



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Nacionalni vodič
dobre kliničke prakse

Racionalna upotreba antibiotika

Beograd, 2018

Izradila Radna grupa za izradu
nacionalnog vodiča dobre
kliničke prakse za racionalnu
upotrebu antibiotika



ДРУГИ ПРОЈЕКАТ
РАЗВОЈА
ЗДРАВСТВА
СРБИЈЕ

Radna grupa za izradu nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

**NACIONALNI VODIČ DOBRE
KLINIČKE PRAKSE
ZA RACIONALNU
UPOTREBU ANTIBIOTIKA**

Izrada Nacionalog vodiča dobre kliničke prakse podržana
u okviru realizacije „Drugog projekta razvoja zdravstva Srbije”
Ministarstva zdravlja Republike Srbije

Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika

Radna grupa za izradu vodiča dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Izdavač: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Urednik: Prof. dr Mijomir Pelemiš, predsednik Radne grupe za izradu vodiča dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika

Lektor: Dr Dejan Vukićević

Tehnička priprema i štampa: Agencija Format

Tiraž: 1.000 komada

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд

615.33.03(083.1)

NACIONALNI vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika / [priredila] Radna grupa za izradu nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse, Posebna radna grupa za racionalnu upotrebu antibiotika ; [urednik Mijomir Pelemiš]. - Beograd : Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2018 (Beograd : Agencija Format). - 64 str. : tabele ; 29 cm

Tiraž 1.000. - Str. 3: Uvodna reč / Zlatibor Lončar. - Uvodna reč urednika: str. 4. - Bibliografija: str. 61-63.

ISBN 978-86-80152-09-7

1. Србија. Министарство здравља. Радна група за израду националног водича добре клиничке праксе. Посебна радна група за рационалну употребу антибиотика

а) Антибиотици - Примена - Упутства
COBISS.SR-ID 269909004

UVODNA REČ

Otpornost bakterija na antibiotike danas predstavlja jednu od najvećih pretnji za globalno zdravlje. Otpornost na antibiotike javlja se prirodno, ali neracionalna upotreba antibiotika ubrzava ovaj proces, što posledično dovodi do povećane smrtnosti, produženog boravka u bolnici i viših medicinskih troškova. Prema podacima o potrošnji antibiotika, Srbija zauzima visoko mesto među evropskim zemljama, dok je visok nivo rezistencije zabeležen kod svih ispitivanih vrsta bakterija u Srbiji, slično kao i u zemljama Južne i Istočne Evrope.

S tim u vezi, a u skladu sa inicijativama Ujedinjenih nacija, Svetske zdravstvene organizacije, Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti i drugih međunarodnih zdravstvenih institucija, od novembra 2015. godine Ministarstvo zdravlja se priključuje globalnim naporima za suzbijanje antimikrobne rezistencije i racionalnu upotrebu antibiotika. U okviru „Drugog projekta razvoja zdravstva Srbije” Ministarstva zdravlja, koji se finansira iz kredita Svetske banke, pokrenuto je niz mera i aktivnosti koje obuhvataju: izradu Nacionalnog programa i akcionog plana za kontrolu rezistencije bakterija na antibiotike i Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika, jačanje kapaciteta nacionalnih referentnih laboratorija za etiološku dijagnozu bolničkih infekcija i kontinuiranu edukaciju zdravstvenih radnika, lekara raznih specijalnosti i nivoa zdravstvene zaštite, farmaceuta i drugog medicinskog osoblja, kao i edukacije za studente medicine i farmacije.

Od novembra 2015. godine Ministarstvo zdravlja u saradnji sa stručnim udruženjima i partnerskim organizacijama sprovodi Nacionalnu kampanju za racionalnu upotrebu antibiotika koja je usmerena ka građanima, lekarima primarne zdravstvene zaštite koji propisuju lekove, lekarima sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite, farmaceutima i predstavnicima medija.

Ministarstvo zdravlja formiralo je Radnu grupu za izradu nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika sa ciljem da se dobije sveobuhvatni, na dokazima zasnovani i u praksi upotrebljivi vodič. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika je pomoć i podrška lekarima praktičarima u izboru pravog terapijskog pristupa u primeni antibiotika za sve nivoe zdravstvene zaštite, što nam obezbeđuje unapređenje i ujednačavanje lekarske prakse i unapređenje kvaliteta pružanja zdravstvenih usluga. Takođe, širokom primenom ovog vodiča mogu se korigovati propisivačke navike lekara, što dovodi i do smanjenja potrošnje antibiotika i stope rezistencije u Srbiji.

Cilj Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse je da se motivišu zdravstveni radnici da u svojoj svakodnevnoj praksi koriste preporuke zasnovane na dokazima i na taj način doprinesu unapređenju kvaliteta i bezbednosti pacijenata u sistemu zdravstvene zaštite Republike Srbije.

Ministar zdravlja
Ass. dr Zlatibor Lončar

UVODNA REČ UREDNIKA

Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika predstavlja rezultat rada članova imenovane Radne grupe za izradu nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika Ministarstva zdravlja Republike Srbije.

Zamišljen pre svega sa ciljem da pruži pomoć lekarima praktičarima na svim nivoima zdravstvene zaštite u svakodnevnom radu, vodič predstavlja kompilaciju najsavremenijih znanja i pristupa u lečenju bakterijskih infekcija. Uključuje ne samo podatke dobijene iz validnih i obimnih studija i drugih publikovanih istraživačkih radova, već pre svega preporuke postojećih aktuelnih vodiča za primenu antibiotika, čiji su stavovi i terapijski pristupi prilagođeni našim lokalnim uslovima i praksi, kao i dostupnim lekovima.

U izradi vodiča tim stručnjaka iz više oblasti medicine, a koje su ključne u pravilnoj primeni antibiotika, prikupio je, obradio i prilagodio, po unapred usaglašenoj metodologiji, najsavremeniju dostupnu literaturu iz ove oblasti. Rezultat ovakvog rada je sveobuhvatan, ali i ujednačen vodič u kome lekar praktičar može pronaći preporuke za lečenje, kao i njihove alternative praktično za sve infekcije koje zahtevaju primenu antibiotika.

Tekst je shodno potrebama praktičnosti podeljen na opšti uvodni deo koji sadrži osnovne postulate racionalne primene antibiotika, kao i opšti pregled antibiotika (njihove osobine, interakcije, neželjena dejstva...), pedijatrijski deo i deo preporuka za lečenje odrasle populacije.

Posebna pažnja je posvećena terapijskim pristupima najčešćim infekcijama kao što su respiratorne ili urinarne, ali isto tako i najtežim infekcijama kao što su infekcije centralnog nervnog sistema i sepsa. Naravno, u uslovima lečenja najtežih bolesnika neophodna je individualizacija terapije, što samo po sebi zahteva multidisciplinarni pristup i prevazilazi obim jednog ovakvog vodiča.

Za ova stanja vodič daje preporuke inicijalne, empirijske terapije, koju je zatim potrebno prilagođavati prispelim nalazima i promeni stanja pacijenta.

Predano radeći na ovom tekstu autori su bili svesni dinamičnosti promena u oblasti primene antibiotika, te da ovaj vodič nikako ne treba videti kao nešto nepromenljivo i mandatorno, već pre svega kao pomoć lekarima u brznoj orijentaciji u izboru i primeni antibiotika, a sve u cilju daljeg unapređivanja usluga zdravstvene zaštite koje pružamo svom stanovništvu.

Nadamo se da će vodič pomoći kolegama u svakodnevnom radu, unaprediti njihovo znanje iz oblasti racionalne primene antibiotika, unaprediti kvalitet zdravstvene zaštite, racionalizovati trenutno visoku potrošnju antibiotika i dovesti do smanjenja rezistencije.

Predsednik Radne grupe za izradu
nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse
Prof. dr Mijomir Pelemiš

NIVOI DOKAZA I STEPEN PREPORUKA

Ovaj vodič ima kao glavni cilj pomoć lekarima pri prepisivanju antibiotika. Preporuke za lečenje odgovarajućih stanja označene su na odgovarajući način. Svaka preporuka u ovom vodiču stepenovana je rimskim brojevima (npr. I, IIa, IIb, III).

Nivo dokaza

A: Podaci su dobijeni iz multiplih randomizovanih kliničkih studija sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim greškama (visoka pouzdanost studija) ili meta-analizom multicentričnih kontrolisanih studija.

B: Podaci su dobijeni iz jedne dobro dizajnirane randomizovane studije ili iz velikih nerandomizovanih studija.

Randomizovane studije sa visoko lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studija).

C: Preporuka je doneta na osnovu konsenzusa eksperata i/ili malih studija, retrospektivnih studija, registara.

Stepen preporuke

I: Postoje dokazi da je određena terapija ili procedura upotrebljiva ili korisna.

II: Postoje suprotstavljena mišljenja ili dokazi o određenim procedurama ili terapiji:

IIa: Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti.

IIb: Primenjivost je manje dokumentovana na osnovu dokaza.

III: Primenjivost je mala ili čak štetna.

IV: Preporuka je zasnovana na kliničkom iskustvu grupe koja je učestvovala u pravljenju vodiča.

Mada je Posebna radna grupa učinila maksimalni napor da sve preporuke u pogledu izbora i doziranja antibiotika budu što je moguće tačnije, zbog stalne pojave novih saznanja iz ove oblasti Radna grupa preporučuje svim korisnicima ovog vodiča da pre prepisivanja leka konkretnom pacijentu konsultuju trenutno važeće sažetke karakteristika lekova koje je odobrila ALIMS.

* Elektronska verzija Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika dostupna je na web stranici Ministarstva zdravlja Republike Srbije www.zdravlje.gov.rs.

RADNA GRUPA ZA IZRADU VODIČA

Predsednik

Prof. dr Mijomir Pelemiš

Medicinski fakultet, Beograd

Sekretar

Doc. dr Goran Stevanović

Klinika za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Članovi

Prof. dr Milica Bajčetić

Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Vesna Bumbaširević

Centar za anesteziologiju i reanimaciju, Urgentni centar, Klinički centar Srbije, Beograd

Prof. dr Ivana Ćirković

Institut za mikrobiologiju, Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Slobodan Janković

Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac

Prof. dr Milica Prostran

Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Siniša Sević

Klinika za infektivne bolesti, Klinički centar Vojvodine

Prof. dr Radmila Veličković

Odeljenje za kliničku farmakologiju i Klinika za nefrologiju, Klinički centar Niš

Dr Goran Vukomanović

Univerzitetska dečja klinika, Beograd

Recenzenti:

Prof. dr Milena Božić

Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Milan Šašić

Medicinski fakultet, Beograd

SADRŽAJ

ANTIBIOTICI (OPŠTI DEO)	9
UPOTREBA ANTIBIOTIKA KOD DECE	31
UPOTREBA ANTIBIOTIKA U ODRASLIH	40
UPOTREBA ANTIBIOTIKA U HIRURŠKOJ PROFILAKSI	60
LITERATURA	62

ANTIBIOTICI

Kada se procenjuje doprinos antibiotika zdravlju, oni su jedna od najvažnijih grupa lekova: smatra se da je uvođenje antibiotika, naročito penicilina, produžilo životni vek svakom stanovniku naše planete za po 10 godina. Broj antibiotika je veliki, a očekivanja od njihove upotrebe takođe su velika.

U zavisnosti od organizma koji izaziva infekciju antiinfektivni lekovi se dele na sledeće grupe:

- Antibakterijski lekovi (npr. antibiotici: penicilini, cefalosporini i dr.): mogu biti baktericidnog ili bakteriostatskog dejstva (za detalje v. odgovarajuću tabelu)
- Antivirusni lekovi (npr. aciklovir)
- Antigljivični lekovi (npr. itrakonazol)
- Antiprotozoalni lekovi (npr. hlorokin)
- Antihelminatici (npr. albendazol).

Za klasifikaciju antibiotika se najčešće koristi njihova hemijska struktura. Iako to nije uvek i jedini kriterijum, antibiotici se po hemijskoj strukturi svrstavaju u sledeće grupe:

- Beta-laktamski antibiotici: penicilini, cefalosporini i dr.
- Makrolidi i njima slični antibiotici
- Aminoglikozidi
- Tetraciklini i hloramfenikol
- Glikopeptidi
- Sulfonamidi
- Hinoloni
- Antituberkulotici.

Postoji 5 mehanizama dejstva antibiotika:

- Inhibicija sinteze ćelijskog zida (npr. beta-laktamski antibiotici, glikopeptidi, fosfomicin, bacitracin, cikloserin)
- Inhibicija funkcije citoplazmatske membrane (polimiksini)
- Inhibicija sinteze proteina (npr. aminoglikozidi, eritromicin odnosno makrolidni antibiotici, hloramfenikol, linkomicini, tetraciklini)
- Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina (npr. hinoloni, fluorohinoloni, rifampicin)
- Inhibicija metaboličkih puteva (npr. sulfonamide, trimetoprim).

Antibakterijski spektar. – Svaki antibiotik ima svoj određeni antibakterijski spektar dejstva: neki su baktericidi, a neki bakteriostatici. Drugim rečima, svaki od njih deluje na određene mikroorganizme, dok na druge deluje slabo ili uopšte ne deluje. Prirodni penicilini deluju na gram-pozitivne bakterije, dok aminoglikozidni antibiotici deluju pretežno na gram-negativne bakterije. To znači da penicilin G i aminoglikozidni antibiotici pripadaju grupi antibiotika sa uskim spektrom: ta osobina u kliničkoj praksi predstavlja preimućstvo jer oni ne menjaju normalnu bakterijsku floru gastrointestinalnog trakta (npr. GIT).

S druge strane, u antibiotike sa širokim spektrom dejstva spadaju hloramfenikol i tetraciklini, jer deluju na gram-pozitivne i gram-negativne bakterije, ali i na spirohete, rikecije, kao i izazivače psitakoze.

Tabela 1. Baktericidni i bakteriostatski antibiotici

Baktericidni antibiotici*	Bakteriostatski antibiotici**, ***
<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozidi • Cefalosporini • Eritromicin (visoke koncentracije) • Glikopeptidi: <ul style="list-style-type: none"> ○ Teikoplanin ○ Vankomicin • Hinoloni • Izoniazid • Karbapenemi • Kombinacija trimetoprim + sulfametoksazol • Nitrofurantoin • Penicilini • Rifampicin • Polipeptidni antibiotici: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bacitracin ○ Kolistin ○ Polimiksin B 	<ul style="list-style-type: none"> • Fuzidinska kiselina • Hloramfenikol • Linkomicin • Makrolidni antibiotici: <ul style="list-style-type: none"> ○ Azitromicin ○ Eritromicin (niske koncentracije) ○ Klindamicin ○ Telitromicin – ketolidni antibiotik, derivat eritromicina • Nalidiksinska kiselina • Spektinomycin • Sulfonamidi • Tetraciklini

* Ovi antibiotici ubijaju bakterije. Treba ih primenjivati kada je domaćin kompromitovan (npr. imunosupresivni bolesnici, bolesnici sa neutropenijom) ili kada odbrambeni mehanizmi domaćina nisu dobri (npr. bolesnici sa meningitisom ili bakterijskim endokarditisom). Njihovo dejstvo nastupa brzo, a deluju samo na bakterije koje se dele, tj. u periodu kada je njihov metabolizam najintenzivniji.

** Primarno inhibišu rast bakterija: u stadijumu mirovanja, bakterije su neosetljive prema dejstvu antibiotika.

*** Kontraindikovana je, bar teorijski, primena baktericidnog i bakteriostatskog antibiotika pošto bakteriostatski antibiotik sprečava deobu bakterija, a baktericidni antibiotik deluje samo na bakterije koje se dele. U kliničkoj praksi pokazano je da istovremena primena tetraciklina i prirodnog penicilina G slabi dejstvo oba antibiotika. Danas se rutinski primenjuju kombinacije makrolidnih antibiotika (npr. bakteriostatski antibiotici) i beta-laktamskih antibiotika (npr. baktericidni antibiotici) sa dobrim kliničkim rezultatima.

Farmakokinetičke/farmakodinamičke osobnosti antibiotika. – One obuhvataju:

- *Efekat zavisao od koncentracije (Concentration-dependent killing):*
 - Postoji direktna veza između koncentracije antibiotika i baktericidnog dejstva
 - Označava se odnosom C_{max}/MIK : azitromicin, fluorohinoloni, ketolidi
 - Može se označiti i odnosom AUC: MIK (npr. površina ispod krive: minimalna inhibitorna koncentracija): aminoglikozidi, fluorohinoloni
 - Terapijski cilj je da se maksimizuje ekspozicija antibiotiku
- *Efekat zavisao od vremena (Time-dependent killing):*
 - Bakterija se ubija kada je $T > \text{MIK}$ (npr. vreme/minimalna inhibitorna koncentracija)
 - Ubijanje bakterija je smanjeno kada se skraćuje vreme za koje je koncentracija antibiotika viša od MIC
 - Primeri antibiotika: cefalosporini, karbapenemi, makrolidi, penicilini
 - Potrebno je optimizovati trajanje ekspozicije bakterija antibiotiku
- *Postantibiotski efekat (npr. PAE).* – Postojanje supresije rasta bakterija, čak i posle ograničenog delovanja antibakterijskog leka na njih, poznato je pod nazivom PAE. Drugim rečima, to je vreme potrebno da se bakterije posle izlaganja dejstvu antibiotika vrata na brz logaritamski rast u kulturi. PAE je za većinu gram-pozitivnih bakterija 1,5 sat (za detalje v. odgovarajuću tabelu).

Doziranje aminoglikozida jedanput dnevno je pogodnije od višestrukog doziranja (ukupna dnevna doza podeljena u 2–3 tokom 24 sata) i omogućava odgovarajuće koncentracije u serumu. Međutim, primenu velikih doza jedanput dnevno treba izbegavati kod pacijenata sa endokarditisom izazvanim Gram-pozitivnim bakterijama, HACEK endokarditisom, opekotinama koje zahvataju više od 20% ukupne površine tela ili kada je klirens kreatinina $\text{CL}_{kr} < 30\text{--}40\text{ml/min}$ ili kod ABI. Osim toga, nema dovoljno podataka o primeni velikih doza jedanput dnevno kod trudnica (British National Formulary –BNF, 2016). Terapija aminoglikozidima traje 7–14 dana, izuzetno do 21 dana.

Tabela 2. Antibiotici sa PAE od oko 1,5 sat u uslovima *in vitro**

Antibiotici koji deluju na Gram-pozitivne koke	Antibiotici koji deluju na Gram-negativne bacile
<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozidi • Cefalosporini • Hinoloni • Hloramfenikol • Karbapenemi • Klindamicin • Makrolidi • Penicilini • Rifampicin • Sulfonamidi • Tetraciklini • Vankomicin 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozidi • Hinoloni • Hloramfenikol • Karbapenemi • Rifampicin • Tetraciklini

* PAE duže traje u uslovima *in vivo* nego u uslovima *in vitro*.

Rezistencija bakterija na antibiotike. – Postoji više mehanizama nastanka rezistencije:

- Enzimaska inaktivacija ili destrukcija antibiotika (beta-laktamaze koje proizvode Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije: penicilinaze, cefalosporinaze, beta-laktamaze proširenog spektra delovanja, karbapenemaze inaktiviraju beta laktamske antibiotike; acetiltransferaze i adeniltransferaze inaktiviraju aminoglikozide; esteraze inaktiviraju makrolide itd.)
- Izmena mesta vezivanja antibiotika (izmena penicilin-vezujućih proteina odgovorna za rezistenciju na beta-laktamske antibiotike; izmena ribozoma odgovorna za rezistenciju na makrolide, tetracikline, itd.; izmena DNK giraze odgovorna za rezistenciju na hinolone)
- Izmena transporta antibiotika – smanjen unos (influx) antibiotika (mutacije porina kod Gram-negativnih bakterija i mutacije u transportnim proteinima citoplazmatske membrane kod Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija odgovornih za rezistenciju na tetracikline, polimiksine, itd.; i aktivni efluks antibiotika odgovoran za rezistenciju na hinolone)
- Obezbeđivanje alternativnog metaboličkog puta (rezistencija na sulfonamide i trimetoprim).

Rezistencija bakterija na antibiotike može biti različitog porekla: urođena (prirodna), stečena (genetska (npr. hromozomska i ekstrahromozomska rezistencija) i negenetska.

Genetski materijal može se preneti procesima transdukcije, transformacije i konjugacije.

Bakterije rezistentne prema jednom antibiotiku obično su rezistentne i prema drugim srodnim lekovima sa kojima nisu dolazile u dodir. Ova ukrštena rezistencija najčešće, ali ne i uvek, postoji među hemijski sličnim lekovima.

Multipla rezistencija. – Definiše se kao rezistencija na tri ili više klasa antibiotika sa različitim mehanizmom delovanja.

Mere za borbu protiv rezistencije. – Prema podacima iz SAD iz 2014. godine antibiotici se prepisuju kod više od 100 miliona odraslih osoba godišnje, tokom poseta ambulantom. Oko 4% svih prepisanih lekova je prepisano za lečenje respiratornih oboljenja. Neracionalna primena antibiotika za akutne infekcije respiratornog trakta doprinosi nastanku rezistencije bakterija na antibiotike sa direktnim uticajem na zdravlje populacije: zabeleženo je najmanje dva miliona oboljenja koja su rezistentna na antibiotike, sa 23.000 smrtnih slučajeva godišnje. Troškovi neracionalne primene antibiotika u SAD su dostigli 30 milijardi dolara na godišnjem nivou!

Osim toga, antimikrobni lekovi čine 15–30% svih potrošenih (prepisanih) lekova, učestvujući sa oko jednom četvrtinom (25%) u troškovima primarne zdravstvene zaštite.

Potrebe za antibioticima baziraju se na činjenici da za neka oboljenja još uvek nema odgovarajućeg i/ili dobrog leka (npr. infekcije izazvane određenim bakterijama, sistemska oboljenja izazvana gljivicama i dr.).

Mere za borbu protiv rezistencije, tj. za kontrolu i sprečavanje nastanka rezistencije bakterija na antibiotike su brojne, a uključuju sledeće:

- Racionalna primena antibiotika:
 - Klinički nalaz
 - Mikrobiološki nalaz

- Izazivač infekcije
- Izbor pravog antibiotika:
 - Na izbor leka utiče i glavni put izlučivanja, kao i mogućnost njegove primene u trudnoći i laktaciji (za detalje v. odgovarajuće tabele)
- Kombinacija antibiotika
- Režim doziranja
- Način primene
- Trajanje lečenja
- Promena započetog lečenja:
 - Kada se započne primena jednog antibiotika, posle 2–3 dana tj. 48 do 72 sata utvrđuje se da li postoji povoljni klinički efekat ili ne. Ako efekat ne postoji, antibiotik se mora promeniti (npr. nivo dokaza B, stepen preporuke IIa)
- Stanje bolesnika
- Poštovanje koncepta tzv. rezervnih antibiotika
- Primena antibiotika uskog spektra dejstva
- Optimalne doze i režim doziranja
- Preventivne mere protiv infekcija (npr. higijena, vakcinacija i dr.)
- Edukacija (npr. ukazivanje na opasnost od samolečenja antibioticima, smanjenje primene antibiotika u agroekonomiji)
- Razvoj novih antimikrobnih lekova.

Ove tačke osnov su za pravljenje algoritma terapije.

Drugim rečima, ove tačke su uključene u tzv. osnovni antibiotski moto (anagram *MIND ME*):

- *M*:
 - Mikrobiologija rukovodi terapijom kada je god to moguće (npr. nivo dokaza B, stepen preporuke IIa)
- *I*:
 - Indikacije za primenu antimikrobnih lekova treba da budu zasnovane na dokazima
- *N*:
 - Primenjuju se antibiotici sa najužim spektrom dejstva
- *D*:
 - Doziranje treba prilagoditi tipu i mestu infekcije. Doza bi trebalo da bude dovoljno velika da obezbedi efikasnost, a da u isto vreme na minimum svede rizik od nastanka rezistencije. Osim toga, doza treba da bude dovoljno mala da svede na minimum i toksičnost (npr. nivo dokaza C, stepen preporuke IIb)
- *M*:
 - Trajanje primene antibiotika treba da bude što kraće (npr. nivo dokaza B, stepen preporuke IIb)
- *E*:
 - U najvećem broju slučajeva, primenjuje se monoterapija (npr. nivo dokaza B, stepen preporuke IIb).

U poslednje vreme koristi se i termin **upravljanje antibioticima** (*antimicrobial stewardship*), što podrazumeva sledeće:

- Optimalni izbor antibiotika
- Optimalna doza izabranog antibiotika
- Optimalno trajanje primene.

Drugim rečima, cilj ovih postupaka je postizanje najboljeg kliničkog ishoda u prevenciji i lečenju infekcija, uz minimalnu toksičnost za bolesnika, kao i minimalnog dejstva za nastanak rezistencije, a sve to uz prihvatljivu cenu.

Politika upotrebe antibiotika. – Podrazumeva strogu kontrolu izbora, doze i dužine terapije sa ciljem sprečavanja nastanka rezistencije. Neki antimikrobni lekovi treba da budu rezervisani za suzbijanje infekcija otpornih na standardne antibiotike i režime: svaka institucija treba da ima svoju „politiku upotrebe antibiotika” (npr. nivo dokaza C, stepen preporuke IIa).

Oralna nasuprot parenteralnoj primeni antibiotika. – Parenteralna primena antibiotika ima nedostatke, uključujući i veći rizik od neželjenih dejstava (npr. neželjena dejstva kao posledica samog načina primene), kao i cenu (npr. cena samog parenteralnog oblika leka, oprema, obučenosnost osoblja) (npr. nivo dokaza A, stepen preporuke I).

Oralna primena treba da se koristi češće od parenteralne primene, osim: u slučajevima kada:

- Oralna primena nije moguća (npr. teškoće u gutanju, besvesno stanje)
- Postoje problemi sa resorpcijom lekova u GIT
- Ne postoji oralni oblik leka
- Oralnom primenom leka nije moguće postići dovoljno visoke koncentracije u tkivima (npr. endokarditis, meningitis, osteomijelitis, septički artritis)
- Priroda same bolesti zahteva urgentno lečenje
- Unapred se procenjuje da će aderenza bolesnika biti loša.

Kada se započne parenteralna terapija, potreba za ovim putem primene leka procenjuje se svakodnevno: nastavak terapije oralnom primenom antibiotika treba da bude što pre. Najnovija izučavanja (npr. farmakoekonomske studije) pokazuju da je efikasnost oralne primene antibiotika slična efikasnosti parenteralne primene, ali je cena nekoliko puta manja: 3 do 5 puta.

Tabela 3. Glavni putevi izlučivanja antibiotika.

Antibiotici koji se primarno izlučuju putem jetre*	Antibiotici koji se primarno izlučuju putem bubrega
<ul style="list-style-type: none"> • Cefoperazon • Doksiciklin • Eritromicin • Hloramfenikol • Klindamicin • Metronidazol • Nafcilin • Rifampicin • Sulfametoksazol 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozidni antibiotici • Aztreonam • Cefalosporini, izuzev cefoperazona • Fluorohinoloni** • Imipenem • Penicilin i njegovi derivati • Tetraciklini • Trimetoprim • Vankomicin

* Kod bolesnika sa insuficijencijom bubrega, obično nije potrebna modifikacija doza

** Fluorohinoloni se izlučuju putem bubrega: stepen izlučivanja zavisi od pojedinačnog, tj. specifičnog leka: levofloksacin i ofloksacin se izlučuju u potpunosti putem bubrega; doze ciprofloksacina, gatifloksacina i sparfloksacina se moraju umereno modifikovati kod bolesnika sa insuficijencijom bubrega; trovfloksacin se u potpunosti izlučuje putem jetre; oko 50% moksifloksacina se metaboliše u jetri, pa modifikacija doze nije potrebna kod bolesnika sa insuficijencijom bubrega.

Tabela 4. Antibiotici i trudnoća

Antibiotici bezbedni za primenu u trudnoći	Antibiotici koje treba oprezno primenjivati kod trudnica	Antibiotici kontraindikovani za primenu u trudnoći
<ul style="list-style-type: none"> • Aztreonam, verovatno • Eritromicin sukcinat • Cefalosporini • Penicilini, sa mogućim izuzetkom tikarcilina 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozidi • Imipenem-cilastatin • Klindamicin • Nitrofurantoin • Trimetoprim • Vankomicin 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritromicin u obliku estolata • Fluorohinoloni • Hloramfenikol • Metronidazol: poseduje karcinogeni potencijal • Sulfonamidi u poslednjem trimestru trudnoće • Tikarcilin: teratogen je kod glodara • Trimetoprim + sulfametoksazol
<p>Napomene:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uvek, kada je to moguće, trudnice treba da izbegavaju primenu svih lekova zbog moguće fetalne toksičnosti. 		

Tabela 5. Antibiotici u mleku dojilja

<ul style="list-style-type: none"> • Podaci o izlučivanju antibiotika majčinim mlekom su još uvek ograničeni • Žene koje doje treba da izbegavaju, ako je to ikako moguće, primenu svih lekova • Sledeći antibiotici su kontraindikovani za primenu kod dojilja <ul style="list-style-type: none"> ○ Fluorohinoloni ○ Hloramfenikol ○ Metronidazol, verovatno ○ Sulfonamidi ○ Tetraciklini

NEŽELJENA DEJSTVA ANTIBIOTIKA

Neželjena dejstva predstavljaju veliki problem za zakonodavce, jer novi lekovi moraju da ispune najmanje dva uslova pre registracije, a to su klinička efikasnost i bezbedna primena.

Srećom, sva neželjena dejstva nemaju isti klinički značaj, a ona koja su od većeg kliničkog značaja mogu biti veoma različita: svaki organski sistem/organ može biti mesto ispoljavanja, a ponekad je zahvaćeno i više organskih sistema/organa istovremeno. Tako, ispoljavanje neželjenih dejstava može biti u tesnoj vezi sa primenom i/ili obustavom primene nekog leka, ali je veoma često tu uzročno-posledičnu vezu nemoguće uspostaviti.

Prema tome:

- predviđanje
- izbegavanje
- prepoznavanje neželjenih dejstava, kao i
- njihovo lečenje

imaju ogroman značaj u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Definicije i terminologija neželjenih dejstava lekova

Svetska zdravstvena organizacija (SZO), preko svojih stalnih radnih tela, razvila je standardizovanu terminologiju neželjenih dejstava lekova. Ovoj aktivnosti pridružila se i ICH organizacija (*International Committee on Harmonisation*). Međutim, stručni dogovor-konsenzus još nije postignut po pitanju terminologije. U stručnoj literaturi nalaze se brojni termini i definicije. U našoj zemlji dogovorno se koristi termin *neželjeno dejstvo leka*:

- Neželjena reakcija ili neželjeno dejstvo leka (*adverse drug reaction – ADR*): štetni i nenamerni odgovor na primenjeni lek koji se javlja pri dozama koje se uobičajeno primenjuju kod ljudi za profilaksu, dijagnozu ili lečenje bolesti ili za modifikovanje fizioloških funkcija.

SZO je utvrdila termine koji se koriste za procenjivanje uzročno-posledične veze između primenjenog leka i opisanog neželjenog dejstva: sigurna, verovatna, moguća, uslovna i ne može se proceniti uzročno-posledična veza.

Tipovi neželjenih dejstava (za detalje v. odgovarajuću tabelu)

Kao što je već naglašeno, svi lekovi mogu izazvati neželjena dejstva. Neželjena dejstva mogu, ali ne moraju biti u vezi sa farmakološkim profilom leka. Međutim, brojna neželjena dejstva posledica su farmakološkog profila datog leka, pa se mogu predvideti, pogotovo ako je mehanizam dejstva leka dovoljno poznat. Takva dejstva su neželjena dejstva tipa A („*augmented*”) prema klasičnoj klasifikaciji (Rawlins & Thompson, 1985). U najvećem broju slučajeva, neželjeno dejstvo je reverzibilno, a problem se rešava najčešće smanjivanjem doze leka.

Međutim, neka od neželjenih dejstava tipa A mogu biti i potencijalno fatalna (npr. intrakranijalno krvavljenje posle primene antikoagulantnih lekova, hipoglikemijska koma posle davanja insulina i dr.), a ponekad nisu ni reverzibilna (npr. zavisnost od opioidnih analgetika).

Neželjena dejstva tipa B („*bizarre*”) nisu posledica farmakološkog profila leka. Ne mogu se predvideti, njihov morbiditet je mali, ali mortalitet može biti veliki (npr. aplastična anemija posle primene hloramfenikola, anafilaksa posle lečenja penicilinom).

Treba naglasiti da se i neželjena dejstva tipa B mogu predvideti kada se prekorače preporučene doze leka (npr. oto- i nefrotoksičnost posle primene aminoglikozidnih antibiotika i sl.).

Antibiotici su odgovorni za najveći broj neželjenih dejstava lekova: 1 od 5 poseta jedinicama intenzivne nege u SAD je usled neželjenih dejstava. Neželjena dejstva su različite jačine: od blagih (npr. ospa,

proliv) do onih koji ugrožavaju život pacijenta (npr. anafilaksa, nagla srčana smrt, *Stevens–Johnson-ov* sindrom). Pretpostavlja se da 5–25% pacijenata lečenih antibioticima ima neželjena dejstva, a 1 pacijent na 1.000 lečenih ima ozbiljna neželjena dejstva (npr. *Serious Adverse Event*). Tako, proliv izazvan *Clostridium difficile* ispoljava se kod skoro 500.000 pacijenata, od kojih 29.300 umire svake godine u SAD. Drugim rečima, ne postoji lek, uključujući i antibiotik, bez neželjenih dejstava: ona su najčešće reverzibilne prirode i javljaju se kod malog broja pacijenata. Mehanizam neželjenih dejstava je različit, a na njihovo ispoljavanje utiče veći broj faktora (v. sledeće tabele).

Tabela 6. Faktori koji utiču na ispoljavanje neželjenih dejstava antibiotika

<ul style="list-style-type: none"> Uzrast 	<ul style="list-style-type: none"> Stari: ↓ telesna masa i tečnost u organizmu, ↓ protok krvi u organima Funkcija bubrega ↓ kod starih Funkcija jetre ↓ (npr. novorođenče, stari)
<ul style="list-style-type: none"> Deficit enzima za biotransformaciju, odnosno metabolizam lekova 	<ul style="list-style-type: none"> Acetiltransferaza Glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza (G6PD) Pseudoholinesteraza
<ul style="list-style-type: none"> Trudnoća i laktacija (v. odgovarajuće tabele) 	<ul style="list-style-type: none"> Antibiotici prolaze placentnu barijeru, izlučuju se mlekom i izazivaju neželjena dejstva kod fetusa i odojčeta (npr. aminoglikozidi, fluorohinoloni, izoniazid, sulfonamidi, tetraciklini) U I trimestru trudnoće treba izbegavati antibiotike, izuzev cefalosporina, eritromicina, penicilina Metronidazol: poseduje karcinogeni potencijal Sulfonamidi: kontraindikovani u poslednjem trimestru trudnoće Tikarcilin: teratogen je kod glodara Trimetoprim + sulfametoksazol: ova kombinacija kontraindikovana je za primenu u trudnoći
<ul style="list-style-type: none"> Funkcija jetre i bubrega 	<ul style="list-style-type: none"> Neophodno je poznavanje glavnog puta izlučivanja antibiotika (v. odgovarajuću tabelu) Promene koncentracije antibiotika u krvi
<ul style="list-style-type: none"> Ostalo 	<ul style="list-style-type: none"> Lokalni faktori na mestu infekcije Interakcije antibiotika sa drugim lekovima Pratne bolesti (npr. dijabetes, hipotireoza i dr.)

Tabela 7. Klasična klasifikacija neželjenih dejstava (po Rawlins–Thomson-u)

Vrsta reakcije	Poreklo slova	Ispoljavanje	Primeri
A: Zavisna od doze	Potiće od engl. reči <i>augmented</i>	<ul style="list-style-type: none"> Česta neželjena dejstva Posledica su farmakodinamskih efekata i mehanizma dejstva samog leka Predvidljiva Mortalitet ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> Cefalosporini Eritromicin
B: Nisu zavisna od doze	Potiće od engl. reči <i>bizarre</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nisu česta Nisu posledica farmakodinamskih efekata i mehanizma dejstva samog leka Nepredvidljiva Mortalitet ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> Penicilinska preosetljivost Penicilinska ospa – pseudoalergijska reakcija
C: Zavisna od doze i vremena primene leka	Potiće od engl. reči <i>chronic</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nisu česta Zavise od kumulativne doze 	<ul style="list-style-type: none"> Supresija hipotalamus-hipofizne ose pod dejstvom kortikosteroida
D: Zavise od doze	Potiće od engl. reči <i>delayed</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nisu česta Obično zavise od doze leka Ispoljavaju se posle izvesnog vremena od primene leka 	<ul style="list-style-type: none"> Teratogeno dejstvo (npr. vaginalni adenokarcinom posle primene dietilstilbestrola)
E: Obustavljanje primene	Potiće od engl. izreke <i>end of use</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nisu česta Ispoljavaju se ubrzo posle obustavljanja primene leka 	<ul style="list-style-type: none"> Ishemija miokarda posle obustavljanja primene beta-blokatora
F: Neočekivani neuspeh terapije	Potiće od engl. reči <i>failure</i>	<ul style="list-style-type: none"> Česta Zavise od doze Veoma često su posledica interakcija 	<ul style="list-style-type: none"> Neodgovarajuća doza oralnog kontraceptiva, naročito kada se primenjuje sa specifičnim inhibitorom enzima

Tabela 8. Glavna neželjena dejstva odabranih antibiotika

Odabrane grupe antibiotika	GIT	Jetra	Bubrezi	V. odgovarajuću tabelu za detalje - hematološka neželjena dejstva	Alergijske reakcije
Aminoglikozidi			Nefrotoksičnost (5–25%) usled primene velikih doza i postojanja faktora rizika (npr. stariji pacijenti, disfunkcija bubrega, hipovolemija, hipotenzija, skorašnja primena antibiotika, trajanje lečenja duže od 5 dana, mali interval između doza, istovremena primena sa amfotericinom B, cefalosporinima, furose-midom, klindamicinom, tetraciklinima, vankomicinom)		
Cefalosporini	Proliv (2–5%) Pseudoholelitijaza (doze ceftriaksona > 2 g dnevno)	Poremećaj funkcionalnih testova jetre (2–4%)	Akutna tubularna nekroza (npr. cefalotin, starije osobe)	Neutropenija (< 1%) Pozitivni <i>Coombs-ov</i> test Trombocitopenija (5%)	Anafilaksa i angioedem (retko) Eozinofilija (1–7%) Osipa i urtikarija (1–3%)
Fluorohinoloni	Mučnina Povraćanje Proliv Bol u abdomenu Dispepsija	Povišenje transaminaza i serumskog bilirubina (retko)*	Akutni intersticijalni nefritis (retko)	Eozinofilija Leukopenija (ova neželjena dejstva 1%)	Osipa Pruritus Fotosenzibilizacija (retko)
Hloramfenikol	Glositis Mučnina Povraćanje Proliv Stomatitis	Sindrom „sive bebe”: povraćanje, cijanoza, kardiovaskularni kolaps, depresija disanja novorođenčadi Izazvani nedovoljnom aktivnošću glukuronil transferaze u jetri i usled toga je smanjena konjugacija i izlučivanje hloramfenikola		Reverzibilna depresija kostne srži Aplastična anemija (retko)	Anafilaksa (retko) Groznica Osipa
Karbapenemi	Mučnina i povraćanje (1%)	Poremećaj funkcionalnih testova jetre (2–4%)			
Linezolid	Promena čula ukusa Mučnina Povraćanje Proliv (česta i veoma česta) Bol u abdomenu Opstipacija Gastritis Glositis (ređa)		Insuficijancija bubrega (retko)	Neutropenija Trombocitopenija (samo ako se lek primenjuje duže od 2 sedmice) (za detalje v. odgovarajuću tabelu)	Osipa (retko)
Linkozamidi	Proliv (>20%) Pseudomembranski kolitis (0,01-10%)	Povišenje transaminaza (reverzibilno)		Agranulocitoza (veoma retko) Neutropenija Trombocitopenija	Anafilaksa (retko) Eritem Groznica Osipa

Makrolidi	Mučnina Povraćanje Proliv Bol u abdomenu	Holestatski hepatitis (ako se eritromicin primenjuje u obliku estolata) Simptomi su žutica, groznica, poremećaj funkcije jetre		Trombocitopenija (retko)	Eozinofilija Groznica Ospa
Monobaktami		Poremećaj funkcionalnih testova jetre (2–4%)			Ospa
Metronidazol	Mučnina Povraćanje Proliv	Reakcija slična disulfiramskoj reakciji posle istovremene primene sa alkoholom		Reverzibilna neutropenija	Ospa Urtikarija (ispoljavaju se retko)
Penicilini**	Enterokolitis (npr. ampicilin, 2–5%) Proliv	Hepatitis (veoma retko nastaje, posle primene karbenicilina, nafcilina, oksacilina)	Intersticijalni nefritis (npr. meticilin, 1–2%)		Anafilaksa (0,04–0,4%) Angioedem (1–2%) Neutropenija (1–4%)
Sulfonamidi	Mučnina Povraćanje Proliv	Hepatitis (veoma retko)	Kristaliurija	Megaloblastna anemija posle dugotrajne primene	Anafilaksa Eritem Ospa Urtikarija
Streptogramini	Mučnina Povraćanje Proliv				Ospa Urtikarija (< 1%)
Tetraciklini	Mučnina Povraćanje Bol u abdomenu Proliv Dejstva zavise od doze	Hepatotoksičnost (doze > 2 g dnevno kod pacijenata sa disfunkcijom bubrega)	Nefrotoksičnost posle primene velikih doza	Taloženje u kostima i zubima fetusa i dece	Retko
Vankomicin			Nefrotoksičnost posle primene velikih doza kod bolesnika sa disfunkcijom bubrega	Eozinofilija reverzibilna Neutropenija	Pri brzoi i. v. infuziji (crvenilo lica, vrata i gornjeg dela grudnog koša)

Napomene:

- Neželjena dejstva nisu poređana prema incidenci*:
 - Neželjena dejstva rangirana po učestalosti, korišćenjem usvojenih kriterijuma:
 - Veoma česta: više od 1 na 10 lečenih bolesnika
 - Česta: kod 1–10 na 100 pacijenata koji uzimaju lek
 - Povremena: kod 1–10 na 1.000 pacijenata koji uzimaju lek
 - Retka: kod 1–10 na 10.000 pacijenata koji uzimaju lek
 - Veoma retka: kod 1 na 10.000 pacijenata koji uzimaju lek
 - Nepoznate učestalosti

• **

Penicilini zahtevaju posebnu pažnju.

Neželjena dejstva penicilina, tj. alergijske reakcije javljaju se u oko 1–10% pacijenata: fatalni ishod je u 0,002% pacijenata. Anafilaktički šok zabeležen je kod manje od 0,05% pacijenata.

Alergijske reakcije na penicilin prikazane su na sledeći način:

-
- Neposredne („*immediate*”) alergijske reakcije (2–30 min posle primene):
 - Eritem
 - Svrab
 - Urtikarija
 - Kijanje
 - Rinitis
 - Hipotenzija
 - Šok
-
- Ubrzane („*accelerated*”) alergijske reakcije (1–72 sata posle primene):
 - Eritem
 - Svrab
 - Urtikarija
 - Angioedem
 - Laringealni edem
 - Kijanje
 - Rinitis
-
- Kasne („*late*”) alergijske reakcije (javljaju se posle 72 sata od primene):
 - Morbiliformna ospa
 - Urtikarija-angioedem
 - Urtikarija-artralgija
 - Serumska bolest
 - Rede reakcije:
 - Imuna hemolitička anemija
 - Plućni infiltrati sa eozinofilijom
 - Intersticijalni nefritis
 - Granulocitopenija
 - Trombocitopenija
 - Groznica
 - Alergijski vaskulitis
 - *Erythema multiforme*
 - Sistemska lupus izazvan lekovima.
-

Kada su u pitanju neželjena dejstva penicilina, treba naglasiti sledeće činjenice:

- Ukoliko je neka osoba alergična na jedan penicilin, biće alergična i na sve ostale vrste penicilina jer alergiju izaziva bazična struktura antibiotika
- Osoba sa anamnezom slabo izražene ospe na maloj površini tela ili ospe koja se javlja 72 sata i više posle primene penicilina najverovatnije i nije alergična na penicilinski antibiotik. Kod njih penicilin se primenjuje u slučaju teških infekcija, pri čemu treba uvek imati na umu mogućnost nastanka (prave) alergije na antibiotik
- Osobe sa anamnezom anafilakse, urtikarije ili ospe neposredno posle primene penicilinskog antibiotika, imaju rizik od nastajanja neposrednih reakcija posle prvog narednog davanja penicilina. Takve osobe ne smeju primati penicilin, cefalosporine ili druge beta-laktamske antibiotike
- Rizik od unakrsne senzibilizacije sa cefalosporinima iznosi 5–15%: novije studije ukazuju da je rizik znatno manji: 1%! Međutim, ukoliko su osobe ranije imale kasne/odložene blage reakcije na penicilin, kod njih se cefalosporini mogu koristiti bez teškoća/problema, ali uz oprez
- Pacijenti alergični na penicilin mogu, bez rizika, primati aztreonam
- Međutim, pacijenti alergični na penicilin mogu biti alergični i na imipenem
- Groznica („*drug fever*”) može biti i jedino neželjeno dejstvo penicilina
- *Izolovana eozinofilija* takođe može biti posledica primene penicilinskog antibiotika. Ukoliko broj eozinofila bude veći od 15% perifernih belih krvnih zrnaca, razumno je obustaviti primenu penicilina: postoji realna opasnost da takve osobe razviju/dobiju neku težu alergijsku reakciju
- *Intersticijaln nefritis* može nastati posle velikih doza svih vrsta penicilina, ali je redak posle oralne primene prirodnih penicilina. Može se javiti na bilo kom uzrastu i može biti alergijskog porekla. Znaci i simptomi su brojni: hematurija, proteinurija, povišena telesna temperatura, morbiliformna ospa, ponekad, periferna eozinofilija i insuficijencija bubrega (50% slu-

čajeva) koja može biti snažno izražena. Svi znaci i simptomi opisuju se obično nekoliko dana posle započinjanja antibiotske terapije. U dijagnozi pomaže otkriće eozinofila u sedimentu urina. Karakteristični nalaz biopsije bubrega ukazuje na postojanje intersticijalnog nefritisa sa agregacijama eozinofila. U svakom slučaju, obustavlja se primena penicilinskog antibiotika: da li, umesto penicilina, treba primeniti cefalosporinski antibiotik, stvar je diskusije jer je već rečeno da intersticijalni nefritis može biti alergijskog porekla

- Toksičnost na nivou *centralnog nervnog sistema* (CNS) (v. odgovarajuću tabelu)
- Drugi, mogući problem usled primene velikih doza penicilina ili uobičajenih/preporučenih doza kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom je *akumulacija elektrolita*: sve parenteralne-injektibilne forme penicilina sadrže ili natrijum, pa je moguća *hipernatrijemija* ili kalijum, pa posledica može biti *hiperkalijemija*
- *Proliv* se često javlja posle oralne primene penicilina. Najčešći je posle primene penicilina širokog spektra dejstva, koji mogu izazvati i *pseudomembranozni kolitis*.

Tabela 9. Antibiotici sa hematološkim neželjenim dejstvima.

<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporini: <ul style="list-style-type: none"> ○ Agranulocitoza ○ Aplastična anemija ○ Granulocitopenija ○ Hemolitička anemija: CIIHA (Ceftriaksonom indukovana imunska hemolitička anemija) ○ Lažno pozitivni <i>Coombs-ov</i> test ○ Trombocitopenija • Hloramfenikol: <ul style="list-style-type: none"> ○ Reverzibilna depresija kostne srži: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemija ▪ Leukopenija ▪ Trombocitopenija ▪ Retikulopenija ○ Aplastična anemija (genetski determinisana): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nastaje nekoliko sedmica i duže po obustavljanju primene ▪ Često je ishod fatalan ili nastaje leukemija ▪ Opisana je i pojava aplastične anemije posle lokalne/topikalne primene hloramfenikola • Karbapenemi • Linezolid: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ređe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eozinofilija ▪ Leukopenija ▪ Trombocitopenija: <ul style="list-style-type: none"> • Progresivna je i može zahtevati obustavljanje primene leka: verovatno je u pitanju imunski mehanizam uništenja trombocita ○ Retko: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemija: <ul style="list-style-type: none"> • Reverzibilna anemija je posledica inhibicije respiracije u mitohondrijama i može se lečiti transfuzijama; slična je po mehanizmu nastanka mijelosupresiji izazvanoj hloramfenikolom ▪ Pancitopenija ○ Incidenca anemije je 1 : 2.900, a trombocitopenije je 1 : 1.700 izloženih pacijenata prema podacima iz postmarketinškog ispitivanja ○ Pažljivo praćenje je neophodno kod: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Starih ▪ Pacijenata koji se leče duže od 10–14 dana ▪ Onih koji imaju mijelosupresiju ▪ Pacijenata koji se leče lekovima koji ispoljavaju neželjena dejstva na Hb, broj krvnih ćelija, funkciju trombocita, imaju oštećenu funkciju bubrega • Makrolidni antibiotici • Penicilini: <ul style="list-style-type: none"> ○ Benzilpenicilin u obliku natrijumove soli, fenoksimetilpenicilin, tazocin i dr. • Teikoplanin • Tetraciklini • Vankomicin

Tabela 10. Neželjena dejstva odabranih antibiotika na CNS – I

Odabrane grupe antibiotika	Dejstva na nivou centralnog nervnog sistema
Aminoglikozidi	<ul style="list-style-type: none"> • Oštećenje sluha (13–14%) • Poremećaji ravnoteže (4–10%)
Cefalosporini	<ul style="list-style-type: none"> • Reakcija slična disulfiramskoj reakciji
Fluorohinoloni	<ul style="list-style-type: none"> • Glavobolja • Vrtoglavica • Nesanica i promena raspoloženja (do 7%)
Karbapenemi	<ul style="list-style-type: none"> • Konvulzije (do 1,5%) (npr. postojeća oboljenja CNS, insuficijencija bubrega)
Linezolid	<ul style="list-style-type: none"> • Glavobolja (česta i veoma česta) • Hipoestezija • Konvulzije (nepoznata incidenca) • Nesanica • Optička neuropatija (duža primena) • Parestezije • Tinitus • Zamućenje vida • Vrtoglavica
Makrolidi	<ul style="list-style-type: none"> • Anksioznost i nesanic (retko)
Metronidazol	<ul style="list-style-type: none"> • Ataksija • Encefalopatija • Glavobolja • Konvulzije • Periferne neuropatije (npr. velike doze i dugotrajna primena)
Penicilini*	<ul style="list-style-type: none"> • Moguća ekscitacija CNS • Konvulzije (retko) • Ova neželjena dejstva javljaju se posle primene doza > 20 mil. i. j.
Streptogramini	<ul style="list-style-type: none"> • Anksioznost • Glavobolja • Vrtoglavica
Tetraciklini	<ul style="list-style-type: none"> • Ataksija • Tinitus • Vrtoglavica • Sva gore nabrojana neželjena dejstva su reverzibilna
Vankomicin	<ul style="list-style-type: none"> • Oštećenje sluha i tinitus (npr. velike doze)

Napomene:

* Rani znak (retke) centralne toksičnosti penicilina su mioklonični trzaji. U slučaju veoma visoke koncentracije penicilina u krvi (npr. pacijenti sa insuficijencijom bubrega) i izuzetno visoke koncentracije u (cerebro)spinalnoj tečnosti (npr. intratekalna primena) mogu nastati konvulzije. Stoga se penicilini ne smeju primenjivati intratekalno jer nastala encefalopatija može biti fatalna.

Tabela 11. Neželjena dejstva odabranih antimikrobnih lekova na CNS – II: antimikrobni lekovi koji izazivaju simptome vertiga

Antimalarici	<ul style="list-style-type: none"> • Hinin • Hlorokin
Antibiotici	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozidni antibiotici • Nalidiksinska kiselina • Sulfametoksazol • Vankomicin

Tabela 12. Neželjena dejstva odabranih antimikrobnih lekova na CNS – III: antimikrobni lekovi koji izazivaju konfuziju

Antibiotici	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozidni antibiotici + • Cefalosporini + • Nalidiksinska kiselina + • Penicilin G • Kombinacija trimetoprina i sulfametoksazola +
Antigljiivični lekovi	<ul style="list-style-type: none"> • Grizeofulvin ++ • 5-fluorocitozin i derivati imidazola ++
Antimalarici	<ul style="list-style-type: none"> • Hlorokin +
Antituberkulotici	<ul style="list-style-type: none"> • Isoniazid + • Etambutol + • Rifampicin +
Antivirusni lekovi	<ul style="list-style-type: none"> • Aciklovir +

Napomena:

- + - Incidenca neželjenog dejstva je mala
- ++ - Incidenca neželjenog dejstva je umerena

Tabela 13. Antimikrobni lekovi koji izazivaju depresiju, maniju, psihoze i halucinacije.

Depresija	<ul style="list-style-type: none"> • Antimalarici: • Hlorokin + • Antituberkulotici: • Etionamid ++
Manija	<ul style="list-style-type: none"> • Antituberkulotici: • Isoniazid +++
Psihoze	<ul style="list-style-type: none"> • Antimalarici: • Hlorokin + • Antituberkulotici: • Isoniazid ++
Halucinacije	<ul style="list-style-type: none"> • Antigljiivični lekovi: • 5-fluorocitozin i derivati imidazola + • Antimalarici: • Hlorokin +

Napomena:

- + - Incidenca neželjenog dejstva je mala
- ++ - Incidenca neželjenog dejstva je umerena
- +++ - Incidenca neželjenog dejstva je velika.

Umesto zaključka:

- Kod 40% pacijenata na kućnom lečenju mogu se javiti neželjena dejstva
- Čak do 5% pacijenata se i hospitalizuje zbog njih
- Deset najčešćih neželjenih dejstava kod odraslih osoba su:
 - Mučnina
 - Somnolencija
 - Proliv
 - Povraćanje
 - Ospa po koži
 - Aritmije
 - Svrab kože
 - Tegobe/neprijatnosti na mestu ubrizgavanja leka
 - Hiperkalijemija i
 - Medikamentozna groznica (značajna većina neželjenih dejstava navedena je u prethodnom tekstu)
- Iako se u poslednje vreme opasnosti od neželjenih dejstava ponekad i preuveličavaju, neželjena dejstva su cena terapijskog uspeha u racionalnoj farmakoterapiji
- Antibiotici, koji nisu u klasičnom smislu lekovi jer deluju na mikroorganizme, imaju prihvatljiv profil neželjenih dejstava.

Interakcije lekova

Poznato je da bolesnici, naročito oni koji se leče u bolničkim uslovima, uzimaju nekoliko lekova: od 2 do 20. To najčešće zahteva priroda same bolesti (npr. hipertenzija, zastojna srčana insuficijencija, infekcija koju izaziva *Helicobacter pylori* i dr.) ili višestruke tegobe (npr. akutna infekcija kod hronične respiratorne insuficijencije): *politerapija*. Međutim, češća je *polipragmazija*, odnosno nesvrishodno propisivanje većeg broja lekova. To neminovno povećava rizik od neželjenih dejstava i interakcija. Šta su interakcije? Opšte prihvaćena definicija ukazuje da je to promena dejstva jednog leka (tzv. dejstvujući lek / *object drug*) prethodnom ili istovremenom primenom drugog leka (tzv. interaktujući lek / *interactant drug*). Treba naglasiti da u primarnoj zdravstvenoj zaštiti bolesnici uzimaju ne samo lekove koje im propisuje lekar nego se i sami leče, čak i lekovima koji se izdaju na recept, kao i lekovima koji se u apoteci kupuju bez recepta.

Klinička posledica interakcije dva leka manifestuje se na nekoliko načina:

- Antagonizam: $1 + 1 < 2$
- Sinergizam: $1 + 1 > 2$
- Idiosinkrazija: odgovor koji se dobija ne odgovara farmakološkom profilu svakog pojedinačnog leka u kombinaciji.

Ispoljavanje interakcija zavisi od nekoliko činilaca, a to su:

- Bolesnik
- Lek
- Lekar.

Lekovi koji izazivaju interakcije – interaktanti se grupišu u četiri grupe:

- Lekovi slabog dejstva
- Lekovi koji se u visokom procentu vezuju za proteine plazme (npr. sulfonamidi)
- Lekovi koji deluju na mikrozomne enzime jetre (za detalje v. odgovarajuće tabele):
 - Inhibitori mikrozomnih (terminalnih) oksidaza, a pre svega CYP3A4, glavnog izoenzima
 - Induktori mikrozomnih oksidaza
- Lekovi koji menjaju funkciju bubrega.

Treba posebno istaći da se interakcije klinički ispoljavaju kao neželjena dejstva.

Tabela 14. Inhibitori mikrozomnih oksidaza jetre

Antibiotik / antigljivični lek / sastojak hrane	Izoenzim koji je inhibisan
Azoli	CYP3A4
Ciprofloksacin	CYP1A2
Enoksacin	CYP1A2
Makrolidni antibiotik	CYP3A4
Metronidazol	
Sulfonamidi	
Trimetoprim	
Sok od grejpfruta	CYP1A2 CYP3A4
Napomene:	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibicija mikrozomnih izoenzima jetre se brzo manifestuje • Maksimalna inhibicija se postiže u toku 24 sata od primene leka inhibitora • Inhibicija izoenzima smanjuje razgradnju lekova u čijoj razgradnji inhibisani izoenzim učestvuje • Posledice su da je koncentracija leka povišena, a ponekad i njegova toksičnost

Tabela 15. Induktori mikrozomnih oksidaza jetre

Antibiotik	Izoenzim koji je indukovao
Izoniazid	CYP2C9 CYP2E1
Rifampicin	CYP2D6 CYP3A4
Duvan – pušenje	CYP1A2
Napomene:	<ul style="list-style-type: none"> • Ukupna količina izoenzima je povećana, a prema tome i njegov metabolički potencijal • Potrebno je nekoliko dana kontinuirane primene leka induktora: bar 2, a najčešće 5–7 dana • Rifampicin je najjači induktor mikrozomnih izoenzima jetre • Njegovo dejstvo nestaje tek 2 sedmice od obustavljanja primene

Tabela 16. Interakcije odabranih antibiotika sa drugim lekovima – I

Lako predvidljive: ispoljavaju se kod svih bolesnika koji se leče navedenom kombinacijom lekova	
<ul style="list-style-type: none"> • Antacidi 	<ul style="list-style-type: none"> • Doksiciklin • Fluorohinoloni • Tetraciklini
<ul style="list-style-type: none"> • Sukralfat, koji se koristi kod benignih gastričnih i duodenalnih ulceracija 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorohinoloni

Tabela 17. Interakcije odabranih antibiotika sa drugim lekovima – II

Predvidljive: ispoljavaju se kod većine bolesnika koji se leče navedenom kombinacijom lekova.	
<ul style="list-style-type: none"> • Antacidi 	<ul style="list-style-type: none"> • Ketokonazol
<ul style="list-style-type: none"> • Barbiturati 	<ul style="list-style-type: none"> • Doksiciklin
<ul style="list-style-type: none"> • H₁ – antihistaminici 	<ul style="list-style-type: none"> • Ketokonazol
<ul style="list-style-type: none"> • Oralni antikoagulansi 	<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol • Rifampicin • Kombinacija trimetoprima i sulfametoksazola

Tabela 18. Interakcije odabranih antibiotika sa drugim lekovima – III

Nepredvidljive: ispoljavaju se samo kod pojedinih bolesnika koji se leče navedenom kombinacijom lekova.	
<ul style="list-style-type: none"> • Estrogeni 	<ul style="list-style-type: none"> • Ampicilin • Rifampicin
<ul style="list-style-type: none"> • Etanol 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporini: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cefaleksin ○ Cefaklor ○ Ceftriakson • Metronidazol
<ul style="list-style-type: none"> • Fenitoin 	<ul style="list-style-type: none"> • Izoniazid
<ul style="list-style-type: none"> • H₁ – antihistaminici 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritromicin
<ul style="list-style-type: none"> • Kardiotonični glikozidi 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritromicin

Tabela 19. Interakcije odabranih antibiotika sa drugim lekovima – IV

Antibiotik - lek A	Lek B	Krajnji efekat
<ul style="list-style-type: none"> Eritromicin (inhibitor CYP3A4) 	<ul style="list-style-type: none"> Astemizol Ciklosporin Digoksin Karbamazepin Sildenafil Terfenadin Varfarin Valproati 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ B ↑ B ↑ B ↑ B ↑ B ↑ B ↑ B ↑ B
<ul style="list-style-type: none"> Fluorohinoloni (inhibitori CYP1A2) 	<ul style="list-style-type: none"> Teofilin 2⁺/3⁺ katjoni (Al, Fe, Mg) 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ B ↓ A
<ul style="list-style-type: none"> Rifampicin (induktor CYP2D6, CYP3A4) 	<ul style="list-style-type: none"> Antimikotici (azoli) Ciklosporin Digoksin Diltiazem Fenitoin Glikokortikoidi Oralni hipoglikemici Oralni kontraceptivi Varfarin Verapamil 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ B ↓ B ↓ B ↓ B ↓ B ↓ B ↓ B ↓ B ↓ B ↓ B
<ul style="list-style-type: none"> Sulfonamidi 	<ul style="list-style-type: none"> Fenitoin Oralni hipoglikemici Varfarin 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ B ↑ B ↑ B
<ul style="list-style-type: none"> Tetraciklini 	<ul style="list-style-type: none"> Digoksin 2⁺/3⁺ katjoni (Al, Fe, Mg) 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ B ↓ A

Tabela 20. Interakcije odabranih antibiotika sa drugim lekovima – V

Antibiotik - lek A	Lek sa kojim stupa u interakciju – lek B	Efekat
<ul style="list-style-type: none"> Antibiotici širokog spektra dejstva 	<ul style="list-style-type: none"> Oralni kontraceptivi 	<ul style="list-style-type: none"> Kontraceptivno dejstvo oralnih kontraceptiva ↓
<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloksacin 	<ul style="list-style-type: none"> Varfarin 	<ul style="list-style-type: none"> Antikoagulantno dejstvo varfarina ↑
<ul style="list-style-type: none"> Cefalosporini 	<ul style="list-style-type: none"> Diuretici <i>Henle-ove</i> petlje Varfarin 	<ul style="list-style-type: none"> Nefrotoksičnost cefalosporina ↑ Cefamandol ↑ antikoagulantni efekat varfarina
<ul style="list-style-type: none"> Flukonazol 	<ul style="list-style-type: none"> Cisaprid Karbamazepin 	<ul style="list-style-type: none"> Usled inhibicije metabolizma cisaprida, produženje QT intervala u EKG-u i komorske aritmije Usled inhibicije metabolizma antiepileptika, njegova koncentracija povišena u krvi
<ul style="list-style-type: none"> Fluorohinoloni 	<ul style="list-style-type: none"> Dvovalentni i trovalentni katjoni 	<ul style="list-style-type: none"> Resorpcija fluorohinolona smanjena
<ul style="list-style-type: none"> Gentamicin 	<ul style="list-style-type: none"> Cisplatin Ciklosporin Diuretici <i>Henle-ove</i> petlje Nedepolarizirajući neuromišićni relaksansi Neostigmin i piridostigmin 	<ul style="list-style-type: none"> Potencira se nefrotoksičnost gentamicina Potencira se nefrotoksičnost gentamicina Potencira se nefrotoksičnost gentamicina Pojačava se neuromišićni blok Smanjuje se dejstvo neostigmina i piridostigmina
<ul style="list-style-type: none"> Makrolidni antibiotik 	<ul style="list-style-type: none"> Cisaprid Ciklosporin Karbamazepin Sildenafil Statini 	<ul style="list-style-type: none"> Usled inhibicije metabolizma cisaprida, produženje QT intervala u EKG-u i komorske aritmije Povišenje koncentracije ciklosporina u krvi Usled inhibicije metabolizma karbamazepina, raste njegova koncentracija u krvi Usled inhibicije metabolizma sildenafil, raste njegova koncentracija u krvi Usled inhibicije metabolizma statina, povećan rizik od nastanka rabdomiolize
<ul style="list-style-type: none"> Metronidazol 	<ul style="list-style-type: none"> Varfarin 	<ul style="list-style-type: none"> Antikoagulantno dejstvo varfarina potencirano
<ul style="list-style-type: none"> Rifampicin 	<ul style="list-style-type: none"> Antiepileptici 	<ul style="list-style-type: none"> Usled ubrzanja metabolizma antiepileptika: fenitoina, fenobarbitona i karbamazepina, snižava se njihova koncentracija u krvi
<ul style="list-style-type: none"> Kombinacija trimetoprima i sulfametoksazola 	<ul style="list-style-type: none"> Varfarin 	<ul style="list-style-type: none"> Antikoagulantno dejstvo varfarina potencirano

Tabela 21. Antibiotici i oralni antidijabetici iz grupe derivata sulfonilureje

Antibiotici koji smanjuju dejstvo	<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicin
Antibiotici koji potenciraju dejstvo	<ul style="list-style-type: none"> • Hloramfenikol • Flukonazol • Fluorohinoloni • Kotrimoksazol • Mikonazol • Sulfonamidi

Tabela 22. Interakcije odabranih antibiotika i oralnih antikoagulantnih lekova

Antibiotici koji smanjuju dejstvo oralnih antikoagulantnih lekova	<ul style="list-style-type: none"> • Grizeofulvin • Nafcilin • Rifampicin
Antibiotici koji potenciraju dejstvo oralnih antikoagulantnih lekova	<ul style="list-style-type: none"> • Cefamandol • Eritromicin • Flukonazol • Hloramfenikol • Itrakonazol • Ketokonazol • Metronidazol • Mikokonazol • Kotrimoksazol • Progvanil

Tabela 23. Interakcije odabranih antibiotika i ciklosporina

Ciklosporin u serumu ↓	<ul style="list-style-type: none"> • Isoniazid • Rifampicin • Trimetoprim
Ciklosporin u serumu ↑	<ul style="list-style-type: none"> • Eritromicin i drugi makrolidi • Flukonazol • Fluorohinoloni • Itrakonazol • Ketokonazol
Antibiotici koji potenciraju nefrotoksičnost ciklosporina – aditivno dejstvo	<ul style="list-style-type: none"> • Amfotericin B • Aminoglikozidi • Cefalosporini • Ciprofloksacin • Kotrimoksazol • Trimetoprim • Vankomicin

Tabela 24. Alkohol i antibiotici

<i>Disulfiramska reakcija</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporini, izuzev cefaleksina • Grizeofulvin • Hloramfenikol • Metronidazol
<i>Druge interakcije</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Antituberkulotici - izoniazid • Penicilini • Sulfonamidi • Tetraciklini - doksiciklin

Tabela 25. Antibiotici i fotosenzitivnost

<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotici koji izazivaju fotosenzitivnost kod pojedinih osoba 	
<ul style="list-style-type: none"> • Azitromicin • Ciprofloksacin • Dapson • Doksiciklin • Eritromicin • Flucitozin • Gatifloksacin 	<ul style="list-style-type: none"> • Grizeofulvin • Ofloksacin • Pirazinamid • Sulfonamidi • Tetraciklini • Tigeciklin

Tabela 26. Prilagođeno doziranje antibiotika prema stepenu glomerularne filtracije (GFR)

LEK	NORMALNO DOZIRANJE	GFR > 50ml/min	GFR 10–50ml/min	GFR < 10ml/min
KARBAPENEMI				
Ertapenem	1g / 24h	100%	100%	50%
Imipenem	0,25-1g / 6h	100%	50%	25%
Meropenem	1-2g / 8h	100% / 8h	50% / 12h	50% / 24h (GFR<20)
CEFALOSPORINI				
Cefahlor	250-500mg / 8h	100%	50-100%	50%
Cefadroksil	0,5-1g / 12h	100%	na 12 do 24h	na 36h
Cefamandol	0,5-1g / 4-8h	na 6h	na 6-8h	na 8-12h
Cefazolin	0,25-2g / 6h	na 8h	na 12h	50% / 24 do 48h
Cefepim	0,25-2g / 8-12h	100%	50-100% / 24h	25-50% / 24h
Cefiksim	200mg / 12h	100%	75%	50%
Cefoperazon	1-2g / 12h Teške infekcije: do 4g / 12h	Nije potrebno prilagođavanje ukoliko se primenjuju normalne doze.	Nije potrebno prilagođavanje ukoliko se primenjuju normalne doze.	Nije potrebno prilagođavanje doze. Ukoliko se primenjuju velike doze leka smanjiti dozu po potrebi. Ukupna dnevna doza 1-2g
Cefotaksim	1-2g / 6-12h	na 6h	na 6-12h	na 24h ili 50% nor. doze
Cefotetan	1-2g / 12h	100%	na 24h	na 48h
Cefoksitin	1-2g / 6-8h	na 6-8h	na 8-12h	na 24-48h
Cefpodoksim	100-400mg / 12h	na 12h	na 24h	na 24h
Cefprozil	250-500mg / 12h	100%	50% / 12h	50% / 12h
Ceftazidim	1-2g / 8h	na 8-12h	na 12-24h	na 24-48h
Ceftibuten	400mg / 24h	100%	25-50%	25-50%
Ceftizoksim	1-2g / 8-12h	na 8-12h	na 12-24h	na 24h
Ceftriakson	1g / 24h Teške infekcije: 2-4g / 24h	Nije potrebno prilagođavanje	Nije potrebno prilagođavanje	Nije potrebno prilagođavanje U slučaju teškog stepena bubrežne i insuf. jetre, smanjiti dozu po potrebi.
Cefuroksim natrijum	0,75-1,5g / 8h	na 8h	na 8-12h	na 12h
Cefaleksin	250-500mg / 6-8h	na 8h	na 8-12h	na 12-24h maks. 500mg dnevno
MAKROLIDI				
Azitromicin	500mg / 24h	Nije potrebno prilagođavanje	Nije potrebno prilagođavanje	Nije potrebno prilagođavanje uz oprez.
Klaritromicin	250-500mg / 12h, 1g dnevno	100%	50-100%	50%
Eritromicin	500mg / 6h	Nije potrebno prilagođavanje	Nije potrebno prilagođavanje	Maksimalna ukupna dnevna doza je 1,5g.
PENICILINI				
Amoksisilin	250-500mg / 8h	na 8h	na 8-12h	na 24h
Ampicilin	0,25-2g / 6h	na 6h	na 6-12h	na 12-24h
Karbenicilin i.v.	200-500mg / kg, kontinuirana infuzija ili podeljene doze	na 8-12h	na 12-24h	na 24-48h
Nafcilin	Nije potrebno prilagođavanje			
Penicilin G	0,5-4 miliona i.j. / 4-6h	100%	75%	20-50%

LEK	NORMALNO DOZIRANJE	GFR > 50ml/min	GFR 10–50ml/min	GFR < 10ml/min
Piperacilin	3-4g/ 6h	na 6h maks. dnevna doza 16g	na 6-12h maks. dnevna doza 12g	na 12h maks. dnevna doza 8g
Piperacilin/tazobaktam	3,37-4,5g / 6-8h	100%	2,25g / 6h-8h (GFR<20)	2,25g / 8h
Tikarcilin	3g / 4h	1-2g / 4h	1-2g / 8h	1-2g/ 12h
HINOLONI				
Ciprofloksacin	400mg i.v. ili 500-750mg oralno/ 12h	100%	50-75%	50%
Levofloksacin	250-750mg/ 24h	100%	500-750mg inicijalna doza, zatim 250-750mg / 24-48h	500mg inicijalna doza, pa 250-500mg/ 48h
Norfloksacin	400mg / 12h	na12h	na 12-24h	Izbegavati
Ofloksacin	200-400mg / 12h	100%	200-400mg /24h	200mg / 24h
SULFONAMIDI				
Sulfametoksazol	1g/ 8-12h	na12h	na18h Obezbediti dovoljan unos tečnosti, pojava osipa, poremećaji u krvnoj slici, rizik od kristalurijske bolesti	24h Obezbediti dovoljan unos tečnosti, pojava osipa, poremećaji u krvnoj slici, rizik od kristalurijske bolesti
Trimetoprim	100mg /12h	na 12h	na 12h (GFR>30), na18h (GFR 10-30)	na 24h
TETRACIKLINI				
	Primeniti doksiciklin Povećanje uree u serumu. Pogoršanje bubrežne funkcije.			
Doksiciklin	Uobičajeno: 200mg prvi dan, potom100mg	Nije potrebno prilagođavanje	Nije potrebno prilagođavanje	Nije potrebno prilagođavanje
Tetraciklin	250-500mg 2-4 puta dnevno	na 8-12h	na 12-24h	na 24h
OSTALI				
Klindamicin	150-300mg / 6h	Nije potrebno prilagođavanje	Nije potrebno prilagođavanje	Nije potrebno prilagođavanje, Oprez: ukoliko je prisutna anurija, smanjiti dozu ili produžiti interval doziranja
Linezolid	600mg / 12h	Nije potrebno prilagođavanje	Nije potrebno prilagođavanje	Nije potrebno prilagođavanje. Oprez.
Nitrofurantoin	500-1000mg / 6h	100%	Izbegavati	Izbegavati
Metronidazol	500mg / 8h	Nije potrebno prilagođavanje	Nije potrebno prilagođavanje	Nije potrebno prilagođavanje smanjiti dozu
Fosfomicin	3g jedna doza			Kontraindikovan kod pacijenata sa teškom stepenom bubrežne insuficijencije

Tabela 27. Farmakokinetičke karakteristike pojedinih antibiotika i preporuke za doziranje kod pacijenata na dijalizi

Lek	% eliminisan urinom nepromenjen	t1/2 (normalna funkcija/ ESRD) (sati-h)	Vezivanje za plazma protein (%)	Vd (L/kg)	Doza za normalnu bubrežnu funkciju	Adaptacija doziranja u bubrežnom oštećenju			Suplementacija na dijalizi	
						Metod	GFR, ml/min			
							>50	10-50		<10
Aminoglikozidi										
Nefrotoksični i ototoksični. Toksičnost se povećava kod hiperbilirubinemije. Peritonealna resorpcija se povećava u prisustvu zapaljenja. Vd raste kod edema, gojaznosti i ascitesa. Ne koristiti doziranje jednom dnevno kod pacijenata sa CL _{kr} <30-40ml/min ili kod ABI.										
Amikacin	95	1,4-2,3/17-150	<5	0,22-0,29	7,5mg/kg /12 ili 15mg/kg dnevno	I	100% /12h ili 24h	100% /24-72h	100% /48-72h	IHD:puna doza nakon dijalize PD: 15-20mg/L/d CRRT:doza za GFR 10-50, pratiti nivo
Gentamicin	95	1,8/20-60	<5	0,23-0-26	1,7mg/kg /8h ili 5-7mg/kg dnevno	I	100% /8-24h	100% /12-48h	100% /48-72h	IHD:puna doza nakon dijalize PD: 3-4mg/L/d CRRT:doza za GFR 10-50, pratiti nivo
Streptomycin Manje nefro a više ototoksičan u odnosu na ostale	70	2,5/100	35	0,26	1-2g /6-12h (1g q 24h za tuberkulozu)	D,I	na 24h	na 24-72h	na 72-96h	IHD:normalna doza nakon dijalize PD: 20-40mg/L/d CRRT:doza za GFR 10-50, pratiti nivo
Penicilini										
Amoksisilin	50-70	0,9-2,3/5-20	15-25	0,26	250-500mg/8h	I	na 8h	na 8-12h	na 24h	IHD:doza nakon dijalize PD: 250mg /12h CRRT:nije primenjiv
Ampicilin	30-90	0,8-1,5/7-20	20	0,17-0,31	250mg-2g/6h	I	na 6h	na 6-12h	na 12-24h	IHD:doza nakon dijalize PD: 250mg /12h CRRT: doza za GFR 10-50
Penicilin G	60-85	0,5/6-20	50	0,3-0,42	0,5-4 miliona/ 4-6h	D	100%	75%	20-50%	IHD:doza nakon dijalize PD: doza za GFR<10 CRRT: doza za GFR 10-50
Piperacilin	75-90	0,8-1,5/3,3-5,1	30	0,18-0,3	3-4g/6h	I	na 6h	na 6-12h	na 12h	IHD:2g /8h plus 1g nakon PD: doza za GFR<10 CRRT: doza za GFR 10-50
Makrolidi										
Azitromicin	6-12	10-60/ nema podataka	8-50	18	250-500mg/24h	D	100%	100%	100%	IHD i PD:nema podataka CRRT:doza za GFR 10-50
Klaritromicin	20-30	2,3-6/nema podataka	70	2-4	250-500mg/12h Druga doza: 1g /24h (depo oblik)	D	100%	50-100%	50%	IHD i PD:nema podataka CRRT:doza za GFR 10-50
Ertiromicin	15	1,4/5-6	60-95	0,6-1,2	250-500mg/6h		100%	100%	100%	IHD i PD:nema podataka CRRT:doza za GFR 10-50

Cefalosporini										
Cefahlor	70	1/3	25	0,24-0,35	250-500mg/8h		100%	100%	100%	IHD:250-500mg nakon PD:250-500mg /8h CRRT:nije primenjiv
Cefadroksil	70-90	1,4/22	20	0,31	0,5-1g/12h	I	na 12h	na 12-24h	na 36h	IHD:0,5-1g nakon PD:0,5g/d CRRT:nije primenjiv
Cefazolin	75-95	2/40-70	80	0,13-0,22	0,25-2g/6h	I	100% /8h	100% /12h	50% /24-48h	IHD:15-20mg/kg nakon PD:0,5g /12h CRRT:doza za GFR 10-50
Cefepim	85	2,2/18	16	0,3	250-2000mg/8-12h	D,I	100%	50-100% /24h	25-50% /24h	IHD: doza za GFR<10 PD:doza za GFR<10 CRRT:1-2g /12h
Cefotaksim	60	1/15	37	0,15-0,55	1-2g /6-12h	I	na 6h	na 6-12h	na 24h ili doza	IHD: 0,5-2g nakon PD:1g/d CRRT:1g /12h
Ceftazidim	60-85	1,2/13-25	5-24	0,18-0,31	1-2g /8h	I	na 8-12h	na 12-24h	na 24-48h	IHD:1g nakon PD:0,5g/d CRRT:1-2g /12h ili 2g udarna doza pa 3g/d kontinuirana infuzija
Ceftibuten	60-75	1,5-2,7/22	70	0,2	400mg /24h	D	100%	25-50%	25-50%	IHD:400mg nakon PD:doza za GFR<10 CRRT:doza za GFR 10-50
Ceftriakson	30-65	7-9/12-24	90	0,12-0,18	0,25-2g /12-24h	D	100%	100%	100%	IHD: nema preporučenog nivoa PD:1g /12h CRRT: doza za GFR 10-50

Cefuroksim Na	90	1,2/17	33	0,13-1,8	0,75-1,5g/8h	I	8h	8-12h	24h	IHD:doza nakon PD:doza za GFR<10 CRRT:1g /12h
Cefaleksin	98	0,7/16	20	0,35	250-500mg/6h	I	6-8h	8-12h	12-24h	IHD: doza nakon PD: doza za GFR<10 CRRT:nije primenjiva
Hinoloni										
Ciprofloksacin	50-70	3-6/6-9	20-40	2,5	500-750mg (400mg i. v.) /12h	D	100%	50-75%	50%	IHD:250mg /12h (200mg i. v.) PD:250mg/8h (200mg i. v.) CRRT:400mg /24h
Levofloksacin	67-87	4-8/76	24-38	1,1-1,5	250-750mg/24h	D	100%	250-750mg /24-48h (500-750mg udarna doza)	250-750mg /48h (500mg udarna doza)	IHD:doza za GFR<10 PD:doza za GFR<10 CRRT:500mg /48h
Norfloksacin	30	3,5-6,5/8	14	<0,5	400mg /12h	I	12h	na 12-24h	400mg /24h	IHD:doza za GFR<10 PD:doza za GFR<10 CRRT:nije primenjiv

Tetraciklini										
Doksiciklin	35-45	18-22 /nepromenjeno	80-90	0,75	100mg /12h	D	100%	100%	100%	IHD i PD:nema podataka CRRT:doza za GFR 10-50
Ostali antibiotic										
Hlorafenikol	10	1,5-4,1/3-7	45-60	0.5-1	12.5mg/kg /6h	D	100%	100%	100%	IHD i PD:nema podataka CRRT:doza za GFR 10-50
Imipenem	20-70	1/4	13-21	0,17-0,3	0,25-1g /6h	D	100%	50%	25%	IHD:doza nakon dijalize PD:doza za GFR<10 CRRT:500mg /6h

Lek	% eliminisan urinom nepromenjen	t1/2 (normalna funkcija/ ESRD) (sati-h)	Vezivanje za plazma protein (%)	Vd (L/kg)	Doza za normalnu bubrežnu funkciju	Adaptacija doziranja u bubrežnom oštećenju			Suplementacija na dijalizi	
						Metod	GFR, ml/min			
							>50	10-50		<10
Ostali antibiotici										
Metronidazol	20	6-14/7-21	20	0,25-0,85	250-500mg /8-12h	D	100%	100%	100%	IHD:doza nakon dijalize PD:doza za GFR<10 CRRT:doza za GFR 10-50
Trimetoprim	60-80%	9-13/20-49	30-70	1-2,2	100mg /12h	I	na 12h	na 12h>30ml/min, na 18h za 10-30ml/min	24h	IHD:doza nakon dijalize PD:doza za GFR<10 CRRT:2,5-5mg/kg /12h za slabije infekcije, 10mg/kg /12h za jake infekcije
Vankomicin	90-100	4-6/200-250	52-60	0,47-1,1	500mg-1,25g /12h	D,I	1g /12-24h	1g /24-96h	1g /4-7 dana	IHD:doza za GFR<10 PD:doza za GFR<10 CRRT:doza za GFR 10-50

Budućnost antibiotika

Za neke bolesti još uvek nema odgovarajućeg leka. Očekivanja, ne samo stručne javnosti, brojna su:

- Proširenje antibakterijskog spektra dejstva
- Pобољшanje farmakokinetičkih karakteristika
- Pogodniji režim doziranja
- Smanjenje toksičnosti.

Drugim rečima, idealni antibiotik je onaj koji ima:

- Široki spektar dejstva
- Veliku efikasnost, odnosno niske MIK
- Veliku terapijsku širinu
- Prihvatljivu cenu.

Rezistencija je glavni, globalni problem moderne antimikrobne terapije. Čine se globalni napori da se ovaj problem stavi pod kontrolu.

UPOTREBA ANTIBIOTIKA KOD DECE

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J00 Nasopharyngitis acuta (obična prehlada)	Virusi (najčešće rinovirus)	Ne primenjivati antibiotike.	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J01 Sinusitis acuta	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catharralis</i>	Intranazalni kortikosteroidi. Antibiotike primeniti samo kod teške kliničke slike, prisustva komorbiditeta i ako postoji rizik od komplikacija. Antibiotik prvog izbora je amoksisicilin, terapija treba da traje 10 dana. Kod alergičnih na penicilin primeniti makrolid (azitromicin ili klaritromicin) ili kotrimoksazol.	Amoksisicilin-klavulanat ili cefalosporini 2. i 3. generacije. Ove antibiotike treba dati u prvoj liniji kod frontalnog ili sfenoidalnog sinuzitisa, ako je pacijent u imunosupresiji ili boluje od hroničnih sistemskih bolesti koje povećavaju rizik od komplikacija (npr. dijabetes, hronična insuficijencija bubrega i dr.). Terapija treba da traje 10 dana.

Osobe sa anamnezom anafilakse, urtikarije ili ospe neposredno posle primene penicilinskog antibiotika imaju rizik od nastajanja neposrednih reakcija posle prvog narednog davanja penicilina. Takve osobe ne smeju primati penicilin, cefalosporine ili druge beta-laktamske antibiotike.

Rizik od unakrsne senzibilizacije sa cefalosporinima iznosi 5–15%: novije studije ukazuju da je rizik znatno manji: 1%! Međutim, ukoliko su osobe ranije imale kasne – odložene blage reakcije na penicilin, cefalosporini se mogu koristiti bez teškoća/problema, ali uz oprez.

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J02 Pharyngitis acuta	Najčešće je virusne etiologije <i>Streptococcus</i> grupe A, C ili G, <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Antibiotska terapija nije indikovana Amoksisicilin, 90 mg/kg/24h u 2 doze ili cefuroksim, 15 mg/kg/24h u 2 doze ili cefprozil, 20 mg/kg/24h u 2 doze ili cefpodsoksim, 8 mg/kg/24h u 2 doze ili cefiksiksim, 8 mg/kg/24h u 1 dozi ili eritromicin, 50 mg/kg/24h u 3 doze ili klaritromicin, 7,5 mg/kg/24h u 2 doze ili azitromicin, 10 mg/kg/24h u 1 dozi	Ako se koriste penicilinski preparati, terapija traje 10 dana. Ako se koriste cefalosporini ili makrolidi, terapija traje 4-5 dana. U slučaju izostanka terapijskog odgovora amoksisicilin/klavulanat, 22,5 mg klavulanta/kg/24h u 3 doze

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J03 Tonsillitis acuta	Virusi (najverovatnije) ili <i>Streptococcus</i> grupe A, C ili G, <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Virusi: ne primenjivati antibiotike Bakterije: penicilin V 10 dana ili 1 injekcija benzatin-benzilpenicilina	Još uvek je 10-dnevna terapija bolja od kraćih režima lečenja, zbog prevencije sekvela. Podjednako su efikasni i cefalosporini 1. generacije (cefaleksin, cefadroksil) i makrolidni antibiotici (klaritromicin, azitromicin ili eritromicin) Može se primeniti jedna doza deksametazona 0.6mg/kg (maksimalno 10 mg) oralno, uz antibiotike, jer ubrzava klinički oporavak.

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J04 Laryngitis acuta and tracheitis acuta (uključujući subglotičnu formu)	Virusi	Ne koristiti antibiotike.	Inhalacija samo vodene pare nije efikasna u suzbijanju simptoma akutnog laringitisa.
Akutni bakterijski traheitis (sekundarna infekcija)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Vankomicin + cefalosporin treće generacije (cefotaksim ili ceftriakson) + metronidazol	Vankomicin + karbipenem (meropenem ili imipenem sa cilastatinom)

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J04 Laryngitis acuta obstructiva (krup)	Virusi (Parainfluenza, coronavirus, influenza A i B, respiratorni sincicijalni virus, adenovirus). <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> ,	Ne koristiti antibiotike.	Inhalacija samo vodene pare nije efikasna u suzbijanju simptoma akutnog laringitisa.
Epiglottitis	<i>Streptococcus spp.</i>	Cefalosporin treće generacije (ceftriakson ili cefotaksim)	Amoksisicilin/klavulanat ili ampicilin/sulbaktam ili hloramfenikol

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J18 Pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>L. pneumophila</i>	Amoksisicilin, 90 mg/kg/24h u 2 doze ili amoksisicilin/klavulanat, 22,5 mg klavulanta/kg/24h u 3 doze ili cefuroksim, 15 mg/kg/24h u 2 doze ili cefprozil, 25 mg/kg/24h u 2 doze ili cefiksime, 8 mg/kg/24h u 1 dozi ili cefpodoxim, 8 mg/kg/24h u 2 doze ili eritromicin, 50mg/kg/24h u 3 doze ili klaritromicin, 7,5 mg/kg/24h u 2 doze ili azitromicin, 10 mg/kg/24h u 1 dozi	Terapija traje 7-10 dana bez obzira na izbor antibiotika. U slučaju alergije na penicilinske preparate, koristi se klaritromicin, eventualno eritromicin, dok se azitromicin ređe koristi za lečenje pneumonija usled rastuće rezistencije pneumokoka sem kod specifičnog uzrokovaca tj. <i>M. Pneumoniae</i> gde je lek izbora. U slučaju neuspeha antimikrobne terapije posle 48 sati savetuje se terapija cefalosporinima II ili III generacije. Ako posle pet dana nema efekata, snimak pluća i konsultacija dečjeg pulmologa. Ukoliko je dete dobrog opšteg stanja, a postoji anamneza o ponavljanim opstrukcijama, pre uvođenja antibiotika pokušati sa primenom bronhodilatatora. Ako se nalaz smanji ili izgubi, postoji verovatnoća da se radi o nekom obliku astme.

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
H65 Otitis media	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoksicilin, 90 mg/kg/24h u 2 doze ili amoksicilin/klavulanat, 22,5 mg klavulanta/kg/24h u 3 doze ili cefuroksim, 15 mg/kg/24h u 2 doze ili cefprozil, 15 mg/kg/24h u 2 doze ili cefiksime, 8 mg/kg/24h u 1 dozi ili cefpodoksime, 8 mg/kg/24h u 2 doze ili eritromicin, 50 mg/kg/24h u 3 doze ili klaritromicin, 7,5 mg/kg/24h u 2 doze ili azitromicin, 10 mg/kg/24h u 1 dozi	Terapija traje 7-10 dana bez obzira na izbor antibiotika. U slučaju alergije na penicilinske preparate, koristi se eritromicin i klaritromicin, dok se azitromicin rede koristi za otitis usled rastuće rezistencije pneumokoka. U slučaju neuspeha antimikrobne terapije nakon 48 sati ili ozbiljne kliničke prezentacije AOM savetuje se terapija cefalosporinima II ili III generacije.

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
N10 Akutni pijelonefritis	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i>	Oralna terapija: amoksicilin/klavulanat, 20-490 mg /kg/24h u 3 doze (deca težine manje od 40kg) ili cefaleksin 50 mg/kg/24h u 4 doze ili cefadroksiln 30-50 mg/kg/24h u dve doze ili trimetoprim (TMP) / sulfametoksazol, 6-12 mg/kg/24h u 2 doze ili cefiksime 8 mg/kg/24h u 1 ili 2 podeljene doze U slučaju sumnje na infekciju <i>Pseudomonas spp.</i> uključiti lekove koji su aktivni prema njemu (parenteralni) Parenteralna terapija: Amikacin, 10 mg/kg u 1 dozi ili ceftriakson, 75 mg/kg u 1 dozi ili cefotaksim, 150 mg/kg/24h u 3 podeljene doze ili ceftazidim, 100-150 mg/kg/24h u 3 podeljene doze ili cefuroksim, 100 mg/kg/24h u 3 podeljene doze	Karbapenemski antibiotici (u slučaju sumnje na infekciju <i>Pseudomonas spp.</i> ertapenem nije indikovano) Dužina terapije akutnog pijelonefritisa: 7-14 dana

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
I33.0 Infektivni endokarditis kod bolesnika sa nativnim zaliscima i za bolesnike sa veštačkim zaliscima (kasna bolest, >12 meseci od operacije)	Viridans streptokoke, <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , koagulaza-negativne stafilokoke	Ampicilin sa sulbaktamom, 12 g/dan i.v. podeljeno u 4 doze, 4-6 nedelja ili amoksicilin/klavulanska kiselina, 12 g/dan i.v. podeljeno u 4 doze + gentamicin, 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u dve ili tri doze, 4-6 nedelja Bolesnici alergični na β-laktamske antibiotike: Vankomicin, 30 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 2 podeljene doze 6 nedelja + gentamicin, 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u dve ili tri podeljene doze, 2 nedelje	Inicijano empirijsko lečenje

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
I33.0 Infektivni endokarditis kod bolesnika sa veštačkim zaliscima (rana bolest, <12 meseci od operacije)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , koagulaza-negativne stafilokoke	Vankomicin, 30 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 2 podeljene doze 6 nedelja + gentamicin, 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u dve ili tri podeljene doze 2 nedelje + rifampicin 20mg/kg podeljeno u tri doze, maksimalno 900 mg/dan	Inicijano empirijsko lečenje

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
I33.0 Infektivni endokarditisa uzrokovan oralnim streptokokom i streptokokom grupe D	Viridans streptokoke, <i>Streptococcus bovis</i>	<u>Standardna terapija:</u> Penicilin G, 12-18 miliona i.u./dan i.v. podeljeno u 6 doza, 4 nedelje ili amoksisicilin, 100-200 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 4-6 doza, 4 nedelje ili ceftriakson, 2g/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi, 4 nedelje + gentamicin 3 mg/kg/dan i.v. u jednoj dozi Ili tobramicin 3 mg/kg/dan u jednoj dozi tokom 2 nedelje <u>Kod pacijenata alergičnih na β-laktamske antibiotike:</u> Vankomicin, 30 mg/kg/dan i.v. podeljeno u dve doze, 4 nedelje + gentamicin 3 mg/kg/dan i.v. u jednoj dozi ili tobramicin 2 mg/kg/dan (podeljeno u dve doze za decu manju od osam dana) podeljeno u tri doze (na 8 sati) za decu stariju od 8 dana, tokom 2 nedelje	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
I33.0 Infektivni endokarditisa uzrokovan oralnom streptokokom i streptokokom grupe D	Viridans streptokoke, <i>Streptococcus bovis</i> Sojevi koji imaju veću vrednost MIK za penicilin (MIK 0,125-2 mg/l)	<u>Standardna terapija:</u> Penicilin G, 24 miliona i.u./dan i.v. podeljeno u 6 doza, 4 nedelje ili amoksisicilin, 200 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 4-6 doza, 4 nedelje + gentamicin, 3 mg/dan/dan i.v. u 1 dozi, 2 nedelje <u>Kod pacijenata koji su alergični na β-laktamske antibiotike:</u> Vankomicin, 30 mg/kg/dan i.v. podeljeno u dve doze, 4 nedelje + gentamicin, 3 mg/dan i.v. u 1 dozi, 2 nedelje	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
I33.0 Infektivni endokarditis uzrokovan stafilokokom kod bolesnika sa nativnim zaliscima	Stafilokok osetljiv na meticilin	(Flu)kloksacilin, 12 g/dan i.v. podeljeno u 4-6 doza, 4-6 nedelja ili oksacilin, 12 g/dan i.v. podeljeno u 4-6 doza, 4-6 nedelja + gentamicin, 3 mg/kg/dan i.v. u 1 dozi podeljeno u 2 ili 3 doze, 2 nedelje <u>Pacijenti alergični na peniclin:</u> Vankomicin, 30 mg/kg/dan i.v. podeljeno u dve doze, 4 nedelje + gentamicin, 3 mg/dan i.v. u 1 dozi, 2 nedelje	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
I33.0 Infektivni endokarditis uzrokovan stafilokokom kod bolesnika sa nativnim zaliscima	Meticilin-rezistentni stafilokok	Vankomicin, 30 mg/kg/dan i.v. podeljeno u dve doze, 4 nedelje + gentamicin, 3 mg/dan i.v. u 1 dozi, 2 nedelje	Teikoplanin Linezolid

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
I33.0 Infektivni endokarditis uzrokovan stafilokokom kod bolesnika sa veštačkim zaliskom	Stafilokok osetljiv na meticilin	(Flu)kloksacilin, 12 g/dan i.v. podeljeno u 4-6 doza, 4-6 nedelja ili oksacilin, 12 g/dan i.v. podeljeno u 4-6 doza, minimalno 6 nedelja + rifampicin, 1200 mg/dan i.v. ili per os podeljeno u 2 doze, minimalno 6 nedelja + gentamicin, 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. podeljeno u 2 ili 3 doze, 2 nedelje <u>Pacijenti alergični na peniclin:</u> Vankomicin, 30 mg/kg/dan i.v. podeljeno u dve doze, minimalno 6 nedelja + rifampicin, 1.200 mg/dan i.v. ili per os podeljeno u 2 doze, minimalno 6 nedelja + gentamicin, 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. podeljeno u 2 ili 3 doze, 2 nedelje	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
I33.0 Infektivni endokarditis uzrokovan stafilokokom kod bolesnika sa veštačkim zaliskom	Meticilin-rezistentni stafilokok	Vankomicin, 30 mg/kg/dan i.v. podeljeno u dve doze, minimalno 6 nedelja + rifampicin, 1200 mg/dan i.v. ili per os podeljeno u 2 doze, minimalno 6 nedelja + gentamicin, 3 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 2 ili 3 doze, 2 nedelje	Teikoplanin Linezolid – obratiti pažnju na dozni interval prema uzrastu

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
I33.0 Infektivni endokarditis uzrokovan enterokokom	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	Amoksicilin, 200 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 4-6 doza, 4-6 nedelja ili ampicilin, 200 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 4-6 doza, 4-6 nedelja ili vankomicin, 30 mg/kg/dan i.v. podeljeno u dve doze, 6 nedelja + gentamicin, 3 mg/kg/dan i.v. podeljeno u 2 ili 3 doze, 4-6 nedelja	Kombinacija antibiotika koja uključuje vankomicin se koristi kod bolesnika koji ne tolerišu β-laktamske antibiotike Linezolid se koristi umesto vankomicina kada je enterokok rezistentan na vankomicin

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
G00 Bakterijski meningitis Deca 1-3 meseca	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Cefotaksim, 200mg/kg, i.v. podeljeno u 4 doze, 7 dana ili ceftriakson, 80-100 mg/kg, i.v. podeljeno u 2 doze, 7 dana + ampicilin, 300 mg/kg, i.v. podeljeno u 4 doze, 7 dana	Inicijalno empirijsko lečenje

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
G00 Bakterijski meningitis Deca starija od 3 meseca	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Ceftriakson, 100 mg/kg (maks. doza 4 g), i.v. podeljeno u 1-2 doze, 7 dana ili cefotaksim, 200 mg/kg (maks. doza 8-10 g), i.v. podeljeno u 4 doze, 7 dana ili meropenem, 120 mg/kg (maks. doza 4-6 g) i.v. podeljeno u 3 doze, 7 dana + vankomicin 60 mg/kg, zatim 40 mg/kg (maks. doza 2-4g), i.v. podeljeno u 4 doze, 7 dana	Inicijalno empirijsko lečenje

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
G00 Bakterijski meningitis kod dece sa imunodeficijencijom	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Ampicilin, 300 mg/kg (6-12 g) i.v. podeljeno u 4 doze, 7 dana + ceftazidim 150 mg/kg, i.v. (maks. doza 6 g) podeljeno u 3 doze, 7 dana ili gentamicin, 7,5 mg/kg i.v. podeljeno u 2 doze, 7 dana ili amikacin, 15-20 mg/kg, i.v. podeljeno u 2 doze, 7 dana	Inicijalno empirijsko lečenje

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
G00 Bakterijski meningitis Deca sa V-P šantom	<i>Staphylococcus aureus</i> koagulaza-negativne stafilokoke, aerobni Gram-negativni bacili	Vankomicin, 60 mg/kg (maks. doza 2-4 g), i.v. podeljeno u 4 doze, 7 dana + ceftazidim, 150 mg/kg (maks. doza 6 g), i.v. podeljeno u 3 doze, 7 dana ili meropenem, 120 mg/kg (maks. doza 4-6 g) i.v. podeljeno u 3 doze, 7 dana	Inicijalno empirijsko lečenje

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
A39.0 Meningokokni meningitis	<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilin G, 300000 i.j./kg, (maks. doza 24 miliona) i.v. podeljeno u 6 doza, 7 dana ili ampicilin, 300 mg/kg (maks. doza 6-12 g) i.v. podeljeno u 4 doze, 7 dana ili ceftriakson, 100 mg/kg (maks. doza 4 g), i.v. podeljeno u 2 doze, 7 dana ili cefotaksim, 200 mg/kg (maks. doza 8-10 g), i.v. podeljeno u 4 doze, 7 dana ili meropenem, 120 mg/kg (maks. doza 4-6 g) i.v. podeljeno u 3 doze, 7 dana <u>Bolesnici alergični na beta laktamske antibiotike:</u> Hloramfenikol, 75-100 mg/kg (maks. doza 4-6 g) i.v. podeljeno u 4 doze, 7 dana	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
G00.1 Pneumokokni meningitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<p>Ceftriakson, 100 mg/kg (maks. doza 4 g) i.v. podeljeno u 2 doze, 14 dana</p> <p>III cefotaksim, 200 mg/kg (maks. doza 8-10 g) i.v. podeljeno u 4 doze, 14 dana</p> <p>III ceftazidim, 150 mg/kg (maks. doza 6 g), i.v. podeljeno u 3 doze, 14 dana</p> <p>III cefepim, 150 mg/kg (maks. doza 2-4 g), i.v. podeljeno u 3 doze, 14 dana + vankomicin, 60 mg/kg (maks. doza 2-4 g) i.v. podeljeno u 4 doze, 14 dana ± rifampicin, 20 mg/kg (maks. doza 600 mg), i.v. podeljeno u 2 doze, 14 dana</p> <p><u>Bolesnici alergični na beta-laktamske antibiotike:</u></p> <p>Hloramfenikol, 75-100 mg/kg (maks. doza 4-6 g) i.v. podeljeno u 4 doze, 14 dana + vankomicin, 60 mg/kg (maks. doza 2-4 g) i.v. podeljeno u 4 doze, 14 dana</p>	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
G00.3 Stafilokokni meningitis	Stafilokoke	<p><u>S. epidermidis:</u></p> <p>Vankomicin, 60 mg/kg (maks. doza 2-4 g) i.v. podeljeno u 4 doze, 14-21 dan ili duže ± rifampicin, 20 mg/kg (maks. doza 600 mg), i.v. podeljeno u 2 doze, 14-21 dan ili duže</p> <p><u>S. aureus meticilin-osetljiv:</u></p> <p>(Flu)oksacilin, 200 mg/kg (maks. Doza 9-12 g), i.v. podeljeno u 4 doze, 14-21 dan ili duže uz rifampicin, 20 mg/kg (maks. doza 600 mg), i.v. podeljeno u 2 doze, 14-21 dan ili duže</p> <p><u>S. aureus meticilin-osetljiv u slučaju alergije ili izostanka efekata:</u></p> <p>umesto betalaktama vankomicin, 60 mg/kg (maks. doza 2-4 g) i.v. podeljeno u 4 doze, 14-21 dan ili duže</p> <p><u>S. aureus meticilin-rezistantan:</u></p> <p>Vankomicin, 60 mg/kg (maks. doza 2-4 g) i.v. podeljeno u 4 doze, 14-21 dan ili duže uz rifampicin, 20 mg/kg (maks. doza 600 mg), i.v. podeljeno u 2 doze, 14-21 dan ili duže</p>	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
Bakterijski meningitis izazvan drugim uzročnicima	<i>Streptococcus agalactiae</i> , aerobni Gram negativni bacili, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus spp.</i>	<p><u>H. influenzae tip b:</u></p> <p>Ceftriakson, 100 mg/kg, i.v. podeljeno u dve doze, 10 dana</p> <p><u>H. influenzae tip b kod bolesnika alergičnih na cefalosporine:</u></p> <p>Hloramfenikol, 75-100 mg/kg, i.v. podeljeno u 4 doze, 10 dana</p> <p><u>S. agalactiae:</u></p> <p>Penicilin G, 300000 i.j./kg, i.v. podeljeno u 4-6 doza, 14-21 dan ili ampicilin, 300 mg/kg, i.v. podeljeno u 4 doze, 14-21 dan ili ceftriakson, 100 mg/kg, i.v. podeljeno u 2 doze, 14-21 dan ili cefotaksim, 200mg/kg, i.v. podeljeno u 4 doze, 14-21 dan</p> <p><u>S. agalactiae u slučaju alergije na beta-laktamske antibiotike:</u></p> <p>Hloramfenikol, 75-100 mg/kg, i.v. podeljeno u 4 doze, 14-21 dan</p> <p><u>Listeria monocytogenes:</u></p> <p>Ampicilin, 300 mg/kg, i.v. podeljeno u 4 doze, minimalno 21 dan + gentamicin, 7,5 mg/kg, i.v. podeljeno u 3 doze, minimalno 7 dana ili amikacin, 15-20 mg/kg, i.v. u jednoj ili dve podeljene doze, minimalno 7 dana</p> <p><u>Listeria monocytogenes u slučaju alergije na ampicilin:</u></p> <p>Umesto ampicilina dati meropenem, 120 mg/kg, i.v. podeljeno u 3 doze, minimalno 21 dan ili trimetoprim/sulfametoksazol, 10-20 mg/kg (doziranje prema trimetoprimu), i.v. podeljeno u 2-4 doze, minimalno 21 dan</p> <p><u>Enterokoke:</u></p> <p>Ampicilin, 300 mg/kg, i.v. podeljeno u 4 doze, duže od 14 dana ili vankomicin, 60 mg/kg, i.v. podeljeno u 4 doze, duže od 14 dana + gentamicinom, 7,5 mg/kg, i.v. podeljeno u 3 doze, 14 dana ili amikacin, 15-22 mg/kg, i.v. u 2-3doze, 14 dana</p> <p><u>Gram-negativni bacili (E. coli, Klebsiella, Proteus):</u></p> <p>Cefotaksim, 200 mg/kg, i.v. podeljeno u 4 doze, 21 dan ili ceftazidim, 150 mg/kg, i.v. podeljeno u 3 doze, 21 dan ili cefepim, 150 mg/kg, i.v. podeljeno u 3 doze, 21 dan + gentamicin, 7,5 mg/kg, i.v. podeljeno u 3 doze, 21 dan ili amikacin, 15-22 mg/kg, i.v. u 2-3 doze, 21 dan</p> <p><u>Pseudomonas aeruginosa:</u></p> <p>Ceftazidim, 150 mg/kg, i.v. podeljeno u 3 doze, 21 dan ili cefepim, 150 mg/kg, i.v. podeljeno u 3 doze, 21 dan ili meropenem, 120 mg/kg, i.v. podeljeno u 3 doze, 21 dan ± aminoglikozid.</p>	Za aminoglikozide obratiti pažnju na dozni interval shodno uzrastu. Maksimalna dužina trajanja terapije aminoglikozidima je 21 dan.

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
Rana neonatalna sepsa	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , koagulaza negativne stafilokoke	Ampicilin TM < 2.000g 25 mg/kg/doza/12h TM > 2.000g 25 mg/kg/doza/8h + gentamicin 2,5 mg/kg/doza/12h ili amikacin TM < 2.000g 7,5 mg/kg/doza/12h TM > 2.000g 2,5 mg/kg/doza/8h	Terapija traje 10-14 dana od negativne hemokulture Maksimalna dužina trajanja terapije aminoglikozidima je 21 dan.

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
Kasna neonatalna sepsa	Koagulaza-negativne stafilokoke, <i>S. aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> <i>spp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Acinetobacter</i> <i>spp.</i> , anaerobi	Cefotaksim 50 mg/kg/doza/8h ili ceftazidim: 50 mg/kg/doza/8h + gentamicin: 2,5 mg/kg/doza/12h ili amikacin: TM < 2.000g 10 mg/kg/doza/12h TM > 2.000g 15 mg/kg/doza/12h	Terapija traje 10-14 dana od negativne hemokulture Maksimalna dužina trajanja terapije aminoglikozidima je 21 dan.

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
Bolnička infekcija krvi	Koagulaza-negativne stafilokoke, <i>S. aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> <i>spp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Enterococcus</i> <i>spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , anaerobi	Uz lekove za kasnu neonatalnu sepsu dodati u skladu sa epidemiološkim stanjem na odeljenju, kliničkom sumnjom i antibiogramom jedan ili kombinaciju od sledećih lekova: Metronidazol TM < 2.000g - 7,5 mg/kg i.v. na 12h TM > 2.000g 15 mg/kg i.v. na 12h Vankomicin: TM < 2.000g 10 mg/kg/doza/12h TM > 2.000g 10 mg/kg/doza/8h Meropenem: do 7. dana života 20 mg/kg/doza/12h nakon 7. dana života 20 mg/kg/doza/8h	Terapija traje 10-14 dana od negativne hemokulture U slučaju MDR kolistin U slučaju VRE linezolid

UPOTREBA ANTIBIOTIKA U ODRASLIH

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J00 Nasopharyngitis acuta (obična prehlada)	Virusi (najčešće rinovirus)	Ne primenjivati antibiotike	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J01 Sinusitis acuta	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	Intranazalni kortikosteroidi. Antibiotike primeniti samo kod teške kliničke slike, prisustva komorbiditeta i ako postoji rizik od komplikacija. Antibiotik prvog izbora je amoksicilin, terapija treba da traje 10 dana. Kod alergičnih na penicilin primeniti makrolid (azitromicin ili klaritromicin) ili kotrimoksazol.	Amoksicilin-klavulanat ili cefalosporini 2. i 3. generacije. Respiratorni fluorohinolon (levofloksacin ili moksifloksacin) se daju isključivo u drugoj liniji, ako pacijent ne reaguje na antibiotike prvog izbora posle 72 sata. Ove antibiotike treba dati u prvoj liniji kod frontalnog ili sfenoidalnog sinuzitisa, ako je pacijent u imunosupresiji ili boluje od hroničnih sistemskih bolesti koje povećavaju rizik od komplikacija (npr. dijabetes, hronična insuficijencija bubrega i dr.). Terapija treba da traje 10 dana.

Osobe sa anamnezom anafilakse, urtikarije ili ospe neposredno posle primene penicilinskog antibiotika imaju rizik od nastajanja neposrednih reakcija posle prvog narednog davanja penicilina. Takve osobe ne smeju primati penicilin, cefalosporine ili druge beta-laktamske antibiotike.

Rizik od unakrsne senzibilizacije sa cefalosporinima iznosi 5–15%: novije studije ukazuju da je rizik znatno manji: 1%! Međutim, ukoliko su osobe ranije imale kasne/odložene blage reakcije na penicilin, cefalosporini se mogu koristiti bez teškoća/problema, ali uz oprez.

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J02 Pharyngitis acuta	Virusi (najverovatnije) ili <i>Streptococcus</i> grupe A, C ili G, <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Virusi : ne primenjivati antibiotike Bakterije : Penicilin V 10 dana ili 1 injekcija benzatin-benzilpenicilina	Još uvek je 10-dnevna terapija bolja od kraćih režima lečenja, zbog prevencije sekvela. Podjednako su efikasni i cefalosporini 1. generacije (cefaleksin, cefadroksil) i makrolidni antibiotici (klaritromicin, azitromicin ili eritromicin) .

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J03 Tonsillitis acuta	Virusi (najverovatnije) ili <i>Streptococcus</i> grupe A, C ili G, <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Virusi: ne primenjivati antibiotike Bakterije: Penicilin V 10 dana ili 1 injekcija benzatin-benzilpenicilina	Još uvek je 10-dnevna terapija bolja od kraćih režima lečenja, zbog prevencije sekvela. Podjednako su efikasni i cefalosporini 1. generacije (cefaleksin, cefadroksil) i makrolidni antibiotici (klaritromicin, azitromicin ili eritromicin) Može se primeniti jedna doza deksametazona od 10mg oralno ili parenteralno kod odraslih ili 0.6mg/kg (maksimalno 10 mg) deksametazona oralno kod dece, uz antibiotike, jer ubrzava klinički oporavak.

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J04 Laryngitis acuta and tracheitis acuta (uključujući subglotičnu formu)	Virusi	Ne koristiti antibiotike.	Inhalacija samo vodene pare nije efikasna u suzbijanju simptoma akutnog laringitisa. Kod odraslih nije potrebna posebna terapija akutnog laringitisa.
Akutni bakterijski traheitis (sekundarna infekcija)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Vankomicin + cefalosporin treće generacije (cefotaksim ili ceftriakson) + metronidazol	Vankomicin + karbipenem (meropenem ili imipenem sa cilastatinom)

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
Epiglottitis	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i>	Cefalosporin treće generacije (ceftriakson ili cefotaksim)	Amoksisilin/klavulanat ili ampicilin/sulbaktam ili hloramfenikol

J00, J04 prebaciti u pedijatriju

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J20 Bronchitis acuta	Virusi 90% (Parainfluenza, coronavirus, influenza A i B, respiratorni sincicijalni virus, adenovirus). <i>Bordetella pertussis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Ne koristiti antibiotike rutinski.	Ako se posumnja na pertusis, odmah primeniti makrolidni antibiotik. Kod starih i osoba sa multiplim komorbiditetima primeniti oralno neki od makrolida (azitromicin ili klaritromicin) ili tetraciklina (doksiciklin). Trajanje antibiotske terapije 5 dana .
Akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa	Virusi 25 - 50%, <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	Antibiotik primeniti samo ako pacijent ima umerenu ili tešku egzacerbaciju (znaci i simptomi egzacerbacije, bar dva od navedenih: pojačana dispneja, povećana zapremina sputuma i pojava gnoja u sputumu). Mogu se primeniti makrolidi (azitromicin ili klaritromicin), amoksisilin ili tetraciklini (doksiciklin).	Ako je pacijent prethodno već primao antibiotike, ili ima izuzetno tešku formu, primeniti amoksisilin sa klavulanskom kiselinom ili neki od „respiratornih” fluorohinolona – levofloksacin ili moksifloksacin. Trajanje antibiotske terapije akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa antibiotičima treba da iznosi 5 dana .

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
J15 Bakterijska pneumonija: vanbolnička pneumonija	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> . Virusi kod 29% pacijenata (parainfluenza, influenca A i B, respiratorni sincicijalni virus, adenovirus).	Odrediti CRB65 skor : (konfuzija, respiracije brže od 30 na minut, sistolni pritisak ispod 90 mmHg ili dijasolni ispod 60 mmHg, i starost preko 65 godina). Svaki od navedenih kriterijuma se boduje sa 1, a skor je jednostavan zbir. 0 – nizak rizik, 1-2 – umeren rizik i 3-4 – visok rizik od smrtnog ishoda. Ako je rizik nizak, dati amoksicilin ; terapija traje 5 dana ako posle 3 dana dođe do poboljšanja, a duže ako poboljšanje kasni. Kod umerenog rizika, dati amoksicilin + makrolid (azitromicin ili klaritromicin) , 7-10 dana. Kod visokog rizika, dati amoksicilin-klavulanat (ili cefotaksim ili piperacilin-tazobaktam ili cefarolin) + makrolid (azitromicin ili klaritromicin) , 7-10 dana.	Ako je pacijent alergičan na penicilin, kod niskog rizika primeniti makrolid (azitromicin ili klaritromicin) ili tetraciklin (doksiciklin) . Kod umerenog i visokog rizika alternativno se mogu primeniti „respiratorni” hinoloni: levofloksacin ili moksifloksacin .
Bolnička (nozokomijalna) pneumonija	Najčešći uzročnici su <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> su najčešći uzročnici kod pneumonija koje rano počinju tokom hospitalizacije. <i>Acinetobacter</i> spp. se obično javlja epidemijski. Retki uzročnici su: <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> .	Terapija treba da traje 7-10 dana. Antibiotik primeniti čim se posumnja na bolničku pneumoniju. Odrediti CURB65 skor : (konfuzija, urea iznad 7 mmol/l, respiracije brže od 30 na minut, sistolni pritisak ispod 90 mmHg ili dijasolni ispod 60 mmHg, i starost preko 65 godina). Svaki od navedenih kriterijuma se boduje sa 1, a skor je jednostavan zbir. 0-1 – nizak rizik, 2 – umeren rizik i 3-5 – visok rizik od smrtnog ishoda. Ako je pneumonija počela posle 2, a pre 5 dana od prijema u bolnicu i rizik je nizak do umeren, primeniti cefotaksim ili ceftriakson ili cefepim ili levofloksacin ili moksifloksacin ili piperacilin-tazobaktam . Ako je početak posle 5 dana i rizik visok, primeniti karbapenem (meropenem ili imipenem sa cilastatinom) ili piperacilin-tazobaktam + vankomicin ili linezolid .	U najtežim slučajevima bolničke pneumonije uz karbapenem (meropenem ili imipenem sa cilastatinom) ili piperacilin-tazobaktam + vankomicin ili linezolid dodati još respiratorni fluorohinolon (levofloksacin ili moksifloksacin) ili aminoglikozid (amikacin ili gentamicin). Pneumoniju izazvanu sa multirezistentnim <i>P. aeruginosa</i> ili <i>Acinetobacter</i> spp. lečiti kolistinom. U Srbiji je registrovan kolistimetat natrijum koji se kod kritično obolelih daje u dozi od 3 miliona internacionalnih jedinica na 8 sati, spora i.v. infuzija isključivo kao deo kombinovane terapije

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Empirijska terapija prvog izbora	Alternativna empirijska terapija i/ili komentar
I38 Endocarditis	<i>Staphylococcus aureus</i> , meticilin-rezistentan <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), <i>Enterococcus</i> spp., koagulaza-negativne stafilokoke, viridians streptokoke, vrlo retko aerobni Gram-negativni bacili (ispod 1%). Ako su hemokulture negativne, uraditi serologiju za <i>Coxiella burnetii</i> (Q groznica) i <i>Bartonella</i> spp.	Nativne valvule, klinički blag oblik: amoksicilin 2g/4h i.v. + gentamicin 1 mg/kg i.v. Nativne valvule, sepsa, nema faktora rizika za infekciju gram-negativnim bakterijama: vankomicin 15 mg/kg na 12h i.v. + gentamicin i.v. 1 mg/kg na 12 h Nativne valvule, sepsa, ima faktora rizika za infekciju gram-negativnim bakterijama: vankomicin 15 mg/kg na 12 h i.v. + meropenem, 2g na 8h, i.v. Veštačke valvule: vankomicin 15 mg/kg na 12h, i.v. + gentamicin 1 mg/kg na 12h i.v. + rifampicin, 300–600 mg oralno ili i.v. na 12 sati.	Kod alergije na vankomicin, koristiti daptomicin 6 mg/kg na 24h i.v. Ako pacijent ima bubrežnu insuficijenciju, gentamicin se može zameniti ciprofloksacinom.
Profilaksa infektivnog endokarditisa je indikovana kod pacijenata sa veštačkim valvulama, kod onih koji su ranije preležali infektivni endokarditis, kod pacijenata sa urođenim srčanim manama i kod pacijenata sa transplantiranim srcem i valvulopatijom.	Kada se daje profilaksa: kod dentalnih procedura koje narušavaju integritet sluzokože, i kada se manipuliše gingivalnim tkivom ili periapikalnim regionom zuba, kod bronhoskopskih procedura koje obuhvataju inciziju ili biopsiju.	Amoksicilin, 2g, jedna doza oralnim putem 30–60 minuta pre intervencije. U slučaju alergije na penicilin, daje se klindamicin 600 mg oralno ili azitromicin 500 mg oralno, po jedna doza.	Ako pacijent ne može da uzme oralnu terapiju, može se primeniti cefazolin, 1g, i.v. injekcija, 30–60 minuta pre intervencije. U slučaju alergije na penicilin, može se dati 600 mg klindamicina, i. m. ili i. v.

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Empirijska terapija prvog izbora	Alternativna empirijska terapija i/ili komentar
I30.1 Infektivni perikarditis	Stafilokoke, streptokoke. Kod imunokompromitovanih osoba češći su <i>Staphylococcus aureus</i> i gljivice (20%), anaerobne bakterije.	Vankomicin + gentamicin, najmanje 4 nedelje. Kod gljivične infekcije amfotericin B ili neki chinokandin (kaspofungin, mikafungin ili anidulafungin)	Vankomicin + cefalosporin treće generacije (cefotaksim, ceftriakson ili ceftazidim) + fluorohinolon (levofloksacin ili moksifloksacin), najmanje 4 nedelje.

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
N30.0 Cystitis acuta Akutni cistitis (nekomplikovani)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i>	Fosfomicin 3g p.o. jednokratno ili nitrofurantoin 2x100mg p.o. 5 dana ili cefaleksin 2x1.000mg ili cefadroksil 500-1.000 mg na 12 sati 5 dana ciprofloksacin 250mg p.o. na 12h 3-5 dana ili ofloksacin 200mg p.o. na 12h 3-5 dana ili levofloksacin 250mg p.o. jednom dnevno 3-5 dana ili norfloksacin 400mg p.o. na 12h 3-5 dana Za C. trachomatis: Azitromicin 1g p.o. jednokratno ili doksiciklin 100mg p.o. na 12h 7 dana Trudnice: Cefaleksin 250mg p.o. na 6h 5 dana ili koamoksiklav tbl. 500/125mg p.o. na 8h 5 dana	Amoksisilin/klavulonol tbl. 500/125mg p.o. na 8h 3-7 dana ili cefpodoksim 100 - 200mg p.o. jednom dnevno 3-7 dana ili ceftibuten 400 mg p.o. jednom dnevno 3-7 dana ili trimetoprim/sulfometoksazol 160/800mg p.o. na 12h (ako je rezistencija <i>E. coli</i> < 20%) 3-7 dana Za C. trachomatis: Eritromicin 500mg p.o. na 6h 7 dana ili ofloksacin 300mg p.o. na 12h 7 dana ili Levofloksacin 500mg p.o. jednom dnevno 7 dana Trudnice: Nitrofurantoin 100mg p.o. na 12h

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
N34.1 Urethritis ac. nonspecificata (negonokokni akutni urethritis)	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>	Ciprofloksacin 250mg p.o. na 12h 7-10 dana ili ofloksacin 200mg p.o. na 12h 7-10 dana ili doksiciklin 100mg p.o. na 12h 7-10 dana	Azitromicin 500mg p.o. jednom dnevno, eritromicin 500mg p.o. na 6h

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
A54.0 Urethritis ac. gonococcica	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ceftriakson 1g i.v. jednokratno + azitromicin 1-1,5g p.o. jednokratno ili cefiksime 400mg p.o. jednokratno	Ofloksacin 400mg p.o. jednokratno + azitromicin 1g p.o. jednokratno ili ciprofloksacin 500mg p.o. na 12h ili levofloksacin 250mg p.o. jednom dnevno ili cefpodoksim 200mg p.o. jednom dnevno

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
A59.0 Trichomoniasis urethralis	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Tinidazol 2g p.o. ili metronidazol 500mg na 8h, 5-7 dana	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
B37.4 Candidiasis urethralis	<i>Candida spp.</i>	Flukonazol 150mg p.o. jednokratno	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
N10 Pyelonephritis ac.	Nehospitalizovani:	Nehospitalizovani:	Nehospitalizovani:
	<i>Enterobacteriaceae</i> Gram-pozitivne koke	Ciprofloksacin 500mg p.o. na 12h ili levofloksacin 750mg p.o. na 24h (ako je rezistencija E. coli < 10%) 7-10 dana	Cefiksim 400mg p.o. jednom dnevno 7-10 dana ili cefuroksim 500mg p.o. na 12h 7-10 dana ili cefpodoksim 200mg p.o. na 12h 7-10 dana ili gentamicin 5-7mg/kg jednom dnevno 7-10 dana
	Hospitalizovani:	Hospitalizovani:	Hospitalizovani:
	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus spp.</i>	<u><i>Enterobacteriaceae:</i></u>	<u><i>Enterobacteriaceae:</i></u>
	Komplikovani pijelonefritis:	Ciprofloksacin 200-400 i.v. na 12h ili levofloksacin 750mg i.v. jednom dnevno ili ceftriakson 2g i.v. jednom dnevno 10-14 dana	Hospitalizovani: <u><i>Enterobacteriaceae:</i></u>
	<i>Enterobacteriaceae,</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> i <i>Enterococcus spp.</i>	<u><i>Enterococcus spp.:</i></u>	Cefotaksim 2g i.v. na 8 h ili ceftriakson 1-2g i.v. jednom dnevno ili ceftazidim 1-2g i.v. na 8h ili cefepim 1-2g i.v. na 12h ili gentamicin 3-5mg/kg i.v. jednom dnevno ili amikacin 15mg/kg i.v. jednom dnevno ili piperacilin/ tazobaktam 4,5g i.v. na 8h
		Ampicilin 1g i.v. na 4h ili koamoksiklav 1,2g i.v. na 8h	<u><i>Enterococcus spp.:</i></u>
		<u>MDR gram-negativne bakterije:</u>	Vankomicin 1g i.v. na 12h ili teikoplanin ili linezolid za VRE
		Meropenem ili imipenem ili Piperacilin/tazobaktam 4,5g i.v. jednom dnevno ili cefuroksim 2g p.o. na 8h ili ceftriakson 1-2g/24h	
		Trudnice:	
	Cefuroksim 1,5g./ 8h ili ceftriakson 1-2g/24h	<u>MDR Gram-negativne bakterije:</u>	
	Komplikovani pijelonefritis:	Kolistin 3 miliona internacionalnih jedinica i.v. na 8h isključivo kao deo kombinova ne terapije ili fosfomicin 4g i.v. na 8h ili ceftolozan/ tazobactam 1,5g i.v. na 8h	
	Piperacilin/tazobaktam 4,5g i.v. na 8h 10-14 dana ili ciprofloksacin + amikacin 10-14 dana ili koamoksiklav + amikacin 10-14 dana	Trudnice:	
	Rekurentne IUT (3 i više epizode godišnje):	Cefotaksim 2g i.v. na 8h ili cefiksim 400mg i.v. jednom dnevno ili ceftibuten 400mg i.v. jednom dnevno	
	Nakon saniranja infekcije kotrimoksazol 240mg p.o. uveče ili norfloksacin 200mg p.o. 3 puta nedeljno	Komplikovani pijelonefritis:	
		Ceftazidim ili cefepim ili imipenem/ cilastatin ili meropenem + amikacin ili kolistin 3 miliona internacionalnih jedinica i.v. na 8h isključivo kao deo kombinova ne terapije ili fosfomicin 4g i.v. na 8h ili ceftolozan/ tazobaktam 1,5g i.v. na 8h	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
N39.8 Asimptomatska bakteriurija		Leči se samo kod trudnica.	
	Trudnice: Aerobni Gram-negativni bacilli <i>Staphylococcus</i> <i>saprophyticus</i> <i>Enterococcus spp.</i>	Trudnice: Cefaleksin 500mg p.o. na 6h ili cefuroksim 500mg p.o. na 12h ili cefaklor 500mg p.o. na 8h ili cefadroksil 250mg p.o. na 8h	Trudnice: Amoksiklav 250/125mg p.o. 8h do 875/125mg p.o. na 12h ili nitrofurantoin 100mg p.o. na 12h

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
N15.1 Abscessus perirenalis	<i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA, <i>Enterobacteriaceae</i> Perirenalni apsces sa pijelonefritisom: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus:</i> (Flu)kloksacilin 2g i.v. na 4-6h 10-14 dana ili cefazolin 2g i.v. na 8h 10-14 dana ili klindamicin 600mg i.v. na 8h 10-14 dana <i>MRSA:</i> Vankomicin 1g i.v. na 12h +/- rifampicin 600mg p.o. +/-gentamicin 5mg/kg i.v. jednom dnevno <i>Enterobacteriaceae:</i> Ciprofloksacin 400mg i.v. na 12h ili levofloksacin 750mg i.v. jednom dnevno Perirenalni apsces sa pijelonefritisom: Ceftriakson + amikacin ili ceftazidim + amikacin	Meropenem 1g i.v. na 8h ili ertapenem 1g i.v. jednom dnevno ili vankomicin 1g i.v. na 12h <i>MRSA:</i> Linezolid 600mg i.v. na 12h <i>Enterobacteriaceae:</i> Trimetoprim/sulfometoksazol 960mg i.v. na 12h Perirenalni apsces sa pijelonefritisom: Cefepim + amikacin ili piperacilin/tazobaktam + amikacin ili karbapenem + amikacin
Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
A40 i A41 Urosepsis	<i>Enterobacteriaceae</i> koje ne proizvode ESBL, <i>Enterobacteriaceae</i> koje proizvode ESBL, <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , MDR Gram-negativne bakterije, bakterije koje proizvode karbapenemaze. Terapija individualizovana prema faktorima od pacijenta i prema kliničkoj prezentaciji. Neophodan stalni monitoring pacijenta. Dužina terapije zavisi od terapijskog odgovora, a najmanje još 5 dana od poslednje sterilne hemokulture.	Amikacin 1g i.v. jednom dnevno ili levofloksacin 750mg i.v. jednom dnevno <i>Enterobacteriaceae</i> koje proizvode ESBL: Meropenem 1g i.v. na 8h ili imipenem/cilastatin 1g i.v. na 8h <i>Enterococcus spp:</i> Ampicilin 2g i.v. na 4h <i>P. aeruginosa, Enterobacter, Klebsiella, Serratia:</i> Meropenem 1g i.v. na 8h Imipenem 500mg i.v. na 6h + amikacin 1g i.v. jednom dnevno ili cefepim 2g i.v. na 8h <i>MDR Gram-negativne bakterije:</i> Meropenem 1g i.v. na 8h + amikacin ili piperacilin/tazobaktam + amikacin <i>Bakterije koje proizvode karbapenemaze:</i> Fosfomicin 4g i.v. na 6-8 sati u kombinaciji sa rimfapicinom ili kolistin 3 miliona internacionalnih jedinica i.v. na 8h isključivo kao deo kombinovane terapije sa meropenemom ili rimfapicinom	<i>Enterobacteriaceae</i> koje ne proizvode ESBL: Ceftriakson 2g i.v. jednom dnevno <i>Enterobacteriaceae</i> koje proizvode ESBL: Doripenem 1g i.v. na 8h <i>Enterococcus spp:</i> Vankomicin 1g i.v. na 12h Meropenem 1g i.v. na 8h ili levofloksacin 750mg i.v. jednom dnevno <i>P. aeruginosa, Enterobacter, Klebsiella, Serratia:</i> Piperacilin/tazobaktam 4,5g i.v. na 8h ili amikacin 15mg/kg i.v. jednom dnevno ili ciprofloksacin 400mg i.v. na 8h <i>MDR Gram-negativne bakterije:</i> Kolistin 3 miliona internacionalnih jedinica i.v. na 8h isključivo kao deo kombinovane terapije ili ampicilin/sulbaktam 1,5-3g i.v. na 8h ili fosfomicin 4g i.v. na 6-8h <i>Bakterije koje proizvode karbapenemaze:</i> Ceftazidim/avibactam 2,5mg i.v. na 8h ili fosfomicin 4gr i.v. na 6-8 sati u kombinaciji sa kolistinom 3 miliona internacionalnih jedinica i.v. na 8h

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
N41.0 Prostatitis acuta	pacijenti ≤ 35 godina: <i>Neisseria gonorrhoeae,</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>	pacijenti ≤35 godina: Ceftriakson 1g i.m. + doksiciklin 100mg p.o. na 12h 10-14 dana	pacijenti ≤35 godina: fluorohinolon
	pacijenti > 35 godina: <i>Enterobacteriaceae</i>	pacijenti >35 godina: Levofloksacin 500mg p.o. na 12h ili ciprofloksacin 500mg p.o. na 12h	pacijenti >35 godina: Ceftriakson 1g i.m. + doksiciklin 100mg p.o. jenom dnevno ili trimetoprim/sulfometoksazol ili aminoglikozidi

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
N41.1 Prostatitis chronica	<i>Enterobacteriaceae,</i> <i>Pseudomonas aeruginosa,</i> <i>Enterococcus spp.,</i> MDR Gram-negativni bacili	Ciprofloksacin 500mg p.o. na 12h ili levofloksacin 500mg p.o. na 12h 4-6 nedelja MDR gram-negativne bakterije: Fosfomicin 3g p.o. na 2. dan +/- doksiciklin 100mg p.o. jednom dnevno 1-3 meseca	Trimetoprim/sulfometoksazol 960mg p.o. na 12h ili doksiciklin 200mg p.o. jenom dnevno ili eritromicin 500mg p.o. na 6h

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
N45.9 Epididymitis acuta	<i>Enterobacteriaceae,</i> <i>Chlamydia trachomatis,</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacteriaceae:</i> Levofloksacin 500mg p.o. na 12h ili ciprofloksacin 500mg p.o. na 12h	<i>Enterobacteriaceae:</i> Ceftriakson 1g i.m. + doksiciklin 100mg p.o. na 12h 10 dana
		<i>C. trachomatis:</i> Doksiciklin 200mg p.o. na 12h 3 dana, a zatim 100mg p.o. na 12h 4 dana	<i>C. trachomatis:</i> Levofloksacin 500mg p.o. na 12h ili ofloksacin 300mg p.o. na 12h 10 dana
		<i>P. aeruginosa:</i> Cefepim 2 i.v. na 8h ili meronem 1g i.v. na 8h	<i>P. aeruginosa:</i> Ciprofloksacin 750mg p.o. na 12h

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
O08.0 Infectio tractus genitalis et pelvis post abortum („septični abortus“)	Anaerobi <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Klindamicin 600mg i.v. na 8h + gentamicin 3-5mg/kg jednom dnevno 7-10dana	Cefepim + klindamicin ili cefalosporin + klindamicin ili piperacilin/tazobaktam ili karbapenem

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
O85 i O86 Endometritis puerperalis	<i>Chlamydia trachomatis,</i> <i>Mycoplasma hominis</i>	Doksiciklin 100mg p.o. na 12h 14 dana ili eritromicin 500mg p.o. na 6h ili ofloksacin 200mg p.o. na 12h 10-14dana	Cefepim + klindamicin ili cefalosporin + klindamicin ili piperacilin/tazobaktam ili karbapenem

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
N71 Endometritis	Anaerobi <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Klindamicin 600mg i.v. na 8h + gentamicin 3-5mg/kg jednom dnevno 10-14dana	Metronidazol + cefalosporin III/IV generacije ili piperacilin/tazobaktam, ili imipenem ili meropenem

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
Infekcije male karlice	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , anaerobi, <i>Enterobacteriaceae</i>	Metronidazol + doksiciklin 7-14 dana ili eritromicin 14-21 dan	Cefotaksim + doksiciklin

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
N73.9 Pelvioperitonitis feminae (eng. Pelvic inflammatory disease – PID)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , anaerobi, <i>Enterobacteriaceae</i>	Klindamicin 900mg i.v. na 8h + gentamicin 2,5mg/kg i.v., a zatim doksiciklin 100mg p.o. na 12h 14dana + Pip/Taz 4,5g i.v. na 8h ili ertapenem 1g/24h	Moksifloksacin 400mg p.o. jednom dnevno ofloksacin 200mg i.v. na 12h + metronidazol 500mg i.v. na 8h + doksiciklin 14 dana ili ampicilin/sulbactam 3g i.v. na 6h ili moksifloksacin 400mg p.o. jednom dnevno

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
N76 Vaginitis ili bakterijska vaginoza	<i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mobiluncus spp.</i>	Tinidazol 1g 5 dana ili klindamicin 300mg na 12h 5-7dana Ako se detektuje <i>Candida spp.</i>: Flukonazol 150mg jednokratno	Metronidazol 500mg na 12h

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
Kod aplikovanja katetera, biopsije prostate, ureterskopije i cistoskopije (jednokratno)	Aerobni gram-negativni bacili	Trimetoprim/sulfometoksazol 480mg p.o. na 12h ili levofloksacin 500mg p.o. jednokratno ili ciprofloksacin 500mg p.o. na 12h	Gentamicin 5mg/kg u jednoj dozi ili amikacin 15mg/kg jedna doza ili cefuroxim 500mg p.o. na 12h koamoksiklav 875mg p.o. na 12h

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
K65 Peritonitis	Primarni (spontani) bakterijski peritonitis: <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> Anaerobi Sekundarni peritonitis: <i>Enterobacteriaceae</i> Anaerobi <i>P. aeruginosa</i> Peritonitis vezan sa peritonealnu dijalizu: <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> gram-negativni bacili <i>P. aeruginosa</i>	Primarni (spontani) bakterijski peritonitis: Cefalosporini III ili ampicilin/sulbaktam 1,5g i.v. na 8h ili 7-10 dana Sekundarni peritonitis: Piperacilin/tazobaktam 4,5 g i.v. na 8h ili metronidazol + ciprofloksacin ili cefepim + metronidazol ili ertapenem 1g /24h 10-14dana Peritonitis vezan sa peritonealnu dijalizu (PD): Cefazolin 15mg/kg i.p., doza održavanja 125mg/l ceftazidim/cefepim 500mg/l, doza održavanja 125mg/l gentamicin 2mg/kg u zadnju PD izmenu 14-21dan	Primarni (spontani) bakterijski peritonitis: Peracilin/taz 4,5g /8h ertapenem 1g /24h imipenem 500mg i.v. na 6h ili meropenem ili Sekundarni peritonitis: Imipenem 500mg i.v. na 6h ili meropenem 1g i.v. na 8h ili ceftolozan/tazobactam 1,5g/ i.v. na 8h + metronidazol tigeciclin Peritonitis vezan sa peritonealnu dijalizu: Vankomicin 2g i.v. inicijalno, zatim 1g/ 3-5 dana (ciljani nivo vankomicina u krvi 15ug) cefazolin + amikacin ili vankomicin + rifampicin ili vankomicin+ ceftazidim linezolid 600mg/12h tigeciklin

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
K83.0 Cholangitis	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus spp.</i> Anaerobi	Ampicilin 2g i.v./ 6h ili ciprofloksacin ili levofloksacinili cefepim 2g i.v.na 12h + metronidazol 0.5g i.v./ 8h 7-10dana	Cefalosporin III generacije + metronidazol 1g i.v. na 12h ili piperacilin/tazobaktam 4,5 i.v. na 8h
Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
K81Cholecystitis	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus spp.</i> Anaerobi	Ampicilin 2g i.v. na 6h ili ciprofloksacin li levofloksacinili cefepim 2g i.v.na 12h + metronidazol 0.5g i.v./ 8h 10-14dana	Cefalosporin III generacije + metronidazol 1g i.v. na 12h ili piperacilin/tazobaktam 4,5 i.v. na 8h
Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
Ekstrabilijarne komplikovane intraabdominalne infekcije	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus spp.</i> Anaerobi	Ceftriakson, cefotaksim ili levofloksacin + metronidazol ili moksifloksacin 400mg i.v. jednom dnevno ili gentamicin + metronidazol +/- ampicilin 10 – 14 dana	Piperacilin/tazobaktam ili imipenem ili meropenem ili rtapenem ili tigeciklin ili ceftolozan/tazobactam 1,5g i.v. na 8h + metronidazol
Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
K65.0 Abscessus intraabdominalis		Piperacilin/tazobaktam 4,5g i.v. na 8h 14-28dana	Cefalosporin II/III generacije + metronidazol ili karbapenem
Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
K75.0 Abscessus hepatis	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus spp.</i> Anaerobi	Ampicilin i.v. + gentamicin + metronidazol i.v./8h. ili cefalosporin III gen. + metronidazol 14-28dana	Cefepim + metronidazol ili piperacilin/tazobaktam ili imipenem ili meropenem
Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
K61.1 Abscessus perirecatalis	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> Anaerobi	Ampicilin i.v. + fluorohinolon + metronidazol 14-21 dan	Cefepim 2g i.v./ 12h + metronidazol i.v. na 6h ili piperacilin/tazobaktam 4,5g i.v. na 8h ili imipenem 500mg i.v. na 8h ili meropenem 500mg i.v. na 8h
Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
K57 Diverticulitis	<i>Enterobacteriaceae</i> Anaerobi	Kotrimoksazol + metronidazol ili fluorohinolon + metronidazol 7dana	Piperacilin/tazobaktam ili ampicilin + fluorohinolon + metronidazol
Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
A09 Invazivni gastroenteritis	<i>Shigella spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>C. jejuni</i> , <i>E. coli</i>	Azitromicin 1g u jednokratno Ako je dijareja nastala posle primene antibiotika: metronidazol 500mg p.o. na 8h 5-7 dana	Ciprofloksacin 500mg p.o. na 12h ili kotrimoksazol 3-5 dana

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
A04 Enterocolitis	Virusi <i>Salmonella spp.</i> <i>Shigella spp.</i> <i>C. jejuni</i> <i>G. lamblia</i> <i>E. histolytica</i>	Lakše forme bolesti: Simptomatska terapija Teže forme bolesti i/ili imunosuprimirani pacijenti: Ciprofloksacin 750mg p.o. jednom dnevno ili levofloksacin 500mg p.o. jednom dnevno ili azitromicin 500mg p.o. jednom dnevno ili azitromicin 500mg p.o. jednom dnevno <i>G. lamblia</i> <i>E. histolytica:</i> Metronidazol 250-750mg p.o na 8h	Lakše forme bolesti: Azitromicin 500mg p.o jednokratno ili ciprofloksacin 750mg p.o. jednom dnevno ili trimetoprim/sulfometoksazol 160/800 p.o. na 12h Teže forme bolesti i/ili imunosuprimirani pacijenti: Ceftriakson 2g i.v. jednom dnevno ili eritromicin 500mg p.o, na 6h <i>G. lamblia</i> <i>E. histolytica:</i> TMP/SMX ili azitromicin

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
A04.7 Enterocolitis per C. difficile (pseudomembranozni kolitis)	<i>C. difficile</i>	Srednje teške forme bolesti: Metronidazol 500mg p.o. na 8h Teške forme bolesti: Vankomicin 125mg p.o. na 6h Komplikovane forme bolesti: Vankomicin 125mg p.o. na 6h ili teikoplanin 100mg p.o. na 6h + metronidazol 500mg i.v. na 8h +/- vankomicin 500mg u 100ml NaCl na 6h rektalno	Srednje teške forme bolesti: Vankomicin 125mg p.o. na 6h Teške forme bolesti: Teikoplanin 100mg/ p.o. na 6h Komplikovane forme bolesti koje ne reaguju na druge terapijske režime: Fidaxomicin* 200mg p.o. na 12h 10 dana Rifaksimin# *Lek nije registrovan u Srbiji, ali se rutinski koristi u mnogim zemljama # Postoje podaci o uspešnoj primeni leka za ovu indikaciju, ali se oni još uvek ne mogu smatrati preporukama

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
K25 i K26 Duodenalni ili želudacni ulkus	<i>H. pylori</i>	Omeprazol 20mg p.o. na 12h ili pantoprazol 20mg p.o. na 12h ili esomeprazol 20 mg p.o. na 12h + amoksicilin 1g p.o. na 12h + klaritromicin 500mg p.o. na 12h ili metronidazol 500mg p.o. na 8h 10-14 dana	Omeprazol 20mg p.o. na 12h ili pantoprazol 20mg p.o. na 12h ili esomeprazol 20 mg p.o. na 12h + tetraciklin 500 mg p.o. na 6h + metronidazol 500mg p.o. na 8h + bizmut subcitrat 300mg p.o. na 8h

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
A40 i A41 Sepsis (sepsa kod imunokompetentnih) Terapija individualizovana prema faktorima od pacijenta i prema kliničkoj prezentaciji. Neophodan stalni monitoring pacijenta. Dužina terapije zavisi od terapijskog odgovora, a najmanje još 5 dana od poslednje sterilne hemokulture.	<u>Mesto primarne infekcije/ishodište:</u>	<u>Mesto primarne infekcije/ishodište:</u> <u>Nepoznato:</u> Ertapenem 1g i.v jednom dnevno ili piperacilin/tazobaktam 4.5g i.v na 8h u produženoj infuziji ili cefepim 2g i.v na 8h u produženoj infuziji ili aztreonam 2g i.v na 8h ± Vankomicin Udarne doza 25mg/kg, a zatim 15mg/kg na 12h;	
	<u>Pneumonija:</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	<u>Pneumonija:</u> Ceftriakson 2g i.v jednom dnevno + azitromicin 500mg i.v jednom dnevno ili ceftriakson 2g i.v jednom dnevno ± doksiciklin 100mg i.v na 12h ili levofloksacin 750mg i.v jednom dnevno ± vankomicin udarna doza 25mg/kg a zatim 15mg/kg na 12h;	
	<u>Urinarna infekcija:</u> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i>	<u>Urinarna infekcija:</u> Ertapenem 1g i.v jednom dnevno ili aztreonam 2g i.v na 8h ± vankomicin udarna doza 25mg/kg, a zatim 15mg/kg na 12h	
	<u>Intraabdominalna infekcija:</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides fragilis</i>	<u>Intraabdominalna infekcija:</u> Piperacilin-tazobaktam 4.5g i.v na 8h u produženoj infuziji ili ertapenem 1g i.v jednom dnevno ili aztreonam 2g i.v na 8h + metronidazol 500mg i.v na 8h ± vankomicin udarna doza 25mg/kg, a zatim 15mg/kg na 12h	
	<u>Infekcija kože/kožnih struktura, celulitis:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> polimikrobna infekcija	<u>Infekcija kože/kožnih struktura, celulitis:</u> Cefazolin 2g i.v/ 8h ± Vankomicin udarna doza 25mg/kg, pa 15mg/kg na 12h	
	<u>Spontani meningitis:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> tip b <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<u>Spontani meningitis:</u> Ceftriakson 2g i.v na 12h ± vankomicin udarna doza 25mg/kg, a zatim 15mg/kg. ili ampicilin 2g i.v jednom dnevno	
	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>		

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
A40 i A41 Sepsis (sepsa kod imunokompromitovanih)	<u>Mesto primarne infekcije/ishodište:</u>	<u>Mesto primarne infekcije/ishodište:</u>	
Terapija individualizovana prema faktorima od pacijenta i prema kliničkoj prezentaciji. Neophodan stalni monitoring pacijenta. Dužina terapije zavisi od terapijskog odgovora, a najmanje još 5 dana od poslednje sterilne hemokulture.		<u>Nepoznato ili infekcija povezana sa prisutnim vaskularnim kateterima:</u>	
		Piperacilin/tazobaktam 4,5g i.v. na 8h u produženoj infuziji ili cefepim 2g i.v na 8h u produženoj infuziji ili meropenem 1g i.v na 8h u produženoj infuziji ili aztreonam 2g i.v na 8h	
		+/-	
		vankomicin udarna doza 25mg/kg, pa 15mg/kg na 12h	
		Inezolid 600mg i.v/12h	
		+/-	
		tobramicin, 7mg/kg i.v jednom dnevno ili gentamicin 7mg/kg i.v jednom dnevno ili amikacin 15–20 mg/kg jednom dnevno	
	<u>Pneumonija:</u>	<u>Pneumonija:</u>	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Piperacilin/tazobaktam 4,5g i.v/ na 8h u produženoj infuziji ili cefepim 2g i.v na 8h u produženoj infuziji ili meropenem 1g i.v na 8h u produženoj infuziji ili aztreonam 2g i.v na 8h	
	<i>Haemophilus influenzae</i>		
	<i>Legionella pneumophila</i>		
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
		+/-	
	<u>Urinarna infekcija:</u>	vankomicin udarna doza 25mg/kg, pa 15mg/kg na 12h	
	<i>E. coli</i>		
	<i>Klebsiella spp.</i>	linezolid 600mg i.v/12h	
	<i>Enterobacter spp.</i>		
	<i>Proteus spp.</i>		
	<i>Enterococcus spp.</i>	ili levofloxacin 750mg i.v. jednom dnevno	
		<u>Alergija na fluorohinolone:</u>	
		Azitromicin 500mg i.v jednom dnevno + tobramicin/ gentamicin 7mg/kg i.v jednom dnevno ili tobramicin/gentamicin 5mg/kg i.v jednom dnevno ili amikacin 15–20 mg/kg jednom dnevno	
		<u>Urinarna infekcija:</u>	
		Piperacilin/tazobaktam 4,5g i.v. na 8h u produženoj infuziji ili meropenem 1g i.v. na 8h u produženoj infuziji ili aztreonam 2g i.v. na 8h	
		±	
		udarna doza 25mg/kg, pa zatim 15mg/kg na 12h ili linezolid 600mg i.v/12h- ako postoji rizik od VRE infekcije	
		±	
		tobramycin/gentamicin 5mg/kg i.v. jednom dnevno ili amikacin 15 – 20 mg/kg jednom dnevno;	

Intraabdominalna infekcija:

Escherichia coli
Bacteroides fragilis

Intraabdominalna infekcija:

Piperacilin/tazobaktam
4,5g i.v. na 8h u produženoj infuziji ili meropenem
1g i.v. na 8h u produženoj infuziji ili
cefepim 2g i.v. na 8h u produženoj infuziji
+ metronidazol
500mg i.v. na 8h
ili aztreonam
2g i.v. na 8h + metronidazol
500mg i.v. na 8h

±

vankomicin udarna doza 25mg/kg, pa onda 15mg/kg na 12h ili
linezolid 600mg i.v. na 12h

Infekcija kože/kožnih struktura, celulitis:

Streptococcus pyogenes
Staphylococcus aureus
polimikrobna infekcija

Infekcija kože/kožnih struktura, celulitis:

Vankomicin
udarna doza 25mg/kg, pa zatim 15mg/kg na 12h

±

cefazolin 2g i.v. h na 8h

Nekrotizirajući fascitis (uključujući Fournier-ovu gangrenu), gasna gangrena ili mikonekroza:

Piperacilin/tazobaktam
4,5g i.v./ 8h u produženoj infuziji ili meropenem
1g i.v. na 8h u produženoj infuziji ili cefepim 2g i.v.
na 8h produžena infuzija + Metronidazol
500mg i.v. na 8h ili aztreonam 2g i.v. na 8h
+metronidazol
500mg i.v. na 8h

±

vankomicin
udarna doza 25mg/kg, pa onda 15mg/kg na 12h ili
inezolid, 600mg i.v. na 12h

Infekcija kože/ kožnih struktura sa specifičnim rizicima:

Piperacilin/-tazobaktam
4,5g i.v. na 8h u produženoj infuziji ili meropenem
1g i.v. na 8h u produženoj infuziji ili cefepim 2g i.v.
na 8h u produženoj infuziji + metronidazol
500mg i.v. na 8h ili aztreonam 2g i.v. na 8h +
metronidazol
500mg i.v./ 8h

±

vankomicin
udarna doza 25mg/kg, a zatim 15mg/kg na 12h

Spontani meningitis:

Haemophilus influenzae
tip b

Neisseria meningitidis

Streptococcus pneumoniae

Listeria monocytogenes

Streptococcus agalactiae

Spontani meningitis:

Ceftriakson
2g i.v./ 12h

±

vankomicin udarna doza 25mg/kg + 15mg/kg na 12h

±

ampicilin
2g i.v. na 4h (>50god. ili imunokompromitovani)

Alergija na penicilin:

Meropenem
2g i.v. na 8h u produženoj infuziji

Postrumatski ili postoperativni meningitis:

Cefepim 2g i.v. na 8h u produženoj infuziji ili
meropenem 2g i.v. na 8h u produženoj infuziji ili
aztreonam
2g i.v./8h + ciprofloksacin
500mg i.v. na 8h
±
vankomicin
udarna doza 25mg/kg, zatim 15mg/kg na 12h

Kod primene vankomicina poželjno je praćenje njegove koncentracije u serumu i korekcija doziranja prema tome.

M 46.1 – M46.9 Sacroiliitis, Spondylitis, Spondilodiscitis, Discitis infectiva

Kad god je moguće, pokušati etiološku potvrdu (hemokulture, kultivacija bioptata...)

Za empirijsku terapiju okvirna raspodela izazivača: klasični piogeni (uglavnom stafilokok) 60%, M. tuberculosis 30%, brucela 1–5% (ostalo bez izolata, gljivice)

Mikroorganizam	prvi izbor	alternativni	komentar
Stafilokok, meticilin osetljiv	Nafcilin ili oksacilin 1,5–2 g IV na 4–6 h ili kontinuirana infuzija ili cefazolin 1–2 g IV na 8 h ili ceftriakson 2 g IV na 24 h	Samo u slučaju dokumentovane teške alergije na betalaktame vancomycin IV 15–20 mg/kg na 12 h ili linezolid 600 mg PO ili IV na 12 h ili daptomycin 6–8 mg/kg IV na 24 h uz rifampicin PO 600 mg dnevno ili klindamicin IV 600–900 mg na 8 h	Trajanje terapije 6 nedelja
Stafilokok, meticilin rezistentan	Vancomycin IV 15–20 mg/kg na 12 h (razmotriti inicijalnu veću dozu i praćenje serumske koncentracije)	Linezolid 600 mg PO ili IV na 12 h ili daptomycin 6–8 mg/kg IV na 24 h uz rifampicin PO 600 mg dnevno	Trajanje terapije 6 nedelja
Beta hemolitički streptokok	Penicilin G 20–24 miliona jedinica IV na 24 h kontinuirano ili u 6 podeljenih doza ili cefazolin 1–2 g IV na 8 h ili ceftriakson 2 g IV na 24 h	Vancomycin IV 15–20 mg/kg na 12 h (razmotriti inicijalnu veću dozu i praćenje serumske koncentracije)	Trajanje terapije 6 nedelja Vankomicin samo u slučaju dokumentovane teške alergije na betalaktame
Enterokok, penicilin osetljiv	Penicilin G 20–24 miliona jedinica IV na 24 h kontinuirano ili u 6 podeljenih doza ili ampicilin 12 g IV na 24 h kontinuirano ili u 6 podeljenih doza	Vancomycin IV 15–20 mg/kg na 12 h ili linezolid 600 mg PO ili IV na 12 h ili daptomycin 6–8 mg/kg IV na 24 h	U slučaju pridruženog endokarditisa razmotriti primenu aminoglikozida 3–4 nedelje na početku lečenja Vankomicin samo u slučaju dokumentovane teške alergije na betalaktame
Enterokok, penicilin rezistentan	Vancomycin IV 15–20 mg/kg na 12 h (razmotriti inicijalnu veću dozu i praćenje serumske koncentracije)	Linezolid 600 mg PO ili IV na 12 h ili daptomycin 6–8 mg/kg IV na 24 h	U slučaju pridruženog endokarditisa razmotriti primenu aminoglikozida 3–4 nedelje na početku lečenja
Pseudomonas aeruginosa	Cefepim 2 g IV na 8–12 h ili meropenem 1 g IV na 8 h ili imipenem/cilastatin 1 g IV na 6 ili 8 h ili doripenem 500 mg IV na 8 h	Ciprofloksacin 400 mg IV na 8 h (ili 750 mg PO na 12 h) ili ceftazidim 2 g IV na 8 h ili aztreonam 2 g IV na 8 h (kod teške alergije na betalaktame i rezistencije na hinolone)	Trajanje terapije 6 nedelja Razmotriti simultano davanje dva efikasna antibiotika iz različitih grupa

Brucella spp.	Streptomicin 1 g IM na 24 h 2–3 nedelje uz doksiciklin 100 mg PO na 12 h 3 meseca	Doksiciklin 100 mg PO na 12 h uz rimfampicin 600 mg PO dnevno tokom 3 meseca	Terapija mora da traje tri meseca, ali se i pored nje javljaju recidivi. Efikasni su i fluorohinoloni kao deo dvojne kombinovane terapije
Mycobacterium tuberculosis	Terapija kao kod drugih formi vanplućne tuberkuloze	Primena druge linije lekova u slučaju rezistencije ili neželjenih efekata koji zahtevaju obustavljanje primene leka iz prve linije	Trajanje terapije između 9 i 12 meseci. Odluka o obustavljanju terapije na osnovu vrednosti markera zapaljenja i regresije NMR nalaza

M 86 Osteomijelitis			
U zavisnosti od tipa (tip I, II, III, IV) zavisi i dijagnostičko terapijski algoritam. Kada god je moguće, treba pokušati identifikaciju izazivača. Ako je prisutna sekvestracija ili se radi o superficijelnom osteomijelitisu, debridman je obavezan. Terapija po pravilu traje 4 nedelje ili i duže.			
Mikroorganizam	prvi izbor	alternativni	komentar
Empirijska terapija Nastao van bolnice	Nafcilin ili oksacilin 1,5–2 g IV na 4–6 h ili kontinuirana infuzija ili cefazolin 1–2 g IV na 8 h sa ili bez dodatka ceftriakson 2 g IV na 24 h	Vancomicin IV 15–20 mg/kg na 12 h sa ili bez dodatka ceftriakson 2 g IV na 24 h	Vankomicin samo u slučaju dokumentovane teške alergije na betalaktame
Nastao u bolnici	Vancomicin IV 15–20 mg/kg na 12 h ili teikoplanin IV 400 mg na 24h sa ili bez dodatka ceftazidim ili cefepim 2 g IV na 8 h	Linezolid 600 mg PO ili IV na 12 h ili daptomycin 6–8 mg/kg IV na 24 h uz dodatak meropenem 1 g IV na 8 h ili imipenem/cilastatin 1 g IV na 6 ili 8 h	
Stafilokok, meticilin osetljiv	Nafcilin ili oksacilin 1,5–2 g IV na 4–6 h ili kontinuirana infuzija ili cefazolin 1–2 g IV na 8 h	Vancomicin IV 15–20 mg/kg na 12 h ili linezolid 600 mg PO ili IV na 12 h ili daptomycin 6–8 mg/kg IV na 24 h	
Stafilokok, meticilin rezistentan	Vancomycin IV 15–20 mg/kg na 12 h (razmotriti inicijalnu veću dozu i praćenje serumske koncentracije)	Linezolid 600 mg PO ili IV na 12 h ili daptomycin 6–8 mg/kg IV na 24 h	
Beta hemolitički streptokok	Penicilin G 20–24 miliona jedinica IV na 24 h kontinuirano ili u 6 podeljenih doza ili cefazolin 1–2 g IV na 8 h ili ceftriakson 2 g IV na 24 h	Vancomycin IV 15–20 mg/kg na 12 h (razmotriti inicijalnu veću dozu i praćenje serumske koncentracije)	Vankomicin samo u slučaju dokumentovane teške alergije na betalaktame
Pseudomonas aeruginosa	Cefepim 2 g IV na 8–12 h ili meropenem 1 g IV na 8 h ili imipenem/cilastatin 1 g IV na 6 ili 8 h ili doripenem 500 mg IV na 8 h	Ciprofloksacin 400 mg IV na 8 h (ili 750 mg PO na 12 h) ili ceftazidim 2 g IV na 8 h ili piperacilin/tazobaktam 4,5 g IV na 8 h sa ili bez dodatka aminoglikozida (2–3 nedelje)	
Mešovita infekcija sa anaerobima	Ampicilin/sulbaktam 3 g IV na 6–8 h ili amoksicilin/klavulinat 1,2 g IV na 6–8 h ili piperacilin/tazobaktam 4,5 g IV na 8 h	+ metronidazol 500 mg IV na 8 h ili + klindamicin 600 mg na 8 h ili imipenem/cilastatin 500 mg IV na 6 h ili meropenem 1–2 g na 8 h	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
G00 Meningitis bacterialis ac.	<i>Haemophilus influenzae</i> tip b	<p>Novorođenče:</p> <p>Ampicilin 50mg/kg i.v. na 4h + cefotaksim 75-100mg/kg i.v. na 8h ili ampicilin 50mg/kg i.v. na 4h + aminoglikozid (gentamicin 2,5mg/kg i.v. na 8h ili amikacin 7-10mg/kg i.v. na 8h)</p> <p>Odojče (1-23 meseca):</p> <p>Vankomicin 15mg/kg i.v. na 6h + cefalosporin III generacije (ceftriakson 80-100 mg/kg i.v. u jednoj dozi, cefotaksim 75-100mg/kg i.v. na 8h) ili cefepim 50mg/kg i.v. na 8h</p> <p>Deca i odrasli (2-50 godina):</p> <p>Vankomicin 1g i.v. na 12h + cefalosporin III generacije (ceftriakson 2g i.v. na 12h, cefotaksim 2-3g i.v. na 6h) ili cefepim 2 g i.v. na 8h, za decu je doziranje isto kao i gore</p> <p>Stariji od 50 godina:</p> <p>Vankomicin 1g i.v. na 12h + ampicilin 2g i.v. na 4h + cefalosporin III generacije (ceftriakson 2g i.v. na 12h, cefotaksim 2-3g i.v. na 6h) ili cefepim 2 g i.v. na 8h</p> <p>Imunosupresija:</p> <p>Vankomicin 1g i.v. na 12h + ampicilin 2g i.v. na 4h + cefepim 2 g i.v. na 8h ili meropenem 2g i.v. na 8h</p> <p>Prelom baze lobanje:</p> <p>Vankomicin 1g i.v. na 12h + cefalosporin III generacije (ceftriakson 2g i.v. na 12h, cefotaksim 2-3g i.v. na 6h) ili cefepim 2 g i.v. na 8h</p> <p>Trauma glave; Stanje posle neurohirurške intervencije:</p> <p>Vankomicin 1g i.v. na 12h + ceftazidim 2g i.v. na 8h ili meropenem 2g i.v. na 8h</p>	
	<i>Neisseria meningitidis</i>		
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
	<i>Listeria monocytogenes</i>		
	<i>Streptococcus agalactiae</i>		

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
A22 Anthrax („crni prišt“)	<i>Bacillus anthracis</i>	<p>Penicilin G u dozi 4 miliona I.J. na 4-6 sati i.v.</p> <p>Kožni antraks (lakša forma):</p> <p>Fluorohinoloni (ciprofloksacin 500 mg p.o. na 12 sati ili levofloksacin 500 mg p.o. jednom dnevno) ili doksiciklin,</p> <p>Inhalatorne i druge teže forme bolesti:</p> <p>Ciprofloksacin 400 mg i.v. na 12 sati ili doksiciklin 200 mg i.v. na 12 sati</p> <p>Za teže forme kožnog antraksa daju se dva leka u kombinaciji, a za lečenje teške respiratorne forme sa distresom, meningealne i septikemijske forme daju se tri leka u kombinaciji, od kojih bi jedan trebalo da bude penicilin (ako ne postoji apsolutna kontraindikacija).</p> <p>Dužina terapije zavisi od brzine oporavka (i traje najkraće 10 dana, a može trajati i do 60 dana).</p> <p>Za decu se koriste isti lekovi u adekvatnim dozama (primena hinolona i doksiciklina je moguća kod dece starije od 8 godina).</p> <p>Kod najtežih formi bolesti može se koristiti i rekombinantni imunoglobulin (raxibacumab®).</p>	<p>Klindamicin 900 mg i.v. na 8 sati i rifampicin 300 mg i.v. na 12 sati</p>

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
A50–A53 Syphilis	<i>Treponema pallidum</i>	<p>Lek izbora za sve forme sifilisa je penicillin.</p> <p>Rani sifilis (primarni, sekundarni i rani latentni):</p> <p>Benzatin benzil penicilin 2,4 miliona i.j. i.m. u jednoj dozi</p> <p>Prokain benzil penicilin 600.000 i.j. i.m. dnevno tokom 10–14 dana.</p> <p>Kasni latentni sifilis, kardiovaskularni i gumozni sifilis:</p> <p>Benzatin benzil penicilin 2,4 miliona i.j. i.m. 1, 8. i 15. dana</p> <p>Prokain benzil penicilin 600.000 i.j. i.m. dnevno tokom 17–21 dana. Kao alternativa u slučaju alergije na penicilin ili nemogućnost intramuskularnog davanja:</p> <p>Simptomatski neurosifilis (uključujući okularni i aurikularni sifilis) i asimptomatski neurosifilis:</p> <p>Benzil penicilin (penicilin G) 12–24 mil. i.j. dnevno, 3–4 mil.i.j. svaka 4 sata i.v. tokom 18–21 dana benzil penicilin 0,15 mil. i.j./kg/dan i.v., svaka 4 sata u toku 10–14 dana</p> <p>Za neonatalni kongenitalni sifilis:</p> <p>Prokain benzil penicilin 1,2mil. i.j. dnevno i.m., sa probenecidom 500 mg 4 x dnevno u trajanju od 10 do 17 dana.</p>	<p>Rani sifilis (primarni, sekundarni i rani latentni):</p> <p>Doksiciklin 200 mg dnevno, oralno u trajanju od 14 dana ili tetraciklin 500 mg oralno, 4 x dnevno u toku 14 dana ili eritromicin 500 mg oralno, 4 x dnevno u toku 14 dan ili azitromicin 2 g oralno kao pojedinačna doza ili ceftriakson 500 mg i.m. dnevno u toku 10 dana</p> <p>Kasni latentni sifilis, kardiovaskularni i gumozni sifilis:</p> <p>Doksiciklin 200 mg dnevno, oralno u trajanju od 14 dana ili tetraciklin 500 mg oralno, 4 x dnevno u toku 14 dana ili eritromicin 500 mg oralno, 4 x dnevno u toku 14 dana ili azitromicin 2 g oralno kao pojedinačna doza ili ceftriakson 500 mg i.m. dnevno u toku 10 dana</p> <p>Za neonatalni kongenitalni sifilis:</p> <p>Doksiciklin 200 mg dnevno oralno 2 x dnevno u trajanju od 28 dana</p>

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
Brucellosis (bruceloza) A23	<i>B. abortus B. melitensis, B. suis i B. canis</i>	<p>Doksiciklin 2 × 100 mg p.o. (najmanje 6 nedelja) + streptomycin 1 g na 24 h i.m. (2–3 nedelje) ili doksiciklin 2 × 100 mg p.o. (najmanje 6 nedelja) + gentamicin 5 mg/kg na 24 h i.m. (7 dana) ili 3. doksiciklin 2 × 100 mg p.o. + rifampicin 600–900 mg (15 mg/kg) na 24 h (najmanje 6 nedelja).</p> <p>U terapiji neurobruceloze daje se ceftriakson 2 × 2 g iv. (najmanje 4 nedelje) + doksiciklin 2 × 100 mg p.o. + rifampicin 600–900 mg (15 mg/kg) na 24 h (poslednja dva leka daju se tokom 4–5 meseci)</p>	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
Tulariemia (tularemija, „zečja groznica”) A21	<i>Francisella Tularensis</i>	<p>Gentamicin 5 mg/kg t.t. iv. (podeljeno u 1–2 doze) ili streptomycin 500 mg – 1 g im., jednom dnevno ili ciprofloksacin 400 mg iv. (podeljeno u 2 doze), potom 2 × 500 mg p.o. ili ofloksacin 400 mg i.v. (podeljeno u 2 doze), potom 2 × 400 mg p.o. ili levofloksacin 500 mg iv. (1 doza), potom 1 × 500 mg p.o. ili doksiciklin 2 × 100 mg p.o.</p> <p>Terapija traje 21 dan, s tim što se preporučuje istovremena primena dva leka i primena parenteralne terapije prvih 5–10 dana u zavisnosti od težine bolesti.</p> <p>Ukupno lečenje može trajati i više nedelja, što zavisi od razrešenja simptoma.</p> <p>Kod dece: gentamicin 2,5 mg/kg t.t. ili streptomycin 15 mg/kg t.t. ili ciprofloksacin 10–15 mg/kg t.t. ili doksiciklin u adultnim dozama (> 8 god. i sa > 45 kg) ili 2,2 mg/kg t.t. (> 8 god. i < 45 kg)</p>	

Dijagnoza	Najverovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija i/ili komentar
Pestis (kuga) A20	<i>Yersinia pestis</i>	<p>Antibiotska terapija se primenjuje sve vreme i najmanje 3–4 dana nakon pada povišene temperature.</p> <p>Streptomycin 2 × 15 mg/kg/dozi (do 1 g) 7–10 dana i.m. ili doksiciklin 2 × 200 mg prvi dan, 2 × 100 mg 7–10 dana ili tetraciklin 2 g inicijalno, potom 4 × 500 mg 7–10 dana ili hloramfenikol 25–30 mg/kg inicijalno, potom 50–60 mg/kg dnevno u četiri doze, 7–10 dana</p> <p>Prevenција:</p> <p>Privremena, kod izloženih riziku, sprovodi se hemoprofilaksom doksiciklinom 2 × 100 mg 7 dana ili levofloxacinom 500 mg 7 dana.</p>	

Preporuke za hiruršku profilaksu

Tip procedure/region	Preporučeni lekovi	Alternativa
Koronarni by-pass	Cefazolin 2-3g i.v., cefuroksim 1,5g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Pace-maker	Cefazolin 2-3g i.v., cefuroksim 1,5g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Ventrikularni implant	Cefazolin 2-3g i.v., cefuroksim 1,5g	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Nekardiološke procedure (resekcija pluća, torakotomija)	Cefazolin 2,3g i.v., ampicilin/sulbaktam 3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Video-asistirana torakoskopija	Cefazolin 2,3g i.v., ampicilin/sulbaktam 3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Sa ulaskom u lumen GIT (barijatrijska hirurgija, pankreatikoduodenektomija)	Cefazolin 2,3g i.v., ampicilin/sulbaktam 3g i.v.	Klindamicin 900mg ili vankomicin 15mg/kg + aminoglikozid ili hinolon
Bez ulaska u lumen GIT (antirefluksne intervencije, vagotomija) kod bolesnika za visokim rizikom	Cefazolin 2,3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v. + aminoglikozid ili hinolon
Laparotomija	Cefazolin 2,3g i.v., ampicilin/sulbaktam 3g i.v., ceftriakson 2g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v. ili metronidazol 500mg i.v. + aminoglikozid ili hinolon
Elektivna laparoskopija niskog rizika	/	/
Elektivna laparoskopija visokog rizika	Cefazolin 2,3g i.v., ampicilin/sulbaktam 3g i.v., ceftriakson 2g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v. + aminoglikozid ili hinolon ili metronidazol 500mg i.v.+ aminoglikozid ili hinolon
Nekomplikovana apendektomija	Cefazolin 2-3g i.v. + metronidazol 500mg i.v.	Klindamicin 900mg i.v. + aminoglikozid ili metronidazol 500mg i.v.+ aminoglikozid ili hinolon
Bez okluzije	Cefazolin 2-3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v. + aminoglikozid ili hinolon
Sa okluzijom	Cefazolin 2-3g i.v. + metronidazol 500mg i.v.	Metronidazol 500mg i.v. + aminoglikozid ili hinolon
Operacija hernije	Cefazolin 2-3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Kolorektalna	Cefazolin 2-3g i.v. + metronidazol 1g p.o. ili ampicilin/sulbaktam 3g i.v. ili ceftriakson 2g i.v. + metronidazol 1g p.o., ili ertapenem 1g i.v.	Klindamicin 900mg i.v. + aminoglikozid ili metronidazol 1g p.o.+ aminoglikozid ili hinolon
„Čista”	/	/
„Čista” sa postavljenjem proteze (isključuje se timpanostomija)	Cefazolin 2-3g i.v., cefuroksim 1,5g i.v.	Klindamicin 900mg i.v.
Čista/kontaminirana hirurgija carcinoma	Cefazolin 2-3g i.v. ili cefuroksim 1,5g i.v. + metronidazol 500mg i.v. ili ampicilin/sulbaktam 3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v.
Druge čiste/kontaminirane procedure sa izuzetkom tonzilektomije i funk. endoskopske procedure na sinusima	Cefazolin 2-3g i.v. ili cefuroksim 1,5g i.v. + metronidazol 500mg i.v. ili ampicilin/sulbaktam 3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v.
Elektivna kraniotomija i procedure „shunt-a”	Cefazolin 2-3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Implantacija intratekalnih pumpi	Cefazolin 2-3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.

Carski rez	Cefazolin 2-3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Histerektomija (vaginalna ili abdominalna)	Cefazolin 2-3g i.v. ampicilin/sulbaktam 3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v. ili vankomicin 15mg/kg i.v. + aminoglikozid ili hinolon ili metronidazol 500mg i.v. + aminoglikozid ili hinolon
Oftalmološka	Neomicin, 1 kap na 5-15min, ukupno 5 kapi lokalno + cefazolin 100mg subkonjunktivna ili intrakomorno cefazolin 1-2,5mg ili cefuroksim 1 mg na kraju procedure (opciono)	/
„Čista” operacija šake, kolena ili stopala bez implanta ili stranih materijala	/	/
Spinalna procedura sa ili bez instrumentacije	Cefazolin 2-3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Fraktura kuka	Cefazolin 2-3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Implantacija fiksatora	Cefazolin 2-3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Zamena zgloba	Cefazolin 2-3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Donje partije sa visokim rizikom za infekciju (uključujući i transrektalnu biopsiju prostate)	Hinoloni, trimetoprim-sulfometoksazol, cefazolin 2-3g i.v.	Aminoglikozid ± klindamicin 900mg i.v.
„Čista” bez ulaska u urinarni trakt	Cefazolin 2,3g i.v. (uz dodatak 1 doze aminoglikozida kod postavljanja proteza npr. penilne proteze)	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Sa implantacijom proteza	Cefazolin 2,3 g i.v. ± aminoglikozid ili Ampicilin/sulbaktam 3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v. ± aminoglikozid
„Čista” sa ulaskom u urinarni trakt	Cefazolin 2-3g i.v. (uz dodatak 1 doze aminoglikozida kod postavljanja proteza npr. penilne proteze)	Hinolon, aminoglikozid ± metronidazol 500mg i.v. ili klindamicin 900mg i.v.
„Čista” – kontaminirana	Cefazolin 2-3g i.v. + metronidazol 500mg i.v.	Hinolon, aminoglikozid + metronidazol 500mg i.v. ili klindamicin 900mg i.v.
Vaskularna	Cefazolin 2-3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Transplantacija srca	Cefazolin 2-3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Transplantacija pluća i srca i pluća	Cefazolin 2-3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.
Transplantacija jetre	Piperacilin/tazobaktam 3,375 i.v., cefotaksim 1g i.v.+ ampicilin 2g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v. + aminoglikozid ili hinolon
Transplantacija pankreasa i pankreasa i bubrega	Cefazolin 2-3g i.v., flukonazol 400mg i.v. (visok rizik za gljivičnu infekciju npr. enterična drenaža pankreasa) ili samo cefazolin 2-3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v. + aminoglikozid ili hinolon
Čista sa rizikom ili čista-kontaminirana	Cefazolin 2-3g i.v., ampicilin/sulbaktam 3g i.v.	Klindamicin 900mg i.v., vankomicin 15mg/kg i.v.

Literatura:

1. WHO. Global action plan (GAP) on antimicrobial resistance. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>
2. European Commission. EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health (2017/C 212/01). https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_guidelines_prudent_use_en.pdf
3. Benichou C. Pharmacovigilance: a crucial activity. Consensus meetings on adverse drug reactions: the need for standardization and harmonization. In: Benichou C (ed). Adverse drug reactions: a practical guide to diagnosis and management. John Wiley and sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore 1994: xiii-viii
4. BNF 2016. British National Formulary (Number 71, March–September 2016). BMJ Group and Pharmaceutical Press, London 2016
5. Cohen N, Mihiu CN, Seo SK, et al. Hematologic safety profile of linezolid in the early periengraftment period after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1337–41
6. Condeelis JS, Sheehan MG. Allergy to penicillin and other antibiotics. In: Reese RE, Betts RF (eds). A practical approach to infectious diseases (4th edition). Little, Brown, Boston 1996
7. Dawson MA, Davis A, Elliott P, et al. Linezolid-induced dyserythropoiesis: chloramphenicol toxicity revisited. *Intern Med J* 2005; 35: 626–8
8. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT, Black D, Freedman DO, Kim K, Schwartz BS. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2016, 46th edition. Antimicrobial Therapy, Inc., Sperryville, VA 22740-0276 USA 2016
9. Grbović L, Radenković M. Neželjena i toksična dejstva antibiotika. U: Prostran M, Kažić T (urednici). Antibiotici 2001. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 2001: 105–27
10. Harris AM, Hicks LA, Quassem A, for the High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016; doi: 10.7326/M15-1840
11. Pelemis M, Stevanovic G, Lavadinovic L, Matic S, Milosevic I, Korac M, Pelemis S, Nedeljkovic M, Prostran M. A rare case of *Candida parapsilosis* endocarditis in a young healthy woman – case report. *J Cardiothorax Surg*, (2013), vol. 8
12. Zec S, Despotovic A, Spurnic-Radovanovic A, Milosevic I, Jovanovic M, Pelemis M, Stevanovic G (2016) Antimicrobial resistance in patients with urinary tract infections and the impact on empiric therapy in Serbia. *J Infect Dev Ctries* 10:1065–1072.
13. Popovic N, Stefanovic-Budimkic M, Mitrovic N, Urosevic A, Milosevic B, Pelemis M, et al. The frequency of poststroke infections and their impact on early stroke outcome. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2013;22:424–429
14. Cizman M, Beovic B, Krcmery V, Barsic B, Tamm E, Ludwig E, Pelemis M, Karovski K, Grzesiowski P, Gardovska D, Volokha A, Keuleyan E, Stratchounski L, Dumitru C, Titov LP, Usonis V, Dvorák P. Antibiotic policies in Central Eastern Europe. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24(3):199–204
15. Hirano R, Sakamoto Y, Tachibana N, et al. Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 795–9
16. Kula B, Djordjevic G, Robinson JL. A Systemic review: can one prescribe carbapenems to patients with IgE-mediated allergy to penicillins or cephalosporins? *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1113–22
17. Lam RF, Lai JSM, Ng JSK, et al. Topical chloramphenicol for eye infections. *HKMJ* 2002; 8; 44–7
18. Lessa FC, MuY, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015; 372: 825–34
19. Meissner HC, Townsend T, Wenman W, et al. Hematologic effects of linezolid in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S186–92
20. Milovanović D. Nova iskustva sa neželjenim dejstvima antibiotika. U: Janković S (urednik). Nova iskustva sa neželjenim dejstvima lekova. Interprint, Kragujevac 2002: 165–74
21. Neuman G, Broodhan S, Wurman I, et al. Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1594–1604
22. Prostran MŠ, et al. Neželjena dejstva lekova kod dece. *Srps Arh Celok Lek* 1995; 123 (Suppl 1): 34–8
23. Prostran MŠ. Neželjene interakcije: kardiovaskularni lekovi. *Kardiologija* 1998; 19: 17–27
24. Prostran MŠ, et al. Principles of the rational pharmacotherapy of gastrointestinal disease in elderly. *Arch Gastroenterohepatol* 1998; 17: 82–90
25. Prostran MŠ. Interakcije i neželjena dejstva: kardiovaskularni lekovi. U: Nedeljković SM, Kanjuh VI, Vukotić MR (urednici). *Kardiologija* (3. izdanje). D.P. za izdavačko trgovinsku delatnost i stručno usavršavanje sa p.o., Beograd 2000: 1868–77
26. Prostran M i saradnici. Antibiotici 2001. Prostran M, Kažić T (urednici). Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 2001: 1–548
27. Prostran M, et al. Antibiotici: principi racionalne primene. U: Prostran M, Kažić T (urednici). Antibiotici 2001. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 2001: 1–49
28. Prostran MŠ, et al. Cefalosporini četvrte generacije. U: Prostran M, Kažić T (urednici). Antibiotici 2001. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 2001: 505–16
29. Prostran MŠ. Neželjena dejstva i interakcije. U: Kažić T, Ostojić M (urednici). *Klinička kardiovaskularna farmakologija* (4. izdanje). Integra, Beograd 2004: 125–47

30. Prostran MŠ. Inotropni lekovi. U: Kažić T, Ostojić M (urednici). Klinička kardiovaskularna farmakologija (4. izdanje). Integra, Beograd 2004: 471–508
31. Pelemis M. Antimikrobna terapija gram-negativnih infekcija. U: M. Prostran, T. Kazic, Antibiotici racionalna primena, Akadamija, Beograd 1997:86–127
32. Pelemis M. Antibiotici u otorinolaringologiji. U: V. Djukic, Lj. Janosevic. Otorinolaringologija sa maksilofacijalnom hirurgijom, Udzbemik za studente medicine, Zavod za udzbenike, Beograd, 2014:352–359
33. Pelemis M. Principi antimikrobne terapije infektivnih bolesti. U: Infektivne bolesti, Uzbenik za studente medicine, Katedra infektivnih bolesti, CIBID 2013:43–68.
34. Pelemis M. Principi farmakoterapije infekcija centralnog nervnog sistema. U: M. Sasic, Infekcije centralnog nervnog sistema, Zavod za udzbenike i nastavna sredstva, Beograd,2000:711–735
35. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Harmful effects of drugs. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK (eds). Pharmacology (5th edition). Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto 2004: 724–37
36. Reese RE, Betts RF, Gumustop B. Handbook of antibiotics (3rd edition). Lippincott Williams and Wilkins (A Wolters Kluwer Company), Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo 2000: 1–610
37. Sasaki T, Takane H, Ogawa K, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1867–73
38. Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007–2009. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 234–40
39. Shebab N, Patel PR, Srinivasan A, et al. Emergency department visits for antibiotic associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 735–43
40. Shuman M, Demler TL, Trigoboff E, et al. Hematologic impact of antibiotic administration on patients taking clozapine. *Innov Clin Neurosci* 2012; 9: 18–30
41. Vučković S, Samardžić R, Prostran M. Interakcije antibiotika sa alkoholom. *Acta Infectologica Yugoslavica* 2000; 5: 59–65
42. Yuan Z–R, Shi Y. Chloramphenicol induces abnormal differentiation and inhibits apoptosis in activated T cells. *Cancer Res* 2008; 68: 4875–81
43. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(5):103–20.
44. Jankovic S, Pavlovic M, Pelemis M, Dodd T. Izbor i upotreba antibiotika u opstoj praksi. Nacionalni vodici za lekare u primarnoj zdravstvenoj zastiti. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID, Beograd, 2004.
45. Stepanović S, Jovanović M, Lavadinović L, Stošović B, Pelemiš M. Enterococcus durans endocarditis in a patient with transposition of the great vessels. *J. Med. Microbiol.* 2004;53(3):259–261
46. Wagenlehner FM, Schmiemann G, Hoyme U, Fünfstück R, Hummers-Pradier E, et al. National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients]. *Urologe A*. 2011; 50(2): 153–69.
47. Lane DR, Takhar SS. Diagnosis and management of urinary tract infection and pyelonephritis. *Emerg Med Clin North Am*. 2011; 29(3):539–52.
48. Kanj SS, Kanafani ZA. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant Pseudo monas aeruginosa. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(3):250–9.
49. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(5):625–63. UpToDate 2016.
50. Tiemstra JD, Chico PD, Pela E. Genitourinary infections after a routine pelvic exam. *J Am Board Fam Med*. 2011; 24(3):296–303.
51. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Ter Riet G. Toward a simple diagnostic index for acute uncomplicated urinary tract infections. *Ann Fam Med*. 2013; 11(5):442–51.
52. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(4):319–26.
53. Jovanovic M, Milosevic B, Tomic T, Stevanovic G, Mijoljevic V, Indjic N, Velebit B, Zervos M. Molecular Typing, Pathogenicity Factor Genes and Antimicrobial Susceptibility of Vancomycin Resistant Enterococci in Belgrade, Serbia. *ACTA MICROBIOLOGICA ET IMMUNOLOGICA HUNGARICA*, 2015; 62(2):147–160
54. McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(6):480–8.
55. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(9):1862–77.
56. Cunha BA. Prophylaxis for recurrent urinary tract infections: nitrofurantoin, not trimethoprim-sulfamethoxazole or cranberry juice. *Arch Intern Med*. 2012;172(1):82.
57. Cunha BA, Schoch PE, Hage JR. Nitrofurantoin: preferred empiric therapy for community-acquired lower urinary tract infections. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(12):1243–4;
58. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2015.

59. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin JM, Mertes PM; Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar); Société de réanimation de langue française(SRLF), Laterre PF, Misset B; Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), Bru JP, Gauzit R, Sotto A; Association française de chirurgie(AFC), Brigand C, Hamy A; Société française de chirurgie digestive (SFCD), Tuech J. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2015 Apr;34(2):117–30.
60. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. 2014
61. Bauer M.P., Kuijper E.J. and van Dissel J.T. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1067–1079.
62. Surawicz Ch. et all. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:478–498.
63. Huffman JL, Schenker S. Acute acalculous cholecystitis – a review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009.
64. Lee SW, Yang SS, Chang CS, Yeh HJ. Impact of the Tokyo guidelines on the management of patients with acute calculous cholecystitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009
65. Van Dijk AH, De Reuver PR, Tasma TN, Van Dieren S, Hugh TJ, Boermeester MA. Systematic review of antibiotic treatment for acute calculous cholecystitis. *Br J Surg.* 2016
66. Greenlee JE. Acute Bacterial Meningitis. In: Merck Manual, Professional version, poslednja revizija, novembar 2015. <http://www.merckmanuals.com/professional/neurologic-disorders/meningitis/acute-bacterial-meningitis>
67. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis.* (2004) 39 (9): 1267–1284
68. Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Giamarellou H Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents.* 2013 Jun;41(6):499–508.
69. Centers for Disease Control and Prevention. Pediatric Treatment Recommendations. 2017. Retrieved from <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/for-hcp/outpatient-hcp/pediatric-treatment-rec.html>.
70. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment. NICE guideline (CG149). 2012.
71. Bozic B, Bajcetic M. Use of antibiotics in pediatric primary care settings in Serbia. *Arch Dis Child.* 2015;100(10):966–969.
72. Mijac VD, Opavski NZ, Markovic M, Gajic IV, Vasiljevic ZV, Sipetic T, Bajcetic M. Trends in macrolide resistance of respiratory tract pathogens in the pediatric population in Serbia from 2004 to 2009. *Epidemiol Infect.* 2015;143(3):648–652.
73. Antibiotic Dosing for Children: Draft expert Recommendations for the 2017 Essential Medicines List for Children (EMLc). 2017. Retrieved from http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/s6_ab_paed_dosing_rev.pdf.
74. Habib G, Hoen B, Tornos P et al. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009;30:2369–2413.
75. National Institute for Health and Clinical Excellence. Respiratory tract infections (self-limiting): prescribing antibiotics. NICE guideline (CG69). 2008.
76. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics.* 2013 Dec;132(6):1146–54.
77. Zeng L, Zhang L, Hu Z, Ehle EA, Chen Y, Liu L et al. Systematic review of evidence-based guidelines on medication therapy, for upper respiratory tract infection in children with AGREE instrument. *PloS One.* 2014 Feb;9(2):e87711.
78. Grant GB, Campbell H, Dowell SF, Graham SM, Klugman KP, Mulholland EK, et al. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:185–196.
79. Wald WE, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics.* 2013 Jul;132(1):e262–80.
80. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. NICE guideline (NG9). 2015.
81. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management; Roberts KB. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595–610.
82. Stein R, Dogan HS, Hoebek P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, European Association of Urology, European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015 Mar;67(3):546–558.
83. National Institute for Health and Clinical Excellence. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management. NICE guideline (CG102). 2010.