička bakterijska rezistencija na određene antibiotike može se javiti u većini spojeva vrste i hromozomski je kodirana, nasuprot stečenoj rezistenciji koja je rezultat mutacije u postojećoj DNA nekog organizma. Mehanizam rezistencije uključuje: enzimsku inaktivaciju, smanjenu propusnost, efluks, izmjenu ciljnog mjesta, hiperprodukciju. Faktori koji doprinose rezistenciji na antibiotike: 1. Izlaganje suboptimalnim nivoima antibiotika 2. Izlaganje širokospektralnim antibioticima 3. Izlaganje mikrobima koji nose gene za rezistenciju 4. Nedostatak higijene u kliničkom okruženju 5. Široka upotreba antibiotika u hrani / poljoprivredi (usljed tretiranja biljaka i stoke)

Zaključak: Upravljanje ovim zdravstvenim problemom od strane napredno obučenog medicinskog osoblja i pacijenata rezultiralo je uspostavom „Globalnog akcionog plana“ koji pokriva 5 strateških ciljeva:

- poboljšanje svijesti i razumijevanja antimikrobne rezistencije.
- jačanje nadzora i istraživanja.
- smanjenje učestalosti infekcija.
- optimiziranje korištenja antimikrobnih lijekova
- osigurati ulaganje u suprotstavljanje antimikrobnoj otpornosti.

Ključne riječi: antibiotici, rezistencija, bakterije

BACTERIAL ANTIBIOTIC RESISTANCE MECHANISMS AND CONSEQUENCES

Mr.ph Melisa Hodzic

PZU “Pharmacies Ibn Sina”, Tuzla, BiH

Introduction: Antibiotics are used for the prevention and treatment of bacterial infection. Resistance occurs when bacteria change response to the used drugs. Infections triggered by resistant type of bacteria are harder to treat than those caused by nonresistant type. Bacteria resistance to antibiotic leads to higher medical costs, prolonged hospital staying and increased mortality.

Objective: Lately, awareness of scientific and professional community has been focused to the increasing trend of bacterial resistances to antibiotics and strategy how to prevent/slow-down/ treat them. Thus, prevention of infections induced by resistant bacteria and proper use of antibiotics can reduce the risk of such infections.

Discussion: The bacteria which are usually sensitive to certain antibacterial drugs can acquire resistance. Developed resistance is a major constraint to effective treatment. Bacterial resistance can develop a mutation of its existing or creation of new genes. New genes tend to spread from cell to cell by plasmids, transposons or bacteriophages. Intrinsic bacterial resistance to certain antibiotic can occur naturally in all/the most strains of that species and is chromosomally encoded, vs. acquired resistance that results from a mutation in the existing DNA or aquisition of new DNA. Mechanisms of resistance include: enzymatic inactivation, decreased membrane permeability, efflux, alteration/overproduction of target site. Factors that promote bacterial resistance are addressed to: sub-dosing or exposure to broad-spectrum antibiotics; coexistence with other microbes carrying resistant genes; exposure intra-hospital infections; and eating food enriched with antibiotics (due to plants/livestock agriculture treatment measures).

Conclusion: Management of this health issue by advanced trained medical workers and patients is established in the “Global action plan on antimicrobial resistance” that covers 5 strategic objectives:

- To improve awareness and understanding of antimicrobial resistance.
- To strengthen surveillance and research.
- To reduce the incidence of infection.
- To optimize the use of antimicrobial medicines.
- To ensure sustainable investment in countering antimicrobial resistance.

Keywords: antibiotics, resistance, bacteria

RIZIK OD INFEKCIJA KOD PACIJENATA OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTIRITSA NA KONVENCIONALNOJ TERAPIJI

Mirjana Đukić¹, Dušan Đukić², Borko Gobeljić¹

¹Katedra za toksikologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Dr. Subotica 9, 11000 Beograd, Srbija

Uvod:

Nedavno objavljeni revijalni radovi o povećanom riziku od infekcija kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa na konvencionalnoj antireumatskoj terapiji (KART) tradicionalnim i/ili biološkim lekovima pokazala je zapaženu nedoslednost.

KART: Pet glavnih klasa KART su trenutno u upotrebi: analgetici, nesteroidni anti-inflamatorni lekovi, glukokortikoidi, ne-biološki i biološki antireumatski lekovi. Tradicionalni najčešće korišteni KART su metotreksat, sulfasalazin leflunomid i hidroksihlorokin, a od bioloških lekova: anti-faktor nekroze tumora (anti-TNF) (etanercept, infliksimab i adalimumab), anti-CD20 antitelo (rituksimab, ofatumumab), humani anti-interleukin-6–receptor (IL-6R) antitelo (tocilizumab, sarilumab), modulator aktivacije T-ćelija (abatacept), antagonis IL-1alfa i beta receptora(anakinra) i anti-IL-17 monoklonsko antitelo (secukinumab).

Vrsta infekcija: Gastrointestinalna infekcija prouzrokovana gram-pozitivnom bakterijom *Clostridium difficile* je najčešći tip infekcije kod RA pacijenata na konvencionalnoj terapiji.

Rezultati: Rezultati meta-analize brojnih kohort studija na ovu temu, pokazuju da je najniža stopa infekcija kod RA pacijenata na pojedinačnoj terapiji metotreksatom u poređenju sa drugim tradicionalnim i biološkim antireumatskim lekovima primenjenih pojedinačno ili u kombinaciji.

Zaključak: Pretpostavlja se da su različiti mehanizmi delovanja bioloških i tradicionalnih KART razlog različite incidence infekcija kod RA pacijenata, zajedno sa komorbiditetima i drugim imunosupresivnim tretmanima.

Ključne reči: reumatoidni artritis, tradicionalni i biološki antireumatski lekovi, infekcije

THE RISK OF INFECTIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS ON CONVENTIONAL THERAPY

Mirjana Đukić¹, Dušan Đukić², Borko Gobeljić¹

¹Department for toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

²School of Medicine, University of Belgrade, Dr. Subotica 9, 11000 Belgrade, Serbia

Introduction:

Recently published reviews on infection risk incidence in rheumatoid arthritis (RA) patients on traditional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and novel biologic disease-modifying antirheumatic drugs showed considerable inconsistency.

DMARDs: Five main classes of DMARDs are currently in use: analgesics, non-steroidal anti-inflammatories, glucocorticoids, nonbiologic and biologic antirheumatic drugs. Traditional commonly used DMARDs refer to methotrexate, sulfasalazine, leflunomide and hydroxychloroquine; while biological drugs (biologics) include: anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) (etanercept, infliximab and adalimumab), anti-CD20 antibody (rituximab, ofatumumab), human anti - interleukin - 6 - receptor (IL-6R) antibody (tocilizumab, sarilumab), modulator of T-cell activation (abatacept), an antagonist of anti-IL-1 alpha and beta receptors (anakinra), and an anti-IL-17 monoclonal antibody (secukinumab).

Type of infections: The gastrointestinal infection induced by *Clostridium difficile* (Gram-positive spore-forming bacteria) occurs at a higher rate in RA patients on the conventional therapy.

Results: Results obtained by meta-analysis of numerous Cohort studies indicate that the lowest risk of infections among RA patients on DMARDs mainstay therapy refers to single methotrexate therapy compared to other traditional and biologic drugs applied individually or in combination.

Conclusion: A variety of mechanisms of action of DMARDs have been proposed that might explain differences in infection risk rate among RA patients, along with comorbidities and other immunosuppressive treatments.

Key words: rheumatoid arthritis, traditional antirheumatic, biological drugs, infections

KONTAKTNI DERMATITIS I BAKTERIJSKE INFEKCIJE

Dr biohem nauka Lidija Burazer

Institut za virusologiju, vakcine i serume Torlak, Beograd, Srbija

Uvod:

Dermatitis je zapaljenje kože nastalo usled delovanja različitih spoljnih agenasa. Postoje dva osnovna tipa kontaktnog dermatitisa, iritativni i alergijski. Iritativni nastaje kao direktna posledica povrede kože delovanjem jedinjenja kao što su kiseline, baze, fenol i detredženti. Alergijski dermatitis nastaje nakon kontakta kože pacijenta sa senzibilizujućim agensom. Iritativni i alergijski dermatitis mogu biti iskomplikovani bakterijskim superinfekcijama.

Cilj: Dijagnostika kontaktnog dermatitisa, dijagnostika bakterijskih infekcija i primena odgovarajuće terapije

Materijal i metode: Analiza literaturnih podataka

Rezultati i diskusija: Na osnovu dostupnih podataka od dva oblika dermatitisa, iritativni kontaktni dermatitis (ICD) čini oko 80 % svih slučajeva. Većina manifestacija ICD je mala i ograničena na ruke i podlaktice, iako se može manifestovati na bilo kom delu tela koji dodje u kontakt sa iritantom. Alergijski kontaktni dermatitis (ACD) je rezultat ponovljene izloženosti alergenu (supstance koje dovode do alergije) pri čemu dolazi do imunog odgovora u koži. Poseban problem u terapiji kontaktnog dermatitisa čine bakterijske superinfekcije.

Zaključak: U praksi se najčešće javlja komplikovana klinička slika, koju je prvenstveno potrebno razjasniti, a potom primeniti odgovarajuću terapiju. U veoma čestim bakterijskim superinfekcijama, potrebno je primeniti odgovarajući antibiotski keram, u posebnim slučajevima i oralnu antibiotsku terapiju, a potom pristupiti lečenju dermatitisa. U nekim studijama pokazalo se da u ranim stadijumima bolesti, dobre rezultate daje i kombinovana terapija antibiotika i kortikosteroida.

CONTACT DERMATITIS AND BACTERIAL INFECTIONS

Phd Lidija Burazer

Institute of Virology, Vaccines and sera Torlak, Belgrade, Serbia

Introduction: Dermatitis is the inflammation of the skin which includes response to various external agents. There are two major categories of contact dermatitis, irritant and allergic. Irritant dermatitis is essentially a direct injury to the skin, caused by such compounds as acids, alkalis, phenol, and detergents. In allergic dermatitis, however, the patient's skin reacts to a substance to which it has become sensitized. Irritant and allergic contact dermatitis may be complicated by bacterial superinfection.

Aim : The diagnosis of contact dermatitis, diagnosis of bacterial infections and application of appropriate therapy.

Materials and methods: Analysis of literature data

Results and discussion: According to the available data, irritant contact dermatitis (ICD) is the more commonly reported of the two kinds of contact dermatitis, and is seen in about 80 percent of cases. Most attacks of ICD are slight and confined to the hands and forearms but can affect any part of the body that comes in contact with an irritating substance. Allergic contact dermatitis (ACD) results when repeated exposure to an allergen (an allergy-causing substance) triggers an immune response that inflames the skin. A particular problem in the treatment of contact dermatitis represents the bacterial superinfection (*Staphylococcus aureus* and *Streptococcus*).

Conclusion: In practice, the most frequently complicated clinical picture needs to be clarified primarily and then to apply the appropriate therapy. In very frequent cases of bacterial superinfection, it is essential to apply antibiotic cream, if necessary, to solve the problem of oral antibiotics bacterial infections, and then start with the treatment of dermatitis. In some efficacy studies of contact dermatitis treatment associated with the use of combination therapy, superinfection antibiotics - corticosteroids are important in the early stages of the disease.

Key words: contact dermatitis, bacterial infection, therapy

PARALELNA PRIMJENA ANTIBIOTIKA I ALKOHOLA- DISULFIRAMSKA REAKCIJA

Ana Đurić¹, Aida Begić¹, Mirjana Đukić², Ivana Stevanović³

¹Student trećeg ciklusa studija, Katedra za toksikologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11 000 Beograd, Srbija

²Katedra za toksikologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11 000 Beograd, Srbija

³Institut za medicinska inostrazivanja, Vojnomedicinska akademija, Crnotravska 17, 11 000 Beograd, Srbija

Sažetak

Istovremena primjena antibiotika i alkohola može izazvati ili pogoršati neželjena dejstva antibiotika. Kod pacijenata koji su konzumirali alkohol zajedno sa nekim od antibiotika, uključujući beta-laktamske antibiotike poput cefotetana (cefalosporin druge generacije) i ceftriaksona (cefalosporin treće generacije), zabilježena je reakcija nalik disulfiramskoj (DSF) reakciji (Kline i sar., 1987; Norrby, 1986; Eron i sar., 1983; Billstein i Sudol, 1992). Kao i u slučaju sa DSF, akumulacija acetaldehida u krvi, zbog inhibicije hepatične aldehid dehidrogenaze (ALDH) je u osnovi mehanizma ove reakcije. Povišena koncentracija acetaldehida izaziva crvenilo u licu, mučninu, povraćanje, glavobolju, tahikardiju, hipotenziju, kao i kombinaciju ovih simptoma. Smatra se da je za DSF reakciju zaslužan metiltetrazoletiol (MTT), bočni lanac koji često ulazi u sastav cefalosporina, budući da je struktura MTT-a slična strukturi molekule DSF.

Na bazi nekoliko studija utvrđeno je da metronidazol u kombinaciji sa alkoholom može izazvati DSF reakciju. Studija Tillonena i saradnika (Tillonon i sar., 2000) je pokazala da ova reakcija može uključiti inhibiciju ALDH u gastrointestinalnom traktu umjesto u jetri kako je prethodno utvrđeno. Karamanakos i saradnici (Karamanakos i sar., 2007) su utvrdili da hloramfenikol inhibira ALDH 2, kao i DSF, i povećava koncentraciju acetaldehida u krvi. Ova studija je potvrdila da metronidazol ne utiče na aktivnost hepatične ALDH 2, niti povećava sadržaj acetaldehida u cirkulaciji.

Disulfiramsku reakciju mogu izazvati i sulfametoksazol/trimetoprim u kombinaciji sa alkoholom (Heelon i White, 1998). Utvrđeno je da se izoniazid metaboliše brže kod hroničnih alkoholičara, što može da dovede do smanjenja njegovog terapijskog efekta. Takođe, kombinacija izoniazida i alkohola povećava rizik od nastanka hepatotoksičnosti, posredovane upravo DSF reakcijom (Baciewicz i Self, 1985).

Paralelna upotreba alkohola i nekih antibiotika dokazano dovodi do nastanka DSF reakcije i neprijatnih simptoma koji je karakterišu. Zato pacijente uvijek treba upozoriti da izbegavaju konzumiranje alkohola tokom i nekoliko dana nakon antibiotske terapije. Takođe, pacijenti moraju biti informisani o neočekivanim izvorima alkohola u hrani, piću ili drugim preparatima.

Ključne riječi: antibiotik, alkohol, disulfiram, aldehid dehidrogenaza, interakcija

PARALLEL EXPOSURE TO ANTIBIOTICS AND ALCOHOL- DISULFIRAM REACTION

Ana Djuric¹, Aida Begic¹, Mirjana Djukic², Ivana Stevanovic³

¹Ph.D student, Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11 000 Belgrade, Serbia

²Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11 000 Belgrade, Serbia

³Institute for Medical Research, Military Medical Academy, Crnotravska 17, 11000 Belgrade, Serbia

Abstract

Parallel exposure to antibiotics and alcohol can induce or exacerbate detrimental effects of antibiotics. Patients consuming alcohol along with different classes of antibiotics including beta-lactams- cefotetam (cephalosporin of 2nd generation) and ceftriaxone (cephalosporin of 3rd generation) undergo similar reaction to disulfiram (DSF)-alcohol reaction (Kline et al., 1987; Norrby, 1986; Eron et al., 1983; Billstein and Sudol, 1992). The mechanism of these reactions includes inhibition of hepatic enzyme- aldehyde dehydrogenase (ALDH) leading to an increase of acetaldehyde in the blood, which occurs in DSF reaction as well. Increased acetaldehyde concentration causes flushing, nausea, vomiting, headache, tachycardia, hypotension, or a combination of all the symptoms above mentioned. It is considered that DSF reaction occurs due to methyl tetrazole thiol (MTT), side chain often included in cephalosporin structure, as this structure is similar to structure of DSF.

Several studies support the case that interaction of metronidazole and alcohol can cause DSF reaction. Tilonens study (Tillonen et al., 2000) demonstrated that this reaction includes inhibition of ALDH in gastrointestinal tract instead of liver, as it was previously considered. Karamanakos (Karamanakos et al., 2007) confirmed that chloramphenicol inhibits ALDH 2, as does DSF, and increases acetaldehyde concentration in the blood. This study demonstrated that metronidazole does not affect activity of hepatic ALDH 2, nor does it increase acetaldehyde concentration in the blood.

DSF reaction also occurs due to combination of sulfamethoxazole/trimethoprim and alcohol (Heelon and White, 1998). Isoniazid undergoes faster metabolic changes in alcoholics/chronic exposure, which can diminish its therapeutic effect. Also, parallel exposure to isoniazid and alcohol increases hepatotoxicity risk mediated by DSF reaction (Baciewicz i Self, 1985).

Parallel exposure of alcohol with certain antibiotics leads to occurrence of DSF reaction, which is characterized with unpleasant symptoms. That is the reason why patients should always be warned not to consume alcohol while on antibiotic treatment. Also, patients should have on mind possible alcohol presence in food, beverages etc.

Keywords: antibiotic, alcohol, disulfiram, aldehyde dehydrogenase, interaction

UPOTREBA PRIRODNIH ANTIMIKROBNIH SUPSTANCI S CILJEM RACIONALIZACIJE ANTIBIOTSKE TERAPIJE

Azra Avdić^{1*}, Midhat Jašić¹, Alma Mujkić², Edin Jusufović³

¹Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, BiH

²Student Farmaceutskog fakulteta, Univerzitet u Tuzli, BiH

³Univerzitetski Klinički Centar Tuzla, BiH

*corresponding author: azz_m87@hotmail.com

Sažetak

Uvod: Infekcije izazvane različitim mikroorganizmima zahtijevaju adekvatnu i pravovremenu terapiju, a najpoželjnije prevenciju, kako ne bi dovele do najozbiljnijih organskih oštećenja. Terapija, u današnjoj praksi, najčešće podrazumjeva upotrebu antibiotika. Antibiotici su djelotvorni samo kod bakterijskih infekcija a njihovo nepotrebno korištenje je najznačajniji faktor za razvoj rezistentnih bakterijskih sojeva na antibiotike. Sem rezistencije, problem prekomjerne upotrebe antibiotika ogleda se i u remećenju normalne bakterijske flore i imunog sistema organizma. U vrijeme nepotrebne i prekomjerne upotrebe antibiotika, prirodne ljekovite supstance treba popularizirati kao alternativni pristup za sprječavanje i liječenje različitih vrsta infekcija. Razlog tome je njihovo dokazano farmakološko djelovanje, minimalni ili nikakvi neželjeni efekti, te smanjenje pojave rezistencije.

Cilj: Cilj ovog rada je napraviti pregled najčešće korištenih i najefikasnijih prirodnih supstanci u prevenciji i liječenju različitih infekcija.

Materijali i metode: Primarna, sekundarna i tercijarna literatura korištena je kao izvor podataka izloženih u ovom radu. Metode koje smo koristili su analize korak po korak i komparativne analize dobivenih literaturnih uzoraka.

Rezultati i rasprava: Najjačim prirodnim antimikrobikom smatra se ekstrakt sjemenki grejpa. Ehinacea podstiče djelovanje limfocita, naročito makrofaga i pogodna je za liječenje različitih infekcija. Med je posebno koristan kod respiratornih i kožnih infekcija, a propolis kod upala mekih tkiva. Češnjak je najbolje koristiti preventivno, te za liječenje upale uha. Ulje čajevca najbolji je prirodni izbor za kožne infekcije, a kadulja i majčina dušica za oralne. Postoji još veliki broj prirodnih supstanci sa antimikrobnim karakteristikama, poput cimeta, klinčića, đumbira, timjana, kiselog kupusa.

Zaključak: Prirodne supstance sa antimikrobnom aktivnošću su veoma efikasne u liječenju, a naročito prevenciji, različitih infekcija. Imaju dokazane farmakološke efekte i gotovo potpuno odsustvo nuspojava. Njihovu upotrebu treba preferirati s ciljem racionalizacije antibiotske terapije i smanjenja rezistencije na različite antibiotike.

Ključne riječi: antibiotici, prirodni antibiotici, propolis, ehinacea, grejp

USE OF NATURAL ANTIMICROBIAL SUBSTANCES WITH GOAL OF RACIONALIZATION OF ANTIBIOTICS THERAPY

Azra Avdić^{1*}, Midhat Jašić¹, Alma Mujkić², Edin Jusufović³

¹Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, BiH

²Student Farmaceutskog fakulteta, Univerzitet u Tuzli, BiH

³Univerzitetski Klinički Centar Tuzla, BiH

*corresponding author: azz_m87@hotmail.com

Summary

Introduction: Infections caused by different microorganisms require appropriate and timely therapy, most desirably prevention, so it would not lead to difficult organism damages. Nowadays, therapy mostly includes antibiotics. Antibiotics are effective only for bacterial infections and their unnecessary use is the most important factor for development of antibiotics resistant bacterial strains. Except resistention, problem of excessive use of antibiotics also effects on normal bacterial flora and immune system. In era of unnecessary and excessive use of antibiotics, natural medical substances should be popularized as alternative way to prevent and cure different kinds of infections because of their proved pharmacological efficiency, minimal or none side effects and decrease of antibiotics resistention.

Purpose: Purpose of this labour is to make a review of the most frequently and most efficiently natural substances used in prevention and treatment of different infections.

Material and methods: Primary, secondary and tertiary literature were used as data source in this labour. Step by step analysis and comparative analysis were used as methodes.

Results and discussion: Grapefruit seed extract is considered as the most powerfull natural antibiotic. Ehinacea encourages activity of lymphocytes, especially macrophages and it's good for different infection treatments. Honey is useful at respiratory and skin infections and propolis is useful at soft tissue infections. Garlic is good to use in prevention, also at ear infection. Tea tree oil is the best natural decidion for skin infections, sage and thyme for oral infections. There are plenty of natural substances with antimicrobial characteristics such as cinnamon, clove, ginger, thyme, sour cabbage etc.

Conclusion: Natural substances with antimicrobial activity are very efficient in curing, especially preventing, different infections. They have proved pharmacological effects and almost complete absence of side effects. Their use should be prefered with a view of racionalization od antibiotis therapy and reducing rezistency on different antibiotics.

Key words: Antibiotics, natural antibiotics, propolis, Ehinacea, grapefruit.

ANTIMIKROBNO DJELOVANJE ETERIČNOG ULJA SYZYGIUM AROMATICUM

Jasmina Zejnilagić Trumić¹, Azra Avdić^{2*}, Merima Ibišević²

¹Apoteka „S-PHARM“, Mitra Trifunovića Uče 2, 75 000 Tuzla, BiH

²Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, BiH

*corresponding author: azz_m87@hotmail.com

Eterična ulja su hlapljivi, kompleksni spojevi jakog mirisa, a nastaju kao sekundarni metaboliti aromatičnih biljaka. Obično se dobivaju pomoću destilacije vodenom parom.

Imaju višestruku ulogu u farmaciji, a kada se primjenjuju u određenoj koncentraciji mogu uništiti mikroorganizme, te imaju antibakterijsko, antimikotsko i antiviralno djelovanje.

Klinčić (lat. *Syzygium aromaticum*) je biljka porijeklom iz Indonezije. Neotvoreni cvjetni pupoljci su ružičaste boje dok su svježi, a sušenjem mijenjaju boju u bakarno smeđu. Ljekovite tvari koje sadrži su eugenol, cariofilen, tanin koji imaju jaka antimikrobna svojstva te ubijaju parazite, njihova jajašca i ličinke.

Glavni sastojak eteričnog ulja klinčića je eugenol, ali pored njega ulje je bogato i flavonoidima, vitaminima A i C, te mineralima kao što su kalcij, kalij, željezo i natrij. Ovo eterično ulje ima antibakterijska, antivirusna, antiseptična, antidepresivna, antifungalna dejstva.

U radu je navedena struktura i porijeklo biljke klinčić (lat. *Syzygium aromaticum*), farmakološko djelovanje i način dobivanja eteričnog ulja klinčića.

Eterično ulje klinčića se primjenjuje u aromaterapiji, a takođe ima široku primjenu u prvoj pomoći kod zubobolje kao i uklanjanju zadaha.

Otkriveno je da *Syzygium aromaticum* uspješno pomaže u tretiranju astme i alergija, ukoliko se uzima oralno.

Zaključak je da se eterično ulje *Syzygium aromaticum* danas sve više upotrebljava jer djeluje protiv upala, bolova, oksidacije i karcinoma.

Ključne riječi: *Syzygium aromaticum*, eugenol, antimikrobno djelovanje, eterično ulje.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SYZYGIUM AROMATICUM ESSENTIAL OILS

Jasmina Zejnilagić Trumić¹, Azra Avdić^{2*}, Merima Ibišević²

¹Apoteka „S-PHARM“, Mitra Trifunovića Uče 2, 75 000 Tuzla, BiH

²Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, BiH

*corresponding author: azz_m87@hotmail.com

Essential oils are volatile, complex compounds with strong odor, produced as secondary metabolites of aromatic plants. They are usually obtained by steam distillation.

They play multiple roles in pharmacy, and when applied to a certain concentration they can destroy microbes and have antibacterial, antifungal and antiviral activity.

Clove (lat. *Syzygiumaromaticum*) is a plant originated in Indonesia. Unopened flower buds are pink while fresh, but when dried they change color in copper brown. Medicinal agents contained in cloves are eugenol, cariofilen, tannins that have strong antimicrobial properties and kill parasites, their eggs and larvae.

The main ingredient of the essential oil of clove is eugenol, but the oil is also rich in flavonoids, vitamins A and C, minerals such as calcium, potassium, iron and sodium. This essential oil has antibacterial, antiviral, antiseptic, antidepressant, anti-fungal effects.

This paper thesis listed structure and origin of the plant cloves (lat. *Syzygiumaromaticum*), pharmacological activity and a way of getting essential oil of cloves.

Essential oil of cloves is used in aromatherapy and it is also widely applied in first aid when it comes to toothache and eliminating bad breath.

It was discovered that *Syzygiumaromaticum* is successfully used in treating asthma and allergies, if taken orally.

The conclusion is that the essential oil *Syzygiumaromaticum* has been increasingly utilized nowadays to act against inflammation, pain, oxidation and cancer.

Keywords: *Syzygiumaromaticum*, eugenol, antimicrobial activity, essential oil.

KONSTITUENTI ETERIČNIH ULJA ODREĐENIH PREDSTAVNIKA ČETINARA

Selma Brajlović *, Adela Kršo

*DžemalaBijedića 99, selma.brajlovic@hotmail.com

Sažetak

Ljekovite i aromatične karakteristike tipične za rod borova, učinili su dati rod najznačajnijim predstavnicima porodice četinarara od davnina. Drvo bora ima široku primjenu kao dio alternativne medicine u mnogim dijelovima svijeta. Smatra se da je široka primjena zasnovana na bogatom sastavu eteričnih ulja, koja ispoljavaju potentne antimikrobne efekte. Zahvaljujući raznolikosti hemijskih komponenti zastupljenih u eteričnim uljima različitih vrsta iz ove porodice, kao i unutar same vrste, veliki interes je pokazan za utvrđivanje sastava ulja vrste *Pinus halepensis*, *P. Canariensis*, *P. Pinea*, odnosno za utvrđivanje njihovih antimikrobnih svojstava. Eterična ulja sadrže alfa-pinene kao dominantne konstituente, zatim mircene, beta-kariofilene i terpinolene, te monoterenske hidrokarbone. Mnoštvo rezultata skrininga sastava eteričnih ulja pokazalo je da alfa-pineni, MICR i beta-kariofileni pokazuju antimikrobnu aktivnost na određene bakterijske vrste: *S. faecalis*, *S. aureus*, *S. typhimurium*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozonae*, *E. coli* i *P. aeruginosa*.

Ključne riječi: bor, antimikrobni efekti, eterična ulja, monoterpeni, antimikrobni skrining, diterpeni.

CONSTITUENTS OF ESSENTIAL OILS CERTAIN REPRESENTATIVE SAWMILLS

Selma Brajlović*, Adela Kršo

*DžemalaBijedića 99, selma.brajlovic@hotmail.com

Abstract

Medical and aromatic characteristics typical for pine trees, have made the representatives of this family the most famous plants throughout civilization. Pine trees are also widely used herbs in alternative medicine worldwide. It is believed that the use of these plants is so common because the plants of this family possess many essential oils, which are proved to have a powerful antimicrobial effects. Because of the chemical diversity of the oil between the different species of this family, but also between samples of the same species, the great interest is shown for determination of the composition of the oil in *Pinushalepensis*, *P. canariensis*, *P. pinea*, and to determine their antimicrobial properties. Essential oils of pine trees contained alpha-pinene as predominant constituent, then myrcene, beta-caryophyllene and terpinolene, also this oils can contain monoterpene hydrocarbons. Many results of antimicrobial screening of the essential oils, alpha-pinene, MICR and beta-caryophyllene, show activity on some bacterial species: *S. faecalis*, *S. aureus*, *S. typhimurium*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *K.ozonae*, *E. coli* and *P. aeruginosa*.

Key words: pine trees, antimicrobial effects, essential oils, monoterpene, antimicrobial screening, diterpens.

REZISTENCIJA BAKTERIJA NA ANTIBIOTIKE - GLOBALNI PROBLEM U SVIJETU

Fatima Numanović
UKC Tuzla
Zavod za mikrobiologiju

Superbakterije otporne na lijekove ubijaju svake godine stotine hiljada ljudi. Prema predviđanju Odbora za antimikrobnu rezistenciju pri WHO, ukoliko se njihov razvoj ne zaustavi, do 2050. one će ubiti 10 miliona ljudi godišnje. Povodom 9. Evropskog dana o svjesnosti u primjeni antibiotika, Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC) je objavio da je u 2015. godini, otpornost na antibiotike i dalje u porastu za većinu bakterija i antibiotika pod nadzorom. Konkretno, prosječni postotak rezistencije *Klebsiella pneumoniae* na karbapeneme u EU se povećao s 6,2% u 2012. godini na 8,1% u 2015. godini, dok je kombinovana rezistencija na karbapeneme i polimiksine (npr kolistin) također prisutna ali u pojedinačnim slučajevima. Ove dvije skupine antibiotika smatraju se posljednjim rijetkim antibioticima koji predstavljaju obično zadnju opciju liječenja za bolesnike zaražene multiplorezistentnim bakterijama.

Pored bakterijskih vrsta koje su rezistentne na jednu klasu antibiotika danas je sve veći broj takozvanih multiplo rezistentnih bakterija koje su rezistentne na nekoliko antibiotika koji su različiti i po mehanizmu djelovanja i po hemijskom sastavu. U bolničkoj i vanbolničkoj sredini zabilježene su brojne infekcije uzrokovane multiplo rezistentnim bakterijama kao što su: methicillin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-rezistentni *Enterococcus* (VRE), enterobakterije pozitivne na beta laktamaze proširenog spektra djelovanja (ESBL), plazmidne ampC beta laktamaze i karbapenemaze, karbapenemaza pozitivni *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, i penicilin-rezistentni *Streptococcus pneumoniae* (PRSP). Pacijenti inficirani sa multiplorezistentnim bakterijama pored neugodnosti uzrokovanih osnovnom bolešću imaju nekoliko dodatnih negativnih posljedica djelovanja ovih bakterija kao što su produžetak osnovne bolesti što često rezultira smrću, produžen boravak u bolnici sa smanjenjem radne sposobnosti pacijenta, patnjom porodice, i povećanjem infektivnosti. U liječenju infekcija uzrokovanih multiplo rezistentnim bakterijama koriste se antibiotici druge ili treće linije koji su skuplji, vrlo često toksični za pacijente i brzo dovode do povećanja neefikasnosti s obzirom na brzinu sa kojom mutanti razvijaju rezistenciju.

Upravo zahvaljujući ovoj činjenici nameće se zaključak o hitnosti pronalaženja novih antibiotika koji će biti aktivni na rezistentne oblike bakterija koje su u vrlo kratko vrijeme razvile alarmantnu stopu rezistencije, kao i potrebe pokretanja nacionalnih programa edukacije zdravstvenih radnika kao i opšte populacije stanovništva za smanjenjem izlaganje bakterija nepotrebnim antibioticima naročito kod virusnih infekcija.

Ključne riječi: ESBL, MRSA, KPC

RESISTANCE OF BACTERIA TO ANTIBIOTICS – A GLOBAL PROBLEM IN THE WORLD

Fatima Numanovic

University Clinical Center Tuzla

Institute of microbiology

Abstract

Drug-resistant superbugs kill hundreds of thousands of people each year. According to the prediction of the Committee on antimicrobial resistance (WHO), they will kill 10 millions of people each year until 2050, unless their development and spread is stopped. On the occasion of the 9th European Antibiotic Awareness Day, The European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) has announced in 2015 that the resistance to antibiotics for most bacteria and antibiotics under surveillance continues to increase. In particular, the average percent of *Klebsiella pneumoniae* resistance to carbapenems in the EU increased from 6.2% in 2012 to 8.1% in 2015, while the combined resistance to carbapenems and polymyxins (e.g. colistin) is also present in some cases. These two groups of antibiotics are considered to be the last rare antibiotics, which usually represent the last line of response for patients infected with multi-drug-resistant bacteria. The most important source of resistance is exposure of certain population of bacteria to antibiotics after which a selection and dissemination of resistance strains is made. Healthcare facilities provide the best environment for the development of resistant strains of bacteria, where they spread by either direct or indirect routes.

Today, in addition to bacterial strains that are resistant to one class of antibiotics, there is a growing number of so-called multi-drug-resistant bacteria that are resistant to several antibiotics, with a different mechanism of action and chemical composition. Numerous infections caused by multi-drug-resistant bacteria have been recorded in hospital and out-of-hospital environments, such as: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE); extended spectrum beta-lactamases (ESBL), plasmid AmpC beta-lactamases and carbapenemases positive enterobacteria; carbapenemases positive *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*; and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP). Patients infected with multi-drug-resistant bacteria, in addition to inconveniences caused by the primary disease, have several additional negative side effects caused by these bacteria such as an extension of the primary disease that often results in death, a prolonged stay in the hospital with a reduction in patient's work capacity, suffering of patient's family, and an increased infectivity. In the treatment of infections caused by multi-drug-resistant bacteria, antibiotics of the second and third generation are used, which are more expensive, very often toxic to patients and lead to a rapid increase in inefficiency due to the speed with which the mutants develop resistance.

Thanks to this fact it can be concluded that there is the urgency in finding new antibiotics active against resistant forms of these bacteria, that developed an alarming rate of resistance in a very short time, and the need to launch a national educational program of healthcare professionals as well as general population on reduction of unnecessary exposure of bacteria to antibiotics especially in cases of viral infections.

Key words: ESBL, MRSA, KPC

FARMACEUTSKA ULOGA U SISTEMU ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

Mr.ph. Nermina Šabaredžović,

LJZU „Lupriv“ Ljekarne, Rodočkih branitelja bb, 8800 Mostar, BiH

Sažetak

Farmaceutska njega predstavlja farmaceutovo odgovorno pružanje sigurne i racionalne terapije pacijentu. Riječ je o profesionalnoj djelatnosti u kojoj farmaceut na temelju svog znanja i iskustva postavlja prioritete u procesu liječenja, te preuzima odgovornost za pozitivan ishod terapije lijekovima. Implementacija usluga je dugotrajan proces: Usluge usmjerene na racionalizaciju primjene lijekova (suradljivost, nuspojave, interakcije), usluge usmjerene na pacijente s kroničnim bolestima (astma, hipertenzija, dijabetes, dislipidemija), usluge usmjerene na prevenciju i očuvanje zdravlja (procjena rizika od razvoja metaboličkog sindroma), usluge povezane s promjenama životnih navika (regulacija tjelesne težine, prestanak pušenja). Kroz misiju Farmaceutske grupe evropske unije od 1959 godine do 2015 ujedinjeno je 400.000 farmaceuta i 160.000 apoteka.

U ovom radu je opisano: Pojam farmaceutske njege, implementacija usluga, indikatori kvalitete apotekarske skrbi, podizanje javne svijesti o dugoročnom sistemu javnog zdravstva i zdravstvenog osiguranja, podizanje javne svijesti o zaštiti pacijenata od neplaniranih troškova liječenja, prava i obaveze pacijenata, aktivnija uloga udruga pacijanata u kreiranju i provođenju propisa vezanih uz zdravstvenu zaštitu i zdravstveno osiguranje, zaradu i vođenje standardiziranih registara pacijenata s podacima o medicinskih relevantnim i za pacijenta relevantnim ishodima liječenja, izradu i vođenja registara potencijalnih sudionika kliničkih ispitivanja, farmaceutska grupa Evropske unije, kao rigorozni, proaktivni i konstruktivni sudionik, sistemi naknada za apotekarske usluge u EU, nove farmaceutske usluge u Europi.

Zaključak na osnovu obrađenih tema je da sistemi naknada za apotekarske usluge u EU se temelje na čistoj marži, pretežitoj marži, itd... Nove farmaceutske usluge u Evropi su počele u Engleskoj, Portugalu... i pokazale su fantastične rezultate. Na osnovu tih rezultata veliki izazovi su pred farmaceutima u BiH da se poboljša usluga farmaceuta i uloga farmaceuta u struci, apoteci i prije svega prema pacijentu.

Ključne riječi: Farmaceutska njega, sistemi naknada, farmaceutska grupa Evropske unije, nove farmaceutske usluge u EU, farmaceutska intervencija, stanje u BiH.

PHARMACEUTICAL ROLE IN HEALTH CARE SYSTEM

Mr.ph. Nermina Šabaredžović,

LJZU Lupriv Ljekarne, Rodočkih branitelja bb, 8800 in Mostar, Bosnia and Herzegovina

Abstract

Pharmaceutical care provides secure and rational therapy to a patient. It is a professional activity in which a pharmacist on the basis of their knowledge and experience sets priorities in the treatment process, and take responsibility for a positive outcome of drug therapy. Implementation services is a long process: services aimed at rationalization of drug (compliance, side effects, interactions), services aimed at patients with chronic diseases (asthma, hypertension, diabetes, dyslipidemia), services aimed at prevention and health preservation (risk assessment of the development of the metabolic syndrome), services related to lifestyle changes (weight control, smoking cessation). Through mission Pharmaceutical Group of the European Union from 1959 years to 2015 united the 400,000 pharmacists and 160,000 pharmacies.

This paper describes: The concept of pharmaceutical care, implementation services, indicators of quality pharmacy care, raising public awareness of the long-term health system and health insurance, raising public awareness on the protection of patients from unplanned medical expenses, rights and obligations of patients, active role of associations of patients in the creation and implementation of regulations related to health care and health insurance, income and management of standardized registries of patients with data on medical relevant and patient-relevant outcomes of treatment, making and keeping registers of potential participants in clinical examination, pharmaceutical group of the European Union, as rigorous, proactive and constructive participant, systems of compensation for pharmacy services in the EU, new pharmaceutical services in Europe.

The conclusion on the basis of topics covered is that systems fees for pharmacy services in the EU are based on a clear margin, prevailing margins, etc ... New pharmaceutical services in Europe have begun in England, Portugal ... and showed fantastic results. Based on these results, big challenges are in front of pharmacists in BiH to improve the services of pharmacists and the role of pharmacists in the profession, pharmacy and first of all to the patient.

Keywords: pharmaceutical care, systems of remuneration, the pharmaceutical group of the European Union, new pharmaceutical services in the EU, pharmaceutical intervention, the situation in Bosnia and Herzegovina.

“NANOANTIBIOTICI”- POMJERANJE GRANICA U TRETMANU INFEKIVNIH BOLESTI

Aida Begić

Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli,
Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Sažetak

Tretman infektivnih bolesti predstavlja izazov i danas u eri napredne i inovativne tehnologije koja se primjenjuje u razjašnjavanju mehanizama nastanka bolesti i dizajniranja novih lijekova. Najveću prepreku uspješnoj terapiji antimikrobnim agensima predstavlja nastanak rezistencije i mogući neželjeni efekti usljed njihove primjene. Rezistencija obično uslovljava primjenu većih doza antibiotika, što dovodi i do većeg rizika u nastanku toksičnih efekata.

Nanočestice i nosači antibiotika nano-dimenzija predstavljaju novitet u tretmanu infektivnih bolesti, sa iskazanim uspjehom čak i protiv rezistentnih uzročnika, što su pokazala ne samo in vitro ispitivanja, nego i animalne studije (Huh i Kwon, 2011).

Antibakterijski agensi imaju značaj u medicini, pakovanju hrane i dezinfekciji vode. Organske supstance koje se koriste za dezinfekciju su toksične za ljude, stoga je značajna primjena neorganskih jedinjenja kao što su nanočestice metalnih oksida (Hajipour i sar., 2012). Tako unaprijeđeni agensi imaju lokalno djelovanje na bakterije bez štetnog efekta na tkivo. Nanočestice koje oslobađaju azotne okside, sadrže hitozan (proizveden od oklopa morskih crvenonogih rakova koji regulira fiziološke funkcije organizma) ili metale, koriste simultano više različitih mehanizama u borbi protiv mikroorganizama, i na taj način onemogućavaju nastanak rezistencije (Pelgrift i Friedman, 2013). Takođe se efikasnim pokazalo pakiranje više antimikrobnih agenasa unutar iste nanočestice. Nanočestice mogu nadvladati mehanizme rezistencije, koji uključuju smanjen unos i povećan izlaz agenasa iz bakterijske ćelije ili formiranje biofilma. Nedostatak novodizajniranih antimikrobnih agenasa je u tome što ne pružaju dugoročno rješenje obzirom da su antimikrobne supstance porijeklom iz mikroorganizama, koji mogu prenijeti mehanizme rezistencije pod određenim uslovima u okruženju (Edson i Kwon, 2016).

Nanočestice su značajne sa aspekta ciljane isporuke antimikrobnog agenasa na mjesto infekcije gdje se postižu veće koncentracije i suzbija rezistencija.

Ključne riječi: nanočestice, rezistencija na antibiotike

“NANOANTIBIOTICS”- NEW FRONTIERS IN THE TREATMENT OF INFECTIOUS DISEASES

Aida Begic

Faculty of Pharmacy, University of Tuzla,
Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Abstract

Treatment of infectious diseases still represents a worldwide challenge, despite the fact that we live in an era of advanced and innovative technologies applied for elucidating of mechanisms of diseases and designing new drugs. The main drawback for a successful treatment with antimicrobial agents represent resistant bacterial strains and possible adverse effects due to their use. Antimicrobial resistance enforces administration of higher dose of antibiotics, which generates toxic effects.

Nanoparticles and nanosized carriers for antibiotics delivery represent novelties in the treatment of infectious diseases, with a proven effectiveness even against resistant bacterial strains, which was demonstrated in vitro and in animal models as well (Huh and Kwon, 2011).

Antibacterial agents are very important in medicine, food packaging and water disinfection. Organic compounds used for disinfection are toxic to the human body, which accents the significance of inorganic disinfectants usage, such as metal oxide nanoparticles (Hajipour et al., 2012). Such improved antibacterial agents locally destroy bacteria without being toxic to the surrounding tissue. Nitric oxide-releasing nanoparticles, chitosan-containing nanoparticles and metal-containing nanoparticles use simultaneously multiple mechanisms to combat microbes, making development of resistance unlikely (Pelgrift and Friedman, 2013). Packaging multiple antimicrobial agents within the same nanoparticle is also efficient in making development of resistance unlikely. Nanoparticles can overcome resistance mechanisms including decreased uptake and increased efflux of antibiotics from the bacterial cell or biofilm formation. The main disadvantage of the new antimicrobials is that they lack the potential to provide a long-term solution, given that antimicrobial compounds are discovered from another microbe which can transfer a resistant mechanism if faced with an environmental pressure (Edson and Kwon, 2016).

The significance of nanoparticles arises from targeted delivery of antimicrobial agent to the site of infection increasing availability of the drug and thereby overcoming resistance.

Keywords: nanoparticles, antibiotic resistance

**NUSPROIZVODI PREHRAMBENE INDUSTRIJE KAO POTENCIJALNE
SIROVINE U PROIZVODNJI FUNKCIONALNE HRANE**

Drago Šubarić

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek,
F. Kuhača 20, HR-31000 Osijek

Sažetak

Tijekom proizvodnje hrane nastaje značajna količina nusproizvoda (u nekim slučajevima i preko 80%) koji uglavnom predstavljaju opterećenje industriji, a u najboljem slučaju problem se rješava korištenjem u ishrani stoke. Budući da se radi o velikoj količini materijala koji često sadrži tvari koje se mogu upotrijebiti kao vrijedne sirovine u proizvodnji različitih prehrambenih proizvoda, sve veća pozornost se posvećuje izoliranju sastojaka ili na drugi način pripremanja sirovina u cilju dobivanja novih proizvoda. Repini rezanci, trop jabuke, pogače iz industrije ulja, pivski trop... samo su neki od nusproizvoda koji se mogu uspješno upotrijebiti u proizvodnji hrane, zahvaljujući tome što su bogati prehrambenim vlaknima, proteinima (esencijalnim aminokiselinama), polifenolima i vitaminima.

U radu će biti prikazane mogućnosti primjene nekih nusproizvoda u proizvodnji funkcionalne hrane primjenom suvremenih tehnika i tehnologija (zelenih tehnologija), a sve u cilju razvoja novih proizvoda, poboljšanih nutritivnih svojstava, a i ujedno očuvanja okoliša.

Ključne riječi: nusproizvodi prehrambene indzustrije, funkcionalna hrana

FOOD INDUSTRY BY-PRODUCTS AS POTENTIAL RAW MATERIALS IN PRODUCTION OF FUNCTIONAL FOOD

Drago Šubarić

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Food Technology Osijek,
Franje Kuhača 20, 31000 Osijek, Croatia

Abstract

During food production, large quantities of by-products are generated (sometimes over 80%), burdening industry with waste. This problem is in the best case tackled by application in animal feed. Since this is large quantity of material that often contains compounds that are valuable to food industry and can be used in variety of products, isolation of the compounds and other modes of the material preparations for food industry are gaining increasing attention. Sugar beet cossettes, apple pomace, press cakes from oil industry, brewer's spent grain etc. are just some of the by-products that can be successfully applied in food production, due to high content of fibre, proteins (essential amino-acids), polyphenols and vitamins.

The paper will deal with potential of application of some by-products in functional food production through application of contemporary techniques and technologies (green technology), targeting new nutritive valuable product developments and environmental preservation.

Keywords: by-products of the food industry, functional food

SENZORNE METODE ANALIZE U OCJENI PRIHVATLJIVOSTI FARMACUTSKIH PROIZVODA

**Emilija Spaseska Aleksovska¹, Jasmina Zejnilagić Trumić², Lei Zhao³, Zahirović Dzevida¹,
Midhat Jašić⁴, Marizela Šabanović⁴**

¹ Farmaceutska Industrija Zada pharmaceutical Tuzla

² Apoteka "S-Pharm" Bingo city centar Tuzla

³ Food and Agriculture Standardization Institute, China National Institute of Standardization, Beijing,
China, 102200

⁴ Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli, Studij nutricionizma, Univerzitetska br 8
75 000 Tuzla, BiH

Sažetak

Uvod: Senzorna analiza je naučna disciplina koja primjenjuje ljudska čula: vid, miris, okus, dodir i sluh za analize, te eksperimentalni dizajn i vrednovanje proizvoda široke potrošnje. Senzornu analizu potrebno je koristiti i kod nekih farmaceutskih proizvoda, a naročito kod doziranih oblika za oralnu primjenu čija prihvatljivost zavisi od ukusa, kao što su sirupi, šumeće tablete, tablete za rastvaranje, tablete za žvakanje, orodisperzibilne tablete i dr. Kod ovih proizvoda, posebno ako sadrže gorku ljekovitu supstancu, okus je veoma značajna osobina, koja utiče na njihovu efikasnost i djelotvornost.

Cilj i metode rada: U radu su prikupljeni, sistematizirani i analizirani podaci o postupcima za ispitivanje senzornih svojstava farmaceutskih proizvoda.

Rezultati i rasprava: Kod lijekova koji se izrađuju kao orodisperzibilne tablete ODT, najčešće je potrebno da im se maskira gorak ukus kako bi bili prihvatljivi za pacijente. Maskiranje okusa se može postići različitim načinima i tehnikama. Najčešće se primjenjuju: dodavanje zaslađivača i aroma, dodavanje pojačivača okusa, stvaranje kompleksa lijeka sa ciklodekstrinima, vezivanje lijeka za jonoizmenjivačke smole, hemijska modifikacija ljekovite supstance, umrežavanje sa polimerima i oblaganje čestica lijeka ili mikroenkapsulacija.

Da bi se ocjenila efikasnost primjenjenog postupka, kao i prihvatljivost za pacijente, potrebno je da se testira prihvatljivost proizvoda, a najčešće i njegov ukus. Postupci koje se mogu koristiti u testiranju prihvatljivosti farmaceutskih proizvoda mogu biti: in vivo, in vitro i in silico. In vivo podrazumijevaju testiranje senzornih ocjenjivač (human test panel), koji pored ocjene ukusa ocjenjuju i teksturu. In vitro metode su bazirane na ocenjivanju pomoću elektronskog jezika i In silico podrazumijevaju primjenu kompjuterskog modeliranja okusa.

Zaključak: Metodologija za ocjenu prihvatljivosti farmaceutskih proizvoda je još uvijek u razvoju, a mnoge farmaceutske industrije su zainteresovane za razvoj te metodologije u cilju poboljšanja konkurentnosti proizvoda.

Ključne riječi: senzorne metode, prihvatljivost, dodatak prehrani.

METHODS OF SENSORY ANALYSIS IN PHARMACEUTICAL PRODUCT ELIGIBILITY EVALUATION

**Emilija Spaseska Aleksovska¹, Jasmina Zejnilagić Trumić², Lei Zhao³, Zahirović Dzevida¹,
Midhat Jašić⁴, Marizela Šabanović⁴**

¹ Farmaceutska Industrija Zada pharmaceutical Tuzla

² Apoteka "S-Pharm" Bingo city centar Tuzla

³Food and Agriculture Standardization Institute, China National Institute of Standardization, Beijing, China, 102200

⁴Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli, Studij nutricionizma, Univerzitetska br 8
75 000 Tuzla, BiH

Abstract

Introduction: Sensory analysis is scientific discipline that applies human senses: eyesight, smell, taste, touch and hearing for analysis, as well experimental design and evaluation of consumer products. Sensory analysis should be used for some pharmaceutical products, in particular in dosage forms for oral administration which eligibility depends on the taste, such as syrups, effervescent tablets, tablets for dissolution, chewable tablets, orodispersible tablets and others. With these products (especially if contain bitter drug substance) taste is a very important trait, which affects their performance and effectiveness.

Objective: This paper collected, systematized and analyzed data on the procedures for testing the sensory properties of pharmaceutical products.

Results: The drugs that made as ODT, usually need to be masked the bitter taste to be acceptable to patients. The taste masking can be achieved by various methods and techniques. The most commonly applied: addition of sweeteners and flavor, add flavor enhancers, creating a complex drug with cyclodextrins, the binding of the drug to ion exchange resins, chemical modification of drugs substances, networking with polymers and coating drug particles or micro-encapsulation.

To assess the efficiency of the process applied, and for patients acceptability, it is necessary to test the taste. Methods that can be used in assessing acceptability of pharmaceutical products are: in vivo, in vitro and in silico. In vivo methods testing include volunteers (human test panel) like sensory taste evaluators who additionally assessed texture. In vitro methods based on the evaluation with electronic tongue and in silico involve the application of computer modeling taste.

Conclusion: The methodology for assessing the eligibility of pharmaceutical products is still developing, and many of the pharmaceutical industry interested in developing this methodology in order to improve the competitiveness of the products.

Keywords: sensory methods, eligibility, dietary supplement

SAVREMENI TRENDOMI U UPOTREBI MAGNEZIJA

**Jasmina Karabegović¹, Tarik Zolotić², Viktor Mandić³, Nermina Beganović⁴, Zineta Horozović⁵,
Senada Selmanović⁶**

¹JU Dom zdravlja Zenica, Fra Ivana Jukića 2, 72000 Zenica

²International health doo Sarajevo, Kromolj K-4, 71000 Sarajevo

³Univerzitetsko-klinički centar Republike Srpske, Dvanaest beba bb, 78000 Banja Luka

⁴Technological faculty University of Tuzla, Study of nutritionism – second cycle,
Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, BiH

⁵ZEO Iskre, Bosanskih banova 2, 77000 Bihać, BiH

⁶Dom zdravlja „Dr Mustafa Šehović“, Albina i Franje Hereljevića 1, 75000 Tuzla

Sažetak

Uvod: Magnezij kao dodatak prehrani, posljednjih godina se najčešće koristi za regulaciju peristaltike crijeva, u prevenciji opstipacije, regulaciji mišićne relaksacije, kao blagi sedativ i miorelaksans te u regulaciji rada srčanog mišića.

Metode i ciljevi rada: Cilj rada je bio prikupiti, analizirati i prezentirati znanstvene podatke o savremenim trendovima unosa magneziju sa hranom i dodacima prehrani.

Rezultati i rasprava: Magnezij se pojavljuje kao strukturni gradivni element. U organizmu se nalazi uglavnom u kostima i unutar staničnoj, a manje u izvanstaničnoj tekućini. Sudjeluje kao ko-faktor u više od 300 enzimskih reakcija u tijelu, a uključuje se i u sintezu ATP-a. Ima važnu ulogu u regulaciji probave i prevenciji opstipacije. Utiče na relaksaciju mišićnog tkiva pa se preporučuje kod pojave grčeva mišića. U novije vrijeme koristi se u tretiranju blažih depresivnih stanja pa se često zove antistresni mineral.

Magnezija ima u mahunarkama, orašastim plodovima, žitaricama, sjemenkama i zelenom povrću. Važan izvor magnezija je voda. Kao dodatak prehrani koristi se se u nekoliko hemijskih formi kao što su: citrat, ortoat, malat, taurat, treonat i drugi.

Uobičajenom prehranom dnevno se unosi 150-300 mg magnezija. Preporučena dnevna doza za odrasle žene je od 320 do 360 mg, a za muškarce 400 do 420 mg. Za sportiste DRI (Referentni dijetetski unos) je 400-450 mg/dan iz hrane ili 350 mg/dan iz dodataka prehrani. Kao dodatak prehrani primjenjuje se u granulama, tabletama, tabletama za žvakanje ili šumećim tabletama.

Nedostatak magnezija povezan je s kroničnim umorom, grčenjem mišića, zamaranjem, gubitkom apetita, glavoboljom, psihičkim promjenama. Magnezij može ometati reapsorpciju kalcija i uticati na ravnotežu kalija.

Zaključak: Posljednjih godina primjena magnezija u terapijske svrhe i u prevenciji je višestruka i u stalnom porastu. Neophodno je savjetovati uzimanje namirnica za koje se zna da su bogate magnezijem. Kod nedovoljnog unosa sa hranom preporučuju se dodaci prehrani sa magnezijem posebno u prevenciji opstipacije, kod uklanjanja grčeva mišića te osoba sa depresivnim stanjima.

Ključne riječi: magnezij, trendovi upotrebe.

MODERN TRENDS IN USE OF MAGNESIUM

**Jasmina Karabegović¹, Tarik Zolotić², Viktor Mandić³, Nermina Beganović⁴, Zineta Horozović⁵,
Senada Selmanović⁶**

¹JU Medical center Zenica, Fra Ivana Jukića 2, 72000 Zenica

²International health doo Sarajevo, Kromolj K-4, 71000 Sarajevo

³University clinical center Republic of Srpska, 12 beba bb, 78000 Banja Luka

⁴Technological faculty University of Tuzla, Study of nutrition – second cycle,
Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, BiH

⁵ZEO Iskre, Bosanskih banova 2, 77000 Bihać, BiH

⁶Medicalcenter „Dr Mustafa Šehović“, Albina i Franje Hereljevića 1, 75000 Tuzla

Introduction:

Magnesium as dietary supplement, in recent years is most often used to regulate intestinal peristalsis, to prevent constipation, regulate muscle relaxation, as a mild sedative, muscle relaxation and the regulation of the work of the heart muscle.

Methods and aims: The aim of the study was to collect, analyze and present scientific data on modern trends of magnesium intake from food and supplements.

Results and discussion: Magnesium appears as a structural a building element. In organism is found mainly in the bones and inside the cell, and less in the extracellular fluid. Participate as a cofactor in more than 300 enzymatic reactions in the body, and includes also the synthesis of ATP. It plays an important role in the regulation of digestion and prevent constipation. Influences the relaxation of muscle tissue so it is recommended for the occurrence of muscle cramps. In recent years, is used in the treatment of mild depressive states and is often called the anti-stress mineral.

Magnesia has in legumes, nuts, grains, seeds and green vegetables. An important source of magnesium is water. As a dietary supplement used in several chemical forms such as citrate, orotat, malate, taurate, treonat and others.

Normal daily diet intake is 150-300 mg of magnesium. The recommended daily dose for adult women is 320 to 360 mg and for men 400-420 mg. For sportsmen DRI (dietary reference intake) is 400-450 mg / day from food or 350 mg / day from dietary supplements. As a dietary supplement is applied to the granules, tablets, chewable tablets or effervescent tablets.

Magnesium deficiency is associated with chronic fatigue, muscle cramps, fatigue, loss of appetite, headache, mental changes, etc. Magnesium may interfere with reabsorption of calcium and affect the balance of potassium.

Conclusion: In recent years, the application of magnesium for therapeutic purposes and to prevent is multiple and continually in growing. It is necessary to advise foods which known rich in magnesium. When diet has insufficient intake it is recommended food supplementation with magnesium in particular for constipation prevention, muscle cramps and for people with depression.

Keywords: magnesium, use trends

EKSIPIJENSI U LIJEKOVIMA I DODACIMA PREHRANI U FORMI ORODISPERZIBILNIH TABLETA

**Emilija Spaseska Aleksovska¹, Marija Glavaš Dadov², Lei Zhao³, Zahirović Dzevida¹,
Aida Kavgić-Sarajlić⁴, Midhat Jašić⁴**

¹Farmacutska Industrija Zada pharmaceutical doo Tuzla

²Farmacutski fakultet Skopje, Vodnjaska 17, Skopje, Makedonija

³Food and Agriculture Standardization Institute, China National Institute of Standardization, Beijing, China, 102200

⁴Farmacutski fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska br 8 75 000 Tuzla, BiH

Sažetak

Uvod: Oralni unos lijekova u formi tableta još uvijek je najpraktičniji. Međutim, često postoji poteškoće u gutanju oralnih doziranih oblika. Sa tom poteškoćom susreće se čak 35% populacije. Problemi sa gutanjem je izražen kod gerijatrijske i pedijatrijske populacije, a javlja se i kod Parkinsonove bolesti, neuroloških oboljenja, mučnine, povraćanja, bolesti putovanja, kao i u slučajevima kada voda nije dostupna. Zbog toga se nameće potreba za dizajniranjem čvrstih oralnih oblika u formi orodisperzibilnih tableta (ODT), koji se mogu brzo raspasti u ustima te progutati bez uzimanje vode.

Cilj rada: Cilj rada je bio prikupiti, sistematizirati i analizirati podatke o vrstama ekscipijensa koji se koriste u proizvodnji ODT, te ocijeniti njihovu primjenjivost u lijekovima i dodacima prehrani.

Rezultati: Ekscipijensi koji omogućavaju brzo raspadanje u ustima su: natrijum-kroskarmeloza, krosprovidon, natrijum škrobni glikolat, preželatinizirani škrob, karboksi metil celuloza i drugi. Ostali bitni ekscipijensi u formulaciji ODT su punila, modifikatori okusa, lubrikanti i antiadhezivi. Izbor ekscipijensa uslovljen je postupkom proizvodnje. ODT se mogu proizvoditi različitim tehnikama i postupcima, a to su direktna kompresija, izlivanje u kalupe, liofilizacija, sušenje raspršivanjem, sublimacija, ekstruzija i nanoizacija. U obliku ODT se proizvode lijekovi iz skoro svih ATC grupa. Najčešće dostupni dodaci prehrani u formi ODT su vitamin B12 i melatonin.

Zaključak: Velik broj lijekovitih supstanci i biološki aktivnih komponenti hrane se mogu formulirati, proizvesti i administrirati kao ODT. Još uvijek je u upotrebi mali broj ODT u odnosu na konvencionalne oblike tableta, zbog činjenice da su većina lijekova gorkog i neprihvatljivog okusa. Dodaci prehrani kao ODT su sve više prisutni u ponudi.

Ključne riječi: ODT, ekscipijensi, dezintegratori.

EXCIPIENTS IN MEDICAMENTS AND FOOD SUPPLEMENTS IN THE FORM ORODISPERSIBLE TABLETS

**Emilija Spaseska Aleksovska¹, Marija Glavaš Dadov², Lei Zhao³, Zahirović Dzevida¹,
Aida Kavgić-Sarajlić⁴, Midhat Jašić⁴**

¹Farmacutska Industrija Zada pharmaceutical doo Tuzla

²Farmacutski fakultet Skopje, Vodnjaska 17, Skopje, Makedonija ³Food and Agriculture

³Standardization Institute, China National Institute of Standardization, Beijing, China, 102200

⁴Farmacutski fakultet Univerziteta u Tuzli, Univerzitetska br 8 75 000 Tuzla, BiH

Abstract

Introduction: The oral intake of drugs in tablet form is still the most convenient. However, there is often difficulty in swallowing oral dosage forms. With this difficulty faced even 35% of the population. Swallowing problems pronounced in pediatric and geriatric population, but also occurs in Parkinson's disease, neurological disorders, nausea, vomiting, motion sickness, and when water is not available. Therefore there is a need for designing solid oral forms in the form of orodispersible tablets (ODT), which can be quickly dissolved in the mouth and swallow it without taking water.

Objective: The objective was to collect, systematize and analyze information about types of excipients that is used in the production of ODT, and assess its applicability in medicines and food supplements.

Results: The excipients that enable the rapid disintegration in the mouth are: croscarmellose sodium, crospovidone, sodium starch glycolate, pregelatinized starch and carboxy methyl cellulose. Other important excipients in the formulation ODT are fillers, modifiers flavors, lubricants and antiadhesive. Excipients selection is conditioned by the method of manufacture. ODT can be produced by a variety of techniques and methods, such as direct compression, pouring into molds, lyophilization, spray-drying, sublimation, extrusion and nanosization. In the form of ODT produce drugs for almost all ATC groups. Additional features supplement in the form of ODT commonly available vitamin B12 and melatonin.

Conclusion: The large number of medicinal substances and food bioactive components can be formulated and administered as ODT. It is still in use a small number of ODT in relation to conventional forms of tablets, due to the fact that most of the drugs has bitter and unacceptable taste. Food supplements as ODT are increasingly present in the offer.

Keywords: ODT, excipient, disintegrator.

ANTIMIKROBNE TVARI IZ VOĆA I POVRĆA

**Midhat Jašić¹, Nermina Beganović², Zineta Horozović³, Jasmina Karabegović⁴,
Tarik Zolotić⁵, Viktor Mandić⁶**

¹Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli, Studij nutricionizma, Univerzitetska 8,
75000 Tuzla, BiH

²Tehnološki fakultet Univerziteta u Tuzli, Studij nutricionizma - drugi ciklus,
Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, BiH

³ZEO Iskre, Bosanskih banova 2, 77000 Bihać, BiH

⁴JU Dom zdravlja Zenica, Fra Ivana Jukića 2, 72000 Zenica, BiH

⁵International health doo Sarajevo, Kromolj K-4, 71000 Sarajevo, BiH

⁶Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, 12 beba bb, 78000 Banja Luka

Sažetak

Uvod: Voće i povrće sadrži brojne biološki aktivne komponente sa antimikrobnim djelovanjem. Takve komponente mogu biti upotrebljene u dijetoterapiji nekih infektivnih bolesti. Saznanja o antimikrobnim svojstvima ovih sastojaka su vjekovima poznata i od davnina se koriste u narodnoj medicini. U novije vrijeme razvoj novih tehnologija omogućio je da se te supstance izoluju iz voća i povrća.

Cilj rada i metodologija: Cilj rada je bio prikupiti podatke o antimikrobnim sastojcima iz voća i povrća te dati procjenu njihove upotrebe kao podrške u tretmanu određenih bolesti.

Rezultati: Postoje dva osnovna načina antimikrobnog uticaja sastojaka iz voća i povrća na ljudski organizam. Najčešći način djelovanja tih sastojaka je imunostimulirajući. To su primjeri nekih karotenoidima, kao i polifenola, flavonoidia itd. S druge strane, određeni sastojci iz voća i povrća imaju direktno letalno djelovanje na mikroorganizme. To su naprimjer alkaloidi (piperin i kapsaicin), alijum spojevi iz luka, tanini, ali i neke vrste polifenola, flavonoida te eteričnih ulja različitog sastava. Najznačajniji imunostimulatori su antocijanini, proantocijanidini, stilbeni te posebno izražena imunostimulativna svojstva imaju kvercetin, rutin, likopen itd. Visoku direktnu antimikrobnu aktivnost imaju eugenol, timol, karvakol, alicin, alilizotiocijanat, cimet aldehyd itd. Danas su prepoznate visoke antioksidativne sposobnosti bobičastog i jagodastog voća, bilo da se radi o kultiviranim ili divljim vrstama. No, osim ovih vrsta značajno je jabučasto i koštičavo voće te citrusi i neke vrste južnog voća. Visoke antioksidative i imunostimulirajuće performanse ima cvjetasto, lisnato, plodasto, lukovičasto, korjenasto, mahunasto i stabljičasto povrće. Posebnu kategoriju čini začinsko povrće i ljekovite biljke čiji sastojci često imaju imunostimulirajuće kao i direktno antimikrobno djelovanje.

Zaključak: Najizraženiji problem u primjeni antibiotika jest razvoj rezistentnih sojeva mikroorganizama, čime oni postaju otporni na djelovanje antibiotika. Konzumiranje određenih vrsta hrane, ali i dodataka prehrani na bazi sastojaka iz voća i povrća stvara preduslov za smanjenu upotrebu antibiotika.

Ključne riječi: antimikrobni sastojci, voće i povrće

ANTI-MICROBIC COMPONENTS FROM FRUITS AND VEGETABLES

Midhat Jašić¹, Nermina Beganović², Zineta Horozović³, Jasmina Karabegović⁴, Tarik Zolotić⁵, Viktor Mandić⁶

¹Technological faculty University of Tuzla, Study of nutrition, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, BiH

²Technological faculty University of Tuzla, Study of nutrition – second cycle, Univerzitetska 8, 75000 Tuzla, BiH

³ZEO Iskre, Bosanskih banova 2, 77000 Bihać, BiH

⁴JU Medical center Zenica, Fra Ivana Jukića 2, 72000 Zenica, BiH

⁵International health doo Sarajevo, Kromolj K-4, 71000 Sarajevo, BiH

⁶University clinical center Republic of Srpska, 12 beba bb, 78000 Banja Luka

Abstracts

Introduction: Fruits and vegetables contain numerous biologically active components with the anti-microbe effects. Such components can be used in diet therapy of some infective diseases. Knowledge about the existence of these components are well known through centuries and used from ancient times in native medicine. Nowadays, technology made possible to isolate these substances from fruits and vegetables.

Goal of work and methodology: The goal was to collect the information about the anti-microbe ingredients from fruits and vegetables and to give an estimate about using as support help with certain diseases.

Results: There are two main ways of the influence of these ingredients on human organism. The most common way is that the substances from fruits and vegetables work as the immune stimulatory. These are examples such as carotenoids, polyphenols, flavonoids, etc. On the other hand, some of the substances have the direct lethally impact on microorganisms. Those are, for example, alkaloids (piperine and capsaicin), allium found in onion, tannins, some kinds of polyphenol, flavonoids and etheric oils with different composition. The most important immune stimulators are: anthocyanin's, proanthocyanidins, and the most expressed immune stimulative characteristics are found in quercetin, rutin, lycopene, etc. High direct antimicrobial activity has thymole, eugenole, carvacole, alicynes, alilithiocyanins, cinnamon aldehyde etc. Today we know that all kinds of berries are antioxidants, no matter if they produced by man or found in nature. Besides, great importance have apple like fruits, nuts, citrus and fruits that grow in south of the planet. High antioxidant and immune-stimulatory performances are in almost all kinds of vegetables; those with flowers, leaves, bulb, roots, branches, leguminous and stem vegetables. Special category are spicy vegetables and healing plants which almost always have immune - stimulatory impact as the direct antimicrobial effects.

Conclusion: The most common problem in using antibiotics is growth of the resistance species of microorganisms, and naturally, they become resistant on antibiotics. Consuming certain foods and using some dietary supplements based on ingredients from fruits and vegetables gives an opportunity on cutting off antibiotics.

Key words: antimicrobial ingredients, fruits and vegetables.

POTROŠNJA LIJEKOVA NA PODRUČJU TUZLANSKOG KANTONA U PERIODU OD 2014-2016. GODINE

Maida Mulić, Tatjana Krdžalić

Zavod za javno zdravstvo Tuzlanskog kantona, Tuzlanskog odreda 6, 75 000 Tuzla, BiH

Uvod: Sve veća potrošnja lijekova direktno se reflektuje na obim dostupnosti zdravstvenih usluga, posebno u državama koje se suočavaju sa ograničenim finansijskim resursima, kao što je BiH. Iako je potrošnja lijekova jedan od glavnih generatora zdravstvene potrošnje, predstavljaju stavku koju je najlakše kontrolisati i racionalizirati. S ciljem racionalizacije finansijske potrošnje lijekova, neophodno je imati objektivnu metodu koja će dati sigurne i relevantne podatke o stvarnoj potrošnji na nivou zemlje.

Cilj rada: Cilj rada je pružiti informacije o opštim trendovima potrošnje lijekova na nivou Tuzlanskog kantona te ukazati na potrebu za implementacijom jedinstvenog sistema praćenja potrošnje lijekova na državnom nivou, s ciljem dobijanja stvarnog uvida u potrošnju lijekova, u smjeru identifikacije uzroka i posljedica neracionalne potrošnje lijekova.

Materijal i metode:

Na osnovu podataka o potrošnji lijekova koji idu na teret Zavoda zdravstvenog osiguranja Tuzlanskog kantona, izvršena je retrospektivna analiza potrošnje lijekova na recept po odabranim parametrima u periodu 2014-2016. godine.

Rezultati rada: Za kardiovaskularne lijekove troši se 37,0% ukupne finansijske potrošnje za lijekove na teret zdravstvenog osiguranja, koji čine 46,0% od ukupnog broja realizovanih recepata. Samo za liječenje hipertenzije se potroši 25,1%, a dijabetesa 22,3% od ukupnih troškova za lijekove na recept. Struktura potrošnje lijekova na području Tuzlanskog kantona je u direktnoj vezi sa vodećim morbiditetom i komorbiditetom, obzirom da su kardiovaskularna oboljenja i dijabetes vodeći uzroci oboljevanja na Tuzlanskom kantonu.

Zaključak: U BiH se potrošnja lijekova ne prati na nivou jedinstvene metodologije, iako je to preporuka Svjetske zdravstvene organizacije. Analiza upotrebe lijekova bi mogla biti instrument obezbjeđenja kvaliteta praćenja njihove potrošnje prema određenim standardima, s ciljem preporuke za promjenu prakse u svrhu unapređenja kvaliteta, sigurnosti i rentabilnosti propisanih lijekova.

Ključne riječi: potrošnja lijekova, lijekovi na recept, ATC/DDD metodologija

Popis skraćenica:

OECD (engl. Organisation for Economic Cooperation and Development)

Organizacija za ekonomsku saradnju i razvoj

DURG (engl. Drug Utilization Research Group)

Skupina za istraživanje upotrebe lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

ATC (engl. Anatomical Therapeutic Chemical)

Anatomsko terapijsko hemijska klasifikacija

DDD (engl. Defined Daily Dose)

Sistem definisanih dnevnih doza

NZR (engl. NHA-National Health Accounts)

Nacionalni zdravstveni računi

Coessponding authors: maida.mulic@gmail.com; tatjana.krdzalic@zjztk.ba

Uvod

Potrošnja lijekova u svijetu zauzima treće mjesto, sa 17,0% učešća u ukupnoj zdravstvenoj potrošnji. Prosječna potrošnja zemalja članica OECD u 2013. godini je 483\$ po glavi stanovnika, ili 1,5% od BDP-a. Među članicama, najveću potrošnju lijekova registruje USA 985\$ po glavi stanovnika a najmanju Čile sa 178\$ po glavi stanovnika. Mađarska sa prosječnom potrošnjom od 541\$ po glavi stanovnika ima najveći procenat potrošnje od BDP-a, 2,6% (OECD, 2013). U Bosni i Hercegovini (BiH) je 2013. godine ukupan promet lijekova bio nešto viši od pola milijarde, a u Federaciji BiH (FBiH) potrošnja na lijekove čini 23,6% ukupne zdravstvene potrošnje (ZZOR FBiH, 2013). Za razliku od Republike Srpske (RS) koja troši 14,1% ukupne potrošnje na zdravstvo, u FBiH lijekovi na recept čine 10,5% ukupne zdravstvene potrošnje (FZO RS, 2013). Brčko Distrikt troši na lijekove 21,3% ukupne zdravstvene potrošnje (FZO BD, 2014). Izdvajanja za zdravstvenu zaštitu su godinama u porastu, samo u BiH se na javnu potrošnju prije desetak godina trošilo oko 62,0% a danas je to skoro 72,0% ukupne potrošnje na zdravstvo, odnosno sa 122\$ na 447\$ javne potrošnje po glavi stanovnika. Iako BiH ima jako nizak BDP (4.748 US\$ po stanovniku) u odnosu na zemlje u okruženju, ali ima visok udio zdravstvene potrošnje u BDP-u. Naprimjer, najveći BDP po glavi stanovnika ima Norveška čak dvadeset puta veći od BiH, a s druge strane, BiH ima veći udio zdravstvene potrošnje u BDP-u od 9,4% u odnosu na Norvešku čije učešće iznosi 9,3% od BDP-a (WBD, 2013). U BiH nedostaje jedinstvenih podataka o potrošnji lijekova na svim nivoima zdravstvene zaštite, niti postoji interes da se isti objedine, prate i analiziraju, tako da zapravo nema realnih podataka o potrošnji lijekova na nivou države. Dva entiteta i Brčko Distrikt imaju odvojene zdravstvene sisteme koji su ustrojeni na različite načine. RS ima centralizovan fond zdravstvenog osiguranja, a u FBiH sistem je decentralizovan sa 10 nezavisnih kantonalnih fondova i jednim federalnim fondom solidarnosti, koji je u skladu sa važećom zakonskom regulativom, zasnovan na principima podijeljene nadležnosti između federalne i

kantonalnih vlasti.

Zbog visokog stepena decentralizacije zdravstvenog sistema u FBiH, dolazi do neefikasnosti sistema utvrđivanja cijena i nabavke lijekova, što za rezultat ima velike razlike u cijenama pojedinih lijekova po entitetima. Stalnim rastom farmaceutskih troškova upitna je mogućnost finansiranja zdravstvenih sistema u budućnosti. Država koja je odgovorna za nesmetano funkcionisanje zdravstvenog sistema, trebala bi da ima interes da se štiti od nekontrolisanog rasta troškova za lijekove te da usmjeri potrošnju od rastuće ka racionalnoj. S druge strane, neophodno je obezbijediti stanovništvu kvalitetne, sigurne i efikasne lijekove koji će se racionalno upotrebljavati. Jedna od mjera za uspostavljanje racionalne potrošnje na lijekove je systemska, nacionalna politika praćenja potrošnje lijekova i kreiranje jedinstvenog informacionog sistema u kojem bi bili objedinjeni svi relevantni podaci o potrošnji lijekova, kako vanbolnički tako i bolnički, te podaci o individualnoj potrošnji lijekova stanovništva na državnom nivou. Samo tada je moguće donositi strateške odluke u smjere u poboljšanja efikasnosti korištenja zdravstvene zaštite, uz obezbjeđenje maksimalne dobiti po zdravlje stanovnika i minimalne troškove.

Praćenje potrošnje lijekova

Praćenje potrošnje lijekova, sa tradicionalnog aspekta efikasnosti, sigurnosti i kvaliteta kao i sa aspekta ekonomske isplativosti, započelo je još prije četrdesetak godina u razvijenim zemljama, najviše zbog činjenice da su sredstva za ova namjena gotovo uvijek ograničena a potrebe sve veće i veće. Registruje se hronični manjak novčanih sredstava u svim sferama života a posebno u sistemu zdravstvene zaštite. Novi lijekovi, rast medicinske tehnologije, nove metode liječenja, stalno usavršavanje zdravstvenih radnika, informatizacija i sl., iziskuje dodatna sredstva koja su gotovo uvijek ograničena.

Slijedeći Hipokratovu zakletvu, koja implicitno ignoriše ekonomski aspekt medicine, zdravstveni radnici u svom radu postupaju po načelu da "zdravlje nema cijene" i vrlo često znaju reći da će svom pacijentu dati "najbolji lijek i najbolje što medicina može pružiti", a onovčanim sredstvima ne žele razmišljati niti se time baviti. Hipotetički rečeno, primjena ovog pravila u praksi rezultirala bi nedostatkom novčanih sredstava veoma brzo. U tom slučaju ne bi više bilo dovoljno sredstava i zdravstvo bi prestalo da funkcionise jer dajući jednom pacijentu „sve najbolje što medicina može dati“, što je s ekonomskog aspekta neracionalno, drugom pacijentu se ne bi moglo dati ništa (Jukić & Herceg, 2004). Načelo zajedništva potvrđuje, da se nijedno društvo ne može uistinu nazivati civiliziranim ukoliko je bolesniku uskraćena medicinska pomoć zbog nedostatka sredstava (Bevan, 1951).

Metodologija praćenja potrošnje lijekova

Potrošnja lijekova se može pratiti na razne načine, prema broju pakovanja, prema broju recepata, finansijski i sl. Kada potrošnju lijekova pratimo u finansijskom smislu, moramo voditi računa da to isključivo zavisi od cijene lijeka koje su podložne stalnim promjenama, pa ovakav način praćenja potrošnje lijekova, ima efekta samo na nivou države. BiH je država koja u odnosu na druge zemlje ima dosta skuplje lijekove. Konkretno, lijek Clopidogrel (Plavix) su, kada se pojavio na tržištu, doktori masovno propisivali pacijentima sa pretrpjelim moždanim udarom. Prva cijena je bila oko 120,0 KM, koja je vremenom padala i u momentu kada se lijek mogao kupiti po cijeni od 52,0 KM u apotekama na Tuzlanskom kantonu (TK), u Republici Srbiji (Srbiji) za isti lijek se trebalo odvojiti 10,5 KM. Čak i danas, pacijenti plaćaju čak 209% skuplju cijenu lijeka nego što je to slučaj u Srbiji. Nešto slično je sa lijekom Pantoprazol, koji u apotekama u TK košta oko 15,0 KM a u Srbiji 3,6 KM. To dovoljno govori koliko naši građani plaćaju visoku cijenu lijekova posebno kada su u pitanju lijekovi koji se masovno propisuju. Prema podacima Agencije za lijekove BiH promet ovog lijeka u 2015. godini je nešto manji od 11 miliona KM u 2015. godini. Sve navedeno ukazuje da

finansijsko praćenje potrošnje lijekova nije adekvatan pokazatelj stvarne potrošnje lijekova.

Pored toga, svake godine se registruje sve veći broj generičkih lijekova sa istom supstancom i istom količinom supstance drugog proizvođača i njihovim dolaskom na tržište dolazi do sniženja cijene lijekova. Suprotno tome, pojavljuju se skupe terapije koje imaju visoku cijenu. Stoga, finansijski promet lijekova ne može direktno dati podatke o potrošnji lijekova te je neophodno imati objektivnu metodu koja će dati sigurne i relevantne podatke o stvarnoj potrošnji lijekova. Samo tada možemo imati uvid u stvarnu potrošnju lijekova i razmišljati u smjeru njene racionalizacije. Postavlja se pitanje kako unaprijediti terapijske postupke, kako racionalizirati propisivanje lijekova, koja saznanja primjeniti kada je u pitanju što efikasnije liječenje uz minimalne finansijske napore za državu.

Studija provedena prije dvadesetak godina od strane DURG-aje proučavala farmakoterapije pojedinih bolesti i učestalosti komplikacija zbog neadekvatne terapije. Tada je zaključeno da postoje nacionalni konzensusi o liječenju pojedinih oboljenja, kao što je npr. dijabetes, koji obuhvata preferenciju nekih zemalja ka insulinskoj terapiji dok neke zemlje radije koriste druge antidijabetike. Zbog čega je tako, nije rečeno, ali su se istraživači studije ogradili navodeći da ne mogu dati objašnjenje iz razloga što ne postoji univerzalna metodologija praćenja potrošnje lijekova. To je bila uvertira da Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) predloži jedinstvenu metodologiju, kojom se lijekovi razvrstavaju prema anatomsko-terapijskoj klasifikaciji a što je rezultiralo uvođenjem dnevno definisanih doza kao statističke jedinice za praćenje potrošnje lijekova umjesto pakovanja, recepata pa i novčanih jedinica (ATC/DDD metodologija). Tako se stekla mogućnost upoređivanja dobre prakse sa lošom odnosno lošijom praksom. Ova analiza može evidentirati značajne razlike koje bi se mogle detaljno analizirati i konkretno ukazati gdje je problem, npr. da li se radi o težini bolesti, razlikama u terapijskim doktrinama ili je u pitanju lobiranje određenih proizvođača lijekova, različitih sto pa profita i sl. (Čulig, 2004). ATC klasifikacija

lijekova i sistem DDD-a kao mjernih jedinica je zvanično prihvaćen i predložen od strane SZO-a za praćenje upotrebe lijekova u određenoj populaciji ili zdravstvenoj ustanovi (WHO, 2009). Vrijednosti DDD-a se izražavaju u mjernim jedinicama karakterističnim za određeni oblik lijeka (g, mg), određene su usaglašenim konsenzusom SZO kao npr. za paracetamol, kao analgetik DDD je 3g.

U BiH se potrošnja lijekova ne prati na nivou jedinstvene ATC/DDD metodologije, iako je to preporuka SZO. Već smo spomenuli da se potrošnja lijekova u našoj zemlji prati finansijski, što nije adekvatno praćenje potrošnje. U tom slučaju možemo imati uvida samo u finansijsko opterećenje budžeta što je ekonomski gledano dobro, ali kada bi pokušali da pronađemo uzroke povećane potrošnje ili da pokušamo istu da racionaliziramo, naišli bi na dosta poteškoća i pitanja na koja ne bismo mogli dati odgovor. Republika Srpska je prepoznala potrebu donošenja sistemskih mjera za praćenje racionalne potrošnje lijekova donošenjem zakonske regulative u ovoj oblasti i implementacijom iste, u čemu Institut za javno zdravstvo Republike Srpske aktivno učestvuje. Upoređivanje potrošnje lijekova za ostalim zemljama, je moguće samo ukoliko i ostale zemlje koriste ovu metodologiju praćenja potrošnje lijekova. Obzirom da se na nivou BiH ova metodologija ne koristi, nego samo u Republici Srpskoj, na osnovu toga potrošnju lijekova u Republici Srpskoj smo uporedili sa

potrošnjom lijekova u Republici Hrvatskoj za 2012. godinu iskazanu u DDD po danu na 1000 stanovnika (tabela 1).

Potrošnja lijekova u BiH

Prema posljednjim raspoloživim podacima, na tržištu lijekova u BiH, ukupno je uvezeno i proizvedeno lijekova u iznosu od 597.097.794 KM, od čega jednu petinu ukupnog finansijskog prometa lijekova čine lijekovi za kardiovaskularni sistem. Ukupan promet lijekova za renin-angiotenzin sistemi lijekova za dijabetes iznosi skoro 115 miliona KM, što potvrđuje činjenicu da su kardiovaskularna oboljenja i dijabetes vodeće epidemije modernog vremena. Zabrinjavaju procjene da će do 2025. godine svaki treći stanovnik u dobi nakon 20. godine, odnosno 1,56 milijardi ljudi bolovati od arterijske hipertenzije što će rezultirati enormnim ekonomskim posljedicama (Vitezić, 2013). Promet od skoro 15 miliona KM ima lijek Trastuzumab koji se koristi za liječenje karcinoma što govori u prilog činjenici da je u posljednjih desetak godina sve veći broj oboljelih od malignih neoplazmi. Pored praćenja finansijskog prometa lijekova u BiH, potrošnju lijekova također finansijski možemo pratiti u skladu sa nacionalnim zdravstvenim računima (NZR), koji se sastoje od nacionalnih zdravstvenih računa entiteta FBiH i RS, te Brčko Distrikta. Prema NZR, na lijekove je potrošeno nešto više od 711 miliona KM, što ne možemo uzeti kao relevantan podatak kada znamo da je potrošnja iskazana u okviru grupe H5 Medicinska sredstva za izvanbolničke pacijente,

Tabela 1. Uporedni podaci o potrošnji lijekova u Republici Srpskoj i Republici Hrvatskoj u 2012. godini, izraženi po DDD/1000 stanovnika po danu

ATC GRUPA	2012. godina	
	DDD/1000 stanovnika/dan	
	Republika Srpska	Republika Hrvatska
C Kardiovaskularni sistem	280,4	355
N Nervni sistem	175,3	155
B Krv i krvotvorni organi	89,4	97,8
A Alim entarni trakt i metabolizam	96	134
M Mišićno-koštani sistem	47,3	52,8
R Respiratorni sistem	25,4	54,3
D Koža i potkožno tkivo	21,8	0,2
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	14	37,8
J Antinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu	17,5	24,4
H Hormonski preparati za sistemsku primjenu, isključujući polne hormone i insuline	11	27,1
S Senzorni organi	10,2	8,5
L Antineoplastici i imunosupresivi	1,9	7,3
P Antiparazitici, insekticidi i repelenti	1,8	0,6
V Ostalo	0	0,2

Izvori: Izvještaj o potrošnji i prometu lijekova u Republici Srpskoj dostupno na http://www.phi.rs.ba/jzu/documents/Izvjestaj_o_prometovanju_lijekova_2012.pdf i Potrošnja lijekova u RH 2009-2013 dostupno na http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH_2009-2013.pdf

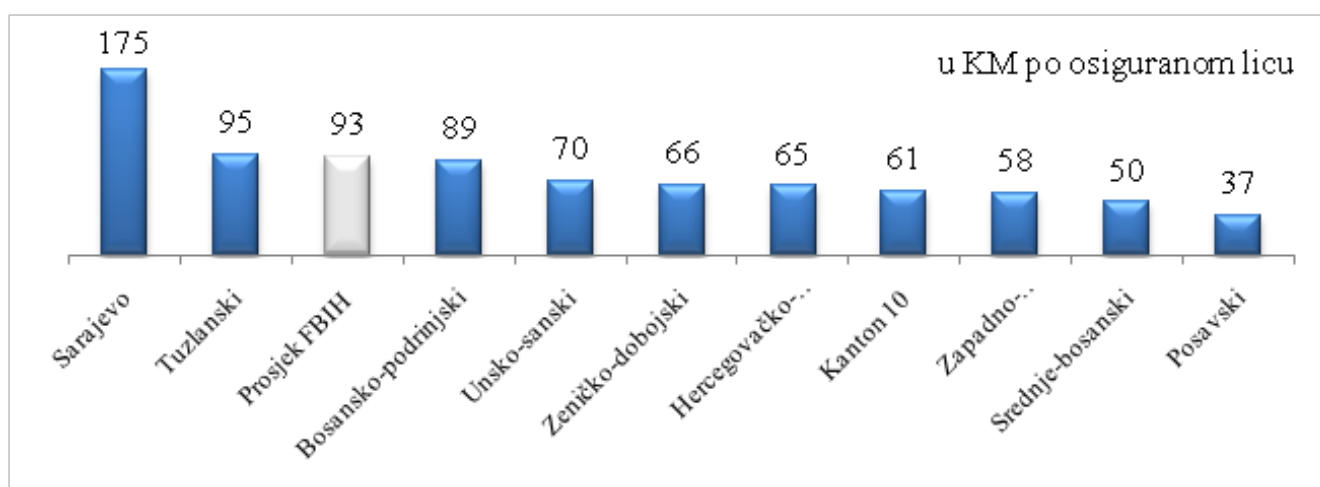
KM ima lijek Trastuzumab koji se koristi za liječenje karcinoma što govori u prilog činjenici da je u posljednjih desetak godina sve veći broj oboljelih od malignih neoplazmi. Pored praćenja finansijskog prometa lijekova u BiH, potrošnju lijekova također finansijski možemo pratiti u skladu sa nacionalnim zdravstvenim računima (NZR), koji se sastoje od nacionalnih zdravstvenih računa entiteta FBiH i RS, te Brčko Distrikta. Prema NZR, na lijekove je potrošeno nešto više od 711 miliona KM, što ne možemo uzeti kao relevantan podatak kada znamo da je potrošnja iskazana u okviru grupe H5 Medicinska sredstva za izvanbolničke pacijente, koja pored lijekova obuhvata i ostala medicinska sredstva, poput optičkih, ortopedskih pomagala i sl (tabela 2). Analitički podaci o potrošnji lijekova na recept i bez recepta nisu javno dostupni.

Iako je izvještavanje NZR-a regulisano posebnim propisima iz područja statistike javnog zdravstva, upitna je tačnost podataka za BiH jer ograničavajući faktor predstavljaju netačni, odnosno nepotpuni podaci. Dio privatnog sektora u zdravstvu ne dostavlja podatke u svrhu izrade Obračuna u zdravstvu FBiH, što se automatski odražava na kvalitet podataka NZR za nivo FBiH, a samim tim i na kvalitet podataka NZR za nivo BiH. U FBiH ukupna zdravstvena potrošnja u 2014. godini je povećana za 2,9% u odnosu na predhodnu godinu, a prosječna potrošnja na lijekove u prosjeku iznosi 93 KM (grafikon 1).

Tabela 2. Ukupna potrošnja za zdravstvo po namjenama zdravstvene zaštite i po izvorima finansiranja u 2013. godini po NHA sistemu

Namjene zdravstvene zaštite (ICHA-HC) x Izvori finansiranja (ICHA-HF)	000 KM		
	HF.1 Javni izdaci	HF.2 + HF.3 + HF.4 Privatni izdaci[1]	Svi izvori finansiranja
HC.1 Usluge liječenja	1.125.964	275.506	1.401.470
HC.2 Usluge rehabilitacije	46.364	23.097	69.461
HC.3 Usluge dugotrajne njige	24.503	5	24.508
HC.4 Pomoćne usluge zdravstvene zaštite	157.426	34.792	192.218
HC.5 Medicinska sredstva za izvanbolničke pacijente	308.082	403.138	711.221
HC.6 Preventivna zdravstvena zaštita	43.572	163	43.736
HC.7 Zdravstvena administracija i zdravstveno osiguranje	78.261	4.492	82.753
Sve funkcije zdravstvene zaštite	1.784.173	741.194	2.525.367

Izvor: Agencija za statistiku BiH, NZR za BiH

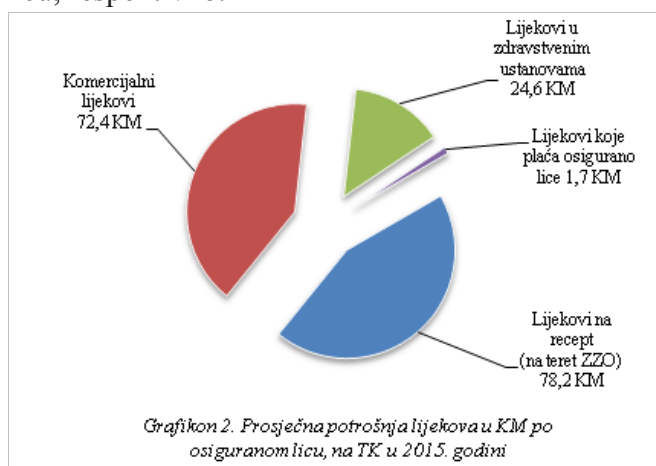


Grafikon 1. Prosječna potrošnja lijekova na recept u KM po osiguranom licu u FBiH za 2014. godinu

Potrošnja na lijekove u odnosu na ukupnu zdravstvenu potrošnju daje procjenu e k o n o m s k o g opterećenja zdravstvenih sistema potrošnjom lijekova. Udio potrošnje lijekova u ukupnoj zdravstvenoj potrošnji ima trend rasta, jer se u proteklih desetak godina sa 17,6% povećala na 26,0% ukupne zdravstvene potrošnje za FBiH. Od ukupnih troškova za lijekove u FBiH 444.152.490 KM, na troškovelijekova izdatih na recept koji se finansiraju iz sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja se troši 42,3 % ili 187.988.924 KM.

Potrošnja lijekova u Tuzlanskom kantonu

Praćenje potrošnje lijekova na području Tuzlanskog kantona se vrši u Kantonalnom zavodu zdravstvenog osiguranja na osnovu baze podataka po osiguranom licu – JMBG, lijeku, ovlaštenom doktoru, domu zdravlja u kojem je propisan recept, receptu, ugovornoj apoteci u kojoj je lijek izdat, datumu izdavanja recepta i po pojedinačnoj fakturi u koju je lijek/recept uvršten, prema broju i datumu fakture. U proteklih petnaestak godina, registruje se rast rashoda zdravstvenog osiguranja u svim segmentima zdravstvene zaštite a naročito rashoda za program lijekova. Ukupni rashodi zdravstvenog osiguranja su u periodu od 2004. godine do 2013. godine, porasli sa 244 KM na 439 KM, a potrošnja lijekova sa 32,0 KM do 89,0 KM po osiguranom licu, respektivno.



Lijekovi čine skoro četvrtinu ukupne zdravstvene potrošnje na Tuzlanskom kantonu (24,93%) od čega lijekovi na recept učestvuju sa 12,46% u ukupnim rashodima za 2015. godinu.

Ukupna potrošnja na sve lijekove, koji pored lijekova sa esencijalne liste uključuju i komercijalne lijekove kao i lijekove u zdravstvenim ustanovama, iznosi 87.440.806 KM. Od ukupne potrošnje na lijekove 44,7% su lijekovi koji idu na teret Kantonalnog zavoda z d r a v s t v e n o g osiguranja. Prosječna potrošnja lijekova na esencijalnoj listi iznosi 78,2 KM po osiguranom licu, a potrošnja komercijalnih lijekova u apotekama 72,4 KM po osiguranom licu (grafikon 2).

Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem su 2016. godini koštali Kantonalni zavod zdravstvenog osiguranja 14.207.452 KM što je za 813.726 KM više od rashoda za cijeli Program lijekova sa Liste lijekova u 2004. godini. Ovi lijekovi čine 37,0% ukupne potrošnje na lijekove na teret Zavoda zdravstvenog osiguranja Tuzlanskog kantona. U odnosu na 2015. godinu registrovano je smanjenje potrošnje lijekova za 1,6%. Izmjene esencijalne liste, r a c i o n a l i z a c i j a pristupa propisivačke prakse u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, uz ekonomičniji pristup konsultativno-specijalističke prakse, još uvijek nedovoljno ispitano, moguće da dovodi do postepenog smanjenja potrošnje lijekova na recept (tabela 3).

Tabela 3. Potrošnja lijekova u KM na teret Zavoda zdravstvenog osiguranja na Tuzlanskom kantonu u periodu od 2014-2016. godine, razvrstana po I nivou ATC klasifikacije

I nivo ATC	Naziv grupe	VRIJEDNOSTI U KM					
		2014	%	2015	%	2016	%
A	Lijekovi koji djeluju na digestivni trakt i na metabolizam	10.182.326	25,5	9.369.000	24,2	9.361.120	24,5
B	Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe	333.530	0,83	315.152	0,81	371.391	0,97
C	Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem	15.085.643	37,8	15.168.692	39,1	14.207.452	37,2
D	Lijekovi koji djeluju na kožu	154.870	0,39	147.665	0,38	156.616	0,41
G	Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sistem i spolni hormoni	938.735	2,35	931.487	2,4	1.003.650	2,63
H	Sistemski hormonalni lijekovi, izuzimajući spolne hormone	141.145	0,35	144.092	0,37	180.272	0,47
J	Lijekovi za liječenje sistemskih infekcija	2.079.227	5,2	2.215.955	5,71	1.941.526	5,09
L	Lijekovi za liječenje malignih oboljenja	74.539	0,19	67.050	0,17	136.584	0,36
M	Lijekovi za terapiju bolesti kostiju	1.336.179	3,34	1.297.864	3,34	1.056.846	2,77
N	Lijekovi koji djeluju na nervni sistem	5.838.671	14,6	5.517.915	14,2	5.890.108	15,4
R	Lijekovi koji djeluju na respiratorni sistem	3.723.611	9,32	3.550.484	9,15	3.734.706	9,79
S	Lijekovi koji djeluju na čula	77.748	0,19	77.539	0,2	120.170	0,31
V	Ostali nezavršeni terapijski proizvodi	0	0	0	0	198	0
	UKUPNO	39.966.226	100	38.802.895	100	38.160.637	100

Četvrtina ukupne finansijske potrošnje otpada na lijekove koji djeluju na renin-angiotenzin sistem, što je saglasno zdravstvenoj slici Tuzlanskog kantona gdje hipertenzija predstavlja vodeće oboljenje. Nimalo zanemarivoučešćeuukupnojfinansijskojpotrošnjisu svakako i lijekovi za liječenje dijabetesa koji čine 22,0% ukupne potrošnje (tabela 4).

porodične medicine čuvari vrata (engl. gate keeper). Primarna zdravstvena zaštita po pravilu treba biti osposobljena da rješava najmanje 80% svih zdravstvenih problema.

Doktori u primarnoj zdravstvenoj zaštiti se suočavaju sa nizom poteškoća koji direktno ili indirektno utiču na propisivačke navike. Prisutan je svojevrsni pritisak od strane pacijenata koji su danas sve više informisani o svojim pravima

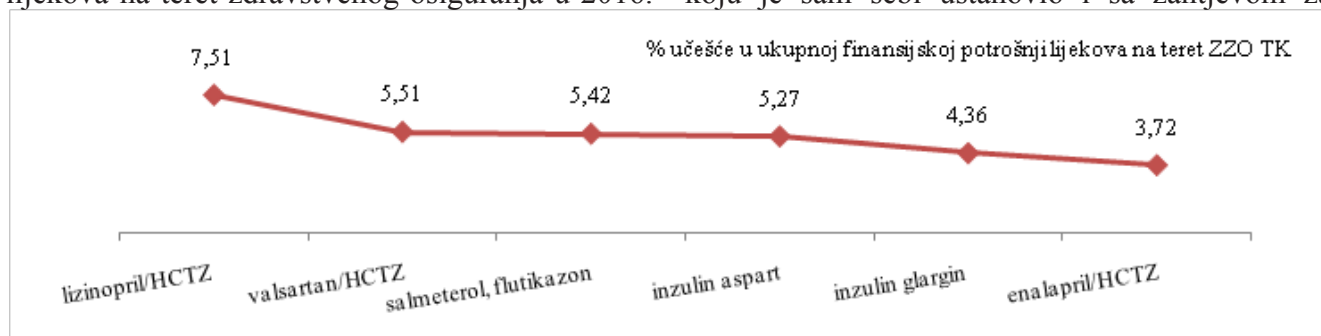
Tabela 4. Potrošnja lijekova u KM na teret Zavoda zdravstvenog osiguranja na Tuzlanskom kantonu u periodu od 2014-2016. godine, razvrstana po II nivou ATC klasifikacije

II nivo ATC	Naziv	Vrijednost u KM					
		2014	%	2015	%	2016	%
C09	Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin sistem	9.652.923	24,15	10.039.867	25,87	9.590.356	25,13
A10	Antihiperglikemici (lijekovi za liječenje dijabetesa)	7.728.808	19,33	8.023.031	20,67	8.522.879	22,33
R03	Lijekovi za liječenje opstruktivnih plućnih bolesti	3.508.634	8,77	3.514.772	9,05	3.684.021	9,65
N06	Psihoanalptici	2.692.725	6,73	2.558.295	6,59	2.544.816	6,67
C07	Blokatori beta-adrenergičkih receptora	2.669.224	6,67	2.698.930	6,95	2.176.027	5,70
	Pet vodećih grupa po II nivou ATC	26.252.315	65,68	26.834.895	69,15	26.518.099	69,49
	Ukupna vrijednost	39.966.226	100	38.802.895	100	38.160.637	100

Izvor: ZZO TK

Vodeći po finansijskoj potrošnji je lizinopril/HCTZ koji čini 7,5% ukupne finansijske potrošnje lijekova na teret zdravstvenog osiguranja u 2016.

što je u neku ruku pohvalno ali isto tako može biti nedostatak. Posredstvom interneta pacijent se stavlja u ulogu doktora i nerijetko dolazi u ordinaciju sa već uspostavljenom dijagnozom koju je sam sebi ustanovio i sa zahtjevom za



Grafikon 3. Procentualno učešće potrošnje odabranih lijekova u ukupnoj finansijskoj potrošnji lijekova na teret ZZO TK u 2016. godini

godini (grafikon 3).

Propisivačka praksa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Potrošnja lijekova na recept se realizuje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti koja bi po pravilu trebala da riješava najveći dio zdravstvenih problema i zdravstvenih potreba stanovništva, jer je to mjesto gdje dolazi do prvog kontakta građana sa zdravstvenim sistemom. Simbolično rečeno, primarna zdravstvena zaštita predstavlja vrata zdravstvenog sistema, a doktori porodične

određenim lijekom, koji mora biti obavezno sa esencijalne liste. S druge strane, trpe pritisak od strane menadžmenta koji pod strogom kontrolom fonda zdravstvenog osiguranja, ukazuje na stalno povećanje broja propisanih recepata. Nerijetkosedesidasudoktoriograničeni uasortimanu lijekova koje mogu propisati pacijentu bez njegovog finansijskog opterećenja. Zbog stalnih pritisaka oko ograničenja potrošnje propisanih recepata, pojedini doktori pribjegavaju samoprocjeni pacijenata u smislu njihove

selekcije na one koji mogu sebi priuštiti lijek i na one koji to ne mogu. Pored ovoga, doktori u primarnoj zdravstvenoj zaštiti suočavaju se sa

gužvama u ordinacijama i nedostatkom vremena koje trebaju posvetiti pacijentu. Nedostatak vremena je manje više evidentan i zbog sve većih administrativnih potreba koje prosječan zdravstveni radnik obavlja.

U primarnoj zdravstvenoj zaštiti Tuzlanskom kantonu, u prosjeku 6 timova porodične medicine opslužuje 10.000 osiguranih lica koji su opredjeljeni za tim porodične medicine. Svaki tim porodične medicine prosječno izvrši 6,5 usluga po jednom korisniku/osiguranom licu, odnosno 0,4 usluge po posjeti, godišnje. Odnos između prve i ponovne posjeta u djelatnosti porodične medicine iznosi 4,5 što nam govori da pacijent nakon prve posjete, ponovo posjeti doktora u prosjeku još 5 puta (Zavod za javno zdravstvo TK, 2016).

Populacija koja najviše posjećuje doktora porodične medicine su korisnici stariji od 65 godina, koji registruju u prosjeku 8 posjeta po korisniku. Posmatrajući broj propisanih recepata za ovu dobnu skupinu, od ukupno 19 recepata po jednom korisniku, 13 je propisanih recepata sa esencijalne liste. U odnosu broja propisanih recepata i ostvarenih posjeta, prosječno svaka posjeta doktoru porodične medicine rezultira najmanje jednim propisanim receptom s esencijalne liste (tabela 5).

Kada u obzir uzmemo sve podatke iz primarne zdravstvene zaštite u okviru koje se mogu propisivati lijekovi na recept sa esencijalne liste, nailazimo na neslaganja sa brojem realizovanih recepata po evidenciji Zavoda zdravstvenog osiguranja. Po pravilu broj propisanih recepata bi trebao da bude veći u odnosu na realizovani broj, ako ne i isti, što u praksi nije slučaj (tabela 6).

Skoro polovinu svih realizovanih recepata na teret zdravstvenog osiguranja (46%) čine lijekovi za kardiovaskularna oboljenja. U odnosu na predhodnu godinu registruju nešto manji broj realizovanih recepata, što međutim nije slučaj sa lijekovima koji djeluju na nervni sistem, kojih je nešto više (tabela 7).

Lijekovi za liječenje dijabetesa svrstavaju se među skuplje lijekove pa u skladu s tim nalaze se u vrhu ljestvice po finansijskoj potrošnji realizovanih recepata sa esencijalne liste. Slična stvar je i sa realizovanim receptima čiji broj je u protekle tri godine znatno porastao. U prilog tome govori činjenica da je dijabetes pored hipertenzije, jedno od vodećih oboljenja na području Tuzlanskog kantona (tabela 8).

Tabela 5. Pregled broja usluga i propisanih recepata u djelatnosti porodične medicine po korisniku i po realizovanoj posjeti u 2016. godini

Rbr.	Korisnici porodične medicine po dobnim skupinama	Usluge po korisniku	Propisani recepti po korisniku	Propisani recepti s esencijalne liste po korisniku	Posjete po korisniku	Propisani recepti po posjeti	Propisani recepti s esencijalne liste po posjeti
1	0-6 godina	0,7	0,8	0,3	0,9	0,9	0,4
2	7-14 godina	0,7	1,8	0,8	2,2	0,85	0,39
3	15-18 godina	1,1	2,4	1,1	2,9	0,83	0,38
4	19-45 godina	1	2,7	1,6	2,7	0,99	0,59
5	46-64 godina	2,3	11,6	8,1	7	1,66	1,16
6	65 i više godina	3	18,5	12,9	8,4	2,19	1,53
	UKUPNO	1,7	7,7	5,2	4,8	1,61	1,09

Izvor: Zavod za javno zdravstvo TK

Tabela 6. Broj propisanih i realizovanih recepata u periodu od 2014-2016. godine

Godina	Broj recepata		Razika
	propisanih	realizovanih	
2014	2.207.430	2.436.181	-228.751
2015	2.188.926	2.393.700	-204.774
2016	2.231.761	2.420.063	-188.302

Izvor: Zavod za javno zdravstvo TK

Tabela 7. Realizovani recepti na teret Zavoda zdravstvenog osiguranja na Tuzlanskom kantonu u periodu od 2014-2016. godine, razvrstani po I nivou ATC klasifikacije

I nivo ATC	Naziv grupe	REALIZOVANI RECEPTI					
		2014	%	2015	%	2016	%
A	Lijekovi koji djeluju na digestivni trakt i metabolizam	408.971	16,79	367.548	15,35	380.489	15,72
B	Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe	25.681	1,05	26.931	1,13	31.020	1,28
C	Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem	1.154.289	47,38	1.141.389	47,68	1.112.278	45,96
D	Lijekovi koji djeluju na kožu	20.477	0,84	19.896	0,83	20.958	0,87
G	Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sistem i spolni hormoni	42.765	1,76	48.471	2,02	60.028	2,48
H	Sistemski hormonalni lijekovi, izuzimajući spolne hormone	10.896	0,45	12.365	0,52	23.891	0,99
J	Lijekovi za liječenje sistemskih infekcija	195.269	8,02	210.182	8,78	189.349	7,82
L	Lijekovi za liječenje malignih oboljenja	1.211	0,05	1.250	0,05	1.725	0,07
M	Lijekovi za terapiju bolesti kostiju	112.335	4,61	115.139	4,81	118.455	4,89
N	Lijekovi koji djeluju na nervni sistem	303.954	12,48	308.436	12,89	326.304	13,48
R	Lijekovi koji djeluju na respiratorni sistem	146.833	6,03	128.673	5,38	134.700	5,57
S	Lijekovi koji djeluju na čula	13.500	0,55	13.420	0,56	20.862	0,86
V	Ostali nerazvrstani terapijski proizvodi		0		0	4	0
	UKUPNO	2.436.181	100	2.393.700	100	2.420.063	100

Izvor: ZZO TK

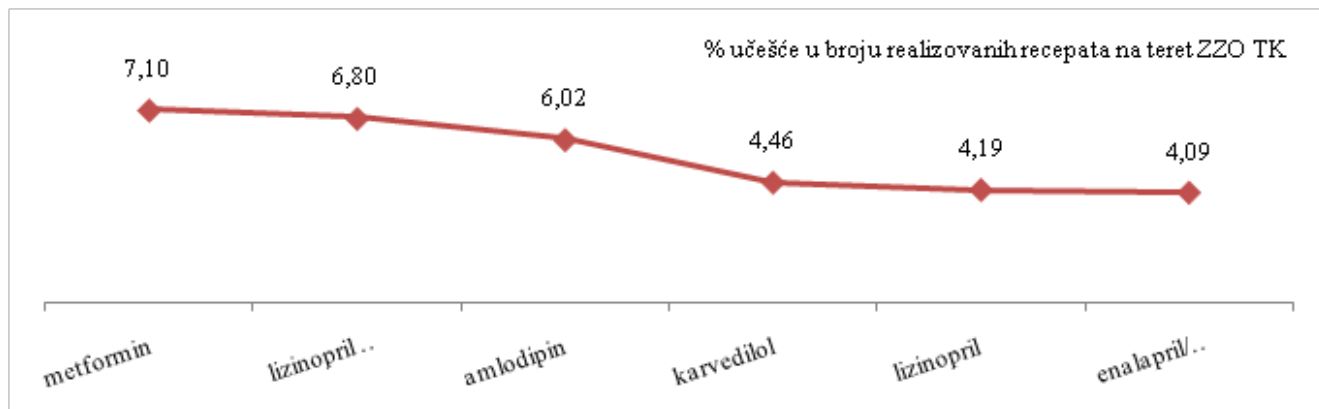
Tabela 8. Realizovani recepti na teret Zavoda zdravstvenog osiguranja na Tuzlanskom kantonu u periodu od 2014-2016. godine, razvrstani po II nivou ATC klasifikacije

II nivo ATC	Naziv	Broj realizovanih recepata					
		2014	%	2015	%	2016	%
C09	Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzijski sistem	596.496	24,48	602.611	25,17	587.956	24,3
A10	Lijekovi za liječenje dijabetesa	249.852	10,26	284.644	11,89	326.322	13,48
C07	Blokatori beta-adrenergičkih receptora	261.503	10,73	258.735	10,81	211.767	8,75
J01	Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija	190.814	7,83	205.698	8,59	185.304	7,66
C08	Blokatori kalijevih kanala	146.168	6	150.922	6,3	175.220	7,24
	Pet vodećih	1.444.833	59,31	1.502.610	62,77	1.486.569	61,43
	Ukupno	2.436.181	100	2.393.700	100	2.420.063	100

Izvor: ZZO TK

Među vodećim lijekovima po broju realizovanih recepata, četiri lijeka od pet vodećih pripadaju lijekovima za liječenje kardiovaskularnih oboljenja. Međutim, na prvom mjestu je metformin koji se koristi za liječenje dijabetesa (grafikon 4).

pacijentom, njegovo znanje u praksi se nedovoljno koristi. Zabrinjava činjenica da trend samoliječenja sve više raste. Kada kažemo samoliječenje mislimo na samoinicijativno



Grafikon 4. Procentualno učešće broja realizovanih recepata odabranih lijekova u ukupnoj realizaciji recepata na teret ZZO TK u 2016. godini

Preporuke

Analizom propisivačke prakse u primarnoj zdravstvenoj zaštiti kao i u specijalističko konsultativnoj zdravstvenoj zaštiti, mogu se tražiti uzroci povećanog propisivanja lijekova, a u skladu s tim moguće je planirati aktivnosti u smislu edukacije u cilju maksimalne racionalizacije u potrošnji lijekova uz očuvani kvalitet zdravstvene zaštite. Da bi racionalizirali potrošnju lijekova, prvo moramo znati koji su vodeći uzroci zbog kojih dolazi do njene sve veće potrošnje. Sa sigurnošću možemo tvrditi da oni predstavljaju odraz stanja i vremena u kojem živimo. Na propisivanje lijekova u primarnoj zdravstvenoj zaštiti bi mogao da utiče neravnotežan odnos doktora porodične medicine i doktora specijalista u bolničkim kapacitetima, jer preporuke specijalista predstavljaju obavezu za doktora porodične medicine koji bi trebao da promatra bolesnika u potpunosti, a ne samo kroz organ ili organski sistem kao specijalista. Takva praksa u konačnom rezultira polipragmazijom, koja predstavlja jedan od osnovnih problema savremenoj svjetskoj farmakoterapiji. Za rješavanje problema polipragmazije, potrebno je edukovati doktore i bolesnike. Edukacija javnosti i zdravstvenih radnika može doprinjeti poboljšanju propisivačke prakse na više načina. Iako veoma važnu ulogu u informisanju pacijenta ima farmaceut koji direktno stupa u kontakt s

uzimanje lijekova i liječenje simptoma bolesti, a ne navolju i spremnost svakog pacijenta da čuva i održava brigu za svoje zdravlje, da zna kome da se obrati u pravo vrijeme i na pravom mjestu. Pored toga, neadherencija može uzrokovati povećane troškove liječenja kao i potrebu za dodatnim uzimanjem skupljih lijekova. Na području Evropske unije godišnje umre 200.000 ljudi zbog neuzimanja propisane terapije ili zbog njenog nepravilnog uzimanja, a to godišnje košta 125 milijardi €, u što se ubraja liječenje komplikacija hroničnih oboljenja zbog neuzimanja lijekova. Otprilike 30-70% pacijenata koji pate od astme ne pridržavaju se uputa o liječenju, a samo 28% pacijenata oboljelih od dijabetesa imaju potpunu kontrolu nad svojom bolešću (Čulig, 2011). Adherencija u konačnom smanjuje ukupnu godišnju zdravstvenu potrošnju osoba s hroničnim vaskularnim oboljenjima, čije smanjenje se ostvaruje kroz smanjeni broj bolničkih dana, pa tako i troškova bolničkog liječenja. Efekti adherencije su izraženiji kod osoba starijih od 65 godina (Roebuck, 2011). Polipragmazija, samoliječenje, nedherencija su samo neki od uzroka čije korjene treba sasjeci baš u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Redovna analiza propisivačke prakse pokazala se efikasnom u smanjenju nepotrebnih lijekova a pozitivan efekat na ishod liječenja bi trebalo da ima optimizacija

farmakoterapije. Glavni regulator farmakoterapije u osnovnom smislu te riječi je doktor porodične medicine, ali veoma važnu ulogu u pravilnom okončanju zdravstvene usluge, tj. u pravilnoj upotrebi lijekova, trebao bi da ima klinički farmakolog, koji treba doktora porodične medicine u istoj mjeri koliko doktor njega. U obostranom interesu, ali i interesu pacijenta je da se što bolje iskoriste mogućnosti koju ta saradnja pruža (Vrhovac, 2002). Samo konsultacija doktora s kliničkim farmakologom dovodi do smanjenja polipragmazije i redukcije broja lijekova od 7,9 na 4,1/1000 slučajeva (Fialova, 2005).

Zaključak

Među najpropisivanijim skupinama lijekova na području Tuzlanskog kantona prema ATC klasifikaciji su lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem i digestivni trakt i metabolizam, što ukazuje da su vodeći zdravstveni problemi stanovništva Tuzlanskog kantona kardiovaskularne bolesti i endokrinoporemećaji. Iako ukupna potrošnja opada, raste potrošnja lijekova za maligna oboljenja i OBP. Potrošnja lijekova je u direktnoj vezi sa propisivačkom praksom i predstavlja bitan segment zdravstvene ekonomike, značajan pokazatelj zdravstvenog stanja stanovništva, te jedno od polazišta aktivnosti planiranja i programiranja zdravstvene zaštite. Potrošnja lijekova u vanbolničkoj zdravstvenoj zaštiti prati se kroz broj propisanih recepata, ukupnu vrijednost lijekova izraženu u konvertibilnim markama i udio vrijednosti lijekova čije finansiranje ide na teret Zavoda zdravstvenog osiguranja Tuzlanskog kantona. Ne treba dodatno isticati da se na takav način ne može adekvatno pratiti potrošnja lijekova, nego možemo samo konstatovati da li je došlo do kakvih promjena u povećanju broja realizovanih recepata, načina pakovanja, cijene lijekova i sl. U krajnjem ishodu sve se svodi na finansijsko opterećenje budžeta. Jedino mjerodavno praćenje potrošnje lijekova, pored finansijske potrošnje je ATC/DDD metodologija praćenja upotrebe lijekova,

koja primjenom jedinstvene klasifikacije i univerzalne statističke jedinice omogućava poređenje upotrebe lijekova sa svih aspekata. ATC/DDD metodologiju između ostalog, koriste razvijene države pri kreiranju nacionalnih politika lijekova u svrhu zaštite od nekontrolisanog rasta troškova. U BiH se ne primjenjuje pomenuta metodologija, pa tako nemamo podatke o stvarnoj potrošnji izražene jedinstvenom statističkom jedinicom te, u skladu s tim, nismo ni u mogućnosti da se poredimo sa drugim zemljama.

Literatura

1. Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine
2. Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske
3. Agencija za statistiku Bosne i Hercegovine
4. Agencija za statistiku Federacije Bosne i Hercegovine
5. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT)
6. Bevan Aneurin prema Gorjanski D., Reforma zdravstva, Priručnik za neznalice, političare i ministre, Fond Hipokrat - Zaklada Slagalica, Osijek, 2015, (1-105)
7. Čulig J., Ponašanje kroničnih bolesnika prema propisanoj terapiji, Zagreb 2011
8. Čulig J., Racionalna farmakoterapija, Medix, 2004, godina X, Broj 53, (126-128)
9. Federalni zavod zdravstvenog osiguranja i reosiguranja, Obračun sredstava u zdravstvu FBiH za 2014. godinu,
10. Fialová D et.al. AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. JAMA 2005;293:1348-58.
11. Fond zdravstvenog osiguranja Republike Srpske
12. Institut za javno zdravstvo Republike Srpske
13. Perić T., Uloga kliničkog farmaceuta u optimizaciji farmakoterapije u ordinaciji obiteljske medicine, 2016, Zagreb
14. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, Podrška reformi

zdravstvene zaštite u Bosni i Hercegovini 2004-2006, Strategija primarne zdravstvene zaštite, Banja Luka, 2008 (1-48)

15. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France

16. Roebuck, M., Christopher, et al. "Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending." Health affairs 30.1 (2011): 91-99.

17. Svjetska zdravstvena organizacija, ATC/DDD metodologija, dostupno na https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/

18. Vitezić D., Važnost smjernica i farmakoekonomike u liječenju arterijske hipertenzije, MEDIX, 2013, godina XiX, 246 broj, 104/105

19. Vrhovac B., Važnost kliničke farmakologije za obiteljskog liječnika u nas, Medicus 11.1_Farmakologija (2002): 7-11.

20. World Data Bank

21. Zakon o zdravstvenom osiguranju "Službene novine Federacije BiH broj 30/97, 07/02, 70/08 i 48/11

22. Zavod za javno zdravstvo Tuzlanskog kantona

23. Zavod zdravstvenog osiguranja Tuzlanskog kantona

Consumption of drugs in the Tuzla Canton for the period of 2014-2016
Maida Mulić, Tatjana Krdžalić
Institute for Public Health of Tuzla Canton,
Tuzlanskog odreda 6, 75 000 Tuzla, BiH

DRUG CONSUMPTION IN TUZLA CANTON FOR THE PERIOD OF 2014TH TO 2016TH

Maida Mulić, Tatjana Krdžalić

Zavod za javno zdravstvo Tuzlanskog kantona, Tuzlanskog odreda 6, 75 000 Tuzla, BiH

Introduction: The increasing consumption of drugs directly reflects the scope of the availability of health services, especially in countries that are faced with limited financial resources, such as Bosnia and Herzegovina. Although the consumption of drugs one of the main generators of health care spending, representing item that is easiest to control and rationalize. With a view to streamlining financial consumption of drugs, it is necessary to have an objective method that will provide a secure and relevant data on actual consumption at the country level.

Objective: The aim of this study is to provide information on general trends in drug consumption at the level of Tuzla Canton and point to the need for implementation of a uniform system of monitoring drug consumption at the national level, in order to obtain real insight into the consumption of drugs, in the direction of identifying the causes and consequences of irrational consumption of drugs .

Materials and Methods: On the basis of data on consumption of drugs borne by the Health Insurance Institute of Tuzla Canton, performed a retrospective analysis of the consumption of prescription drugs on the selected parameters in the period 2014-2016. years.

Results: For cardiovascular medicines is spent 37.0% of the total financial expenditure on drugs at the expense of health insurance, which account for 46.0% of total prescriptions. Only for treatment of hypertension consumed 25.1% and diabetes 22.3% of total costs for prescription drugs. The structure of drug consumption in Tuzla Canton is directly related to the major morbidity and comorbidity, due to cardiovascular diseases and diabetes the leading causes of morbidity in the Tuzla Canton.

Conclusion: In BiH, the consumption of drugs is not monitored at the level of a single methodology, although this is recommended by the World Health Organization. Analysis of drug usage could be an instrument of quality assurance monitoring their consumption according to certain standards, with a view to recommendations to change practices in order to improve the quality, safety and cost-effectiveness of prescribed medications.

Keywords: consumption of drugs, prescription drugs, ATC/DDD methodology

ULOGA OKSIDATIVNOG STRESA U FARMAKOLOŠKOM I TOKSIČNOM DJELOVANJU ANTIBIOTIKA I RAZVOJU ANTIMIKROBNE REZISTENCIJE

Aida Begić¹, Dario Mlinarić², Eldina Rizvić³, Ana Đurić⁴, Dušan Đukić⁵

¹Univerzitet u Tuzli, Farmaceutski fakultet, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

²Nahlamed d.o.o., Cerik BB, 76 000 Brčko, Bosna i Hercegovina

³Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju, student trećeg ciklusa studija, Vojvode Stepe 450, 11 000, Beograd, Srbija

⁴Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, Katedra za toksikologiju, student trećeg ciklusa studija, Vojvode Stepe 450, 11 000 Beograd, Srbija

⁵Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, student, Dr. Subotića 9, 11 000 Beograd, Srbija

Sažetak

Pojava novih mehanizama razvoja rezistencije i njihovo globalno širenje su učinili i tretman uobičajenih infektivnih bolesti produženim i manje efikasnim. Zanimljivo je da određene skupine antibiotika u osnovi farmakoloških i toksičnih efekata koje ostvaruju, kao i razvoja antimikrobne rezistencije imaju zajednički mehanizam djelovanja- nastanak oksidativnog stresa. Rad predstavlja osvrt na posljednje dostupne publikacije naučnih radova iz oblasti izučavanja mehanizama djelovanja antibiotika i razvoja antimikrobne rezistencije, te štetnih efekata slobodnih radikala i antioksidativne zaštite.

Baktericidni antibiotici (β -laktami, aminoglikozidi i kinoloni) promoviraju nastanak reaktivnih kisikovih vrsta koje učestvuju u ćelijskoj smrti. Antibiotici indukuju oksidativno oštećenje kritičnih ćelijskih komponenti (DNA, proteina i lipida) kao i aktivaciju antioksidativnog sistema zaštite. Treba uzeti u obzir da se inhibicija antibakterijske aktivnosti javlja usljed interakcije kinolona sa nutrijentima, vitaminima C i E koji eliminišu nastale reaktivne kisikove vrste, te vitaminom B12 koji takođe pokazuje antioksidativni potencijal i djeluje protektivno na DNA. Aminokiselina L-serin pak potencira djelovanje kinolona i predstavlja novu strategiju u eradikaciji bakterijskih infekcija.

Produžena antibiotska terapija može dovesti do neželjenih efekata kod pacijenata, budući da baktericidni antibiotici indukuju nastanak reaktivnih kisikovih vrsta i u ćelijama sisara. Primjena bioflavonoida kvercetina umanjuje oštećenje tkiva nastalo usljed oksidativnog stresa indukovano kinolonskim antibioticima.

Tretman niskim dozama antibiotika dovodi do porasta stope mutacija koje mogu rezultirati pojavom višestruke rezistencije na antibiotike. Niske koncentracije reaktivnih kisikovih vrsta uzrokuju rezistenciju. Stoga, treba naglasiti značaj dosljednosti sprovođenja propisanog tretmana antibioticima.

Ključne riječi: antibiotici, oksidativni stres, toksični efekti, rezistencija, vitamin B12, kvercetin

1. UVOD

Antimikrobna rezistencija predstavlja ozbiljnu prijetnju tretmanu sve većeg broja infekcija uzrokovanih dejstvom bakterija, parazita, virusa i gljivica. Pojava novih mehanizama razvoja rezistencije i njihovo globalno širenje su učinili i tretman uobičajenih infektivnih bolesti produženim i manje efikasnim. Pogrešna upotreba i prekomjerno propisivanje antibiotika doprinose ubrzanom razvoju rezistencije. Sve veća prisutnost bakterijskih vrsta koje pokazuju rezistenciju prema dostupnim antibiotskim terapijama zahtjeva rasvjetljavanje specifičnih genetičkih i biohemijskih odgovora koji učestvuju u lijekom posredovanom uništavanju bakterijskih ćelija, sa ciljem povećavanja efikasnosti dostupnih tretmana i razvoja novih antibakterijskih preparata. Višestruka rezistencija prema antibioticima zapravo je rezultat genetske adaptacije bakterijskih organizama (Arias i Murray, 2009).

Zanimljivo je da određene skupine antibiotika u osnovi farmakoloških i toksičnih efekata koje ostvaruju, kao i razvoja antimikrobne rezistencije imaju zajednički mehanizam djelovanja- nastanak oksidativnog stresa (engl. oxidative stress- OS). Rad predstavlja osvrt na posljednje dostupne publikacije naučnih radova iz oblasti izučavanja mehanizama djelovanja antibiotika i razvoja antimikrobne rezistencije, te štetnih efekata slobodnih radikala i antioksidativne zaštite.

2. OKSIDATIVNI STRES

2.1. Mehanizam farmakološkog djelovanja antibiotika

Poznavanje mehanizama djelovanja antibiotika na bakterijski metabolizam od izuzetnog je značaja za unapređivanje terapijskih metodologija. Novija istraživanja su potvrdila da baktericidni antibiotici uzrokuju promjene u metabolizmu koje promoviraju nastanak reaktivnih kisikovih vrsta (engl. reactive oxygen species- ROS), koje pak učestvuju u procesima koji vode ćelijskoj smrti, odnosno indukovani ROS doprinose baktericidnom efektu antibiotika (Dwyer i sar., 2009; Kottur i Nair, 2016). Vrste visoke reaktivnostisu zapravo oksidacioni agen-

si koji teže da spare nesparene elektrone u posljednjoj orbitali, i tako započinju lančane reakcije sa biomolekulama.

Tretman E.coli sa tri vrste baktericidnih antibiotika (β -laktami, aminoglikozidi i kinoloni) pokazao je sličan set metaboličkih promjena, koje uključuju i povišen redoks status. Ćelije tretirane antibiotikom pokazuju citotoksične promjene koje su znaci OS, uključujući povišen sadržaj malondialdehidnih adukta, karbonilaciju proteina, oksidaciju nukleotida i cijepanje veza DNA (Belenky i sar., 2015).

Sva tri antibiotika inicijalno indukuju sličan metabolički odgovor koji kasnije poprima određene specifičnosti, koje uključuju i oksidativno oštećenje kritičnih ćelijskih komponenti kao i aktivaciju antioksidativnog sistema zaštite (engl. antioxidative system- AOS). Nastali OS je u vezi sa homeostazom glutationa, endogenog antioksidansa koji djeluje kao redoks puffer sistem, odnosno održava oksidaciono stanje ćelijskih proteina (Belenky i sar., 2015). Promjene u statusu glutationa (odnos redukovane- GSH i oksidirane- GSSG forme) ukazuju na antioksidativni odgovor usljed antibioticima indukovano generisanja ROS i oštećenja proteina. Visok nivo GSH pruža zaštitu ćeliji (prokariotskoj i eukariotskoj) od dejstva baktericidnih antibiotika. Pražnjenje rezervi GSH na račun oksidacije u disulfidnu formu (GSSG) smatra se indikatorom OS, odnosno povišen GSSG/GSH odnos ukazuje na razinu OS (Begic i sar., 2017). Usljed tretmana antibioticima zabilježen je porast sinteze GSH zbog nastale potrebe za redukcijom GSSG-a tzv. „turnover“ i potrošnje GSH od strane enzima AOS (glutation peroksidaze- GPx i glutathion-S-transferaze) (Belenky et al., 2015). Navedeno je dokaz kompleksnih metaboličkih promjena indukovanih letalnim antibiotskim stresom na ćelije.

Potentne ROS koje mogu izazvati oštećenje ćelijskih biomolekula uključuju superoksid anion radikal (O_2^-), vodik peroksid (H_2O_2), hidroksil radikal ($\cdot OH$) i peroksil radikale ($ROO\cdot$). Visoko reaktivni $\cdot OH$ nastaje iz H_2O_2 u Fentonovoj reakciji u prisustvu gvožđa (Fe) ili drugih tranzicijskih metala (Begic et al., 2017).

Navedeni mehanizam predstavlja put kojim kinolonski antibiotici-moksifloksacin i levofloksacin dovode do oštećenja bioloških makromolekula, DNA, lipida i proteina. Moksifloksacin dovodi do porasta sadržaja H₂O₂, dok levofloksacin povećava nivo Fe (Ferrandiz i sar., 2015).

Hidroksil radikali usljed vremena polueliminacije od 10-9 sekunde djeluju toksičnima biomolekule na mjestu gdje se generišu, dok ROO[•] imaju duže vrijeme polueliminacije i difuzibilniji su, stoga mogu indukovati oštećenje ćelijskih komponenti i na mjestima udaljenim od mjesta nastanka radikala. Efekti antibiotika prate se kroz mjerenje biomarkera OS- proteinska karbonilacija (vodi ka disfunkciji proteina), malondialdehidni adukti i prisustvo 8-okso-gvanina u DNA ili RNA. Malondialdehid (MDA) kod eukariota nastaje iz polinezasićenih masnih kiselina u fosfolipidima u lančanoj reakciji koju iniciraju radikali. Iako bakterije ne sintetiziraju polinezasićene masne kiseline, dokazano je da MDA kod prokariotskih ćelija nastaje iz deoksiriboze u metaboličkom putu koji je iniciran Fentonovim oksidantima, a iz koje odvajaju atom vodika.

2.2. Inhibicija antibakterijske aktivnosti

Aktivno djelovanje fluorokinolonskih antibiotika uključuje interferenciju sa replikacijom i transkripcijom bakterijske DNA, uzrokujući povišen nivo OS i smrt bakterijske ćelije. Vitamin B12 (kobalamin - mikronutrijent koji je u ulozi koenzima neophodan za metabolizam folata i sintezu nukleotida) naprotiv djeluje protektivno na DNA (učestvuje u modularanju mehanizama popravke oštećene DNA) i pokazuje antioksidativni potencijal (odgovor na indukovani OS ogleda se u povećanju aktivnosti metionin sintaze koja je povezana sa sintezom glutaciona). Bakterijski sojevi, osjetljivi na ciprofloksacin i levofloksacin, ukoliko su prethodno tretirani vitaminom B12 pokazuju manje zone inhibicije bakterijskog rasta i veće vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije antibiotika (engl. Minimum Inhibitory Concentration-MIC) u

poređenju sa tretmanom isključivo ciprofloksacinom ili levofloksacinom, odnosno inhibirana je antibakterijska aktivnost (Masadeh i sar., 2015). Antibakterijska aktivnost ciprofloksacina je takode smanjena dejstvom dva važna prirodna antioksidansa, vitamina E i C, koji eliminišu ROS. Egzogeni antioksidans vitamin C ili endogeni glutation umanjuju antibakterijsku aktivnost ciprofloksacina usljed eliminacije O₂^{•-} i H₂O₂ (Masadeh i sar., 2015).

2.2.1. Noviteti u terapiji

Antimikrobna rezistencija predstavlja globalnu zdravstvenu prijetnju, stoga su noviteti u terapiji neophodni. Aminokiselina L-serin može učiniti ćelije E.coli osjetljivim na gentamicin. Osim toga, kombinacija L-serina i ofloksacina ili moksifloksacina povećava odnos NAD(+)/NADH (povećan odnos doprinosi generisanju O₂^{•-} povećavajući protok elektrona duž respiratornog lanca), dovodi do prekida u Fe-S klasterima (oslobađa se Fe i postaje dostupno za Fentonovu reakciju) i povećava produkciju ROS. L-serin potencira djelovanje ofloksacina i moksifloksacina na gram-negativne bakterije i predstavlja potencijalno novu strategiju u eradikaciji bakterijskih infekcija (Duan i sar., 2016).

2.3. Toksični efekti antibiotika

Produžena antibiotska terapija može dovesti do štetnih efekata kod pacijenata, uključujući ototoksičnost, nefrotoksičnost, i tendinopatiju. Mehanizmi koji dovode do navedenih efekata nisu još u potpunosti razjašnjeni. Baktericidni antibiotici (β-laktami, aminoglikozidi i kinoloni) ne samo da indukuju generisanje ROS u bakterijskim ćelijama, nego uzrokuju mitohondrijalnu disfunkciju i prekomjernu produkciju ROS i u ćelijama sisara. Reaktivne vrste uzrokuju oksidativno oštećenje DNA, proteina i membranskih lipida. Studija na miševima je pokazala da baktericidni antibiotici dovode do porasta markera OS u krvi, oksidativnog oštećenja tkiva, i povećane ekspresije gena uključenih u AOS (Kalghatgi i sar., 2013).

2.3.1. Prevencija toksičnosti

Kvercetin je antioksidans iz grupe flavonoida koji inhibira produkciju O₂-. Ciprofloksacin, koji se široko primjenjuje u kliničkoj praksi, uzrokuje oksidativno oštećenje bubrega. Nastanak OS usljed primjene ciprofloksacina potvrđen je povišenim sadržajem MDA, terminalnog produkta lipidne peroksidacije (LPO), smanjenom aktivnosti enzima AOS, superoksid dismutaze (SOD) i katalaze (CAT), koji O₂-prevode u H₂O₂ i dalje u H₂O, te sniženim sadržajem GSH. Studija na pacovima je pokazala da uporedna primjena sa kvercetinom dovodi do smanjenja sadržaja MDA, te porasta aktivnosti SOD i CAT, i povišenog sadržaja GSH, što ukazuje na antioksidativni potencijal i terapijski efekat kvercetina na povredu tkiva bubrega nastalu zbog razvoja OS uzrokovanog ciprofloksacinom (Elbe i sar., 2016).

2.4. Antimikrobna rezistencija

Povećana produkcija ROS može dovesti do nastanka mutiranih sojeva koji su osjetljivi na primjenjenu dozu antibiotika, ali rezistentni na dejstvo drugih antibiotika. Odnosno, npr. terapija ampicilinom može generisati mutirane vrste koje nisu rezistentne na ampicilin ali su rezistentne na neke druge antibiotike (Kohanski i sar., 2010). Rezistencija na antibiotike proizilazi iz mehanizama kao što je horizontalni transfer gena.

Baktericidni antibiotici (β -laktami, aminoglikozidi, kinoloni) mogu stimulisati bakterije na proizvodnju ROS, od kojih neke reaktivne vrste kao što je $\cdot\text{OH}$ mogu direktno izazvati oštećenje DNA i dovesti do akumulacije mutacija. Oksidativno oštećenje DNA može aktivirati SOS odgovor- obustavljanje ćelijskog ciklusa i indukciju popravke DNA i mutageneze. Tačnije tretman niskim dozama baktericidnih antibiotika dovodi do generisanja ROS i porasta stope mutacija, koje mogu rezultirati pojavom višestruke rezistencije na antibiotike. Zapravo niske koncentracije ROS potiču rezistenciju (Van Acker i Coenye, 2017). Mo-

guće kliničke okolnosti koje dovode do ekpozicije bakterija nižim dozama antibiotika od terapijskih, pri čemu je evidentan nepotpun tretman infekcije, uključuju nedosljednost u terapijskom režimu (propuštena doza), ireducirana ili limitirana dostupnost antibiotika određenim tkivima (npr. koštanom tkivu ili cerebrospinalnoj tečnosti) (Kohanski i sar., 2010).

Osjetljivost na pojedine antibiotike dovodi se u vezu sa nastankom OS. Kod sojeva bakterija *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*, osjetljivih na hloramfenikol i ciprofloksacin, zabilježen je porast O₂-, dok kod rezistentnih sojeva nije zabilježen (Albesa i sar., 2004). Ciprofloksacin se akumulira u ćelijama osjetljivih sojeva u većoj mjeri nego u ćelijama rezistentnih, te u skladu sa tim je i povećana produkcija O₂- i uzrokovan OS većeg stepena (Becerra i Albesa, 2002). Takođe, osjetljivi sojevi *Staphylococcus aureus*, za razliku od rezistentnih, pokazuju veću potrošnju kisika u prisustvu ciprofloksacina (Becerra i sar., 2004).

3. ZAKLJUČAK

Izmjene ćelijskog metaboličkog statusa imaju ulogu u moduliranju osjetljivosti na antibiotike. Dokazano je da osjetljivi sojevi mikroorganizama imaju povišen intracelularni sadržaj O₂-u odnosu na rezistentne, odnosno dokazana je uloga OS u razvoju rezistencije.

Prilikom propisivanja antibiotske terapije treba voditi računa o mogućim interakcijama sa nutrijentima, vitaminima C i E koji ostvarujući svoju antioksidativnu ulogu eliminišu ROS i umanjuju antibakterijsku aktivnost kinolonskih antibiotika. Takođe, ispitivanje moguće interakcije između vitamina B12 i fluorokinolona ima klinički značaj ako uzmemo u obzir da se suplementacija sa vitaminom B12 često preporučuje uz terapiju antibioticima. Navedeni je značajno sa aspekta široke primjene kinolonskih antibiotika zbog velike terapijske širine.

Naposljetku treba naglasiti značaj razvoja strategija kako bi se izbjeglo oksidativno oštećenje tkiva usljed terapije antibioticima,

odnosno ne smije se previditi dati mehanizam toksičnog djelovanja i toksični efekti antibiotika na ćelije sisara. S tim u vezi, neophodno je poboljšati sigurnost primjene antibiotika.

4. LITERATURA

Albesa I, Becerra MC, Battan PC et al (2004) Oxidative stress involved in the antibacterial action of different antibiotics. *Biochem Biophys Res Commun* 317:605-609.

Arias CA, Murray BE (2009) Antibiotic-Resistant Bugs in the 21st Century- A Clinical Super-Challenge. *N Engl J Med* 360:439-443.

Becerra MC, Albesa I (2002) Oxidative stress induced by ciprofloxacin in *Staphylococcus aureus*. *Biochem Biophys Res Commun* 297(4):1003-1007.

Becerra MC, Sarmiento M, Paez PL et al (2004) Light effect and reactive oxygen species in the action of ciprofloxacin on *Staphylococcus aureus*. *J Photochem Photobiol B: Biol* 76(1-3):13-18.

Begic A, Djuric A, Gobeljic B et al (2017) The Simple Isocratic HPLC-UV Method for the Simultaneous Determination of Reduced and Oxidized Glutathione in Animal Tissue. *Acta Chrom* 29(1) doi:10.1556/1326.2017.

Begic A, Djuric A, Ninkovic M et al. (2017) Disulfiram moderately restores impaired hepatic redox status of rats subchronically exposed to cadmium. *J Enz Inh Med Chem* 32(1):478-489.

Belenky P, Ye JD, Porter CBM et al (2015) Bactericidal Antibiotics Induce Toxic Metabolic Perturbations that Lead to Cellular Damage. *Cell Rep* 13(5):968-80.

Duan X, Huang X, Wang X et al (2016) l-Serine potentiates fluoroquinolone activity against *Escherichia coli* by enhancing endogenous reactive oxygen species production. *J Antimicrob Chemother* 71(8):2192-9.

Dwyer DJ, Kohanski MA, Collins JJ (2009) Role of reactive oxygen species in antibiotic action and resistance. *Curr Opin Microbiol* 12(5):482-489.

Elbe H, Dogan Z, Taslidere E et al (2016) Beneficial effects of quercetin on renal injury and oxidative stress caused by ciprofloxacin in rats: A histological and biochemical study. *Hum Exp Toxicol* 35(3):276-81.

Ferrandiz MJ, Martin-Galiano AJ, Aranz C et al (2015) Reactive Oxygen Species Contribute to the Bactericidal Effects of the Fluoroquinolone Moxifloxacin in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 60(1):409-17.

Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC et al (2013) Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci Transl Med* 5(192):192ra85.

Kohanski MA, DePristo MA, Collins JJ (2010) Sublethal Antibiotic Treatment Leads to Multidrug Resistance via Radical-Induced Mutagenesis. *Mol Cell* 37(3):311-20.

Kottur J, Nair DT (2016) reactive Oxygen Species Play an Important Role in the Bactericidal Activity of Quinolone Antibiotics. *Angew Chem Int Ed Engl* 55(7):2397-400.

Masadeh MM, Alzoubi KH, Al-azzam SI (2015) Fluoroquinolones-induced Antibacterial Activity Attenuation by Pretreatment with Vitamin B12. *Int J Pharmacol* 11(1):67-71.

Van Acker H, Coenye T (2017) The Role of Reactive Oxygen Species in Antibiotic-Mediated Killing of Bacteria. *Trends in Microbiology* <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.12.008>

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN PHARMACOLOGICAL ACTIVITY AND TOXIC EFFECTS OF ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Aida Begić¹, Dario Mlinarić², Eldina Rizvić³, Ana Djurić⁴, Dusan Djukić⁵

¹University of Tuzla, Faculty of Pharmacy, Univerzitetska 8, 75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

²Nahlamed d.o.o., Cerik BB, 76 000 Brčko, Bosnia and Herzegovina

³University of Belgrade, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ph.D student, Vojvode Stepe 450, 11 000 Belgrade, Serbia

⁴University of Belgrade, Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology, Ph.D student, Vojvode Stepe 450, 11 000 Belgrade, Serbia

⁵University of Belgrade, Faculty of Medicine, student, Dr. Subotica 9, 11 000 Belgrade, Serbia

Abstract

Emerging mechanisms of antimicrobial resistance lead to prolonged and less effective treatment of common infectious diseases, which then potentially become life-threatening. Interestingly, certain classes of antibiotics have a common mechanism through which they accomplish their pharmacological activity and toxic effects, and also through which antimicrobial resistance occurs, and that is oxidative stress development. This is a review of the latest publications of scientific research in the domain of mechanisms of action of antibiotics and antimicrobial resistance, and harmful effects of free radicals i.e. reactive species and antioxidative system.

Bactericidal antibiotics (beta-lactams, aminoglycosides, quinolones) promote the formation of reactive oxygen species, which play a role in cell death. Antibiotics induce oxidative damage of critical cellular components (DNA, proteins and lipids) as well as the activation of antioxidative system. It should be taken into consideration that inhibition of antibacterial activity occurs due to interaction of quinolones with nutrients, vitamins C and E which eliminate generated reactive oxygen species, and vitamin B12 which demonstrates DNA protective and antioxidant properties. On the other hand, L-serine is an amino acid which potentiates quinolone activity and represents new strategy in eradication of bacterial infections.

Prolonged antibiotic treatment can lead to detrimental effects in patients, as bactericidal antibiotics also induce generation of reactive oxygen species in mammalian cells. Bioflavonoid quercetin displays antioxidant potential on renal injury caused by quinolones activity.

Treatment with lower dose of antibiotic leads to mutagenesis, which can result with multi-drug resistant bacterial strains. Low concentrations of reactive oxygen species induce resistance. Therefore, consistency is crucial for an effective antibiotic treatment.

Keywords: antibiotics, oxidative stress, toxic effects, antimicrobial resistance, vitamin B12, quercetin

1. INTRODUCTION

Antimicrobial resistance represents a serious threat to global public health as it decreases the efficacy of treatments for infections caused by bacteria, parasites, viruses and fungi. Emerging mechanisms of antimicrobial resistance lead to prolonged and less effective treatment of common infectious diseases, which then potentially become life-threatening. Antimicrobial resistance is accelerated and spread by the misuse and overuse of antibiotics. Bacterial strains exhibiting resistance to current antibiotic therapies are alarmingly spread, which calls for elucidation of specific genetic and biochemical responses underlying drug-mediated cell killing, so as to increase the efficacy of available treatments and develop new antibacterials. Multi-drug resistance is a result of genetic adaptation of bacteria (Arias and Murray, 2009).

Interestingly, certain antibiotic types have a common mechanism through which they accomplish their pharmacological activity and toxic effects, and also through which antimicrobial resistance occurs, and that is oxidative stress (OS) development. This is a review of the latest publications of scientific research in the domain of mechanisms of action of antibiotics and antimicrobial resistance, and harmful effects of free radicals i.e. reactive species and antioxidative system.

2. OXIDATIVE STRESS

2.1. Mechanism of antibiotic pharmacological activity

Understanding how antibiotics impact bacterial metabolism could lead to enhanced therapeutic methodologies. Recent studies revealed that bactericidal antibiotics induce changes in metabolism that promote the formation of reactive oxygen species (ROS), which play a role in cell death i.e. generated ROS contribute to antibiotic bactericidal action (Dwyer et al., 2009; Kottur and Nair, 2016). Reactive oxygen species are chemically reactive species containing oxygen, with an atom not having an octet of electrons. The tendency to create an octet of electrons causes the initiation of a radical chain reactions with

biomolecules.

The treatment of *E. coli* with three different classes of bactericidal antibiotics (beta-lactams, aminoglycosides, quinolones) induced a similar set of metabolic changes including an elevated redox state. Antibiotic-treated cells exhibited cytotoxic changes indicative of OS, including higher levels of protein carbonylation, malondialdehyde adducts, nucleotide oxidation, and double-strand DNA breaks (Belenky et al., 2015). Initial similar metabolic changes diverge into more distinct profiles at later timepoints, including oxidative damage to critical cellular components as well as the activation of antioxidative system (AOS). Bactericidal antibiotic treatments altered metabolism of glutathione, endogenous antioxidant acting as a redox buffer (Belenky et al., 2015). Changes of glutathione status (ratio of reduced- GSH and oxidized-GSSG form) indicate the engagement of AOS due to antibiotic-induced ROS generation and protein damage. Reduced glutathione pool provides protection from antibiotic-induced oxidative damage to cells (prokaryotic and eukaryotic). Depletion of GSH, due to its oxidation into disulfide, is considered indicative of OS i.e. elevated GSSG/GSH ratio is a marker of ongoing OS (Begic et al., 2017). Increased GSH biosynthesis compensates for ongoing turnover and consumption by antioxidant activities (glutathione peroxidase- GPx and glutathione-S-transferase- GST) (Belenky et al., 2015). These data provide evidence of complex metabolic changes induced by lethal antibiotic stress.

Potent ROS that can damage cellular components include superoxide (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radicals ($\cdot OH$) and peroxy radicals ($ROO\cdot$). Highly reactive $\cdot OH$ are generated from H_2O_2 iron-dependent Fenton chemistry (Begic et al., 2017). This is the mechanism through which moxifloxacin and levofloxacin (quinolone) lead to oxidative damage of DNA, lipids and proteins. Moxifloxacin increases H_2O_2 content, whilst levofloxacin increases Fe (Ferrandiz et al., 2015).

Hydroxyl radicals damage biomolecules at the site of their origin due to a short biological

half-life (10⁻⁹sec), whilst ROO₂ induced damage of cellular components even at the remote sites due to a longer biological half-life and diffusibility. The effects of antibiotics are monitored through determination of OS biomarkers- protein carbonylation (leading to protein dysfunction), malondialdehyde adducts and 8-oxo-guanine present in DNA or RNA. Malondialdehyde generates from polyunsaturated fatty acids undergoing a radical chain reaction (eukaryota). Though bacterial cells do not have the ability to synthesize polyunsaturated fatty acids, it is considered that MDA generates from deoxyribose by abstracting hydrogen atom within metabolic pathway induced by Fenton oxidants in prokaryota (Belenky et al., 2015).

2.2. Inhibition of antibacterial activity

Fluoroquinolones antibiotic action involves interfering with bacterial DNA replication and transcription leading to increased OS and bacterial cell death. Vitamin B12 (cobalamin- the role of coenzyme in folate metabolism and nucleotide synthesis), on the other hand, demonstrates DNA protective and antioxidant properties. Bacterial strains, sensitive to both ciprofloxacin and levofloxacin, when pretreated with vitamin B12 show significantly smaller zones of inhibition and larger Minimum Inhibitory Concentration (MIC) compared to ciprofloxacin and levofloxacin alone i.e. inhibited antibacterial activity (Masadeh et al., 2015). Antibacterial activity of ciprofloxacin is also reduced by the antioxidative effect of vitamin E and C, which neutralize ROS. Both exogenous antioxidant vitamin C and endogenous antioxidant glutathione reduce antibacterial activity of ciprofloxacin through elimination of generated O₂⁻ and H₂O₂ (Masadeh et al., 2015).

2.2.1. Novel approaches

Since antimicrobial resistance represents a treat to a global public health, novel therapeutic approaches are urgently needed. Amino acid

L-serine can sensitize E.coli cells to gentamicin. Furthermore, the combination of serine with ofloxacin or moxifloxacin increases the NAD(+)/NADH ratio, disrupts the Fe-S clusters and increases the production of ROS. L-serine can potentiate the action of ofloxacin or moxifloxacin against Gram-negative bacteria and could constitute a new strategy for the eradication of bacterial infections (Duan et al., 2016).

2.3. Toxic effects of antibiotics

Prolonged antibiotic treatment can lead to adverse effects in patients, including ototoxicity, nephrotoxicity and tendinopathy. The mechanisms underlying the effects of antibiotics in mammalian systems remain unclear. Bactericidal antibiotics (beta-lactams, aminoglycosides, quinolones) not only promote ROS generation in bacterial cells, but also lead to mitochondrial dysfunction and overproduction of ROS in mammalian cells. Reactive species cause oxidative damage of DNA, proteins and lipids. The study conducted on mice revealed that antibiotics exhibited elevation of OS markers in the blood, oxidative tissue damage and up-regulated expression of key genes involved in antioxidant defense mechanisms (Kalghatgi et al., 2013).

2.3.1. Prevention of toxicity

Quercetin is an antioxidant of flavonoid group which inhibits the production of O₂⁻. Ciprofloxacin, a broad-spectrum quinolone antibiotic commonly used in clinical practice, causes oxidative renal injury. Oxidative stress induced by ciprofloxacin was confirmed with increased MDA content (terminal product of lipid peroxidation- LPO), decreased activities of AOS- superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT), which neutralize generated O₂⁻ and H₂O₂ to H₂O, and decreased GSH. The study conducted on rats revealed that quercetin lowers MDA levels, increases activities of SOD and CAT, and GSH levels, which overall indicates antioxidative potential and therapeutic effects on renal injury and OS caused by ciprofloxacin (Elbe et al., 2016).

2.4. Antimicrobial resistance

Overproduction of ROS can lead to mutant strains that are sensitive to the applied antibiotic but resistant to other antibiotics i.e. treatment with ampicillin can generate mutant strains sensitive to ampicillin but resistant to other antibiotics (Kohanski et al., 2010). Resistant mutants naturally occur through horizontal gene transfer.

Bactericidal antibiotics (beta-lactams, aminoglycosides, quinolones) can lead to overproduction of ROS, such as $\cdot\text{OH}$, which can directly cause DNA damage and induce mutagenesis. Oxidative damage of DNA can activate SOS response- interrupt the cell cycle and induce DNA repair and mutagenesis. In fact, low ROS concentrations induce protective responses and resistance (Van Acker and Coenye, 2017). Possible clinical circumstances leading to exposure to a lower dose of antibiotic than therapeutic include inconsistency within therapy (missed pill), and reduced or limited availability to aimed target tissue (bone tissue or cerebrospinal liquid) (Kohanski et al., 2010).

Sensitivity of bacterial strains to certain antibiotics is in a relation with OS development. Bacterial strains of *Staphylococcus aureus* and *E. coli*, sensitive to chloramphenicol and ciprofloxacin, exhibit increase of O_2^- , what is not the case with resistant strains (Albesa et al., 2004). Ciprofloxacin accumulates to a greater extent within the cells of sensitive bacterial strains compared to resistant. Accordingly, O_2^- content and the level of induced OS is higher within sensitive bacterial strains (Becerra and Albesa, 2002). Furthermore, sensitive bacterial strains of *Staphylococcus aureus* demonstrate greater consumption of oxygen in the presence of ciprofloxacin, compared to resistant (Becerra et al., 2004).

3. CONCLUSION

Changes of cellular metabolic status are engaged in modulation of the sensitivity to antibiotics. Sensitive bacterial strains exhibit increase of O_2^- -compared to resistant i.e. OS is involved in antimicrobial resistance.

When prescribing antibiotic treatment,

possible interactions of antibiotics with nutrients should be taken into consideration, such as with vitamin C and E which accomplish their antioxidant role, and through ROS elimination actually reduce antibacterial activity of quinolones.

Furthermore, possible interaction of clinical significance, between vitamin B12 and fluoroquinolones, should also be considered because supplementation with B12 is often recommended along with antibiotic treatment.

Finally, the importance of developing new strategies in avoiding oxidative tissue damage of mammalian cells induced by antibiotic treatment should be emphasized. The safety of antibiotic treatment should be further investigated.

4. REFERENCES

Albesa I, Becerra MC, Battan PC et al (2004) Oxidative stress involved in the antibacterial action of different antibiotics. *Biochem Biophys Res Commun* 317:605-609.

Arias CA, Murray BE (2009) Antibiotic-Resistant Bugs in the 21st Century- A Clinical Super-Challenge. *N Engl J Med* 360:439-443.

Becerra MC, Albesa i (2002) Oxidative stress induced by ciprofloxacin in *Staphylococcus aureus*. *Biochem Biophys Res Commun* 297(4):1003-1007.

Becerra MC, Sarmiento M, Paez PL et al (2004) Light effect and reactive oxygen species in the action of ciprofloxacin on *Staphylococcus aureus*. *J Photochem Photobiol B: Biol* 76(1-3): 13-18.

Begic A, Djuric A, Gobeljic B et al (2017) The Simple Isocratic HPLC-UV Method for the Simultaneous Determination of Reduced and Oxidized Glutathione in Animal Tissue. *Acta Chrom* 29(1) doi:10.1556/1326.2017.

Begic A, Djuric A, Ninkovic M et al. (2017) Disulfiram moderately restores impaired hepatic redox status of rats subchronically exposed to cadmium. *J Enz Inh Med Chem* 32(1):478-489.

Belenky P, Ye JD, Porter CBM et al (2015) Bactericidal Antibiotics Induce Toxic Metabolic Perturbations that Lead to Cellular Damage. *Cell Rep* 13(5):968-80.

Duan X, Huang X, Wang X et al (2016) L-Serine potentiates fluoroquinolone activity against *Escherichia coli* by enhancing endogenous reactive oxygen species production. *J Antimicrob Chemother* 71(8):2192-9.

Dwyer DJ, Kohanski MA, Collins JJ (2009) Role of reactive oxygen species in antibiotic action and resistance. *Curr Opin Microbiol* 12(5): 482-489.

Elbe H, Dogan Z, Taslidere E et al (2016) Beneficial effects of quercetin on renal injury and oxidative stress caused by ciprofloxacin in rats: A histological and biochemical study. *Hum Exp Toxicol* 35(3):276-81.

Ferrandiz MJ, Martin-Galiano AJ, Aranz C et al (2015) Reactive Oxygen Species Contribute to the Bactericidal Effects of the Fluoroquinolone Moxifloxacin in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 60(1):409-17.

Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC et al (2013) Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci Transl Med* 5(192):192ra85.

Kohanski MA, DePristo MA, Collins JJ (2010) Sublethal Antibiotic Treatment Leads to Multidrug Resistance via Radical-Induced Mutagenesis. *Mol Cell* 37(3):311-20.

Kottur J, Nair DT (2016) reactive Oxygen Species Play an Important Role in the Bactericidal Activity of Quinolone Antibiotics. *Angew Chem Int Ed Engl* 55(7):2397-400.

Masadeh MM, Alzoubi KH, Al-azzam SI (2015) Fluoroquinolones-induced Antibacterial Activity Attenuation by Pretreatment with Vitamin B12. *Int J Pharmacol* 11(1):67-71.

Van Acker H, Coenye T (2017) The Role of Reactive Oxygen Species in Antibiotic-Mediated Killing of Bacteria. *Trends in Microbiology* <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.12.008>

POTROŠNJA ANTIBIOTIKA NA PODRUČJU TK I MJERE SUZBIJANJA REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE

Halida Mahmutbegović¹, Sedina Bosankić²

¹PZU „Ibn Sina“, Ismeta Mujezinovića 29, 75000 Tuzla;

e-mail: halida_mahmutbegovic@hotmail.com

²JZU „Dom zdravlja“ Živinice, ul. Alije Izetbegovića, br.17, 75270 Živinice

SAŽETAK

UVOD

Uvođenje antimikrobnih lijekova u terapiju, a posebno antibiotika, predstavlja jedno od najznačajnijih dostignuća medicine. Međutim, prekomjerna i neodgovarajuća primjena antibiotika dovela je do povećanja prevalencije multirezistentnih patogenih mikroorganizama. Razvoj rezistencije bakterija prema antibiotiku skoro uvijek je proporcionalan frekvenciji primjene tog antibiotika.

CILJ RADA

Praćenje trenda potrošnje antimikrobnih lijekova na području Tuzlanskog kantona i uvođenje mjera za prevenciju i kontrolu rezistencije bakterija.

MATERIJAL I METODE

Podaci dobiveni iz baze ZZO TK statistički su obrađeni uz pomoć odgovarajućeg računarskog programa a rezultati su prikazani grafički. Uzorak obuhvata pet grupa antimikrobnih lijekova sa esencijalne liste lijekova TK koji su propisivani u 2011., 2013., i 2015. godini.

REZULTATI

Postoji razlika u zastupljenosti propisivanja pojedinih grupa antimikrobnih lijekova. Najviše realizovanih antimikrobnih lijekova spada u grupu beta-laktamskih antibiotika a od toga najviše penicilina, dva puta više nego ostalih antimikrobnih lijekova zajedno. U sve tri ispitivane godine tri najpropisivanja antibiotika su antibiotici širokog spektra: ciprofloksacin, amoksicilin-klavulanska kiselina i amoksicilin. Praćenjem vremenskih trendova uočava se da statistički nema značajnog odstupanja u ukupnoj potrošnji antimikrobnih lijekova. Na osnovu ovakve potrošnje očekuje se porast mikrobiološke rezistencije što zahtijeva kontrolisanu primjenu, odnosno strateški pristup primjene antibiotika.

ZAKLJUČCI I PREPORUKE

Za rješavanje problema nekontrolisane i neracionalne upotrebe antibiotika moraju se uključiti strukture zdravstvenog sistema na svim nivoima: SZO, EU, nadležne zdravstvene institucije (ZZO, ZJZ, ministarstvo zdravstva), ljekari, farmaceuti, ostali zdravstveni profesionalci i pacijenti. Stručnjaci pomenutih institucija će razrađujući akcioni plan objavljen od strane SZO i preporuke od EU usvajati akcione planove kontrolisane i racionalne upotrebe antibiotika na lokalnom nivou (izrada vodiča i smjernica racionalnog propisivanja i nadzor primjene propisanih mjera). Zdravstveni profesionalci su obavezni da primjenjuju metode medicine zasnovane na dokazima i dobre kliničke prakse što postižu redovnim edukacijama, i da informišu i educiraju pacijente kako bi isti imali odgovornu ulogu u provođenju sopstvene zdravstvene zaštite.

Ključne riječi: antibiotici, potrošnja lijekova, antimikrobna rezistencija.

UVOD

Antibiotici su farmakološki agensi koji mogu uništiti bakterije, zaustaviti njihov rast i razmnožavanje. Otkriće antibiotika 1928. godine je revolucionarni događaj koji je do sada spasio milione života a savremena medicina se danas ne može zamisliti bez ovih lijekova. Međutim, prekomjerna i neodgovarajuća primjena antibiotika dovela je do pojave rezistencije bakterija.

Rezistencija je neizbježna u svakodnevnoj primjeni i evoluciji ovih lijekova. Veća primjena antibiotika povećava opasnost od razvoja otpornosti bakterija pa tako danas postoje bakterije otporne na većinu poznatih antibiotika. Ovo je u prošlosti predstavljalo motivaciju za razvoj novih antibiotika, ali u novije vrijeme razvoj novih antibiotika je u stalnom padu.

U Americi je u periodu od 1983. do 2010. godine, prema izveštaju Agencije za hranu i lijekove, broj novih usvojenih antibiotika bio četiri na godišnjem nivou, a danas je to samo jedan antibiotik godišnje. U međuvremenu, broj rezistentnih bakterija nastavio je da raste vrtoglavom brzinom. Pojava bakterija otpornih na mnoge antibiotike (kao što su višestruko rezistentna *Mycobacterium tuberculosis*, gram-negativne bakterije koje proizvode beta-laktamazu i carbapenemase i meticilin otporni *Staphylococcus aureus*) nameće nove zahtjeve za djelotvornije antibiotike, koji su u pravilu skuplji, a koje mnoge zemlje, uključujući i našu, teško mogu obezbijediti za potrebe liječenja stanovništva (Komisija za kontrolu rezistencije na antibiotike Kantona Sarajevo, 2012).

Postoji više mehanizama pomoću kojih mikroorganizmi ispoljavaju rezistenciju prema antibioticima i drugim antibakterijskim lijekovima. Među tim mehanizmima najvažniji su: produkcija enzima koji razaraju lijekove, promjena permeabilnosti mikroorganizma, promjena u strukturi mjesta vezanja lijeka, promjena metaboličkih puteva gdje mikroorganizmi koriste alternativni metabolički put, razvoj alternativnog enzima od strane bakterija itd. (Varagić, Milošević, 2012).

MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

Vrsta istraživanja je retrospektivna analiza potrošnje antimikrobnih lijekova. Uzorak za istraživanje su antimikrobni lijekovi razvrstani u 5 grupa: tetraciklini, penicilini i ostali beta-laktamski antibiotici, kombinacija sulfonamida i trimetoprima, makrolidi i linkozamidi, kinoloni i ostali antimikrobici sa esencijalne liste. Rezultati su izraženi brojem definisane dnevne doze (DDD)/1000 stanovnika/dan. Definisana dnevna doza predstavljaju odgovorno utvrđenu količinu lijeka koja se najčešće koristi za najčešće indikacije. To je prosječna dnevna doza održavanja terapije, za lijek propisan odrasloj osobi za posmatranu indikaciju.

Istraživanje se vršilo na teritoriji Tuzlanskog kantona od 01.01.2017. godine do 01.03.2017. godine na osnovu prikupljenih podataka o potrošnji antimikrobnih lijekova u 2011., 2013. i 2015. godini. Podaci su dobiveni iz baze Zavoda zdravstvenog osiguranja Tuzlanskog kantona (ZZO TK) i statistički obrađeni uz pomoć odgovarajućeg računarskog programa a rezultati prikazani grafički.

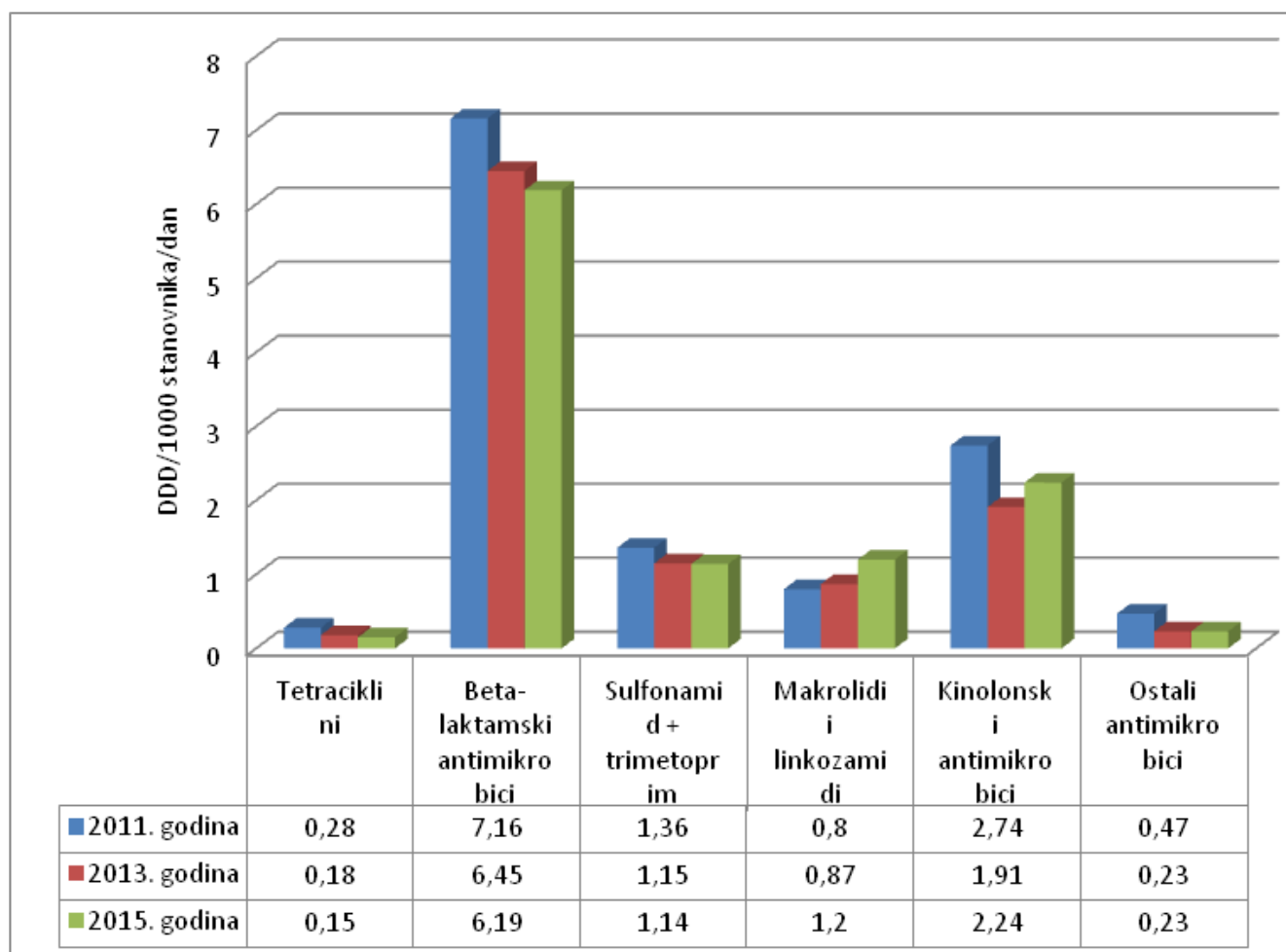
REZULTATI I RASPRAVA ISTRAŽIVANJA

Najviše realizovanih antimikrobnih lijekova od 2011. do 2015. godine na području TK spada u grupu beta-laktamskih antibiotika a od toga najviše penicilina, dva puta više nego ostalih antimikrobnih lijekova zajedno. Tri najpropisivanja antibiotika su ciprofloksacin, amoksicilin-klavulanska kiselina i amoksicilin u svetri ispitivane godine. Razlog češćeg propisivanja spomenutih lijekova je njihov širok spektar djelovanja, s obzirom na činjenicu da se na istraživanom području rijetko primjenjuje antibiogram.

U 2011. godini realizovano je 259775 recepta lijekova za liječenje bakterijskih infekcija što je novčano iznosilo 2906887 konvertibilnih maraka (KM). U 2013. godini realizovana su 204653 recepta (2178282 KM) a u 2015. godini 206805 recepta lijekova za

liječenje bakterijskih infekcija (2101224 KM). Praćenjem vremenskih trendova ukupne

Međutim, preko 90 % antibiotika se potroši izvanbolnički na blaže oblike oboljenja pa razvoj



Grafikon 1.: Grafički prikaz DDD/1000/dan antimikrobnih lijekova za 2011., 2013. i 2015. godinu za područje TK.

potrošnje antimikrobnih lijekova uočava se da statistički nema značajnog odstupanja u njihovoj ukupnoj potrošnji.

Ovi rezultati su u skladu sa svjetskim trendom potrošnje antibiotika, te su penicilini najčešće korišteni antibiotici. Za vrijeme proteklih 50 godina čovječanstvo je potrošilo nekoliko hiljada tona penicilina. U mnogim zemljama je značajan procenat populacije postao preosjetljiv prema penicilinima. Nema sumnje da je senzibilizacija nastala onda kada je penicilin korišten bez prave indikacije (Varagić, Milošević, 2012).

Studije u Sjedinjenim Američkim Državama pokazuju da je skoro 50 % potrošenih antimikrobnih lijekova u bolnicama nepotrebno ili neodgovarajuće (Dellit, et al. 2007).

rezistencije nije vidljiv sve dok neka od bakterija ne dospije u primarno sterilne prostore ljudskog tijela i ne izazove infekciju. To se najlakše dešava

tokom invazivnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka pa je problem infekcija izazvanih višestruko otpornim bakterijama najočitiji u bolničkoj sredini.

Na Evropskom nivou rezistencija na antibiotike se prati preko projekta European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Rezultati antimikrobne rezistencije u Republici Hrvatskoj pokazuju da je 38% izoliranih sojeva *Streptococcus pneumoniae* rezistentno na makrolide, dok se rezistencija na penicilin kreće oko 24 %, rezistencija beta-hemolitičkog streptokoka oko 10 %, dok je rezistencija *Escherichiae coli* na amoksicilin 49 %,

sulfametoksazol-trimetoprim 24 % i ciprofloksacin 13 % (Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2011). Bakterije ne poznaju državne granice i uz neprestanu razmjenu ljudi i robe ovo postaje globalni problem.

Program za kontrolu rezistencije bakterija temelji se na saradnji stručnjaka iz ove oblasti na nacionalnom nivou koristeći globalni akcioni plan za antimikrobnu rezistenciju objavljen od strane Svjetske Zdravstvene Organizacije, preporuke od Evropske Unije (EU), informacije objavljene u stručnim časopisima i druge relevantne dokumente.

U zemljama EU svake godine umre 25000 pacijenata od infekcija uzrokovanih multirezistentnim bakterijama. Zbog toga je jedan od zahtjeva EU praćenje rezistencije bakterijana antibiotike. Od 2012. godine u Kliničkom Centru Univerziteta u Sarajevu uveden je softver za obradu baze podataka i omogućena izrada mapa rezistencije po prihvaćenoj Europskoj metodologiji. Rezultati ovakvog praćenja bi omogućili uočavanje kretanja rezistencije, korelaciju između potrošnje antibiotika i nivoa rezistencije bakterija na antibiotike, pisanje smjernica i preporuka za upotrebu antibiotika, čime bi se smanjila postojeća i usporio razvoj nove rezistencije, praćenje efekta svih primijenjenih intervencija i razmjena podataka sa drugim zemljama Evrope i svijeta.

U narednom periodu potrebno je usaglasiti metodologiju praćenja rezistencije u svim mikrobiološkim laboratorijama na području Bosne i Hercegovine.

Ne smije se zanemariti praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u oblasti veterinarske medicine jer životinje mogu biti rezervoar rezistentnih mikroorganizama koji mogu uticati i na humani organizam.

Pored stimulacije farmaceutске industrije na razvoj novih antibiotika, mora se posebno raditi i na očuvanju već postojećih antibiotika. Racionalna i pravilna upotreba antibiotika može odgoditi i smanjiti razvoj rezistencije. Neophodno je pridržavati se opštih principa antiinfektivne terapije i upotrebljavati antibiotike samo kada se pouzdano zna da je u pitanju bakterijska infekcija. Odluku o izboru odgovarajućeg antibiotika, u

odgovarajućoj dozi, upravo vrijeme i uz pravu dužinu primjene lijeka može donijeti tim stručnjaka koji čine klinički farmakolog, infektolog i mikrobiolog, a ako je u pitanju vanbolničko propisivanje terapije odluku empirijski donosi doktor medicine.

Edukacija zdravstvenih radnika (tokom školovanja i tokom rada) je podizanje znanja i svijesti zdravstvenih radnika o značaju ovog problema i trebala bi se provoditi kontinuirano i za doktore medicine, stomatologije, magistre farmacije i doktore veterine. U cilju što bolje edukacije neophodno je organizovati stručne seminare i naučne skupove zdravstvenih radnika gdje bi stručnjaci iz raznih oblasti razmjenjivali iskustva.

Dio odgovornosti za neprikladno korištenje antibiotika svakako snose i pacijenti, koji vrše pritisak na ljekare da im propišu antibiotike. Presudan razlog za takvo ponašanje pacijenata je nedostatak znanja i nedostupnost netačnih informacija. Razvoj relevantnih promotivnih i edukativnih javnih programa može pomoći pacijentima da shvate problem bakterijske rezistencije na antibiotike. U tom smislu, postojanje odgovarajućih protokola u okviru nacionalnog zdravstvenog sistema i praćenje ovih protokola od strane doktora/farmaceuta dovelo bi do završetka ove neprihvatljive prakse.

Savremeni farmaceut ima važnu ulogu u racionalnom korištenju antibiotika a kontrola izdavanja lijeka je posebno važan segment u ukupnom zdravstvenom sistemu. Samomedikacija pacijenata antibioticima i/ili kupovina istih u apotekama je zabranjena. Zakon o lijekovima i medicinskim sredstvima u Bosni i Hercegovini uređuje izdavanje antibiotika isključivo na recept, tako da farmaceuti moraju poštovati ovo pravilo.

Uloga farmaceuta u apotekama je provjeriti propisane doze antibiotika, objasniti doziranje i način upotrebe antibiotika pacijentima. Također, farmaceuti trebaju educirati pacijente usmislupostivanje i racionalne upotrebe lijekova (uključujući i antibiotike), te im tako pomoći da prepoznaju razloge za neadekvatnu primjenu antibiotika (virusne infekcije, samoliječenje, medijska promocija lijekova, nedovoljno poznavanje načela farmakoterapije). Budućnost zdravstva je, također,

i u osiguranju platforme za napredniju, blisku saradnju između farmaceuta i lekara.

Neophodno je uvođenje koncepta rezervnih antibiotika koji podrazumijeva da se određeni broj novih antibiotika čuva kao rezerva za slučaj pojave teških intrahospitalnih infekcija koje nije moguće liječiti postojećim antibioticima.

Prirodni lijekovi sa snažnim antibakterijskim i antiseptičkim svojstva koja jačaju imunitet, smanjuju rizik od infekcije i ubrzavaju ozdravljenje, su također u upotrebi. Prirodni antibiotici imaju visok stepen selektivnosti za uništavanje štetnih mikroorganizama. Nesigurnost sa prirodnim lijekovima je u tome da oni nisu dovoljno klinički istraženi, u smislu njihovih farmakodinamskih i farmakokinetičkih aspekata, te to treba uzeti u obzir prilikom korištenja ovih lijekova.

ZAKLJUČCI I PREPORUKE

Racionalna upotreba antibiotika se može postići utvrđivanjem strategije, planova i programa, politika i procedura za kontrolu primjene antibiotika u cilju smanjenja pojave rezistencije na antibiotike.

SZO i EU imaju obavezu da nameću izradu i primjenu nacionalnih dokumenata iz ove oblasti (strategije, klinički vodiči, algoritmi...), te da vrše monitoring i evaluaciju postignutog. Zadatak Federalnog ministarstva zdravstva je praćenje potrošnje antibiotika izraženo u DDD i izrada mapa rezistencije bakterija u području humane i veterinarske medicine.

Zavod zdravstvenog osiguranja i kantonalno ministarstvo su dužni osigurati uvjete za racionalnu potrošnju antibiotika i smanjenje troškova na nivou primarne, specijalističko-konsultativne i bolničke zaštite. Na esencijalnoj listi lijekova se svake godine nalaze isti lijekovi, što rezultira nekontrolisanom potrošnjom antibiotika širokog spektra. Uvođenjem koncepta rezervnih antibiotika, antibiograma, specijalističkih i konzilijarnih nalaza za neke antibiotike ograničila bi se

njihova potrošnja i smanjila mogućnost pojave rezistencije na iste.

Neophodno je i ojačati svijest zdravstvenih profesionalaca i opće populacije edukacijama o štetnosti prekomjerne i neracionalne potrošnje antibiotika, te opasnosti koje sa sobom nosi rezistencija. Maksimalna primjena pomenutih mjera dovest će do smanjenja frekvencije primjene antibiotika, te smanjenja pojave i širenja rezistencije bakterija.

LITERATURA

1. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, (2011). Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2010. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske.
2. Aščerić M, (2008). Farmakografija sa osnovama farmakoterapije. Tuzla. Str.100-104.
3. Dellit T, et al (2007). Clinic Infectious Diseases 44(2):159-177
4. http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=-publikacije&d=potrosnja_lijekova
5. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/
6. <http://www.zzotk.ba/>
7. Jungić S, Tubić B, (2011). Registar lijekova u BiH, XI izdanje. Agencija za lijekove i medicinska sredstva, Banja Luka.
8. Komisija za kontrolu rezistencije na antibiotike Kantona Sarajevo, (2012). Bilten Krak. Sarajevo.
9. Varagić V, Milošević M, (2012). Farmakologija, XXIII izdanje. Beograd.
10. WHO Collaborating Centre for Drug statistics Methodology, (2012). Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo.

ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN TUZLA CANTON AND MEASURES TO COMBAT ANTIBIOTIC RESISTANCE

Halida Mahmutbegović¹, Sedina Bosankić²

¹PZU „Ibn Sina“, Ismeta Mujezinovića 29, 75000 Tuzla; e-mail:

halida_mahmutbegovic@hotmail.com

²JZU „Dom zdravlja“ Živinice, ul. Alije Izetbegovića, br.17, 75270 Živinice

ABSTRACT

INTRODUCTION

The introduction of antimicrobials in therapy, especially antibiotics, is one of the most significant achievements of medicine. However, excessive and inappropriate use of antibiotics has led to an increase in the prevalence of multidrug-resistant pathogens. The development of antibiotic resistance is almost always proportional to the frequency of antibiotic application.

AIM

To analyze the consumption of antimicrobial drugs in the area of Tuzla Canton and introduce the measures for the prevention and control of antibiotic resistance.

MATERIALS AND METHODS

The data obtained from the database of Health Insurance of Tuzla Canton are statistically analyzed with the suitable computer program and the results are displayed graphically. The study sample includes five groups of antimicrobial drugs from list of essential drugs in Tuzla Canton that were prescribed in 2011., 2013., and 2015.

RESULTS

There is a difference in the prevalence of antibiotic prescribing of certain groups of antibiotics. The most prescribed antimicrobial drugs are beta-lactam antibiotics, usually penicillins, twice as much as other antimicrobials together. The most frequently prescribed agents in examined years were broad-spectrum antibiotics: ciprofloxacin, amoxicillin-clavulanic acid and amoxicillin. By monitoring of trends over time there was no observed statistically significant differences in the overall consumption of antibiotics. Increase of microbial resistance is expected on the basis of this consumption, which requires controlled application and strategic approach of antibiotic use.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

All levels of health care system have to be integrated to solve the problem of uncontrolled and irrational use of antibiotics: the WHO, the EU, the competent health authorities (Health Insurance Agency, Public Health Department, Ministry of Health...), doctors, pharmacists, other health professionals and patients. The experts of these institutions should work out an action plan published by the WHO and the recommendations of the EU in order to adopt action plans of controlled and rational antibiotics use at the local level (to make guides and guidelines for rational prescribing and to monitor the implementation of the prescribed measures). Health professionals are required to apply the methods of evidence based medicine and good clinical practice they achieve by regular training, and to inform and educate patients to play a more responsible role in their health care.

Keywords: antibiotics, drugs consumption, antimicrobial resistance.

INTRODUCTION

Antibiotics are pharmacological agents that can destroy bacteria, stop their growth and reproduction. The discovery of antibiotics in 1928 was a revolutionary event that has already saved millions of lives. Today we can not imagine modern medicine without these drugs. However, excessive and inappropriate use of antibiotics has led to the bacterial resistance.

Resistance is inevitable in everyday use and evolution of these drugs. Increased and inadequate use of antibiotics increases the risk of developing bacterial resistance, so today there are bacteria resistant to the most common antibiotics. In the past this represented a motivation for the development of new antibiotics, but more recently the development of new antibiotics has been steadily falling.

From 1983 to 2010 in America, according to the report of the Food and Drug Administration, the number of new antibiotics was four annually, while today it is only one per year. Meanwhile, the number of resistant bacteria have grown at breakneck speed. The resistance of bacteria to many antibiotics (such as multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, gram-negative bacteria that produce beta-lactamase and carbapenemase and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) imposes new demands for effective antibiotics, which are generally more expensive, and many countries, including our own, can hardly provide for the needs of the population treatment (Komisija za kontrolu rezistencije na antibiotike Kantona Sarajevo, 2012).

There are several mechanisms which microorganisms use to exhibit resistance to antibiotics or other antibacterials. Among these mechanisms the most important are: the production of enzymes that destroy drugs, changes the permeability of the microorganism, a change in the structure of the binding site of the drug, changes in metabolic pathways where microorganisms use alternative metabolic pathway, the development of alternative enzymes by bacteria and so on (Varagić, Milošević, 2012).

MATERIALS AND METHODS

Type of research is retrospective analysis of antimicrobial consumption. The sample for the study are antimicrobials classified into 5 groups: tetracyclines, penicillins and other beta-lactam antibiotics, the combination of sulfonamides and trimethoprim, macrolides and lincosamides, quinolones and other antimicrobials on the list of essential drugs. Results are expressed as the number of defined daily dose (DDD) / 1000 inhabitants / day. Defined daily dose is fixed amount of drug that is most commonly used for the most common indications. This is the average daily dose of maintenance therapy, medication prescribed for an adult for the given indication.

The study was carried out on the territory of Tuzla Canton from 01/01/2017. until 01/03/2017. on the basis of the collected data on prescribed antibiotic consumption in 2011, 2013 and 2015. Data were obtained from the database of the Health Insurance Institute of Tuzla Canton (ZZO TK) and statistically analyzed with a suitable computer program. Results are shown graphically.

RESULTS AND DISCUSSION

The most prescribed antimicrobial drugs from 2011 until 2015 in Tuzla Canton were beta-lactam antibiotics, usually penicillin, twice as much as other antimicrobials together. The most frequently prescribed agents in examined years were: ciprofloxacin, amoxicillin-clavulanic acid and amoxicillin. The reason for more frequent prescribing of these drugs is their broad spectrum of action, due to the fact that the antibiogram is rarely used in the examined area.

In 2011 were realized 259775 prescriptions of antibacterial drugs, which is 2906887 Bosnian Convertible Marks (BAM). In 2013 this number was 204653 prescriptions (2178282 BAM) and in 2015 were 206805 prescriptions of antibacterial drugs (2101224 BAM). By monitoring of trends over time there was no statistically significant differences in the overall consumption of antibiotics.

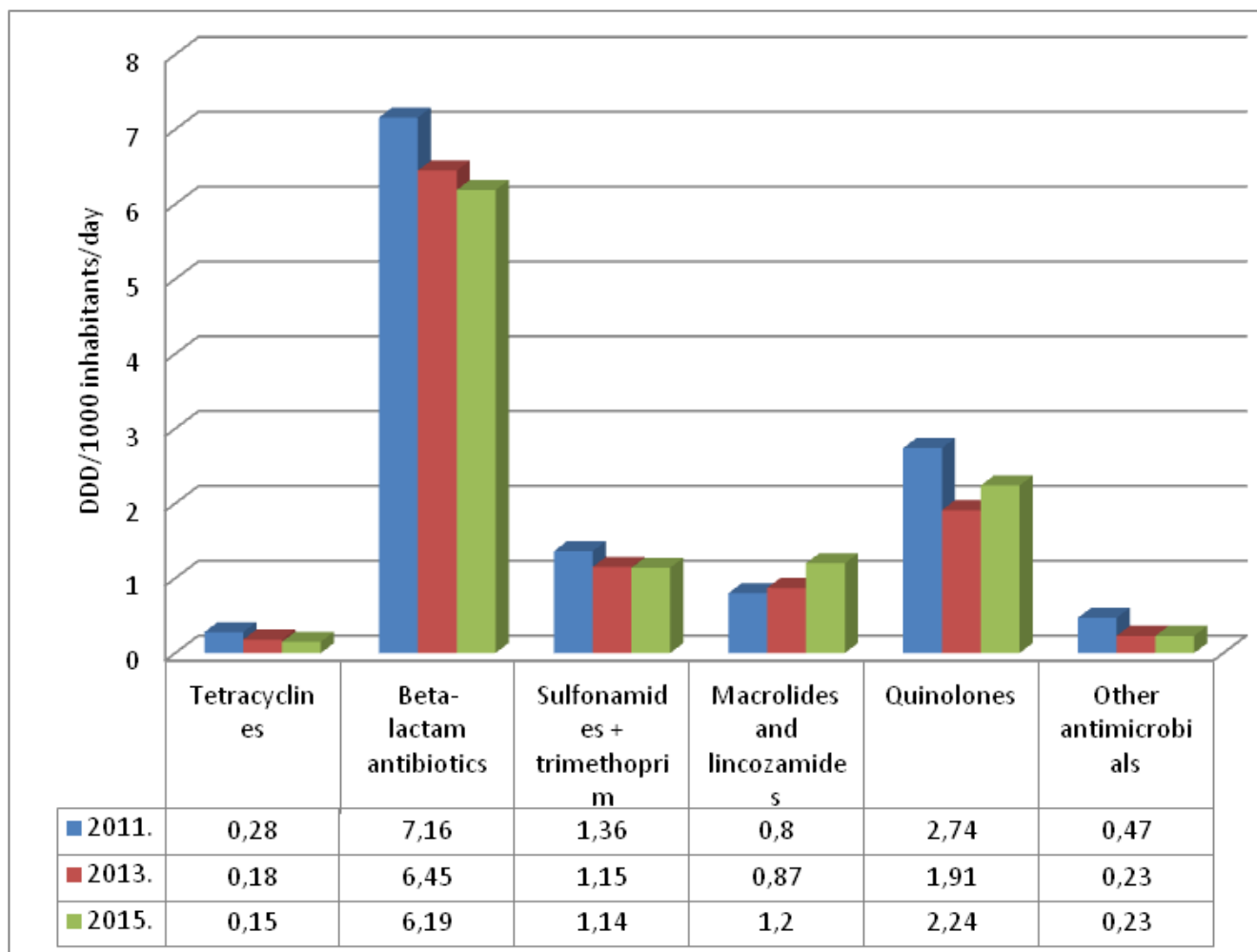


Figure 1.: Graphic representation of DDD/1000/day-values of antimicrobial drugs in 2011, 2013 and 2015 in the area of Tuzla Canton.

Our results are in accordance with the general worldwide trend of using antibiotics, whereas penicillin is the most commonly used. During the past 50 years mankind has spent several thousand tons of penicillin. In many countries, a significant percentage of the population has become too sensitive to penicillin. There is no doubt that the sensitization occurred when penicillin is used without proper indications (Varagić, Milošević, 2012).

Studies in the United States show that almost 50 % of the used antimicrobial drugs in hospitals were unnecessary or inappropriate (Dellit, et al. 2007).

However, over 90 % of antibiotics are prescribed on an outpatient milder forms of the disease, so the development of resistance is not visible until some of the bacteria gets into the primary sterile areas of the human body and causes an infection. This happens during invasive

diagnostic and therapeutic procedures, so the problem of infections caused by multi-resistant bacteria is the most obvious in the hospital environment.

Antibiotic resistance at the European level has been monitored by the European Antimicrobial Resistance Project Surveillance System (EARSS). Results of antimicrobial resistance in Croatia show that 38 % of the isolates of *Streptococcus pneumoniae* are resistant to macrolides, around 24 % to penicillin, resistance of beta-hemolytic streptococci is around 10 %, while the resistance of *Escherichia coli* is 49 % for amoxicillin, 24 % for sulfamethoxazole-trimethoprim and 13 % for ciprofloxacin (Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2011). The bacteria do not recognize state borders, so constant exchange of people and goods make this a global problem.

The program for the control of bacterial resistance is based on the collaboration of health

care professionals at the national level by using a global action plan on antimicrobial resistance published by the World Health Organization, the recommendations of the European Union (EU), and relevant information published in professional journals and other relevant documents.

In EU countries, 25000 patients per year die from infections caused by multi-drug resistant bacteria. Therefore, one of the EU requirements is bacterial resistance monitoring. Since 2012, the Clinical Center of the University of Sarajevo has a software to process the database and enable mapping of resistance using accepted European methodology. The results of such monitoring would enable the detection of resistance movement, correlation between antibiotic consumption and the level of bacterial resistance to antibiotics, writing of guidelines and recommendations for the use of antibiotics, so as to reduce existing and slow the development of new resistance, monitoring the effects of the applied interventions and exchange of information with other countries of Europe and world.

Harmonized methodology for resistance monitoring across microbiological laboratories is the future task to be fulfilled in Bosnia and Herzegovina.

The bacterial resistance monitoring in veterinary medicine should not be neglected, because animals can be a reservoir of resistant microorganisms that can affect the human body.

Therewith stimulation the pharmaceutical industry to develop new antibiotics, we have to work on the preservation of existing ones. The rational and correct use of antibiotics can delay and reduce the development of resistance. It is necessary to abide by the general principles of anti-infective therapy and to use antibiotics only for bacterial infections. The decision on the selection of appropriate antibiotics in adequate dosage, at the right time and the right length of the therapy can bring a team of professionals: clinical pharmacologist, virologist and microbiologist, and if it comes to outpatient therapy, prescribing decision empirically brings medical doctor.

Training of health professionals (during education and during work) is raising their knowledge and awareness about the importance of this problem, and should be carried out

continuously for medical doctors, dentists, pharmacists and veterinary doctors. In order to improve education, it is necessary to organize professional seminars and scientific meetings for health workers to exchange their experiences and knowledge.

Part of the responsibility for inappropriate use of antibiotics, certainly is addressed to patients, who put a pressure on doctors to prescribe them antibiotics. The crucial reason for such patients' behavior is a lack of knowledge or inaccurate information, thus development of relevant promotional and educational public programs may help them to understand the problem of bacterial resistance to antibiotics. In this regard the presence of appropriate protocols within the national healthcare system and following the protocols by doctors/pharmacist should end such unexcusable practice.

Modern pharmacist has an important role in the rational use of antibiotics, drug dispensing control is particularly important segment in overall healthcare system. Self-medication of patients by antibiotics and/or purchasing them in pharmacies, is forbidden. In that line, The Law on Medicines and Medical Devices in Bosnia and Herzegovina regulates antibiotic dispensing exclusively on prescription, so pharmacists have to obey this rule.

The role of pharmacists in pharmacies is to check the prescribed antibiotic dose, to explain the dose regimen and the way of using antibiotics to patients. Also, pharmacists educate patients in terms of compliance and rational medicaments use (including antibiotics), thus help them to recognize reasons for inadequate application of antibiotics (viral infections, self-medication, inappropriate media promotion of pharmaceuticals, insufficient knowledge of the principles of pharmacotherapy). The future healthcare, also should provide the platform for advanced, more close collaboration between pharmacists and doctors.

It is necessary to introduce the concept of reserve antibiotics, which means that a certain number of new antibiotics is kept as a backup in case of severe nosocomial infections that cannot be

treated by existing antibiotics.

Natural medicaments with strong antibacterial and antiseptic properties that strengthen the immune system, reduce the risk of infection and accelerate healing, are also in use. Natural antibiotics have a high degree of selectivity for the destruction of harmful microorganisms. Uncertainty with natural medicaments is that they are not sufficiently and clinically investigated, in terms of their pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects. Thus, awareness regarding their use should be considered.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

The rational use of antibiotics can be achieved by identifying national strategies, plans and programs, policies and procedures for the control of antibiotic use in order to reduce development of bacterial resistance.

WHO and the EU have an obligation to enforce the development and implementation of national documents in this field (strategies, clinical guidelines, algorithms...), and to monitor and evaluate what is achieved. The task of the Federal Ministry of Health is to monitor antibiotic consumption (expressed in DDD), and to start mapping the bacterial resistance in the human and veterinary medicine.

Health Insurance Institute and Ministry of Health are obliged to provide the circumstances for rational use of antibiotics and to reduce costs at the primary, specialist and hospital care. List of essential medicines every year has the same drugs, resulting in the uncontrolled consumption of broad-spectrum antibiotics. Introducing the concept of reserve antibiotics, insisting on performing antibiogram, specialist and consultative findings for some antibiotics would limit their consumption and minimize the potential risk for resistance.

It is necessary to strengthen the awareness of health professionals and general population about the harmful effects of excessive and irrational consumption of antibiotics, and dangers posed by resistance. Maximum implementation of these measures will reduce antibiotics use and

occurrence and spread of bacterial resistance.

REFERENCES

1. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, (2011). Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2010. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske.
2. Aščerić M, (2008). Farmakografija sa osnovama farmakoterapije. Tuzla. Str.100-104.
3. Dellit T, et al (2007). *Clinic Infectious Diseases* 44(2):159-177
4. http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=-publikacije&d=potrosnja_lijekova
5. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/
6. <http://www.zzotk.ba/>
7. Jungić S, Tubić B, (2011). Registar lijekova u BiH, XI izdanje. Agencija za lijekove i medicinska sredstva, Banja Luka.
8. Komisija za kontrolu rezistencije na antibiotike Kantona Sarajevo, (2012). Bilten Krak. Sarajevo.
9. Varagić V, Milošević M, (2012). Farmakologija, XXIII izdanje. Beograd.
10. WHO Collaborating Centre for Drug statistics Methodology, (2012). Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo.

KOMPETENCIJE FARMACEUTA U PREVENCIJI INFEKCIJA I SUZBIJANJU REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE KOJI SE KORISTE U TERAPIJI PNEUMONIJE

Dženan Halilović¹, Eldina Rizvić^{2*},

¹Katedra za farmakologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11 000 Beograd, Srbija

²Klinika za plućne bolesti, Univerzitetski klinički centar, Izeta Sarajlića 75 000 Tuzla

*eldina.rizvic@gmail.com

Sažetak

Uvod: Pneumonije spadaju u najopasnija oboljenja respiratornog sistema i vodeći su uzrok smrti u odnosu na sve druge infektivne bolesti u svijetu te zbog toga predstavljaju ozbiljan epidemiološki problem. Uzročnici nastanka pneumonije prema najčešće korištenim smjernicama za liječenje istih su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomytila pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, virusi.

Cilj rada: Praćenje oboljelih od pneumonije na području Tuzlanskog kantona u periodu od 2012-2016.godine i informisanje o opštem trendu potrošnje lijekova na osnovu date dijagnoze kao i posljedica neracionalnog propisivanja lijekova i empirijskog pristupa liječenju.

Materijal i metode: Podaci dobiveni od strane Klinike za plućne bolesti u Tuzli za područje Tuzlanskog kantona u periodu od 2012–2016.godine statistički su obrađeni i rađena je deskriptivna analiza različitosti u pristupu liječenja antibioticima oboljelih od pneumonije na osnovu izolovanog uzročnika i empirijskog pristupa liječenju. Objasnjen je problem bakterijske rezistencije na antibiotike kao i uloga farmaceuta u suzbijanju rezistencije i prevencije neracionalne primjene lijekova.

Rezultati: Istraživanje sprovedeno od strane Klinike za plućne bolesti u Tuzli za područje Tuzlanskog kantona je pokazalo da je zastupljenost oboljelih najveća u Tuzli u odnosu na druge opštine (28.21%), od koga veću polnu zastupljenost predstavljaju muškarci od 56.1% a žene 43.8%, najčešće dobne granice od 60-79 godina. Najčešći izolovani uzročnici su *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter boumani*, *Klebsiela pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia species*, *E.coli* i *Staphylococcus aureus*, što se uveliko razlikuje od podataka da dvije trećine respiratornih infekcija, odnosno pneumoniju uzrokuje *Streptococcus pneumoniae*, samim tim i pravac u liječenju pneumonije bi morao zavisiti od izolovanog uzročnika, koji se razlikuje od korištenih smjernica za uvođenje terapije.

Zaključak: U primarnoj zdravstvenoj zaštiti se koriste različiti konsenzusi, vodići za liječenje pneumonije. Magistri farmacije bi trebali da budu upoznati sa terapijom koju preporučuje ljekar opšte prakse na primarnom nivou, da bi mogli da učestvuju u educiranju pacijenta, da osiguraju pravilnu upotrebu i spriječe da pacijenti samoinicijativno uključuju antibiotsku terapiju. S obzirom da oko dvije trećine svih vanbolničkih pneumonija izaziva *Streptococcus pneumoniae* gdje današnji najveći problem u stvari predstavlja rezistencija ove bakterije na beta-laktamske antibiotike, najvažniji korak magistra farmacije bi bio edukacija pacijenta o posljedicama samoliječenja, upravo najčešće beta-laktamima, čime se uveliko utiče na suzbijanje rezistencije i mjenjanje svijesti pacijenta o pravilnoj i neophodnoj upotrebi antibiotika po izolovanom uzročniku i antibiogramu.

Ključne riječi: pneumonije, antibiotici, rezistencija, kompetencije farmaceuta

COMPETENCES OF THE PHARMACIST ON INFECTION PREVENTION AND ANTIMICROBIAL RESISTENCE CONTROL IN THE TREATMENT OF PNEUMONIA

Dženan Halilović¹, Eldina Rizvić^{1*},

¹Department of pharmacology, Faculty of pharmacy, University in Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11 000 Belgrade, Serbia

²Clinic for respiratory diseases, University Clinical Center, Izeta Sarajlića 75 000 Tuzla
*eldina.rizvic@gmail.com

Abstract

Introduction: Pneumonia is considered to be a one of the most dangerous respiratory disease and the leading cause of death compared to the other infectious diseases in the world, representing serious epidemiologic problem. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa and viruses are the most common agents causing pneumonia.

Aim: Monitoring the patients having pneumonia on Tuzla district in period from 2012-2016 year, giving the information about the common trend of the consumption of antibiotics based on a diagnosis and consequences of irrational prescription of the antibiotics and empirical approach of the treatment.

Material and Methods: The data obtained from the Clinic for respiratory diseases in Tuzla for the area of Tuzla district in period from 2012-2016 year are statistically analyzed and the results are shown as a description of differences in approaching to antibiotic treatment based on the isolated agents causing the disease and empirical treatment in patients having pneumonia. It has been described the problem of the bacterial resistency on antibiotics and the role of the pharmacists in preventing the resistance and irrational usage of antibiotics.

Results: The research made in the Clinic for respiratory diseases in Tuzla for the area of Tuzla district has shown that the biggest number of patients having pneumonia are in Tuzla (28.21%) comparing to other cities in this district, more men (56.1%) than women (43.8%), aged from 60-79 years. Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter boumani, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Serratia species, E.coli and Staphylococcus aureus are the most common agents causing pneumonia. These research is very different from the literature data showing that the 2/3 of respiratory infections (pneumonia) are caused by Streptococcus pneumoniae, meaning that the guidelines for curing of patients should depend on isolated agent.

Conclusion: In primary health care, different guidelines are used for curing pneumonia. The pharmacists should be introduced to therapy which is recommended by a doctors in primary health care to be able to participate in the education of patients for the right way of using therapy and also to prevent the patients to take the therapy on their own. Taking into consideration that the 2/3 of all CAP are generally caused by Streptococcus pneumoniae and knowing that the biggest problem nowadays is the resistency of this bacteria to beta lactam antibiotics, the main role of pharmacists would be the education of patients about the consequences of selfhealing by beta lactam antibiotics. The right informations told to patients can make a huge progress in preventing the resistency of bacteria and changing the awareness of patients about the necessary use of antibiotics by isolated agent and antibiogram.

Key words: Pneumonia, antibiotics, resistance, pharmacist competition

UVOD

Pneumonija se definiše kao zapaljenje plućnog parenhima koje zahvata alveolarne prostore i intersticijum (prostor između alveola) pluća. Pneumonija predstavlja najopasnije oboljenje respiratornog sistema i vodeći uzrok smrti u odnosu na sve druge infektivne bolesti u svijetu te zbog toga predstavlja ozbiljan epidemiološki problem. Ova bolest odnosi 10 puta više života nego sve druge zarazne bolesti. Podaci iz Sjedinjenih Američkih Država (SAD) pokazuju da se svake godine registruje 5–10 miliona oboljelih od vanbolničke pneumonije, od čega se 1,1 milion hospitalizuje, dok 45.000 oboljelih umre. Shodno težini pneumonije smrtnost kod lakših oblika vanbolničkih pneumonija je manja od 1%, dok je kod težih oblika pneumonija koje zahtjevaju hospitalizaciju smrtnost veća i iznosi od 12 do 14%. Kod starijih osoba postepeno slabe mehanizmi odbrane od infekcija i često su izloženi hroničnim bolestima kao što su: hronična opstruktivna plućna bolest (HOPB), bolesti srca, bubrega i jetre, ateroskleroza i dijabetes. Vrlo često u zimskim mjesecima različite respiratorne infekcije i grip predhode pojavi upale pluća.

Najčešći izazivači respiratornih infekcija su grampozitivne bakterije, dok su u kolektivima, posebno među adolescentima, česte infekcije izazvane atipičnim intracelularnim mikroorganizmima i virusima, a može nastati i udisanjem (aspiracijom) prašine, hemijskih supstanci, hrane ili povraćenog sadržaja. Oko dvije trećine svih vanbolničkih pneumonija izaziva *Streptococcus pneumoniae*, dok među ostalim patogenima značajno mjesto zauzimaju: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, respiratorni virusi i *Staphylococcus aureus* (Woodhead i sar., 2005; Cunha, 2004).

Postoji više načina klasifikacije pneumonija.

Prema tempu bolesti:

1. Akutne: razvoj za 24-48 sati
2. Hronične: razvoj 3 sedmice i duže

Prema konstelaciji simptoma:

1. Tipične: nagli početak temperature, bol u

prsima, produktivni kašalj. Najčešći uzročnici su *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*.

2. Atipične: manje teški simptomi, neproduktivni kašalj. Najčešći uzročnici su *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*

Prema okolini u kojoj je pneumonija stečena:

1. Vanbolničke/Community acquired pneumonia (CAP): prije 14 i više dana nije bio u bolnici (ili drugoj ustanovi za trajni boravak)

2. Bolničke/Hospital acquired pneumonia (HAP): boravak u bolnici / ustanovi za starije i nemoćne, u vrijeme sticanja infekcije

3. Pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom (VAP)

4. Aspiracijske pneumonije

Opšti simptomi (nespecifični) u pneumoniji slični su kao kod infekcija uopšte, a to su groznica, gubitak apetita, znojenje, drhtavica, bolovi u mišićima i zglobovima te glavobolja.

Kod infekcija izazvanih pneumokokom ili stafilokokom teška slika bolesti može se razviti u toku nekoliko sati, dok je kod pneumonije prouzrokovane mikoplazmom razvoj produžen na dvije do tri nedjelje. Kašalj se javlja kod skoro svih oboljelih, nedostatak vazduha osjeća više od dvije trećine, pleuralni bol oko 60%, iskašljava više od polovine pacijenata. U početku bolesti ispljuvak je oskudan ili ga nema, a u daljem toku bolesti postaje gnojav. Visoka temperatura i drhtavica česti su kod mladih osoba s pneumokoknom pneumonijom, od kojih trećina ima herpes na usnama.

Atipične pneumonije počinju sporije sa lakšom kliničkom slikom u odnosu na bakterijske, jer se klinički simptomi razvijaju postepeno. Temperatura raste postepeno i može biti izuzetno visoka, ali je rijetko praćena drhtavicom. Prisutni su i opšti simptomi poput glavobolje, bola u mišićima i zglobovima, opšte slabosti i umora. Kašalj se obično zapaža nakon 3 do 4 dana, i uglavnom je suh i iritabilan, bez mogućnosti iskašljavanja. Zbog nekarakterističnih simptoma dijagnoza se postavlja kasnije nego u bakterijskim pneumonijama, često tek nakon rendgenskog snimanja pluća. Dijagnoza pneumonije se postavlja nakon kliničkog pregleda, na osnovu anamneze i fizičkog pregleda. Analizirati

groznicu (prava drhtavica upućuje na bakterijemiju-*Str.pneumoniae*, dokje odsustvo drhtavice karakteristika atipične pneumonije urokovane sa *H. influenzae*), kašalj, bol u prsima. Osim toga ljekar će zatražiti rendgenski snimak pluća i srca, a laboratorijske pretrage podrazumijevaju analizu iskašljaja, aspirat bronha, punktat pleuralnog izljeva i serološka ispitivanja. Serološka ispitivanja će pokazati povišen broj leukocita (bijelih krvnih zrnaca) i uvećanu sedimentaciju, što je jasan dokaz da se u organizmu odvija zapaljenski proces uzrokovan infektivnim agensom. Analizom sputum (iskašljaja) moguće je izolovati uzročnika infekcije i na osnovu toga propisati adekvatnu terapiju.

Principi liječenja vanbolničkih pneumonija bazirani su na empirijskom započinjanju terapije, a na osnovu prethodnih saznanja o najvjerojatnijem etiološkom uzročniku infekcije u određenoj kategoriji bolesnika, uslovima pod kojima je infekcija nastala i težini kliničke slike pneumonije. Savremeni vodiči, shodno procjeni težine pneumonija određuju kriterijume za hospitalizaciju, dijagnostičke postupke, dužinu liječenja i primjenu antibiotika.

Liječenje bolesnika sa pneumonijom se sastoji od:

- a) Antimikrobne terapije- ljekar
- b) Simptomatske terapije
- c) Simptomatskih postupaka

MATERIJAL I METODE

Podaci dobiveni od strane Klinike za plućne bolesti u Tuzli za područje Tuzlanskog kantona u periodu od 2012–2016.godine statistički su obrađeni i rađena je deskriptivna analiza različitosti u pristupu liječenja antibioticima oboljelih od pneumonije na osnovu izolovanog uzročnika i empirijskog pristupa liječenju.

REZULTATI

a) Literaturne smjernice u liječenju pneumonije

Pravac u liječenju pneumonije zavisit će od izolovanog uzročnika. Danas je od strane svih ekspertskih komiteta za liječenje pneumonija prihvaćen stav da u inicijalnom empirijskom liječenju pneumonija treba primjeniti antibiotik koji djeluje na *S. pneumoniae* i na atipične intracelularne uzročnike. Naravno, uz sve navedene opšte principe liječenja pneumonija, važno je lijek prilagoditi individualnim karakteristikama bolesnika, posebno pri prisustvu alergije ili dodatnih faktora rizika kao što je: dijabetes, srčana ili bubrežna insuficijencija, neoplazme i druga oboljenja (Bartlett i sar., 2000; Mandell i sar., 2003; Woodhead i sar., 2004; Fein i sar., 1999; Mandell i sar., 2000; Donovitz i sar., 2005; Woodhead i sar., 1998; Tan i sar., 2003). Uzročnici nastanka pneumonije u literaturnim podacima su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, virusi.

Prema preporukama Evropskog respiratornog udruženja (ERS) ambulantno liječenje vanbolničke pneumonije treba započeti jednim od sljedećih lijekova: amoksicilin, doksiciklin, makrolidi (Woodhead i sar., 2005). Prema preporuci američkih vodiča (Bartlett i sar., 2000; Woodhead, 1998; Niederman i sar., 2001), makrolidi ili doksiciklin su na prvom mjestu ove inicijalne empirijske terapije. Primjena beta-laktamskih antibiotika je zasnovana na baktericidom djelovanju na uzročnike bakterijskih pneumonija, ali oni nemaju efekta na pneumonije izazvane atipičnim intracelularnim mikroorganizmima (atipične pneumonije). Na ove atipične pneumonije izazvane *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* djeluju makrolidi, tetraciklini i hinoloni. Zbog svojih boljih farmakokinetičkih osobina, širim spektrom djelovanja, boljom podnošljivošću i jednostavnijom primjenom, noviji makrolidi (azitromicin i klaritromicin) potiskuju eritromicin, s tim da se azitromicin dugo zadržava na mjestu

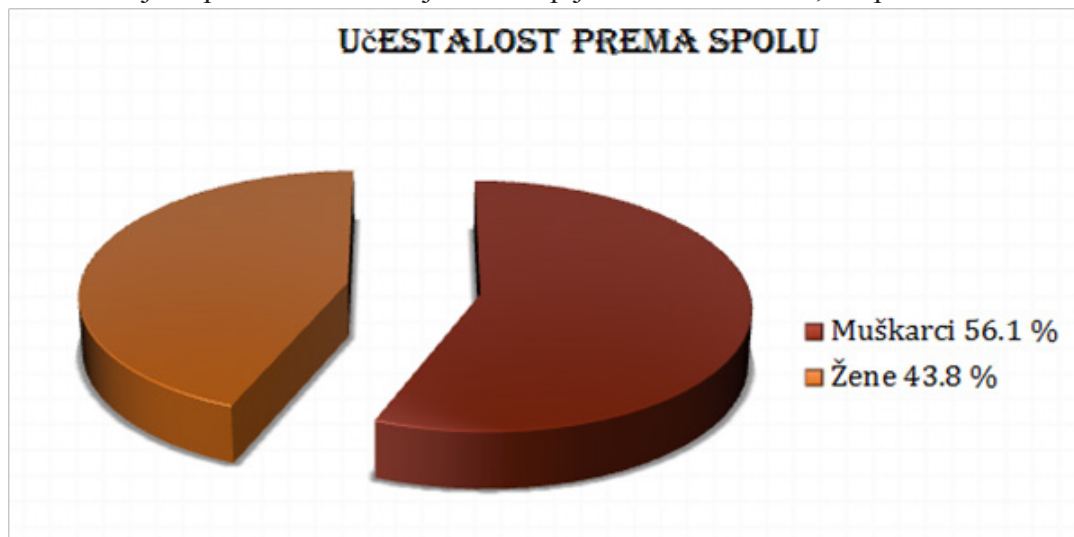
infekcije, te se primjenjuje kratkotrajno (3–5 dana). U slučaju neuspješnog liječenja vanbolničke pneumonije, ukoliko postoji sumnja na meticilin rezistentni *S. pneumoniae*, ili alergiju na beta-laktamske antibiotike, savjetuje se primjena antipneumokoknih fluorohinolona, levofloksacina i moksifloksacina (Bartlett i sar., 2000; Woodhead, 1998; Niederman i sar., 2001). Ukoliko se radi o teškoj pneumoniji, treba primjeniti intravenski beta-laktamski antibiotik (cefalosporin II ili III generacije) u kombinaciji sa makrolidima.

b) Rezultati istraživanja na području Tuzlanskog kantona

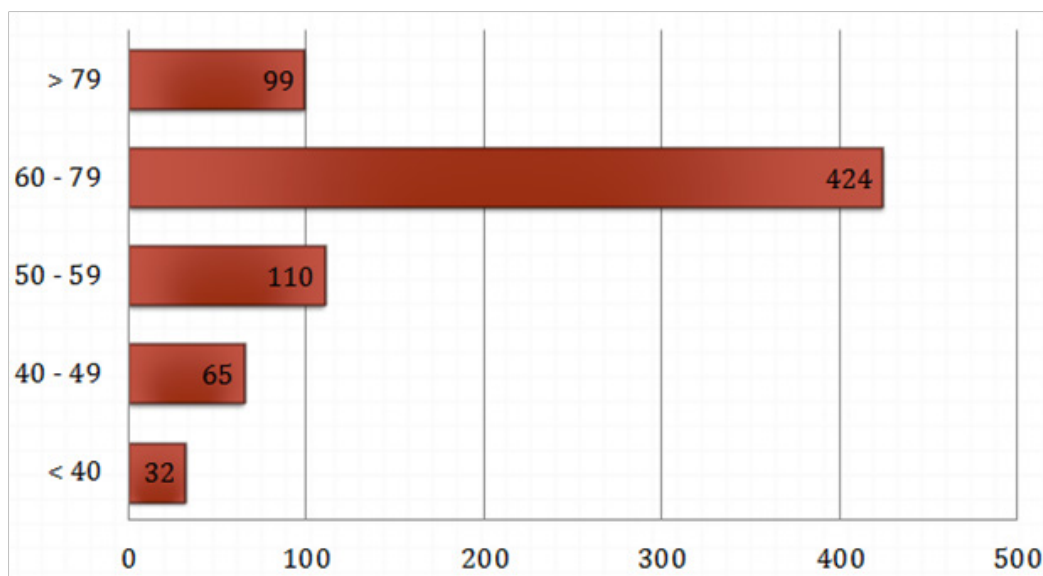
Istraživanje sprovedeno od strane Klinike za plućne bolesti u Tuzli za područje Tuzlanskog kantona je pokazalo da je zastupljenost

oboljelih najveći u Tuzli u odnosu na druge opštine (28.21%), od koga muškarci 56.1% a žene 43.8%, najčešće dobne granice od 60-79 godina.

Najčešći izolovani uzročnici su *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter boumani*, *Klebsiela pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia species*, *E.coli* i *Staphilococcus aureus*, što se uveliko razlikuje od podataka da dvije trećine respiratornih infekcija, odnosno pneumoniju uzrokuje *Streptococcus pneumoniae*, samim tim i pravac u liječenju pneumonije bi morao zavisiti od izolovanog uzročnika, koji se razlikuje od korištenih smjernica za uvođenje terapije. Preporučena terapija na osnovu antibiograma podrazumjeva flourohinolone (ciprofloksacin), sulbaktam, imipenem.



Slika 1. Grafički prikaz postotka oboljelih od pneumonije na osnovu spola na području Tuzlanskog kantona za period od 2012-2016. godine



Slika 2. Grafički prikaz zastupljenosti različite starosne dobi oboljelih od pneumonije na području Tuzlanskog kantona za period od 2012-2016.godine.

c) Problem bakterijske rezistencije na anti biotike

Pojava i kontinuirani rast otpornosti bakterija na pojedine vrste antibiotika nastaje kao rezultat pretjerane upotrebe ili zloupotrebe ovih lijekova, zbog čega danas postoje bakterije koje su otporne na većinu poznatih antibiotika sa popratnom pojavom infekcija koje ozbiljno ugrožavaju zdravlje i život. U prošlosti, rezistencija je predstavljala motivaciju za razvoj novih antibiotika, dok je u novije doba razvoj i primjena novih antibiotika u stalnom padu. Prema izveštaju FDA (Agencije za hranu i lijekove), u Sjedinjenim Američkim Državama je u periodu od 1983. do 2010. godine, broj novih usvojenih antibiotika bio četiri na godišnjem nivou, a danas je to samo jedan antibiotik godišnje. U isto vrijeme, broj rezistentnih bakterija nastavio je da raste vrtoglavom brzinom gdje su glavne bakterije koje su razvile višestruku otpornost nazvane ESKAPPE što predstavlja početna slova naziva tih bakterija (Enterobacter, Staphylococcus aureus, Klebsiella, Acinetobacter, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis i Enterococcus).

Danas se za liječenje akutnih respiratornih infekcija troši više od 70% svih antibiotika datih peroralno, dok za sve ostale bolesti 30%. Posljedica toga je neracionalno, često nepotrebno liječenje sa brojnim neželjenim posljedicama, a posebno porastom bakterijske rezistencije i ogromnim materijalnim troškovima. Antibiotici se najviše zloupotrebljavaju pri nepotrebnom liječenju virusnih infekcija, posebno kod djece (Pelemiš, 2003; Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group, 2000). Rezistencija pneumokoka na penicilin i druge betalaktamske antibiotike danas predstavlja globalni problem. Neki epidemiološki uslovi i klinička stanja pogoduju nastanku rezistencije na antibiotike posebno Streptococcus pneumoniae: prethodno često liječenje beta-laktamskim antibioticima, posebno pri ponavljanim hospitalizacijama ili smeštaj u gerijatrijskim ili sličnim ustanovama, alkoholičari, djeca mlađa od pet godina ili osobe starije od 65 godina.

Dakle, faktori povezani s porastom rezistencije na bakterije su:

1. Propisivanje od strane ljekara
2. Nepotrebno propisivanje
3. Izbor antibiotika koji učestvuje u razvoju rezistencije (manje aktivni/neaktivni antibiotici, primjena induktora beta laktamaza, antibiotici širokog spektra)
4. Primjena niskih doza antibiotika (nepostizanje optimalnih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih odnosa, spora eradikacija bakterija, nepostizanje adekvatnih koncentracija na mjestu upale)
5. Neodgovarajuća dužina liječenja
6. Greške bolesnika
7. Nesuradljivost
8. Automedikacije
9. Primjena antibiotika u veterinarskoj medicini
10. Primjena antibiotika u poljoprivredi
11. Nepoznati faktori

Neracionalna potrošnja antibiotika podrazumjeva:

1. Davanje antibiotika pri svakoj povišenoj temperaturi
2. Izbor nedjelotvornog antibiotika, doziranje (hiper/hipo), i puta primjene
3. Davanje pogrešnih kombinacija antibiotika
4. Nastavak liječenja kod teških nuspojava, superinfekcija i rezistencije
5. Profilaktička primjena u bolestima izazvanim virusima
6. Korištenje kombinacija antibiotika radi "pokrivanja" nepoznatog uzročnika
7. Želja ordinarijusa da pruži najbolji tretman bez obzira na cijenu
8. Odbađanje hirurške intervencije
9. Strah od pogreške pri liječenju
10. Odabir antibiotika na osnovu krive interpretacije bakteriološkog nalaza i antibiograma
11. Pritisak farmaceutskih kuća, bolesnika

d) Kompetencije farmaceuta u prevenciji bakterijske rezistencije na antibiotike

Što se tiče farmaceutske djelatnosti, pored tradicionalnih znanja koja se odnose na izradu, razvoj, proizvodnju, distribuciju i izdavanje lijekova, od farmaceuta se očekuje da pos-

jeduju specifične kompetencije potrebne za sprovođenje farmaceutske zdravstvene zaštite, racionalne i odgovorne primjene lijekova, kako kod pojedinačnih pacijenata, tako i na nivou populacije, i da učestvuju u upravljanju / odlučivanju o ograničenim resursima zdravstvenog sistema. Savremene reforme zdravstvenog sistema usmjerene su i na postizanje efikasnije zdravstvene zaštite i smanjenje bezbjednosnih rizika za pacijenta (Tabish S i sar., 2015). 'Novi koncept zdravstvene zaštite' podrazumjeva da se aktivnosti, sposobnosti i postojeći resursi zdravstvenog sistema usaglase tako da obezbijede da pacijent dobije pravi lijek u pravo vrijeme, na odgovarajući način i uz maksimalnu korist (i.e. „benefit from them”)(International Pharmaceutical Federation, 2013).

ZAKLJUČAK

Pravilna i racionalna upotreba antibiotika može smanjiti i odgoditi razvoj otpornosti. To se treba postići utvrđivanjem politike upotrebe antibiotika, kontinuiranom edukacijom i provođenjem efikasnih aktivnosti i mjera na sprječavanju, prevenciji i kontroli infekcija, a jedna od važnih mjera u sprečavanju rezistencije je kontrola upotrebe antibiotika putem protokola, komisija, ciklične primjene antibiotika, a zbog vraćanja osjetljivosti čbakterija na rijede upotrebljavane antibiotike (Tabish S i sar., 2015; International Pharmaceutical Federation, 2013).Savremeni farmaceut ima ulogu i odgovornost da osigura racionalnu upotrebu antibiotika kod tretmana infekcija uključivanjem u multidisciplinarni klinički tim i time zaustavi sve veću potrošnju i povećanje rezistencije na antibiotike.Magistar farmacije kao važna karika u zdravstvenom sistemu može prepoznati razloge neadekvatne primjene kao što su primjena antibiotika kod liječenja virusnih infekcija, želja pacijenta za brzim djelovanjem terapije, samomedikacija, nedovoljno poznavanje osnovnih principa farmakoterapije, te uticaj f a r m a c e u t s k e industrije i na vrijeme ih korigovati u uskoj saradnji sa ljekarom, čime osigurava pravilnu upotrebu i sprečava da pacijenti samoinicijativno

uključuju antibiotsku terapiju. Takođe magistar farmacije je pozvan da se vodi principima pravilne upotrebe antibiotika što uključuje: pravilan izbor antibiotika prema predhodnoj baktriološkoj verifikaciji, ispitivanje senzitivnosti izolovane bakterije na lijekove te ukoliko je moguće bakteriološku identifikaciju (bris, sputum, urin, gnoj, sekrete, ekskrete), kako bi se korigovala terapija ukoliko klinički odgovor nije zadovoljavajući.

LITERATURA

Cunha BA (2004) Empiric therapy of community-acquired pneumonia: guidelines for the perplexed? *Chest* 125(5): 1913–9.

Donovvitz GR, Mandell GL (2005) Acute pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone; p. 819–45.

Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group (2000) *Arch Intern Med* 160(10): 1399–408.

Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H (1999) Diagnosis of pneumonia. In: Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H, editors. *Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory infections*. 1st ed. USA: Professional Communications, Inc; p. 35–51.

International Pharmaceutical Federation (FIP) (2013) Ensuring more responsible medicines use—the pharmaceutical profession takes the lead.

Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C, et al (2003) Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 37(11): 1405–33.

Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH (2000) Canadian guidelines for the initial management of communityacquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 31(2): 383–421.

Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A,

Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al (2001) Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 163(7): 1730–54.

Pelemiš M (2003) Evolution of bacterial resistance. *Acta Infectologica Yugoslavica (Suppl)*: 23–42. (Serbian).

Tabish S, Syed N (2015) Future of Healthcare Delivery: Strategies that will Reshape the Healthcare Industry Landscape. *IJSR*; 4(2):727-58.

Tan JS, File TM Jr (2003) Management of community-acquired pneumonia: a focus on conversion from hospital to the ambulatory setting. *Am J Respir Med* 2(5): 385–94.

Woodhead M (1998) Community-acquired pneumonia guidelines – an international comparison: a view from Europe. *Chest* 113(3 Suppl): 183S–187S.

Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al (2005) Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 26(6): 1138–80.

ULOGA FARMACEUTA U KONTROLI/LIJEČENJU BAKTERIJSKIH INFEKCIJA I PREVENCIJI REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE

mr.ph. Melita Beneš*

PZU „Apoteke Ibn-sina“, Ul. I Tuzlanske brigade br. 5
75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

*Rudarska 51, Tuzla
melita.benes@yahoo.com

Sažetak

Prekomjerna upotreba antibiotika ili njihova pogrešna upotreba glavni su razlog nastajanja rezistencije na antibiotike, koja postaje veliki globalni zdravstveni problem. Rezistencija na antibiotike se najčešće dešava kod pacijenata koji koriste antibiotike za liječenje virusnih infekcija i kod pacijenata kod kojih, iako postoji indikacija za upotrebu antibiotika, korištenje antibiotika nije pravilno jer uzimaju prevelike ili premale doze lijeka.

Cilj ovog rada jeste da se obrati pažnja na nastanak rezistencije i da se objasni uloga magistara farmacije u sprečavanju daljeg širenja ovog problema. 90 % od infekcija koje se pojavljuju među pacijentima su viruske etiologije. Bitno je da magistar farmacije, kao stručno lice, zna razlikovati simptome virusne infekcije od bakterijske i da samim tim predloži pacijentu simptomatsko liječenje ili da ga uputi ljekaru na pregled da bi se doznao pravi uzročnik infekcije. Takođe je bitno da se edukuju i pacijenti i da magistar farmacije prenese bitne informacije pacijentu o pravilnom korištenju lijeka i mogućim komplikacijama ako se taj lijek pogrešno koristi.

Prilikom liječenja antibioticima treba se pridržavati svih smjernica pravilne upotrebe lijeka jer inače sve to može imati za posljedicu nastajanja superinfekcija odnosno stvaranja multi-rezistentnih bakterija koje su otporne skoro na sve vrste antibiotika.

Liječenjem bakterijskih infekcija antibiotici su napravili određeni zdravstveni standard na koji smo navikli i bilo bi jako teško da izgubimo prednosti korištenja antibiotika. Ako ne poduzmemo mjere u ovom trenutku i ako ne promijenimo sadašnji tempo pogrešnog iskorištavanja antibiotika vremenom više neće ni postojati antibiotika sa kojima bi mogli liječiti infekcije.

Ključne riječi: bakterijska rezistencija, načini liječenja, uloga farmaceuta

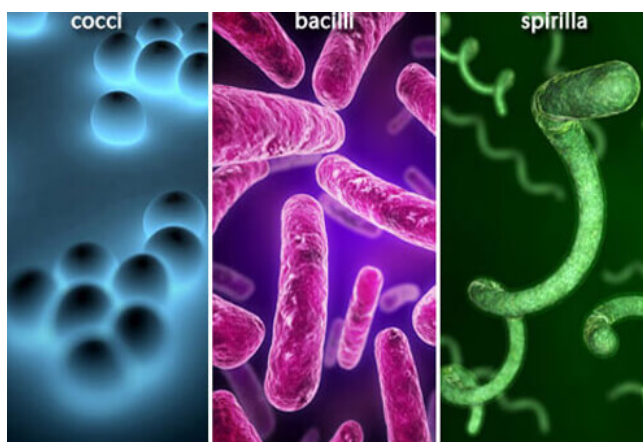
1. UVOD

1.1 ŠTA SU BAKTERIJE, PODJELA, MEHANIZAM NASTANKA INFEKCIJA

Bakterije su primitivni jednoćelijski organizmi. Kao i sva živa bića one rastu, koriste energiju, reprodukuju se i to sve unutar jedne ćelije. Posjeduju tvrdi ćelijski omotač koji se sastoji od celuloze, koji im pruža potporu i štiti ih od antibiotičkih supstanci, kao što su lijekovi, suze i saliva (slina). Posjeduju i unutrašnju ćelijsku membranu koja kontroliše šta ulazi i izlazi iz ćelije. Neke bakterije imaju i ljepljivi vanjski omotač koji se naziva kapsula, koji omogućava ćeliji da se veže za druge ćelije (Thomas,2004).

Bakterije se dijele na Gram pozitivne i Gram negativne. Tu podjelu je ustanovio naučnik Gram 1884. godine. Metoda koju je koristio je svjetlosna mikroskopija i skup tehnika bojenja. Podijelio je bakterije u te dvije skupine u odnosu na to da li su ostale obojene ili ne nakon ispiranja sa etanolom, tj. Gram pozitivne i Gram negativne (Hugo,1972).

Bakterije se pojavljuju u tri oblika: Cocci (koje su okruglog oblika, nalik na male lopte), bacilli (koje su u obliku štapića) i spirilla (koje su u obliku spirala). Neke bakterije postoje kao individualne ćelije koje se same pokreću, dok se druge spajaju zajedno i formiraju parove koje se nazivaju diplo. Pojedine bakterije se povezuju u lanac koji se naziva strepto, a kad se povežu u nakupine onda se nazivaju staphylo (Thomas,2004). Oblike prikazuje Slika 1. (Cox R. 2016).



Slika 1. Oblici bakterija.

Humane patogene bakterije su hemosintetički i organotrofni organizmi, što znači da koriste energiju koja nastaje raspadom organskih nutrijenata. One koriste tu hemijsku energiju za resintezu i neke sekundarne aktivnosti, također postoji još jedna podjela u odnosu na njihovu potrebu za kisikom: djelomično anaerobne, striktno aerobne, striktno anaerobne i aerotolerantne anaerobne (Kayser i sur.,2005).

Kada bakterije uđu u organizam domaćina iz neke sredine ili prelaznog domaćina, određene karakteristike su jako bitne u inicijaciji i razvoju infekcije. Jedna od tih karakteristika je infektivnost koja je predstavljena kao odnos između broja inficiranih/broja osjetljivih i izloženih bakterijama. Druga je patogenost, koja predstavlja potencijal infektivnog organizma da inducira bolest. Determinante patogenosti su mobilni genetski elementi kao što su plazmidi, bakteriofagi i transpozoni. Jako je bitna i sposobnost organizma da se zakači za razne površine domaćina, tako da su epitelne površine najpovoljnija mjesta za adheziju bakterija. Haemophilus influenzae obično nalazi mjesto na respiratornom epitelu, Neisseria gonorrhoea na uretralnom epitelu i slično. Organizam domaćina posjeduje mehanizme odbrane od infekcije kao što su mukus i fagocitne ćelije, pa zbog toga i patogeni organizmi moraju posjedovati određene karakteristike. Ove karakteristike uključuju polisaharidne kapsule, kapsule hijaluronske kiseline i M proteine, i površinske polipeptide. S obzirom da su jednoćelijski organizmi, bakterije mogu izlučivati svoje enzime u ekstracelularni prostor unutar napadnutog tkiva domaćina, koji mogu imati ulogu u nastanku i širenju infekcije kroz tkiva (Brachman i Abrutyn,2009).

2. ŠTA SU ANTIBIOTICI, OSNOVNA PODJELA I MEHANIZAM DJELOVANJA NA BAKTERIJE

Antibiotici su antimikrobne supstance koje stvaraju niži organizmi, najčešće saprofitne bakterije iz zemlje ili gljivice. Postoji preko 300 vrsta poznatih antibiotika ali se u terapiji koristi oko 40. Sintetski antibiotici, odnosno sintetski derivati, se dobijaju hemijskim promjenama u molekulama bioloških antibiotika, npr. penicilini, cefalosporini i njihova prevlast u odnosu na biološke je u tome što imaju veći antimikrobni spektar.

Od antibiotika kao lijekova se očekuje da djeluju na uzročnike infekcije a da pri tome ne oštećuju ćelije bolesnog domaćina, ali nažalost takvi antibiotici ne postoje.

Svaki antibiotik ima svoj spektar djelovanja, pa tako neki djeluju na Gram pozitivne bakterije (npr. Benzilpenicilin), dok drugi djeluju pretežno na Gram negativne bakterije (npr. aminoglikozidi). Postoje također i antibiotici širokog spektra koji djeluju na obje vrste bakterija, a najpoznatiji su hloramfenikol i tetraciklini.

Antibakterijski lijekovi se mogu još podijeliti na bakteriostatike i baktericide. Bakteriostatici inhibišu rast i razmnožavanje bakterija dok ih baktericidi ubijaju. Najpoznatiji baktericidi su: penicilini, cefalosporini, aminoglikozidi, polipeptidi, nitrofurantoin, rifampicin, trimetoprim-sulfonamid, dok su najpoznatiji bakteriostatici: tetraciklini, hloramfenikol, eritromicin, klindamicin, linkomicin sulfonamidi, trimetoprim. Ovakva podjela ima značajnu ulogu u kombinovanoj primjeni antibiotika.

Mehanizam djelovanja antibiotika odvija se na 4 načina:

- Inhibicija sinteze ćelijskog zida

Na ovaj način djeluju penicilini, cefalosporini, bacitracin, cikloserin i vankomicin. Ćelijski zid bakterije posjeduje hemijski polimer koji se naziva mukopeptid, murein ili peptidoglikan. Djelovanje lijeka se odvija tako što se veže za ćelijske receptore koji se nazivaju proteinima za vezivanje penicilina (PBP Penicillin-Binding Protein).

- Inhibicija funkcije ćelijske citoplazmatske membrane

Ovako djeluju amfotericin B, nistatin i polimiksini. Ovi antibiotici djeluju na ćelijsku membranu odnosno remete njen integritet tako da makromolekuli i joni izlaze iz ćelije što dovodi do teških oštećenja pa i smrti ćelije.

- Inhibicija sinteze proteina

Antibiotici koji djeluju na ovaj način su: aminoglikozidi, hloramfenikol, eritromicini, linkomicini i tetraciklini. Oni djeluju na sintezu proteina djelujući na ribosome bakterija.

- Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina

Antibiotici sa ovim djelovanjem su: hinoloni, sulfonamidi, trimetoprim, rimfapicin i pirimetamin. Oni su efektivni inhibitori sinteze DNA, koji se vezuju za deoksivanozinske ostatke i stvaraju DNA komplekse. Oni u suštini djeluju na rast bakterija (Varagić i Milošević, 2005).

3. ŠTA JE REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIKE, MEHANIZAM NASTANKA I ZAŠTO JE PROBLEM

Rezistencija ili antimikrobna otpornost je sposobnost mikroorganizama da zaustavi antimikrobno djelovanje lijekova, što uzrokuje da liječenje infekcije uzrokovane bakterijama više nije efikasno i ima za posljedicu dalje širenje infekcije. Do nje dolazi najviše zbog neracionalnog korištenja antibiotika, pa se samim tim i povećao broj otpornih organizama. Neki od uzroka nastanka rezistencije su nedostatak kvalitetnih lijekova, samim tim i izlaganje pacijenta malim dozama antibiotika koje dovode do stvaranja uvjeta za rezistenciju (mala doza nije vezana za kvalitet). Jedan od najvećih spremnika rezistentnih mikroorganizama su hospitalizirani pacijenti koji djeluju kao izvor zaraze (Šta je antimikrobna rezistencija? 2011).

Prvi mehanizam nastanka rezistencije je objavljen 1940. godine, kada su Abraham i Chain opisali enzim u bakteriji E.coli koji je mogao da hidrolizuje penicilin. Samim tim dobila su se nova shvatanja o nastanku rezistencije na molekularnom nivou, ali nažalost porastao je i broj patogena koji

dovode do rezistencije (Mainous i Pomeroy,2010).

Bakterijska rezistencija je jedan od vodećih medicinskih problema. Ta otpornost može biti urođena ili može biti osobina koja se stiče tokom vremena. Tako, zbog mutacije sopstvenog genoma ili sticanjem rezistencije, neke druge bakterije mijenjaju biološke karakteristike i postaju neosjetljive na antibiotik koji je dotad na njih djelovao. Prisustvo rezistentnih bakterija u uzorku se ne mora nužno liječiti pa je zato bitno razlikovati kolonizaciju tj. prisustvo bakterije bez simptoma bolesti, od infekcije tj. razmnožavanja bakterija sa simptomima bolesti.

Dobro istraženi primjeri bakterija koje razvijaju rezistenciju na antibiotike su :

- MRSA – meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, sa specifičnim oblikom otpornosti prema beta–laktamskim antibioticima,
- *Streptococcus pneumoniae*, rezistentan na peniciline i makrolide,
- Enterobakterije (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, vrste iz rodova *Proteus* i *Enterobacter*),
- Enterobakterije koje proizvode betalaktamaze proširenog spektra, rezistentne na peniciline i cefalosporine prve, druge i treće generacije,
- Enterobakterije rezistentne na karbapeneme,
- *Acinetobacter baumannii* uzročnik bolničkih infekcija,
- *Pseudomonas aeruginosa* također uzročnik bolničkih infekcija sa visokom stopom smrtnosti (Abram i sur, 2014/2015).

Porijeklo rezistencije može biti genetsko i negenetsko. Genetska rezistencija je hromozomska ili ekstrahromozomska. Hromozomska rezistencija je rezultat spontane mutacije na hromozomu koji je odgovoran za osjetljivost prema lijeku. Najčešće se manifestira promjenom u strukturi specifičnog receptora na koji lijek djeluje. Tako nastaje rezistencija na streptomycin, eritromicin, tetraciklin, linkomicin pa i penicilin. Ekstrahromozomska rezistencija nastaje putem plazmida tj. cirkularnih DNA molekula koje se nalaze u dva oblika u ćeliji, kao slobodne u citoplazmi ili integrisane u bakterijske hromozome. Plazmidi se mogu

prenijeti transdukcijom, transformacijom, konjugacijom i transpozicijom. Negenetska rezistencija je objašnjena poremećajima u replikaciji ćelija. Ako se ćelije ne dijele mogu biti rezistentne prema antibioticima, ali njihovo potomstvo može biti osjetljivo. Neke bakterije mogu izgubiti ciljano mjesto odnosno strukturu na koje djeluje antibiotik, npr. bakterije osjetljive na penicilin obrazuju L-forme za vrijeme liječenja sa ovim antibiotikom. Oni nemaju ćelijski zid pa tako umanjuju i djelovanje antibiotika koji ispoljavaju dejstvo na protein u ćelijskom zidu.

Postoji više mehanizama preko kojih bakterije ispoljavaju rezistenciju :

- produkcija enzima koji oštećuju strukturu lijekova, npr. stafilokok stvara enzim beta-laktamazu koji oštećuje strukturu penicilina G, Gram-negativne bakterije stvaraju hloramfenikol-acetiltransferazu koja oštećuje strukturu hloramfenikola;
- promjena permeabilnosti membrane: mijenjanje propustljivosti ćelijske membrane za određene antibiotike koje dovode do rezistencije;
- promjena u strukturi mjesta vezivanja: penicilini i cefalosporini se vežu za protein na ćelijskoj membrani, promjena ovog proteina dovodi do rezistencije. Takođe aminoglikozidi se vežu za 30S podjedinicu ribosoma a eritromicin na 50S podjedinici, mijenjanje proteina na tim podjedinicama dovodi do rezistencije;
- promjena metaboličkih puteva: bakterije razvijaju alternativni metabolički put što dovodi do zaobilaska puta na koji lijek djeluje na bakteriju;
- razvoj alternativnog sistema: enzim koji je sposoban da obavi svoju funkciju ali nije osjetljiv na lijek, ovaj sistem se najviše događa kod sulfonamida (Varagić i Milošević,2005).

Antibiotici koji se propisuju bi trebali imati djelovanje samo na bakterije, bez štetnog djelovanja na tkiva i organe domaćina i jedine nuspojave koje se mogu desiti su one ako se primjeni veća doza nego što je potrebno. Ovo je razlog zašto se propisuju sa mnogo manje opreza iako bi trebalo biti drugačije. Mnogim pacijentima se propisuju antibiotici iako nema znaka bakterijske infekcije što dovodi do prevelike konzumacije antibiotika i pojave rezistentnih oblika bakterija u jako kratkom vremenskom

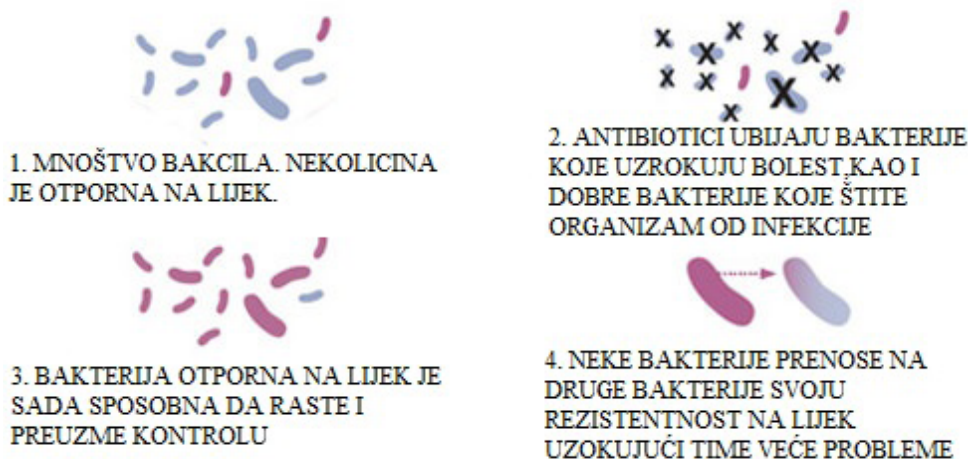
periodu i to brže nego što se to očekuje. Bakterije imaju sposobnost mijenjanja svog genetskog materijala da bi se prije adaptirale na antibiotsku toksičnost i to je u biti razvoj rezistencije (Scöld,2011).

Nastajanje rezistencije na antibiotike prikazuje Slika 2. (Cox R. 2016).

jedan dio velikog spektra antimikrobnih lijekova koje imamo danas (Mainous i Pomeroy,2010).

Prije 1950-te godine bakterijske infekcije su bile smrtonosne, procenat preživljavanja je bio 1% u jednoj godini, dok je danas smrtnost smanjena na 1% u petnaest godina. Uz mnoštvo

KAKO SE ODVIJA ANTIBIOTSKA REZISTENCIJA



Slika 2 Nastanak bakterijske rezistencije na antibiotik.

Antimikrobnu rezistenciju možemo spriječiti na način da se smanji prevelika ili pogrešna upotreba antibiotika, a infekcije bi se mogle spriječiti sa boljim načinom života, odnosno boljom higijenom. Neracionalna primjena antibiotika dovodi do nastanka rezistencije koja postaje jedan od vodećih zdravstvenih problema (Charles P. David, 2012).

Sa vremenom, preveliko korištenje antibiotika bi mogla rezultirati stvaranjem rezistentnih sojeva bakterija onemogućavajući da se izabere pravi lijek za infekcije koje prouzrokuju (Food and Drug Administration,2014).

4. PLAN I VAŽNOST UPOTREBE ANTI BIOTIKA

U drugoj polovini 20-tog stoljeća desio se razvoj antibiotika koji je revolucionalizirao medicinu. Otkrićem penicilina, pa čak i povećanjem higijenskih mjera i sanitacije, drastično se smanjio broj smrtnosti. Tokom vremena penicilin je prošao evoluciju od magičnog lijeka protiv infekcije do toga da postaje samo

antibiotika danas bakterijske infekcije predstavljaju manju opasnost. Međutim javlja se pitanje da li će se desiti period kada se bakterijske infekcije više neće moći liječiti zbog nastanka sve više rezistentnih bakterija (Guilfoile,2007).

Liječenjem bakterijskih infekcija antibioticisunapravili određeni zdravstveni standard na koji smo navikli i bilo bi jako teško da izgubimo prednosti korištenja antibiotika. Antibiotici kao lijekovi se mogu nazvati jedinstvenim jer djeluju na bakterije a da ne oštećuju organizam domaćina. Bez pristupa antibioticima neke od današnjih grana medicine kao što su onkologijaihirurgijapresađivanjaorganabidoživjele kolaps. Pored korištenja antibiotika u liječenju ljudi i životinja, oni takođe imaju primjenu u ratarstvu i kao zaštita biljaka od patogena (Scöld,2011).

Antibiotici su velika skupina lijekova koja obuhvata različite klase lijekova sa raznim spektrima aktivnosti, farmakokinetičkim i farmakodinamičkim osobinama i sa kliničkom korisnošću. Spoznavajući sve njihove osobine,

način na koji djeluju, i koristeći samo optimalne doze, smanjujemo proces nastanka infekcija i rezistencije. Na osnovu dosadašnjih relevantnih znanja o djelovanju antibiotika i nastajanju rezistencije na njih, postavljene su odgovarajuće smjernice za smanjivanje nastanka rezistencije a to su:

- izbjegavati korištenje antibiotika za liječenje kolonizacije ili kontaminacije bakterijama,

- korištenje usko-spektralnih lijekova za liječenje infekcije,

- upotreba odgovarajuće doze lijeka,

- upotreba efektivne doze lijeka u najkraćem vremenskom periodu (Gallagher i Macdougall,2012).

Moguće je navesti određene principe korištenja antibiotika koji nam mogu pomoći u smanjenju nastanka rezistencije:

- propisivanje antimikrobnog lijeka samo onda kada će takvo liječenje biti korisno,

- febrilitet nije uvijek pokazatelj bakterijske infekcije,

- antibiotici se ne smiju koristiti kod virusnih oboljenja, ako postoji indikacija za primjenu antibiotika, usko-spektralni antibiotici su prvi koji se trebaju koristiti,

- potrebno je educirati pacijente o važnosti upotrebe antibiotika, njegovoj koristi, štetnosti i pravilnom korištenju,

- za lokalno korištenje se preporučuju antiseptici prije nego antibiotici, izuzetak su infekcije oka, ne treba uzimati antibiotike duže nego što je potrebno, izbjegavati upotrebu tetraciklina i kinolona kod djece, nitrofurantoina krajem trudnoće (Abram i sur.,2014/2015).

5. ŠTA SU OBIČNA PREHLADA I GRIPA, SIMPTOMI BOLESTI, LIJEČENJE, RAZLIKA IZMEĐU NJIH I BAKTERIJSKE INFEKCIJE

Infekcija gornjih disajnih puteva ili kako je drugačije nazivamo prehlada je jedan od vodećih razloga zbog kojeg redovno posjećujemo svog ljekara ili farmaceuta. Pošto je generalno uzrokuju virusi, antibiotici nemaju nikakvog efekta kako kod odraslih tako i kod djece i liječenje je simptomatsko (Fahner JE, Werner SK, 2012).

Mnogi virusi uzrokuju nastanak prehlade kao što su korona virusi i respiratorni sincicijski virus, ali je najviše uzrokuje rinovirus.

Influenca ili gripa je takođe bolest koja nastaje infekcijom gornjih respiratornih puteva, međutim za razliku od prehlade ima za posljedicu razvoj mnogo težeg stanja bolesti tj. **p n e u m o n i j e**. Pneumonija se razvija najčešće kod djece, starijih osoba, trudnica i osoba sa astmom, srčanim problemima ili dijabetesom. Gripa je sezonska bolest i pojavljuje se od jeseni do proljeća, a najviše u zimskim mjesecima i prenosi se kapljičnim putem. Gripu uzrokuju virusi influence tipa A, B i C (Watson S, Goldman R, 2015).

Simptomi prehlade su: začepljen nos, bolno grlo, kašljanje i kihanje, glavobolja i bolovi u tijelu i blaga do umjerena temperatura.

Simptomi gripe su: suhi kašalj, bolno grlo, umjerena do visoka temperatura, glavobolja, začepljen nos, bol u mišićima, drhtavica i intezivan umor (Watson S, Goldman R, 2015).

Najčešća tri simptoma koja prate ove bolesti su grlobolja, sinusitis i kašalj.

5.1 GRLOBOLJA

Prvi simptom koji prati infekciju gornjih dišnih puteva je grlobolja, koju prate promuklost i kašalj a okarakterizirana je bolnim gutanjem. Akutna grlobolja je uzrokovana virusima i to u više od 95% slučajeva. Liječenje se vrši simptomatskim putem :analgetici i antipiretici (paracetamol ili ibuprofen), acetilsalicilnu kiselinu izbjegavati kod djece mlađe od 12 godina, pastile sa antiseptičnim i analgetskim djelovanjem, grgljanje sa rastvorima slane vode ili čaja od kadulje.

5.2 SINUSITIS

Sinusitis najčešće uzrokuje rinovirus i njegovi simptomi traju 7-10 dana, a liječenje je simptomatsko : analgetici i antipiretici, ispiranje nosa sa fiziološkom otopinom, nosni dekongestivi (kapi za nos, ne duže od 5 dana), uzimati dovoljno tekućine.

5.3 KAŠALJ

Kašalj je odgovor organizma na podražaj sluznice raznim alergenima, virusima, prašinom, dimom, a predstavlja refleksno i snažno izbacivanje zraka iz pluća i dišnih puteva da bi se omogućila njihova prohodnost. Postoje 3 vrste kašlja: akutni (najviše ga uzrokuju virusi i traje kraće od 3 sedmice), subakutni (traje od 3-8 sedmica) i hronični (traje duže od 8 sedmica). Liječenje kašlja je simptomatsko. Suhi kašalj se liječi antitusicima u obliku sirupa ili tableta i inhalacijama, a ako je kašalj produktivni onda sredstvima za iskašljavanje i uzimanjem dosta tekućine. Kašalj se nikako ne liječi antibioticima a veoma je bitno da ako traje duže od 8 sedmica da se ustanovi uzrok (Abram i sur.,2014/2015).

Za liječenje prehlade kod djece nisu učinkoviti sljedeći lijekovi: inhalacijski kortikosteroidi, prednizolon za oralnu upotrebu i biljka *Echinacea*, dok sulijekovi koji djeluju: masti sa eukaliptusom za utrljavanje, cink sulfat, ekstrakt korijena biljke *Pelargonium sidoides* i med. U smanjivanju simptoma kod odraslih imaju ulogu sljedeći lijekovi: pseudoefedrin, fenilefrin, cink, biljka *Echinacea purpurea*, dok antihistaminici, intranazalni kortikosteroidi, kodein, preparati biljke *Echinacea angustifolia*-enemaju učinka. Također se preporučuje profilaktička upotreba bijelog luka i vitamina C (Fahner J, Erickson K, Werner S, 2012).

Bakterijske infekcije imaju slične simptome kao i prehlada i gripa ali se razlikuju u nekim karakteristikama. Najčešći uzročnik akutne grlobolje je *Streptococcus pyogenes* serogrupe A. Akutna upala grla uzrokovana bakterijama ima sljedeće karakteristike: nagli početak bolesti sa temperaturom većom od 38°C, gnojni ekskudat na tonzilama, uvećani limfni čvorovi i odsutnost kašlja i kataralnih simptoma. Ovi simptomi se zazivaju Centorijevi kriteriji koji upućuju na akutnu upalu ždrijela.

Uzročnik bakterijske infekcije u akutnom sinusitisu je najčešće *Streptococcus pneumoniae*. Simptomi ove bolesti su: bolest počinje naglo sa visokom temperaturom (preko 39°C), simptomi rinosinuzitisa traju preko 10 dana bez ikakvog poboljšanja, gnojni iscjedak iz nosa i glavobolja.

Kod ove vrste bolesti antibiotici koji su obliku kapi za nos nisu učinkoviti. Ako bolest traje duže od 8 sedmica onda je u pitanju hronična upala sinusa koju uzrokuje *Staphylococcus aureus* (Abram i sur.,2014/2015).

6. ALTERNATIVNI LIJEKOVI, HOMEOPATSKA TERAPIJA, BILJNI PREPARATI

Kao zamjenu antibioticima možemo da ponudimo mnoge supstance iz drugih izvora. Biljke i druge prirodne supstance su korištene u terapijske svrhe još otprije 50 000 godina, a mnoge od njih se koriste i u današnje vrijeme.

6.1 MED

Korištenje meda u liječenju infekcija potiče još od Egipćana koji su koristili med za obloge koje su stavljali na rane. Med djeluje antibakterijski tako što izvlači vodu iz bakterije što dovodi do njene smrti. On sadrži enzim inhibin koji pretvara glukozu i oksigen u hidrogen peroksid koji je poznat kao dezicificiens.

6.2 BIJELI I CRVENI LUK

Luk sadrži supstancu koja se naziva alicin, ona je izolovana 1940.-te godine i dokazano je da je veoma učinkovita u ubijanju bakterija. Takođe još jedna biljka, rotkva, je korištena u terapijske svrhe. Njeno antiinfektivno svojstvo je potvrđeno izolacijom supstance rafanin koja posjeduje značajnu antimikrobnu aktivnost protiv velikog broja infekcija.

6.3 PLIJESAN

Plijesni kao što su *Penicillium* spp. imaju sposobnost da proizvode antibakterijske hemikalije. Egipćani su ih koristili u tretiranju površnih infekcija, dok su ih Kinezi koristili u liječenju čireva i drugih kožnih infekcija.

6.4 VINO I SIRĆE

Sirće je kiselina i veoma jak antiseptik, hemikalija koja ubija sve mikrobe uključujući viruse i bakterije. Vino djeluje kao antibakterijski lijek zahvaljujući supstanci koja se naziva malvosid.

6.5 BAKAR

U tretmanu infekcija također je moguće koristiti i anorganske supstance. U starim vremenima bakar je najviše korišten u kombinaciji sa medom. U današnje vrijeme kombinacija cinka i bakra se koristi u liječenju bolesti zvane impetigo koja je uzrokovana bakterijom *Staphylococcus aureus* (McKenna,2014).

6.6 ECHINACEA

Echinacea je biljka koja se koristi u mnoge terapijske svrhe. Dva su predstavnika bitna u terapiji a to su *Echinacea angustifolia* i *Echinacea purpurea*, koje ispoljavaju razna svojstva kao što su analgetsko, antibakterijsko, protivupalno, antiviralno i utiču na imunološki sistem kao modulatori ili stimulant. Ova biljka se koristi u obliku tinkture za liječenje bolnog grla i u terapiji prehlade i gripe. Djeluje antibakterijski i inaktiviše sljedeće bakterije: *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Propionibacterium acnes*, i *Legionella pneumophila*. U suštini ona smanjuje inflamaciju koju uzrokuju ove bakterije (Buhner,2012).

7. EDUCIRANOST OSOBLJA I PACIJENATA U PREPOZNAVANJU SIMPTOMA BOLESTI

Veoma je bitno da magistri farmacije kao stručne osobe znaju prepoznati simptome bolesti zbog kojih pacijenti najčešće dolaze u apoteku. Velika većina (90 %) pacijenata će prvobitno da se obrati apotekaru pa tek onda otići svom ljekaru. Razlog tome je nažalost često neopravdano nepovjerenje u doktore i zdravstveni

sistem, uvjerenje da sami mogu riješiti problem, te da im nije potreban pregled. Ako su u pitanju virusne infekcije moguće je da se infekcija izliječi simptomatskom terapijom i za takve vrste infekcija je dovoljno da se obrate magistru farmacije koji će im pomoći u odabiru adekvatnih lijekova. Međutim problem se javlja ako pacijent ima bakterijsku infekciju. Tu se javlja potreba da magistar farmacije prepozna simptome bolesti i da uputi pacijenta ljekaru koji će izvršiti pregled i ustanoviti koji antibiotik pacijent treba da uzima. Naravno preporučuje se da ljekar uzme bris grla, nosa, ili drugog uzorka i da uradi antibiogram da utvrdi o kojoj je bakteriji riječ. Moguće je također da ljekar, oslanjajući se na svoje iskustvo, odredi terapiju empirijskom metodom tj. da prepíše antibiotik prije nego što se prepozna koja je bakterija uzrok bolesti, ali i ta terapija može biti više štetna nego korisna. Kao što je navedeno u ovom radu bitno je da farmaceut zna prepoznati simptome prehlade i gripe inaravno da, ako sumnja na bakterijsku infekciju, uputi pacijenta doktoru na pregled ili mu u međuvremenu predloži neke alternativne mjere za smanjenje infekcije kao što su herbalni preparati i homeopatska terapija. Kada je riječ o bakterijskoj infekciji najveći problem koji se javlja je pogrešno uzimanje terapije od strane pacijenata što može dovesti do rezistencije na antibiotike. Mnogi farmaceuti su imali iskustva u raznim situacijama kada pacijent pogrešno primjenjuje antibiotik. Pacijenti generalno imaju pogrešnu percepciju o uzimanju antibiotika, te su nemarni pri uzimanju istih tako što i kad je antibiotik prepisan od strane doktora dolazi do toga da obično ne uzimaju dovoljnu dozu lijeka ili nakon nekog vremena prestanu da piju terapiju iako im je naloženo suprotno. Samim tim stvaraju zalihu tih istih lijekova te uzimaju ostatak kada osjete slične simptome, što je veoma pogrešno zato što antibiotik treba da se uzima tačno onako kako je propisano inače neće ispoljiti svoj efekt i može dovesti do stvaranja rezistentnih oblika bakterija što na kraju svega i jeste najveći problem današnjice. Prilikom izdavanja lijeka pacijentu, magistar farmacije treba da ga uputi u pravilno korištenje lijeka i da ga upozori o mogućim posljedicama ako se lijek ne koristi na pravilan način. Farmaceuti bi trebali radi svog ličnog

usavršavanja i pružanja kvalitetne usluge i širenja opšteg znanja o infekcijama da se konstantno edukuju. Medicina i druge zdravstvene nauke napreduju svakim danom, tako da je bitno da se vrši stalna edukacija kako pacijenata tako i farmaceuta i ljekara. Nešto najbitnije od svega jeste stalna edukacija i samoedukacija farmaceuta i postojanje saradnje između doktora i farmaceuta, tj. da se razmjenjuju iskustva u cilju poboljšanja pružanja zdravstvenih usluga.

8. ZAKLJUČAK

Rezistencija na antibiotike je jedan od vodećih problema današnjice.

Pojavljuje se sve veći broj rezistentnih bakterija koje dovode do stvaranje superinfekcija, pogotovo kod hospitalizovanih pacijenata.

Na nastanak rezistencije utiču mnogobrojni faktori kao što su nepravilna upotreba antibiotika tj, uzimanje prevelikih ili premalih doza lijeka, prekidanje terapije prije propisanog vremena, korištenje antibiotika u profilaktičke svrhe i korištenje antibiotika za liječenje virusnih infekcija.

Da bi smanjili pogrešnu upotrebu antibiotika bitno je da se vrše edukacije, kako pacijenata tako i farmaceuta i ljekara. Način na koji bi se to moglo sprovesti, pored klasičnih primjera razgovora farmaceuta sa pacijentom, je putem javnih seminara, predavanja, letaka, brošura, koje bi se mogle organizovati u saradnji sa ministarstvom zdravstva.

Sa konstantnim edukacijama zdravstvenog osoblja bitno se može smanjiti ovaj problem, kao i sa razmjenom iskustva na relaciji doktor-farmaceut i farmaceut-farmaceut. Farmaceuti kao stručno osoblje bi trebali da ukažu pacijentu na moguće posljedice nepravilnog korištenja lijeka, tako i doktori sa druge strane bi trebali da racionalno propisuju lijekove.

Porast bakterijske rezistencije može znatno da ugrozi pacijente, doktore i sam zdravstveni sistem.

Ako se ne potrudimo da kroz razne načine edukacije, kako pacijenata tako i zdravstvenih radnika, smanjimo nepravilnu upotrebu antibiotika, i ako ih ne čuvamo za situacije kada su baš potrebni, mogli bismo ostati bez antibiotika i

standarda koje su postavili u liječenju bakterijskih infekcija.

Literatura

1. Buhner H.S.(2012) Herbal Antibiotics, Natural Alternatives for Treating Drug-Resistant Bacteria, Storey Publishing, United States of America
2. Guilfoile G.P(2007) Deadly Diseases and Epidemics, Antibiotic-Resistant Bacteria, Chelsea House Publishers, New York
3. Hugo W.B. (1972) An Introduction to Microbiology second edition, Butler and Tanner Ltd., London
4. Kayser F.H., Bienz K.A., Eckert J., Zinkernagel R.M.(2005) Medical Microbiology, Thieme Stuttgart, New York
5. Mainous G. A., Pomeroy C.(2010) Management of Antimicrobials in Infectious Diseases, Impact of Antibiotic Resistance second edition, Humana Press, New York
6. McKenna J.(2014) Natural Alternatives to Antibiotics, Gill and Macmillan, Ireland
7. Thomas P.(2004) Bacteria and Viruses, Lucent books, United States of America
8. Scöld O.(2011) Antibiotics and Antibiotic Resistance, John Wiley and Sons, Inc., United States of America
9. Varagić M.V., Milošević P.M.(2005) Farmakologija, dvadeseto izdanje, ELIT MEDICA, Beograd
10. Brachman S. Philip, Abrutyn E. (2009) Bacterial Infections of Humans Epidemiology and Control fourth edition, Springer Science + Business Media, LLC New York
11. Gallagher C.J., MacDougall C.(2012) Antibiotics Simplified second edition, Jones and Bartlett Learning , United States of America
12. Abram M, Bressan L., Bukmir L., Diminić Lisica I., Lukšić B., Ljubotina A., Malnar M., Palčevski G., Popović B., Quadranti Radošević N., Tićac B., Vlahović- Palčevski V.(2014/2015) Smjernice za propisivanje antimikrobnih lijekova u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, drugo, izmijenjeno i nadopunjeno izdanje, Medri Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
13. Charles P David (2012) Anti-

biotska rezistencija (Rezistencija na lijekove, antimikrobna rezistencija). Dostupno na: http://www.medicinenet.com/antibiotic_resistance/article.htm, pristupljeno 29.januara 2017., 14:15

14. Cox R (2016) Slika br.1 Oblici bakterija. Slika br 2. Nastanak bakterijske infekcije. Dostupno na: http://www.medicinenet.com/mrsa_picture_slideshow/article.htm, pristupljeno 26.februara 2017., 17:09

15. Watson S, Goldman R (2015) Da li je to prehlada ili gripa? Dostupno na: <http://www.healthline.com/health/cold-flu/cold-or-flu?m=2#Overview1>, pristupljeno 18.februara 2017., 16:25

16. Fahner J, Erickson K, Werner S (2012) Liječenje obične prehlade kod djece i odraslih. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22962927?_ga=1.100584094.1644624055.1486922236, pristupljeno 12.februara 2017., 09:45

17. Ažurirano (2011) Šta je antimikrobna rezistencija? Dostupno na: <http://www.centarzdavlja.hr/zdrav-zivot/lijekovi/sto-je-antimikrobna-rezistencija/>, pristupljeno 7.januara 2017., 18:45

18. Food and Drug Administration (ažurirano 2014) Prikaz antimikrobne rezistencije. Dostupno na: <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/ucm134359.htm>, pristupljeno 4.februara 2017., 10:34

THE ROLE OF PHARMACISTS IN CONTROL/TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS AND PREVENTION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

mr.ph. Melita Beneš*

PZU „Apoteke Ibn-sina“, Ul. I Tuzlanske brigade br. 5

75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

*Rudarska 51, Tuzla

melita.benes@yahoo.com

Abstract

Excessive use of antibiotics, or their misuse, is the main reason of developing resistance to antibiotics, which is becoming a major global health issue. Resistance to antibiotics is often common among patients who are using antibiotics to treat infections caused by viruses, and among patients who, although the indication to use the drug is right, are using antibiotics incorrectly by taking too small or too big doses of the drug.

The main goal of this paper is to place more attention to resistance development and to explain the role of pharmacists in preventing further expansion of this problem. 90 % of infections among patients are caused by viruses.

It is very important that pharmacists, as qualified persons, are able to recognize the difference between infection caused by viruses or bacteria, thus recommend the symptomatic treatment of disease, or send the patients to the doctor's office so they could be examined properly in order to find the main reason of an infection. Very important issue is the education of patients, therefore pharmacists must give information on the proper use of drugs, their misuse and possible complications of the drug, if it is not used. All guidelines for proper drug usage need to be followed through during an antibiotic therapy, otherwise the consequence can lead to a development of super infections, i.e. development of super-resistant bacteria resistant to almost all types of antibiotics.

Antibiotics gave us a certain health standard in treatment of bacterial infections and it would be extremely difficult to lose advantages of antibiotic usage. If we do not take measures at this point, and if we do not change the current pace of incorrect usage of antibiotics, eventually there will be no antibiotics that we can use in treatment of infections anymore.

Keywords: bacterial resistance, methods of treatment, the role of pharmacists

1. INTRODUCTION

1.1 WHAT ARE BACTERIA, DIVISION, INFECTION EMERGENCE MECHANISM

Bacteria are primitive unicellular organisms. Like all other living beings, they grow, use energy and reproduce, but unlike others, they do it within only one cell. They possess a hard cellular capsule (shell), which consists of cellulose that provides them support and protection from antibiotic substances such as medicine, tears or saliva. They also possess an internal cellular membrane which controls what goes in and out of the cell. Some bacteria have a sticky external shell called capsule, which enables a cell to attach itself to another cell (Thomas, 2004).

Bacteria are usually divided into Gram positive and Gram negative. Scientist Gram established this division in 1884. The method that he applied was light microscopy and a variety of colouring techniques. He divided bacteria into these two groups based on whether they would remain coloured or not after they had been washed over with ethanol, i.e. Gram positive and Gram negative (Hugo, 1972).

Bacteria can appear in three forms: Cocci (circular shape, similar to little balls), bacilli (shape of a stick), and spirilla (spiral shape). Some bacteria exist as individual cells and move individually on their own, while others get attached to each other forming pairs, which are called diplo. Particular bacteria connect into a chain, which is called strepto, and when they bind into a cluster they are called staphylo (Thomas, 2004). These forms are shown on Image 1. (Cox, R. 2006)

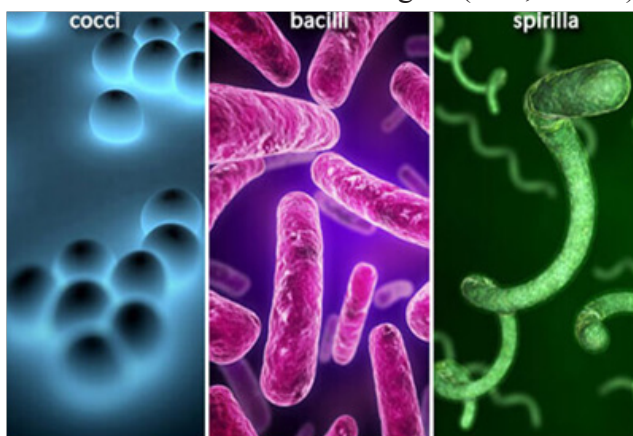


Image 1. Forms of bacteria

Human pathogenic bacteria are chemosynthetic and organotrophic organisms, which implies that they use energy created by the disintegration of organic nutrients. They utilize that chemical energy for resynthesis and some other secondary activities, therefore providing yet another division based on their oxygen requirement: partially anaerobic, strictly aerobic, strictly anaerobic and aero tolerant anaerobic (Kayser et al, 2005).

When bacteria enter the host organism from some particular environment or some transitory host, some particular characteristics are crucial in initiation and expansion of infections. One of those characteristics is contamination which is presented as the ratio between the number of infected/the number of susceptible and exposed to bacteria. The second characteristic is the pathogenesis, which represents the potential of infectious organism to induce an illness. The determinants of pathogenesis are mobile genetic elements such as plasmids, bacteriophages and transposons. The ability of the organism to attach itself to various surfaces of the host is very important, insomuch that the epithelial surfaces are the most suitable places for bacteria adhesion. Haemophilus influenzae most commonly finds a place on the respiratory epithelium, Neisseria gonorrhoea on urinary epithelium, etc. Host organism possesses infection defensive mechanism such as mucus and phagocytic cells, therefore pathogen organisms must possess certain characteristics.

These characteristics include polysaccharide capsules, hyaluronic acid capsules, M protein and surface polypeptide. Since they are unicellular organisms, bacteria are able to excrete their enzymes into extracellular space inside the tissue of infected host, which can have their role in the emergence and expansion of the infection through the tissue (Brachman and Abrutyn, 2009).

2. WHAT ARE ANTIBIOTICS, MAIN (PRIMARY) DIVISION, MECHANISM OF EFFECT ON BACTERIA

Antibiotics are antimicrobial substances created by lesser organisms, most frequently saprophytic bacteria from soil or fungi. There are more than 300 known types of antibiotics, but only around 40 are used in therapy. Synthetic antibiotics, that is, synthetic derivatives, are acquired by chemical alterations in molecules of biological antibiotics such as penicillin and cephalosporin, and their predominance over biological ones is in the fact that they possess greater antimicrobial spectrum.

Antibiotics as a type of medicine should affect the causative agents of infection, and in the meantime try to avoid damaging the cells of a sick host, but unfortunately, such antibiotics do not exist.

Each antibiotic has its own agency spectrum. Some of them affect Gram positive bacteria (benzyl penicillin), while others mainly affect Gram negative bacteria (amino glycosides). There are also broad spectrum antibiotics which affect both types of bacteria. Chloramphenicol and tetracycline are the most known.

With regard to their type of effect on bacteria, antibacterial drugs can also be divided into bacteriostatics and bactericides. Bacteriostatics inhibit growth and reproduction of bacteria, while bactericides kill them. The most known bactericides are: penicillin, cephalosporin, aminoglycosides, polypeptidic nitrofurantoin, rifampicin, trimethoprim-sulfonamide, while the best known bacteriostatics are: tetracycline, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin, lincosamin, sulfonamide, trimethoprim. This division plays important role in combined application of antibiotics.

Antibiotics mechanism of action takes place in 4 ways:

- Cellular wall synthesis inhibition

Antibiotics such as penicillin, cephalosporin, bacitracin, cycloserine and vancomycin operate in this way. Cellular wall of bacteria possesses a chemical polymer called mucopeptide, murein or peptidoglycan. The drug operates in a way that it binds itself to cellular receptors which are

called penicillin binding proteins (PBP Penicillin-Binding Proteins).

- Cellular cytoplasmic membrane function inhibition

Amphotericin B, nystatin, and polymyxins operate in this way. These antibiotics act upon the cellular membrane by disarranging its integrity causing the macromolecules and ions to leave the cell which leads to heavy damage or even death of the cell.

- Protein synthesis inhibition

Antibiotics which operate in this way are: aminoglycoside, chloramphenicol, erythromycin, lincosamin and tetracycline. They affect the protein synthesis by acting upon the bacteria ribosome.

- Nucleic acids synthesis inhibition

Antibiotics with this type of effect are: quinolones, sulfonamides, trimethoprim, rifampicin and pyrimethamine. They are efficient DNA synthesis inhibitors which bind to deoxyguanosine remains. Basically, they influence the bacteria growth (Varagić and Milošević, 2005).

3. WHAT IS ANTIBIOTICS RESISTANCE, EMERGENCE MECHANISM AND WHY IS IT A PROBLEM

Antimicrobial resistance is the ability of microorganisms to stop the antimicrobial influence of drugs, which causes the treatment of bacteria induced infection to lose its efficiency, causing the further spread of infection. Resistance causative agents are usually irrational antibiotics appliance and their misuse or abuse, which greatly contributes to the rising number of resistant organisms. Some of the causes are the deficiency of quality drugs and patients exposure to low doses which also contributes to the creation of conditions for resistance emergence. One of the greatest carriers of resistant microorganisms are hospitalized patients who act as a source of infection (Šta je antimikrobna rezistencija? 2011).

The first resistance emergence mechanism was published in 1940s when Abraham and Chain described the enzyme in E. Coli which was able to hydrolyze penicillin. Therefore, new

apprehensions about resistance emergence on molecular level were acquired, but unfortunately, the number of resistance causing pathogens has also increased (Mainous i Pomeroy,2010).

Bacteria resistance is one of the main medical problems. That resistance can be congenital or it can be an attribute acquired over time. As a result of personal genome mutation or resistance acquirements, some other bacteria change their biological characteristics and become immune to previously efficient antibiotics. The presence of resistant bacteria in a specimen does not need to be necessarily treated, which makes it very important to distinguish between colonization, which is, presence of bacteria without symptoms of illness from infection, which is, bacteria reproduction with the symptoms of illness.

Well researched examples of bacteria which develop resistancy to antibiotics are :

- MRSA- methicillin resistant Staphylococcus aureus, with a specific type of resistance to beta-lactam antibiotics;
- Streptococcus pneumoniae- resistant to penicillin and macrolide;
- Enterobacteria (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, types from Proteus and Enterobacter species);
- Enterobacteria that produce broad spectrum beta-lactamase resistant to penicillin and cephalosporins of the first, the second and the third generation;
- Enterobacteria resistant to carbapenems;
- Acinetobacter baumannii causative agent of hospital infections;
- Pseudomonas aeruginosa also the causative agent of hospital infections with high rate of mortality (Abram et al, 2014/2015).

The resistance origin can be genetic and non genetic. Genetic resistance can be chromosomal or extra chromosomal. Chromosomal resistance is the result of a spontaneous mutation on chromosome which is responsible for drug susceptibility. Most frequently, it is manifested by change in the structure of specific receptor which is affected by drug. In this way, resistance to streptomycin, erythromycin, tetracycline, lincomycin and even penicillin emerges. Extra chromosomal resistance takes place via plasmids

or circular DNA molecules which can be found in two forms in a cell, with one being cytoplasm free, and the other being integrated in bacteria chromosomes. Plasmids can be transferred via transduction, transformation, conjugation and transposition. Non genetic resistance can be explained by disruption in the cell replication. If the cells do not replicate, they can be antibiotics resistant. However, their posterity can be susceptible. Some bacteria can lose their target spot, or in other words, the structure affected by the antibiotic. For example, penicillin susceptible bacteria form L-shapes during treatment with this particular antibiotic. They do not possess a cellular wall which decreases the effect of antibiotics affecting the cellular wall proteins.

There are several mechanisms for bacteria resistance manifestation:

- Production of enzymes that damage drugs (for example, staphylococcus creates beta-lactamase enzyme that damage penicillin G, Gram negative bacteria create chloramphenicol-acetyltransferase which damage chloramphenicol);
- Membrane permeability alteration- the change of cellular membrane permeability for certain antibiotics causing resistance;
- Alteration in the binding spot structure - penicillin and cephalosporin bind to the protein on the cellular wall, and the alteration of this protein leads to resistance. Furthermore, aminoglycosides bind to the 30S ribosomal subunit and erythromycin binds to 50S ribosomal subunit. The protein alteration on those units causes resistance;
- Alteration of metabolic pathways- bacteria develop alternative metabolic pathways avoiding pathways on which the drug is affecting the bacteria;
- Development of alternative system - enzyme that is capable of fulfilling its function but is not susceptible. This system usually happens with sulfonamides (Varagić and Milošević,2005).

The prescribed antibiotics should only affect bacteria, without afflicting damage to other cells or organs of the host, and the only side effects that can appear are the ones related to the application of higher doses than necessary. That is why they are prescribed with, perhaps, far less precaution, even though it should be otherwise. Antibiotics are

prescribed to numerous patients, even though there are no clear signs of bacterial infection, which leads to overconsumption of antibiotics and emergence of resistant bacteria forms in rather short period of time, even faster than it is expected. Bacteria are capable of altering their genetic material in order to adapt to antibiotic toxicity as quick as possible, which essentially is resistance development (Scöld,2011).

The development of resistance to antibiotics is presented in Image 2. (Cox R. 2016).

penicillin, increased hygienic awareness and improved sanitation, the mortality rate significantly decreased. Over time, penicillin went through a revolution from being a miracle cure against infections to being just one piece of a greater spectrum of antimicrobial drugs we have today (Mainous and Pomeroy,2010).

Before 1950s bacterial infections were lethal with the percentage of survival under 1%. In the last 15 years the mortality rate was reduced to 1%. With a broad spectrum of antibiotics available

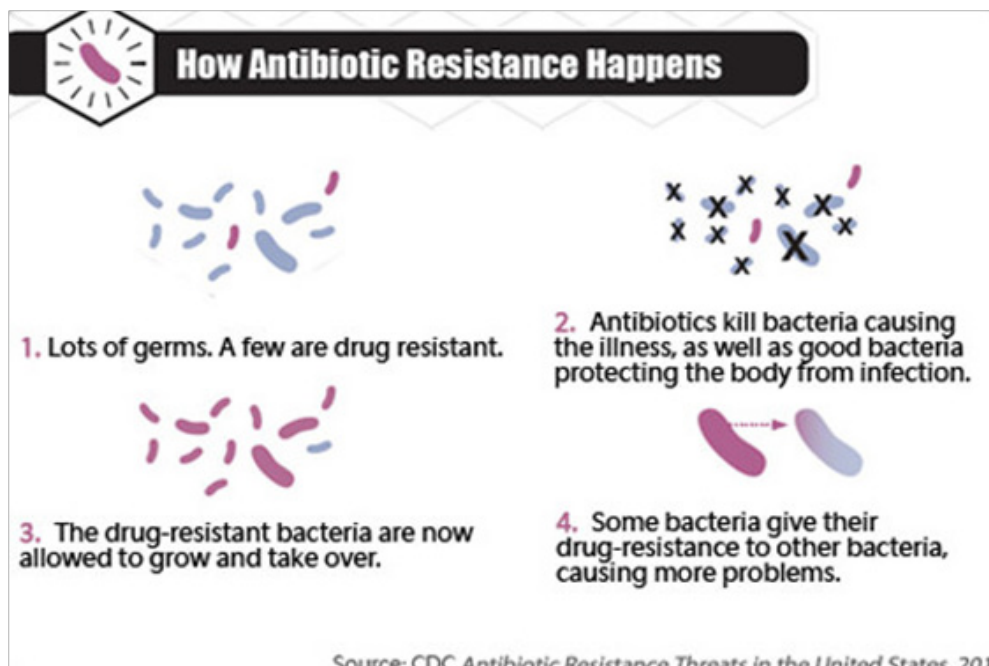


Image 2. Emergence mechanism of bacterial resistance to antibiotic.

Antimicrobial resistance can be prevented by decreasing the overuse or misuse of antibiotics, and infections can be prevented by improving lifestyle and hygienic habits in general. Irrational use of antibiotics leads to resistance emergence, which is becoming one of the major healthcare issues (Charles P. David, 2012).

Over time, overconsumption of antibiotics could result in development of resistant bacteria breeds which could enable the proper choice of drugs necessary for the treatment of that particular infection (Food and Drug Administration,2014).

4. PLAN AND IMPORTANCE OF ANTIBIOTICS APPLIANCE

In the 20th century revolution in antibiotics development took place, which revolutionized medicine. With the discovery of

today, bacterial infections pose far less treat than before. However, there is a constant question whether there will come a period when bacterial infections would not be curable because of the constant emergence of new resistant bacteria (Guilfoile,2007).

Antibiotic treatment of bacterial infections set a high healthcare standard that we got accustomed to, and it would be extremely difficult to lose the benefits of antibiotics appliance. Antibiotics as drugs can be considered as unique because they affect the bacteria without damaging the host organism. Without access to antibiotics, some branches of medicine such as oncology and organ transplant surgery would collapse. Beside application of antibiotics in the treatment of people and animals, they are also used in agriculture and in protection of plants against pathogens

(Scöld,2011).

Antibiotics are large group of drugs which contain numerous drug types with various spectra of activities, pharmacokinetic and pharmacodynamic attributes and with clinical utility. By getting familiar with all of their attributes, the ways they operate, and by applying just the optimum doses, the process of infections and resistance emergence can be minimized. Until new apprehensions about the relationship between antibiotics and resistance they induce emerge, there are certain guidelines to how resistance emergence could be reduced:

- One should avoid the application of antibiotics for treatment of bacteria colonization or contamination;
- Application of narrow spectrum drugs for infection treatment;
- Application of the proper amount dose of a drug;
- Application of efficient dose of a drug in the shortest period of time (Gallagher and Macdougall,2012).

Based on present relevant knowledge about antibiotic effects and resistance caused by them, there are some guidelines on how to reduce resistance emergence :

- prescription of antimicrobial drug only when such treatment would be beneficial;
- febrility is not necessarily the indicator of bacterial infection;
- antibiotics should not be applied with viral diseases; if there is an indication for change of antibiotic, narrow spectrum antibiotics are the first ones that should be applied;
- it is necessary to educate the patients about the importance of antibiotics appliance, its advantages, disadvantages, and proper use;
- the use of antiseptics instead of antibiotics for local appliance is recommended, exceptions are eye infections; one should not use antibiotics longer than necessary; one should avoid appliance of tetracycline and quinolone with children, and nitrofurantoin at the end of pregnancy (Abram et al.,2014/2015).

5. WHAT ARE COMMON COLD AND FLUE (INFLUENZA), ILLNESS SYMPTOMS, TREATMENT, DIFFERENCE BETWEEN THEM AND BACTERIAL INFECTION

Upper respiratory tract infection, commonly known as cold, is one of the main reasons why patients visit doctors or pharmacists. Since it is generally caused by viruses, antibiotics do not have any effect in the treatment of children and adults and the treatment is symptomatic (Fahner JE, Werner SK, 2012).

Many viruses such as coronavirus and respiratory syncytial virus cause common cold, but the causative agent number one is rhinovirus.

Influenza or flue is also an illness induced by upper respiratory tract infection, but unlike common cold, it can develop into a more serious condition, for example pneumonia. Pneumonia usually occurs in children, older patients, pregnant women, patients with asthma or heart conditions and diabetic patients. Flu is a seasonal illness which usually occurs between autumn and spring, most frequently during the winter months and it is transmitted via droplets. Influenza viruses types A, B and C cause flue (Watson S,Goldman R, 2015).

Common cold symptoms are: constipated nose, sore throat, cough and sneeze, headache and body pains (aches) and mild to moderate temperature.

Flu symptoms are: dry cough, sore throat, moderate to high temperature, headache, constipated nose, muscle pain, shiver, intense fatigue (Watson S,Goldman R, 2015).

The three most frequent symptoms of these illnesses are sore throat, sinusitis and cough.

5.1 SORE THROAT

The first symptom of upper respiratory tract infection is sore throat, followed by hoarseness and cough characterized by painful swallowing. Viruses are the cause of acute sore throat in more than 95%. Treatment is conducted symptomatically: analgesic and antipyretics (paracetamol and ibuprofen) acetylsalicylic acid should be avoided with children younger than

12, pastilles with antiseptic and analgesic effect; gargle salt water solution or sage tea.

5.2 SINUSITIS

Rhinovirus usually causes sinusitis. Its symptoms last from 7 to 10 days, and the treatment is symptomatic: analgesics and antipyretics; nose rinsing with physiological saline solution; nasal decongestants (nasal drops, not longer than 5 days); ingest sufficient amount of water.

5.3 COUGH

Cough is the response of the organism to various stimulations on the mucous. It can be caused by allergens, viruses, dust and smoke. Cough is essentially a reflexive and forceful blowing of air from the lungs and respiratory tract in order to enable their proper functioning. There are 3 types of cough: acute (mostly caused by viruses and it lasts less than 3 weeks), subacute (lasts 3-8 weeks), and chronic (lasts more than 8 weeks). Cough treatment is symptomatic. Dry cough is treated with antitussives in a form of syrup or tablets and inhalations. If the cough is productive, than it is treated with expectoration aids and with lots of liquid. Cough should never be treated with antibiotics, and if it lasts more than 8 weeks it is very important to identify the cause (Abram et al.,2014/2015).).

The following drugs are not efficient in treatment of common cold with children: inhalational corticosteroids, prednisolone for oral appliance and plant Echinacea, while the efficient ones are: eucalyptus ointments for massage (rubbing), zinc-sulphates, plant Pelargonium sidoides root extract and honey.

The following drugs have important role in reduction of symptoms with adults: pseudoephedrine, phenylephrine, zinc, plant Echinacea purpurea, while antihistamines, intranasal corticosteroids, codeine, Echinacea angustifolia plant products are not efficient. Prophylactic appliance of garlic and vitamine C is also recommended (Fahner J, Erickson K, Werner S, 2012).

Bacterial infections have similar symptoms as common cold and flue. However, they differ in some characteristics. The most frequent causative agent of sore throat is serogroup A Streptococcus pyogenes. Acute throat inflammation (laryngitis) caused by bacteria has the following characteristics: sudden illness emergence with the temperature higher than 38°C, purulent excrement on tonsils, enlarged lymph nodes, absence of cough and catarrhal symptoms. These symptoms are called Centor criteria which indicate acute throat inflammation (laryngitis).

The causative agent of bacterial infections in acute sinusitis is usually Streptococcus pneumoniae. Symptoms of this illness are: illness emerges suddenly with high temperature (over 39°C), rhinosinusitis symptoms last for more than 10 days without any improvement, purulent discharge from the nose, headache. With this type of illness, antibiotics in a form of nasal drops are not efficient. If the illness is present for more than 8 weeks, then the patient is dealind with chonical sinusitis caused by Staphylococcus aureus (Abram et al.,2014/2015).

6. ALTERNATIVE DRUGS, HOMEOPATHIC THERAPY, HERBAL PRODUCTS

There are many substances from other sources that can be used as alternatives to antibiotics. Herbs and other natural substances have been used for therapeutic means for the last 50 000 years, and many of them are still used today.

6.1 HONEY

The use of honey for infections treatment originates from ancient Egyptians who used honey for bandages they put on wounds. Honey has an antibacterial effect since it extracts water from bacteria leading to its death. It contains an enzyme called inhibin which turns glucose and oxygen into hydrogen-peroxide, better known as desinfiens.

6.2 ONION AND GARLIC

Onion contains a substance called allicin, which was isolated in 1940s. It is proven to be very efficient in killing bacteria. Also, one another herb, radish, was used for therapeutic purposes. Its anti-infectious attribute was confirmed by isolation of a substance called raphanin which possesses considerable antimicrobial activity against a large number of infections.

6.3 MOULD

Mould such as *Penicillium* spp possesses the ability to produce antibacterial chemicals. Egyptians used them for treatment of surface wounds, while Chinese used them for treatment of ulcers, boils and other skin diseases.

6.4 WINE AND VINEGAR

Vinegar is a type of acid and extremely strong antiseptic, which is a chemical that kills all microbes including viruses and bacteria. Wine acts as an antimicrobial drug thanks to a substance called malvoside.

6.5 COPPER

In infections treatment it is also possible to use inorganic substances. In previous times it was mainly used in combination with honey. Nowadays, combination of zinc and copper is used for treatment of an illness called impetigo which is caused by *Staphylococcus aureus* bacteria (McKenna,2014).

6.6 ECHINACEA

Echinacea is a plant (herb) that is used in various therapeutic purposes. Two representatives are important in therapy, and those are *Echinacea angustifolia* and *Echinacea purpurea*. They manifest various attributes such as analgesic, antibacterial, antiinflammatory, antiviral and influence the immune system as modulators or stimulants. This herb is used as a tincture for sore throat treatment and common cold and flue

therapy. It operates in an antibacterial manner and inactivates the following bacteria: *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Propionibacterium acnes*, and *Legionella pneumophila*. Basically, they reduce the inflammation caused by these bacteria (Buhner,2012).

7. PROFESSIONAL PERSONNEL AND PATIENTS COMPETENCE IN RECOGNIZING THE SYMPTOMS OF ILLNESS

It is of utmost importance that pharmacists, as professional personnel, are capable of recognizing the symptoms of illness which most frequently bring patients to the pharmacy. Most of the patients (90%), initially seek advice from a pharmacist before visiting their doctor. Reasons for that are, unfortunately, often unjustified distrust in doctors and health care system, belief that they can solve the problem on their own and that they do not need a medical examination. If the problem at hand are viral infections, then it is possible to treat them with symptomatic therapy. For such types of infections patients should simply seek advice from a pharmacist, who would help them choose the proper medications. However, the problem arises when a patient suffers from a bacterial infection. In such cases, a pharmacist should be able to recognize the symptoms of illness and instruct the patient to visit his doctor who would perform an examination to determine which antibiotic the patient should apply. Of course, the doctor should take a throat, nose, or some other specimen swab and perform an antibiogram to determine the problem causing bacteria. Relying on his personal experience, it is possible for the doctor to determine the therapy by empirical methods. In other words, he may prescribe an antibiotic prior to realizing which bacteria are causing the problem, but such therapy may be more harmful than beneficial. As previously stated in this paper, it is crucial for a pharmacist to know how to recognize the symptoms of common cold and flu, and, if doubting bacterial infection, instruct the patient to visit a doctor for an examination, or recommend some alternative forms of treatment such as herbal products or homeopathic treatment.

When it comes to bacterial infections, the largest problem occurs when patients apply the therapy incorrectly, which can lead to antibiotics resistance. Many pharmacists had various experiences in situations where patients applied the therapy incorrectly. Patients generally have wrong perception about antibiotic appliance. They are often careless when it comes to antibiotics use, taking insufficient doses of a drug, or simply stopping with the therapy, even though advised otherwise. By doing this, they create antibiotics supplies which they use later again when they feel similar symptoms. This is highly inadvisable because an antibiotic should be applied exactly as it was prescribed, otherwise it would not have the desired effect, which could lead to the emergence of resistant bacteria. When prescribing a drug to a patient, a pharmacist should advise the patient on how to apply the drug correctly and warn him about the possible consequences of incorrect drug appliance. Furthermore, for the sake of their personal professional advancement, provision of quality service, and improved knowledge about infections, pharmacists should constantly get more educated. Medicine and other health care branches make progress with each passing day, which makes it very important for pharmacists, patients, and even doctors to constantly receive further education. The most important thing is constant education and self-education of pharmacists and constant cooperation between pharmacists and doctors, in other words exchange of experiences in order to provide better health care service.

8. CONCLUSION

Antibiotics resistance presents one of the biggest problems of our time.

There is a growing number of resistant bacteria which often lead to the creation of superinfections, especially with hospitalized patients.

There are many factors contributing to resistance emergence, with some of them being: incorrect appliance of antibiotics, that is, application of higher or lower doses than recommended, termination of therapy before recommended period, application of antibiotics

prophylactic purposes, and application of antibiotics for viral infections treatment.

In order to decrease the incorrect appliance of antibiotics, it is crucial for patients, pharmacists and even doctors to receive further education on the topic. Beside customary exchange of information between patients and pharmacists, this education could be conducted via public seminars, lectures, leaflets, flyers, brochures, handouts, and medical conventions, all of which could be organized in cooperation with the Department of Health. With constant education of medical personnel and exchange of experience between pharmacists and doctors and pharmacists themselves, this problem can be significantly reduced. Pharmacists, as professional personnel, should specify the possible consequences of incorrect drug appliance to the patient. Likewise, doctors should also prescribe medicaments rationally.

Increase of bacterial resistance could significantly endanger patients, doctors, and even the entire health care system.

If we do not put effort into educating patients and medical personnel via various means in order to reduce the incorrect appliance of drugs, and if we do not save them for instances when they are really needed, we could be left without antibiotics and high standards they set in treatment of bacterial infections.

References

1. Buhner H.S.(2012) Herbal Antibiotics, Natural Alternatives for Treating Drug-Resistant Bacteria, Storey Publishing, United States of America
2. Guilfoile G.P(2007) Deadly Diseases and Epidemics, Antibiotic-Resistant Bacteria, Chelsea House Publishers, New York
3. Hugo W.B. (1972) An Introduction to Microbiology second edition, Butler and Tanner Ltd., London
4. Kayser F.H., Bienz K.A., Eckert J., Zinkernagel R.M.(2005) Medical Microbiology, Thieme Stuttgart, New York
5. Mainous G. A., Pomeroy C.(2010) Management of Antimicrobials in Infectious Diseases, Impact of Antibiotic Resistance second edition, Humana Press, New York

6. McKenna J.(2014) Natural Alternatives to Antibiotics, Gill and Macmillan, Ireland
7. Thomas P.(2004) Bacteria and Viruses, Lucent books, United States of America
8. Scöld O.(2011) Antibiotics and Antibiotic Resistance, John Wiley and Sons, Inc., United States of America
9. Varagić M.V., Milošević P.M.(2005) Farmakologija, dvadeseto izdanje, ELIT MEDICA, Beograd
10. Brachman S. Philip, Abrutyn E. (2009) Bacterial Infections of Humans Epidemiology and Control fourth edition, Springer Science + Business Media, LLC New York
11. Gallagher C.J., MacDougall C.(2012) Antibiotics Simplified second edition, Jones and Bartlett Learning , United States of America
12. Abram M, Bressan L., Bukmir L., Diminić Lisica I., Lukšić B., Ljubotina A., Malnar M., Palčevski G., Popović B., Quadranti Radošević N., Tićac B., Vlahović- Palčevski V.(2014/2015) Smjernice za propisivanje antimikrobnih lijekova u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, drugo, izmijenjeno i nadopunjeno izdanje, Medri Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
13. Charles P David (2012) Antimicrobial resistance (Resistance to drugs, antimicrobial resistance). Available at: http://www.medicinenet.com/antibiotic_resistance/article.htm, accessed January 29th 2017., 14:15pm
14. Cox R (2016) Image 1. Forms of bacteria Image 2. Mechanism of bacterial resistance. Available at : http://www.medicinenet.com/mrsa_picture_slideshow/article.htm, accessed February 26th,2017., 17:09 pm
15. Watson S, Goldman R (2015) Is it cold or flu? Available at : <http://www.healthline.com/health/cold-flu/cold-or-flu?m=2#Overview1>, accessed February 18th 2017., 16:25 pm
16. Fahner J, Erickson K, Werner S (2012) Treatment of common cold with children and adults. Available at : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22962927?_ga=1.100584094.1644624055.1486922236, accessed February 12th 2017., 09:45 am
17. Updated (2011) What is antimicrobial resistance? Available at: <http://www.centarzdavlja.hr/zdrav-zivot/lijekovi/sto-je-antimikrobna-rezistencija/>, accessed January 7th 2017., 18:45 pm
18. Food and Drug Administration (updated 2014) Display of antimicrobial resistance. Available at : <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/ucm134359.htm> , accessed February 4th 2017., 10:34pm

OPRAVDANA PRIMJENA PROBIOTIKA U OČUVANJU ZDRAVLJA

Dalila Duraković¹, Jasna Džananović²

¹Velfarm doo, Zlatnih ljiljana 77 Gračanica BiH,

²Bosnalijek dd, Jukićeva 53 Sarajevo BiH

Sažetak

Uvod: Probiotici predstavljaju žive bakterije koje su dobre za zdravlje, posebno za očuvanje zdravlja probavnog sistema. Crijevna mikroflora je važna za sazrijevanje imunološkog sistema, razvoj normalne crijevne morfologije, održavanje hroničnog i imunološki posredovanog upalnog odgovora. Probiotici se često nazivaju “dobre” bakterije ili bakterije “pomoćnici”.

Cilj rada: Utvrditi opravdanost primjene probiotika u očuvanju zdravlja.

Materijal i metode: U radu je analizirana i data procjena opravdanosti upotrebe probiotika u očuvanju zdravlja. Prikupljeni su i sistematizirani podaci dobiveni iz prethodnih istraživanja vezani za probiotike i njihovu upotrebu.

Rezultati: Probiotici pomažu u uspostavljanju ravnoteže (između tzv. “dobrih i loših” bakterija) u crijevima. Mikroflora može postati poremećena uslijed bolesti, stresa, starenja, uzimanja antibiotika i drugih lijekova, izlaganja toksinima, prekomjernoj konzumaciji alkohola, tečakim korištenjem antibakterijskih sapuna. Probiotici stvaraju privremene kolonije koje pomažu organizmu obavljajući iste funkcije kao prirodna flora. Probiotičke vrste se vremenom ubrzano zamjenjuju prirodno nastalom crijevnom florom. Većina probiotika dolazi iz dvije grupe:

- Lactobacillus. Najčešći probiotik koji se nalaze u jogurtu i ostaloj fermentiranoj hrani.
- Bifidobacterium. Nalaze se u nekim mliječnim proizvodima.

Prema preporukama SZO-a probiotici imaju povoljan učinak kod dijareje, konstipacije, alergija, karcinoma, infekcija mokraćnog sistema. Pomažu i kod stanja kao što su intolerancija laktoze, prevencija karcinoma kolona, sniženje holesterola, sniženje krvnog pritiska, smanjenje upale, povoljan učinak kod iritabilnog kolona itd.

Zaključak: Probiotici se ne uzimaju da bi organizam bio zdrav, ali sve veći broj dokaza upućuje da oni pomažu u održanju dobrog zdravstvenog stanja, prvenstveno poboljšavajući imunološke funkcije, održavajući normalnu želučano-crijevnju funkciju te prevenirajući infekcije.

Ključne riječi: probiotici, crijevna mikroflora

JUSTIFIED USE OF PROBIOTICS IN HEALTH

Dalila Duraković¹, Jasna Džananović²

¹Velfarm doo, Zlatnih ljiljana 77 Gračanica BiH,

²Bosnalijek dd, Jukićeva 53 Sarajevo BiH

Abstract

Introduction: Probiotics are live bacteria that are good for the health, especially for the health of the digestive system. Intestinal microflora is important for the maturation of the immune system, the development of normal intestinal morphology, and maintenance of chronic immune-mediated inflammatory response. Probiotics are often called “good” bacteria or bacteria “helpers” because they help preserve the health of the entire organism.

Aim: To establish the justification of the use of probiotics for maintaining health.

Materials and methods: The paper analyses and gives an assessment of justifiable use of probiotics in maintaining health. The data which is previous studies on probiotics and their use have been gathered and systematised.

Results: Probiotics help to provide a balance (between the so-called “good and bad” bacteria) in the gut. Microflora can become disrupted due to illness, stress, aging, antibiotics or other drugs, exposure to toxins, excessive alcohol consumption, and even with the use of antibacterial soaps. Probiotics create temporary colonies which help the body in performing the same functions as the natural flora. Probiotic species is over time rapidly replacing naturally occurring gut flora. Most of them come from two groups:

- Lactobacillus. The most common probiotics contained in yogurt and other fermented foods.
- Bifidobacterium. They are found in some dairy products.

According to the recommendations of the WHO probiotics have a favorable effect in diarrhea, constipation, allergies, cancer, urinary tract infections. Beneficial in conditions such as lactose intolerance, prevention of colon cancer, lowering cholesterol, lowering blood pressure, reducing inflammation, a beneficial effect in irritable colon etc.

Conclusion: Probiotics are not taken in order to be healthy, but a rising number of evidence is showing that they help to maintain good health, firstly by bettering the immune functions, maintaining a normal gastrointestinal function and preventing infection.

Keywords: probiotics, intestinal microflora

Uvod

Probiotici predstavljaju žive bakterije koje su dobre za zdravlje, posebno za očuvanje zdravlja probavnog sistema. Crijevna mikroflora je važna za sazrijevanje imunološkog sistema, razvoj normalne crijevne morfologije, održavanje hroničnog i imunološki posredovanog upalnog odgovora, održavanje funkcije crijevne sluznice, odbranu od alergena te pomaže u prevenciji od pričvršćivanja patogenih mikroorganizama. Probiotici se često nazivaju “dobre” bakterije ili bakterije “pomoćnici” jer pomažu očuvanju zdravlja cjelokupnog organizma. Obično se smatra da su bakterije uzročnici bolesti. U tijelu se nalazi jako puno bakterija, i dobrih i loših (Jukić, 2007). Probiotici nisu registrovani kao lijekovi i pronalaze se u marketima kao dodaci prehrani. Potrošači nisu upoznati dovoljno sa njihovim djelotvornim djelovanjem, ali i sa problemima koji uključuju kontrolu kvaliteta proizvoda (Bendich i Bales, 2009).

U zadnjih deset godina u SAD-u je utrostručen broj dostupnih prehrambenih namirnica koji sadrže probiotike. Na tržištu se mogu naći brojni dodaci koji sadrže pojedinačne ili udružene sojeve dobrih bakterija u vidu kapsula, sirupa ili formi praška. Posljednjih mjeseci se povećala raznolikost prehrambenih namirnica koji sadrže probiotike. “Smjernice za procjenu probiotika u hrani” zahtijevaju da se probiotici identifikuju genotipski i vrsti, korištenjem odgovarajućih molekularnih i fizioloških postupaka. Odgovarajuće kontrolne studije moraju biti sprovedene da bi se dokumentovala sigurnost i benefiti na zdravlje za organizam koji koristi probiotike. Također je neohodno da probiotik ostane održiv na minimalnom zahtjevanom nivou u proizvodu do isteka roka trajanja (Michail i sur., 2009).

Usljed zagrijavanja prilikom pasterizacije, malo je vjerovatno da će početne kulture ili čak probiotici ostati u pasterizovanom konačnom prehrambenom proizvodu. Neki proizvođači dodaju probiotike proizvodu nakon pasterizacije. Npr. većina jogurta nije pasterizovana nakon dodatka probiotičkih kultura (Michail i sur., 2009).

Probiotici pomažu organizmu na način da:

- kad se izgube “dobre” bakterije u tijelu (npr. nakon uzimanja antibiotika) probiotici ih zamjenjuju.

- stvaraju ravnotežu između “dobrih” i “loših” bakterija kako bi tijelo obavljalo normalno funkcije.

Mnoge vrste bakterija su klasificirani kao probiotika. Svi oni imaju različite prednosti, ali većina dolazi iz dvije skupine:

- *Lactobacillus*. Najčešći probiotik. Nalazi se u jogurtu i drugim fermentiranim namirnicama. Različiti sojevi pomažu kod dijareje i kod osoba koje teško probavljaju laktozu.

- *Bifidobacterium*. Nalazi se u mliječnim proizvodima. Pomaže u ublažavanju simptoma sindroma iritabilnog crijeva (IBS) i drugim poremećajima (DiLonardo, 2010).

Probiotici pomažu premjestiti hranu kroz crijevo. Znanstvenici još uvijek pokušavaju shvatiti što je najbolje za određene zdravstvene probleme. Imaju povoljan učinak kod slijedećih stanja:

- upalna bolest crijeva,
- infektivne dijareje (uzrokovane virusima, bakterijama ili parazitima)

Također se smatra da pomažu i kod:

- promjena na koži, kao što su ekcemi,
- inkontinencije i vaginalnog zdravlje,
- sprječavanje alergije i prehlade (DiLonardo, 2010).

Cilj rada je utvrditi opravdanosti upotrebe probiotika u svrhu očuvanja zdravlja.

Metrijal i metode

U radu je analizirana i data procjena opravdanosti upotrebe probiotika u očuvanju zdravlja. Prikupljeni su i sistematizirani podaci dobiveni iz prethodnih istraživanja vezani za probiotike i njihovu upotrebu.

Rezultati

Zarazne bolesti koje bi prije dovele do smrti sada su lahko izlječive upotrebom antibiotika. Jedna od nuspojava upotrebe antibiotika jeste da nisu selektivni u odabiru koju će bakteriju ubiti. Više od 1000 trilijuna bakterije žive u probavnom sistemu.

Antibiotici ubijaju sve bakterije u probavnom sistemu, eliminirajući konkurenciju čisteputzabrzorastuću Candidukoja će popuniti prazninu. Uzimanje probiotika tijekom liječenja antibioticima može usporiti rast Candide pomažući rast dobrih bakterija, čime smanjuju nuspojave antibiotika. Studija objavljena u "Journal of Clinical Gastroenterology" 2008. pokazuje da probiotici zapravo smanjuju dijareju kod bolesnika koji su uzimali antibiotike.

Kako bi se povećao blagotvoran učinak probiotika, preporučuje se uzimanje najmanje 2 sata prije uzimanja antibiotika. Na taj način će što manje "dobrih bakterija" biti uništeno od strane antibiotika u našem probavnom sistemu.

Preporučeno je da se probiotici uzimaju nakon obroka, jer to je period kada je želučana kiselina na najnižoj razini. Uzimanje probiotika može biti i prije, za vrijeme i nakon liječenja antibioticima (Richards, 2013).

Većina probiotičkih pripravaka sadrži otprilike 10⁹ bakterija na gram, označeno kao 10⁹ CFU / gr ili ml. U svakom proizvodu bez obzira na proizvođača postoji uputa o preporučenoj dnevnoj količini (u slučaju tableta ili kapsula obično 1x dnevno). Do sada ne postoje podaci o rizicima u slučaju predoziranja (Jukić, 2007).

Kod djece se javlja dijareja uzrokovana antibioticima u 11 do 40% slučajeva nakon početka primjene antibiotika. Generalno većina antimikrobnih agenasa može uzrokovati dijareju ali ampicilin, amoksicilin-klavulanska kiselina, cefalosporini i klindamicin su jedni od najčešćih uzročnika. Zato se odmah na početku terapije uključuju probiotici (Szajewska, 2009).

Znanstvena literatura podržava korištenje probiotika kako bi se spriječila dijareja koju uzorkuju antibiotici, koja se može pojaviti u bilo koje vrijeme i do dva mjeseca nakon upotrebe antibiotika (Cooper, 2010).

Yale liječnička konferencija o probioticima navodi provedenu meta-analizu 10 randomiziranih, kontroliranih studija o probioticima i antibioticima koji uzorkuju dijareju koju je objavljenu časopisu Journal of Clinical Gastroenterology u 2008. godini studija "potvrđuje efikasnost Lactobacillus rhamnosus (LGG) i S. boulardii kod djece (Floch i sur., 2008).

Liječenje s Clostridium difficile uz-

rokuje dijareju sličnu onoj poslije primjene antibiotika. Međutim, probiotik koji se može upotrijebiti

za liječenje dijareje uzrokovane C. difficile je dobio oznaku "B" od sudionika Yale radionice zbog neslaganja o njegovoj učinkovitosti.

Ipak, postoji nekoliko studija koje podupiru učinkovitost LGG ili S. boulardii za liječenje dijareje uzrokovane C. difficile (Douaud, 2007).

Bakterije, virusi ili paraziti u zagađenoj vodi ili u okruženju često uzrokuju infektivne dijareje. Ovo stanje se brzo širi među djecom. Probiotici su dobili oznaku "B" za prevenciju sporadične infektivne dijareje kod djece. Istraživanje kod djece u vrtićima pokazala su „umjerene“ učinke probiotika s ciljem sprečavanja dijareje. Ograničena su istraživanja o značaju probiotika u liječenju HIV-povezanih imunih nedostataka i dijareje. Imuni sistem je oslabljen kod bolesnika s HIV-om, čineći tijelo više p o d l o ž n o dijareji i drugim poremećajima. Dijareja kod bolesnika s HIV-om ometa apsorpciju HIV lijekova i smanjuje apsorpciju nutrijenata (Floch i sur., 2008).

Studija objavljena 2008. godine u časopisu Journal of Tropical Pediatrics daje podatke za korištenje probiotika za povećanje crijevne flore, povećanje imuniteta i smanjenje dijareje kod oboljelih od HIV virusa. Istraživanje je obuhvatilo 77 djece u dobi od 2 do 12. Kontrolna grupa uzimala je kravlje mlijeko ili obogaćenu formu kravljeg mlijeka. Ispitivana grupa je uzimala mlijeko ili standardnu formula pojačana s Bifidobacterium i S. thermophilus dnevno u toku dva mjeseca. Ispitivana grupa je doživjela povećanje broja imunih ćelija. Kontrolna grupa doživjela blagi pad u broju imunoloških ćelija (Wallace, 2009).

Primjeri proizvoda koji se nalaze na tržištu sa različitim sadržajem probiotika:

* Jedna tvrda kapsula sadrži 1,2x10⁷ žive liofilizirani mliječno kisele bakterije Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantisi Enterococcus faecium.

* Jedna tvrda kapsula sadrži 1,175x10¹²

žive liofilizirane mliječno kisele bakterije
Lactobacillus acidophilus Rasell-52,
Lactobacillus rhamnosus Rasell-11,
Bifidobacterium longum Rasell-175.

* Jedna tvrda kapsula sadrži 1,175x10¹⁰
žive liofilizirane mliječno kisele bakterije
Lactobacillus rhamnosus GG.

* Jedna tvrda kapsula sadrži 1x10¹¹ žive
lioofilizirane mliječno kisele bakterije Lactobacillus
rhamnosus LGG, Bifidobacterium BB-12.

Zaključak

Probiotici se ne uzimaju da bi organizam bio zdrav, ali sve veći broj dokaza upućuje da oni pomažu u održanju dobrog zdravstvenog stanja, prvenstveno poboljšavajući imunološke funkcije, održavajući normalnu želučano-crijevnu funkciju te prevenirajući infekcije.

Literatura

1. Bendich A, Bales CW (2009) Nutrition and Health. In: Quigley MM E The Future of Probiotics pp 323-329

2. Cooper CC (2010) Issue Probiotics in Pediatrics. Using Friendly Bacteria to Treat Health Conditions, RDToday's Dietitian Vol. 12 No. 1 P. 24

3. DiLonardo MJ (2010) WebMD: What Are Probiotics? Preuzeto sa: <http://www.webmd.com/digestive-disorders/features/what-are-probiotics#1> Accessed 25 October 2016

4. Douaud C (2007) Probiotics play increasing role in pediatric research. Preuzeto sa: <http://www.nutraingredients-usa.com/content/view/print/180150>. Accessed October 29 2009

5. Floch MH, Walker WA, Guandalini S, Hibberd P, Gorbach S, Surawicz C, Sanders ME, Garcia-Tsao G, Quigley EM, Isolauri E, Fedorak RN, Dieleman LA (2008) Recommendations for probiotic use J Clin Gastroentero. 42 Suppl 2:S104-S108 doi: 10.1097/MCG.0b013e31816b903f

6. Jukić RI (2007) Što su probiotici? Preuzeto sa: <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/10929/Sto-su-probiotici.html>. Accessed 10 January 2017.

7. Richards L (2013) The Candida Diet: Should You Take Probiotics With

Antibiotics? <https://www.thecandidadiet.com/probiotics-while-on-antibiotics.htm>. Accessed 25 October 2016.

8. Szajewska H (2009) Probiotics in children-what is the evidence of efficacy? S Afr J Clin Nutr:154

9. Sonia Michail MD, Philip M. Sherman MD FRCPC (2009) Probiotics in Pediatric Medicine Part of the series Nutrition and Health Series pp 333-344 in: Berman SH The Quality Control of Probiotics in Food and Dietary Supplements, New York

10. Sonia Michail MD, Philip M. Sherman MD FRCPC (2009) Probiotics in Pediatric Medicine Part of the series Nutrition and Health Series pp 299-306. In: Czinn SJ, Blanchard SS Probiotics in Food and Supplements, Affiliated with Department of Pediatrics, University of Maryland School of Medicine, New York

11. Wallace B (2009) Clinical use of probiotics in the pediatric population. Nutr Clin Pract.;24(1):50-59

UPOTREBA I ZLOUPOTREBA ANTIBIOTIKA

Arnela Moranjkić¹, Amar Habibović²

¹Mr.ph., PZU Apoteke Ibn Sina, Prve tuzlanske brigade br.5, 75000 Tuzla, BiH

²Dr.med., Dom zdravlja dr.Mustafa Šehović, Albina i Franje Herljevića 1, 75000 Tuzla, BiH

Sažetak:

Antibiotici su lijekovi koji ubijaju ili sprječavaju rast bakterija s ciljem liječenja infekcija kod ljudi. Smatra se da su bakterije postale rezistentne na antibiotike kada antibiotik izgubi sposobnost da ubije ili spriječi rast pojedine bakterije koja je ranije bila osjetljiva na taj antibiotik. Postoji urođena (intrinzična) rezistencija, te stečena rezistencija koja je mnogo opasnija i nastaje kao rezultat genske mutacije unutar bakterijske ćelije.

Magistar farmacije mora prepoznati neadekvatnu primjenu antibiotika, kao što je npr. korištenje antibiotika za liječenje virusnih infekcija (samomedikacija), i da na vrijeme koriguje takve nepravilnosti u uskoj saradnji sa ljekarom. Takođe, savjetovanje pacijenata o interakciji lijekova sa hranom može biti od velikog značaja u sprječavanju bakterijske rezistencije. Neki antibiotici, kao što su tetraciklini, pokazuju interakciju sa kalcijumom, tako da istovremena primjena tetraciklina i mliječnih proizvoda može značajno smanjiti resorpciju lijeka. Nakon duže primjene antibiotika, dolazi do poremećaja bakterijske flore u organizmu, što posljedično dovodi do smanjene sinteze vitamina K te promjene koagulabilnosti krvi. Stoga je nužno procijeniti da li pacijent uzima pravi lijek, pravu dozu, da li uz propisani antibiotik pacijent uzima još neke lijekove (polimedikacija) i na osnovu toga dati određene preporuke.

Ključne riječi: antibiotici, rezistencija, uloga farmaceuta.

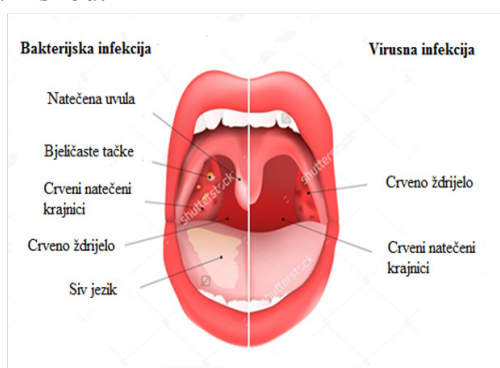
1. Uvod

Otkriće antibiotika je jedno od najznačajnijih otkrića u historiji čovječanstva. Antibiotici su lijekovi koji ubijaju ili sprječavaju rast bakterija s ciljem liječenja infekcija kod ljudi (Milošević, Varagić, 2012). Nažalost, antibiotici su lijekovi čija pretjerana upotreba smanjuje njihovu djelotvornost. Bakterije različitim biohemijskim mehanizmima mijenjaju svoj "identitet" kako bi postale rezistentne na dejstvo antibiotika, što im omogućava razmnožavanje i dalje širenje infekcije. U cilju borbe protiv bakterijske rezistencije na antibiotike i očuvanja efikasnosti antibiotika, farmaceuti moraju biti svjesni problema prekomjerne upotrebe antibiotika i aktivno uključeni u rješavanje istog.

Pacijenti često odlaze u apoteke kako bi zatražili savjet vezano za infekcije koje imaju. Uloga farmaceuta je da preporuče OTC preparate za liječenje virusnih infekcija ili da upute pacijenta ljekaru ako smatraju da je upala bakterijskog porijekla. Zbog toga je neophodno da svaki farmaceut poznaje razliku između bakterijske i virusne infekcije. Izbjegavanje nepotrebnih odlazaka u ljekarsku ordinaciju može smanjiti pritisak koji ljekari osjećaju kada pacijenti konstantno insistiraju na propisivanju antibiotika.

1.1. Važnost razlikovanja bakterijske od virusne infekcije

Upale grla, zbog kojih većina pacijenata želi antibiotik, su virusnog porijekla, imaju blagi tok i povoljan ishod.



Slika 1. Razlike između virusne i bakterijske upale grla

Virusni faringitis u odnosu na bakterijski, ima blažu kliničku sliku praćenu glavoboljom, grebanjem u grlu, povišenom tjelesnom temperaturom i malaksalošću. Na sluznici grla se pregledom može vidjeti crvenilo, otečenost sluznice i bjeličaste naslage na sluznici koje su dosta blaže u odnosu na one koje se pojavljuju kod bakterijskih infekcija. Za virusne infekcije je bitno preporučiti mirovanje, uzimanje dosta tekućine te simptomatsko liječenje koje podrazumijeva korištenje sprejeva za grlo, lijekova za sniženje povišene tjelesne temperature te nazalnih dekongestiva (tabela 1).

Za razliku od virusnih, bakterijske infekcije imaju nagli tok, javlja se groznica, povišena tjelesna temperatura i glavobolja. Uzročnik je najčešće streptokok, pa se naziva i "streptokokna angina". Pri pregledu se može uočiti jako crvenilo sluznice uz prisustvo gnojnih nakupina. Takođe može doći do povećanja limfnih čvorova vrata koji su bolni pri palpaciji. Daljim širenjem infekcije na grkljan, može doći do promuklosti i otežanog disanja kao posljedice blokade disajnih puteva. Ovakve infekcije se liječe isključivo antibioticima (Mayo Clinic, 2014). Farmaceut mora savjetovati pacijenta da antibiotik uzima u pravu dozu, u pravo vrijeme i onoliko dugo koliko je potrebno da se upala u potpunosti povuče (tabela 1).

1.2. Davanje pravilnih savjeta pacijentima

Nakon što se utvrdi da je upala bakterijskog porijekla, ljekar propisuje adekvatan antibiotik za liječenje iste. Farmaceut, kao posljednja linija između pacijenta i lijeka, je dužan da određene smjernice za pravilno korištenje lijeka. Često se zna desiti da bakterijska rezistencija nastane kao rezultat nepravilnog uzimanja antibiotika. Važno je znati u koje vrijeme uzeti određeni antibiotik, da li ga piti prije, u toku ili nakon jela, s kojom hranom se ne smiju uzimati određeni antibiotici itd. Takođe se treba uzeti u obzir o kojoj populaciji pacijenata se radi. Stariji ljudi, djeca, pacijenti s oboljenjima jetre i bubrega zahtijevaju poseban pristup i davanje pravilnih savjeta za uzimanje antibiotika.

Simptomi	Virusna upala	Bakterijska upala
Početak bolesti	Polagan	Nagao
Temperatura	Do 38	Viša od 39
Bol u grlu	Blaga bol	Jaka bol
Opšti simptomi	Slabije izraženi	Vrlo izraženi
Respiratorni simptomi	Hunjavica, kašalj	Uglavnom ih nema
Ždrijelo	Crveno, sa ili bez seroznog eksudata	Izrazito crveno sa gnojnim naslagama
Limfni čvorovi	Mogu biti uvećani, ali nisu bolni	Otečeni i bolni
Liječenje	Simptomatsko	Antibiotik

Tabela 1. Razlika između virusne i bakterijske upale

Doksiciklin ne treba kombinovati ni sa mliječnim proizvodima i hranom bogatom kalcijumom i željezom jer dolazi do stvaranja helata u crijevima i samim time nemogućnosti apsorpcije lijeka. Treba izbjegavati i sunčanje zbog fotosezibilacije.

Uzimanje antibiotika u kombinaciji sa alkoholom može dovesti ili do ubrzane eliminacije lijeka (akutna upotreba alkohola) ili do usporene eliminacije (hronični alkoholizam).

Nedostatak vitamina C može se pojaviti kod uzimanja tetraciklinskih antibiotika, te prilikom terapije treba jesti prehranu bogatu vitaminom C (antibiotik izaziva ubrzanu eliminaciju C vitamina). Penicilin je najbolje uzimati na prazan želudac, jer je tada apsorpcija najbolja. Ovaj lijek može uzrokovati nedostatak vitamina B3 i B6. Do interakcija hrane i lijeka dolazi i kod drugih vrsta antibiotika, pa je uočena smanjena razina folne kiseline i vitamina B12 kod upotrebe nekih vrsta antibiotika (npr. sulfonamida i neomicina). Osobe na terapiji antibioticima imaju smanjen broj pozitivnih ili "dobrih" bakterija u crijevnoj mikroflori. Stoga se uz terapiju antibioticima preporučuju fermentirani mliječni proizvodi koji sadrže "dobre" bakterije ili probiotike, ali fermentirane mliječne proizvode treba konzumirati nekoliko sati prije ili nakon uzimanja lijeka.

2. Materijal i metode

Sprovedena je retrospektivna analiza koja obuhvata period od januara do juna 2016. godine. Praćena je potrošnja (propisivanje) antibiotika u Domu zdravlja Tuzla i Gradačac. U obzir su uzeti pacijenti svi dobnih skupina koji su se u datom periodu javili u službu Hitne medicinske pomoći navedenih Domova zdravlja, te pacijenti koji su antibiotike u tom periodu preuzeli u apoteci Ibn Sina Gradačac. Do podataka se došlo na osnovu lične evidencije ljekara o propisivanju antibiotika te evidencije koju vode uposlenici apoteke Ibn Sina.

3. Cilj

Cilj ovog rada je bio da se analizira potrošnja antibiotika na nivou primarne zdravstvene zaštite, te da se dokaže da li se antibiotici racionalno propisuju.

4. Rezultati i rasprava

Prema podacima Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH, 2009. potrošnja novca na antibiotike je iznosila 42,6 miliona KM, a u 2013. 31,6 miliona. Kada se potrošnja antibiotika izrazi u jedinicama koje su neovisne od cijene lijeka i broja stanovnika, ostaje broj dnevni definiranih doza na 1000 stanovnika na dan, onda se vidi da je potrošnja antibiotika bila od 18,5 dnevni definiranih doza na 1000 stanovnika na dan u 2009., a u 2012., ona je 18, 1 (Agencija za lijek-

ove i medicinska sredstva BiH, 2016). Otprilike je ta razina potrošnje bila i u 2013. Među prvih deset lijekova po potrošnji tokom tri posljednje godine za koje su urađeni izvještaji o prometu bio je antibiotik - kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline, što svakako ukazuje na neracionalnu primjenu ovog antibiotika. Takođe se došlo do podatka da bolnička potrošnja antibiotika iznosi 10%, dok izvanbolnička potrošnja iznosi 90%.

U Tabeli 2. prikazan je broj izdatih kutija antibiotskih lijekova u apoteci Ibn Sina Gradačac, propisanih na teret ZZO Tuzlanskog kantona u periodu od januara do juna 2016. godine. **N a v e d e n i** antibiotici su u visokom procentu propisani za liječenje akutne upale grla(70%), upale mokraćnog mjehura(10%), akutni bronhitis(5%) i ostalo(15%).

Iz dobijenih podataka možemo zaključiti da su najčešće propisivani beta laktamski antibiotici te ciprofloksacini. U posmatranim mjesecima nije došlo do pada trenda propisivanja antibiotika od strane ljekara porodične medicine. Dobne skupine kojima se najviše propisuju antibiotici su osobe srednjih godina te djeca predškolskog i školskog uzrasta.

U Službi hitne medicinske pomoći Doma zdravlja Tuzla i Gradačac, antibiotici se najčešće propisuju za liječenje infekcija respiratornog trakta, potom urinarnih infekcija i u malom procentu kožnih infekcija. Uglavnom su to, kao i u prethodnom slučaju, beta-laktamski antibiotici, potom ciprofloksacini te tetraciklini. U Tabeli 3. prikazan je broj propisanih lijekova u SHMP Gradačac i Tuzla u periodu od šest mjeseci. Svakom trećem pacijentu koji se javio u Službu Hitne medicinske pomoći Tuzla zbog respiratornih ili urinarnih tegoba propisan je odgovarajući antibiotik. Ostalim pacijentima su propisani lijekovi za simptomatsko liječenje.

Što se tiče dječije populacije, uglavnom se propisuju antibiotici za liječenje upala respiratornog trakta i srednjeg uha. Većinom se pacijentima preporučuje kombinacija amoksicilin+klavulanska kiselina(Panklav) ili trimetoprim+sulfametoksazol(Esbesul).

Za infekcije koje zahtijevaju korištenje antibiotika šireg spektra, ljekari se odlučuju uglavnom za azitromicin (Hemomycin).

GENERIČKI NAZIV LIJEKA	BROJ PAKOVANJA					
	JANUAR	FEBRUAR	MART	APRIL	MAJ	JUNI
Amoksicilin	67	101	124	98	60	86
Amoksicilin+klavulanska kiselina	113	133	182	150	78	86
Sulfametoksazol+trimetoprim	40	95	69	67	44	61
Ciprofloksacin	64	75	105	89	85	22
Cefaleksin	25	36	60	59	56	31
Azitromicin	38	39	78	53	34	6
Klaritromicin	10	11	21	27	9	12

Tabela 2. Broj izdatih antibiotika u apoteci Ibn Sina Gradačac

	Dom zdravlja Tuzla	Dom zdravlja Gradačac
	Broj propisanih antibiotika	
Amoksisicilin	1256	889
Amoksisicilin+klavulanska kiselina	1356	901
Ciprofloksacin	787	657
Doksiciklin	256	128
Azitromicin	178	103
Sulfametoksazol+trimetopri m	167	220

Tabela 3. Antibiotici propisani u SHMP Tuzla i Gradačac

U posmatranim mjesecima zabilježen je pad trenda propisivanja antibiotika, što pokazuje da ljekari Hitne medicinske pomoći pokušavaju na svaki mogući način izbjeći propisivanje antibiotika i propisati iste samo kada je to nužno. Razlog tome su, prema riječima ljekara, stalne edukacije i povećanje svijesti o rezistenciji antibiotika koja je zadnjih godina značajno povećana.

U kooperaciji sa ljekarima navedenih Službi, došlo se do zaključka da pacijenti vrlo često uzimaju samoinicijativno antibiotike koji su im ostali od prethodne upotrebe. Ovo je pogrešno iz dva razloga. Prvi, što tokom prvobitnog korištenja nije iskorišten antibiotik u cjelosti, odnosno terapija nije završena. A drugi, što se taj isti antibiotik koristi ponovo, i to vrlo često kada upotreba antibiotika nije indicirana. Sve to vremenom dovodi do bakterijske rezistencije, i upravo su to pacijenti kojima je potrebno propisati jači antibiotik jer uobičajeni antibiotici kod njih više nemaju povoljan efekat na upalu.

5. Zaključak

Pravilnom primjenom antimikrobnih lijekova sačuvat će se njihova aktivnost, pojačati klinička efikasnost i smanjiti potencijal za razvoj rezistencije što će, na kraju, dovesti do smanjenja morbiditeta i mortaliteta zbog infekcija uzrokovanih rezistentnim bakterijama.

Antibiotici su namijenjeni liječenju bakterijske infekcije, ali ne i virusne.

Na odjelu porodične medicine Doma zdravlja Gradačac nije zabilježen pad propisivanja antibiotika u posmatranom periodu, dok na odjelima Hitne medicinske pomoći Gradačac i Tuzla jeste. Razlog tome su kontinuirane edukacije, ali i preporuke ljekara SHMP da se pacijenti jave svom porodičnom ljekaru kako bi se obavio detaljniji pregled i uradile potrebne laboratorijske analize prije uključivanja antibiotika.

6. Literatura

1. Milošević M.P., Varagić V.M. (2012) Farmakologija, dvadesetttreće izdanje. Elit Medica, Beograd
2. Mayo Clinic (2014) Bacterial vs. Viral infections: How do they differ? [online] Dostupno na:<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/infectious-diseases/expert-answers/infectious-disease/faq-20058098> Pristupljeno 01.03.2017.
3. Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH
<http://www.almbih.gov.ba/community/faq/>

USE AND MISUSE OF ANTIBIOTICS

Arnela Moranjkić¹, Amar Habibović²

¹Mr.ph., PZU Apoteke Ibn Sina, Prve tuzlanske brigade br.5, 75000 Tuzla, BiH

²Dr.med., Dom zdravlja dr.Mustafa Šehović, Albina i Franje Herljevića 1, 75000 Tuzla, BiH

Abstract:

Antibiotics are drugs that are used to kill or inhibit the growth of bacteria in order to treat infections in humans. It is believed that the bacteria have become resistant to antibiotics when antibiotics lose the ability to kill or inhibit the growth of certain bacteria that had previously been sensitive to that antibiotic. There is an inherent (intrinsic) resistance and acquired resistance, which is much more dangerous and occurs as a result of genetic mutations within the bacterial cells.

Pharmacist must recognize the inadequate use of antibiotics, such as the use of antibiotics to treat viral infections (self-medication), and to correct such irregularities in close collaboration with a physician. Also, counseling patients about drug interactions with food can be of great importance in the prevention of bacterial resistance. Some antibiotics, such as tetracycline, show interaction with calcium, so that the concomitant administration of tetracyclines and dairy products can significantly decrease the absorption of the drug. After prolonged use of antibiotics, they can cause disturbance of bacterial flora in the body, which consequently leads to reduced synthesis of vitamin K and changes blood coagulation. It is therefore necessary to assess whether the patient takes the right medicine, right dose, whether the patient is taking some other drugs with antibiotics, and based on that, make certain recommendations.

Keywords: antibiotics, resistance, the role of pharmacists.

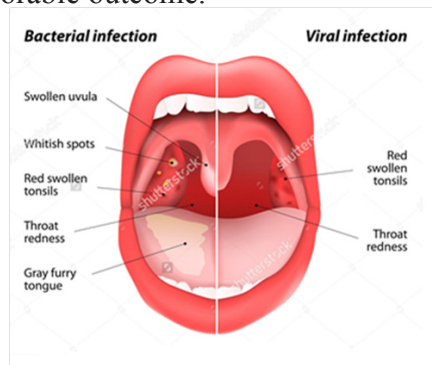
1. Introduction

The discovery of antibiotics is one of the most important discoveries in the history of mankind. Antibiotics are drugs that kill or inhibit the growth of bacteria aiming at the treatment of infections in humans (Milošević, Varagić, 2012). Unfortunately, antibiotics are drugs whose excessive use reduces their effectiveness. Bacteria can change their “identity” with different biochemical mechanisms to become resistant to antibiotics, which enables them to continue breeding and spreading infection. In order to combat bacterial resistance to antibiotics and the preservation of the efficiency of antibiotics, pharmacists need to be aware of the problem of excessive use of antibiotics and be actively involved in resolving this issue.

Patients often go to the pharmacy to request advice related to the infection they have. The role of pharmacists is to recommend OTC products for the treatment of viral infection or to refer a patient to a doctor if they find it is inflammation of bacterial origin. It is therefore essential that each pharmacist knows the difference between bacterial and viral infections. Avoiding unnecessary visits to medical office can reduce the pressure that doctors feel when patients constantly insist on prescribing antibiotics.

1.1. The importance of distinguishing between bacterial and viral infections

Sore throat, for which most patients want antibiotics, are viral in origin, have a gentle stream and a favorable outcome.



Picture 1. Difference between viral and bacterial throat inflammation

Viral pharyngitis compared to bacteria, has a milder clinical picture with headache, sore throat, fever and malaise. On the mucous membranes of the throat, we can see redness, swelling of the mucous membranes and whitish deposits on mucous membranes which are much milder compared to those that occur with bacterial infections. For viral infections is essential to recommend bed rest, plenty of fluids and take symptomatic treatment that involves the use of sprays for throat, drugs for lowering fever and nasal decongestant (table 1).

Unlike viral, bacterial infections have a sudden flow, with fever and headache. The cause is most commonly streptococcus, so it's called “streptococcal angina.” During examination we can see very red mucous membranes with the presence of dung clusters. It may also be an increase of neck lymph nodes that are painful on palpation. By further development of infection in the throat, there can be hoarseness and difficulties with breathing as a result of blockage of the airways. Such infections are treated with antibiotics only (Mayo Clinic, 2014). The pharmacist should advise the patient to take the antibiotic in the right dosage, at the right time and for as long as it takes to get the inflammation completely withdrawn (table 1).

1.2. Giving the right advice to patients

Once it is determined that the inflammation is bacterial origin, the doctor prescribes the appropriate antibiotic for treatment. The pharmacist, as the last line between the patient and the drug is obligated to give specific guidelines for proper use of the drug. It is often that bacterial resistance occurs as a result of irregular use of antibiotics. It is important to know at what time to take certain antibiotics, whether you drink it before, during or after a meal, which food you can't eat while taking certain antibiotics, etc. We must also be aware of population who is taking antibiotic. The elderly, children, patients with liver and kidney diseases require a special approach.

Doxycycline should not be combined with dairy products and foods rich in calcium and iron

as it comes to chelating in the intestines and thus the inability of drug absorption. Patients should also avoid direct contact with sun because of photo-sensitivity reactions.

Taking antibiotics in combination with alcohol can lead to accelerated elimination of a drug (acute use of alcohol) or to the slow elimination (chronic alcoholism).

Vitamin C deficiency can occur when taking tetracycline antibiotics, and during therapy patient should eat a diet rich in vitamin C (an antibiotic causes an accelerated elimination of vitamin C). Penicillin is best taken on an empty stomach, because it absorbs better. This drug can cause a deficiency of vitamin B3 and B6. Food-drug interaction is common in other antibiotics too, like for example, decreased absorption of folic acid and vitamin B12 during usage of sulfonamides and neomycin. Individuals treated with antibiotics have reduced number of positive or "good" bacteria in the intestinal microflora. Therefore, during antibiotic therapy it is recommended to take fermented milk products containing "good" bacteria, or probiotics. These fermented milk products should be consumed several hours before or after taking the drug.

2. Material and methods

A retrospective analysis was done covering the period from January to June 2016. Prescription of antibiotics was followed in the Health Center Tuzla and Gradačac. The research included patients of all ages. The data were obtained on the basis of personal records of doctors and records run by employees of pharmacy Ibn Sina.

3. Aims

The aim of this study was to analyze the consumption of antibiotics in primary care, and to prove whether antibiotics were prescribed rationally.

4. Results and discussion

According to the Agency for Medicines and Medical Devices BiH, in 2009, money spent on antibiotics amounted to 42.6 million and 31.6 million in 2013. When antibiotic consumption expresses in units that are independent of the cost of the drug and the number of inhabitants, remains the number of daily defined doses per 1,000 inhabitants per day, then it is seen that the consumption of antibiotics was 18.5 defined daily doses per 1,000 inhabitants per day in 2009, and in 2012, it was 18, 1 (Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH). Among top ten drugs prescribed during the last three years for which reports were made was combination of amoxicillin and clavulanic acid, which certainly indicates the irrational use of this antibiotic.

Table 2 shows the number of prescribed antibiotics in the pharmacy Ibn Sina Gradačac, at the expense of ZZO of Tuzla Canton in the period from January to June 2016. Those antibiotics are prescribed at high rate for the treatment of acute inflammation of the throat (70%), inflammatory bladder (10%), acute bronchitis (5%) and other (15%).

From the data obtained, we can conclude that the most commonly prescribed drugs are beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin. In the observed months there hasn't been a decline in the trend of prescribing antibiotics by a doctor of family medicine. Antibiotics are mostly prescribed to middle aged people and children of preschool and school age.

In the Accidents and Emergency Health Center Tuzla and Gradačac, antibiotics are most often prescribed to treat respiratory tract infections, urinary tract infections and in a small percentage skin infections. These are mainly, as in the previous case, the beta-lactam antibiotics, tetracyclines, and ciprofloxacin. Table 3 shows the number of antibiotic prescriptions in the Emergency Department of Gradačac and Tuzla in the period of six months. Every third patient who had some respiratory or urinary difficulties was prescribed with antibiotic. Other patients were prescribed drugs for symptomatic treatment.

Generic name of the drug	Number of given antibiotics					
	JANUARY	FEBRUARY	MARCH	APRIL	MAY	JUNE
Amoxicillin	67	101	124	98	60	86
Amoxicillin+clavulanic acid	113	133	182	150	78	86
Sulfamethoxazole+ trimethoprim	40	95	69	67	44	61
Ciprofloxacin	64	75	105	89	85	22
Cefalexin	25	36	60	59	56	31
Azithromycin	38	39	78	53	34	6
Clarithromycin	10	11	21	27	9	12

Table 2 Number of antibiotics given in pharmacy Ibn Sina Gradačac

	Health Center Tuzla	Health Center Gradačac
	Number of prescribed antibiotics	
Amoxicillin	1256	889
Amoxicillin+clavulanic acid	1356	901
Ciprofloxacin	787	657
Doxycycline	256	128
Azithromycin	178	103
Sulfamethoxazole+ trimethoprim	167	220

Table 3 Antibiotics prescribed in Health Center Tuzla and Gradačac

As for the child population, mainly antibiotics are prescribed to treat inflammation of the respiratory tract and middle ear infections. Most patients are recommended amoxicillin-clavulanic acid (Panklav) or trimethoprim-sulfamethoxazole (Esbesul).

For infections that require the use of antibiotics broader spectrum, doctors opt mainly

for azithromycin (Hemomycin).

In the observed month there was a decrease of antibiotics prescribing trend, indicating that doctors in the emergency department are trying in every possible way to avoid antibiotics prescription and prescribe them only when necessary. The reason for that are, according to doctors, continuous education and increasing awareness of antibiotic resistance which has in recent years significantly increased.

In cooperation with physicians of those services, it was concluded that patients often take antibiotics on their own initiative. This is wrong for two reasons. First, that during the initial use of antibiotics the whole package was not used entirely, and therapy is not completed. And the second, the same antibiotic is used again, and very often when antibiotic usage is not indicated. All of this eventually leads to bacterial resistance, and these are the patients who need a prescription for a stronger antibiotic, because the usual antibiotics no longer have a favorable effect on their body.

5. Conclusion

Proper usage of antibacterial drugs will keep their activity on high level, reinforce clinical efficacy and reduce the potential for development of resistance which will, eventually, lead to a reduction in morbidity and mortality due to infections caused by resistant bacteria.

Antibiotics are used for treatment of a bacterial infection, not viral.

At the department of family medicine Gradačac antibiotics prescribing was not declined in the reporting period, while at the Emergency Unit of Gradačac and Tuzla. This is due to continuing education, as well as recommendations of doctors of EMS that patients contact their family doctor to accomplish a more detailed overview and do the necessary laboratory analysis before antibiotic is prescribed.

6. References

1. Milošević M.P., Varagić V.M. (2012) Farmakologija, dvadeset treće izdanje. Elit Medica, Beograd
2. Mayo Clinic (2014) Bacterial vs. Viral infections: How do they differ? [online] Dostupno na: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/infectious-diseases/expert-answers/infectious-disease/faq-20058098> Pristupljeno 01.03.2017.
3. Agencija za lijekove i medicinska sredstva BiH <http://www.almbih.gov.ba/community/faq/>



SPONZORI





 Farmaceutski fakultet

