

Jovana Brkić^{1*}, Ljiljana Tasić^{1,2}, Ivana Jokić³

¹ Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Centar zaraznoj farmaceutskoj i biohemiji, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija,

² Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija,

³ Kliničko-bolnički centar „Bežanijska kosa”, 11090 Beograd, Srbija

*Arsenija Čarnojevića 207/23, 11070 Novi Beograd, Srbija, jovanab@pharmacy.bg.ac.rs

Napomena: Rad predstavlja deo specijalističkog rada pod nazivom „Bezbednost pacijenata i upotreba antibiotika na tercijarnom nivou zdravstvene zaštite”, odbranjenog na Katedri za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo Univerziteta u Beogradu-Farmaceutskog fakulteta 2014. godine.

Kratak sadržaj

Između 25% i 50 % hospitalizovanih pacijenata prima antibiotike. Neke studije procenjuju da je 25-68% antibiotika u bolnicama propisano neadekvatno. Cilj ovog rada je bio da se analizira upotreba antibiotika u Kliničko-bolničkom centru „Bežanijska kosa”. Za period od 2008. do 2012. godine podaci o upotrebi antibiotika na godišnjem nivou su dobijeni iz baze podataka bolničke apoteke i izraženi kao DDD/100 postelja/dan. U toku petogodišnjeg perioda praćenja, ukupna upotreba antibiotika se kretala od 62,3 do 65,6 DDD/100 postelja/dan. Najčešće propisivani antibiotici su bili cefalosporini, a zatim fluorohinoloni, penicilini i aminoglikozidi. Ceftriakson je bio najčešće propisivani antibiotik. Ovi rezultati ističu potrebu za sprovođenjem efikasnih mera kako bi se smanjila široko rasprostranjena neadekvatna upotreba antibiotika u stacionarnim zdravstvenim ustanovama.

Ključne reči: antibiotik, upotreba, bolnica

Uvod

Antibiotici su najviše doprineli unapređenju zdravlja ljudi i životinja, u odnosu na sve ostale terapijske grupe lekova (1). Međutim, antibiotici se od momenta uvođenja u humanu i veterinarsku zdravstvenu zaštitu, četrdesetih i pedesetih godina prošlog veka, prekomerno upotrebljavaju (2). Neadekvatna i prekomerna upotreba antibiotika je opšte prisutna na svim nivoima zdravstvenog sistema (3). Procenjuje se da je čak 25-68% antibiotika u bolnicama propisano neadekvatno (4). Uobičajni primeri neadekvatne upotrebe antibiotika su: propisivanje antibiotika kada nisu indikovani, odlaganje primene antibiotika kod kritičnih pacijenata, primena antibiotika suviše uskog ili previše širokog spektra, primena suviše niskih ili previsokih doza u odnosu na doze koje su indikovane za datog pacijenta, prekratko ili predugo trajanje terapije i propust da se terapija razmotri kada se dobiju rezultati mikrobiološke kulture (5).

Rezistencija na antibiotike je veliki globalni problem javnog zdravlja, jer povećava morbiditet i mortalitet, povećava ozbiljnost i širenje bolesti, produžava bolničko lečenje, dovodi do primene alternativnih lekova sa manje poznatim bezbednosnim profilom ili antibiotika sa više neželjenih dejstava i povećava troškove lečenja (6,7). Racionalno propisivanje antibiotika može sprečiti pojavu rezistencije i smanjiti učestalost dijareja prouzrokaovanih *Clostridium difficile* (4). Pored toga, mnogobrojni dokazi pokazuju da je lečenje bakterijskih infekcija antibioticima na koje je patogen rezistentan povezano sa povećanim morbiditetom, mortalitetom i troškovima (1,8). Ovaj problem je napredovao od inicijalne monorezistencije do multirezistencije. U nekim slučajevima rezistencija se proširila na čak 10 antibiotika (9). Rezistentni organizmi su široko rasprostranjeni u bolnicama, a sve više i u vanbolničkim uslovima (10). Bolnice, a posebno jedinice intenzivne nege su pogodno tlo za razvoj i širenje bakterija rezistentnih na antibiotike (11). Rezistentni patogeni postaju preovladavajući uzrok bolničkih infekcija, a pogotovo kod pacijenata smeštenih u jedinicama intenzivne nege (7).

Problem rezistencije znatno pogoršava činjenica da su u poslednjih nekoliko godina vodeće farmaceutske kompanije znatno smanjile istraživanja u oblasti antibiotika, jer smatraju da ova terapijska oblast nije više tako profitabilna (1,10). Razlozi za ovo su mnogobrojni: veličina tržišta je ostala nepromenjena, broj generika je sve veći, i zbog pritiska da se smanji prekomerna upotreba primenom politika i mera za smanjenje propisivanja. Stoga je racionalna upotreba antibiotika neophodna da bi se sačuvali ovi ograničeni resursi (1).

Upotreba antibiotika u bolničkim i vanbolničkim uslovima varira između država. Razlozi ovih varijacija su: različite politike upotrebe antibiotika, edukacija propisivača, očekivanja pacijenata, različite prevalencije rezistencije i razlike u merenju upotrebe antibiotika (12). Procenjuje se da između 25% i 50 % hospitalizovanih pacijenata prima

antibiotike, i da oni čine oko 30% izdataka bolnica na lekove (13). Antibiotici su najčešći među svim lekovima koji se primenjuju za lečenje hospitalizovanih bolesnika u Srbiji (15-30% svih propisanih lekova) (14).

Upravljanje antibioticima je višedimenzionalni i multidisciplinarni pristup koji uključuje politike, smernice, nadzor, izveštaje, edukaciju i odite od strane svih aktera, kako kliničara tako i menadžera (4,5). Upravljanje antibioticima obuhvata različite intervencije čiji je cilj smanjenje neadekvatne upotrebe antibiotika i optimizovanje izbora antibiotika, doze, puta primene i dužine terapije da bi se obezbedila optimalna nega za pacijenta uz istovremeno nastojanje da se smanji pojava i širenje rezistencije na antibiotike, i drugi neželjeni efekti kao što su infekcije *Clostridium difficile* ili toksičnost (5,15). Racionalna primena antibiotika je ključna za unapređenje nege pacijenata i poboljšanje zdravstvenih ishoda (16).

Idealna strategija za upravljanje antibioticima u bolničkim uslovima do danas nije poznata (17). Različite strategije su razvijene u cilju racionalnog i troškovno efektivnog propisivanja u bolnicama: neke su restriktivne (automatsko stopiranje naloga, ograničena lista antibiotika, obavezno odobravanje od strane specijaliste za infektivne bolesti), neke se fokusiraju na edukaciju (diskusije jedan-na-jedan, konferencije, distribucija stručnog štampanog materijala, oditi sa povratnom spregom), a neke na alate koji će pomoći lekarima u donošenju odluka (smernice, kompjuterski programi) (18).

Cilj ovog istraživanja je bio da se analizira upotreba antibiotika, kao i mere za racionalizaciju upotrebe u bolničkim uslovima kroz studiju jednog slučaja - Kliničko-bolničkog centra „Bežanijska kosa” (KBC BK) u periodu od 2008. do 2012. godine.

Materijal i metode

Sprovedena je retrospektivna studija koja obuhvata period od 2008. do 2012. godine. Podaci o upotrebi svih antibakterijskih lekova za sistemska primenu bez obzira na indikaciju za koju su primenjeni (profilaksa ili terapija) koji su izdati iz bolničke apoteke pacijentima na odeljenje dobijeni su iz baze podataka bolničke apoteke KBC BK. Ovi podaci su obrađeni prema ATC/DDD metodologiji i prikazani kao DDD/100 postelja/dan. ATC/DDD sistem je standardna metoda za merenje potrošnje lekova i omogućava istraživanje i poređenje potrošnje među zemljama, regionima i zdravstvenim ustanovama (19, 20). U ATC (anatomska-terapijsko-hemijskoj klasifikaciji) lekovi su podeljeni u različite grupe prema organu ili sistemu organa na koji deluju, farmakološkim, terapijskim i hemijskim osobinama. Kako ATC sistem razvrstava lekove na 5 nivoa, analiza potrošnje lekova se može primeniti na 5 različitih nivoa (21); u našoj studiji primenjen je treći i četvrti nivo. Definisana dnevna doza (DDD) je statistička merna jedinica, nezavisna od veličine pakovanja, doze, zaštićenog imena leka, proizvođača, cene, a predstavlja prosečnu utvrđenu dnevnu dozu, za najčešću indikaciju INN leka. Samo jedna DDD se dodeljuje po ATC kodu i načinu

primene. DDD je jedinica za merenje i ne odgovara nužno preporučenoj ili propisanoj dnevnoj dozi (PDD). Podaci o upotrebi lekova prikazani kao DDD daju samo grubu procenu potrošnje, a ne pravu sliku upotrebe. Podaci o upotrebi lekova uobičajeno se iskazuju kao broj DDD/1000 stanovnika/dan, a podaci o upotrebi lekova u stacionarnim ustanovama kao DDD/100 postelja/dan (20). Analiza podataka je obavljena uz pomoć softvera *ABC Calc 3.1*. Kako ova verzija softvera koristi *ATC/DDD Index 2006*, izvršena je provera da li je došlo do promene u DDD u odnosu na *ATC/DDD Index 2014* i utvrđeno je da nije. Podaci o broju postelja i broju dana bolničkog lečenja su dobijeni iz baze podataka KBC BK, a indeks okupiranosti je računat prema sledećoj formuli:

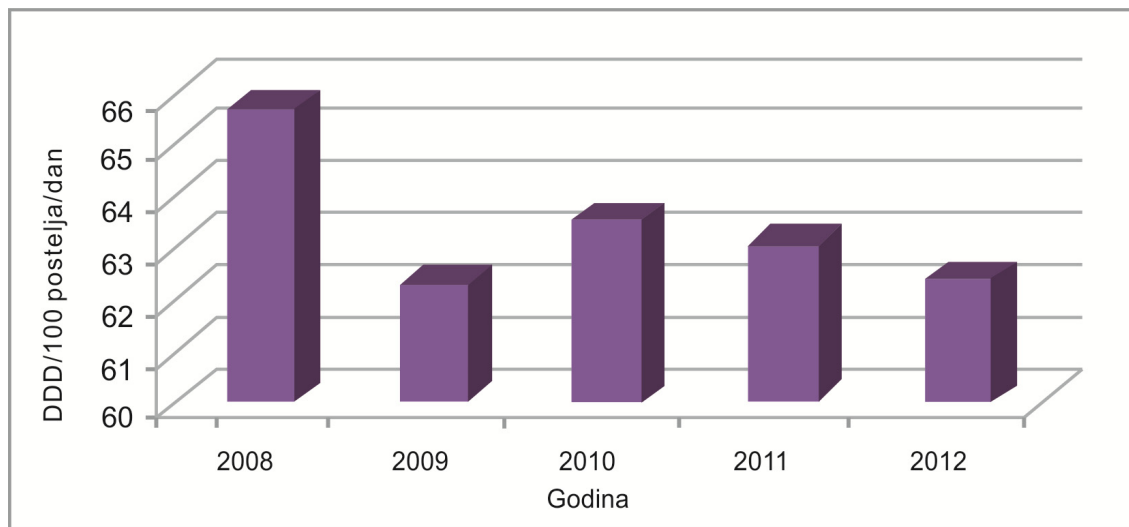
$$\text{Indeks okupiranosti} = \frac{\text{ukupan broj dana bolničkog lečenja} \times 100}{\text{broj dana u godini} \times \text{broj postelja u bolnici}}$$

$$\text{DDD}/100 \text{ postelja}/\text{dan} = \frac{\text{potrošnja antibiotika u gramima} \times 100}{\text{DDD} \times \text{broj dana} \times \text{broj postelja} \times \text{indeks okupiranosti}}$$

Deskriptivna statistika je obavljena u Microsoft Excel-u.

Rezultati i diskusija

Upotreba antibakterijskih lekova (sveukupno) za sistemsku primenu kretala se od 62,3 do 65,6 DDD/100 postelja/ dan. Upotreba je bila najveća u 2008. godini, a zatim narednih godina beleži blagi pad (Slika 1).



Slika 1. Upotreba antibiotika (sveukupno) u Kliničko-bolničkom centru „Bežanijska kosa”, 2008-2012. godina

Figure 1. Overall antibiotic use in the Medical Center „Bežanijska Kosa”, 2008-2012.

U KBC BK u upotrebi je bilo 50 različitih antibiotika. Od antibakterijskih lekova najviše su primenjivani cefalosporini, a među njima cefalosporini treće generacije. Veliki udeo u upotrebi imali su fluorohinoloni, penicilini i aminoglikozidni antibakterijski lekovi (Tabela I). Potrošnja najčešće korišćenih antibiotika (cefalosporina treće generacije, aminoglikozidnih antibakterijskih lekova i fluorohinolona) nije smanjena u ovom periodu. Od antibakterijskih lekova za sistemsku primenu najčešće je korišćen ceftriakson, a zatim ciprofloksacin koji se velikom većinom primenjivao oralno. Upotreba ciprofloksacina oralnim putem je znatno smanjena u 2012. godini ali se iste godine počeo primenjivati levofloksacin, tako da je upotreba hinolonskih antibakterijskih lekova ostala nepromenjena.

Tabela I Upotreba antibiotika (treći i četvrti nivo ATC klasifikacije) u Kliničko-bolničkom centru „Bežanijska kosa”, 2008-2012.

Table I Antibiotic use in the Medical Center „Bežanijska kosa” 2008-2012 (the third and fourth level of ATC classification)

		DDD/100postelja/dan (udeo u ukupnoj potrošnji u %)				
ATC	Naziv grupe	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
J01A	Tetraciklini	1,5 (2,3)	1,2 (1,9)	1,0 (1,6)	1,2 (1,9)	1,0 (1,6)
J01B	Amfenikoli	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
J01C	Beta-laktam antibakterijski lekovi, penicilini	10,5 (16,0)	9,4 (15,1)	8,4 (13,2)	8,7 (13,8)	6,0 (9,6)
J01CA	Penicilini širokog spektra	4,7 (7,2)	4,0 (6,4)	3,9 (6,1)	4,1 (6,5)	2,1 (3,4)
J01CE	Penicilini osetljivi na beta-laktamazu	1,8 (2,7)	2,2 (3,5)	1,5 (2,4)	1,3 (2,1)	0,9 (1,4)
J01CR	Kombinacije penicilina, uključujući kombinacije sa inhibitorima beta-laktamaze	3,7 (5,6)	3,3 (5,3)	3,0 (4,7)	3,3 (5,2)	3,0 (4,8)
J01D	Ostali beta-laktam antibakterijski lekovi	22,2 (33,8)	23,3 (37,4)	24,2 (38,1)	24,5 (38,8)	24,7 (39,6)
J01DB, J01DC, J01DD i J01DE	Cefalosporini	19,8 (30,2)	19,9 (31,9)	20,2 (31,8)	20,8 (33,0)	21,5 (34,5)

		DDD/100postelja/dan (udeo u ukupnoj potrošnji u %)				
ATC	Naziv grupe	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
J01DB	Cefalosporini, I generacija	5,1 (7,8)	4,3 (6,9)	3,7 (5,8)	5,1 (8,1)	4,8 (7,7)
J01DC	Cefalosporini, II generacija	3,2 (4,9)	3,3 (5,3)	3,2 (5,0)	5,4 (8,6)	4,0 (6,4)
J01DD	Cefalosporini, III generacija	11,0 (16,8)	11,7 (18,8)	12,8 (20,2)	10,0 (15,8)	12,7 (20,4)
J01DE	Cefalosporini, IV generacija	0,5 (0,8)	0,6 (1,0)	0,6 (0,9)	0,2 (0,3)	0,0 (0,0)
J01DH	Karbapenemi	2,4 (3,7)	3,4 (5,5)	3,9 (6,1)	3,7 (5,9)	3,3 (5,3)
J01E	Sulfonamidi i trimetoprim	2,4 (3,7)	2,8 (4,5)	2,5 (3,9)	0,3 (0,5)	0,2 (0,3)
J01EE	Kombinacije sulfonamida sa trimetoprimom, uključujući derivate	2,4 (3,7)	2,8 (4,5)	2,5 (3,9)	0,3 (0,5)	0,2 (0,3)
J01F	Makrolidi, linkozamidi i streptogramini	5,6 (8,5)	3,5 (5,6)	3,6 (5,7)	3,6 (5,7)	3,6 (5,8)
J01FA	Makrolidi	5,6 (8,5)	3,3 (5,3)	3,5 (5,5)	3,6 (5,7)	3,5 (5,6)
J01FF	Linkozamidi	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)
J01G	Aminoglikozidni antibakterijski lekovi	7,2 (11,0)	7,1 (11,4)	7,8 (12,3)	8,3 (13,2)	7,8 (12,5)
J01GA	Streptomicini	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)	0,0 (0,0)	0,2 (0,3)	0,2 (0,3)
J01GB	Ostali aminoglikozidi	7,0 (10,7)	7,1 (11,4)	7,8 (12,3)	8,2 (13,0)	7,6 (12,2)
J01M	Hinolonski antibakterijski lekovi	11,1 (16,9)	9,3 (14,9)	9,3 (14,6)	9,2 (14,6)	10,4 (16,7)
J01MA	Fluorohinoloni	11,1 (16,9)	9,3 (14,9)	9,3 (14,6)	9,2 (14,6)	10,4 (16,7)
J01X	Ostali antibakterijski lekovi	5,2 (7,9)	5,7 (9,1)	6,6 (10,4)	7,0 (11,1)	8,4 (13,5)
J01XA	Glikopeptidni antibakterijski lekovi	0,9 (1,4)	1,1 (1,8)	1,7 (2,7)	1,7 (2,7)	2,0 (3,2)
J01XD	Derivati imidazola	4,3 (6,6)	4,5 (7,2)	4,9 (7,7)	5,2 (8,2)	6,3 (10,1)

U KBC „Bežanijska kosa” se od 2010. godine sprovodi restriktivna politika upotrebe antibiotika koja se odnosi na rezervne antibiotike koji se nalaze na Listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja. Antibiotici se izdaju iz bolničke apoteke prema ordinacijama/propisivanju sa odeljenja, a u količinama za tri dana, pri čemu ordinirajući lekar treba da priloži popunjen obrazac za izdavanje („nalog za trebovanje”) rezervnih antibiotika. Evaluacija terapije se radi na tri dana. Ukoliko antibiotici nisu uvedeni u terapiju na osnovu antibiograma, moguće je njihovo izdavanje za prva tri dana bez mikrobiološke potvrde (antibiogram), ali je neophodno da se pri sledećem nalogu za izdavanje („trebovanju”) priloži mikrobiološka potvrda ili da lekar obrazloži (pismeno) zašto je neophodan nastavak terapije iako ne postoji mikrobiološka potvrda njene opravdanosti (klinička slika pacijenta i sl.). Obrazac svojim pečatom i potpisom overavaju ordinirajući lekar, načelnik odeljenja, direktor klinike i direktor ustanove. U Tabeli II je dat prikaz upotrebe rezervnih antibiotika u KBC BK za period od 2008. do 2012. godine. Podaci su generisani na nivou cele KBC BK te nismo bili u mogućnosti da pratimo i razmatramo učinke ovih mera u odnosu na terapijske protokole i usklađenost propisivanja („trebovanja”) pojedinih odeljenja (hirurgija, interno, plućno, hemato-okološko itd). Uvedene mere restriktivne politike primene rezervnih antibiotika su dale određene rezultate u smanjenju upotrebe piperacilina i inhibitor enzima, i teikoplanina (samo u 2011. godini), međutim istovremeno se povećala potrošnja nekih drugih rezervnih antibiotika (npr. tigeciklina i vankomicina). Ukupna potrošnja rezervnih antibiotika je u toku 2010, 2011. i 2012. godine znatno veća nego u 2008. i 2009. godini i ne pokazuje jasniju tendenciju opadanja od momenta uvođenja restriktivne politike.

Tabela II Upotreba rezervnih antibiotika, u Kliničko-bolničkom centru „Bežanijska kosa”, 2008-2012.

Table II Reserve Antibiotic use in the Medical Center „Bežanijska Kosa”, 2008-2012.

			DDD/100postelja/dan				
ATC kod	Naziv	*put primene	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
J01AA12	Tigeciklin	p	-	0,060	0,155	0,189	0,268
J01CR05	Piperacilin i inhibitor enzima	p	0,366	0,351	0,340	0,227	0,243
J01DH02	Meropenem	p	0,940	1,319	1,341	1,921	1,294
J01DH03	Ertapenem	p	0,304	0,600	0,767	0,397	0,302
J01DH51	Imipenem i inhibitor enzima	p	1,159	1,514	1,813	1,374	1,690
J01XA01	Vankomicin	p	0,821	1,054	1,597	1,717	1,952
J01XA02	Teikoplanin	p	0,047	0,085	0,063	0,028	0,047
J01XX08	Linezolid	o	-	-	-	0,009	0,019
J01XX08	Linezolid	p	-	-	-	-	0,016

* p-parenteralno; o-oralno

Ukupna upotreba i upotreba različitih klasa antibakterijskih lekova u bolnicama u Evropi značajno varira (14, 22). Prema istraživanju o upotrebi antibakterijskih lekova za sistemsku primenu (ATC grupa J01) koje je obuhvatilo 139 bolnica iz 30 evropskih zemalja (3 bolnice iz SR Jugoslavije) u 2001. godini, medijana ukupne upotrebe iznosila je 49,6 DDD/100 postelja/dan (IQR = 37,1–4,4, min = 5,0, max = 121,0), a u jugoistočnoj regiji Evrope u koju spada naša zemlja 42,3 (IQR = 30,1–53,6, min = 25,3, max = 76,4) (22). Upotreba antibakterijskih lekova u posmatranom periodu u KBC BK je bila viša od srednjih vrednosti u Evropi i njenoj jugoistočnoj regiji iz 2001. godine.

Prema jedinjoj do sada objavljenoj studiji praćenja upotrebe antibiotika u tercijarnim zdravstvenim ustanovama u Srbiji, koja je sprovedena u Kliničkom centru Niš (KBC N) u periodu 2003–2007. godine upotreba antibiotika je bila visoka, a najčešće propisivani antibiotici su bili cefalosporini, aminoglikozidni antibakterijski

lekovi, penicilini i hinolonski antibakterijski lekovi (14). Jedan od faktora koji utiče na propisivanje antibiotika su obrasci rezistencije (23). Međutim, u studiji sprovedenoj u KBC N pronađena je visoka stopa rezistencije na najčešće korišćene antibiotike aminoglikozidne antibakterijske lekove, cefalosporine i hinolonske antibakterijske lekove (14). Zbog nedostatka podataka o rezistenciji antibiotika koji se primenjuju u KBC BK, a na osnovu prethodno navedenih rezultata, može se samo pretpostaviti da obrasci rezistencije nisu uticali da cefalosporini, hinolonski antibakterijski lekovi i aminoglikozidni antibakterijski lekovi budu najčešće propisivani antibiotici u ovoj bolnici. Na propisivanje antibiotika utiče mnogo determinanti (kulturnih, kontekstualnih i bihevioralnih) i stoga se upotreba antibiotika razlikuje između država, bolnica i lekara. U različitim zemljama ljudi imaju različite (i često izričite) predstave o zdravlju, šta podrazumevaju pod bolešću, uzrocima bolesti, strategijama i metodama lečenja. Ova shvatanja oblikuju očekivanja i ponašanja zdravstvenih radnika i pacijenata (24). Studija upotrebe antibiotika u bolnicama u Švajcarskoj je pokazala koliki je značaj sociokulturoloških faktora na propisivanje, jer se u različitim govornim područjima Švajcarske razlikovala ukupna upotreba antibiotika, kao i među različitim klasama antibiotika (25). Kako ove dve stacionarne zdravstvene ustanove u Srbiji (KBC BK i KBC N) pokazuju veoma sličan obrazac upotrebe antibiotika izgleda da kulturalna (sociokulturalna i socioekonomska) determinanta ima veliki uticaj na propisivačke navike u našoj zemlji. Ovaj obrazac upotrebe antibiotika ukazuje i na potrebu za preduzimanjem kako interventnih mera (kratkoročnih) na nivou zdravstvene ustanove tako i širih i dugoročnijih mera u okviru zdravstvenog sistema baziranih na obimnijim nacionalnim studijama u cilju optimizacije upotrebe antibiotika.

Prekomerna upotreba antibiotika u bolnicama dovodi do nastanka i podstiče širenje rezistencije (26). Iako infekcija prouzrokovana *Clostridium difficile* može nastati kao posledica korišćenja bilo kog antibiotika, najčešće je povezana sa upotrebom klindamicina, cefalosporina i fluorohinolona (27). Rezultati brojnih studija su pokazali uticaj upotrebe fluorohinolona na razvoj rezistencije, uključujući i ukrštenu rezistenciju na druge antibiotike (14, 25). Upotreba antibiotika širokog spektra, a pogotovo cefalosporina treće generacije, povezana je sa nastankom rezistencije. Intenzivna upotreba cefalosporina treće generacije je prouzrokovala pojavu proširenog spektra beta-laktamaza produkujućih gram negativnih bakterija širom sveta (28). Studije koje su proučavale uticaj različitih klasa antibiotika su često identifikovale cefalosporine i fluorohinolone kao faktore rizika za nastanak infekcije prouzrokovane *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* (26). Aminoglikozidni antibakterijski lekovi imaju mali terapijski indeks i potencijalno su toksični, stoga njihova optimalna upotreba zahteva pažljivo razmatranje velikog broja faktora, koji uključuju režim doziranja, dužinu terapije i praćenje koncentracije leka u plazmi (30). Kao faktori rizika za infekciju *Clostridium difficile* navode se i penicilini širokog spektra

- amoksicilin, ampicilin i kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline (31). U KBC BK značajno je smanjena upotreba ampicilina i amoksicilina u posmatranom periodu, što je svakako pozitivno, međutim istovremeno je povećano korišćenje karbapenema.

Napred smo naveli rizike koje nose sa sobom antibiotici koji su najčešće propisivani u KBC BK, a što je evidentno iz rezultata naše studije slučaja (Tabela I i Tabela II), i što nas navodi na zaključak da nije dovoljno samo uvođenje jedne mere, u ovom slučaju restriktivne politike ordinacije/propisivanja antibiotika, već je potrebno sprovesti niz mera da bi se optimizovala upotreba antibiotika.

Ograničenje ove studije je što su podaci o upotrebi antibiotika bili dostupni samo na godišnjem nivou KBC BK i ne postoje podaci o antimikrobnim lekovima koji su izdati pojedinačnim bolničkim odeljenjima. Takođe nam nisu bili dostupni podaci o mikrobiološkoj analizi/antibiogrami, te nije bilo moguće dublje studirati preduzete mere u racionalizaciji upotrebe antibiotika u ovoj bolnici. Metoda istraživanja ovde primenjena, studija slučaja, je slabije snage za izvođenje dokaza (*evidence base*) u odnosu na druge metodologije koje se koriste u farmakoepidemiološkim studijama.

Zaključak

Rezultati studije slučaja ove bolnice ističu potrebu za sprovođenjem efikasnih mera kako bi se optimizovala upotreba antibiotika u stacionarnim zdravstvenim ustanovama u našoj zemlji. Kako promena propisivačkih navika predstavlja težak i veoma kompleksan izazov, neophodne su značajne mere za unapređenje kako na nivou zdravstvenog sistema, tako i na nivou bolnica i primarne zdravstvene zaštite. Potrebno je sprovesti studije u kojima bi se ispitali faktori koji najviše utiču na propisivačke navike, kao i studije intervencija a naročito usmerene na borbu sa rezistencijom, koje bi ciljano prikupile dokaze i dale saznanja o učincima takvih intervencija/mera te procenile uticaje na racionalnu upotrebu antibiotika kod nas.

Zahvalnica

Rad je urađen u okviru projekta podržanog od Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, br. 41012.

Literatura

1. Wise R. The relentless rise of resistance? *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54(2): 306-310.
2. Wise R. An overview of the Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance (SACAR). *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60(suppl 1): i5-i7.
3. Nathwani D. From evidence-based guideline methodology to quality of care standards. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51(5): 1103-1107.
4. Charani E, Cooke J, Holmes A. Antibiotic stewardship programmes—what's missing? *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(11): 2275-2277.
5. Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, Sharland M. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(11): 2441-2443.
6. National Prescribing Centre. Antibiotic resistance and prescribing practice. MeReC Briefing Issue N 21. 2003; [cited 2013 Jul 27]. Available from:
7. http://www.npc.nhs.uk/merec/infect/commonintro/resources/merec_briefing_no21.pdf
8. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G, Betica-Radic L. Antimicrobial utilization and bacterial resistance at three different hospitals. *Eur J Epidemiol.* 2001; 17: 375-83.
9. Jenks P, Johnson A, Kerr K. The British Society for Antimicrobial Chemotherapy resistance surveillance project 1999/2000-2006/7-Preface. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(suppl 2): ii1.
10. Ashiru-Oredope D, Sharland M, Charani E, McNulty C, Cooke J. Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new Antimicrobial Stewardship Programme: Start Smart—Then Focus. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(suppl 1): i51-i63.
11. Finch R, Hunter PA. Antibiotic resistance—action to promote new technologies: report of an EU Intergovernmental Conference held in Birmingham, UK, 12–13 December 2005. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(suppl 1): i3-i22.
12. Struelens MJ. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. *BMJ.* 1998; 317(7159): 652.
13. Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(4): 837-842.
14. Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, Davey P. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52(5): 842-848.
15. Veličković-Radovanović RM, Petrović J, Kocić B, Antić S, Randelović G. Korelacija potrošnje antibiotika i bakterijske rezistencije kao indikator njihove pravilne upotrebe kod hospitalizovanih bolesnika. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66(4): 307-312.
16. Kaki R., Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(6): 1223-1230.

17. Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG, Aldiab MA, Alahmadi YM, Elhajji FWD, Magee FA, McElnay JC. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(12): 2988-2996.
18. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, Brown GV. Electronic antibiotic stewardship—reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(3): 608-616.
19. Von Gunten V, Troillet N, Beney J, Boubaker K, Lüthi JC, Taffe P, Reymond JP. Impact of an interdisciplinary strategy on antibiotic use: a prospective controlled study in three hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55(3): 362-366.
20. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 664–70.
21. World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. 2012; [cited 2013 Jul 27]. Available from:
22. http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf
23. World Health Organization. Introduction to drug utilization research. 2003; [cited 2013 Jul 27]. Available from:
24. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4876e/s4876e.pdf>
25. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(3): 657-660.
26. Dumartin C, L'Hériteau F, Péfau M, Bertrand X, Jarno P, Boussat S, Pacôme Angora et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 65(9): 2028-2036.
27. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(3): 167-175.
28. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe. *J Hosp Inf.* 2011; 79(2): 166-171.
29. Gould IM. Antibiotic policies to control hospital-acquired infection. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(4): 763-765.
30. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *CI Infect Dis.* 2008; 46(Supplement 1): S19-S31.
31. Pereira LMP, Phillips M, Ramlal H, Teemul K, Prabhakar P. Third generation cephalosporin use in a tertiary hospital in Port of Spain, Trinidad: need for an antibiotic policy. *BMC Infect Dis.* 2004; 4(1): 59.

32. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(1): 26-38.
33. Zahar JR, Rioux C, Girou E, Hulin A, Sauve C, Bernier-Combes A, Brun-Buisson C, Lesprit P. Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(3): 651-656.
34. Talpaert MJ, Rao GG, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(9): 2168-2174.

Rational use of antibiotics in stationary health care institution – case study

Jovana Brkic^{1*}, Ljiljana Tasic^{1,2}, Ivana Jokic³

¹ University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Center for Development of Pharmaceutical and Biochemical Practice, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia,

² University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Social Pharmacy and Pharmaceutical Legislation, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia,

³ Medical Center „BežanijskaKosa”, 11090 Belgrade, Serbia

Summary

Between 25% and 50% of hospitalized patients receive antibiotics. Some studies estimate that 25-68% of hospital antibiotic prescribing is suboptimal. The aim of this study was to analyse antibiotic use in Medical Center „BežanijskaKosa”. For the period 2008-2012, yearly data on antibiotic use in inpatients were obtained from the database of the hospital pharmacy and expressed as DDD per 100 bed-days. The total antibiotic use varied during the study period from 62,3 to 65,6 DDD per 100 bed-days. The most frequently used antibiotics were cephalosporins, followed by fluoroquinolones, penicillins and aminoglycosides. Ceftriaxone was the most frequently prescribed antibiotic. The findings emphasize the need for effective measures to reduce widespread antibiotic misuse in hospitals.

Keywords: antibiotic, use, hospital
