



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Дејана Ружић Зечевић

**ЕДУКАЦИЈА СПЕЦИЈАЛИСТА ОПШТЕ
ХИРУРГИЈЕ КАО МЕРА УНАПРЕЂЕЊА
ПРОПИСИВАЊА АНТИБИОТИКА**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2012. године

Алекси, мојој инспирацији...

Узми осмех и даруј га ономе ко га никад није имао.

Откриј извор и окупај онога ко живи у блату.

Узми сузу и положи је на лице онога ко никада није плакао.

Откриј живот и причај о њему ономе ко га не може схватити.

Узми наду и живи у њеном светлу.

Узми доброту и даруј је ономе ко не зна даривати.

Откриј љубав и покажи је читавом свету.

(M. Gandhi)

Захваљујем се ментору, проф.др Слободану Јанковићу на подршци и стручним саветима током израде дисертације.

Проф. др Драгану Миловановићу, мом драгом колеги и пријатељу, дугујем велику захвалност за несебичну помоћ у изради дизајна студије као и корисним сугестијама при анализи и тумачењу добијених резултата..

Проф.др Викторији Драгојевић Симић хвала на великом охрабрењу и подршци да ову дисертацију приведем крају.

Посебно се захваљујем колективу Хируршке клинике и директору проф. др Драгану Чановићу, који су ми омогућили и несебично помагали приликом детаљне анализе података из медицинске документације.

Хвала колегама и особљу Службе за Клиничку фармакологију на подршци и разумевању.

Мојим родитељима велико хвала што су ме усмерили на праве вредности у животу, али и научили да увек треба ићи напред и завршити оно што је започето.

Хвала на стрпљивости и охрабрењу мојим најдражима, сину Алекси и супругу Зорану.

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Антибиотици.....	1
1.1.1. Принципи рационалне примене антибиотика	1
1.1.2. Узроци и последице нерационалне примене антибиотика.....	3
1.1.3. Бактеријска резистенција.....	3
1.1.4. Алергијске реакције и нежељена дејства	6
1.2. Антибиотска профилакса.....	8
1.2.1. Фактори ризика за настанак ССИ	9
1.2.2. Циљеви и принципи хируршке профилаксе	11
1.2.3. Ризици хируршке профилаксе.....	12
1.2.4. Индикације за примену хируршке профилаксе	13
1.2.5. Примена антибиотика у хируршкој профилакси.....	14
1.3. Употреба антибиотика у стационарним здравственим установама	16
1.3.1. Потрошња антибиотика у болничким установама.....	16
1.3.2. Едукативни програми и интервенције за рационализацију антимикробне терапије	18
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ	21
3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОД.....	22
3.1. Врста студије.....	22
3.2. Студијска популација.....	22
3.2.1. Узорковање популације болесника.....	22
3.2.2. Узорковање популације хирурга.....	23
3.3. Планирање и спровођење студије.....	23
3.4. Варијабле истраживања	26
3.4.1. Примарна варијабла	26
3.4.2. Секундарне варијабле	26
3.4.2.1. Подаци индивидуалних болесника	26
3.4.2.2. Параметри организационе јединице.....	27
3.4.2.3. Подаци индивидуалних хирурга	27
3.4.2.4. Процена рационалности антибиотске и друге фармакотерапије	27
3.5. Етички и организациони аспекти студије	28
3.6. Статистичка анализа.....	29
3.6.1. Прорачун величине студијског узорка	29
3.6.2. Статистичка обрада података	30
4. РЕЗУЛТАТИ	31
4.1. Демографски подаци о пацијентима.....	31
4.1.1. Дистрибуција укупног броја пацијената по хируршким одсечима	31
4.1.2. Пол и старост пацијената.....	32

4.1.3. Број оперисаних пацијената	33
4.1.4. Дужина хоспитализације	33
4.1.5. Присуство коморбидитета	33
4.2. Употреба антибиотика на Хируршкој клиници пре интервенције	34
4.2.1. Укупна потрошња антибиотика изражена у ДДД/100БД на Хируршкој клиници и према хируршким одсецима	34
4.2.2. Потрошња антибиотика према АТЦ коду	35
4.2.3. Потрошња антибиотика према АТЦ групи	37
4.2.4. Употреба антибиотика у контролној и експерименталној групи лекара	38
4.2.5. Процена рационалности употребе антибиотика пре интервенције	38
4.2.5.1. <i>Рационалност примене антибиотика по појединим хируршким одсецима</i>	38
4.2.5.2. <i>Рационалност примене антибиотика у експерименталној и контролној групи</i>	39
4.2.5.3. <i>Узроци нерационалне примене антибиотика</i>	40
4.2.6. Антибиотска профилакса	41
4.2.6.1. <i>Примена антибиотске профилаксе по појединим одсецима</i>	41
4.2.6.2. <i>Рационалност примене антибиотске профилаксе према групама</i>	42
4.2.6.3. <i>Разлози нерационалне примене хируршке профилаксе</i>	43
4.3. Употреба антибиотика на Хируршкој клиници после интервенције	43
4.3.1. Укупна потрошња антибиотика изражена у ДДД/100БД на Хируршкој клиници у целини и према хируршким одсецима	43
4.3.2. Потрошња антибиотика према АТЦ коду	44
4.3.3. Потрошња антибиотика према АТЦ групи	46
4.3.4. Поређење података о потрошњи антибиотика између експерименталне и контролне групе за целу Хируршку клинику	47
4.3.4. Процена рационалности употребе антибиотика после интервенције	47
4.3.4.1. <i>Рационалност примене антибиотика по појединим хируршким одсецима</i> ...	47
4.3.4.2. <i>Рационалност примене антибиотика у експерименталној и контролној групи</i>	48
4.3.5. Антибиотска профилакса	50
4.3.5.1. <i>Примена антибиотске профилаксе по појединим одсецима</i>	50
4.2.6.2. <i>Рационалност примене антибиотске профилаксе у експерименталној и контролној групи</i>	51
4.4. Поређење параметара употребе антибиотика пре и после едукативне интервенције	51
4.4.1. Поређење параметара потрошње антибиотика пре и после интервенције за целу Хируршку клинику	52
4.4.2. Поређење параметара потрошње антибиотика пре и после, у групи рандомизованих лекара (експериментална група)	52
4.4.3. Поређење параметара потрошње антибиотика, пре и после, у контролној групи	53
4.4.4. Поређење између експерименталне и контролне групе пре интервенције (резултати презентовани у делу 4.2.4 и табели 7.)	53
4.4.5. Поређење између експерименталне и контролне групе после интервенције	53
4.4.6. Анализа података о употреби антибиотика пре и после интервенције у оквиру појединачних хируршких одсека	54

4.4.6.1. <i>Анализа података на одељењу колоректалне хирургија, пре и после интервенције</i>	54
4.4.6.2. <i>Анализа података на одељењу Опште и ендокрине хирургије, пре и после интервенције</i>	55
4.4.6.3. <i>Анализа података на одељењу Грудне хирургије, пре и после интервенције</i>	56
4.4.6.4. <i>Анализа података на одељењу Билиопанкреатичне хирургије (БПХ), пре и после интервенције</i>	57
4.4.6.5. <i>Анализа података на одељењу Гастроинтестиналне хирургије (ГИХ), пре и после интервенције</i>	58
4.4.7. Рационалност прописивања антибиотика пре и после едукативне интервенције	59
4.4.7. Рационалност примене антибиотске профилаксе пре и после едукативне интервенције	60
4.4.8. Исход лечења пацијената – поређење исхода пре и после интервенције ...	60
5. ДИСКУСИЈА	62
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	71
7. ЛИТЕРАТУРА	73
ПРИЛОЗИ:	
Скраћенице.....	86
Упитник о употреби антибиотика.....	87
Кључна документацијска информатика	88
Key words documentation	90
Биографски подаци аутора	92
Списак објављених радова	93
Author's curriculum vitae	95
List of publications (both international and national)	96
Идентификациона страница докторске дисертације.....	98

1. УВОД

1.1. АНТИБИОТИЦИ

У модерној медицини и фармакотерапији антибиотици представљају једну од најважнијих група лекова. Од када су први пут откривени и примењени у првој половини двадесетог века, њихова ефикасност у лечењу инфекција учинила је многе фаталне болести излечивим, чиме је значајно продужен људски век. Као традиционално важна група лекова за здравствено збрињавање становништва, како у примарној здравственој заштити, тако и у хоспиталним условима, антибиотици су данас једна од најпрописиванијих група лекова и као такви значајно учествују у укупној потрошњи лекова. Временом су, међутим, због своје доступности и добре подношљивости, антибиотици почели да се користе потпуно некритично и изван признатих индикација, што за директну последицу има губитак њихове ефикасности услед растуће бактеријске резистенције.

У Америци је 1981. године основано удружење за рационалну употребу антибиотика (APUA- Alliance for the Prudent Use of Antibiotics) које преко бројних клиничких студија истражује који су то фактори који доводе до некритичног прописивања антибиотика. Посебан акценат се ставља на оправданост примене скупих антибиотика. Друштво у целини је реално заинтересовано да има јефтине и ефикасне лекове, нарочито у ситуацији социјалне и економске кризе. Нерационално прописивање лекова уопште, према подацима Светске здравствене организације, веома је раширено. Више од половине свих лекова се прописује, издаје или продаје на неадекватан начин. При томе, антибиотици су група која се најчешће прописује нерационално, уз одступања од препорука клиничких водича. Према томе, рационална примена постојећих антимикуробних лекова представља најбољи приступ у борби против бактеријских инфекција.

1.1.1. Принципи рационалне примене антибиотика

Рационална антибиотска терапија подразумева добро познавање и придржавање најважнијих принципа примене антимикуробних лекова, а у циљу оптималног исхода лечења пацијента (Niederman, 2005). Пре свега, антибиотик треба применити само ако је неопходно, тј. ако постоји оправдана **индикација** за његову примену. Увек када постоји могућност треба узети узорке за бактериолошку идентификацију (брис, урин,

крв, гној, секрете), пре емпиријске примене антибиотика. Када је у питању **избор** антибактеријског лека, одредити се за примену најефикаснијег и најбезбедније терапије а у складу са врстом и локализацијом инфекције, изолованим узročником и карактеристикама пацијента. **Дозирање** лека треба да се заснива на познавању динамике антимиѡробног спектра (однос концентрације лека у крви и времена) и постојања постантибиотског ефекта. (Varley, 2009). Доза се одређује индивидуално, према тежини инфекције као и према карактеристикама пацијента (узраст, коморбидитет, функција бубрега и јетре). **Дужина лечења** се одређује према врсти инфекције и одговору на терапију. Иако у водичима постоје препоруке о трајању антибиотске терапије за одређену врсту инфекције, када је у питању дозирање и трајање терапије, треба имати у виду и локалну осетљивост појединих бактерија као и карактеристике самог пацијента (Geli et al, 2012) Постоји тенденција да се антибиотици примењују у што краћем режиму да би се избегле последице њихове дуготрајне употребе. Тако, иако се према признатим водичима ванболничка пнеумонија лечи 7 -10 дана, постоје докази да чак и тродневна антибиотска терапија може бити једнако ефикасна код некомплицованих случајева ванболничке пнеумоније (El Moussaoui et al. 2006).

У терапији инфекција често је довољан само један антибиотик, под условом да је бактерија на њега осетљива и да може да продре до места инфекције у довољној концентрацији. Међутим, ако се ради о тешкој инфекцији, када се не може још увек закључити која је бактерија изазвала инфекцију, индикована је емпиријска примена **комбинације** антибиотика (нпр. бета лактама и аминигликозида), до микробиолошке верификације правог узročника (Paul et al, 2004)

Комбинације антибиотика (против анаероба и Грам негативних клица) примењују се и код инфекција које су, по правилу, изазване полимикробном флором, (нпр. абдоминалне инфекције). Најзад, комбиновање антибиотика се примењује у циљу појачања антимиѡробног дејства на исту бактерију, када антибиотици делују различитим механизмима. Последњих година нарочито је актуелно испитивање ефеката комбинације два (или чак три) доступна антибиотика у третману озбиљних инфекција изазваних мултирезистентним сојевима *Acinetobacter sp.* и *Pseudomonas aeruginosa* (Rahal, 2006). Иако, по правилу, у клиничкој пракси не би требало комбиновати снажне бактерициде и бактериостатике, у појединим индикацијама је ова комбинација оправдана, нпр. у третману ванболничких пнеумонија – комбинација макролидног и бета лактамског антибиотика. Веома је важно стално праћење клиничког стања

болесника уз евауацију ефекта антиминоробне терапије након 48-72 сата и корекцију исте, уколико клинички одговор није задовољавајући.

Према томе, оптимална примена антибиотика подразумева пажљиво разматрање избора најефикаснијег, најбезбеднијег, као и економски најисплативијег лека, његовог правилног дозирања, оптималне дужине терапије, увођење комбинације лекова са синергистичким дејством, примену антибиотске профилаксе, као и правовремено сагледавање и отклањање уочених грешака у клиничкој пракси.

1.1.2. Узроци и последице нерационалне примене антибиотика

Бројни су фактори који доводе до нерационалности у примени антибиотика. То су, пре свега: 1) самомедикација (самоиницијативно узимање антибиотика, без консултације лекара), посебно у земљама где су доступни и без налога лекара 2) употреба антибиотика у терапији вирусних инфекција 3) жеља пацијента за брзим излечењем 4) мотивација лекара да примени "најбољи лек" 5) недовољно познавање основних принципа рационалне терапије као и фармаколошких особина антибиотика 6) утицај маркетинга фармацеутске индустрије, како на лекаре, тако и на пацијенте.

Услед некритичне и прекомерне употребе антибиотика, у клиничкој пракси смо се суочили са проблемом губитка њихове ефикасности нарочито у терапији тешких интрахоспиталних инфекција. Разлог је развој **резистенције бактерија**, односно мултирезистентних бактеријских врста који не реагују ни на један познати антибиотик. Иако су у току последње деценије у клиничку праксу уведени нови антиминоробни лекови, они често нису у стању да прате резистенцију, тј. брзо постају неефикасни у третману тешких инфекција.

Нерационална примена антибиотика је повезана и са чешћом појавом **алергијских реакција** на лекове као и са другим **нежељеним реакцијама** на поједине антибиотике. Једна од значајних последица је и укупно повећање **трошкова лечења**.

1.1.3. Бактеријска резистенција

Као последица прешироке примене и злоупотребе антибиотика код људи и животиња, бактеријска резистенција, као посебан феномен, представља ургентни проблем који захтева посебан приступ и посебну политику контроле прописивања ових лекова (Griffith et al, 2012; Raymond et al, 2002). Сваке године 25.000 људи у Европској унији умре због озбиљне бактеријске инфекције резистентне на антибиотике, најчешће

стечене у здравственој установи. Без нових и ефикасних антибиотика, а уз растућу резистенцију, друштво би се могло вратити у услове пре ере антибиотика, када је обична инфекција плућа могла да доведе до смртог исхода.

Мултирезистентне (Multidrug-resistance-МДР) бактерије које имају највећи клинички и епидемиолошки значај су: МРСА (Метицилин резистентан *Staphylococcus aureus*), VRE (Ванкомицин резистентан *Enterococcus*), МДР- Грам негативни бацили: *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, MDR *Streptococcus pneumoniae*.

Антибиотска резистенција повећава трошкове терапије због дужег болничког лечења, употребе много скупљих, тзв.резервних антибиотика, али и индиректних трошкова за породицу и друштво. Мултирезистентни сојеви бактерија се јављају готово искључиво у болничким условима, и то првенствено у јединицама интензивне неге (Rice, 2003), али и на другим, посебно хируршким одељењима. Значајан број хоспитализованих пацијената због тежине основне болести или имунодефицијенције има велики ризик од интрахоспиталних (нозокомијалних) инфекција због чега захтева дуготрајну примену резервних антибиотика. Уз то, постоји и додатни ризик од унакрсне колонизације и инфекције, услед контакта здравственог особља и пацијената и повећане употребе медицинских средстава и опреме. Разумљиво је, онда, да болнице представљају прави епицентар резистенције бактерија на антибиотике. Преношење МДР бактерија је даље могуће код амбулантно лечених болесника који су под већим ризиком од инфекције: оболели од хроничних болести као што је дијабетес, пацијенти на хемодијализи, или који примају хемиотерапију, пацијенти са опсежним декубитисима, са сталним уринарним катетером и сл.

У покушају интензивнијег праћења, али и смањења преваленце бактеријске резистенције у току последње деценије посебно се наглашава значај прикупљања и упоређивања података о повезаности употребе антибиотика и бактеријске резистенције у различитим земљама (Goossens et al, 2005). Тако је у једном истраживању у Универзитетској болници на Тајвану, у току 13 година испитивана повезаност између повећане употребе широкоспектралних антибиотика и пораста бактеријске резистенције. Показано је да је повећана примена цефалоспорина, комбинације бета-лактама/инхибитор бета лактамазе, флуорохинолона и карбапенема, статистички значајно корелира са порастом цефотаксим- резистентне врсте *Escherichia coli*, као и меропенем-резистентног *P. aeruginosa*. (Hsueh et al, 2005).

У ретроспективној студији која је обухватила 5 универзитетских болница у Турској у периоду од 2001-2005. године, праћена је корелација између употребе појединих антибиотика и резистенције бактеријских изолата, а након увођења националног рестриктивног програма за прописивање антибиотика. Показана је позитивна корелација, односно смањење резистенције МДР *Acinetobacter spp* и *Pseudomonas spp*, као резултат смањења употребе карбапенема, али и негативна корелација када је у питању повезаност употребе цефтриаксона и резистенције на овај антибиотик (Altunsoy et al, 2011).

У петогодишњем истраживању које је спроведено у Клиничком Центру Ниш, показано је да је смањење употребе антибиотика (применом рестриктивног локалног протокола) за 22.99%, имало за последицу значајно смањење резистенције свих изолата (са 52.16% на 24.40%)(Velicković-Radovanović et al, 2009). Слично истраживање на Хируршкој клиници исте болнице је показало да је значајна редукција потрошње аминогликозида била повезана са статистички значајним смањењем резистенције болничког соја *Escherichia coli*, док је код осталих изолата дошло до мањег пада резистенције (са 58.5% на 44.8%). (Velicković-Radovanović et al, 2012).

У борби против растуће резистенције, истраживања у погледу развоја нових антибиотика, потенцијално ефикасних против МДР бактерија, су веома скупа и дуготрајна, а резистенција се често развије брзо након њиховог увођења у клиничку праксу. Тренутно се развија врло мали број нових антибиотика, нарочито су проблем ефикасни лекови против нозокомијалних МДР врста *Acinetobacter spp*. и *Pseudomonas spp*. (резистентних и на карбапенеме). Зато се акценат ставља на увођење ефикасних програма (националних и локалних) који подразумевају тимски рад лекара, клиничких фармацеута, микробиолога, као и свих медицинских радника у борби против бактеријске резистенције (Rodriguez-Bano et al, 2009; Goff, 2011; Griffith et al, 2012).

Према томе, можемо закључити да је контрола и превенција резистенције на антибиотике један сложен процес који треба да укључи више различитих сектора (Harris et al, 2006). Овај процес захтева заједнички, свеобухватни приступ који обухвата:

- унапређење надзора резистенције тако да се прикупљају подаци и познаје ситуација
- праћење примене антибиотика
- промоција паметне употребе антибиотика у свим секторима
- повећање степена хигијене у болницама и контрола инфекција

- улагање у нове лекове и средства
- подизање свести да је ово озбиљан и ургентан јавно здравствени проблем.

Само на овај начин се може зауставити пораст бактеријске резистенције и побољшати терапијски ефекти постојећих антибиотика, што у коначном исходу доприноси бржем опоравку пацијената.

1.1.4. Алергијске реакције и нежељена дејства

Једна од значајних последица нерационалне примене антибиотика је и повећање преваленце појаве алергијских реакција. Наиме, антибиотици се често нерационално прописују у третману вирусних респираторних инфекција у децем узрасту. Више студија је показало да је то значајан фактор у повећању преваленце бронхијалне астме код деце, (Cohet et al, 2004; Ahn et al, 2005). То се може објаснити важном улогом коју гастроинтестинална флора има у развоју нормалног имуног система, односно поремећајем цревне флоре честом употребом антибиотика. (Martinez&Holt, 1999). У једној великој кохортној студији показано је да је код деце, која су у првих 6 месеци живота били изложени антибиотској терапији, чешће (статистички значајно) дијагностикована бронхијална астма до 6. године живота, у односу на ону децу која нису примала антибиотик у том узрасту (Risnes et al, 2011).

У клиничкој пракси најчешће алергијске реакције се јављају на пеницилинске препарате (до 10%), али и друге бета лактаме, пре свега цефалоспорине (2-3%). (Pichichero, 2005.) Нису ретке алергије и на флуорохинолоне, макролидне антибиотике и гликопептидне антибиотике (ванкомицин). Свака алергија на пеницилин, због укрштене алергије са другим бета лактамима, значајно ограничава терапијске могућности у лечењу тешких инфекција, што може бити значајан клинички проблем. Међутим, подаци показују, испитивањем тестова сензитивности, али и у пракси, да је укрштена алергија са пеницилином значајно мања код примене цефалоспорина друге и треће генерације, него прве генерације (Kelkar&Li, 2001; Mayorga, 2002). Према томе, рационална примена антибиотика, уз пажљиво узету анамнезу о медикаментозним алергијама, смањује могућност појаве алергијских реакција.

Нежељена дејства антимикуробних лекова су бројна и ризик да се она испоље се повећава са нерационалном применом антибиотика. Посебно вулнерабилне популације су деца и стари, код којих неправилан избор и/или доза антибиотика, могу

предиспонирати појаву озбиљних нежељених дејстава. Познато је тако, да су код деце контраиндиковани поједини антибиотици као што су: тетрациклини (изазивају поремећај минерализације костију и дисколорацију зуба), или хинолони (могу изазвати поремећај у развоју зглобних хрскавица). Код старијих, као и код пацијената са коморбидитетом (дијабетес), или хроничном слабошћу функције бубрега, потребно је, према клиренсу креатинина, редуковати дозу потенцијално нефротоксичних антибиотика. Такође, кад је год то могуће, избећи примену комбинације нефротоксичних антибиотика (аминогликозиди, ванкомицин), или их применити уз стални мониторинг тестова функције бубрега.

Посебан клинички проблем, који се јавља као резултат злоупотребе антибиотика јесу инфекције изазване анаеробном бактеријом *Clostridium difficile* (ЦДИ). ЦДИ инфекције су у значајном порасту и у појединим болницама имају готово епидемијске размере. Тако је само у Енглеској у току 2006. године пријављено 51 829 случајева, да би већ следеће године тај број био већи за 7% (Mooney, 2007). Ова нозокомијална инфекција се чешће јавља код старијих пацијената и оним са коморбидитетом, као и код имунокомпромитованих пацијената, тако да последице псеудомембранозног колитиса могу значајно компромитовати њихов опоравак и витално их угрозити (Impallomeni M, 1995.) Дијагноза ЦДИ укључује појаву клиничких симптома- дијареје, уз доказано присуство *Clostridium difficile* токсина у столици или колоноскопски верификован псеудомембранозни колитис. (Cohen et al., 2010.)

Не постоје поуздани подаци о томе на који начин се може спречити појава постантибиотске дијареје. Примена пробиотика- културе бактерије *Saccharomyces boulardii* у једној рандомизираној клиничкој студији, код деце је успешно редуковала ризик од дијареје изазване антибиотцима са 23% на 8 % (ННТ=8), уз значајно смањење инциденце ЦДИ. (Kotowska, 2005). Међутим у мета-анализи која је обухватила студије са превентивном применом *Saccharomyces boulardii* код одраслих, због хетерогености студија и различитих дефиниција дијареја удружених са применом антибиотика, није се могло поуздано закључити колики је бенефит ове методе у превенцији постантибиотске дијареје (Szajewska, Mrukowicz, 2005).

Познато је да поједини антибиотици имају већи потенцијал за изазивање дијареје. Употреба цефалоспорина, флуорохинолона, коамоксиклава и клиндамицина се данас најчешће повезује са настанком ЦДИ инфекција (McCusker et al, 2003). Суочени са размерама и озбиљношћу ЦДИ инфекција, данас се у програмима за контролу и рационалну примену антибиотика посебан значај придаје мерама за сузбијање ове

нозокомијалне инфекције. Тако је у једној Универзитетској клиници у Лондону уведена интервенција којом су у локалним протоколима, антибиотици са потенцијалом за изазивање колитиса (цефалоспорини, флуорохинолони, коамоксиклав), замењени другим антибиотцима за које се зна да имају значајно мањи ризик за ЦДИ инфекције (пеницилин, аминогликозиди, макролиди, доксициклин, ванкомицин). Након интервенције и ревизије протокола, дошло је до статистички значајног смањења инциденце псеудомембранозног колитиса (Talpaert et al, 2011).

У третману дијареје проузроковане бактеријом *Clostridium difficile* постављају се два циља: побољшати клиничко стање пацијента и спречити ширење инфекције на друге пацијенте. Идеалан терапијски учинак би био ако би се применом једног антибиотика постигла оба циља. Анализом 15 рандомизираних клиничких студија (1152 пацијента), у Cochran –овој бази података (Nelson et al, 2011), испитивана је и упоређивана ефикасност чак 9 антибиотика: метронидазол, ванкомицин, теикопланин, фусидинска киселина, нитазоксанид, рифампицин, рифаксимин, бацитрацин и фидаксомицин. Већина студија са активном контролом је показала да нема статистички значајних разлика у ефикасности ванкомицина и других испитиваних препарата. Теикопланин је показао супериорност над ванкомицином када је у питању бактериолошко побољшање (87% vs. 62%), али је његова примена рестриктивна због високе цене овог антибиотика. Према препорукама из водича Аустралијског Друштва за Инфективне Болести, ванкомицин је први терапијски избор само код тежих клиничких облика ЦДИ-а (125мг на 6 сати пер ос, у току 10 дана), док је код благих и средње тешких облика препоручена перорална примена метронидазола у току 10 дана (400мг/8сати) (Cheng, 2011). Код појаве првог рецидива болести третман је идентичан, али код појаве другог рецидива обавезна је примена пуних доза ванкомицина у току 14 дана са постепеним смањивањем дозе у интервалима од 7 дана, тако да третман траје и до 8 недеља. Нема доказа да је примена пробиотика ефикасна у терапији *Clostridium difficile* дијареје.

1.2. АНТИБИОТСКА ПРОФИЛАКСА

Антибиотска профилакса представља краткотрајну, ефикасну, нетоксичну примену антибиотика у циљу превенције инфекције специфичним микроорганизмима или ерадикације ране инфекције. Примењује се у ситуацијама када је заиста доказана њена ефикасност као и када потенцијалана корист знатно превазилази могући ризик

превентивне примене антибиотика. Када говоримо о антибиотској профилакси, првенствено мислимо на профилаксу у хирургији, али постоји и нехируршка профилакса (хемопрофилакса код особа са валвуларним лезијама, код имунокомпромитованих особа, трансплантације органа, примене цитостатске терапије, итд.)

Профилактичка примена антибиотика у хирургији је најзначајнија мера превенције настанка инфекције оперативног места (surgical site infection) – ССИ.

Хируршке инфекције су једна од најважнијих категорија нозокомијалних инфекција и по учесталости су на трећем месту међу свим интрахоспиталним инфекцијама. Подаци говоре да ССИ чине око 15% свих болничких инфекција код болесника који су као хитни примљени у болницу (Culver et al. 1991). Новији подаци су показали да су у Шкотској, са преваленцом од 16%, ССИ на другом месту од свих интрахоспиталних инфекција. (Reilly et al, 2007). Студија у Енглеској из 2000. године је показала да су хируршке инфекције у просеку продужиле хоспитализацију за 6.5 дана са огромним увећањем трошкова лечења од око 3246 фунти по пацијенту (Plowman et al, 2000.)

1.2.1 Фактори ризика за настанак ССИ

Ризик од хируршке инфекције зависи од карактеристика пацијента и, с друге стране, врсте хируршке интервенције (Табела 1).

Табела 1. Фактори ризика за настанак инфекција постоперативног места

Карактеристике пацијента	Карактеристике интервенције (периоперативни ризици)
Старост (старосни екстреми) Нутритивни статус (гојазност, потхрањеност) Дијабетес Пушење Бактеријска колонизација (колонизација ноздрва са <i>Staphylococcus aureus</i> -ом) Имуносупресивна терапија (дуга примена кортикостероида или других имуносупресива) Постојећа инфекција на другом месту Продужена хоспитализација	Врста и дужина операције Неадекватна асепса и антисепса хируршког поља Бријање оперативног места пре операције Уградња страног тела (имплантата) Хируршка техника (хемостаза, траума ткива, дренажа) Постоперативна хипотермија Колонизација инструмената и/или особља у оперативној сали Лоша постоперативна нега оперативне ране

Извор: Antibiotic Prophylaxis in Surgery. A National Clinical Guideline, SIGN No 104, July 2008.)

Амерички центар за контролу болести (US Centre for Disease Control) је увео интернационалну методу за процену ризика инфекције оперативног места која подразумева одређивање **ННИС индекс-а** (National Nosocomial Infection Surveillance-ННИС) (Culver DH et al, 1991)

ННИС индекс обухвата три кључна параметра:

- АСА скор (American Society of Anesthesiologists-АСА) -процењује здравствени статус пацијента пре операције
- Степен контаминације хируршког поља ("wound class")
- Трајање интервенције (рефлектује техничке аспекте интервенције)

I. Америчко Друштво за Анестезиологију је успоставило посебан мерни систем, тзв. АСА скор, на основу којег се може одредити ризик од инфекције оперативног места код пацијената на основу преоперативног здравственог статуса (American Society of Anesthesiologists, 1963)

АСА скор може имати вредности од 1 до 5, и сматра се да вредности веће од 2 повећавају ризик од ССИ (Oliveira & Carvalho, 2004).

Табела 2. АСА класификација стања пацијената пре интервенције

АСА скор	Преоперативни статус пацијента
1	Нормална, здрава особа
2	Пацијент са благом клиничком формом неке системске болести
3	Пацијент са тежим клиничким обликом болести, које му ограничава активности
4	Веома тешко клиничко стање које онеспособљава пацијента и захтева константан медицински третман
5	Пацијент за кога се не очекује преживљавање унутар 24 сата, са или без интервенције

II. Један од важних фактора који могу утицати на развој инфекције јесте и врста интервенције, према степену бактеријске контаминације оперативног поља. По овом критеријуму све ране можемо класификовати у 4 категорије, према степену интраоперативне контаминације (Culver et al, 1991):

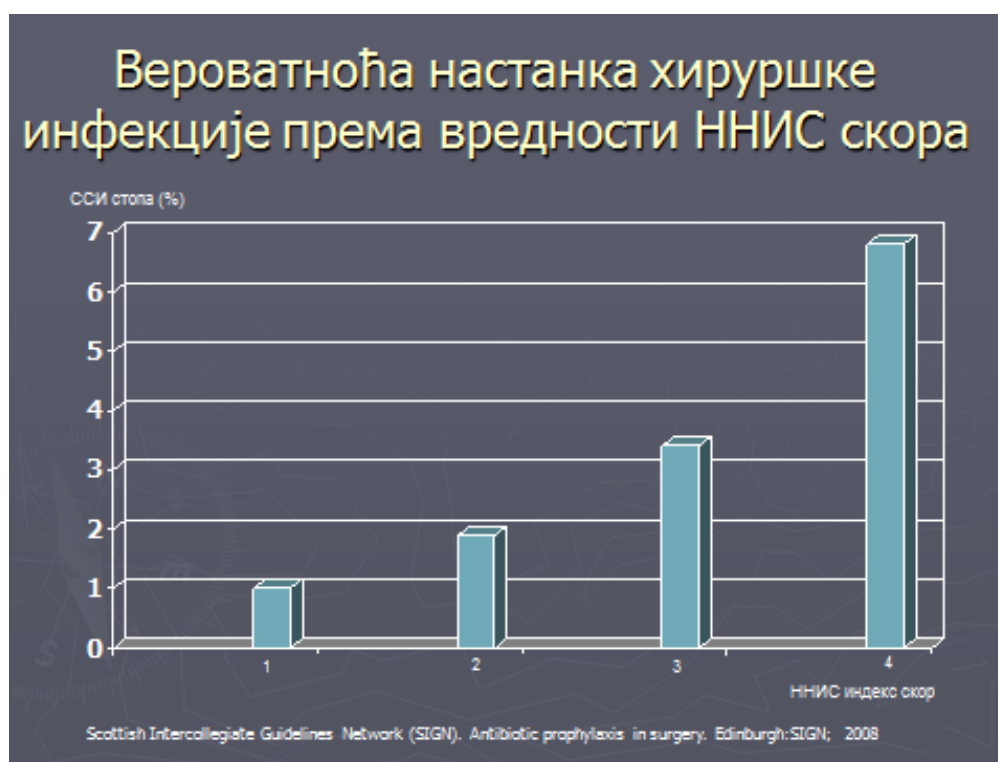
- **Чисте** - затворене процедуре, без инфламације, које не укључују респираторни, алиментарни или генитоуринарни тракт; инциденца ССИ<2%
- **Чисте-контаминирани** - операције које укључују отварање респираторног, алиментарног или генитоуринарног тракта, али без значајног расипања њиховог садржаја; инциденца ССИ<10%
- **Контаминирани** - присуство акутне непурulentне инфламације или видљива контаминација; отворене повреде не старије од 4 сата; инциденца ССИ<20%

- **Прљаве** - присуство пурулентног садржаја, преоперативне перфорације, отворене трауме старије од 4 сата; инциденца ССИ око 40%

Ш. - Када је у питању дужина хируршке процедуре, као фактор ризика, сматра се да операције које трају дуже од периода за који се заврши 75% одређене врсте интервенције се могу сматрати продуженим.

Такође, хируршке процедуре које су удружене са специфичним ризиком, нпр. уградња ортопедских имплантата значајно повећава ризик, док ендоскопске процедуре значајно умањују ризик од ССИ.

Према томе, јасно је да проценат инфекција оперативног места расте са повећањем вредности НССИ скора.



Графикон 1. Вредности ННИС скора и вероватноћа настанка инфекције оперативног места (Модификовано према Culver et al. *Am J Med* 1991.)

1.2.2. Циљеви и принципи хируршке профилаксе

Антибиотска профилакса у хирургији има за циљ смањење инциденце инфекција оперативног места. У том циљу потребно је применити онај антибиотик који има доказану ефикасност у одређеној врсти интервенције, уз минималну могућност појаве нежељених дејстава примењеног антибиотика. Према томе, у спровођењу хируршке профилаксе треба поштовати следеће принципе:

- 1) Примењени антибиотик мора бити активан против најчешћих патогена заступљених у пределу хируршке интервенције
- 2) Антимикробна ефикасност одабраног антибиотика мора бити доказана у клиничким студијама
- 3) Примењена доза антибиотика мора постићи концентрације веће од МИК-а за суспектне патогене
- 4) Применити антибиотик у право време и у што је могуће краћем курсу -идеална профилакса- једном дозом антибиотика 30-60 минута пре инцизије
- 5) Одабрати економски повољнији широкоспектрални антибиотик, док су скупљи резервисани само код доказане резистенције (нпр. Ванкомицин код изолованог MRSA).

1.2.3. Ризици хируршке профилаксе

Када говоримо о потенцијалним ризицима за пацијента који постоје применом антибиотика у хируршкој профилакси, треба нагласити да их можемо свести на минимум ако се стриктно поштују препоруке за примену профилаксе. Ипак, могуће су алергија на бета лактамске антибиотике, ретко чак и анафилактичка реакција, дијареја изазвана антибиотиком (*Clostridium difficile* псеудомембранозни колитис), антимикробна резистенција (најмања код примене једне дозе антибиотика) и стварање мултирезистентних сојева. Многи аутори сугеришу да код пацијената са анамнезом о алергији на пеницилин, применом тестова хиперсензитивности на специфичне антибиотике, треба претходно испитати да ли постоји укрштена алеггија са цефалоспоринима. (Atanaskovic-Markovic et al, 2005). Алтернативно, уместо бета лактама, у профилакси се могу применити антибиотици из групе аминогликозида, клиндамицин или гликопептидни антибиотици (ванкомицин, теикопланин).

Не постоје поуздани подаци о томе на који начин се може спречити појава постантибиотске дијареје, поготову оне изазване анаеробном бактеријом *Clostridium difficile*. Треба имати у виду да се преваленца ове инфекције поваћава са дужом применом антибиотика, тако да је и то један од разлога због којег је потребно ограничити примену антибиотика на само једну дозу у профилакси (Zadik, 1998). На крају, правилно примењена антибиотска профилакса, значајно редукује ризик од појаве бактеријске резистенције и стварања мултирезистентних сојева.

У закључку, потенцијална корист од примене хируршке профилаксе значајно превазилази њене потенцијалне ризике и у том смислу доприноси бржем постоперативном опоравку пацијената.

1.2.4. Индикације за примену хируршке профилаксе

Препоруке су строго засноване на доказима о клиничкој ефикасности антибиотске профилаксе у редукцији инциденце ССИ.

У том смислу постоје 4 различите препоруке за профилактичку примену антибиотика у хирургији: 1) веома се препоручује 2) препоручује се 3) треба размотрити примену 4) не препоручује се.

Када су у питању хируршке интервенције из области опште хирургије, важеће препоруке би биле следеће (Antibiotic Prophylaxis in Surgery. A National Clinical Guideline, SIGN No 104, 2008.):

ПРОЦЕДУРЕ У КОЈИМА СЕ ПРОФИЛАКСА ВЕОМА ПРЕПОРУЧУЈЕ И ПРЕПОРУЧУЈЕ

- Апендектомија и колоректална хирургија
- Плућна ресекција, реконструктивна и естетска хирургија дојке са уградњом имплантата
- Хирургија езофагуса, желуца и дуоденума
- Хепатобилијарне хируршке процедуре

ПРОЦЕДУРЕ У КОЈИМА ТРЕБА РАЗМОТРИТИ ПРИМЕНУ ПРОФИЛАКСЕ

- Терапијске ендоскопске процедуре (нпр. РЦП) код високоризичних пацијената
- Лапароскопска холецистектомија (код високоризичних пацијената)
- Спленектомија (код високоризичних пацијената)
- Операције карцинома дојке
- Чисте операције малигнух тумора главе и врата (са дисекцијом)

ПРОЦЕДУРЕ У КОЈИМА СЕ НЕ ПРЕПОРУЧУЈЕ ПРИМЕНА ПРОФИЛАКСЕ

- Операције киле
- Чисте операције главе и врата

- Дијагностичке ендоскопске процедуре
- Лапароскопска холецистектомија
- Спленектомија
- Интраваскуларна инсерција катетера (ЦВК)

Према наведеним препорукама код елективних операција кила не саветује се примена профилактичка примена антибиотика. Међутим, према Националном водичу за третман кила, Удружење херниолога Србије препоручује примену једне дозе антибиотика у профилакси и код нискоризичних пацијената, у неадекватним условима (Милашиновић, 2011).

1.2.5. Примена антибиотика у хируршкој профилакси

У циљу правилне примене антибиотске профилаксе важно је испоштовати сваки њен сегмент, од **избора** антибиотика, његове **дозе**, времена примене (тзв. "**тајминг**"), као и **дужине** примене профилаксе.

Оптимална профилакса подразумева примену изабраног антибиотика, у једној стандардној, терапијској дози, у интервалу не дужем од 30-60 минута (оптималан тајминг) пре почетка интервенције (инцизије).

Неколико мета-анализа је показало да други, широкоспектрални и скупљи антибиотици (нпр.цефтриаксон) нису били ефикаснији у превенцији ССИ од цефалоспорина I или II генерације. (Esposito et al, 2004; Dietrich et al, 2002). Осим тога они имају и већи ризик од настанка постантибиотске дијареје. Ванкомицин се такође није показао ефикаснијим у превенцији инфекција у кардиохирургији (Bolon et al., 2004). Овај гликопептидни антибиотик је резервисан само за пацијенте код којих је изолован МРСА, или оних са алергијом на бета лактаме, ако потенцијални узрочник инфекције оперативног места одговара спектру дејства ванкомицина (нпр. *Staphylococcus spp.*).

Цефалоспорини I или II генерације (код нас доступни цефазолин и цефуросим) се примењују код највећег броја интервенција, а у колоректалној хирургији се додаје и метронидазол (у недостатку цефотетана или цефокситина који делују и против анаеробних бактерија). Алтернативно, примењују се аминогликозиди, клиндамицин, ванкомицин (код алергије на пеницилине-бета лактаме).

Када је у питању оптималан "тајминг" за примену профилактичког антибиотика, показало се да је то значајан фактор који директно утиче на ефикасност профилаксе у

смањењу ССИ-а. У једној великој студији у Универзитетској болници у Базелу, која је обухватила више од 3800 оперисаних пацијената на одељењу опште хирургије, примена антибиотика (цефуросима) у интервалу од 30-59 минута пре инцизије је била статистички значајно ефикаснија него ако се исти антибиотик применио унутар пола сата пре почетка интервенције (Weber et al., 2008). С друге стране, у настојању да се избегну грешке у примени профилаксе, урађена је једна велика проспективна студија у 29 болница са око 4500 пацијената који су преоперативно примили профилаксу. Показано је да је стопа ССИ-а била значајно нижа код пацијената који су примили антибиотик у периоду до 30 минута пре инцизије, него код оних који су га примили 30-60 минута пре интервенције или периоперативно (1.6% vs.2.4%) (Steinberg et al, 2009).

Према томе, оптимално време за примену антибиотика у профилакси је унутар 60 минута од инцизије.

Постоје чврсти докази да је једна доза антибиотика са довољно дугим полуживотом, довољна за постизање антимикробне активности у току трајања великог броја операција (Velmahos et al, 2002; Mui et al, 2005). Примена додатних доза је оправдана код интервенција које трају дуже од 4 сата (нпр. у кардиохирургији), као и након значајног интраоперативног губитка крви (након трансфузије се апликује додатна доза антибиотика).

Бројне студије указују на субоптималну примену антибиотске профилаксе у хирургији, при чему се грешке најчешће односе на дужину примене профилаксе. Тако, резултати студије Националног пројекта за превенцију хируршких инфекција (Bratzler et al, 2005) у Америци, која је обухватила око 35000 пацијената су показали следеће:

- Антибиотска профилакса је примењена у складу са препорукама из водича, када је у питању избор антибиотика, код 92.6% пацијената
- Антибиотик је примењен унутар једног сата пре инцизије код 55.7% (9.6% је примило прву дозу антибиотика тек након 4 сати и више од инцизије!)
- Профилакса је обустављена 24 сата након завршетка интервенције код само 40.7%. Анализом близу 900 елективних интервенција у општој хирургији, испитивано је (не)поштовање протокола за антибиотску профилаксу од стране хирурга у једној Атинској болници и резултати су били прилично поражавајући. Наиме, само нешто више од трећине пацијената је примило профилаксу по протоколу, док је код осталих значајно пролонгирана примена антибиотика, а 19% оперисаних пацијената није ни имало индикацију за примену профилаксе (Tourmousoglou et al, 2007).

У Клиничком Центру "Крагујевац" се од 2004. године, када су регистровани парентерални облици цефалоспорина I и II генерације - цефазолин и цефуроксим, примењује антибиотска профилакса у хирургији, према препорукама из документа "Политика примене антибиотика" ове болнице (Јанковић и сар, 2006). Неке препоруке из овог документа, када су у питању интервенције у општој хирургији, дате су у табели 3. Према подацима из 2001. године у Клиничком Центру Крагујевац учесталост инфекција оперативног места на Хируршкој клиници износила је 9,1%. (Пић и сар., 2004). При томе, међу одсецима опште хирургије, највећу инциденцу ССИ имала је Општа и ендокрина хирургија -15.8%, затим колоректална хирургија -8.7%, грудна хирургија- 6.7%, док је најмању стопу инфекција имала гастроинтестинална хирургија- 3.3%. Након увођења антибиотске профилаксе нису објављене анализе инциденце инфекције оперативног места на Хируршкој клиници ове болнице.

Табела 3. Избор антибиотика за хируршку профилаксу за операције у општој хирургији у Клиничком Центру Крагујевац

ВРСТА ИНТЕРВЕНЦИЈЕ	ПРОФИЛАКСА
Гастродуоденалне операције	Цефазолин 1г и.в. као једина доза или 1г/12h 2-3 дана
Билијарне операције (укључујући лапароскопску холецистектомију код пацијената са високим ризиком)	Или Цефутоксим 1.5 и.в. као једина доза или 1.5г/12h, укупно 4 дозе
Операције на дебелом цреву (укључујући апендектомију) Елективна интервенција	Дан пре операције болесник треба да попије 4л полиетиленгликол раствора у току 2 сата. Тог дана узима само течност. У 13h, 14h и 22h истог дана пер ос узети по 1г неомицина и еритромицина
Операције на дебелом цреву (укључујући апендектомију) Хитна интервенција	Цефазолин 2г и.в. или Цефутоксим 1.5г и.в. + Метронидазол 500мг и.в. као једина доза
Руптура абдоминалног шупљег органа	Клиндамицин 600мг/6h и.в. + гентамицин 1.5mg/kg/8h током 5 дана
Операција дојке	Цефазолин 1г и.в. као једина доза

1.3. УПОТРЕБА АНТИБИОТИКА У СТАЦИОНИРАНИМ ЗДРАВСТВЕНИМ УСТАНОВАМА

1.3.1. Потрошња антибиотика у болничким установама

Процењује се да антибиотици учествују са 15-30% од укупног броја прописаних лекова у болничким условима. При томе, готово сваки други хоспитализовани пацијент у току свог болничког лечења прима антибиотску терапију. Сматра се да је од тог броја,

приближно у 50% случајева антибиотик неадекватно ординиран, тј. није примењен у складу са принципима рационалне примене (Willemsen et al, 2006).

Просечна европска потрошња антибиотика у хоспиталним условима у периоду од 1997-2002. године, је била 2.1 ДДД /1000 становника на дан (подаци из 15 европских земаља). Највећа је била у Француској и Финској- 3.9, а најмања у Норвешкој и Шведској- 1.3. У односу на укупну потрошњу антибиотика у овим земљама, учешће потрошње антибиотика у стационарним установама је варијало од 6.4-17.8%. (Vander Stichele et al, 2006).

Уобичајено је да се у терцијарним здравственим установама потрошња свих лекова, па и антибиотика, обрачунава по методологији Светске Здравствене Организације, тј. као број дефинисаних дневних доза на 100 болесничких дана – ДДД/100БД (Guidelines, 2009). У појединим истраживањима, међутим, као параметар се користио и број пацијентових дневних доза (који може, а и не мора да се поклапа са ДДД датог антибиотика) на 100 болесничких дана, или број ДДД на укупан број болничких пријема (de With et al, 2006). С обзиром на тренд да број пријема расте, а да се дужина хоспитализације скраћује, данас се сматра највалиднијим деноминатором управо број болесничких дана (БД).

У једном истраживању у Универзитетској болници у Цириху која располаже са 800 болничких кревета, у току 2006. године, укупна потрошња антибиотика (АТЦ група Ј01) износила 69.15 DDD/100 БД, односно чак 300.34 DDD/100пријема. Када је у питању потрошња свих антимикуробних лекова (АТЦ група Ј), она је у просеку је износила 85.69ДДД/100БД, с тим што је у јединицама интезивне неге била у просеку 125.88ДДД/100БД, уз велике варијације између појединих јединица (Kuster et al, 2008). У двогодишњем праћењу (2001-2002) потрошње антибиотика у чак 40 неуниверзитетских општинских болница у Немачкој, средња вредност употребе антибиотика на Хируршким одељењима је била 43.4ДДД/100БД, док је у хируршким интезивним негама била готово три пута већа (116.9ДДД/100БД) (Kern et al., 2005). Шестомесечна анализа употребе антибиотика у три опште болнице у Хрватској 1997.године, показала је значајну повезаност прекомерне потрошње антибиотика и пораста локалне бактеријске резистенције у једној од болница (Vlahović-Palcevski et al, 2001). У студији пресека о (не)рационалности употребе антибиотика у Универзитетској болници у Турској, процењено је да је чак 70% ординираних антибиотика на Хируршкој клиници примењено "превентивно", односно без оправдане индикације. У истој студији је добијена позитивна корелација између потрошње антибиотика и

нерационалности примене истих (Evirgen et al, 2011). Значајан део прекомерне употребе антибиотика у хирургији, односи се на продужену примену антибиотске профилаксе (дуже од 24 сата). Наиме, процењује се да се проценат оперисаних са неоправдано пролонгираном применом профилактичких антибиотика креће од 50-70% (Tourmousoglou et al, 2007; Bratzler, 2005; Linkin et al., 2011).

1.3.2. Едукативни програми и интервенције за рационализацију антимикробне терапије

Антибиотици су лекови који се издају и прописују само по налогу лекара, па за прекомерну и нерационалну употребу ових лекова, лекари имају велики део одговорности. Без обзира да ли због недовољно знања, због изложености притисцима или нечег трећег, тек они су, вероватно, циљна група на коју треба утицати едукацијом и контролом, ако се жели смањивање медицинских последица прекомерне употребе антибиотика, али и материјалних издатака за ову групу лекова. Поред познавања општих принципа рационалне антибиотске терапије, лекар практичар мора да познаје фармакологију појединачних лекова као и клиничке карактеристике самог инфективног процеса. У том погледу, специјализована литература, национални и међународни водичи клиничке праксе, као и увид у најновије доказе квалитетних клиничких студија су од пресудног значаја.

У настојању да се рационализује потрошња антибиотика, како у примарној здравственој заштити, тако и у болничким условима, спроводе се врло различити едукативни програми и различите интервенције, са већим или мањим успехом, нарочито када су у питању дугорочнији позитивни ефекти ових програма. Стратегије за смањење потрошње, односно рационализацију примене антибиотика имају мултидисциплинарни приступ и обухватају едукативна предавања, увођење рестрикције и надзора у прописивању антибиотика најчешће од стране инфектолога, клиничких микробиолога и /или клиничких фармацеута, затим, што ранији прелазак са парентералних на пероралне антибиотике, коришћење информационалних технологија итд. (John & Fishman, 1997; Shih-An et al., 2008; Buising et al, 2008).

Успешност ових метода варира од студије до студије. Тако нпр.,у интервентној студији на Интерној клиници једне швајцарске болнице, после едукативних интервенција у циљу рационализације антибиотске терапије, употреба антибиотика, изражена путем ДДД је била смањена за 36.1% (Ruttimann et al., 2004). У проспективној студији која је укључила више од 150 лекара (специјализаната и специјалиста) у процес

едукације, након интервенције је смањен број пацијената који прима антибиотике за 17%, док је тотална потрошња антибиотика редукована за 26.9% (Nadi et al., 2008). У јединици интензивне неге Универзитетске болнице у Сегедину, у току 2002.године, као интервентна мера је имплементиран локални антибиотски програм, који је укључио рестрикцију ординирања антибиотика уз консултације специјалиста инфектолога. Резултат је био смањење укупне потрошње антибиотика са 162.9 на 101.3 ДДД/100БД (Peto et al, 2008). У интервентној студији спроведеној у геријатријском центру болнице у Стразбуру, као резултат уграђивања смерница за лечење пнеумоније у компјутерски систем за ординирање терапије, значајно су се смањиле грешке лекара (погрешан избор, доза или дужина третмана пнеумоније) – са 51% на 33% (Westphal et al., 2011). У циљу побољшања употребе антибиотика код пацијената који захтевају дуготрајну хоспитализацију и болничку негу, током 18 месеце интензивне едукације (применом водича, директним контактом са лекарима, представљањем података о резистенцији), за 29.7% је редукован број антимикробних дана на 1000 болесничких дана и овај тренд се одржао и 2 године након интервенције (Schwartz et al., 2007).

Поједине студије интервенције су усмерене на редукацију употребе цефалоспорина 3.и 4.генерације, као генератора стварања мултирезистентних бактеријских врста (нпр.карбапенем-резистентна *Klebsiella pneumoniae*), нарочито у јединицама интензивне неге (Wen et al.,2010; Tängdén et al.,2011; Ciobotaro et al., 2011). Интервенција која је подразумевала посебне мере изолације за пацијенте са МРСА и ВРЕ изолатима у јединици интензивне неге, се није показала успешном (40.4% vs. 35.6%) у смањењу инциденце колонизације овим бактеријама (Huskins et al.,2011). Успешне су биле и интервентне студије са циљем скраћења дужине антибиотске терапије, односно ранијег превођења са парентералне на оралну терапију (Grill et al, 2011; Weber et al, 2011). Интервенција клиничких фармацеута је у једној студији значајно смањила джин хоспитализације, као и трошкове лечења (Shen et al, 2011).

Значајан број интервентних студија из области антибиотске профилаксе првенствено имају за циљ постоперативно ограничење примене профилактичких антибиотика на 24 сата (према препорукама из водича), чиме се смањују трошкови, али и медицинске последице продужене примене профилаксе. У једној од таквих студија се, применом информационе технологије, тј. компјутерски заснованог система у ординирању антимикробне профилаксе, значајно повећао број оперисаних којима је обустављен антибиотик након 24 сата (са 38.8% на 55.7% ($p < 0.001$)) (Linkin et al.,

2011). Друга студија из области антибиотске профилаксе је постигла смањење укупне потрошње антибиотика за 14.4% након интервенције (Mayer et al., 2010).

Према појединим препорукама, интервенције у циљу унапређења квалитета у здравству које остваре бар 20% побољшања перформанси могу да се сматрају успешним (Hayness, 2006).

Очигледно је да су студије интервенције у циљу рационализације антимикробне терапије последњих година веома актуелне у свету, управо због познатих медицинских али и економских последица нерационалне примене антибиотика.

Међутим, публиковане студије о имплементацији едукативних програма рационализације антибиотске терапије у нашој средини су раритетне. То је у знатној дискрепанци са интернационалним препорукама о неопходности увођења оваквих програма (Dellit et al., 2007), али и са актуелним потребама нашег здравственог система (Јанковић и сар., 2005). Наиме, већи број студија је показао да су антибиотици у врху најчешће коришћених лекова наших здравствених установа и да је њихова примена недовољно рационална (Kastratović et al., 2005; Velickovic-Radovanovic et al., 2011) укључујући и студије које се односе на сам Клинички центар "Крагујевац" у Крагујевцу (Janković and Đukić-Dejanović, 1997; Milovanović et al., 2004). Већина студија у овој области код нас била је усмерена на последице овакве примене као што је повећање трошкова (Стефан-Микић и сар., 2008) или проблеми са бактеријском резистенцијом (Jankovic et al., 2007; Илић and Marković-Denić, 2010; Jankovic, 2011).

Једна од ретких студија која је испитивала утицај интервенција у систему квалитета у овој области је показала да је увођење локалног водича значајно рационализовало антибиотску терапију у болничкој средини (Ristić et al., 2010). Међутим, у дизајну ове студије коришћен је ретроспективни метод, значајно различит у односу на наше истраживање, а осим тога је интервенција била уско фокусирана, резултати су углавном били усмерени на трошкове и то на одељењу гинекологије, а не хирургије.

Дакле, постоји значајна потреба за новим и детаљнијим истраживањима код нас у овој области. Сем тога, имајући у виду да на резултате прописивања лекова утичу бројни чиниоци, од којих су многи специфични за дату социо-економску и културолошку средину, очекује се да ће резултати бити од интереса не само за домаћу, већ и за међународну научну и стручну јавност.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

А. Циљеви студије:

- Детаљно анализирати употребу (потрошњу) антибиотика у Хируршкој клиници КЦ-а Крагујевац
- Указати на евентуалне пропусте и нерационалну примену антибиотика у конкретним случајевима
- Упознати лекаре са познатим водичима за примену антибиотика у профилакси и терапији инфекција, као и постојећим локалним болничким протоколима
- Применом различитих метода (усменим презентацијама, доставом штампаног материјала, применом информационих технологија) извршити њихову едукацију о емпиријској примени антибиотика, дужини терапије, индивидуализацији дозирања, могућностима комбиновања, примени нових антибиотика итд .
- Након спроведене едукације, постићи значајно смањење потрошње антибиотика, као и смањење њихове нерационалне примене, односно побољшати ефекте антибиотске терапије и коначни исход лечења болесника

Б: Хипотезе студије:

- У истраживању се полази од претпоставке да је употреба антибиотика у Хируршкој клиници недовољно рационална, како због прекомерног прописивања, тако и у самом избору антибиотика, њиховом дозирању, дужини терапије, комбиновању и сл.
- Претпоставља се да би едукација лекара у том смислу значајно допринела рационализацији употребе антибиотика.
- Након спроведене едукације очекује се не само смањење укупне потрошње антибиотика, већ и њихова рационалнија примена уопште (у избору, дозирању, дужини терапије, комбиновању, итд.)

3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОД

3.1. ВРСТА СТУДИЈЕ

Студија је проспективна према дизајну интервенције у здравственом систему (Hayness, 2006; Milovanović, 2010). Циљ ове едукативне интервенције је унапређење квалитета антибиотске терапије па је дизајн прилагођен најновијим, "ORION" препорукама за студије у овој и сличним областима (Stone et al., 2007).

Истраживање је обављено у Хируршкој клиници Клиничког центра "Крагујевац" у Крагујевцу, која има 5 одсека: гастроинтестиналну хирургију, билиопанкреатичну хирургију, општу и ендокрину хирургију, колоректалну и грудну хирургију. Клиника има укупно 82 болничка кревета и 20 лекара специјалиста опште хирургије.

3.2. СТУДИЈСКА ПОПУЛАЦИЈА

Студијска популација је због природе дизајна, имала две основе групе: болеснике и лекаре. Едукативна интервенција је била усмерена према лекарима, хирурзима клинике, а последице интервенције условљене изменом терапијских ставова, праћене су на болесницима, који се сматрају испитаницима студије у ужем смислу.

3.2.1. Узорковање популације болесника

Испитаници студије су регрутовани из целокупне популације болесника који се хоспитално лече у Хируршкој клиници, а који су задовољавали укључујуће, односно нису имали искључујуће критеријуме.

Укључујући критеријуми су били следећи: да су одрасле особе, узраста од 18 до 85 година, оба пола, који имају дијагнозу хируршког обољења које захтева лечење антибиотцима, да се лече у Хируршкој клиници КЦ "Крагујевац" у Крагујевцу и који су дали пристанак за добровољно учешће у студији.

У студију нису били укључени следећи испитаници: особе млађе од 18 и старије од 85 година, труднице и дојиље, ако постоји било које обољење или стање које би својим квалитетом и квантитетом могло у знатној мери да омета учешће у студији, ако већ учествује у другом клиничком испитивању, ако лечећи хирург одбије да учествује у

студији и ако постоје било које друге околности које у значајној мери онемогућавају учешће у студији.

3.2.2 Узорковање популације хирурга

Одабир хирурга који су учествовали у студији је био извршен на основу списка запослених лекара Хируршке клинике који је добијен од надлежне кадровске службе КЦ Крагујевац. Хирурзи су сврстани у две подгрупе, на начин да лекари сличног знања и искуства буду унутар исте подгрупе. Основни критеријум за сврставање у подгрупе је био академско звање, односно подела на хирурге наставнике и сараднике Медицинског факултета у Крагујевцу и остале специјалисте опште хирургије који нису ангажовани у настави. Унутар исте подгрупе хирурзи су сортирани према азбучном реду презимена.

Уз помоћ одговарајућег интернет сајта је израђена рандомизациона листа (стратификованог типа), са две групе лекара, једна која је била предмет едукативне интервенције (експериментална група) и друга која је била контрола, односно група без студијске интервенције. Према тој рандомизационој листи, алокација лекара у студијске групе је извршена по редоследу на листи. За учешће у студији било је неопходно обезбедити и писани информисани пристанка хирурга.

3.3. ПЛАНИРАЊЕ И СПРОВОЂЕЊЕ СТУДИЈЕ

План истраживања је усклађен према основним типу дизајна имајући у виду сличне, до сада публиковане студије (Ruttimann et al., 2004; Hadi et al., 2008; Mayer et al., 2010). Студија је обухватила следеће фазе: почетну анализу, усмерену на прикупљање базалних вредности праћених исхода (варијабли), фаза едукативне интервенције у трајању од 3 месеца и накнадну фазу анализе података о вредностима праћених исхода (варијабли) и то после спроведених едукативних интервенција.

Почетна анализа је обављена у октобру 2011. године, када су прикупљени подаци о тренутно 78 хоспитализованих болесника на свих 5 хируршких одсека. Од тог броја је 62 болесника примало антибиотике.

Након базалне анализе (први пресек) спроведена је адекватна едукативна кампања у трајању од 3 месеца, према испитиваној групи лекара (рандомизованој), док се у контролној групи нису спроводиле мере едукације.

Друга анализа (други пресек) терапије хируршких болесника урађена је након интервенције, у фебруару 2012. године. У овом пресеку је анализирано 63 тренутно

лежећих болесника, од којих је 48 њих примало антибиотике у току хоспитализације. Овом анализом показани су ефекти непосредног (раног) утицаја едукације лекара на рационализацију потрошње антибиотика.

У току спровођења студије истраживач није директно одлучивао о прописивању антибиотика нити било ког другог лека код индивидуалног болесника јер је одговорност за лечење сносио надлежни хирург. С тим у вези, све едукативне информације и стручна мишљења клиничког фармаколога за појединачне болеснике су имале консултативни карактер.

Студијске процедуре

Студијска процедура је обухватила низ мера и активности које су у основи усмерене на унапређење знања, ставова и вештина хирурга у области антимикробне терапије хируршких инфекција. Методе едукације у току периода интервенције су биле разноврсне, а према препорукама из литературе, односно досадашњег искуства, очекивало се да ће дати најбоље резултате (Kelly, 2007; Alderman, 2002; Wawruch et al., 2005).

Едукативне мере које су биле усмерене према рандомизированој групи хирурга су биле следеће:

- Лични контакт са ординирајућим хирургом у којем су, на основу уочених нерационалности у терапији, усменим путем сугерисани најоптималнији терапијски режими за поједине хируршке инфекције. Поред тога, потенциран је значај правовремене дијагностике инфекције (узимање узорака за бактериолошке анализе пре емпиријског укључивања антибиотика, лабораторијске анализе и сл.), као и редовне евауације антибиотске терапије уз праћење клиничког стања болесника.
- Достављање штампаног материјала у којем су садржане најважније смернице за третман најчешћих хируршких обољења (акутни холециститис и холангитис, акутни панкреатитис, акутни апендицитис, третман интраабдоминалних апсцеса, терапија инфекција изазваних бактеријом *Clostridium difficile* итд.) као и актуелног водича за примену антибиотске профилаксе. При изради материјала коришћени су подаци из признатих водича за рационалну антибиотску терапију, водећи рачуна о доступности појединих антибиотика у нашој земљи. Такође су, због уочених грешака, у значајној мери биле заступљене препоруке за правилну

примену антибиотске профилаксе, нарочито када је у питању избор антибиотика за профилаксу, као и дужина примене профилаксе.

- За хирурге који су имали активну електронску пошту, овим путем су повремено информисани о принципима рационалне антибиотске терапије за поједина хируршка стања, а у електронској форми су им прослеђени и стручни радови из реномираних научних часописа као и доступни национални водичи за третман појединих хируршких обољења. За остале који нису имали електронску адресу, повремени контакти и информације везане за примену антибиотика су остваривани телефонским путем.
- У току студијског периода од 3 месеца, односно у току интервенције, на захтев ординирајућег хирурга, обављено је чак 97 консултација клиничких фармаколога за индивидуалне болеснике, тзв. "bad-side" консултације а у вези са применом антимикуробне терапије. Том приликом им је у писаном извештају фармаколога предложена оптимална антибиотска терапија, ако је постојала индикација за примену антибиотика
- У току интервенције хирурзи су били информисани и упознати са актуелним извештајем о локалној бактеријској резистенцији (у Клиничком Центру "Крагујевац") у току друге половине 2011.године.
- У оквиру континуиране едукације у Клиничком Центру "Крагујевац" у децембру 2011.године клинички фармаколог је одржао предавање на тему рационалне терапије акутног панкреатитиса. Имајући у виду да се често, код овог хируршког стања, нерационално примењују резервни антибиотици у дужем временском периоду, очекивао се позитиван учинак ове едукације на рационализацију потрошње антибиотика

Током фазе едукације, писани едукативни материјали достављени су на почетку едукативне интервенције и они су били идентични за све рандомизирани хирурге. У току наредних два месеца додатно су достављани тематски писани материјали за поједине хирурге, у зависности од области хирургије којом се баве, као и на основу уочених неправилности у ординирању антимикуробне терапије.

3.4. ВАРИЈАБЛЕ ИСТРАЖИВАЊА

У студији је анализиран већи број варијабли које су класификоване у примарну и секундарне варијабле. Подаци о нивоу употребе ("потрошње") антибиотика су се користили као примарна варијабла, а подаци у категорији индивидуалних података болесника, исходима лечења, карактеристика хируршког одељења, особина хирурга и рационалности фармакотерапије су биле секундарне варијабле. Ове варијабле су се користиле за праћење њима припадајућих (одговарајућих) студијских исхода.

3.4.1. Примарна варијабла

Подаци о нивоу употребе антибиотика су изражени као број дефинисаних дневних доза на употребљених на 100 болесничких дана (ДДД/100 БД), према методологији Светске здравствене организације (Guidelines, 2009). Приликом израчунавања употребе (потрошње) лекова по групама ће бити примењена Анатомско-терапијско-хемијска класификација. Базалне (иницијалне) вредности примарне варијабле (пре едукативне интервенције) добијене су у току првог пресека анализе терапије на Хируршкој клиници.

3.4.2. Секундарне варијабле

Студија је обухватила и већи број секундарних исхода у циљу прецизније процене утицаја примењене едукативне интервенције, посебно у смислу њеног значаја за свакодневну клиничку праксу. Евентуална асоцијација ових варијабли са одређеним исходом промене примарне варијабле у односу на почетне вредности је била анализирана применом одговарајућих статистичких метода ради прилагођавања иницијално прорачунатих вредности (енгл. "adjusting").

3.4.2.1. Подаци индивидуалних болесника

Из терапијске листе и историје болести прикупљени су следећи подаци: основни лични подаци пацијента, дужина хоспитализације, име ординирајућег хирурга, индикације за почетак, дужину трајања и прекид антибиотске терапије, начин примене, дозе, трајање лечења, примена хируршке профилаксе, микробиолошки резултати културе и антибиограм, као и одсуство или присуство алергија на лекове,

лабораторијске вредности урее и креатинина у серуму, коморбидитет. За прикупљање ових података је био структурисан радни упитник (у прилогу бр. 1).

Посебан значај су имали праћење компликација у вези са бактеријским инфекцијама и нежељеним дејствима антибиотика: инфекција хируршке ране, друге нозокомијалне инфекције, псеудомембранозни колитис, токсичност органа (нефротоксичност, ототоксичност) итд.

3.4.2.2. Параметри организационе јединице

Анализирани су и хигијенски услови рада медицинског особља, спровођење антисептичких мера као и осталих фактора на Хируршкој клиници, који су могли потенцијално утицати на учестаност инфекција

3.4.2.3. Подаци индивидуалних хирурга

Током студије су прикупљени подаци о дужини радног искуства и стручно-академском степену квалификације хирурга, степену спремности хирурга да промени своје првобитне ставове и прихвати стручне савете и сугестеје у вези употребе антибиотика (имплементација у клиничку праксу), врсти и интензитету радног оптерећења (тип и број операција), врсти и интензитету евентуалних других едукативних садржаја којима би хирург могао да буде изложен независно до студијских интервенција (нпр. набавка нове литературе и друго) као и други подаци за које се процени да би могли да утичу на испитиване студијске исходе.

3.4.2.4. Процена рационалности антибиотске и друге фармакотерапије

Примена антибиотика код индивидуалног болесника се класификовала као рационална (адекватна, одговарајућа) или као нерационална (неодговарајућа, неадекватна). (Davey & Marwick, 2008). Критеријум за рационалну антимицробну терапију су били следећи: а) ако је дат антибиотик у складу са болничким протоколом о примени антибиотика и водичем за примену хируршке антибиотске профилаксе, или б) ако постоје докази о присуству инфекције за конкретног болесника а микроорганизми изоловани из релевантих узорака су били осетљиви на примењене антибиотике (Lautenbach et al., 2005), независно од претходно наведених препорука.

За процену рационалности примењене антибиотске терапије (укључујући и примену антибиотске профилаксе), коришћена је следећа стручна литература (актуелни

водичи и протоколи за профилаксу и лечење хируршких инфекција, као и за третман других инфекција код хируршких болесника):

- The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 41th ed. (Sanford et al, 2011)
- Complicated Intra-abdominal Infection Guidelines (IDSA) (Solomkin et al, 2010)
- Antimicrobial stewardship guidelines. (Dellit et al. 2007)
- Strategies for Improving Antimicrobial Use and the Role of Antimicrobial Stewardship Programs (File Jr et al, 2011).
- Antibiotic Prophylaxis in Surgery. A National Clinical Guideline, SIGN No 104, 2008.
- Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: focus on ertapenem (de Lala et al. 2009).
- Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the IDSA (Hutton et al, 2010)
- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia 2005.
- Ingvinalne kile odraslih. Nacionakni vodič dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije (Milasinovic G, 2011)
- Dijagnostika i lečenje akutnog pankreatitisa. Protokol PT 00.11. Klinički centar Kragujevac, 2010

Код пацијената старије животне доби (старији од 65 година) се користио МАИ индекс рационалне примене (енгл. Medication Appropriateness Index), као квантитативна процена валидности ординираних антибиотика (Hanlon et al., 1992), имајући у виду недавне препоруке за примену овог индекса код хоспитализованих болесника (Spinewine et al., 2006).

3.5. ЕТИЧКИ И ОРГАНИЗАЦИОНИ АСПЕКТИ СТУДИЈЕ

Студија је спроведена као академско и непрофитно истраживање, према принципима Добре клиничке праксе и Хелсиншке декларације. За учешће у студији од болесника је био затражен писани, добровољни пристанак да им подаци из историје болести буду доступни за анализу, уз претходну пуну обавештеност. Сличан пристанак је био затражен и од лекара-хирурга који су били укључени у едукативну интервеницију.

Пре спровођења студије протокол истраживања и друга потребна документа су достављена ради мишљења надлежном етичком одбору, Етичком одбору Клиничког центра "Крагујевац" и званично одобрење за извођење ове студије је добијено 3. јуна 2011. године.

Истраживачи у студији су били квалификовани медицински експерти, са искуством у области фундаменталних и клиничких биомедицинских истраживања. Руководилац истраживачког тима је био клинички фармаколог. Финансијски аспекти истраживања је усклађен са стандардима уобичајеним за домаћа академска истраживања у складу са некомерцијалном природом студије. Клиничко истраживање је такође спроведено у складу са важећом, одговарајућом домаћом легислативом.

3.6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

3.6.1. Прорачун величине студијског узорка

Величина узорка је прорачуната на основу извештаја Службе за клиничку фармакологију Клиничког центра "Крагујевац" у Крагујевцу о употреби лекова у Хируршкој клиници у претходном периоду као и резултата релевантних студија сличног дизајна публикованих у доступној литератури.

На основу података у 9 временских квартала, у периоду од 2008-2010. године, из 5 одсека Хируршке клинике израчунато је да је просечна употреба антибиотика била 1031.6 +/- 284.0 ДДД/1,000 болесничких дана (n=45, 502.8-1738.6, средња вредност +/- стандардна девијација). У студијама сличног дизајна, после едукативних интервенција у циљу рационализације антибиотске терапије, употреба антибиотика, изражена путем ДДД је била смањена за 36.1% (Ruttimann et al., 2004), 26.9% (Hadi et al., 2008) и 14.4% (Mauger et al., 2010) у односу на период непосредно пре интервенције (средња вредност 25.8%). Наведене студије су биле спроведене у болничким условима, у јединици хируршког интензивног лечења и одељењу интерне одн. опште медицине, укључујући и академску средину; међутим, учесници су већином били млађи лекари (специјализанти одн. стажисти), док су у нашој студији учествовали знатно искуснији хирурзи, за које се претпоставља да теже прихватају измене у својој пракси. Сем тога, последња студија (са најмањим ефектом) се односила на интервенцију у области антибиотске профилаксе, а не на терапију антибиотцима. Према појединим препорукама, интервенције у циљу унапређења квалитета у здравству које остваре бар 20% побољшања перформанси могу да се сматрају успешним (Hayness, 2006).

Имајући у виду наведено, претпоставили смо да ће студијска интервенција остварити смањење употребе антибиотика бар за 20% у односу на почетне вредности

("минимална значајна разлика"), што би за услове конкретног болничког одељења (клинике) било 825.28 ± 227.2 ДДД/1,000 болесничких дана. Коришћењем базалих и очекиваних података, за услове т-теста, два независна узорка, у расподели (алокацији) 1:1, са снагом студије 0.8 и алфа грешком 0.05, употребом одговарајућег софтвера (Faul et al., 2007) прорачунат је узорак од 52 испитаника (лежећих болесника Хируршке клинике). Овај узорак је даље коригован (увећан) за претпоставку расподеле која није нормална (непараметарска) дељењем са 0.846 (Lehmann, 1998). Најзад, сходно резултатима претходне студије у којој је адхеренца лекара примењеном сличном програму била 91% (Toth et al., 2010) извршена је корекција и према том услову, према одговарајућој формули (Kirby et al., 2002), претпостављајући комплијансу од 0.9 у испитиваној групи и 1.0 у контролној групи (с обзиром да у њој нема интервенције, те питање комплијансе није релевантно). На овај начин, укупан студијски узорак је утврђен на 84 испитаника, по 42 у свакој студијској групи.

3.6.2. Статистичка обрада података

У анализи прикупљених података користиле су се методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе (Altman, 1991). Као примарна варијабла истраживања се користила вредност употребе антибиотика изражено као ДДД/100 болесничких дана, укупно и у другим модалитетима (по испитанику-болеснику, по болесничком дану и др.). Сходно томе, као примарни исход је одређена средња вредност промене вредности ДДД/100БД, пре и после едукативне, студијске интервенције. Поред примарног, у даљој статистичкој анализи су се користиле различите друге, секундарне варијабле и са њима у вези одговарајући секундарни исходи (в. 2.5.2).

У зависности од квалитативних и квантитативних карактеристика добијених података, спроведене су одговарајуће статистичке анализе. Код нумеричких варијабли, такве методе укључују, али не ограничавају се на тестирање хипотезе код два независна узорка (Студентов т-тест или Вилкоксон-Ман-Витни тест) и код поновљених узорака (анализа варијансе). Код категоријалних варијабли (нпр. пол, присуство или одсуство фактора ризика) се користио хи-квадрат тест или Фишеров тест. Веза између испитиваних варијабли се анализирала коришћењем Пирсонове (линеарне) корелације (нумеричке континуиране варијабле) или Спирманове корелације ранга. За статистичку анализу је коришћен одговарајући статистички софтвер, а вредности вероватноћа статистичке значајности за све статистичке методе је утврђене на $p \leq 0,05$ (5%).

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. ДЕМОГРАФСКИ ПОДАЦИ О ПАЦИЈЕНТИМА

У току две студије пресека, пре и после едукативне интервенције, анализирано је укупно 110 пацијената који су примали антибиотике на Хируршкој клиници. Од тога је у првом пресеку било 62 пацијента, а у другом 48 пацијената.

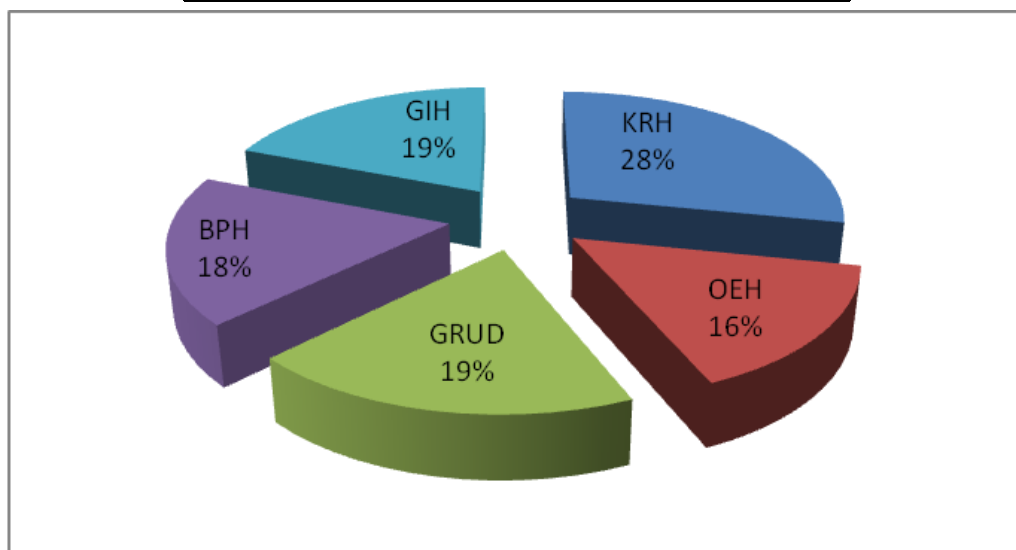
У односу на припадност болесника (не) рандомизираној групи хирурга, од укупног броја, 64 болесника је припадало групи лекара која је била подвргнута интервенцији (**експериментална група**), односно, код 46 болесника је терапију ординирала група хирурга која није била обухвћена интервенцијом (**контролна група**).

4.1.1. Дистрибуција укупног броја пацијената по хируршким одсецима

У односу на припадност појединим одсецима највише болесника је било на колоректалној хирургији - 31(28%), а најмање на одељењу опште и ендокрине хирургије – 17 (15.5%), док је на осталим хируршким одељењима број болесника био уједначен (табела 4 и графикон 2).

Табела 4. Дистрибуција укупног броја пацијената по хируршким одсецима

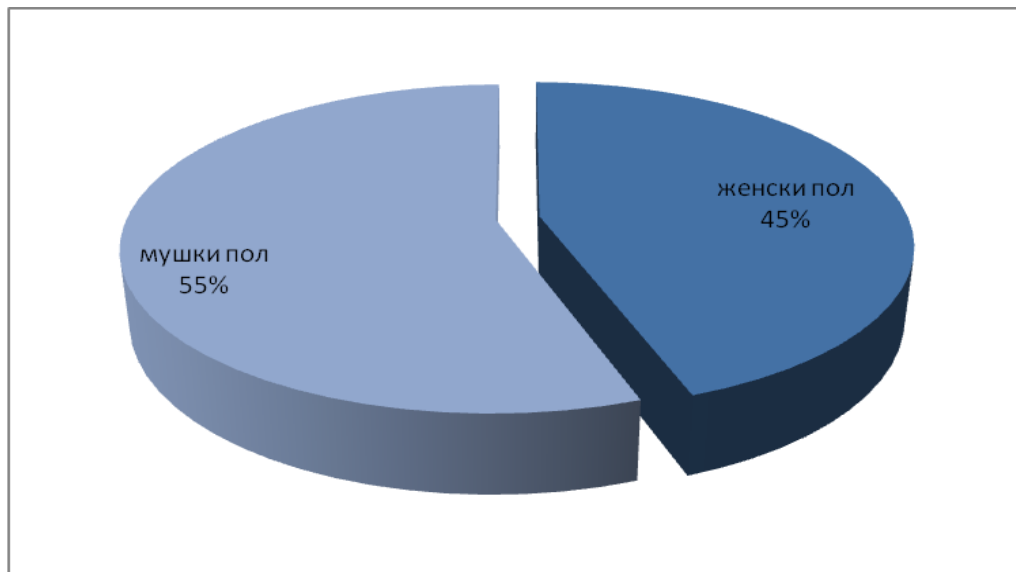
Одсек	Бр. пац.	%
КРХ	31	28.2
ОЕХ	17	15.5
ГРУД	21	19.1
БПХ	20	18.2
ГИХ	21	19.1
Укупно	110	100



Графикон 2. Дистрибуција пацијената по хируршким одсецима (КРХ - колоректална хирургија, ОЕХ- општа и ендокрина хирургија, ГРУД- грудна хирургија, БПХ- билиопанкреатична хирургија, ГИХ- гастроинтестинална хирургија)

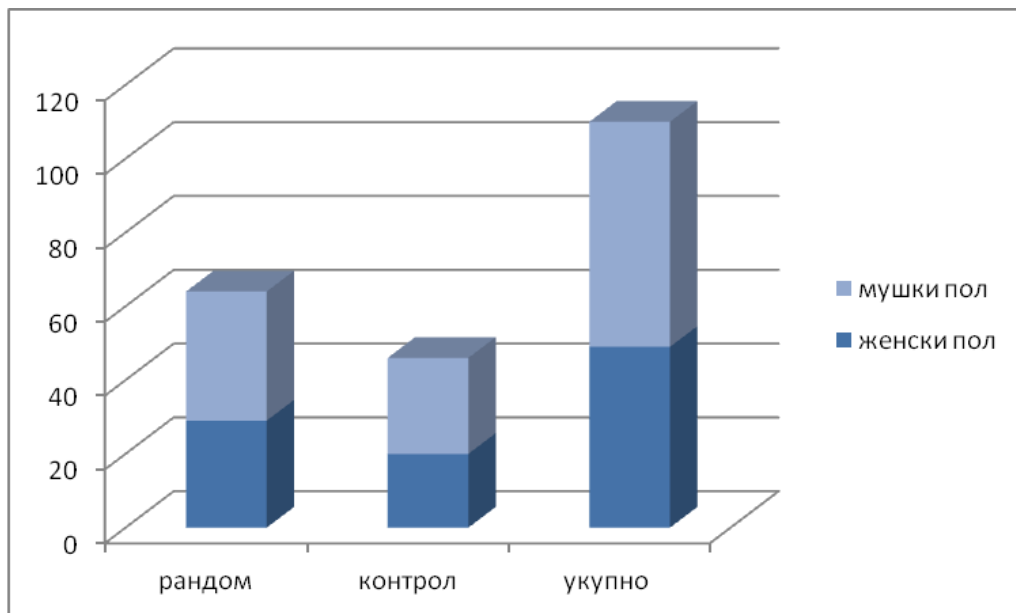
4.1.2. Пол и старост пацијената

Од 110 болесника, 61 је био мушког пола (55.5%), а 49 (44.5%) женског пола.



Графикон 3. Дистрибуција пацијената према полу

Расподела пацијената према полу, у оквиру рандомизираних и контролних група је била равномерна, тј. није било статистички значајне разлике између група у односу на пол пацијената ($p=0.849$; $\chi^2=0.036$; $Df=1$) (графикони 3 и 4).



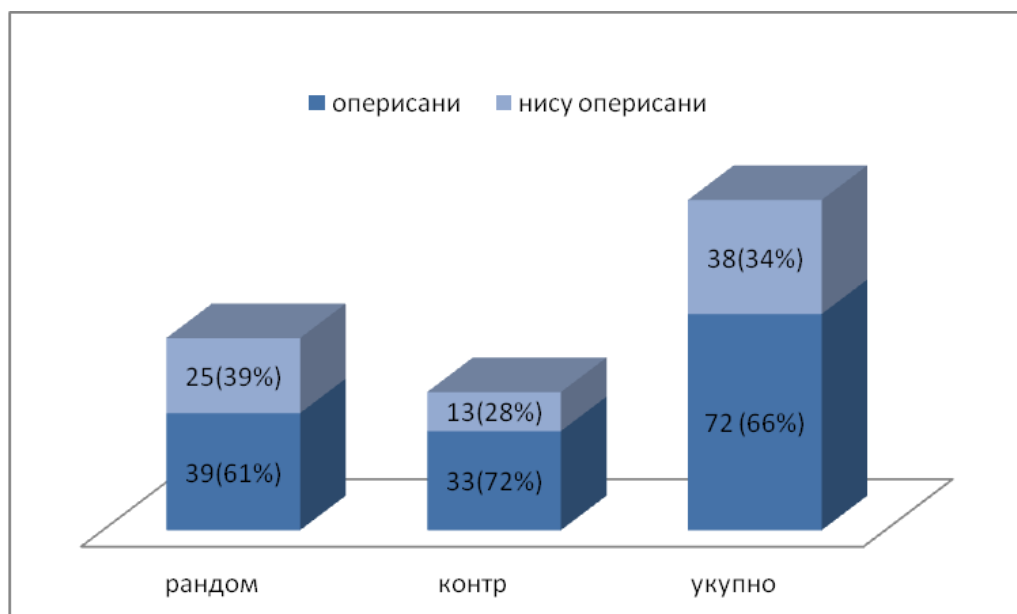
Графикон 4. Расподела пацијената према полу у оквиру група

Просечна старост свих болесника је била 57.15 ± 15.05 година, при чему је најмлађи пацијент имао 20 година, а најстарији 84 године. У испитиваној групи

просечна старост је била 57.9 ± 14.9 година, а у контролној групи 56.0 ± 15.3 година, што значи да су групе биле хомогене према старосној структури болесника ($p=0.680$; $t=4.541$)

4.1.3. Број оперисаних пацијената

У току хоспитализације 72 пацијента је било подвргнуто хируршкој интервенцији, што је око две трећине (66%) од укупног броја болесника. Није било статистички значајне разлике у броју оперисаних пацијената између рандомизираних и контролне групе пацијената ($p=0.240$; $\chi^2= 1.381$; $df=1$) (графикон 5).



Графикон 5. Број оперисаних пацијената према групама

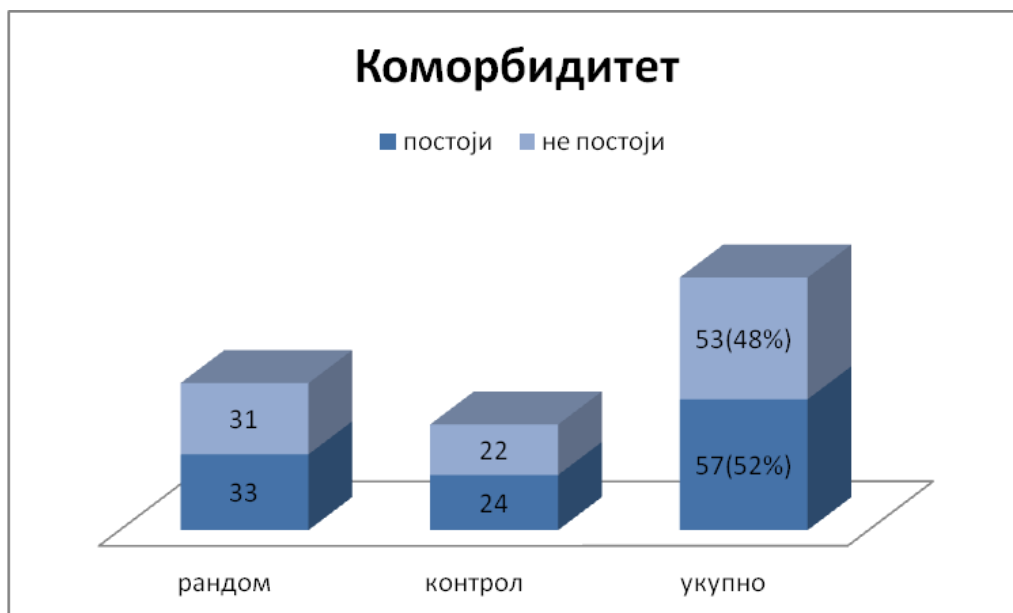
4.1.4. Дужина хоспитализације

Просечан број болесничких дана по пацијенту, односно просечна дужина хоспитализације је износила 9.14 ± 7.46 дана, у распону од минимално једног дана до максималних 51 болесничких дана. Интересантно је да је просечан број болесничких дана у обе групе био готово идентичан, односно 9.12 ± 7.82 у рандомизираној и 9.15 ± 7.03 у контролној групи болесника.

4.1.5. Присуство коморбидитета

Присуство једне или више придружених болести које би могле утицати на опоравак пацијената је забележен у нешто више од половине болесника – 57 (52%). И

према (не)постојању коморбидитета испитиване групе су биле веома хомогене, што се може видети у графикану 6 ($p=0.950$; $\chi^2= 0.004$; $df=1$).



Графикон 6. Учестаност коморбидитета

4.2. УПОТРЕБА АНТИБИОТИКА НА ХИРУРШКОЈ КЛИНИЦИ ПРЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ

4.2.1. Укупна потрошња антибиотика изражена у ДДД/100БД на Хируршкој клиници и према хируршким одсецима

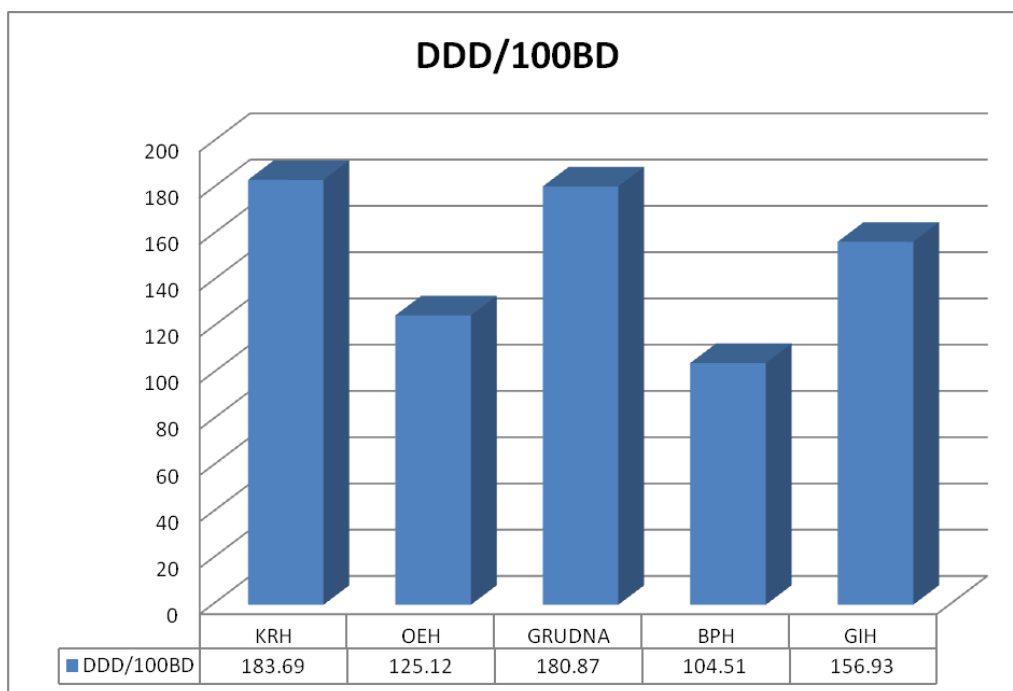
Укупна потрошња антибиотика на Хируршкој клиници у целини, износила је 153.58 ДДД/100БД.

При томе, највећа употреба је била на колоректалној (183.69 ДДД/100БД) и грудној хирургији (180.87 ДДД/100БД), а најмања на билиопанкреатичној (104.51 ДДД/100БД) (графикон 7).

Средње вредности и стандардне девијације употребе антибиотика у ДДД на 100 БД према одсецима, указују да постоје разлике, али са великим стандардним девијацијама.

Т-тест указује да нема статистички значајне разлике између одељења са највећом и најмањом употребом ДДД на 100 БД (КРХ vs. БПХ) ($t=0.867$, $df=26$, $p=0.394$), а тиме аналогно, ни између осталих одељења где је та разлика мања.

Једнофакторска анализа варијансе указује да утицај припадности одсеку не утиче, у целини, значајно на ниво употребе антибиотика у ДДД на 100 БД ($F=0.295$, $df=4$, $p=0.880$).



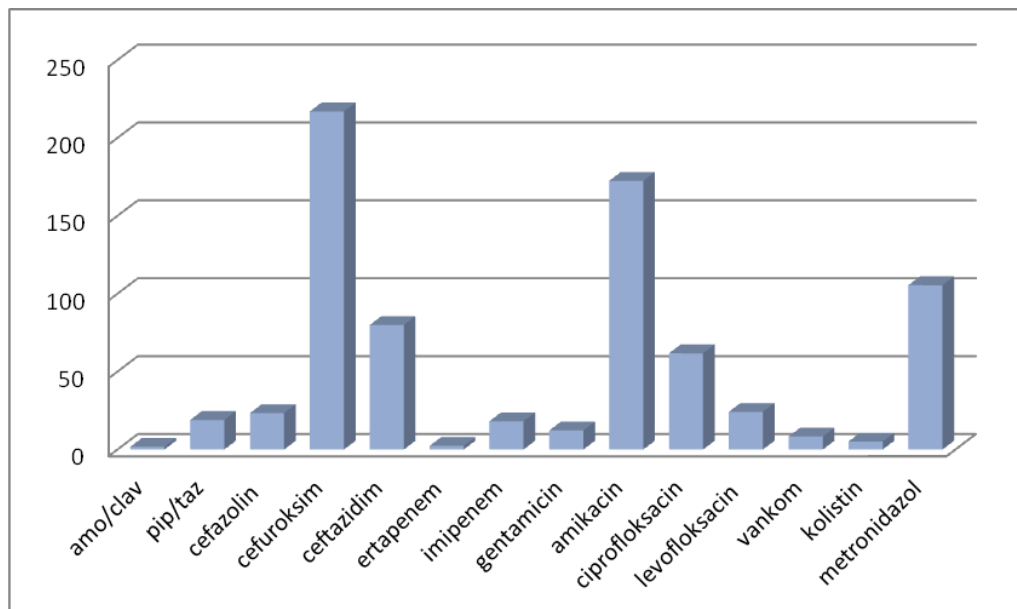
Графикон 7. Потрошња антибиотика по појединим хируршким одељењима у ДДД/100БД

4.2.2. Потрошња антибиотика према АТЦ коду

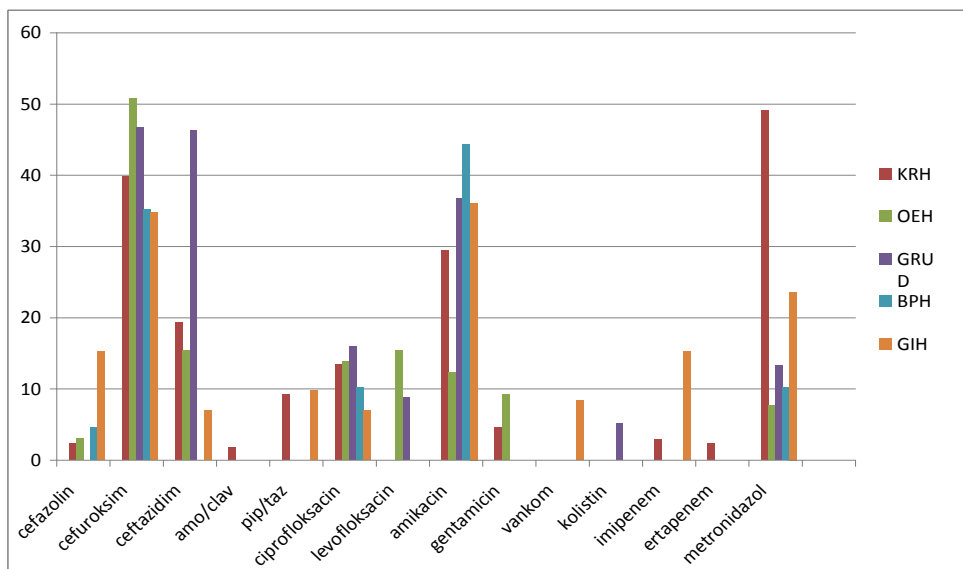
Када је у питању палета антибиотика која су се користили, највећу потрошњу је имао цефалоспорин друге генерације –цефуроксим, како у профилакси, тако и у терапији. Следе затим амикацин, метронидазол, цефтазидим и ципрофлоксацин. Интересантно је да, осим цефтазидима, нису ординирани цефалоспорини 3.генерације-цефотаксим и цефтриаксон, као и да се ретко користио ко-амоксиклав. Метронидазол се користио у значајној мери на свим хируршким одељењима, али очекивано, највише у колоректалној хирургији. Због присуства МДР бактеријских врста, углавном као наставак терапије из јединице интензивног лечења, или према добијеном антибиограму, поједини пацијенти су примали резервне антибиотике карбапенеме, ванкомицин, али и колистин (ординиран због присуства карбапенем- резистентног Ацинетобацтера у брису ране). Међутим, потрошња ових антибиотика је значајно мања у односу на друге, нерезервне антибиотике. Наиме, често су се ради проширења спектра дејства, комбиновала 2 или 3 нерезервна антибиотика (нпр. цефуроксим +амикацин + метронидазол), што објашњава њихову велику потрошњу (табела 5 и графикони 8 и 9).

Табела 5. Потрошња појединих антибиотика према АТЦ коду (изражена у ДДД/100БД) и по одељењима хируршке клинике

АТЦ	АВ/ одсек	АВ Код	КРН	ОЕН	GRUD	ВРН 88	ГИН	укупно
J01CR02	amo/clav	3	1.73	0	0	0	0	1.73
J01CR05	pip/taz	4	9.25	0	0	0	9.72	18.97
J01DB04	cefazolin	5	2.02	1.54	0	4.54	15.28	23.38
J01DC02	cefuroksim	6	44.51	50.77	52.94	34.09	34.72	217.03
J01DD09	ceftazidim	7	19.36	15.38	38.24	0	6.94	79.92
J01DH03	ertapenem	9	2.31	0	0	0	0	2.31
J01DH51	imipenem	10	2.89	0	0	0	15.28	18.17
J01GB03	gentamicin	12	4.05	8.2	0	0	0	12.25
J01GB06	amikacin	13	34.11	12.31	45.58	44.32	36.11	172.43
J01MA02	ciprofloksacin	14	14.91	13.85	14.7	11.36	6.94	61.76
J01MA12	levofloksacin	15	0	15.38	8.82	0	0	24.2
J01XA01	vankom	16	0	0	0	0	8.33	8.33
J01XB01	kolistin	17	0	0	5.15	0	0	5.15
J01XD01	metronidazol	18	48.55	7.69	15.44	10.2	23.61	105.49
	УКУПНО		183.69	125.12	180.87	104.51	156.93	



Графикон 8. Укупна потрошња појединих антибиотика (ДДД/100БД) на Хируршкој клиници у целини



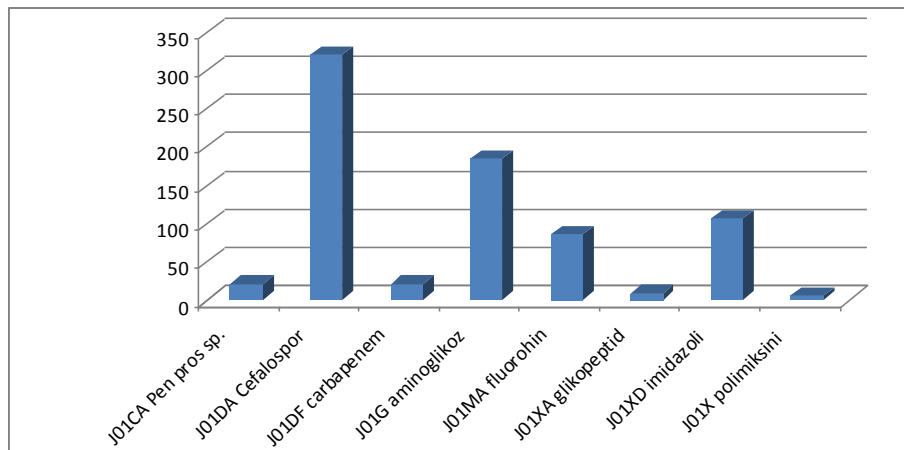
Графикон 9. Потрошња појединих антибиотика по хируршким одељењима (ДДД/100БД)

4.2.3. Потрошња антибиотика према АТЦ групи

Анализом антибиотика према АТЦ групи, чак близу 43% свих ординираних антибиотика су чинили цефалоспорини, затим аминогликозиди (око 25%), имидазоли (14%) и флуорохинолони (11%). Ове 4 групе антибиотике чине више од 90% укупне потрошње антибиотика. (табела 6 и графикон 10).

Табела 6. Употреба антибиотика на Хируршкој клиници према АТЦ групи

ATC grupa	DDD/100	%
J01CA Pen pros sp.	20.7	3
J01DA Cefalospor	320.33	43
J01DF carbapenem	20.48	3
J01G aminoglikoz	184.68	24
J01MA fluorohin	85.96	11
J01XA glikopeptid	8.33	1
J01XD imidazoli	105.49	14
J01X polimiksini	5.15	1



Графикон 10. Процентуално учешће АТЦ група антибиотика у укупној потрошњи

4.2.4. Употреба антибиотика у контролној и експерименталној групи лекара

Анализом улазних резултата, показало се да су код 27 пацијената антибиотску терапију ординирали хирурзи који нису рандомизирани за интервенцију (контролна група), док су код 35 пацијената антибиотску терапију индикували лекари који су рандомизирани за интервентну студију (експериментална група). Статистичком анализом није показана статистички значајна разлика између ове две групе по било ком испитиваном параметру (броју болесничких дана, просечном укупном утрошку ДДД-а по пацијенту, као и броју ДДД/100БД), тако да су, као што се и очекивало, групе биле хомогене пре спровођења интервентних мера (табела 7).

Табела 7. Упоредни параметри потрошње антибиотика у експерименталној и контролној групи за Хируршку клинику у целини

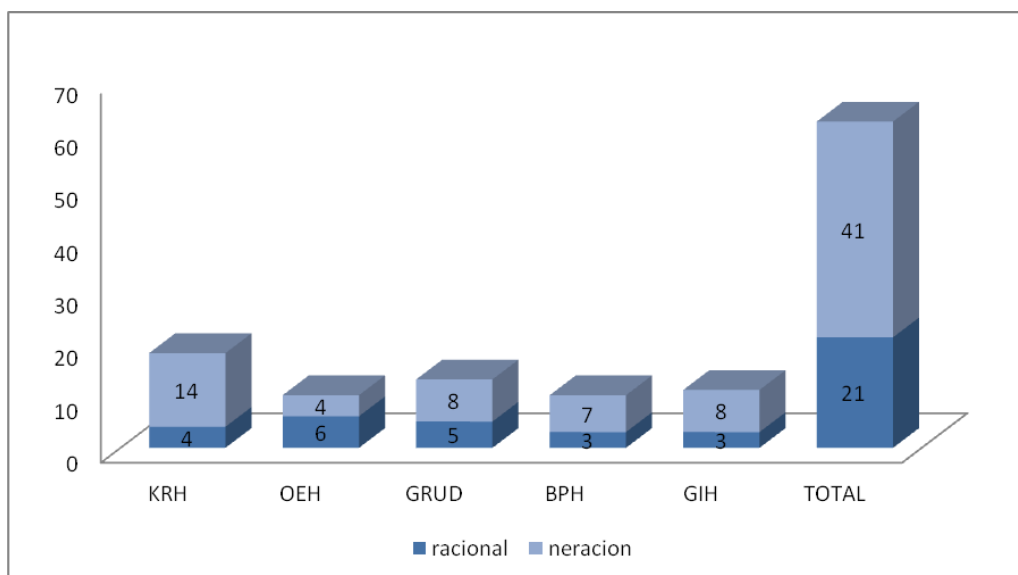
Параметри употребе АБ	Група	Број пац.	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Експеримент	35	8.85	5.98	1.49	0.297
	Контрол	27	7.18	4.78	1.63	
ДДД ук/пац	Експеримент	35	15.33	13.13	1.85	0.132
	Контрол	27	11.58	8.97	2.03	
ДДД/100БД	Експеримент	35	153.82	75.10	12.57	0.611
	Контрол	27	153.27	85.83	12.44	

4.2.5. Процена рационалности употребе антибиотика пре интервенције

Од укупно 62 пацијента који су примали антибиотике код чак 41 (66%) је процењено да су антибиотици примењени нерационално. На свих пет хируршких одсека уочене су значајне нерационалности, било да је у питању непостајање оправдане индикације за примену антибиотика, избор, дужина примене или неправилно дозирање антибиотика.

4.2.5.1. Рационалност примене антибиотика по појединим хируршким одсецима

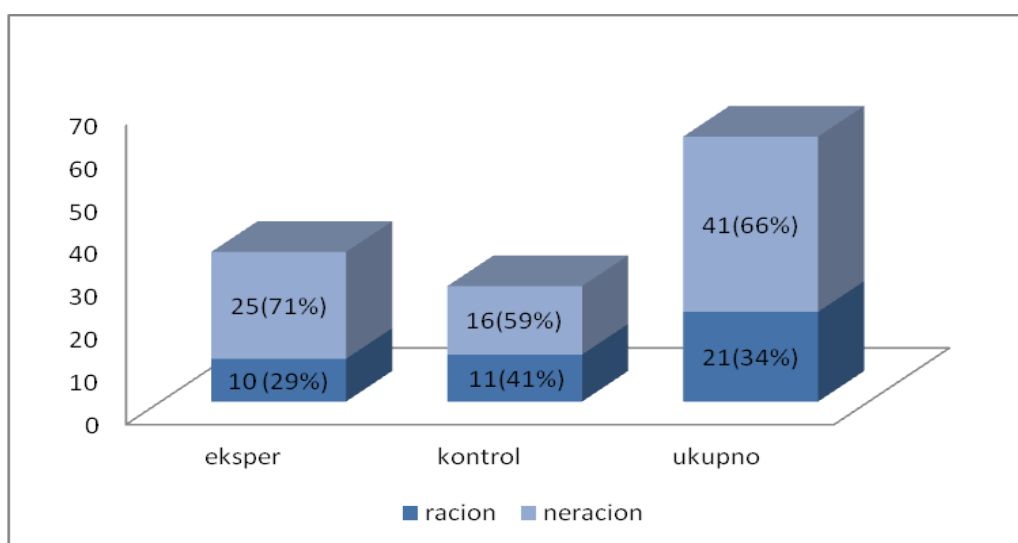
Нема статистички значајне разлике међу појединим одсецима у рационалности антибиотске терапије, мада постоји тренд разлике између ОЕХ (где доминира рационалност), у односу на остале (где преовлађује нерационалност), али се због малог узорка та разлика није показала као статистички значајна ($p=0.33$; $\chi^2=4.541$; $df=4$) (графикон 11).



Графикон 11. Процена рационалности употребе антибиотика по хируршким одељењима

4.2.5.2. Рационалност примене антибиотика у експерименталној и контролној групи

Анализом рационалности примене антибиотика у оквиру експерименталне и контролне групе хирурга, показано је да нема статистички значајне разлике између ове две групе ($P=0.28$; $\chi^2=1.173$; $df=1$), када је у питању (не) рационално ординирање антибиотика, тј. групе су и по овом параметру биле хомогене пре интервенције. У експерименталној групи је примена антибиотика процењена као нерационална у чак 71% пацијената, док је у контролној овај проценат био нешто мањи (59%) (графикон 12).



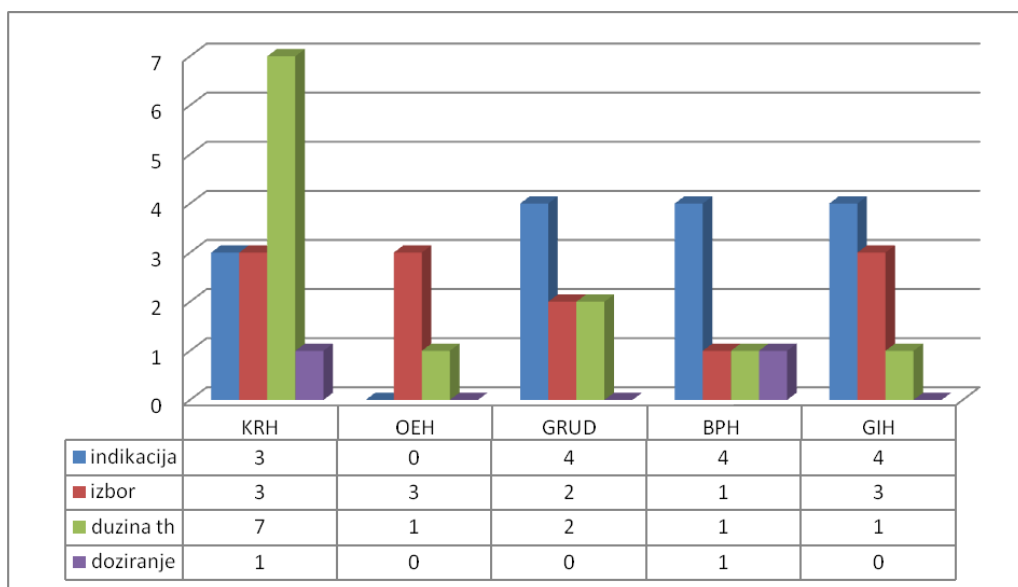
Графикон 12. Процена рационалности примене антибиотика према групама

4.2.5.3. Узроци нерационалне примене антибиотика

Анализом узрока нерационалне употребе антибиотика, показало се да код највећег броја пацијената (37%) није постојала оправдана индикација за примену антибиотика. Неадекватан избор, као и пролонгирана примена антибиотика су, такође, били чест узрок нерационалности (по 29%), док је најмање грешака уочено при одређивању дозе (5%). Није било статистички значајне разлике у узроцима нерационалности по одсецима ($p=0.32$; $\chi^2=4.687$; $df=4$) (графикони 13 и 14).



Графикон 13. Узроци нерационалне примене антибиотика на Хируршкој клиници



Графикон 14. Узроци нерационалне примене антибиотика по хируршким одсецима

4.2.6. Антибиотска профилакса

Од 62 пацијента Хируршке клинике, који су примали антибиотике, хируршку интервенцију је имало 45 и сви оперисани болесници су добили антибиотску профилаксу. Међутим, анализом избора и дужине примене профилактички примењених антибиотика показало се да је код чак 28 (62%) пацијената неправилно примењена профилакса (графикон 15).

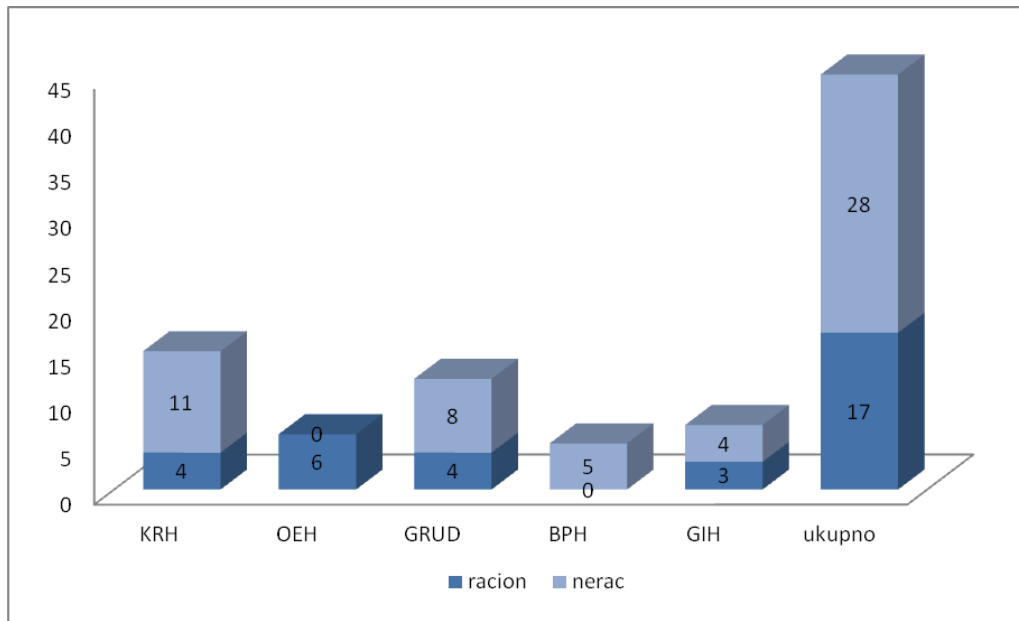


Графикон 15. Рационалност примене антибиотске профилаксе на Хируршкој клиници

4.2.6.1. Примена антибиотске профилаксе по појединим одсецима

Анализом рационалности примене антибиотске профилаксе по појединим хируршким одсецима показало се да је на одељењу билиопанкреатичне хирургије сваки оперисани примио неадекватну профилаксу, док је као друга крајност, на одсеку опште и ендокрине хирургије сваком пацијенту правилно примењена антибиотска профилакса (графикон 16).

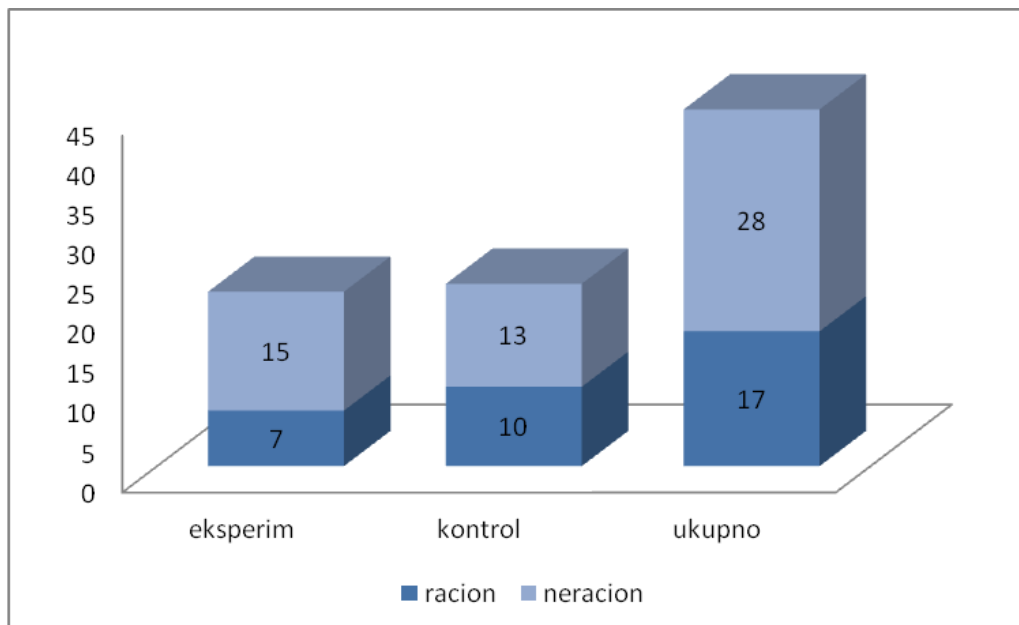
Постоји високо значајна разлика у рационалности антибиотске профилаксе, у корист одељења где доминира рационална профилакса, тј. код ОЕХ ($p=0.002$; $\chi^2=16.834$; $df=4$).



Графикон 16. Рационалност примене АБ профилаксе по хируршким одсецима

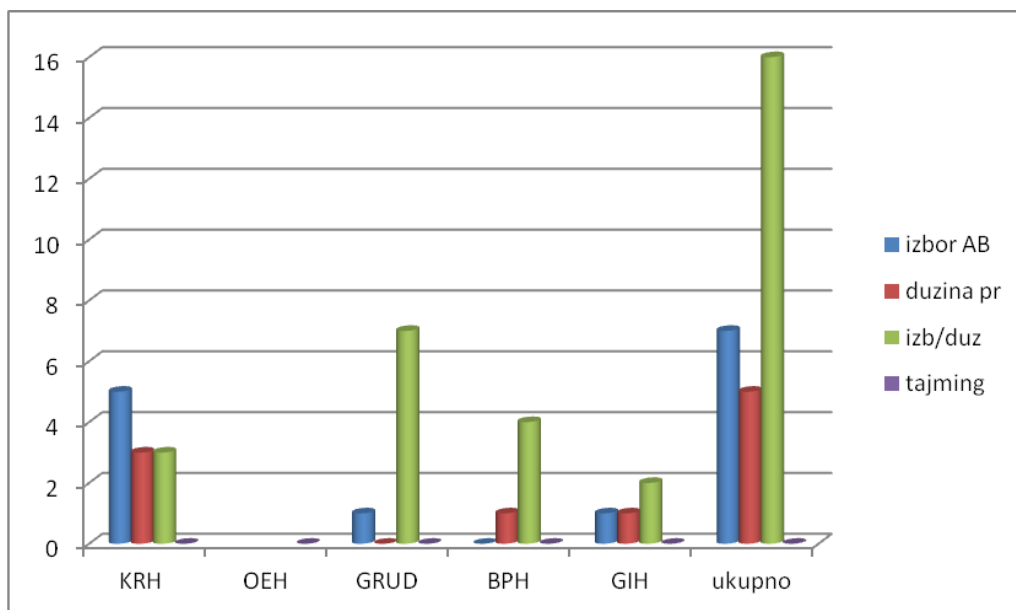
4.2.6.2. Рационалност примене антибиотске профилаксе према групама

Није показана статистички значајна разлика између експерименталне и контролне групе хирурга у односу на рационалност примене хируршке профилаксе ($p=0.42$; $\chi^2=0.65$; $df=1$).



Графикон 17. Рационалност примене АБ профилаксе према групама

4.2.6.3. Разлози нерационалне примене хируршке профилаксе



Графикон 18. Разлози нерационалне примене антибиотске профилаксе

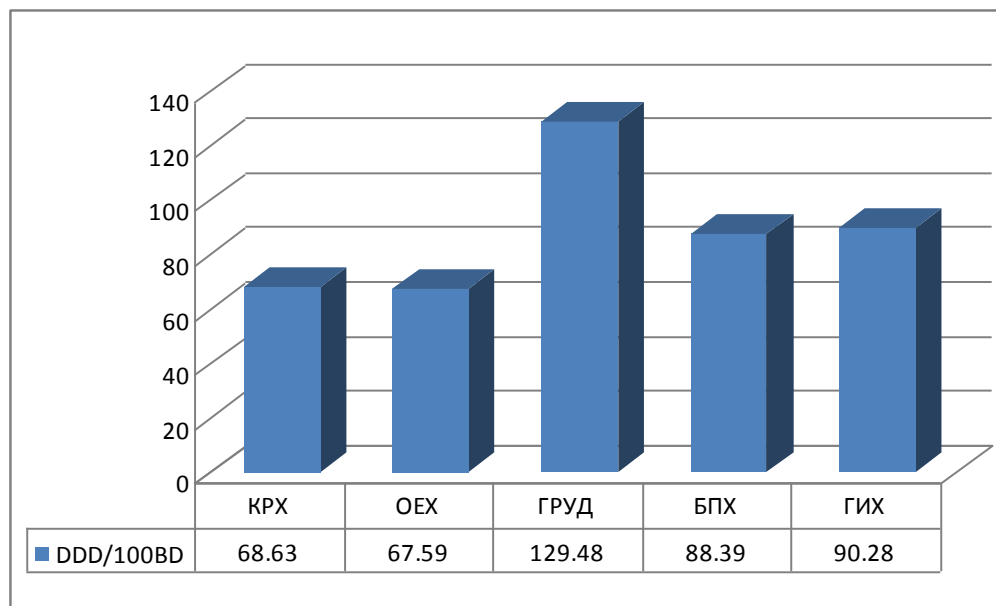
Код највећег броја пацијената постојале су грешке приликом избора антибиотика за профилаксу уз истовремено неоправдано пролонгирану примену профилактичких антибиотика (дуже од три дана). При томе, сви пацијенти су на време (унутар сат времена пре интервенције) примили профилаксу, тако да није било пропуста у "тајмингу" примене профилаксе) (графикон 18).

4.3. УПОТРЕБА АНТИБИОТИКА НА ХИРУРШКОЈ КЛИНИЦИ ПОСЛЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ

4.3.1. Укупна потрошња антибиотика изражена у ДДД/100БД на Хируршкој клиници у целини и према хируршким одсечима

Укупна потрошња антибиотика на Хируршкој клиници у целини, износила је 77.01 ДДД/100БД након интервенције

При томе, највећа употреба је била на грудној хирургији (129.48 ДДД/100БД), а најмања на одсеку опште и ендокрине хирургије (67.59 ДДД/БД) (графикон 19).



Графикон 19. Потрошња антибиотика по појединим хируршким одељењима у ДДД/100БД

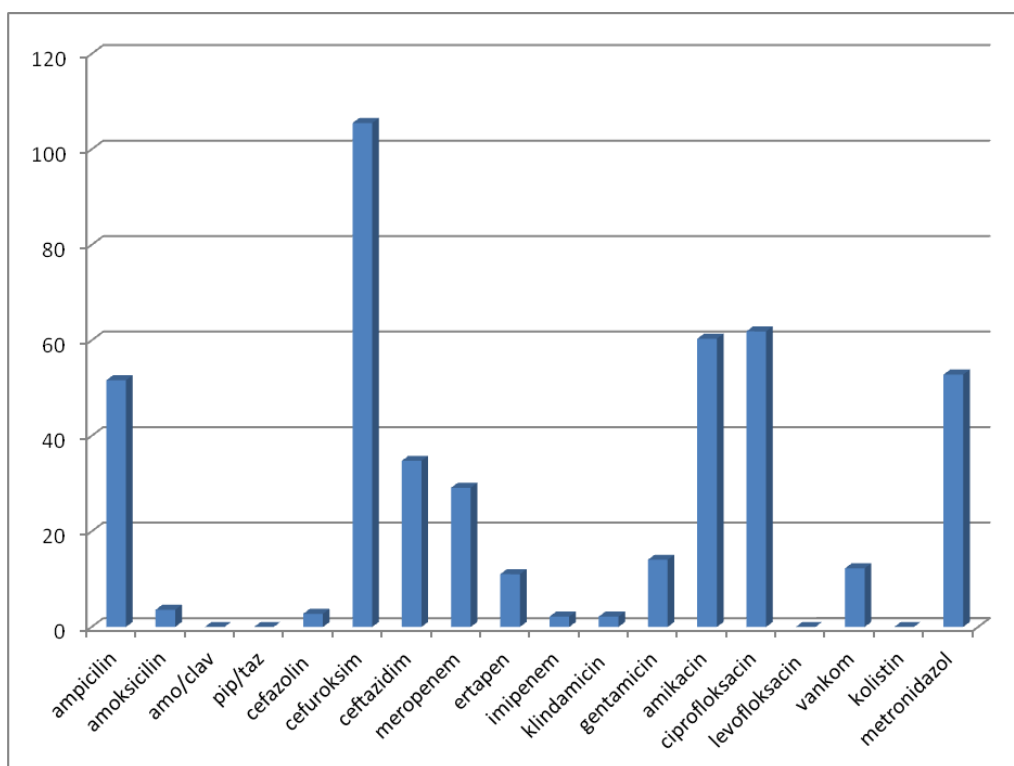
Анализа варијансе је показала да постоји разлика у ДДД/100БД између одељења, при чему постхок анализа указује на статистички значајну разлику између одељења ОЕХ (најмања употреба) и Грудне хирургије где је и највећа потрошња ($p=0.044$; 95% CI 1.49- 185.56).

4.3.2. Потрошња антибиотика према АТЦ коду

Након спроведене интервенције, избор примењених антибиотика је био сличан улазном, али је запажено да су се овог пута користили аминопеницилини и то првенствено ампицилин. Цефуроксим је и даље био највише коришћен појединачни антибиотик, мада је његова потрошња преполовљена у односу на улазну потрошњу. Следе затим ципрофлоксацин, амикацин и метронидазол, али, изражено у ДДД/БД, значајно је мања потрошња ових антибиотика него у првом пресеку. Интересантно да је повећана примена широкоспектралних резервних антибиотика - карбапенема (меропенема и ертапенема) (табела 8 и графикон 20).

Табела 8. Потрошња антибиотика према АТЦ коду изражена у ДДД/100БД

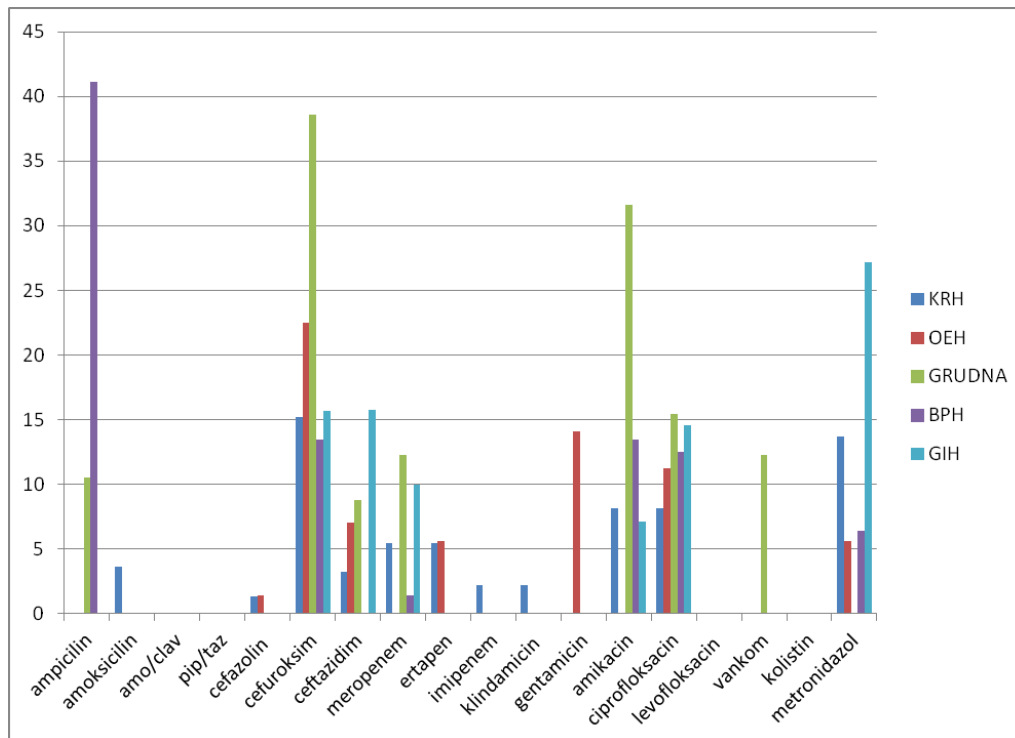
АТЦ	АВ/ одсек	Код АВ	КРН	ОЕН	GRUD	ВРН	ГНН	укупно
J01CA01	ampicilin	1	0	0	10.53	41.13	0	51.66
J01CA04	amoksisilin	2	3.59	0	0	0	0	3.59
J01CR02	amo/clav	3	0	0	0	0	0	0
J01CR05	pip/taz	4	0	0	0	0	0	0
J01DB04	cefazolin	5	1.36	1.41	0	0	0	2.77
J01DC02	cefuroksim	6	15.22	22.53	38.6	13.48	15.71	105.54
J01DD09	ceftazidim	7	3.26	7.04	8.77	0	15.72	34.79
J01DH02	meropenem	8	5.43	0	12.28	1.43	10	29.14
J01DH03	ertapen	9	5.43	5.63	0	0	0	11.06
J01DH51	imipenem	10	2.17	0	0	0	0	2.17
J01FF01	klindamicin	11	2.17	0	0	0	0	2.17
J01GB03	gentamicin	12	0	14.08	0	0	0	14.08
J01GB06	amikacin	13	8.15	0	31.58	13.49	7.14	60.36
J01MA02	ciprofloksacin	14	8.15	11.27	15.44	12.48	14.57	61.91
J01MA12	levofloksacin	15	0	0	0	0	0	0
J01XA01	vankom	16	0	0	12.28	0	0	12.28
J01XB01	kolistin	17	0	0	0	0	0	0
J01XD01	metronidazol	18	13.7	5.63	0	6.38	27.14	52.85
	Укупно		68.63	67.59	129.48	88.39	90.28	



Графикон 20. Потрошња антибиотика према АТЦ коду у ДДД/100БД после интервенције

Потрошња антибиотика према АТЦ коду у оквиру појединих хируршких одсека (изражена у ДДД/100БД) приказана је у графикону 20. Интересантно је да је на билиопанкреатичној хирургији дошло до значајног повећања потрошње ампицилина у третману акутног запаљења жучне кесе, при чему је дневна доза овог антибиотика била значајно већа (2-3 пута) од његове дефинисане дневне дозе. То је допринело, у целини,

већој потрошњи антибиотика на овом одсеку. С друге стране, на гастроинтестиналној и колоректалној хирургији повећана је потрошња широкоспектралних антибиотика – карбапенема, односно смањена употреба цефалоспорина, аминогликозида и метронидазола који су се користили у комбинованој терапији.



Графикон 21. Потрошња антибиотика према АТЦ коду и по хируршким одсецима изражена у ДДД/100БД

4.3.3. Потрошња антибиотика према АТЦ групи

Након спроведене интервенције, дошло је и до промене у потрошњи антибиотика у оквиру АТЦ групе, тако да употреба цефалоспорина смањена са 43 на 33%, док је повећано процентуално учешће пеницилина проширеног спектра (са 3 на 12%), као и карбапенема (са 3 на 9%). Такође је смањена употреба и аминогликозида, а имидазоли и флуорохинолони су процентуално приближно били слично заступљени као и пре интервенције (табела 9).

Табела 9. Употреба антибиотика на Хируршкој клиници према АТЦ групи

ATC grupa	DDD/100	%
J01CA Pen pros sp.	55.25	12
J01DA Cefalospor	143.1	33
J01DF carbapenem	42.37	9
J01G aminoglikoz	74.44	17
J01MA fluorohin	61.91	14
J01XA glikopeptid	12.28	3
J01XD imidazoli	52.85	12

4.3.4. Поређење података о потрошњи антибиотика између експерименталне и контролне групе за целу Хируршку клинику

Анализом излазних резултата, у оквиру експерименталне и контролне групе, показано је да није постојала статистички значајна разлика између ове две групе по било ком испитиваном параметру (броју болесничких дана, просечном укупном утрошку ДДД-а по пацијенту и броју ДДД/100БД) (табела 10). Иако је, очекивано, број ДДД/100 БД утрошених антибиотика био мањи у експерименталној него у контролној групи, интересантно је да ова разлика није била и статистички значајна ($p=0.501$; $df=61$; 95% CI -24.19-48.93).

Табела 10. Упоредни параметри употребе антибиотика у експерименталној и контролној групи за Хируршку клинику у целини

Параметри употребе АБ	Група	Број пац.	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Експеримент	29	8.675	9.089	1.494	0.430
	Контрол	19	10.461	8.324	1.632	
ДДД ук/пац	Експеримент	29	7.587	11.266	1.852	0.773
	Контрол	19	8.398	10.390	2.037	
ДДД/100БД	Експеримент	29	82.120	76.516	12.579	0.501
	Контрол	19	69.749	63.445	12.442	

4.3.4. Процена рационалности употребе антибиотика после интервенције

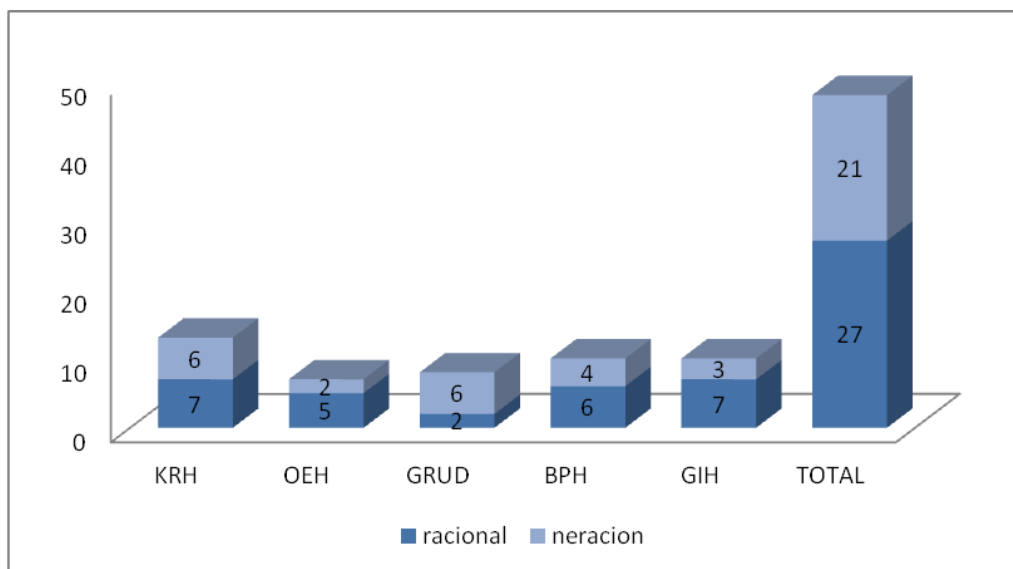
Од укупно 48 пацијента који су примали антибиотике код 21 (44%) је процењено да су антибиотици примењени нерационално. Имајући у виду да је нерационалност пре интервенције износила 66%, можемо рећи да је, уз укупну потрошњу, редукована и нерационална примена антибиотика у целини за око 22%. Међутим, статистичком анализом није показано да је смањење нерационалности након интервенције и статистички значајно ($p=0.675$; $\chi^2 = 0.174$; $df=1$).

4.3.4.1. Рационалност примене антибиотика по појединим хируршким одсецима

У оквиру појединих хируршких одсека, тренд нерационалне примене антибиотика се задржао на Грудној хирургији, док су Гастроинтестинална и Општа и ендокрина хирургија процентуално имали најмање пацијената код којих је нерационално ординирана антибиотска терапија (табела 11 и графикон 22).

Табела 11. Процена рационалности примене антибиотика по хируршким одсесима

odsek	racional	neracion	ukupno
KRH	7	6	13
OEH	5	2	7
GRUD	2	6	8
BPH	6	4	10
GIH	7	3	10
TOTAL	27	21	48



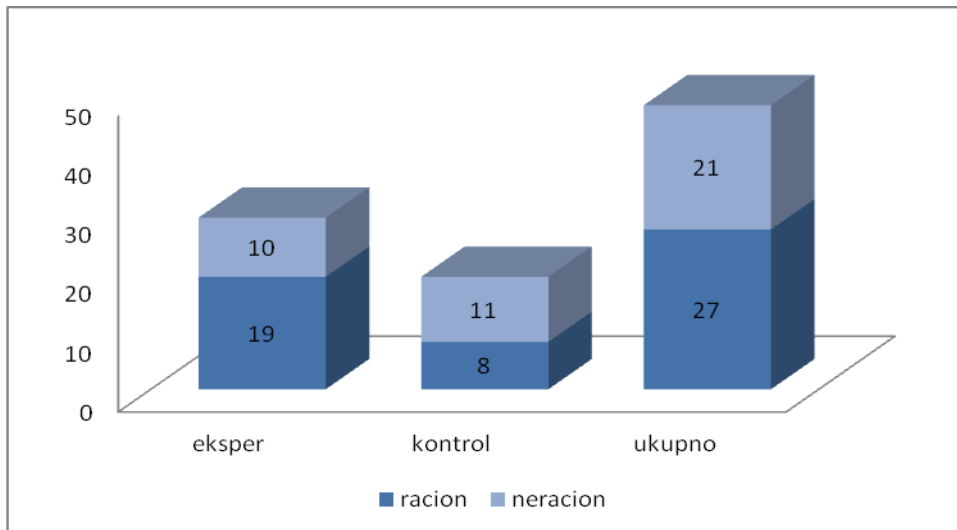
Графикон 22. Процена рационалности примене антибиотика по одсесима

Као и пре интервенције, статистичка анализа није показала да постоји статистички значајна разлика међу појединим одсесима у рационалности антибиотске терапије, вероватно због недовољног узорка пацијената ($p=0.321$; $\chi^2=4.685$; $df=4$)

4.3.4.2. Рационалност примене антибиотика у експерименталној и контролној групи

Процена рационалности примењених антибиотика након интервенције, посебно је анализирана у оквиру експерименталне и контролне групе лекара (графикон 23) .

Анализом примене антибиотика у оквиру експерименталне и контролне групе хирурга, показано је да нема статистички значајне разлике између ове две групе ($p=0.109$; $\chi^2=2.556$; $df=1$), када је у питању (не) рационално ординирање антибиотика.



Графикон 23. Рационалност примене антибиотика по групама

Ипак, иако без статистичке значајности, уочено је да је нерационалност у рандомизираној групи мања (34%) у односу на проценат нерационалне примене у експерименталној групи (58%) (графикони 24 и 25).



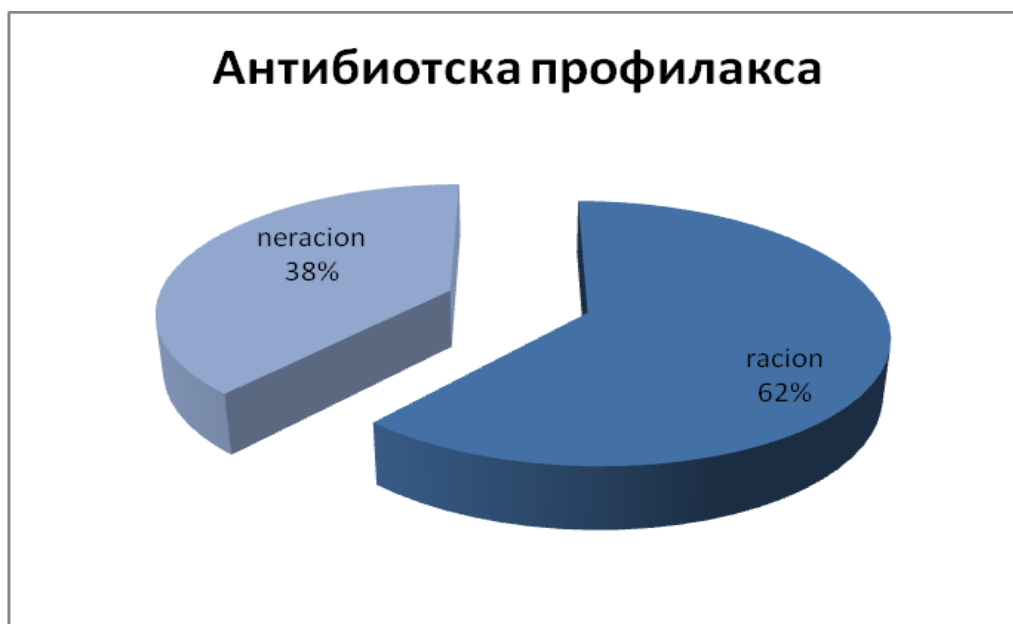
Графикон 24. Процена рационалности примене АБ у експерименталној групи



Графикон 25. Процена рационалности примене АБ у контролној групи

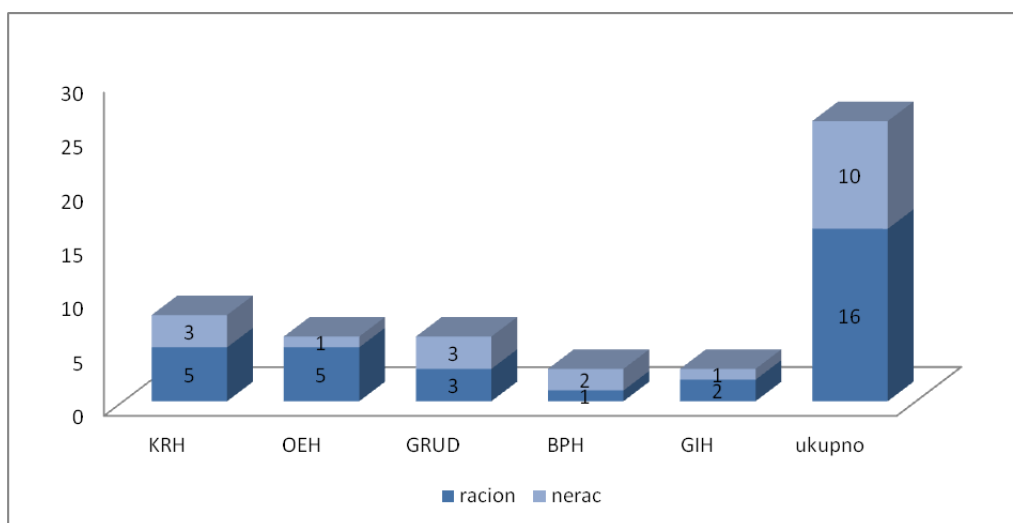
4.3.5. Антибиотска профилакса

Од 48 пацијента Хируршке клинике који су примали антибиотике, након спроведене студије, хируршку интервенцију је имало 26 и сви оперисани болесници су добили антибиотску профилаксу. Анализа избора и дужине примене профилактички примењених антибиотика показало се да је у целини, након едукативне интервенције, смањен проценат нерационалне примене профилаксе са 62% на 38% (графикон 26). Статистичком анализом међутим, није показана и статистичка значајност смањења нерационалности код примене профилаксе ($p=0.390$; $\chi^2 = 0.737$; $dF=1$).



Графикон 26. Рационалност примене антибиотске профилаксе на Хируршкој клиници

4.3.5.1. Примена антибиотске профилаксе по појединим одсецима

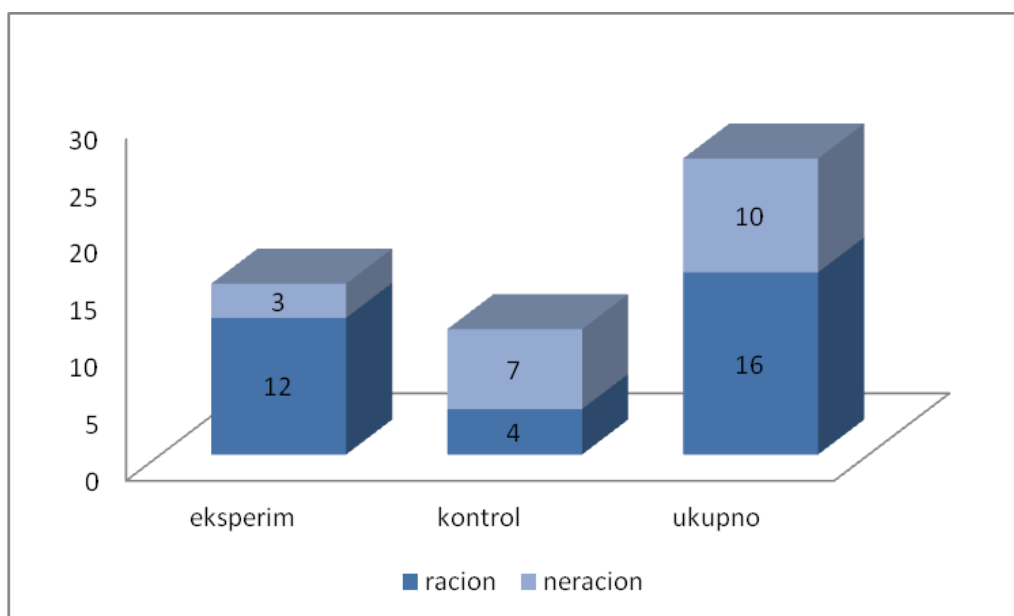


Графикон 27. Рационалност примене АБ профилаксе по хируршким одсецима

Анализом рационалности примене антибиотске профилаксе по појединим хируршким одсечима показало се, за разлику од примене профилаксе пре едукативне интервенције, да није било статистички значајне разлике по овом параметру између појединих хируршких одељења ($p=0.290$; $\chi^2=4.96$; $df=4$) (графикон 27).

4.2.6.2. Рационалност примене антибиотске профилаксе у експерименталној и контролној групи

Анализа примењене профилаксе у експерименталној групи је показала да је код свега 3 од 15 оперисаних пацијената профилакса примењена неправилно, док је у контролној групи више било пацијената са нерационално, него са рационално примењеном хируршком профилаксом (7 vs. 4) (графикон 28). И поред релативно малог броја оперисаних пацијената, статистичком анализом је показана статистички значајна разлика између ове две групе, када је у погледу примена антибиотске профилаксе ($p=0.023$; $\chi^2=5.105$; $Df=1$).



Графикон 28. Рационалност примене АБ профилаксе у оквиру експерименталне и контролне групе

4.4. ПОРЕЂЕЊЕ ПАРАМЕТАРА УПОТРЕБЕ АНТИБИОТИКА ПРЕ И ПОСЛЕ ЕДУКАТИВНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ

Изрчунавањем појединих параметара који се односе на употребу(потрошњу) антибиотика на Хируршкој клиници (просечна дужина хоспитализације, изражена као

број болесничких дана по пацијенту- **БДП**, укупно утрошених **ДДД** по пацијенту, и најзад, број **ДДД/100БД**), пре и после спроведене едукативне интервенције, испитивали смо статистичку значајност ефеката ове интервенције.

Параметри потрошње антибиотика упоређивани су на нивоу целе Хируршке клинике, али и у оквиру појединих одсека, као и према рандомизацији, тј. између експерименталне и контролне групе хирурга.

4.4.1. Поређење параметара потрошње антибиотика пре и после интервенције за целу Хируршку клинику

Табела 12. Статистика параметара укупне потрошње антибиотика пре и после интервенције за целу Хируршку клинику

Параметри употребе АБ	Потрошња	Број пац.	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	62	8.129	5.514	0.700	0.33
	После	48	9.412	8.757	1.103	
ДДД укупно/пац.	Пре	62	13.703	11.577	1.470	0.005
	После	48	7.922	10.834	1.365	
ДДД/100БД	Пре	62	153.584	79.272	10.067	0.000
	После	48	77.0149	71.136	8.962	

Показано је да постоји статистички значајна разлика у свим, сем у првом параметру (број болесничких дана, односно дјини хоспитализације (табела 12). Кључни параметар, укупна потрошња антибиотика изражена у броју утрошених **ДДД/100 БД**, је након интервенције смањена за 50%, што је високо статистички значајно.

4.4.2. Поређење параметара потрошње антибиотика пре и после, у групи рандомизованих лекара (експериментална група)

Резултати показују да постоји значајна разлика у свим параметрима, сем у првом, у смислу смањења употребе антибиотика за око 45-50% (табела 13).

Табела 13. Статистика параметара укупне потрошње антибиотика пре и после интервенције у рандомизованој (експерименталној) групи

Параметри употребе АБ	Потрошња	Број пац.	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	35	8.857	5.981	1.010	0.921
	После	29	8.675	9.089	1.494	
ДДД ук/пац	Пре	35	15.338	13.137	1.470	0.009
	После	29	7.587	11.266	1.365	
ДДД/100БД	Пре	35	153.882	75.101	10.067	0.000
	После	29	82.1203	76.516	8.962	

Укупна потрошња антибиотика изражена у броју ДДД/100БД, се након интервенције у рандомизираној групи смањила за 47%.

4.4.3. Поређење параметара потрошње антибиотика, пре и после, у контролној групи

Табела 14. Статистика параметара укупне потрошње антибиотика, пре и после интервенције у контролној групи

Параметри употребе АБ	Контролна група	Број пац.	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	27	7.185	4.788	0.921	0.084
	После	19	10.461	98.324	1.632	
ДДД ук/пац	Пре	27	15.338	8.972	1.726	0.23
	После	19	7.587	10.390	2.037	
ДДД/100БД	Пре	27	153.27	85.835	16.518	0.000
	После	19	79.749	63.445	12.442	

Резултати указују да постоји статистички значајна разлика само у последњем параметру, где је потрошња смањена за око 50%, док у осталим параметрима нема разлике (табела 14).

4.4.4. Поређење између експерименталне и контролне групе пре интервенције (резултати презентовани у делу 4.2.4 и табели 7.)

Нема статистички значајних разлика између испитиваних група, односно, показано је да су групе пре интервенције биле хомогене у свим параметрима употребе антибиотика на Хируршкој клиници.

4.4.5. Поређење између експерименталне и контролне групе после интервенције

Табела 15. Поређење параметара укупне потрошње антибиотика између експерименталне и контролне групе после интервенције

Параметри употребе АБ	Група	Број пац.	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Експеримент	29	8.675	9.089	0.494	0.430
	Контрол	19	10.461	8.324	1.632	
ДДД ук/пац	Експеримент	29	7.587	11.266	1.852	0.773
	Контрол	19	8.398	10.390	2.037	
ДДД/100БД	Експеримент	29	82.120	76.516	12.579	0.501
	Контрол	19	69.749	63.445	12.442	

Статистичком анализом је показано да, неочекивано, није било статистички значајне разлике у параметрима између група (табела 15).

4.4.6. Анализа података о употреби антибиотика пре и после интервенције у оквиру појединачних хируршких одсека

4.4.6.1. Анализа података на одељењу колоректалне хирургија, пре и после интервенције

Табела 16. Поређење параметара потрошње антибиотика пре и после интервенције на одсеку КРХ-а

Параметри употребе АБ	КРХ	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	18	9.111	7.537	1.776	0.46
	После	13	10.823	5.971	1.448	
ДДД укупно	Пре	18	17.655	14.191	3.344	0.011
	После	13	7.488	6.124	1.485	
ДДД/100БД укупно	Пре	18	199.230	69.958	16.489	0.000
	После	13	78.064	71.702	17.390	

На целом одељењу је, након интервенције, дошло до значајног смањења употребе антибиотика (табела 16).

Даље смо анализирали ову значајно смањење потрошње антибиотика на одсеку КРХ у оквиру експерименталне и контролне групе .

У групи рандомизованих лекара (**експерименталној групи**) на овом одељењу је дошло до статистички значајног пада прописивања антибиотика, што је било очекивано (табела 17).

Табела 17. Поређење параметара потрошње антибиотика у **експерименталној** групи, пре и после интервенције, на одсеку КРХ-а

Параметри употребе АБ	КРХ -Експ.група	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БД	Пре	7	13.00	9.591	3.625	0.296
	После	6	8.714	3.946	1.491	
ДДД укупно	Пре	7	25.714	18.309	6.920	0.030
	После	6	7.957	5.592	2.113	
ДДД/100БД укупно	Пре	7	206.887	55.497	20.976	0.007
	После	6	94.44	72.826	27.525	

У контролној групи је, такође, дошло до статистичке значајног смањења потрошње антибиотика изражене у броју ДДД на 100 БД, након спроведене интервенције, што је допринело изузетном смањењу потрошње антибиотика у целини на колоректалној хирургији (табела 18).

Табела 18. Поређење параметара потрошње антибиотика у **контролној** групи пре и после интервенције на одсеку КРХ-а

Параметри употребе АБ	КРХ -Контр.група	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БД	Пре	11	6.636	4.904	1.478	0.041
	После	10	12.300	6.864	2.170	
ДДД ук/пац.	Пре	11	12.527	8.176	2.465	0.119
	После	10	7.160	6.748	2.133	
ДДД/100БД	Пре	11	194.358	80.031	24.130	0.001
	После	10	66.602	72.454	22.912	

4.4.6.2. Анализа података на одељењу Опште и ендокрине хирургије, пре и после интервенције

Табела 19. Поређење параметара потрошње антибиотика пре и после интервенције на одсеку ОЕХ-а

Параметри употребе АБ	ОЕХ	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	10	6.100	4.067	1.286	0.895
	После	7	6.454	7.461	2.249	
ДДД ук/пац	Пре	10	8.083	9.035	2.857	0.441
	После	7	4.363	12.208	3.680	
ДДД/100БД укупно	Пре	10	96.827	93.983	29.720	0.044
	После	7	28.010	46.758	14.098	

На одељењу Опште и ендокрине хирургије, статистички значајна разлика је уочена у кључном параметру потрошње антибиотика изражене у броју ДДД на 100 болесничких дана, док у осталим параметрима није било разлике (табела 19).

У експерименталној групи лекара који су били подвргнути интервенцији на овом одељењу, дошло је до изразитог смањења употребе антибиотика (табела 20).

Табела 20. Поређење параметара потрошње антибиотика у **експерименталној** групи, пре и после интервенције на одсеку ОЕХ-а

Параметри употребе АБ	ОЕХ-експ. група	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	5	5.000	2.449	1.095	1.0
	После	3	5.000	3.937	1.760	
ДДД ук./пац	Пре	5	7.566	7.273	3.252	0.004
	После	3	0.250	0.250	0.111	
ДДД/100БД	Пре	5	122.788	105.850	47.337	0.000
	После	3	5.418	6.847	3.062	

У контролној групи, међутим, иако је дошло до пада потрошње антибиотика након интервенције, то смањење није било статистички значајно (табела 21).

Табела 21. Поређење параметара потрошње антибиотика у контролној групи, пре и после интервенције на одсеку ОЕХ-а

Параметри употребе АБ	ОЕХ- контр. група	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	5	7.200	5.310	2.374	0.571
	После	4	7.666	9.750	3.980	
ДДД ук./пац	Пре	5	8.600	11.408	5.101	0.825
	После	4	7.791	16.340	6.670	
ДДД/100БД	Пре	5	70.866	83.576	37.376	0.126
	После	4	46.836	58.305	23.803	

У закључку, на овом одељењу је показана разлика између експерименталне и контролне групе, мада је број испитаника, односно лекара био релативно мали.

4.4.6.3. Анализа података на одељењу Грудне хирургије, пре и после интервенције

Анализирајћи параметре потрошње антибиотика на грудној хирургији у целини, после интервенције је дошло до смањења потребе, али је статистичка значајност показана само у последњем параметру (табела 22).

Табела 22. Поређење параметара потрошње антибиотика пре и после интервенције на одсеку Грудне хирургије

Параметри употребе АБ	Грудна хир.	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	13	10.384	4.752	1.318	0.153
	После	8	7.125	5.083	1.797	
ДДД укупно	Пре	13	18.923	11.564	3.207	0.052
	После	8	9.225	8.082	2.857	
ДДД/100БД укупно	Пре	13	168.896	49.403	13.701	0.042
	После	8	121.538	46.613	16.480	

У рандомизираној (експерименталној) групи нити у једном параметру није дошло до статистички значајног смањења потрошње антибиотика после спроведене едукативне интервенције (табела 23).

Табела 23. Поређење параметара потрошње антибиотика у експерименталној групи, пре и после интервенције на одсеку Грудне хирургије

Параметри употребе АБ	Грудна хир-експ. група	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	7	11.285	3.817	1.442	0.777
	После	4	6.500	4.509	2.254	
ДДД ук./пац	Пре	7	22.857	11.021	4.165	0.869
	После	4	11.000	10.165	5.082	
ДДД/100БД	Пре	7	190.396	52.777	19.948	0.476
	После	4	148.077	55.603	27.801	

Парадоксално, у контролној групи је дошло до статистички значајног смањења потрошње антибиотика изражене у броју ДДД на 100БД (табела 24).

Табела 24. Анализа параметара потрошње антибиотика у контролној групи, пре и после интервенције на одсеку Грудне хирургије

Параметри употребе АБ	Грудна хир-контр. група	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	6	9.333	5.853	2.389	0.693
	После	4	7.750	6.238	3.119	
ДДД ук/пац	Пре	6	14.333	11.325	4.623	0.307
	После	4	7.450	6.377	3.188	
ДДД/100БД	Пре	6	143.810	33.355	13.617	0.023
	После	4	95.000	10.000	5.000	

4.4.6.4. Анализа података на одељењу Билиопанкреатичне хирургије (БПХ), пре и после интервенције

На овом одељењу је, у целини, дошло до пада употребе антибиотика, али није достигнута статистичка значајност ни у једном параметру (табела 25).

Табела 25. Поређење параметара потрошње антибиотика пре и после интервенције на одсеку БПХ

Параметри употребе АБ	БПХ	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	10	7.200	3.562	1.123	0.274
	После	10	10.846	9.736	2.700	
ДДД ук/пац	Пре	10	9.200	5.094	1.611	0.936
	После	10	9.507	11.035	3.060	
ДДД/100БД	Пре	10	130.705	56.488	17.863	0.268
	После	10	94.524	87.288	24.209	

У рандомизираној групи хирурга, иако је дошло до смањења потрошње антибиотика, није постигнута статистичка значајност (табела 26).

Табела 26. Поређење параметара потрошње антибиотика у експерименталној групи, пре и после интервенције на одсеку БПХ

Параметри употребе АБ	БПХ- експер. група	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	7	7.285	3.988	1.507	0.365
	После	8	10.600	8.707	2.753	
ДДД ук/пац	Пре	7	8.857	5.756	2.175	0.946
	После	8	8.560	10.219	3.231	
ДДД/100БД	Пре	7	122.435	60.722	22.950	0.454
	После	8	92.537	88.977	28.137	

Слично је било и у контролној групи хирурга, тј. није постојала статистичка значајност у погледу смањења потрошње антибиотика (табела 27).

Табела 27. Поређење параметара потрошње антибиотика у контролној групи, пре и после интервенције на одсеку БПХ

Параметри употребе АБ	БПХ-контр. група	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	3	7.000	3.000	1.732	0.626
	После	2	11.666	15.044	8.685	
ДДД ук/пац	Пре	3	10.000	4.000	2.309	0.788
	После	2	12.666	15.534	8.969	
ДДД/100БД	Пре	3	150.000	50.000	28.867	0.491
	После	2	101.150	100.019	57.746	

4.4.6.5. Анализа података на одељењу Гастроинтестиналне хирургије (ГИХ), пре и после интервенције

На целом одељењу је дошло до пада употребе антибиотика, али то није достигло и статистичку значајност (табела 28).

Табела 28. Поређење параметара потрошње антибиотика пре и после интервенције на одељењу ГИХ

Параметри употребе АБ	ГИХ	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	11	6.454	4.412	1.330	0.400
	После	10	10.000	12.727	3.401	
ДДД ук/пац	Пре	11	10.272	9.464	2.853	0.816
	После	10	9.028	15.350	4.102	
ДДД/100БД	Пре	11	133.191	89.473	26.977	0.063
	После	10	72.542	65.877	17.606	

Анализа параметара употребе антибиотика у оквиру експерименталне групе на одсеку ГИХ показала је смањење свих параметара, али разлика није била статистички значајна (табела 29).

Табела 29. Поређење параметара потрошње антибиотика у експерименталној групи, пре и после интервенције на одсеку ГИХ

Параметри употребе АБ	ГИХ- експер. група	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	9	7.111	4.702	1.567	0.650
	После	8	9.363	13.951	4.206	
ДДД ук/пац	Пре	9	10.777	9.906	3.302	0.731
	После	10	8.563	16.717	5.040	
ДДД/100БД	Пре	9	125.753	72.249	24.086	0.134
	После	8	75.690	69.867	21.065	

Слично, у оквиру контролне групе хирурга на овом одсеку, није постигнута статистичка значајност у редуковању потрошње антибиотика након интервенције (табела 30).

Табела 30. Поређење параметара потрошње антибиотика у контролној групи, пре и после интервенције на одсеку ГИХ

Параметри употребе АБ	ГИХ-контр. група	N	Медијана	SD	SE	Sig-p
БДП	Пре	2	4.000	1.412	1.000	0.275
	После	2	12.333	8.326	4.807	
ДДД ук/пац	Пре	2	8.000	9.899	7.000	0.801
	После	2	10.733	11.342	6.548	
ДДД/100БД	Пре	2	166.665	188.564	133.335	0.403
	После	2	61.000	59.556	34.385	

Упоредном анализом података о употреби антибиотика на појединачним хируршким одсесима показано је да постоје изразите разлике међу појединим одсесима. Док је код три одсека дошло до статистички значаног опадања (КРХ, ОЕХ и Грудна хирургија), код два то опадање није достигло статистичку разлику (БПХ и ГИХ). На одсеку ОЕХ, група рандомизованих је постигла изразито боље резултате у односу на контролну групу. Интересантна је појава да је на два одсека у групи нерандомизованих постигнута значајност (КРХ и Грудна хирургија), а у једном од њих то није постигнуто у рандомизованој групи (Грудна хирургија). На два одсека нема значајности у опадању нити у целини, нити по групама рандомизованих и нерандомизованих (БПХ и ГИХ).

4.4.7. Рационалност прописивања антибиотика пре и после едукативне интервенције

Упоредивањем рационалности прописане антибиотске терапије пре и после спроведене интервенције, добили смо да је, у целини, едукативна интервенција смањила нерационалност, али то смањење није постигло и статистичку значајност. Такође, није постојала и статистички значајна разлика између експерименталне и контролне групе у процени рационалности (в. Поглавље 4.3.4.).

Међутим, анализом рационалности пре и после интервенције, у оквиру рандомизоване (експерименталне) групе лекара, показало се да је статистички значајно повећана рационалност прописивања антибиотика, након спроведене едукације ($p=0.003$; $\chi^2 = 8.735$; $df=1$). У контролној групи лекара је, међутим, и у другом пресеку

остао већи број нерационално ординираних антибиотика, односно није значајно повећана рационалност ($p=0.926$; $\chi^2=0.008$; $df=1$) (Табела 31).

Табела 31. Поређење рационалности прописивања антибиотика пре и после интервенције у оквиру група

Група	Експериментална	Контролна
Рационалност	рационално нерационал	рационално нерационал
Пре	10 (28%) 25(72%)	11(41%) 16(59%)
После	19 (66%) 10 (34%)	8 (42%) 11(58%)
Укупно	29 35	19 27

4.4.7. Рационалност примене антибиотске профилаксе пре и после едукативне интервенције

Претходно је показано да рационална примена АБ профилаксе, након интервенције, није статистички значајно повећана у целини, у односу на базалну анализу профилаксе. Међутим, након спроведене интервенције, постојала је статистички значајна разлика између експерименталне и контролне групе у рационалности примене АБ профилаксе. (в. поглавље 4.3.5.).

Накнадном анализом у оквиру група, поређењем пре и после интервенције, показало се да је постигнута висока статистичка значајност у повећању рационалности профилаксе у оквиру експерименталне групе ($p=0.003$, $\chi^2=8.288$; $df=1$), док то није био случај са контролном групом ($p=0.693$; $\chi^2=0.155$; $df=1$) (табела 32).

Табела 32. Поређење рационалности примене АБ профилаксе пре и после интервенције у оквиру група

Група	Експериментална	Контролна
Рационалност	рационално нерационал	рационално нерационал
Пре	7 15	10 13
После	12 3	4 7
Укупно	19 18	14 20

4.4.8. Исход лечења пацијената – поређење исхода пре и после интервенције

Интересовало нас је, да ли је, и на који начин, едукативна интервенција утицала на исход лечења хируршких болесника. Исход хируршког лечења пацијената је праћен

месец дана након првог и другог пресека и категорисан је као опоравак (0), продужетак хоспитализације услед компликација (1) и смртни исход (2).

У базалној анализи је показано да је у 68.4% дошло до опоравка, тј. повољног исхода, док је након интервенције тај проценат био готово идентичан - 69.0%.

Међутим, највалиднију процену исхода лечења пацијената добили смо упоређивањем исхода лечења пацијената само у рандомизираној групи, пре и после интервенције. Тако је након интервенције у овој групи број пацијената са потпуним опоравком био већи за 3.3% (табела 33), што није било довољно за статистичку значајност, због малог узорка ($p=0.892$; $\chi^2=0,018$; $df=1$),

Табела 33. Исход лечења хируршких болесника у оквиру експерименталне групе, пре и после интервенције

Исход	0	1	2	Укупно
Пре	23 (65.7%)	10 (28.6%)	2 (5.7%)	35 (100%)
После	20 (69.0%)	7 (24.1%)	2 (6.9%)	29 (100%)
Укупно	43 (67.2%)	17 (26.6%)	4 (6.3%)	64 (100%)

Смањење укупне потрошње антибиотика на Хируршкој клиници, као резултат едукативне интервенције, није утицало значајно на исход лечења пацијената. Наиме, број излечених пацијената није значајно повећан, али, што је такође значајно, није ни смањен, имајући у виду да је укупна потрошња антибиотика готово преполовљена након интервенције.

5. ДИСКУСИЈА

У оквиру проспективне, интервентне студије која је обављена на Хируршкој клиници Клиничког центра Крагујевац, детаљно је анализирана употреба антибиотика у два пресека, пре едукативне интервенције (базална анализа), и након спроведене едукације, да би се испитали ефекти ове едукативне интервенције. При томе су пацијенти били подељени на експерименталну групу којој су терапију ординирали хирурзи подвргнути интервенцији (рандомизирани), и контролну групу којој су антибиотску терапију ординирали хирурзи који нису били укључени у едукативну студију.

Анализом демографских карактеристика свих 110 пацијената чија је терапија анализирана, показано је да није било статистички значајних разлика између експерименталне и контролне групе према полу, старости, дужини хоспитализације, учесталости коморбидитета и броју оперисаних пацијената. Према томе, показано је да су групе по свим овим карактеристикама биле веома хомогене, односно није било разлика у параметрима који би могли да утичу на ординирану АБ терапију, чиме је испуњен услов да се објективно процене ефекти интервенције.

У првој, базалној анализи (пре интервенције), укупна потрошња антибиотика на Хируршком одељењу у целини, била је веома висока – чак 153.58 дефинисаних дневних доза на 100 болесничких дана (ДДД/100БД). У сличним анализама употребе антибиотика на хируршким одељењима терцијарних здравствених установа, показано је да је ова потрошња мања за око 30-50%. Тако је у току 2006. године укупна потрошња антимикробних лекова у Универзитетској болници у Цириху износила 85.69 ДДД/100БД, с тим што је у јединицама интензивне неге била у просеку 125.88 ДДД/100БД, уз велике варијације између појединих јединица (Kuster et al, 2008). У двогодишњем праћењу (2001-2002) потрошње антибиотика у чак 40 општих болница у Немачкој, средња вредност употребе антибиотика на Хируршким одељењима је била 43.4 ДДД/100БД, док је у хируршким интензивним негама била готово три пута већа (116.9 ДДД/100БД) (Kern et al., 2005). У појединим интензивним негама неких европских и америчких болница забележене су и енормне потрошње од чак 243 (Küvet et al, 1998), и 192 ДДД/100БД (Santos et al, 2007). У петогодишњем праћењу потрошње антибиотика у 8 норвешких болница, на хируршким одељењима је просечно утрошено 80.8 ДДД/100БД (Naug et al, 2011). Ретроспективна анализа болничке употребе антибиотика у току 2007. у Француској (у 530 болница) је показала просечну

потрошњу лекова из групе J01 од 63.3ДДД/100БД, при чему је у јединицама интензивне неге она износила 146.6ДДД/100БД (Dumartin et al, 2010). Према томе, овако велика потрошња антибиотика на Хируршкој клиници је у рангу употребе антибиотика у јединицама интензивне неге у већини других болница. Ово можемо објаснити првенствено нерационалном применом, тзв. „превентивним“ давањем антибиотика, без јасне индикације, као и пролонгираном применом антибиотске профилаксе код оперисаних пацијената. При томе се често комбинују истовремено и по 3 антибиотика да би се проширио спектар њиховог антибактеријског дејства, што доприноси значајном повећању утрошка антибиотика. То се посебно односи на одељења колоректалне и грудне хирургије, где је забележена и највећа потрошња. У избору антибиотика према АТЦ коду, највише се користио цефуроксим, амикацин и метронидазол, који су се у бројним случајевима истовремено примењивали. Минимална је била потрошња комбинације амоксицилин/клавулонска киселина (амоксиклав), иако су антибиотици из ове групе - пеницилин/инхибитори бета лактамазе, често најзаступљенија група у укупној болничкој потрошњи антибиотика (Ion-Nedelcu et al, 2009; Santos et al, 2007). То се делимично може објаснити тиме што је парентерални облик овог антибиотика регистрован у нашој земљи тек пре неколико година, знатно после осталих широкоспектралних антибиотика, тако да хирурзи не познају довољно овај лек и немају „навику“ да га ординирају. Анализом антибиотика према АТЦ групи, чак близу 43% свих ординираних антибиотика су чинили цефалоспорини (цефуроксим и цефтазидим), , затим аминогликозиди (око 25%), и имидазоли (14%). Интересантно је да, осим цефтазидима, нису ординирани остали доступни цефалоспорини 3. генерације као што су цефтриаксон и цефотаксим. Иако је цефтриаксон, до пре пар година, био у масовној употреби на Хируршкој клиници, на основу извештаја о локалној осетљивости бактерија на поједине антибиотике (које 2 пута годишње израђује Служба за фармакологију), показана је висока резистенција на овај цефалоспорин, тако да је његова примена сведена на минимум.

Када смо потрошњу антибиотика пре интервенције упоредили између експерименталне и контролне групе, није било статистички значајне разлике, односно потрошња је била готово идентична у обе групе, што се и очекивало у базалној анализи.

Анализа пре интервенције је показала да је од укупно 62 пацијента који су примали антибиотике код чак 41 (66%) пацијента је њихова примена процењена као нерационална. На свих пет хируршких одсека уочене су значајне нерационалности, било да је у питању непостајање оправдане индикације за примену антибиотика, избор,

дужина примене или неправилно дозирање антибиотика. Ординирање антибиотика без јасне индикације је био најчешћи разлог нерационалности. Сличан резултат је добијен и у истраживању (студији пресека) о (не)рационалности примене антибиотика у Универзитетској болници у Турској, где је процењено да је 70% ординираних антибиотика на Хируршкој клиници нерационално примењено. У истој студији је добијена позитивна корелација између потрошње антибиотика и нерационалности примене истих (Evirgen et al, 2011). Нерационалност у ординирању широкоспектаралних антибиотика је довела до пораста њихове укупне потрошње за око 48%, упркос ниској стопи бактеријске резистенције (Naug et al, 2011).

Није било статистички значајне разлике између експерименталне и контролне групе у погледу рационалности ординираних терапија, што је, такође, било очекивано пре интервенције. Интересантно да је најчешћи разлог неадекватног ординирања антибиотика био непостојање јасне индикације(37%), а затим и погрешан избор антибиотика и дужина терапије, што је у складу са сличним истраживањима нерационалне примене антибиотика у хирургији (Cusini et al, 2010). Чињеница је да се поједини лекари ординирају антибиотике својим пацијентима и без јасних доказа о инфекцији, а са циљем да убрзају њихов опоравак и „побољшају“ ефекте оперативног захвата. Нажалост, последице ове нерационалне примене могу бити много теже од основне болести, као на пример псеудомембранозни колитис или развој нозокомијалних инфекција изазваних МДР бактеријама (McCusker et al, 2003; Vojtova et al, 2011)

У базалној анализи је код свих 45 пацијената који су били подвргнути хируршкој интервенцији примењена антибиотска профилакса. Међутим, само код њих 17 (38%) је примењена правилно, док је код 62% била потпуно нерационална, било да је у питању дужина примене и/или избор антибиотика за хируршку профилаксу. Очекивано, није показана статистичка значајност у рационалности антибиотске профилаксе између експерименталне и контролне групе. Интересантно је, међутим, да је на одсеку Опште и ендокрине хирургије код свих пацијената адекватно примењена АБ профилакса, док је на Билиопанкреатичној хирургији, као друга крајност, код свих, профилакса примењена нерационално, тако да је постојала статистичка значајност по овом параметру између наведених хируршких одељења. Имајући у виду да су на одељењу ОЕХ углавном ради хирургија дојке и тиреоидне жлезде, јасно је да су такви пацијенти мање изложени ризику од инфекције него код интраабдоминалних

интервенција. Управо се тиме може објаснити придржавање протокола о примени профилаксе на овом одсеку.

Овако висок проценат субоптималне примене антибиотске профилаксе је у складу са једним сличним истраживањем, у којем је свега око трећина оперисаних пацијената примило профилаксу по протоколу (Tourmousoglou et al, 2007). Међутим, када је у питању избор антибиотика, у више од половине оперисаних профилакса није примењена у складу са препорукама из водича, што се значајно разликује од резултата једне велике студије у Америци, где је избор АБ за профилаксу био адекватан у око 93% случајева (Bratzler et al, 2005). У истој студији је показано да је антибиотик примењен унутар једног сата пре инцизије код 55.7%, док је тајминг прве профилактичке дозе АБ у нашем истраживању био сасвим задовољавајући (унутар 60 минута пре инцизије). Неопровдано пролонгирана примена профилаксе и у нашем и већини других истраживања је забележена код више од половине пацијената (Akalin et al, 2012; Tourmousoglou et al, 2007).

Након спроведене едукативне интервенције, анализа укупне потрошње антибиотика на Хируршкој клиници у целини је показала значајано смањење примене антибиотика, за око 50%. Тиме је остварен примарни циљ ове едукативне интервенције и на основу овог резултата она се може сматрати успешном. Наиме, сматра се да је интервенција у циљу унапређења квалитета у здравству успешна, ако оствари бар 20% побољшања перформанси (Hauness, 2006). Ако упоредимо резултате сличних интервентних студија видећемо да је њихова успешност у рационализацији употребе антибиотика различита и креће се од 26.9% (Hadi et al., 2008), 29.7% (Schwartz et al, 2007), 36.1% (Ruttimann et al, 2004), до око 40% (Peto et al, 2008). То значи да је, када је питању остварење примарног циља – смањење укупне потрошње, наша интервенција била веома успешна. Овакав ефекат је вероватно настао као последица смањеног ординирања комбиноване антибиотске терапије (често и по 3 антибиотика истовремено), али и скраћења примене антибиотика који су се користили у хируршкој профилакси. У оквиру АТЦ групе, након интервенције, смањена је употреба цефалоспорина и аминогликозида у целини, иако су цефуроксим и амикацин остали појединачно најпрописиванији антибиотици. Повећано је процентуално учешће пеницилина проширеног спектра (са 3 на 12%), као и карбапенема (са 3 на 9%), односно чешће су коришћени широкоспектрални антибиотици у монотерапији.

Упоређивањем АБ потрошње између експерименталне и контролне групе очекивано је број ДДД/100 БД био мањи у експерименталној него у контролној групи

(69.75 vs. 82.12), али је интересантно да ова разлика није била и статистички значајна. Према томе, значајна редукција употребе антибиотика је настала и у групи лекара која није била укључена у едукативну интервенцију.

У односу на поједина хируршка одељења, након интервенције највећа употреба је била на грудној хирургији (129.48 ДДД/100БД), а најмања на одсеку опште и ендокрине хирургије (67.59 ДДД/БД), па је постојала и статистички значајна разлика у потрошњи између ова два одсека.

Упоредни параметри примене антибиотика пре и после интервенције, као и у оквиру експерименталне и контролне групе детаљно су анализирани за сваки појединачни одсек на Хируршкој клиници.

На одељењу колоректалне хирургије је дошло до изразитог смањења потрошње антибиотика и то не само у експерименталној, већ и у контролној групи. Ово можемо објаснити чињеницом да постоји интеракција између хирурга у смислу корекције терапије од стране начелника одељења (од којих су поједини били рандомизовани), тако да се често тимски доноси одлука о антибиотској терапији, без обзира на ординирајућег хирурга који прати конкретног болесника.

На одсеку Опште и ендокрине хирургије, ефекат рандомизације је био више изражен, у смислу да је смањење АБ потрошње постигло статистичку значајност у експерименталној групи, али не и у контролној групи.

Потрошња антибиотика на Грудној хирургији, иако у целини значајно смањена у броју утрошених ДДД/100БД, није показала и статистичку значајност у експерименталној групи. С друге стране, неочекивано је дошло до статистички значајног смањења у контролној групи. Овакву ситуацију можемо објаснити потенцијалним разликама у тежини клиничког стања појединих пацијената, али и начину одређивања терапије који је резултат тимског рада у визити, док је ординаријус само хирург који је оперисао пацијента.

Интересантно је даље, да на одељењима Билиопанкреатичне и Гастроинтестиналне хирургије није дошло до статистички значајног смањења употребе антибиотика. У експерименталној групи на оба одсека није постигнута статистичка значајност, а слична ситуација је била и у контролним групама након спроведене интервенције.

Чињеница је да су добијени ефекти интервенције у оквиру појединих хируршких одсека различити, али и да, због релативно малог броја испитаника у овој анализи, није добијена статистичка значајност у многим параметрима. Свакако да ће се неким

истраживањем који ће у оквиру одељења обухватити праћење већег броја пацијената, добити реалнија слика о промени у прописивању антибиотске терапије.

Евидентно је, такође, да је организациона шема на Хируршкој клиници, где се визита обавља тимски, у присуству начелника одељења, практично умањила пуни ефекат рандомизације.

Очекивали смо да ће редукција потрошње антибиотика бити праћена и значајним смањењем нерационалности у прописивању АБ терапије, након интервенције. Нерационалност у примени антибиотика је редукована у целини за око 22% у односу на базални пресек, али није постигнута и статистичка значајност ове разлике. Постојале су и разлике међу одељењима, тако да се тренд нерационалне примене антибиотика задржао на Грудној хирургији, док су Гастроинтестинална и Општа и ендокрина хирургија процентуално имали најмање пацијената код којих је нерационално ординирана антибиотска терапија.

Према рандомизацији, у експерименталној групи је нерационалност ординираних АБ терапије процењена код 34% пацијената, док је проценат нерационалне примене у експерименталној групи био 58%. Међутим, ова разлика није била довољна и за статистичку значајност. Ово можемо објаснити чињеницом да је на појединим одељењима, као и међу појединим лекарима, постојала већа спремност за прихватање промена у начину ординирања терапије него код других (без обзира на рандомизациону групу).

Анализа резултата по одсецима је показала да постоји методолошки проблем код студија оваквог дизајна, које се тичу алокације и рандомизације. Другим речима, истраживачи и планери студије тешко утичу на понашање активних учесника у интервенцији, без обзира на јасно дате инструкције и претходну сагласност. У циљу објективизације резултата планери студије поред уобичајених методолошких постулата морају да имају у виду и организациону структуру здравствене установе. Алокацију контролне и експерименталне групе је најбоље извршити физички у организационо одвојеним јединицама. Међутим, то са своје стране генерише друге логистичке проблеме у планирању и спровођењу студије. У оваквим комплексним околностима планери, односно истраживачи, морају одабирати оптимална решења за сваки конкретни случај, пажљиво балансирајући између предности и недостатака предложеног дизајна. Према томе, наша сазнања се могу сматрати и као допринос методологији студија оваквог дизајна.

Због постојеће организационе структуре дешавало се у нашој студији да су поједини хирурзи који нису били укључени у студију били расположени да од својих колега који су били под интервенцијом прихвате и науче нешто више о антибиотицима. Оваква позитивна интеракција између хирурга, показана је у једној двогодишњој едукативној студији са циљем смањења нозокомијалних инфекција. Наиме, након спроведене едукације у којој су хирурзи били едукатори својим млађим колегама значајно је смањена учесталост ових инфекција (McHugh et al, 2011).

Интересовало нас је да ли је постојала разлика у рационалности у оквиру појединих група, пре и после интервенције, да би испитали ефекат интервенције на рационалност у прописивању антибиотика. Тако је у оквиру рандомизираних (експерименталне) групе лекара, показано се да је рационалност повећана са базалних 28 на 66% након спроведене едукације, што је било и статистички значајно. У контролној групи лекара је, међутим, и у другом пресеку остао приближно исти проценат нерационално ординираних антибиотика, као у улазној анализи, односно није значајно повећана рационалност.

Имајући у виду да је рационалност ординарне АБ терапије процењена од стране истог истраживача који је и активно учествовао у едукацији рандомизираних група хирурга, јасно да не можемо потпуно искључити субјективност, тј. пристрасност истраживача када је у питању ова процена, и да у том смислу овај резултат треба да узмемо са резервом. Наиме, када би процена рационалности прописивања антибиотика била препуштена независном, компетентном стручњаку, који при томе не би знао који су хирурзи рандомизовани, а који припадају контролној групи, добијени резултати би се могли сматрати валидним у коначној анализи ефекта едукативне интервенције на рационалност прописивања АБ терапије.

Повећање рационалне употребе антибиотика је био циљ и у бројним интервентним студијама и постигнути су различити резултати. Нпр., интервентна студија која је имала за циљ повећање рационалности ординирања антибиотика у третману пнеумоније, смањила је грешке лекара са 51 на 33%, што је слично ефекту наше интервенције (Westphal et al., 2011). За око 30% је редукован број антимикуробних дана након едукативне интервенције спроведене у једној чикашкој геријатријској болници (Schwartz et al, 2007).

Ефекат рандомизације је највише био изражен у примени АБ профилаксе код оперисаних пацијената. Иако у целини, након едукативне интервенције, није било статистички значајне разлике у смањењу нерационалне примене профилаксе (са 62% на

38%), постојала је статистички значајна разлика између експерименталне и контролне групе, када је у питању правилна примена АБ профилаксе (и поред релативно малог броја оперисаних пацијената). Ово је потврђено и анализом у оквиру група пре и после интервенције у којој се показало да је постигнута висока статистичка значајност у повећању рационалности профилаксе у оквиру експерименталне групе, док то није био случај са контролном групом. Имајући у виду да је најчешћа грешка у примени профилаксе била комбиновање и по три антибиотика у профилакси елективних интервенција (погрешан избор антибиотика), едукацијом се значајно утицало на рандомизоване лекаре да се примењује само један антибиотик у профилакси (према протоколу, код највећег броја интервенција). Уз то, значајно је скраћена примена профилаксе, поготову код елективних интервенција. Резултати сличних интервенција у циљу повећања рационалне примене АБ профилаксе, су веома различити. Након једне проспективне едукативне интервенције, је парадоксално, чак и повећана пролонгирана примена профилактичких антибиотика, док се смањило број процедура у којима је АБ профилакса неоправдано примењена (Ozgun et al, 2010). У циљу постоперативног ограничења примене профилактичких антибиотика на 24 сата, у интервенцији спроведеној применом информационе технологије, тј. компјутерски заснованог система у ординирању антимикробне профилаксе, значајно је повећан број оперисаних којима је обустављен антибиотик након 24 сата (са 38.8% на 55.7% ($p < 0.001$)) (Linkin et al, 2011). Према томе, интервенције у области примене хируршке профилаксе могу бити веома ефикасне не само услед смањења потрошње антибиотика, већ и смањења других последица неадекватне примене антибиотске профилаксе.

С обзиром да је наша едукативна интервенција резултирала значајним смањењем потрошње антибиотика на Хируршкој клиници, интересовало нас је, да ли је, и на који начин, утицала на исход лечења хируршких болесника.

Повољан исход, односно комплетан опоравак болесника је процентуално био сличан, када смо целини упоредили исходе пре и после интервенције. Међутим, прави ефекат интервенције на коначан исход добили смо истраживањем само у оквиру групе која је била под интервенцијом (експериментална група), поређењем исхода пре и после. Ту је разлика била нешто већа –око 3 % бољи исход после интервенције, али недовољно за статистичку значајност, због малог узорка. Свакако, да би нека будућа истраживања о ефектима интервенционих студија, која би обухватила значајно већи број болесника, могла да реалније прикаже коначан бенефит едукативних метода на побољшање исхода лечења.

Оно што сада можемо закључити јесте да смањење укупне потрошње антибиотика на Хируршкој клиници, као резултат едукативне интервенције, није утицало значајно на исход лечења пацијената. Наиме, број излечених пацијената није значајно повећан, али, што је такође важно, није ни смањен, имајући у виду да је укупна потрошња антибиотика готово преполовљена након интервенције.

Треба имати у виду да укупно смањење употребе антибиотика на Хируршкој клиници има и других суптилнијих користи, као што су смањење трошкова лечења и исхода који нису могли бити праћени у овој студији, нпр. дуготрајне последице у погледу могућег смањења бактеријске резистенције. Чињеница је да су у овој студији праћени само рани ефекти едукативне интервенције, који су се код највећег броја сличних студија показали ефикасним. Међутим, остаје да се праћењем дуготрајних исхода едукативних интервенција процени њихов трајнији учинак.

Очигледно је да су студије интервенције у циљу рационализације антимикуробне терапије последњих година веома актуелне у свету, управо због познатих медицинских али и економских последица нерационалне примене антибиотика.

У једном великом истраживању које је трајало 7 година процењиван је ефекат имплементације антимикуробног протокола на укупне трошкове лечења овом групом лекова, пре, у току и након овог седмогодишњег периода. Првобитан учинак је било смањење трошкова за антимикуробне лекове за 45,8%, чиме је постигнута велика уштеда. Међутим, након обустављања овог седмогодишњег програма едукације, долази до постепеног раста трошкова, тако да је првобитан ефекат готово преполовљен (Standiford et al, 2012).

На основу свега наведеног можемо закључити да стратегије за смањење потрошње, односно рационализацију примене антибиотика треба да има мултидисциплинарни приступ, који подразумева континуирану едукацију, увођење рестриктивних програма и надзора у прописивању антибиотика, као и тимски рад инфектолога, клиничких фармаколога, микробиолога и клиничких фармацеута на унапређењу прописивања антибиотске терапије.

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу наших истраживања донети су следећи закључци:

1. Укупна потрошња антибиотика на Хируршкој клиници је након спровођења едукативне интервенције клиничког фармаколога, редукована за око 50%, што показује да је интервенција, у целини, веома ефикасна.
2. Постоје изразите разлике међу појединим одсецима. Док је код три одсека дошло до статистички значаног опадања потрошње антибиотика, код два то опадање није достигло статистичку разлику.
3. Код једног одсека, група рандомизованих је постигла изразито боље резултате у односу на контролну групу. Интересантна је појава да је на два одсека у контролној групи постигнута значајност, а у једном од њих то није постигнуто у експерименталној групи.
4. На два одсека нема значајности у опадању нити у целини, нити по у оквиру експерименталне и контролне групе.
5. Интеракција лекара на појединим одељењима је ублажила, или чак поништила ефекат рандомизације, који је тешко очувати у постојећој организационој шеми, што је нарочито дошло до изражаја на билиопанкреатичној и гастроинестиналној хирургији
6. Смањење укупне потрошње антибиотика на Хируршкој клиници као резултат едукативне интервенције, није утицало значајно на исход лечења пацијената. Број излечених пацијената није значајно повећан, али, што је такође значајно, није ни смањен, имајући у виду да је укупна потрошња антибиотика готово преполовљена након интервенције.

7. У анализи рационалности ординираних антибиотских терапија, у оквиру експерименталне групе дошло је статистички значајног повећања рационалности након едукативне интервенције

8. У примени антибиотске профилаксе статистички значајно је повећана рационалност у експерименталној у односу на контролну групу, након спроведене едукативне интервенције

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Ahn KM, Lee MS, Hong SJ, et al. Fever, use of antibiotics, and acute gastroenteritis during infancy as risk factors for the development of asthma in Korean school-age children. *J Asthma*. 2005;42(9):745–750.
2. Akalin S, Kutlu SS, Cirak B, Eskicorapci SY, Bagdatli D, Akkaya S. Application of ATC/DDD methodology to evaluate perioperative antimicrobial prophylaxis. *Int J Clin Pharm* 2012; 34(1):120-6.
3. Alderman CP. Development and evaluation of an electronic drug and therapeutics bulletin. *Ann Pharmacother* 2002; 36(10): 1637-41.
4. Alerany C, Campany D, Monerde J, Semeraro C. Impact of local guidelines and an integrated dispensing system on antibiotic prophylaxis quality in a surgical centre. *J Hosp Infect* 2005;60(2):111-7.
5. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. 1st ed. London: Chapman and Hall, 1991
6. Altunsoy A, Cenk A, Alpay A, Önder E, Balık E. The Impact of a Nationwide Antibiotic Restriction Program on Antibiotic Usage and Resistance against Nosocomial Pathogens in Turkey. *J Med Sci* 2011; 8(4): 339-44.
7. American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963;24:111.)
8. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.
9. Antibiotic Prophylaxis in Surgery. A National Clinical Guideline, SIGN No 104, July 2008.)
10. Atanaskovic-Markovic M, Velickovic TC, Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O, Nestorovic B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatric Allergy & Immunology* 2005;16(4):341-7.

11. Bolon MK, Morlote M, Weber SG, Koplan B, Carmeli Y, Wright SB. Glycopeptides are no more effective than beta-lactam agents for prevention of surgical site infection after cardiac surgery: A meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38(10):1357-63.
12. Bratzler et al. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project *Arch Surg* 2005;140:174-82.
13. 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):606-16.
14. Cairns KA, Jenney AWJ, Krishnaswamy S, Dooley MJ, Morrissey O, Lewin SR and Cheng AC. Early experience with antimicrobial stewardship ward rounds at a tertiary referral hospital. *MJA* 2012; 196(1):34-5.
15. Cheng AC, Ferguson JK, Richards MJ, Robson JM, Gilbert GL, McGregor A, Roberts S, Korman TM and Riley TV. Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *MJA* 2011;194(7):353-358.
16. Ciobotaro P, Oved M, Nadir E, Bardenstein R, Zimhony. An effective intervention to limit the spread of an epidemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an acute care setting: From theory to practice. *Am J Infect Control*. 2011; 39:671-77.
17. Cohen SH et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Disease Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(5):431-455.
18. Cohet C, Cheng S, MacDonald C, et al. Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(10):852–857.
19. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk

- index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91(3B):152S-7S)
20. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, Ledergerber B, Kuster SP, Ruef C, and Weber R. Different Patterns of Inappropriate Antimicrobial Use in Surgical and Medical Units at a Tertiary Care Hospital in Switzerland: A Prevalence Survey *PLoS One*. 2010; 5(11): e14011
 21. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl 3): 15–21.
 22. de Lala F. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: focus on ertapenem. *Therapeutic and Clinical Risk Management*. 2009; 5: 829-39.
 23. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, Kern WV: Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection* 2006; 34: 91–94.
 24. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 19(4):CD003543.
 25. Dellit TH, Owens RC, McGowan Jr. JE, Gerding DN et al. Antimicrobial stewardship guidelines. *Clin Infect Dis* 2007; 44:159-77.
 26. Dietrich ES, Bieser U, Frank U, Schwarzer G, Daschner FD. Ceftriaxone versus other cephalosporins for perioperative antibiotic prophylaxis: A meta-analysis of 43 randomized controlled trials. *Chemotherapy* 2002;48(1):49-56.
 27. Djordjevic ND, Jankovic SM. Characteristics of decision-making process during prescribing in general practice. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(3): 279-85.
 28. Dumartin C, Heriteau FL, Pefau M, et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:2028-36.
 29. El Moussaoui R, de Borgie CAJM, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GEL, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three

- days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006;332:1355-8.
30. Esposito S, Noviello S, Vanasia A, Venturino P. Ceftriaxone versus Other Antibiotics for Surgical Prophylaxis: A Meta-Analysis. *Clinical Drug Investigation* 2004;24(1):29-39.
31. Evirgen O, Onlen Y, Ertan O. The intensity of antibiotic usage in the university hospital and the investigation of un appropriate use of antibiotics. *Bratisl Lek Listy* 2011; 112(10): 595-8.
32. File Jr. TM, Solomkin JS, and Cosgrove SE. Strategies for Improving Antimicrobial Use and the Role of Antimicrobial Stewardship Programs. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (suppl 1): 15-22.
33. Geli P, Laxminarayan R, Dunne M, Smith DL (2012) "One-Size-Fits-All"? Optimizing Treatment Duration for Bacterial Infections. *PLoS ONE* 7(1): e29838. doi:10.1371/journal.pone.0029838
34. Goff DA. Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24(suppl):11-20.
35. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365(9459): 579–87.
36. Griffith M, Postelnick, M and Scheetz M. Antimicrobial stewardship programs: methods of operation and suggested outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jan;10(1):63-73.
37. Grill E, Weber A, Vetter-Kerkhoff C, Strobl R, Jauch KW. Effect of pharmaceutical counseling on antimicrobial use in surgical wards intervention study with historical control group. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(7):739-46.
38. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2010. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2009.
39. Hadi U, Keuter M, van Asten H, van den Broek P; Study Group 'Antimicrobial resistance in Indonesia: Prevalence and Prevention' (AMRIN). Optimizing antibiotic

- usage in adults admitted with fever by a multifaceted intervention in an Indonesian governmental hospital. *Trop Med Int Health*. 2008; 13(7): 888-99.
40. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045–1051.
41. Harris AD, Jessina C, McGregor JC, and Furuno JP. What Infection Control Interventions Should Be Undertaken to Control Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria? *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43:S57–61.
42. Haug JB, Berild D, Walberg M, Reikwam A. Increased antibiotic use in Norwegian hospitals despite a low antibiotic resistance rate. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(11):2643-6.
43. Haynes B. Testing quality improvement interventions. In: Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P, eds. *Clinical epidemiology – How to do clinical practice research*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2006: 244-72.
44. 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 IDSA. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 625–663.
45. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991–2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26(6):463-72.
46. Huskins WC, Huckabee CM, O’Grady NP, et al. Intervention to Reduce Transmission of Resistant Bacteria in Intensive Care. *N Engl J Med* 2011;364:1407-18.
47. Ilić M, Marković-Denić L. Nosocomial infections at Clinical Centre in Kragujevac-- prevalence study. *Srp Arh Celok Lek* 2010; 138(5-6): 337-42. (in Serbian).
48. Ion –Nedelku, Radu L, Firulescu S, Truta E, Sirb M, Barbu G, Calistru P. Use of systemic antibacterial agents at a university emergency Clinic in Bucharest, in the year 2008. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 2009; 54(1):53-8.
49. Ilić M, Marković Lj, Čanović D, Stefanović S, Tepić K. Surgical site infections at the Surgery Clinic of the Clinical Hospital Center in Kragujevac. *Med Pregl* 2004;57(7-8):369-73.

50. Impallomeni M, Galletly NP, Wort SJ et al. Increased risk of diarrhea caused by *Clostridium difficile* in elderly patients receiving cefotaxime *BMJ* 1995; 311: 1345–6.
51. Ion-Nedelcu N, Radu L, Firulescu S, Truță E, Sîrbu M, Barbu G, Calistru P. Use of systemic antibacterial agents at a university emergency clinic in Bucharest, in the year 2008. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol.* 2009;54(1):53-8.
52. Janković S. Dijagnostika i lečenje akutnog pankreatitisa. Protokol PT 00.11. Klinički centar Kragujevac, 2010.
53. Jankovic S, Djordjevic Z, Matovic M. Resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species causing ventilator-associated pneumonia do not always correlate with utilisation of antibiotics. *J Hosp Infect* 2011; 77(1): 77-8.
54. Jankovic SM, Radonjic V. Utilization rate of carbapenems at intensive care units is not major determinant of gram-negative bacteria resistance to these antibiotics. *J Infect* 2007; 55(5): 480-1.
55. Janković S, Ilić M, Jovanović Z. Antibiotiska profilaksa infekcija operativnog mesta. *Medicinski časopis*, 2006;1-2: 68-76.
56. Janković S, Pavlović M, Pelemiš M, Dodd T. Izbor i upotreba antibiotika u opštoj praksi - nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2005.
57. Janković SM, Đukić-Dejanović SM. Drug utilization trends in clinical hospital center „Kragujevac“ from 1997 to 1999. *Indian Journal of Pharmacology*, 2001; 33: 29-36.
58. John JF Jr, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997; 24:471–85.
59. Kastratović DA, Đukić VB, Majstorović BM, Komrska JJ, Gajić MM, Marković SZ. Antibiotic consumption monitoring at the Institute of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery--Clinical Center of Serbia in 2001-2003. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(7-8): 551-5.
60. Kelkar PS, Li JTC. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med.* 2001;385:804–809

61. Kern WV, de With K, Steib-Bauert M, Fellhauer M, Plangger A, Probst W, and the MABUSE-INTERREGIO-II Project Team. Antibiotic Use in Non-University Regional Acute Care General Hospitals in Southwestern Germany, 2001–2002. *Infection* 2005; 33: 333–339.
62. Kúvet RA, Dahl ML, Llerena A, Maimets M, Wettermark and Berez R. Antibiotic use in 3 European University hospitals. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 277-80.
63. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2005;21(5):583-90.
64. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R. Quantitative Antibiotic Use in Hospitals: Comparison of Measurements, Literature Review, and Recommendations for a Standard of Reporting. *Infection* 2008; 36: 549–559.
65. Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41(7): 923-9.
66. Lehmann EL. Comparison with Student's t-test. In: Lehman EL, ed. *Nonparametrics: Statistical Methods Based on Ranks*. New Jersey: Prentice Hall, 1998: 76-80.
67. Linkin DR, Fishman NO, Bilker WB, Strom BL, Pifer EA, Hennessy S. Effectiveness of an information technology intervention to improve prophylactic antibacterial use in the postoperative period. *J Am Med Inform Assoc*. 2011;18(2):164-8.
68. Mach R, Vlcek J, Prusova M, Batka P, Rysavy V, Kubena A. Impact of multidisciplinary approach on antibiotic consumption, cost and microbial resistance in a Czech hospital. *Pharm World Sci*. 2007;29(5):565-72.
69. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet*. 1999;354(suppl 2):12-5.
70. Mayorga C, Torres MJ, Blanca M. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med*. 2002;236:380–1

71. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E et al. Fluoroquinolone use and Clostridium difficile-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:730–3.
72. McHugh SM, Corrigan MA, Dimitrov BD, Cowman S, Tierney S, Hill AD, Humphreys H. Preventing infection in general surgery: improvements through education of surgeons by surgeons. *J Hosp Infect.* 2011;78(4):312-6.
73. McNeil V, Cruickshank M and Duguid M. Safer use of antimicrobials in hospitals: the value of antimicrobial usage data. *MJA* 2010; 193(8):114-7.
74. Meyer E, Schwab F, Pollitt A, Bettolo W, Schroeren-Boersch B, Trautmann M. Impact of a change in antibiotic prophylaxis on total antibiotic use in a surgical intensive care unit. *Infection.* 2010 Feb;38(1):19-24.
75. Milašinović G. Ingvinalne kile odraslih. Nacionakni vodič dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije. ISBN 978-86-6235-006-0. Beograd, 2011.
76. Milovanović DR, Pavlović R, Folić M, Janković SM. Public drug procurement: the lessons from a drug tender in a teaching hospital of a transition country. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 149-53.
77. Milovanović DR. Vrste intervencija sa ciljem ostvarivanja racionalne farmakoterapije. *Pharmaca Serbica* 2010; 2(3): 11-4.
78. Mooney H. Annual incidence of MRSA falls in England, but C. difficile continues to rise. *BMJ* 2007; 335: 958.
79. Mui LM, Ng CSH, Wong SKH, Lam YH, Fung TMK, Fok KL, et al. Optimum duration of prophylactic antibiotics in acute non-perforated appendicitis. *ANZ Journal of Surgery.* 2005;75(6):425-8.
80. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon M, Patel H, Paul K, Rees R, Taylor B, Wood E, Malakun R. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2011., Issue 9. Art. No.: CD004610. DOI: 10.1002 /14651858.CD004610.pub4.
81. Niederman MS. Principles of appropriate antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26:170–5).

82. Oliveira AC, Carvalho DV. Postdischarge surveillance: the impact on surgical site infection incidence in a Brazilian university hospital. *Am J Infect Control* 2004;32(6):358-61.
83. Ozgun H, Ertugrul BM, Soyder A, Ozturk B, Aydemir M. Peri-operative antibiotic prophylaxis: adherence to guidelines and effects of educational intervention. *Int J Surg* 2010; 8(2):159-63.
84. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al. β -lactam monotherapy versus β lactam –aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2004; 328: 668-72.
85. Pešić G, Jović Z, Vasić K. Application of the ATC/DDD methodology to compare antibiotic utilization in two University hospital surgical departments. *Facta Universitatis* 2005; 12: 174-8.
86. Peto Z, Benko R, Matuz M, Csullog E, Molnar A, Hajdu E. Results of a Local Antibiotic Management Program on Antibiotic Use in a Tertiary Intensive Care Unit in Hungary. *Infection* 2008; 36: 560–4.
87. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics*. 2005;115(4):1048-57.
88. Plowman R, Graves, N, Griffin, M, et al.,. The socio-economic burden of hospital-acquired infection. London: Public Health laboratory Service; 2000.
89. Rahal JJ. Novel Antibiotic Combinations against Infections with Almost Completely Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species *Clinical Infectious Diseases* 2006;43:95–9.
90. Raymond DP, Pelletier SJ, Sawyer RG. Antibiotic utilization strategies to limit antimicrobial resistance. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23(5): 497–501.
91. Reilly J, Stewart S, Allardice G, et al. NHS Scotland National HAI prevalence survey. Final report. Glasgow: Health Protection Scotland; 2007. [cited]. Available from url: <http://www.documents.hps.scot.nhs.uk/hai/sshqip/publications/national-prevalence-study/report/full-report.pdf>.

92. Rice LB. Controlling antibiotic resistance in the ICU: different bacteria, different strategies. *Cleve Clin J Med* 2003; 70(9): 793–800.
93. Risnes KR, Belanger K, Murk W and Michael B. Bracken Antibiotic Exposure by 6 Months and Asthma and Allergy at 6 Years: Findings in a Cohort of 1,401 US Children. *Am J Epidemiol* 2011;173:310–318).
94. Ristić S, Miljković B, Vezmar S, Stanojević D. Are local clinical guidelines useful in promoting rational use of antibiotic prophylaxis in caesarean delivery? *Pharm World Sci* 2010; 32(2): 139-45.
95. Rodriguez-Bano J, Garsia L, Ramirez E, Martinez-Martinez L, et al. Long term control of hospital-wide, endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* through a comprehensive “bundle” approach. *Am J Infect Control* 2009.37; 715-22.
96. Rüttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin Infect Dis.* 2004;38(3): 348-56
97. Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy.41th ed., Antimicrobial Therapy, Inc, 2011;pp.218.
98. Santos EF, Pires L, Pereira MG, Silva AE, Rodrigues IP and Maia MO. Use of antibacterial agents in a intensive care unit in a hospital in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2007; 11(3): 355-9.
99. Schwartz DN, Abiad H, DeMarais PL, Armeanu E, Trick WE, Wang Y, and Weinstein RA. An Educational Intervention to Improve Antimicrobial Use in a Hospital-Based Long-Term Care Facility. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:1236–42.
100. Shen J, Sun Q, Zhou X, Wei J, Qi Y, Zhu J, Yan T. Pharmacist interventions on antibiotic use in inpatients with respiratory tract infection in a Chinese hospital. *Int J Clin Pharm* 2011; 33(6):929-33.
101. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Ellie JC. et al. Complicated Intra-abdominal Infection Guidelines (IDSA). *CID* 2010;50:133-64.
102. Spinewine A, Dumont C, Mallet L, Swine C. Medication appropriateness index: reliability and recommendations for future use. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(4):720-2.

103. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care Academic Medical Center: Cost analysis before, during and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33 (4) :338-45.
104. Stefan-Mikić S, Jovanović J, Jovanović N, Sević S, Vukadinov J, Miucin-Vukadinović I. Pharmacoeconomical analysis of antibiotic use at the Clinic For Infectious Diseases of the Clinical Center of Vojvodina. *Med Pregl* 2008; 61 Suppl 1: 40-9. (in Serbian).
105. Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, Kusek L, Bozikis MR, Bush AJ, Dellinger EP, Burke JP, Simmons B, Kritchevsky SB; Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors (TRAPE) Study Group.;247(6):927-8. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors. *Ann Surg.* 2009;250(1):17-8.
106. Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, Duckworth G, Lai R, Ebrahim S, Brown EM, Wiffen PJ, Davey PG. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(5): 833-40.
107. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: Non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic associated diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2005;22(5):365-72.
108. Talpaert MJ, Rao GG, Cooper BS and 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: 2168–74.)
109. Tängdén T, Eriksson BM, Melhus A, Svennblad B, Cars O. Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (5):1161-7.
110. Toth NR, Chambers RM, Davis SL. Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67(9):746-9.

111. Tourmousoglou CE, Yiannakopoulou EC, Kalapothaki J, Bramis J and Papadopoulos JS. Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in general surgery: a critical appraisal. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:214–8.
112. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S and Goossens H on behalf of the European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) Project Group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58: 159–67.
113. Varley AJ, Jumoke S, Absalom AR. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 9 Number 6 2009. Downloaded from <http://ceaccp.oxfordjournals.org/>
114. Velickovic-Radovanovic R, Petrovic J, Kocic B, Antic S, Mitic R. Analysis of antibiotic utilization and bacterial resistance changes in a surgical clinic of Clinical Centre, Nis. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37(1):32-6.
115. Velicković-Radovanović R, Petrović J, Kocić B, Antić S, Randelović G. Correlation between antibiotic consumption and bacterial resistance as quality indicator of proper use of these drugs in inpatients. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(4): 307-12.
116. Velmahos GC, Toutouzas KG, Sarkisyan G, Chan LS, Jindal A, Karaiskakis M, et al. Severe trauma is not an excuse for prolonged antibiotic prophylaxis. *Archives of Surgery* 2002;137(5):537-41.
117. Vlahović-Palcevski V, Morović M, Palcevski G, Betica-Radić L. Antimicrobial utilization and bacterial resistance at three different hospitals. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(4): 375–83.
118. Vojtova V, Kolar M, Hricova K, Radek U, Neiser J, Blahut L, Urbanek K. Antibiotic utilization and *Pseudomonas aeruginosa* resistance in intensive care units. *New Microb* 2011; 34:291-8.
119. Wawruch M, Bozekova L, Tisonova J, Raganova A, Lassanova M, Hudec R, et al. The Slovak Drug Information (Druginfo) Centre during the period 1997-2004. *Bratisl Lek Listy* 2005;106(3): 133-6.

120. Weber A, Schneider C, Grill E, Strobl R, Vetter-kerkhoff c, Jauch KW. Intervention by clinical pharmacists on surgical wards – impact on antibiotic therapy. *Zentralbl Chir* 2011;136(1):66-73.
121. Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, Misteli H, Rosenthal R, Reck S, Fueglistaler P, Bolli M, Trampuz A, Oertli D, Widmer AF. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg.* 2008; 247(6): 918-26.
122. Westphal JF, Javelot H, and Nonnenmacher C. Enhanced physician adherence to antibiotic use guidelines through increased availability of guidelines at the time of drug ordering in hospital setting. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, 2011; 20: 162–8.
123. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(3): 864–7.
124. Zadik PM, Moore AP. Antimicrobial associations of an outbreak of diarrhoea due to *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 1998;39(3):189-93.

СКРАЋЕНИЦЕ

- МДР - (Multidrug-resistance) мултирезистентне бактерије
- МРСА - Метицилин резистентан *Staphylococcus aureus*
- ВРЕ - Ванкомицин резистентан *Enterococcus*
- ЦДИ - инфекције изазване анаеробном бактеријом *Clostridium difficile*
- ННТ - **N**umber **n**eeded to **t**reat (број пацијената које треба лечити)
- ССИ (surgical site infection) - инфекција оперативног места
- АСА скор (American Society of Anesthesiologists-АСА) - за процену здравственог статуса пацијента пре операције
- МАИ - индекс рационалне примене (енгл. **M**edication **A**ppropriateness **I**ndex)
- КРХ - колоректална хирургија
- ОЕХ - општа и ендокрина хирургија
- ГРУД - грудна хирургија
- БПХ - билиопанкреатична хирургија
- ГИХ - гастроинтестинална хирургија
- ДДД - дефинисана дневна доза
- БД - болеснички дан
- АБ - антибиотик
- АТЦ класификација - анатомско-хемијско- терапијска калсификација

УПИТНИК О УПОТРЕБИ АНТИБИОТИКА

- Одсек Хируршке клинике _____ датум _____
- Иницијали болесника, пол, старост и број историје болести, датум пријема

- Име и презиме лекара који је ординирао антибиотик

- Основна болест (разлог хоспитализације)

- Остале дијагнозе

- Индикација за примену антибиотика

- Да ли је примењена антибиотска профилакса (ако јесте којим антибиотицима и колико дуго)

- Антибиотик (антибиотици) које болесник тренутно прима

- Дневна доза и режим дозирања, начин примене (п.о., и.м, и.в.)

- Антибиотици примењени у претходном периоду (ако их је било)

- Лабораторијски подаци

- Остали подаци од интереса (подаци о алергији, појави нежељених реакција, функцији бубрега и јетре)

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ****Кључна документацијска информатика**

Редни број - РБ	
Идентификациони број - ИБР	
Тип документације – ТД	Монографска публикација
Тип записа – ТП	Текстуални штампани материјал
Врста рада – ВР	Докторска дисертација
Аутор – АУ	Асист.мр сци др Дејана Ружић Зечевић
Ментор – МН	Проф. др Слободан Јанковић
Наслов рада – НР	Едукација специјалиста опште хирургије као мера унапређења прописивања антибиотика
Језик публикације - ЈП	Српски (ћирилица)
Језик извода – ЈИ	Српски / Енглески
Земља публиковања – ЗП	Србија
Година – ГО	2012.
Издавач - ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса – МС	34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69
Физички опис рада – ФО	Дисертација садржи 85 стране, 7 поглавља, 28 графикана, 33 табеле и 124 цитата
Научна област - НО	Медицина
Научна дисциплина – ДИ	Експериментална и клиничка фармакологија
Предметна одредница / кључне речи – ПО	потрошња антибиотика, АТЦ/ДДД, нерационална употреба, антибиотска профилакса, хирургија, интервенција, едукација
УДК	
Чува се - ЧУ	У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Важна напомена - ВН	

Извод - ИД

У овој проспективној интервентној студији детаљно је анализирана употреба антибиотика у општој хирургији. Студијска популација је због природе дизајна, имала две основе групе: болеснике и лекаре. Едукативна интервенција је била усмерена према лекарима, хирурзима клинике, а последице интервенције условљене изменом терапијских ставова, праћене су на болесницима, који се сматрају испитаницима студије у ужем смислу. Студија је обухватила следеће фазе: почетну анализу, усмерену на прикупљање базалних вредности праћених исхода, фаза едукативне интервенције у трајању од 3 месеца и накнадну фазу анализе података о вредностима праћених исхода и то после спроведене едукативне интервенције. Овим истраживањем су представљени и детаљно анализирани узроци прекомерне и нерационалне употребе антибиотика у општој хирургији. У том смислу, применом едукативне интервентне студије се циљано указивало лекарима на нерационалности у профилактичкој и терапијској примени антибиотика у хирургији. Ова едукативна интервенција се показала успешном у смислу значајног смањења укупне потрошње антибиотика, али и рационалније употребе ових лекова у општој хирургији. У коначном исходу, ова студија има велики значај у клиничкој пракси, јер се редукцијом и рационализацијом употребе антибиотика, смањују штетне последице прекомерне примене ових лекова, смањују трошкови лечења и, што је најважније, побољшава исход лечења хируршких болесника.

Датум прихватања теме
од стране НН већа

07.12.2011.

Датум одбране - ДО

14.09.2012.

Чланови комисије – КО

Проф. др Драган Миловановић - председник,
Факултет медицинских наука у Крагујевцу

Проф. др Предраг Чановић - члан
Факултет медицинских наука у Крагујевцу

Проф. др Викторија Драгојевић Симић - члан
Војномедицинска Академија у Београду

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCE**Key words documentation**

Accession Number - ANO	
Identification number - NO	
Document type - DT	Monographic publication
Type of record – TR	Textual material, printed
Contents code - CC	Ph.D. Thesis
Author – AU	Ass. dr Dejana Ruzic Zecevic
Menthor - MN	Prof. dr Slobodan Jankovic
Title – TI	Education of genaral surgions as a method to improve antibiotic prescribing
Language of text – LT	Serbian
Language of abstract – LA	Serbian / English
Country of publication – CP	Serbia
Publication year - PY	2012.
Publication place – PP	34000 Kragujevac, Svetozara Markovica 69
Physical description – PD	Thesis contains 85 pages, 7 chapters, 28 graphs, 33 tables, and 124 literature references
Scietific field – SF	Medicine
Scientific discipline - SD	Experimental and clinical pharmacology
Subjest / Key words - SKW	antibiotic utilization, ATC / DDD, inappropriate use, antibiotic prophylaxis, surgery, intervention, education
UDC	
Holding data – HD	Library of Faculty of Medical Science, University of Kragujevac, Serbia
Note - N	

Abstract - AB

We have analyzed the use of antibiotics in general surgery in prospective intervention clinical study. The study population consist of two groups: patients and doctors. Educational intervention was focused on surgeons, and the effects of educational intervention caused by changing of attitudes, were observed in treatment of patients who are considered as the study subjects. The study included the following phases: initial, which analyzed baseline values of observed outcomes, phase of 3 months of educational intervention and at last phase aimed to estimate the effect of education on utilization and appropriate use of antibiotics. This research presents a detailed analysis of the causes of excessive and inappropriate use of antibiotics in general surgery. Furthermore, the aim of educational intervention was also to increase rationality in prophylactic and therapeutic use of antibiotics in surgery. In conclusion, this educational intervention has been successful in terms of a significant reduction in the total consumption of antibiotics, as well as increased rational use of these drugs in general surgery. In the final outcome, this study has great benefits in clinical practice to improve appropriate use of antimicrobial therapy and reduce of cost of antibiotics treatment in surgery. This intervention also reduces the harmful effects of excessive use of these drugs and, most importantly, improves the treatment outcome of surgical patients.

Accepted by the Scientific

Board on – ASB

07.12.2011.

Defended on

14.09.2012.

Thesis defend Board

members – DB

Prof. dr Dragan Milovanovic - Chairmen,

Faculty of Medical Science in Kragujevac

Prof. dr Predrag Canovic - Member,

Faculty of Medical Science in Kragujevac

Prof dr Viktorija Dragojevic Simic- Member

Military Medical Academy in Belgrade

Биографски подаци аутора

Др Дејана Ружић Зечевић је рођена 1. априла 1965. године у Кичеву. Основну школу и Гимназију је завршила у Крагујевцу, као носилац Вукове дипломе. Медицински факултет у Београду – одељење у Крагујевцу је уписала 1983, а завршила марта 1989. године са просечном оценом 8,64. Лекарски стаж је обавила у КБЦ „Крагујевац“, а стручни испит положила јула 1990. године. Последипломске студије је уписала 1990. на Медицинском факултету у Београду, смер експериментална фармакологија. Магистарску тезу под називом "Утицај хистамине на ћелијску респираторну активност ЦНС-а експерименталних животиња", је одбранила 10 јула 1996. на Медицинском факултету у Београду. Одлуком Савета Медицинског факултета у Крагујевцу одобрена јој је специјализација из клиничке фармакологије 1992., коју је успешно завршила 1995. године, положивши специјалистички испит са одличним успехом.

На Катедри за фармакологију и токсикологију Медицинског факултета у Крагујевцу запослена је од 1. октобра 1990. прво као асистент-приправник, а од 1996. године је у звању асистента на истом факултету. Од новембра 1997. ради као клинички фармаколог при Центру за клиничку и експерименталну фармакологију Клиничког центра Крагујевац. Говори, чита и пише енглески језик, користи рачунар у домену апликативног софтвера.

Аутор је или коаутор 12 радова објављених у целини у домаћим и страним публикацијама, као и великог броја сажетака са домаћих и страних конгреса и симпозијума. Учествовала је као предавач на Националним конгресима рационалне терапије и континуиране медицинске едукације из различитих области фармакотерапије и добре клиничке праксе.

Списак објављених радова

1. Ružić D. Mirtsou-Fidani V, Janković SM. Pharmacokinetics of Antipsychotics. Epitheorese Klinikes Farmakologias kai Farmakokinetikes, International edition 1998; 12: 9-14.
2. Janković SM, Milovanović DR, Ružić DT. Neurohumoral regulation of gallbladder motility. Epitheorese Klinikes Farmakologias kai Farmakokinetikes, International edition 2000;14:79-89.
3. Terzic TT, Boricic MI, Pendjer IP, Ruzic Zecevic DT, Tomanovic NR, Brasanac DC, Boricic IV. Prognostic significance of clinical parameters and Epstein- Barr virus infection in non-endemic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type: a Serbian report. Med Oncol 2010; (DOI 10.1007/s12032-010-9551-y)
4. Milovanovic D, Jankovic S, Ruzic Zecevic D, Folic M. Aliskiren and angioedema. Aust Prescr 2010; 33(3):66-7
5. Anđelković D, Ružić D, Obradović D. The influence of histamine on the oxygen uptake of rat brain cortical and hypothalamic tissue. Iugoslav Physiol Pharmacol Acta 1995; 31: 189-193.
6. Obradović D, Anđelković D, Bokonjić D, Ružić D, Stojiljković MP. Correlation of the effect of diazepam on active avoidance learning and on oxygen consumption in rat frontal cortical slices. Iugoslav Physiol Pharmacol Acta 1995; 31: 259-263.
7. Milovanović M, Milovanović DR i Ružić Zečević D. Farmakoterapija abscesa i flegmona u maksilofacijalnoj regiji: analiza bolničke serije slučajeva. PONS Medicinski časopis 2010; 7(1): 9-15.
8. Folić M, Janković S, Ružić Zečević D, Pajević V, Rosić N, Nikolić P. Synovitis and periarticular bursitis of the coxofemoral joint caused by Kocuria Kristinae.: A case report. Acta facultatis medicae Naissensis 2010;27(1): 51-54.
9. Stefanović S, Janković S, Ružić Zečević D, Mladenović V. Akutna bubrežna insuficijencija izazvana jednim kontrastnim sredstvom: prikaz slučaja. Racionalna terapija 2009. Vol 1: 15-20.
10. Janković SM, Milovanović D, Ružić D, Nedović D, Petrović S, Jakovljević V. Upotreba lekova za terapiju kardiovaskularnih oboljenja na Kardiološkom odeljenju Kliničko-bolničkog centra "Kragujevac" tokom 1997. godine. Pharmaca Iugoslavica 1998; 36(3-4): 62-65.

-
11. Kostić J, Zornić N, Folić M and Ružić Zečević D. The biochemistry of kidney function (urea, creatinine) in patients before and after spinal anesthesia. *Medicus* 2005; 6(Suppl 2): 86-88.
 12. Đorđević N, Metiljević Z, Janković S, Milovanović D, Ilić M, Ružić Zečević D. Cancer education within Medical Faculty curricula: Comparison between Kragujevac and Zagreb. *Medicus* 2006;7(3); 126

Author's curriculum vitae

Dr Dejana Ruzic Zecevic, assistant at Department of Pharmacology and Toxicology at the Medical Faculty of Medical Science, University of Kragujevac, was born in Kicevo, on April 1th in 1965. She completed her elementary education with honours, followed by honours during her high school education in 1th Gymnasium (Grammar school) in Kragujevac. She graduated at Medical Faculty, University in Belgrade -Department in Kragujevac, in 1989, with an average grade of 8.64. During her undergraduate studies she has been awarded for the achievements by both the Medical Faculty and University of Kragujevac. Upon graduation she completed her internship and passed State Licence Exam before the Committee of Ministry of Health.

She finished postgraduate studies-field of Experimental Pharmacology, at Medical Faculty, University of Belgrade and passed Master of science named “The influence of histamine on the cellular oxygen uptake of animal central nervous system” in 1996. She also finished specialty studies of Clinical Pharmacology with excellent grade, in 1995, at Medical Faculty University of Belgrade.

Since October 1990. she has been employed at Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty of Kragujevac, first as a assistant probationary, and since 1996. as a teaching assistant. She also has been employed as a clinical pharmacologist at Clinical Centre Kragujevac, from November 1997.

She is fluent in English and possesses appropriate knowledge from different fields on personal computers.

Dr Dejana Ruzic Zecevic is the author or co-author of 12 papers published in national and international publications, as well as a lot of abstracts from national and international conferences and symposiums. She has participated as a lecturer at the National Congress of Rational Therapy and continuing medical education in various fields of pharmacotherapy and good clinical practice.

List of publications (both international and national)

1. Ružić D. Mirtsou-Fidani V, Janković SM. Pharmacokinetics of Antipsychotics. Epitheorese Klinikes Farmakologias kai Farmakokinetikes, International edition 1998; 12: 9-14.
2. Janković SM, Milovanović DR, Ružić DT. Neurohumoral regulation of gallbladder motility. Epitheorese Klinikes Farmakologias kai Farmakokinetikes, International edition 2000;14:79-89.
3. Terzic TT, Boricic MI, Pendjer IP, Ruzic Zecevic DT. Tomanovic NR, Brasanac DC, Boricic IV. Prognostic significance of clinical parameters and Epstein- Barr virus infection in non-endemic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type: a Serbian report. Med Oncol 2010; (DOI 10.1007/s12032-010-9551-y)
4. Milovanovic D, Jankovic S, Ruzic Zecevic D. Folic M. Aliskiren and angioedema. Aust Prescr 2010; 33(3):66-7
5. Anđelković D, Ružić D. Obradović D. The influence of histamine on the oxygen uptake of rat brain cortical and hypothalamic tissue. Iugoslav Physiol Pharmacol Acta 1995; 31: 189-193.
6. Obradović D, Anđelković D, Bokonjić D, Ružić D. Stojiljković MP. Correlation of the effect of diazepam on active avoidance learning and on oxygen consumption in rat frontal cortical slices. Iugoslav Physiol Pharmacol Acta 1995; 31: 259-263.
7. Milovanović M, Milovanović DR i Ružić Zečević D. Farmakoterapija abscesa i flegmona u maksilofacijalnoj regiji: analiza bolničke serije slučajeva. PONS Medicinski časopis 2010; 7(1): 9-15.
8. Folić M, Janković S, Ružić Zečević D. Pajević V, Rosić N, Nikolić P. Synovitis and periarticular bursitis of the coxofemoral joint caused by Kocuria Kristinae.: A case report. Acta facultatis medicae Naissensis 2010;27(1): 51-54.
9. Stefanović S, Janković S, Ružić Zečević D. Mladenović V. Akutna bubrežna insuficijencija izazvana jednim kontrastnim sredstvom: prikaz slučaja. Racionalna terapija 2009. Vol 1: 15-20.
10. Janković SM, Milovanović D, Ružić D. Nedović D, Petrović S, Jakovljević V. Upotreba lekova za terapiju kardiovaskularnih oboljenja na Kardiološkom odeljenju Kliničko-bolničkog centra "Kragujevac" tokom 1997. godine. Pharmaca Iugoslavica 1998; 36(3-4): 62-65.

-
11. Kostić J, Zornić N, Folić M and Ružić Zečević D. The biochemistry of kidney function (urea, creatinine) in patients before and after spinal anesthesia. *Medicus* 2005; 6(Suppl 2): 86-88.
 12. Đorđević N, Metiljević Z, Janković S, Milovanović D, Ilić M, Ružić Zečević D. Cancer education within Medical Faculty curricula: Comparison between Kragujevac and Zagreb. *Medicus* 2006;7(3); 126

Идентификациона страница докторске дисертације

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Дејана Ружић Зечевић
Датум и место рођења: 01.04.1965.године, Кичево
Садашње запослење: Асистент за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу Клинички фармаколог, Служба за клиничку фармакологију, КЦ Крагујевац
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Едукација специјалиста опште хирургије као мера унапређења прописивања антибиотика
Број страница: 85 (без Прилога)
Број слика: 61
Број библиографских података: 124
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Научна област (УДК): Медицина (Експериментална и клиничка фармакологија)
Ментор: Проф. др Слободан Јанковић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: --13.09.2011.године-----
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: -01-9243/3-1; 07.12.2011.---
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: 1. Проф. др Драган Миловановић, председник, 2. Проф. др Слободан Јанковић, ментор 3. Проф. др Викторија Драгојевић Симић, члан
Комисија за оцену докторске дисертације: 1. Проф. др Драган Миловановић, председник 2. Проф. др Предраг Чановић, члан 3. Проф. др Викторија Драгојевић Симић, члан
Комисија за одбрану докторске дисертације: 1. Проф. др Драган Миловановић, председник 2. Проф. др Предраг Чановић, члан 3. Проф. др Викторија Драгојевић Симић, члан
Датум одбране дисертације: 14.09.2012.