

**Универзитет у Новом Саду**

**Медицински факултет**

Докторске студије



**ФАРМАКОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ ЗА ПРИМЕНУ  
АНТИБИОТИКА У ХИРУРШКОЈ ЈЕДИНИЦИ ИНТЕНЗИВНЕ  
ТЕРАПИЈЕ**

Докторска дисертација

Ментори:

Проф. др Зденко Томић

Проф. др Биљана Драшковић

Кандидат:

др Радмила Поповић

Нови Сад, 2018. године

***„Knowing is not enough, we must apply.  
Willing is not enough, we must do.“***

***GOETHE***

*Докторат посвећујем својим родитељима  
Стани и Недељку Косановић.*

*и највећој радости у животу мојој дивној породици  
Исидори, Михаилу и Жарку*

**UNIVERZITET U NOVOM SADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Radmila Popović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Zdenko Tomić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu  Prof. dr Biljana Drašković, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Farmakoterapijski protokoli za primenu antibiotika u hirurškoj jedinici intenzivne terapije
Jezik publikacije: JP	Srpski (ćirilica)
Jezik izvoda: JI	Srpski/Engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2018.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8 / stranica 156 / tabela 42/ grafikona 11/ referenci 176/ priloga 2)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Anesteziologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	antibakterijski lekovi; jedinice intenzivne nege; antimikrobna rezistencija; bolničke infekcije; statističke metode; propisani lekovi
UDK	615.33.03:614.2 615.33.015.8
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Važna napomena: VN	
<p>Izvod: IZ</p> <p>Uvod: Antimikrobna rezistencija bakterija predstavlja globalni problem. Najvažniji faktor za njen nastanak je neadekvatna primena antibiotika, koja podrazumeva: Upotrebu antibiotika bez odgovarajuće dijagnoze, neadekvatan izbor leka, dužinu primene i doziranje. Zbog specifičnosti populacije vitalno ugroženih bolesnika u jedinicama intenzivne terapije (JIT) i bolničkih infekcija uzrokovanih multirezistentnim bakterijama, primena antibiotika je na ovim odeljenjima učestala. Pokazana je povezanost između razvoja antimikrobne rezistencije i veličine potrošnje antibiotika u JIT.</p> <p>Cilj: Analiza primene antibiotika prema indikacijama na Klinici za anesteziju i intenzivnu terapiju, KC Vojvodine, zatim analiza stanja antimikrobne rezistencije najčešćih uzročnika bolničkih infekcija i analiza korelacije između navedenih uzročnika bolničkih infekcija i empirijski primenjivane antibiotske terapije na Klinici za anesteziju i intenzivnu terapiju.</p> <p>Materijal i metode: Prospektivna, opservaciona studija, sprovedena u jednogodišnjem period, u JIT, Klinike za anesteziju i intenzivnu terapiju, uključila je 856 ispitanika, oba pola, starijih od 18 godina kod kojih je tokom hospitalizacije u JIT bio primenjen antibiotik. Ispitanici su, radi prikupljanja podataka, bili podeljeni u dve grupe u zavisnosti od toga da li su imali bolničku infekciju ili ne. Adekvatnost primene antibiotika je analizirana prema indikacijama (hirurška profilaksa, bolničke infekcije, vanbolničke infekcije i drugo), a u odnosu na izbor antibiotika, dužinu primene, režim doziranja, veličinu pojedinačne doze i način promene terapije (prema preporukama farmakoterapijskog vodiča <i>The Sanford guide to antimicrobial therapy</i> i antimikrobnoj osetljivosti bakterijskih uzročnika bolničkih infekcija u JIT. Za izračunavanje potrošnje antibiotika u JIT korišćena je ATC/DDD metodologija. Podaci o antimikrobnoj osetljivosti dobijeni sui z rezultata mikrobiološke obrade uzorkovanog</p>	

materijala. Statistička analiza je izvršena pomoću statističkog paketa *IBM SPSS 21 Statistics*. Podaci su predstavljeni tabelarno i grafički, obrađeni su standardnim statističkim testovima, a statistička značajnost određivanja je bila na nivou  $p < 0,05$ . Ispitivanje povezanosti između potrošnje antibiotika i antimikrobne rezistencije urađeno je primenom Pirsonovog koeficijenta korelacije.

Rezultati: Izbor antibiotika kod bolesnika u JIT nije bio adekvatan u 52,19% preskripcija. Izbor empirijski indikovanih antibiotika za lečenje bolničkih infekcija nije bio u skladu antimikrobnom osetljivošću izolovanog uzročnika u 78,44% preskripcija. Izbor antibiotika za hiruršku profilaksu nije bio adekvatan u 55,6% preskripcija. Antimikrobna rezistencija *Acinetobacter spp.* na karbapeneme, fluorohinolone i cefalosporine bila je preko 90%, na aminoglikozide preko 70%. *Klebsiella pneumoniae* bila je rezistentna na fluorohinolone i cefalosporine 80%, dok je na grupu karbapenema bila 18%. *Pseudomonas aeruginosa* je bio rezistentan na karbapeneme i aminoglikozide preko 50%, na antipseudomonasne cefalosporine preko 40%. Na kolistin nije zabeležena rezistencija ni jedne izolovane bakterijske vrste. Značajna pozitivna korelacija zabeležena je između potrošnje empirijski indikovanog meropenema i rezistencije *Acinetobacter spp.*

Zaključak: U više od 50% slučajeva primena antibiotika u JIT nije bila u skladu sa stanjem antimikrobne rezistencije bakterijskih uzročnika bolničkih infekcija i savremenim farmakoterapijskim protokolima. Antimikrobna rezistencija *Acinetobacter spp.*, *Klebsiellae pneumoniae* u *Pseudomonas aeruginosae* je iznosila preko 20% na antibiotike preporučene savremenim farmakoterapijskim smernicama, osim u slučaju rezistencije *Klebsiellae pneumoniae* na grupu karbapenema. Između pojave rezistencije *Acinetobacter spp.* i potrošnje empirijski indikovanog meropenema utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost, dok za druge dve navedene bakterijske vrste ova povezanost nije bila statistički značajna. Na osnovu podataka o najčešćim bakterijskim uzročnicima i njihovoj antimikrobnoj osetljivosti za empirijsku terapiju pneumonija mogao bi biti preporučen jedino kolistin, dok bi za lečenje urinarnih infekcija mogao biti preporučen imipenem ili meropenem. Potrebno je promeniti farmakoterapijski pristup u primeni antibiotika u JIT.

Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	29. 05. 2014.
--	---------------

Datum odbrane: DO	
----------------------	--

--	--

Članovi komisije:

(ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status)

KO

Predsednik:

Prof. dr Ljiljana Gvozdenović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Član:

Prof. dr Ana Sabo, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Član:

Doc. dr Ivan Palibrk, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu

Član:

Doc. dr Gordana Jovanović, docent Medicinskog fakulteta u Novom sadu

Član:

Doc. dr Arsen Uvelin, docent Medicinskog fakulteta u Novom sadu

**UNIVERSITY OF NOVI SAD  
MEDICAL FACULTY**

**KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Radmila Popovic
Mentor: MN	Prof. Zdenko Tomic, MD, PhD Prof. Biljana Draskovic, MD, PhD
Title: TI	Pharmacotherapeutic guides to antimicrobial therapy in surgical intensive care unit
Language of text: LT	Serbial/Cyrillic
Language of abstract: LA	Serbian /English
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2018.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova3

Physical description: PD	Number of chapters 8, pages 156, tables 42, graphics 11, references 176, annex 2
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Anesthesiology
Subject, Key words SKW	Anti-Bacterial Agents; Intensive Care Units; Drug Resistance, Microbial; Cross Infection; Bacterial Infections; Statistics as Topic; Drug Prescriptions
UC	615.33.03:614.2 615.33.015.8
Holding data: HD	Library of Medical Faculty of Novi Sad, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova3
Note: N	
<p>Abstract: AB</p> <p>Introduction: Antimicrobial resistance is a global health problem. The most important factor in the development of antimicrobial resistance is inadequate use of antibiotics, which means: inadequate diagnosis of bacterial infection, inadequate antibiotic choice, dosage and duration of therapy. Specificities of critically ill patients and nosocomial infections caused by multidrug-resistant pathogens are important reasons for large antibiotic consumption in ICU settings. Many studies have confirmed a positive correlation between antibiotic use and antimicrobial resistance.</p> <p>Aims: The aims of this study were: to analyze the use of antibiotics at the ICU of the Clinic for anesthesia and intensive care at the Clinical Centre of Vojvodina, according to indications for antibiotic treatment; to analyze the pattern of antimicrobial resistance of the most common bacteria causing hospital acquired infections in our participants and to analyze the correlation between the consumption of empirically indicated antibiotics and antimicrobial resistance pattern.</p> <p>Methodology: Prospective observational study was conducted during a one-year period at the Clinic for anesthesia and intensive care, Clinical Centre of Vojvodina. The study included 856 participants, aged over 18 years and of both genders. The participants were divided into two cohorts, depending on whether they showed symptoms of hospital-acquired infection or not. Adequacy of antibiotic use was analyzed with regard to indication for antibiotic treatment (surgical prophylaxis, treatment of hospital acquired infection, outpatient infection or other) and with regard to antibiotic choice, dosage and duration of treatment. An adequate antibiotic choice was compared to the resistance pattern of positive bacterial isolates as outlined by The Sanford guide to antimicrobial therapy). To calculate the consumption of antibiotics in</p>	



ICU we used ATC/DDD methodology. Data on antibacterial sensitivity was obtained from the results of microbiological analysis of sample materials. IBM SPSS version 21 was used for statistical analysis, standard statistical tests were applied. The results were presented in tables and graphs. Statistically significant correlation was set at the value of  $p < 0.05$ . Pearson correlation coefficient was used to measure the strength between variables.

Results: Antibiotic choice was inadequate in 52,19% of all antibiotic prescriptions for all indications. Antibiotic choice in surgical prophylaxis was inadequate in 55,59% of prescriptions for this indication. Inadequate choice of empirically indicated antibiotics (for treatment of hospital-acquired infections) according to antimicrobial resistance pattern occurred in 78,44% of all prescription for this indication. The three the most important bacterial causative agents of hospital acquired infections in ICU were: *Acinetobacter spp*, *Klebsiella pneumonia* and *Pseudomonas aeruginosa*. The resistance of *Acinetobacter spp*. to antibiotic groups was as follows: to carbapenems, fluoroquinolones and cephalosporins over 90% and to aminoglycosides over 70%. The antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* was: to fluoroquinolones and cephalosporins over 80% and to carbapenems up to 20%. The resistance pattern of *Pseudomonas aeruginosa* was as follows: to carbapenems and aminoglykozides over 50%, and to antipseudomonal cephalosporins over 40%. Statistically significant correlation was found between the consumption of empirically prescribed meropenem and antimicrobial resistance of *Acinetobacter spp*.

Conclusion: In more than 50% of antibiotic prescriptions at ICU, regardless of indication, the choice of prescribed antibiotics was inadequate. Antimicrobial resistance pattern of *Acinetobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics recommended by contemporary guidelines for antimicrobial therapy was over 20%, except in the case of the resistance of *Klebsiellae pneumoniae* to carbapenems. Statistically significant correlation was found between the consumption of empirically prescribed meropenem and antimicrobial resistance of *Acinetobacter spp*. No statistically significant correlation was observed in the other two bacterial strains. Initial, empiric therapy for nosocomial pneumonia in our ICU, should be colistin, and for urinary tract infection imipenem or meropenem. It is important to change antibiotic prescribing praxis in ICU.

Accepted on Senate on: AS	29 <sup>th</sup> May 2014.

Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	President: Dr Ljiljana Gvozdenovic, professor, Medical Faculty of Novi Sad Member: Dr Ana Sabo, professor, Medical Faculty of Novi Sad Member: Dr Ivan Palibr, assistant professor, Medical Faculty of Belgrade Member: Dr Gordana Jovanovic, assistant professor, Medical Faculty of Novi Sad Member: Dr Arsen Uvelin, assistant professor, Medical Faculty of Novi Sad

# САДРЖАЈ

<b>1. УВОД.....</b>	<b>1</b>
1.1. Употреба антибиотика.....	1
1.2. Специфичности примене антибиотика у ЈИТ.....	4
1.3. Антимикробна резистенција.....	7
1.4. Стање антимикробне резистенције у свету и Србији.....	10
1.5. Оптимализација употребе антибиотика и улога фармакотерапијских протокола за примену антибиотика у ЈИТ.....	15
<b>2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И РАДНА ХИПОТЕЗА.....</b>	<b>16</b>
2.1. Циљеви .....	16
2.2. Хипотезе .....	16
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....</b>	<b>17</b>
3.1. Формирање узорка, критеријуми за укључивање, неукључивање и искључивање из истраживања.....	17
3.2. Прикупљање података.....	18
3.3. Анализа оптималне примене антибиотика.....	19
3.4. Анализа потрошње антибиотика.....	20
3.5. Анализа повезаности емпиријске потрошње антибиотика и антимикробне резистенције .....	21
3.6. Основне методе статистичке обраде података.....	22
<b>4. РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>23</b>
4.1. Демографски и хоспитални подаци испитаника.....	23
4.2. Примена антибиотика и адекватност примене.....	25
4.2.1. Примена антибиотика према индикацијама у укупном узорку испитаника....	25
4.2.2. Адекватност примене антибиотика према индикацијама у укупном узорку испитаника.....	29
4.2.3. Примена антибиотика код испитаника са болничком инфекцијом.....	31
4.2.3.1. Број и врста болничких инфекција код испитаника.....	31
4.2.3.2. Примена антибиотика код испитаника са болничком инфекцијом према индикацијама.....	33

4.2.3.3. Примена антибиотика за индикацију болничка инфекција.....	36
4.2.3.4. Адекватност примене антибиотске терапије код испитаника са болничком инфекцијом.....	42
4.2.3.5. Дужина примене антибиотске терапије за лечење болничких инфекција.....	50
4.2.3.6. Начин промене емпиријски индиковане антибиотске терапије.....	51
4.2.4. Примена антибиотика за хируршку профилаку и адекватност примене.....	53
4.2.4.1. Врста оперативних захвата код испитаника.....	53
4.2.4.2. Избор антибиотика за хируршку профилаксу и дужина примене.....	55
4.2.4.3. Адекватност примене антибиотика за хируршку профилаксу.....	57
4.2.5. Примена антибиотика за лечење ванболничких инфекција и адекватност примене .....	60
4.2.6. Примена антибиотика за друго и адекватност примене.....	61
4.3. Потрошња антибиотика у ЈИТ.....	62
4.3.1. Укупна потрошња антибиотика у ЈИТ.....	62
4.3.2. Потрошња антибиотика према индикацијама у ЈИТ.....	62
4.4. Антимикробна резистенција.....	65
4.4.1. Дистрибуција бактеријских изолата .....	65
4.4.2. Антимикробна осетљивост најчешћих бактеријских изолата .....	69
4.4.2.1. Антимикробна осетљивост <i>Acinetobacter spp.</i> .....	71
4.4.2.2. Антимикробна осетљивост <i>Klebsiellae pneumoniae</i> .....	72
4.4.2.3. Антимикробна осетљивост <i>Pseudomonas aeruginosae</i> .....	73
4.4.2.4. Антимикробна осетљивост бактеријских изолата из породице <i>Enterobacteriaceae</i> .....	74
4.4.2.5. Антимикробна осетљивост Грам + бактеријских изолата.....	75
4.4.2.6. Заступљеност мултирезистентних изолата.....	76

4.5. Повезаност између потрошње антибиотика и антимикробне резистенције најчешћих изолата.....	77
4.5.1. Повезаност између потрошње антибиотика и антимикробне резистенције <i>Acinetobacter spp</i> .....	77
4.5.2. Повезаност између потрошње антибиотика и антимикробне резистенције <i>Pseudomonas aeruginosae</i> .....	78
4.5.3. Повезаност између потрошње антибиотика и антимикробне резистенције бактеријских изолата из породице Enterobacteriaceae.....	79
<b>5. ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>80</b>
5.1. Анализа примене антибиотика у ЈИТ.....	80
5.1.1. Анализа примене антибиотика за лечење болничких инфекција....	83
5.1.2. Препоруке за израду протокола за емпиријску антибиотску терапију за лечење болничких пнеумонија и уринарних инфекција у ЈИТ....	92
5.1.3. Анализа примене антибиотика за хируршку профилаксу.....	93
5.1.4. Анализа потрошње антибиотика у ЈИТ.....	98
5.1.5. Препоруке за оптимализацију примене антибиотика у ЈИТ.....	99
5.2. Најчешћи узрочници болничких инфекција у ЈИТ и њихова антимикробна резистенција.....	100
5.2.1. Најчешћи узрочници болничких инфекција у ЈИТ.....	100
5.2.2. Антимикробна осетљивост најчешћих узрочника болничких инфекција у ЈИТ.....	102
5.2.2.1. Антимикробна осетљивост <i>Acinetobacter spp</i> .....	102
5.2.2.2. Антимикробна осетљивост бактеријских врста из породице <i>Enterobacteriaceae</i> .....	105
5.2.2.3. Антимикробна осетљивост <i>Pseudomonas aeruginosae</i> .....	109
5.3. Болничке инфекције у ЈИТ.....	111

5.4. Корелација између употребе антибиотика и антими­кробне резистенције најчешћих узрочника болничких инфекција у ЈИТ .....	113
<b>6. ЗАКЉУЧЦИ</b> .....	119
<b>7. ЛИТЕРАТУРА</b> .....	121
<b>8. ПРИЛОЗИ</b> .....	138
8.1. Образац А.....	139
8.2. Образац Б.....	150

# 1. УВОД

## 1.1 УПОТРЕБА АНТИБИОТИКА

Откриће антибиотика двадесетих година прошлог века означило је почетак нове ере у медицини (1). Осим за лечење инфекција, које су до тада биле значајан узрок смртности широм света, примена антибиотика омогућила је и успешно спровођење различитих процедура у медицини као што су оперативни захвати, трансплантације органа и хемиотерапија. (1,2,3).

Антибиотици су једни од најчешће употребљаваних лекова, како у хуманој медицини, тако и у другим областима живота (агрикултура, ветерина и сл.) (4). У многим земљама је примена антибиотика у немедицинске сврхе чак већа него примена у хуманој медицини (4).

Подаци о потрошњи антибиотика у Србији за период од 2011. до 2014. године, које је објавила Светска здравствена организација (СЗО) путем Мреже за потрошњу антимикробних лекова (*Antimicrobial Medicines Consumption (AMC) Network*) 2017. године, такође указују на то да је потрошња антибиотика велика и да је у порасту. У 2014. години износила је 29,5 ДДД/1000 становника, што је било изнад просека за исту годину у земљама Европске уније. Највише су били коришћени бета лактамски антибиотици, са уделом од 46,2% у укупној потрошњи (5). Ако податке о потрошњи антибиотика за системску употребу из наше земље упоредимо са подацима из земаља у региону, који су добијени из надзора путем *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-net)* за 2014. годину, видећемо да је потрошња антибиотика у Хрватској и Бугарској била слична потрошњи у Србији (22,30 и 29,74 ДДД/1000 становника, респективно), да су Мађарска и Словенија имале мању потрошњу, док је потрошња у Румунији, Грчкој и Италији била већа и износила је од 29,74 до 37,18 ДДД/1000 становника, респективно(6).

Од укупне потрошње антибиотика у медицини највећи део, чак око 80%, одвија се у ванболничком сектору (7). Иако се много мање антибиотика примењује у болницама, ова потрошња је веома значајна јер су болнице места где велики број патогена долази у контакт са широким спектром антибиотика чиме се добијају услови за настанак

антимикробне резистенције. Због тога болнице представљају „жаришта“ настанка и ширења антимикробне резистенције (7,8). Од укупне потрошње лекова у болницама антибиотици чине чак 30% (9). Према извештају *ESAC* мреже потрошња антибиотика за системску употребу у болницама земаља Европске уније у 2016. години била је 2.1 ДДД /1000 становника/дан (6). Најчешће коришћени антибиотици били су бета лактамски антибиотици, међутим постојала је и велика регионална разлика у потрошњи одређених група антибиотика. У земљама са развијеном економијом и бољим здравственим системом потрошња резервних антибиотика је била мања у односу на земље у развоју (6). О болничкој потрошњи антибиотика у Србији нема пуно података. Студија Брусић-Рено (Brusić-Renaud) и сарадника показала је податке о десетогодишњој потрошњи антибиотика на Војномедицинској академији, која се кретала од 49,6 ДДД /100 б.о. дана (болничко опскрбних дана) до максимално 60,4 ДДД /100 б.о. дана при чему су најчешће били коришћени цефалоспорини треће генерације (10). Подаци које је објавила Агенција за лекове и медицинска средства за период 2004-2006. године показују да се потрошња антибиотика у болницама у Србији кретала од 119,19 ДДД / 100 б.о. дана до 57,0 ДДД / 100 б.о. дана. Највише употребљавани били су пеницилини проширеног спектра, аминогликозиди и цефалоспорини треће генерације (10).

Осим раширености примене и великог обима потрошње, употреба антибиотика је и нерационална. СЗО је 1985. године дефинисала рационалну употребу лекова као „примену лекова који одговарају клиничким потребама пацијената, у дозама које одговарају њиховим индивидуалним потребама, у одговарајућем временском периоду и по најнижој цени за пацијента и заједницу“ (11,12). Рационална или контролисана употреба антибиотика подразумева: примену само када постоји индикација, избор одговарајућег антибиотика, оптимално дозирање и примену концепта резервних антибиотика (2). Под индикацијом за примену антибактеријског лека подразумева се само инфекција узрокована бактеријама. Међутим, антибактеријски лекови често се примењују и у другим акутним стањима која могу бити праћена фебрилношћу али са клиничком сликом која не указује јасно да се ради о бактеријској инфекцији. Разлози за ово су најчешће немогућност потврђивања присуства и врсте узрочника као и примена антибиотика у циљу превенције бактеријске инфекције (2,13). Принципи избора одговарајућег антибактеријског лека су да он треба да одговара месту инфекције и антибактеријском



спектру, да одговара узрасту и физиолошком стању болесника. Такође се узимају у обзир и нежељена дејстава лека (2,13,14). Избор антибиотика може да се врши на основу познавања узročника и његове антимиљробне осетљивости путем биограма и антибиограма или емпиријски, када се на основу претходног искуства претпоставља о ком узročнику се ради (2). Оптимално дозирање антибиотика подразумева узимање у обзир фармакокинетских и фармакодинамских параметара као и минималних инхибиторних концентрација лека (2,15). Поштовање концепта резервних антибиотика подразумева да се у некој средини одређени антибиотици употребљавају само код болесника са животно угрожавајућом инфекцијом где стандардно прописивани антибиотици нису ефикасни (2). Циљ ове мере је да се развој антимиљробне резистенције смањи, односно успори (2).

Уопштено посматрајући нерационална употреба антибиотика је шири појам и подразумева прекомерно, неправилно (неадекватно) и неселективно прописивање антибиотика (11), као и непрописивање антибиотика када за то постоји индикација. Неадекватна употреба антибиотика подразумева: погрешан избор лека, дозе, режима и дужине трајања терапије, употребу антибиотика када нема индикација, не узимање у обзир стања болесника и основног обољења као ни цене лека, непоштовање концепта резервних антибиотика и непрописивање антибиотика када за то постоји индикација (1,14,16,17,18). На величину проблема неадекватне употребе у болницама, указују подаци да је она забележена код 50% свих прописаних антибиотика у овом сектору (19). Неки подаци указују на то да је чак 75% прописаних антибиотика било употребљено неадекватно у универзитетској болници једне неразвијене земље (11)

Последице неадекватне употребе антибиотика су бројне: неадекватно/неуспешно лечење, непотребно излагање болесника нежељеним дејствима лека, полифармација, продужена хоспитализација, већи укупни и нежељени трошкова лечења, трошење ресурса, и оно што је од највеће важности када су у питању антибиотици, потенцирање настанка антимиљробне резистенције (1,11,14,16,17,20).

## **1.2. СПЕЦИФИЧНОСТИ ПРИМЕНЕ АНТИБИОТИКА У ЈЕДИНИЦИ ИНТЕНЗИВНЕ ТЕРАПИЈЕ (ЈИТ)**

Примена антибиотика у ЈИТ је комплексна, има своје специфичности, а најзначајнији фактори који на њу утичу су особености саме популације витално угрожених болесника и антимикуробна резистенција узрочника болничких инфекција (13, 21).

Учесталост болничких инфекција у ЈИТ већа је него на другим одељењима, чему говори у прилог и чињеница да око 30% критично оболелих има болничку инфекцију (22). Разлози за то су склоност критично оболелих да развију инфекцију због имуносупресије која је повезана са критичним стањем и великог броја инвазивних процедура који се у њиховом лечењу рутински примењују, а затим и чињеница да ови болесници врло често бивају примљени у ЈИТ са већ постојећом болничком инфекцијом (22). Због тога је укупна потрошња антибиотика у ЈИТ око десет пута већа него на другим одељењима, са учесталосту прописивања и до 60%. Потрошња антибиотика и трошкови које она носи у ЈИТ чине велики део укупне болничке потрошње антибиотика и трошкова лечења (9, 13, 21, 23, 24).

Специфичности антимикуробне терапије код критично оболелих односе се највише на иницијалну примену антибиотика при чему је приоритет индиковање адекватног антибиотика рано у току болести, односно одмах након постављања дијагнозе инфекције (13,21). Постављање дијагнозе и одређивање узрочника инфекције, као и његове антимикуробне осетљивости код витално угрожених болесника је захтевно из више разлога. Уобичајени знаци инфекције, као што су леукоцитоза и фебрилност, нису специфични и код њих се могу јавити и у бројним другим стањима. Употреба биомаркера, од којих се у ЈИТ најчешће користе CRP (C – реактивни протеин) и PCT (прокалцитонин), такође нису специфични и њихове вредности могу бити промењене и због неких других стања. Због овога се дијагноза инфекције код критично оболелих највише заснива на микробиолошким техникама. Међутим, за потврду инфекције која је базирана на позитивним микробиолошким културама потребно је неколико дана, а уз то културе могу бити и негативне упркос постојању инфекције ако је болесник претходно примао антибиотик или је узорковање било неадекватно. Како би се превазишао проблем

одлагања адекватне антибиотске терапије, у ЈИТ развијене су технике брзе микробиолошке идентификације узročника које се све више користе (21,25,26,27) Прописивање антибиотика у ЈИТ је најчешће емпиријско и захтева хитност обзиром на виталну угроженост ових болесника (9). Емпиријски избор антибиотика заснива се на два приступа у зависности од процене узročника инфекције. Један избор антибиотика је када се процени да узročник инфекције није мултирезистентна бактерија, са могућом потребом за ескалацијом терапије након добијања микробиолошких резултата. Други приступ у избору емпиријског антибиотика је претпоставка да се ради о инфекцији са мултирезистентним бактеријама која се поставља на основу локалних података о антимикуробној осетљивости бактерија и клиничком току. Код овог приступа могуће је касније, након добијања микробиолошких резултата деескалирати антибиотску терапију (21). Поред адекватног избора емпиријске антибиотске терапије од кључног значаја за исход лечења је и време започињања терапије. Ово је нарочито показано код лечења болесника у септичном шоку где је преживљавања веће за 80% виђено код болесника који су одговарајући антибиотик добили у првом сату настанка септичног шока (28,29). Пошто је примена адекватног антибиотика рано у настанку инфекције императив за преживљавање критично оболелих, лечење тешких инфекција се врло често почиње са антибиотицима широког спектра како би се обухватили сви претпостављени узročници (13). Исто тако, врло често се користи и комбинација више антибиотика. Примена комбиноване терапије има како предности тако и недостатке у односу на монотерапију. Предности су: шире обухватање могућих узročника укључујући и резистентне патогене, синергија антибактеријског деловања и превенција настанка резистенције. Недостаци комбиноване терапије су: могући антагонизам деловања, настанак суперинфекција са резистентним бактеријама и гљивицама, пораст настанка резистенције, већа токсичност и већи трошкови лечења (21). Иако неке студије нису потврдиле предности комбиноване терапије у односу над монотерапијом (30,31) у савременим водичима комбинована терапија се препоручује за неутропеничне болеснике са сепсом, болеснике са инфекцијама узрокованим мултирезистентним бактеријама и болеснике са тешким респираторним инфекцијама и септичним шоком (24,32). Уопштено посматрајући, емпиријски избор антибиотика и употреба комбиноване или монотерапије зависе од тежине болести, претпостављеног узročника, придружених болести и локалних микробиолошких података

о најчешћим узрочницима инфекција и њиховој антимикубној осетљивости (21). Дозирање антибиотика код критично оболелих има своје специфичности обзиром да су фармакокинетски фактори овде значајно промењени (21). Најважније је споменути смањено постизање адекватне концентрације лека на месту инфекције због промена у микроциркулацији ових болесника, као и повећање бубрежног клиренса и волумена дистрибуције антибиотика. Познавање фармакокинетског/фармакодинамског профила код критично оболелих довело је до промена у дозирању антибиотика јер се уобичајеним дозирањем не постиже антибиотски ефекат. Оно треба да буде засновано на индивидуалним патофизиолошким аспектима критично оболелог. Због тога што су ове промене непредвидљиве, препоручује се мерење концентрације антибиотика у серуму (21, 33). Једна од најважнијих дилема када је у питању антибиотска терапија код критично оболелих, јесте када је обуставити. Савремени водичи препоручују трајање терапије 7-10 дана, за већину критично оболелих. У случају када постоје неповољни фактори као што су неадекватан иницијални избор антибиотика, немогућност контроле извора инфекције или инфекција узрокована *Staphylococcus aureusom* и *Pseudomonas aeruginosom* она треба да траје дуже (24,32). Одлука о дужини трајања терапије такође треба да буде индивидуализована и да узима у обзир различите параметре: тежину болести, клинички одговор на терапију, врсту инфекције, могућност да су узрочници мултирезистентне бактерије и резултате различитих дијагностичких тестова (нпр.биомаркера) (21).

Адекватна примена антибиотика у ЈИТ је важна, не само због бољег исхода и смањења трошкова лечења критично оболелих, већ и због смањења настанка и ширења антимикубне резистенције (34). Због учесталости примене антибиотика у ЈИТ, специфичности популације критично оболелих као и недостатак адекватне „политике“ употребе ових лекова, повећане су шансе да њихова примена буде неадекватна (9). Најчешћи разлози за нерационалну употребу антибиотика у ЈИТ су: примена антибиотика без адекватне индикације, односно када не постоји бактеријска инфекција, примена резервних антибиотика када за то не постоји индикација, продужено трајање антибиотске терапије и неадекватна примена антибиотика у профилактичке сврхе (продужена или непотребна) (23). Студије о пракси прописивања антибиотика у ЈИТ дају добар увид о адекватности и величини употребе антибиотика на овим одељењима (11).

### 1.3 АНТИМИКРОБНА РЕЗИСТЕНЦИЈА

Антимикробна резистенција представља начин преживљавања бактерија и може бити урођена или стечена (35). Бактерије са урођеном резистенцијом су често слабе вируленције, међутим постају значајан проблем када су узрочници инфекција код витално угрожених болесника код којих су претходно примењивани антибиотици. Стечена резистенција заснива се на механизмима генске мутације и међућелијског преноса генетског материјала одговорног за резистенцију (35). Обзиром да се мутације не дешавају често, пренос генетског материјала је од највећег значаја за развој резистенције и подразумева пренос путем плазида и транспозона (покретних генских елемената), бактериофага или директну коњугацију између бактеријских ћелија (35). Преношење резистенције путем плазида, у великој мери је подстакнуто употребом антибиотика и представља најважнији начин преношења генетског материјала бактерија у ЈИТ (35,36).

Нидерман (Niderman) је описао четири главна фактора која доводе до антимикробне резистенције: уопштено употреба антибиотика (а не само непотребна и/или прекомерна), употреба неадекватног антибиотика (нпр. примена антибиотика широког спектра код болесника са ниским ризиком), неодговарајуће дозирање (субоптималне концентрације чак и код одговарајућег избора антибиотика доводе до развоја резистенције) и непридржавање прописаног режима примене антибиотика (18). Узроци појаве резистенције у ЈИТ су такође мултифакторијални, а најважнији је неадекватна емпиријска употреба антибиотика широког спектра која ствара велики селективни притисак (28,37,38,39). Познато је да антибиотици углавном не стварају резистенцију сами по себи већ је она подстакнута селективним притиском – уништавајући сензитивне бактерије врши се селекција малог дела природно отпорних бактерија које постоје у природној флори и које несметано настављају да живе и да се размножавају. Код критично оболелих овај феномен није присутан само на месту инфекције већ и у флори дигестивног тракта и на другим местима. Тако цревни микробиом, заједно са орофаринксом, игра кључну улогу у „скривеној“ селекцији резистентних бактерија (40). Иако ове бактерије саме по себи нису узрочници инфекције оне врло брзо могу разменити генетски материјал са узрочним бактеријама и тако их учинити резистентним. Неке студије су показале

узрочно последичну везу између употребе антибиотика и настанка резистенције бактерија изолованих са места инфекције (40,41,42,43).

Обзиром на велику учесталост болничких инфекција и велику потрошњу антибиотика, ЈИТ су најзначајнија места за настанак и ширење антимикробне резистенције. Нарочито велико оптерећење представљају инфекције узроковане мултирезистентним бактеријама (44). Према стандардизованој интернационалној терминологији мултирезистентне бактерије (*MDR-multidrug-resistant*) су дефинисане као бактерије код којих постоји резистенција на  $\geq 1$  антибиотика у  $\geq 3$  група антибиотика. Када су бактерије осетљиве само на антибиотике у  $\leq 2$  група називају се бактеријама проширене резистенције (*XDR-extensively drug-resistant*), а када су резистентне на све постојеће антибиотике онда су то панрезистентне бактерије (*PDR-pandrug-resistant*) (45). Фактори ризика за настанак инфекција узрокованих мултирезистентним бактеријама су: претходна примена антибиотика (унутар 90 дана), дужина хоспитализације, употреба инвазивних справа, имуносупресија, учесталост колонизације мултирезистентним бактеријама у болници (одељењу) и заједници и придружене болести (46). Познавање и узимање у обзир ових фактора важно је за адекватан избор антибиотске терапије (46). Настанак мултирезистентних микроорганизама највише се доводи у везу са нерационалном употребом антибиотика широког спектра. Међутим њихова епидемиологија је мултифакторијална и стога, много комплекснија (37,44). Бонтен и Масцини (Bonten i Mascini) су описали најзначајније факторе за настанак и ширење мултирезистентних микроорганизама и то су: индукција, селекција, увођење и ширење резистентних сојева. Индукција, односно настанак мултирезистентних сојева може да се деси током терапије антибиотицима и то најчешће мутацијом. Пример за ово је појава резистенције *Enterobacter spp.* на флуорохинолоне и цефалоспорине током терапије овим антибиотицима. Селекција се односи на омогућавање резистентним бактеријама да се несметано размножавају након уништавања осетљивих сојева. Увођење мултирезистентних сојева у ЈИТ се односи на пренос ових бактерија из других средина, са других одељења или из ванболничке средине, односно одређени број болесника је већ колонизован мултирезистентним бактеријама на пријему у ЈИТ (44). Пример за увођење резистентних сојева из ванболничке средине је појава метицилин резистентног *Staphylococcus aureus* у ЈИТ, поготово у регионима где је ова бактерија ендемска (44)

Такође, неадекватни хигијенски услови и слаба контрола болничких инфекција најважнији су за ширење мултирезистентних сојева у ЈИТ (44). Познато је да употреба неких група антибиотика брже доводи до развоја резистенције, при чему треба споменути: цефалоспорине треће генерације, ванкомицин, имипенем и флуорохинолоне (44).

Најважнији узрочници инфекција код критично оболелих су: метицилин-(оксацилин)-резистентни *Staphylococcus aureus*, ванкомицин резистентне ентерококе, бактеријске врсте *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis* које продукују бета лактамазе проширеног спектра (*ESBLs-extended spectrum  $\beta$ -lactamases*), *Enterobacter spp.* и *Citrobacter spp.* резистентне на трећу генерацију цефалоспорина и мултирезистентне сојеве *Pseudomonas aeruginosae*, *Acinetobacter spp.* и *Stenotrophomonas maltophiliae* (44). Испољавање резистенције на антибиотике одвија се на различите начине: инактивацијом/променом структуре самог лека, променом места везивања лека, променом у пропустљивости мембране бактеријске ћелије, што онемогућава адекватну акумулацију лека у ћелији, и стварањем биофилма (47). Резистенција на бета лактамске антибиотике одвија се путем разградње антибиотика бета лактамаза ензимима, стварањем непропустљивости зида бактерија за антибиотике и избацивањем антибиотика ефлуксним пумпама из бактеријске ћелије. Стварање ензима бета лактамаза проширеног спектра најкарактеристичније је за бактерије *Escherichia coli*, *Klebsiellae spp.* и *Proteus spp.* што им даје могућност да инактивишу многе бета лактамске антибиотике. Показано је да је употреба треће генерације цефалоспорина и флуорохинолона фактор ризика за селекцију сојева бета лактамаза проширеног спектра (40). Још важније за ове сојеве резистентних бактерија је и чињеница да њихова *in vitro* осетљивост не значи увек и клиничку ефикасност примењеног антибиотика (40). Стварање ензима карбапенемаза карактеристично је за бактерије из породице *Enterobacteriaceae* и *Acinetobacter spp.* Значај ових сојева Грам негативних бактерија је и у томе што доводе до резистенције не само на карбапенеме већ и на већину осталих антибиотика (48). Супротно од бета лактамских антибиотика, чији механизам дејства и резистенције је смештен унутар бактеријског зида, код других врста антибиотика ови процеси се одвијају унутар бактеријске ћелије. Знање о механизмима дејства антибиотика и настанка резистенције је веома важно јер утиче на избор антибиотика код лечења инфекција узрокованих резистентним бактеријама (48).

Инфекције узроковане мултирезистентним бактеријама представљају значајан клинички и економски проблем. Лечење болесника са овим инфекцијама је дуготрајно, захтева примену антибиотика широког спектра чиме се ствара зачарани круг у настанку антимикуробне резистенције, и често са неповољним исходом лечења (37,39). Неке студије су показале да је придружени морталитет болесника са овим инфекцијама већи и до пет пута (5,22,44). Подаци Европског центра за превенцију и контролу болести из 2009. године, показали су да је процењени број смрти услед инфекција резистентним бактеријама био 25,000 годишње (49).

#### 1.4 СТАЊЕ АНТИМИКРОБНЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ У СВЕТУ И СРБИЈИ

Постоје значајне регионалне разлике у преваленци најчешћих резистентних бактерија зависно од употребе и потрошње антибиотика у датом локалитету (50). Антимикробну резистенцију у земљама Европске уније прати ECDC преко ESAC мреже и на основу прикупљених података издаје извештаје о антимикуробној осетљивости најчешћих бактеријских узрочника болничких инфекција. Извештаји о антимикуробној резистенцији у Србији и земљама које нису чланице Европске уније, за 2014, 2015. и 2016. годину, приказала је СЗО путем Мреже надзора над антимикуробном резистенцијом Централне Азије и Источне Европе (*CAESAR- Central Asian and Eastern Europe Surveillance of Antimicrobial resistance*) (6,51).

Према извештајима ESAC мреже, у Европи је забележен значајан пораст сојева *Klebsiellae pneumoniae* резистентних на флуорохинолоне, трећу генерацију цефалоспорина и аминогликозиде као и комбинација резистенције на ове три групе антибиотика(50). *Escherichia coli* резистентна на трећу генерацију цефалоспорина била је такође у значајном порасту са 9,6% на 12,0%, у периоду између 2011. и 2014. године (50). Резистенција *Acinetobacter spp.* значајно варира у региону. Висок проценат резистенције (>50%) са комбинованом резистенцијом на флуорохинолоне, карбапенеме и аминигликозиде забележен је у земљама јужне Европе. Процент метицилин резистентног *Staphylococcus aureus* био је у паду у периоду од 2011 до 2014. године. Висок проценат метицилин резистентног стафилокока (>25%) забележен је у седам европских земаља (50). У порасту је и преваленција карбапенем-резистентних *Enterobacteriaceae (CRE)*, посебно *Klebsiellae pneumoniae* и то нарочито у Грчкој, Италији и Малти. Слична ситуација је и у



Сједињеним Америчким Државама, Јужној Америци и Азији (50,52). Податке о антимикробној резистенцији, које је објавио CAESAR, добијени су рутинским микробиолошким испитивањима првих изолата из крви и ликвора у 21 болници у Србији. Забележен је висок ниво резистенције *Klebsiellae pneumoniae* на карбапенеме и трећу генерацију цефалоспорина као и *E.coli* на трећу генерацију цефалоспорина. Резистенција *Acinetobacter spp.* на карбапенеме, флуорохинолоне и аминогликозиде била је преко 90%, док је мултирезистентних сојева било 85%. *Pseudomonas aeruginosa* је био резистентан на карбапенеме и флуорохинолоне у 47% случајева, док је резистенција на аминогликозиде била 57%. Мултирезистентних сојева је било око 50%. Овако забрињавајуће висок проценат антимикробне резистенције може бити одраз дисеминације резистентних сојева у здравственим установама у Србији (51).

### **1.5 ОПТИМАЛИЗАЦИЈА УПОТРЕБЕ АНТИБИОТИКА И УЛОГА ФАРМАКОТЕРАПИЈСКИХ ПРОТОКОЛА ЗА ПРИМЕНУ АНТИБИОТИКА У ЈЕДИНИЦИ ИНТЕНЗИВНЕ ТЕРАПИЈЕ**

Нерационална употреба антибиотика и последични пораст антимикробне резистенције препознати су као један од најважнијих глобалних проблема савремене медицине. Због тога је амерички CDC 2013. године прогласио рационалну употребу антибиотика кључном стратегијом у решавању проблема антимикробне резистенције (53). СЗО је 2015. године дала глобални план за борбу против антимикробне резистенције (54). Крајњи циљ овог плана је да се, што је дуже могуће, обезбеди успешно лечење инфективних болести користећи ефикасне и сигурне лекове, потврђеног квалитета, на одговоран начин и тако да буду доступни свима којима су потребни (54). Постизање овог циља описано је кроз примену пет стратегија:

- повећање свести о антимикробној резистенцији и њеног разумевања
- побољшање знања кроз надзор и едукацију
- смањење инциденце инфекција
- оптимализацију употребе антимикробних лекова

- стварање економских услова за одрживо улагање у нове лекове, дијагностичка средства, вакцине и друге интервенције, а које ће узети у обзир потребе свих земаља (54).

Значај и хитност овог проблема упућују на то да стратегије за његово решавање морају бити развијене, пре свега, на националном нивоу, уз учешће мултидисциплинарних тимова (53).

Оптимализација антибиотске терапије у ЈИТ има своје специфичности и изузетан значај, пре свега због велике потрошње антибиотика широког спектра (55). У најужем смислу оптимализација употребе антибиотика у ЈИТ подразумева: примену антибиотика само у случајевима где постоји индикација, правилан избор антибиотика (уз поштовање концепта резервних антибиотика), правилно дозирање и дужину примене антибиотске терапије у циљу смањења појаве и ширења мултирезистентних патогена, смањења нежељених ефеката ових лекова (токсичност, селекцију патогених микроорганизама и сл.) као и побољшања исхода лечења болесника уз смањење трошкова лечења (2,46,56). Кључна мера у овом процесу је надзор над употребом антибиотика и антимикробном резистенцијом у ЈИТ (46). Најважнији елементи овог надзора су: проспективно прикупљање података о начину употребе антибиотика (адекватности) и величини потрошње као и ограничавање употребе неких група антибиотика само за стриктно прописане индикације и/или ограничавање прописивања неких група антибиотика само од стране лекара одређених специјалности (57). Осим ових мера користе се и додатне: едукација и проактивно укључивање лекара у програм надзора, израда фармакотерапијских протокола за примену антибиотика, оптимализација дозирања антибиотика у односу на фармакокинетске/ фармакодинамске параметре код критично оболелих, оптимализација дужине трајања терапије, примена деескалације као и употреба информационалних технологија у имплементацији програма надзора (57). Да би предузете мере биле успешне потребан је мултидисциплинарни приступ са тимом чији су кључни чланови: интензивиста, клинички фармаколог, инфектолог, клинички микробиолог и клинички епидемиолог (57).

Један од најважнијих параметара, када је у питању адекватност антибиотске терапије, јесте одговарајући (правилан) избор иницијалне антибиотске терапије који је у

ЛИТ најчешће емпиријски (28). Правилан избор подразумева да је примењени антибиотик ефикасан против узрочника инфекције, односно да је узрочник осетљив на њега. Добро је познато да неодговарајућа иницијална терапија као и њено одлагање код критично оболелих води ка нежељеном исходу лечења (28). Да би могућности за адекватан избор емпиријске антибиотске терапије биле што веће, одлука о избору антибиотика треба да се заснива на локалним епидемиолошким подацима који подразумевају познавање најчешћих узрочника болничких инфекција као и њихову антимикуробну резистенцију (постојање локалних „мапа“ резистенције) у ЛИТ. Ови подаци се добијају праћењем инциденције болничких инфекција, одређивањем најчешћих узрочника и њихове антимикуробне осетљивости и основа су за израду локалних фармакотерапијских водича за антимикуробну терапију. Примена клиничких водича, заснованих на локалним микробиолошким подацима, представља један од начина да се стандардизује пракса прописивања антимикуробних лекова за најчешће инфекције у некој средини. Оптималнија употреба антибиотика након имплементације ових водича огледа се кроз бољи избор иницијалне антибиотске терапије, већу употребу антибиотика уског спектра, ранији прелазак са интравенске на оралну терапију и краће трајање лечења (14,58,59,60). Ибрахим (Ibrahim) и сарадници су уочили да је имплементација клиничких водича за лечење пнеумонија повезаних са механичком вентилацијом плућа резултирала адекватнијим иницијалним избором антибиотика (60), док су Вилке (Wilke) и сарадници показали да је, осим бољег клиничког исхода, у клиничкој пракси где се користе фармакотерапијски водичи и економски аспект лечења болесника много бољи (61). Осим уочено је смањење дужине лечења у ЛИТ, смањење дужине механичке вентилације и дужине антибиотске терапије као и смањење интрахоспиталног морталитета након израде и имплементације локалних фармакотерапијских водича за примену антибиотика у ЛИТ (62). Када ови водичи узимају у обзир и факторе ризика за настанак инфекција са мултирезистентним сојевима, дају препоруке о дужини терапије и деескалацији, још више доприносе рационалној употреби антибиотика и смањењу резистенције у ЛИТ(62). Важност примене локалних водича заснива се највише на чињеници да се модели антимикуробне резистенције узрочника болничких инфекција веома разликују, не само у различитим регионима света или државама, већ и у оквиру једне болнице. Осим локалних разлика, антимикуробна резистенција се мења и током времена, због чега је ове водиче

потребно редовно, најбоље једном годишње, обнављати према актуелним подацима (58). Стога се публиковани, општеприхваћени водичи за антимикробну терапију не могу узимати безрезервно, већ само као полазни, уопштени концепт (63). Израда локалних водича у ЈИТ је захтевна јер је потребно избалансирати податке и препоруке које ће указати на одговарајућу емпиријску антибиотску терапију за најчешће патогене, а истовремено рестриктивно се односити према употреби антибиотика. Из ових разлога израда водича треба да буде интердисциплинарна (58,64). Међутим само постојање фармакотерапијских водича није довољно за рационалну примену антибиотика. Показано је да је учесталост примене ових водича у пракси различита. Неке од студија су забележиле висок степен примене водича, док су друге указале да је примена водича била веома слаба (63,64). Фернандез (Fernandez) и сарадници су указали на врло висок степен примене локалних фармакотерапијских водича за употребу антибиотика, а следствено томе и висок степен адекватности антибиотске терапије (за избор антибиотика адекватност је била 98%, за дужину примене 88,5%, за режим дозирања 90% и за величину дозе 93,5%) (64). У једном другом раду показана је врло мали степен искоришћавања ових водича у ЈИТ, само око 20% (63).

У чеми је важност спровођења мера за рационалну употребу антибиотика и смањивање антимикробне резистенције? За сада, уопштено посматрајући, постоје два начина борбе против антимикробне резистенције: примена нових антибиотика и рационална употреба већ постојећих, нарочито резервних антибиотика (карбапенени, гликопептиди, полимиксини, линезолид и сл.) (65). Примена нових антибиотика проблематична је из више разлога. Пре свега, постоје научне баријере које се огледају у комплексности саме методологије откривања антимикробних механизма патогена. Затим, економска проблематика која се односи на чињеницу да су за производњу антибиотика и испитивања новог лека потребни огромни материјални и људски ресурси, док се, са друге стране, ови лекови примењују у краткотрајним терапијским интервалима, а не свакодневно, што је, на пример, случај са лековима за лечење хроничних болести. Регулаторни механизми пуштања ових антибиотика у употребу су комплексни и захтевају време и материјална средства, чиме значајно утичу на појаву нових антибиотика на тржишту (65). Из наведених разлога, императив у борби против антимикробне резистенције је очување ових ресурса кроз рационалност примене (66).

На Клиници за анестезију и интензивну терапију, КЦ Војводине, редовно се спроводи само надзор над болничким инфекцијама. Оне се региструју свакодневно, а на месечном нивоу пријављују Заводу за јавно здравље Војводине. Надзор над употребом антибиотика спроводи се кроз рестриктивне мере које се односе на могућност прописивања резервних антибиотика највише три дана без микробиолошке потврде инфекције са могућношћу за наставак терапије након микробиолошке потврде или одобрења од стране инфектолога. Надзор над антимикуробном резистенцијом спроводи Институт за јавно здравље Војводине. Повратне информације овог надзора нису доступне крајњим корисницима, у овом случају лекарима Клинике за анестезију и интензивну терапију. Услед немогућности коришћења података о локалној антимикуробној резистенцији, а такође ни постојања локалних фармакотерапијских протокола за примену антибиотика (ни у ЈИТ, ни на болничком нивоу), лекари наше ЈИТ повремено користе савремени фармакотерапијски водич за антимикуробну терапију *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* (66). Основна идеја овог истраживања била је да се анализира и прикаже пракса прописивања антибиотика у ЈИТ, Клинике за анестезију и интензивну терапију и њен утицај на антимикуробну резистенцију бактеријских узрочника болничких инфекција. Добијени резултати указали су на важност постојања локалних фармакотерапијских водича за примену антибиотика и били су полазна основа за његову израду.

## **2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И ХИПОТЕЗЕ**

### **2.1. Циљеви истраживања**

1. Анализа примене антибиотске терапије према индикацијама на Клиници за анестезију и интензивну терапију, Клиничког центра Војводине.
2. Анализа стања резистенције најчешћих бактеријских изолата, узрочника болничких инфекција на Клиници за анестезију и интензивну терапију Клиничког центра Војводине.
3. Анализа корелације резистенције најчешћих бактеријских изолата, узрочника болничких инфекција и примењиване емпиријске антибиотске терапије на клиници за анестезију и интензивну терапију, Клиничког центра Војводине као полазне основе за израду локалног фармакотерапијског протокола у лечењу најчешћих бактеријских инфекција у ЈИТ.

### **2.2. Хипотезе**

1. Примена антибиотске терапије на Клиници за анестезију и интензивну терапију Клиничког центра Војводине у више од 50% случајева није у складу са стањем резистенције и савременим фармакотерапијским протоколима.
2. Резистенција најчешћих бактеријских изолата, узрочника болничких инфекција на Клиници за анестезију и интензивну терапију Клиничког центра Војводине, већа је од 20% на антибиотике препоручене смерницама.
3. Постоји значајна позитивна корелација између појаве резистенције најчешћих бактеријских изолата, узрочника болничких инфекција и примењене емпиријске антибиотске терапије на Клиници за анестезију и интензивну терапију Клиничког центра Војводине.

### **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

#### **3.1. ФОРМИРАЊЕ УЗОРКА, КРИТЕРИЈУМИ ЗА УКЉУЧИВАЊЕ, НЕУКЉУЧИВАЊЕ И ИСКЉУЧИВАЊЕ ИЗ СТУДИЈЕ**

Студија проспективно опсервационог типа је спроведена у периоду 01. 01. 2014. до 31. 12. 2014. године у јединици интензивне терапије (ЈИТ) Клинике за анестезију и интензивну терапију Клиничког центра Војводине.

Основни критеријуми за укључивање испитаника у студију подразумевали су испитанике оба пола, старије од осамнаест година, код којих су током хоспитализације у ЈИТ примењивани антибиотици, без обзира на индикацију примене, и који су потписали информисани пристанак за учешће у истраживању, а испуњавали су претходни услов. У случају да нису могли да потпишу информисани пристанак то су учинили њихови сродници или старатељи. Сви испитаници који су били имунокомпромитовани или нису имали потписан пристанак нису били укључени у студију. Критеријум за искључивање био је повлачење информисаног пристанка за учешће у студији.

У наведеном једногодишњем периоду, укупан узорак је чинило 856 испитаника оба пола који су били хоспитализовани у ЈИТ, а који су испуњавали горе наведене критеријуме. Овај узорак чинио је 89,3% (856/958) свих хоспитализованих болесника у ЈИТ, у испитиваном периоду. У току овог истраживања код 5 болесника није примењивана антибиотска терапија што је чинило 0,58% (5/856) свих болесника који су ушли у студију.

### 3.2. ПРИКУПЉАЊЕ ПОДАТАКА

Обзиром да је један од циљева био да се утврди адекватност примене антибиотика према индикацијама (хируршка профилакса, болничке инфекције, ванболничке инфекције и друго), а како је употреба антибиотика у нашој ЈИТ била највећа за хируршку профилаксу и лечење болничких инфекција, ради лакшег прикупљања и обраде података, болесници су подељени у две групе. У групи А били су били болесници са болничком инфекцијом, а у групи Б болесници без болничке инфекције. За обе групе испитаника су попуњавни посебно осмишљени обрасци (Прилог 1 и Прилог 2).

Под болничком инфекцијом за испитанике групе А, сматране су инфекције које нису биле присутне и нису биле у фази инкубације у моменту пријема болесника у болницу, док је временски оквир појаве истих био  $\geq 48$  сати након пријема на болничко лечење (типичан инкубациони период за већину бактеријских болничких инфекција) (67,68). Наведено дефинисање болничких инфекција су засноване на препорукама Центра за контролу и превенцију заразних болести из Атланте (*CDC-Centers for Disease Control and Prevention*) 1988. године. У ту сврху је употребљен приручник који је доступан нашој јавности, а који представља превод дефиниција које је дао CDC (67,68).

Болесници из групе А, чија је хоспитализација у ЈИТ била краћа од 48 сати или код којих болничка инфекција није била микробиолошки потврђена, разматрани су само у односу на потрошњу антибиотика, како је и било предвиђено обрасцем А. Код болничких инфекција које нису биле микробиолошки потврђене, анализа употребе антибиотика по другом основу, сем потрошње, није била могућа. У административном делу, осим основних демографских података (старост и пол) регистровани су и подаци који обухватају основну дијагнозу пријема у болницу као и дијагнозе хроничних болести.

Подаци о употреби антибиотика подразумевали су: генерички назив антибиотика, режим дозирања, дужину примене (број дана), индикацију, који специјалиста је индиковао терапију и разлог прекидања/искључивања или промене антибиотске терапије. Пошто су болесници са болничком инфекцијом примали антибиотике и према осталим индикацијама (хируршка профилакса, ванболничка инфекција и другим индикацијама (профилакса у интервентној радиологији, примена без индикације)), евиденција о овим антибиотцима је такође вођена



(генерички назив антибиотика, индикација, дужина примене и разлог прекида/искључивања или промене). Праћен је и исход лечења дефинисан као побољшање (премештај из ЈИТ-а на одељење) или смртни исход. За испитанике наведене групе, резултати антибиограма су праћени на основу података микробиолошких анализа узоркованог материјала (секрет трахеје, бронхоалвеоларни лават, крв, урин, брис грла и носа, брис оперативне ране). Подаци о добијеним бактеријским културама и њиховој антимикубној осетљивости уношени су у посебну базу података у ЈИТ . Ова база података послужила је за утврђивање локалних (у ЈИТ) епидемиолошких података, односно утврђивање најчешћих узрочника болничких инфекција на локалном нивоу и њихове резистенције на антибиотике. За потребе овог истраживања анализирани су сви бактеријски изолати, без обзира да ли су били узрочници инфекција или су добијени у рутинској микробиолошкој обради болесника (провера колонизације). Нису узимани у обзир дубликати узорака код истог болесника, тј. изолати једне бактеријске врсте са истим моделом резистенције. За најчешће узрочнике болничких инфекција у ЈИТ антимикубна резистенција (% резистенције) добијена је дељењем броја резистентних изолатата са укупним бројем изолатата посматране бактеријске врсте и множењем овог броја са 100. Под мултирезистентним сојевима сматрани су бактеријски сојеви са антимикубном резистенцијом на  $\geq 1$  антибиотика у  $\geq 3$  групе антибиотика (45).

Код болесника без болничке инфекције (група Б), регистровани су идентични подаци као за испитанике групе А, изузев оних који су се односили на проблематику примене антибиотика за лечење болничких инфекција (микробиолошка испитивања и примену антибиотика за лечење болничких инфекција). За наведену групу испитаника евидентирани су и разлози напуштања ЈИТ (побољшање/смртни исход).

### **3.3 АНАЛИЗА ОПТИМАЛНЕ ПРИМЕНЕ АНТИБИОТИКА**

Сходно постављеним циљевима истраживања, анализа употребе антибиотика вршена је за сваку од четири индикације: хируршка профилакса, болничке инфекције, ванболничке инфекције и друге индикације. Емпиријска (иницијална) примена антибиотика је подразумевала примену антибиотика на основу процене ординирајућег анестезиолога према клиничким карактеристикама болесника, локализацији и тежини инфекције, односно према највероватнијем узрочнику инфекције и његовој осетљивости, односно примена антибиотика

пре него што је познат узрочник инфекције (пре добијања микробиолошког налаза) (46). Под циљаном антибиотском терапијом сматрана је примена антибиотика према микробиолошком налазу, односно узрочнику и његовој антимикубној осетљивости (58).

Употреба антибиотика поређена је са препорукама за примену антибиотика у хируршкој профилакси и болничким инфекцијама у водичу *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2013* (66). Овај водич је повремено коришћен јер у време спровођења истраживања нису постојали локални водичи (фармакотерапијски протоколи) за примену антибиотика (ни у ЈИТ, ни у КЦ Војводине) ни за хируршку профилаксу, ни за болничке инфекције. Примена антибиотика у циљу превенције инфекција код инвазивних радиолошких процедура анализирана је у односу на водич који су дали Moon и сарадници (69), јер ова профилактичка употреба антибиотика није обрађена у водичу *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2013*. Анализа примене антибиотика односила се на појединачне прескрипције антибиотика као и на целокупни антибиотски курс за одређену индикацију. У случају примене антибиотика за хируршку профилаксу анализирано је: избор антибиотика, режим дозирања, величина дозе и дужина примене. Адекватном применом антибиотика у циљу хируршке профилаксе сматрана је примена где су сви горе наведени параметри били адекватни (66,70). Анализа примене антибиотика за индикацију болничка инфекција урађена је за емпиријску употребу антибиотика и подразумевала је: избор антибиотика (емпиријски) у односу на локализацију инфекције, режим дозирања и величину дозе, дужину терапије, примена комбиноване антибиотске терапије (да ли је коришћена и ако јесте да ли је у складу са препорукама) антибиотика. Осим овога урађена је и анализа адекватности емпиријске антибиотске терапије у односу на микробиолошки налаз, затим анализирана је и учесталост и врста промене антибиотика након добијања микробиолошког налаза (без промене-изолат је био сензитиван на индиковани антибиотик, промена-изолат је био резистентан на индиковани антибиотик, деескалација, ескалација). Анализа усклађености емпиријске антибиотске терапије урађена је само за инфекције код којих је постојала микробиолошка потврда инфекције. У овом истраживању под адекватном антибиотском терапијом сматрана је терапија где су сви изоловани патогени осетљиви на  $\geq 1$  примењених антибиотика (71). С обзиром да је, према доступним литературним подацима, дефиниција адекватне антибиотске терапије много шира, поред горе наведеног у истраживању су анализирани и подаци који се односе на правилно дозирање

антибиотика (величина појединачне дозе, режим дозирања, корекција дозе према клиренсу креатинина) (71). У оквиру анализе промене антибиотске емпиријске терапије узето је у разматрање и ескалација и деескалација. Под ескалацијом је подразумевано увођење  $\geq 1$  антибиотика, док је деескалација подразумевала укидање  $\geq 1$  антибиотика, односно прелазак на антибиотик ужег спектра (72). Подаци добијени анализом најчешћих бактеријских изолата, узročника болничких инфекција и њихове антимикуробне резистенције, као и анализом праксе прописивања антибиотика, били су полазна основа за израду локалног протокола за емпиријску употребу антибиотика у ЈИТ, Клинике за анестезију и интензивну терапију, Клиничког центра Војводине.

### **3.4. АНАЛИЗА ПОТРОШЊЕ АНТИБИОТИКА**

Подаци о потрошњи антибиотика добијени су проспективним праћењем прописивања свих примењених антибиотика из терапијских листи. Бележени су: генерички назив антибиотика, величина појединачне дозе, режим дозирања и датум почетка и завршетка терапије. Користећи ове податке број грама за сваки антибиотик израчунат је из појединачне дозе, укупног броја дневних доза и броја дана примењиваног антибиотика. Број дана примене антибиотика рачунат је одузимањем првог дана терапије од последњег дана, а режим дозирања је преведен у број дневних доза. У израчунавању потрошње била је коришћена међународно прихваћена методологија у изучавању употребе лекова која се ослања на концепт анатомско-терапијско-хемијске класификације лекова (АТЦ) и дефинисане дневне дозе (ДДД) лека (73). Потрошња антибиотика приказана је као број ДДД/100 болничких дана (БД). Укупан број БД добијен је из евиденционих листа о броју остварених болничких дана у ЈИТ. Анализа потрошње антибиотика употребљена је за израду локалних фармакотерапијских смерница за рационалну примену антибиотика у нашој ЈИТ, обзиром да су дали увид у величину потрошње одређених група антибиотика, а посебно резервних.

### **3.5. АНАЛИЗА ПОВЕЗАНОСТИ ПОТРОШЊЕ АНТИБИОТИКА И АНТИМИКРОБНЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ**

За анализу повезаности (корелација) потрошње антибиотика и антимикробне резистенције коришћени су подаци о потрошњи антибиотика у ДДД/100 болничко-опскрбних дана и подаци о антимикробној резистенцији изражени у дензитету инциденце (број резистентних сојева/100 болничко-опскрбних дана).

### **3.6 ОСНОВНЕ МЕТОДЕ СТАТИСТИЧКЕ ОБРАДЕ ПОДАТАКА**

Статистичка обрада и анализа добијених резултата истраживања извршена је софтверским пакетом IBM SPSS21. Нумеричка обележја су приказана путем средњих вредности (аритметичка средина) и мера варијабилитета (опсег вредности, стандардна девијација), а атрибутивна обележја коришћењем фреквенција и процената. За поређење одабраних категорија употребљен је  $\chi^2$  тест. Статистички значајним разликама сматрале су се вредности нивоа значајности  $p < 0,05$ . Испитивање повезаности два обележја вршено је применом Пирсоновог (Pearson) коефицијента корелације. Корелација је урађена само за антибиотике који су имали потрошњу у свим месецима једногодишњег периода или у минимум 10 месеци. Подаци су представљени табеларно и графички.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1 ДЕМОГРАФСКИ И ХОСПИТАЛНИ ПОДАЦИ ИСПИТАНИКА

Од укупног броја испитаника (856) код којих је био индикуван антибиотик, а који су били хоспитализовани у ЈИТ, мушки пол је био заступљен у 61,3%, док је испитаника женског пола било 38,7% (Табела 1). Просечна старост наведених испитаника је била  $65,66 \pm 12,05$  година (Табела 1). Посматрајући хоспиталне карактеристике испитаника, просечна дужина укупног боравка испитаника у ЈИТ је била  $3,76 \pm 5,82$  дана. Процентуална заступљеност болесника који су били хоспитализовани у ЈИТ дуже од 48 сати била је 41,0% (Табела 1). Просечан *APACHE II* скор укупног броја испитаника обухваћених истраживањем је био  $8,43 \pm 5,27$  (Табела 1). Водећи разлог пријема у ЈИТ је био постоперативно лечење (87,85%), док су у мањем проценту били заступљени премештаји испитаника са одељења (9,23%) и из ЈИТ УЦ (2,93%) (Табела 1). У погледу исхода лечења, код 93.34% свих испитаника је било побољшање, односно премештај на одељење, док је смртни исход наступио код 6.3% (Табела 1). Демографски и хоспитални подаци појединачно за испитанике групе А и групе Б су приказани у Табели 1.

Табела 1. Демографски и хоспитални подаци испитаника (n=856) обухваћених истраживањем

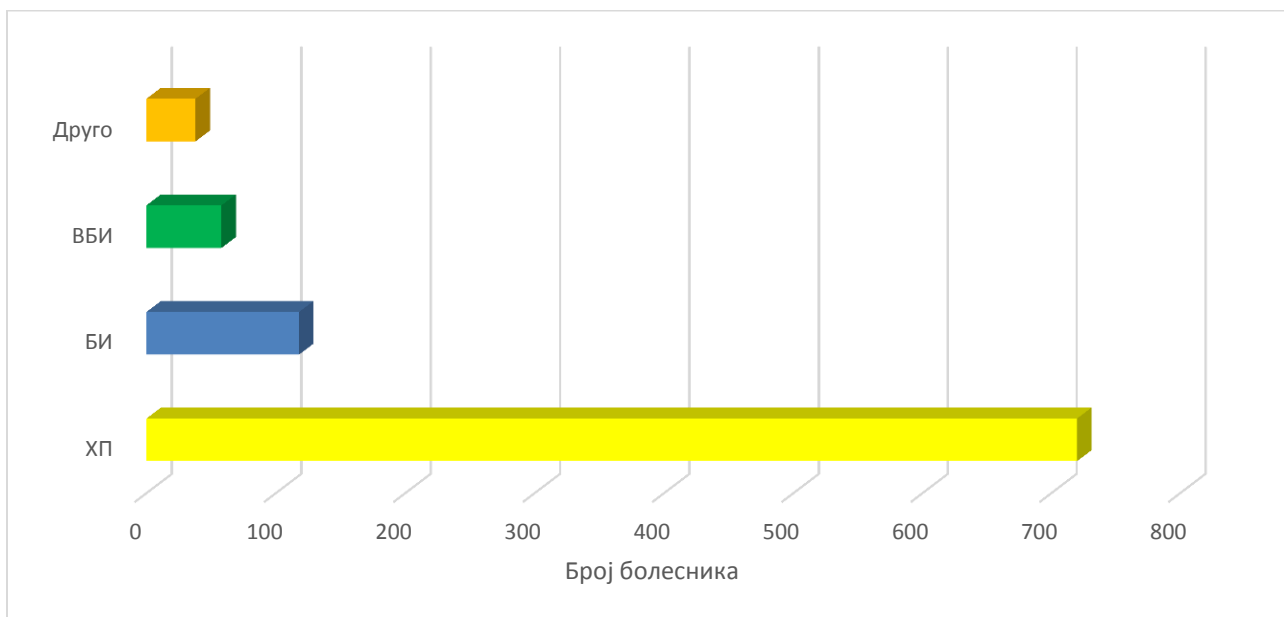
Демографски подаци	Група А	Група Б	Укупно
<b>Пол</b>			
	%	%	%
мушки	51,70	62,90	61,30
женски	48,30	37,10	38,70
<b>Просечна старост испитаника</b>			
	65,78±14,35	65,64±11,65	65,66±12,05
	26-92	23-98	23-98
<b>Дужина боравка у ЈИТ</b>			
X±SD	13,31± 10,75	2,23±2,01	3,76±5,82
Min-Max	1-68	1-17	1-68
<b>Дужина боравка &gt;48сати</b>			
	%	%	%
	97,50	32,00	41,00
<b>APACHE II скор</b>			
X±SD	14,41±8,03	7,48±3,92	8,43±5,27
Min-Max	0 -42	0 - 30	0-42
<b>Разлог пријема у ЈИТ</b>			
	%	%	%
постоперативно лечење	58,00	92,00	87,85
премештај са одељења	4,20	1,10	9,23
премештај из ЈИТ, УЦ	5,93	2,44	2,92
<b>Исход лечења</b>			
	%	%	%
побољшани	67,86	97,43	93,34
смртни исход	29,60	2,57	6,30
премештај у другу установу	2,54	0,00	0,35

## 4.2. ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА И АДЕКВАТНОСТ ПРИМЕНЕ

### 4.2.1. Примена антибиотика према индикацијама у укупном узорку испитаника

У сврху хируршке профилаксе антибиотик је примило 720 болесника, у сврху лечења болничких инфекција антибиотик је примило 118 болесника, за лечење ванболничких инфекција антибиотици су били прописани код 58 болесника, а за профилаксу код интервентне радиологије и без индикације антибиотик је примило 38 болесника. Процент истих није могуће исказати, јер се код појединих испитаника примењивали АБ за више индикација (Графикон 1).

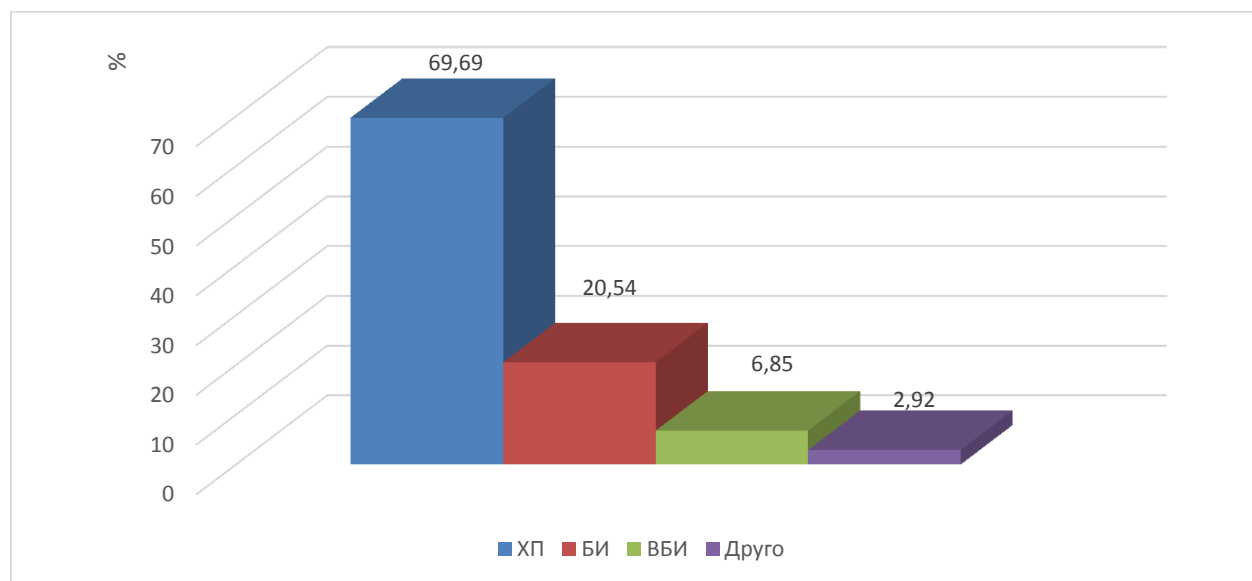
*Графикон 1. Дистрибуција болесника према индикацијама за примену антибиотика*



*ХП- хируршка профилакса, БИ-болничка инфекција, ВБИ-ванболничкаи инфекција, Друго-интервентна радиологија и примена без индикације,*

Највећи број прескрипција антибиотика био је у циљу антимикробне хируршке профилаксе и износио је 69,69% свих прескрипција антибиотика. Број прескрипција за индикацију болничке инфекције чинио је 20,54% свих прескрипција, за лечење ванболничких инфекција 6,58% док је за индикацију друго (интервентна радиологиј и без индикације за примену антибиотика) износио 2,92% (Графикон 2).

*Графикон 2. Процентуална заступљеност прескрипција антибиотика према индикацији код испитаника у једногодишњем периоду*



*ХП- хируршка профилакса, БИ-болничка инфекција, ВБИ-ванболничка инфекција, Друго- интервентна радиологија и без индикације за примену антибиотика, N- број прописаних антибиотика, %-процентуална заступљеност прескрипција антибиотика према индикацијама у укупном броју прескрипција*

Укупан број прескрипција антибиотика, код свих испитаника, без обзира на индикацију био је 1577 (Табела 2). Просечан број прескрипција антибиотика био је 1,8. Код испитаника са болничким инфекцијама антибиотик је био индикован 453 пута без обзира на индикацију, што је у просеку 3,84 прескрипције. Само за лечење болничких инфекција антибиотик је био индикован 324 пута, односно, ови испитаници су за лечење болничких инфекција у просеку примали 2,75 антибиотика. За примену у хируршкој профилакси број прескрипција антибиотика је био 1099, а просечно по испитанику 1,5. (Табела 2). Детаљнији подаци о укупном и просечном броју прескрипција антибиотика по испитанику приказани су у табели 2.



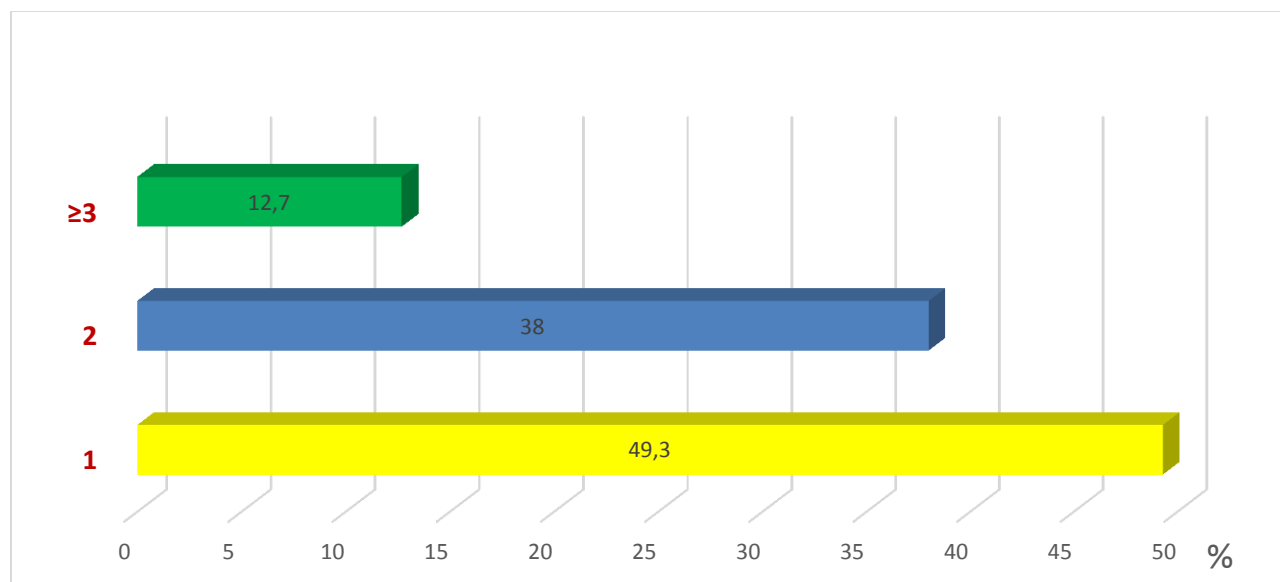
Табела 2. Број прескрипција антибиотика

Испитаници	N	Min	Max	Просечан број
Сви испитаници	1577	1	11	1,8
Испитаници са БИ – индикација само БИ	324	1	11	2,75
Испитаници са ХП	1099	1	2	1,5
Испитаници са БИ – све индикације	453	1	11	3,84
Испитаници без БИ – све индикације	1124	1	4	1,5

*N*– број прескрипција антибиотика

У погледу примене једног или више антибиотика код укупног броја испитаника током једногодишњег периода, 49,3% је примило 1 антибиотик, 38,0% је примило 2 антибиотика, док је 12,7% примило 3 и више антибиотика (Графикон 3).

Графикон 3. Процентуална заступљеност болесника са једним и више антибиотика



У укупном броју прескрипција антибиотика процентуална заступљеност цефуроксима је била 33,35%, метронидазола 27,27%, цефтриаксона 14,33%, ципрофлоксацина 4,96%, цефтазидима 3,36%, цефазолина 2,34% и меропенема 2,02%. (Табела 3). Примена других врста антибиотика је заступљена у мањем проценту и приказана је у табели 3. Процентуална заступљеност свих антибиотика прописаних у

циљу хируршке профилаксе била је 69,69%, за лечење болничких инфекција 20,55%, за лечење ванболничких инфекција 6,85% и за друго 2,91% (Табела 3).

Табела 3. Процентуална заступљеност појединих антибиотика индикованих код испитаника, у посматраном периоду

Антибиотик	ХП	БИ	ВБИ	Друго	Укупно	
	N	N	N	N	N	%*
Цефуроксим	487	0	4	35	526	33,35
Метронидазол	366	19	42	3	430	27,27
Цефтриаксон	202	0	23	1	226	14,33
Ципрофлоксацин	6	57	11	4	78	4,96
Цефтазидим	1	48	4	0	53	3,36
Цефазолин	37	0	0	0	37	2,34
Меропенем	0	27	5	0	32	2,02
Амикацин	0	20	7	1	28	1,78
Левифлоксацин	0	24	4	0	28	1,78
Колистин	0	24	0	0	24	1,52
Ванкомицин	0	21	2	0	23	1,46
Пиперацилин/тазобактам	0	19	1	0	20	1,27
Имипенем	0	17	2	0	19	1,2
Цефепим	0	14	0	0	14	0,89
Ампицилин/сулбактам	0	12	0	0	12	0,76
Клиндамицин	0	5	3	0	8	0,51
Тигециклин	0	5	0	0	5	0,33
Линезолид	0	4	0	0	4	0,25
Теикопланин	0	4	0	0	4	0,25
Гентамицин	0	3	0	0	3	0,19
Еритромицин	0	1	0	0	1	0,06
Хлорамфеникол	0	0	0	0	1	0,06
Трим/сулфаметоксазол	0	0	0	0	1	0,06
Укупно	1099	324	108	46	1577	100,00
<b>%**</b>	<b>69,69</b>	<b>20,55</b>	<b>6,85</b>	<b>2,91</b>	<b>100,00</b>	

ХП- хируршка профилакса, БИ-болничка инфекција, ВБИ-ванболничка инфекција, Друго- интервентна радиологија и без индикације за примену антибиотика, N-број прескрипција антибиотика, \*процентуална заступљеност прескрипција антибиотика у укупном броју прескрипција, \*\*процентуална заступљеност прескрипција антибиотика у односу на број прескрипција за одређену индикацију

#### **4.2.2. Адекватност примене антибиотика према индикацијама у укупном узорку испитаника**

Посматрајући све индикације анализираних у истраживању, а у погледу избора антибиотика, од укупног броја прескрипција антибиотика 47,81% је било адекватно прописано, док је 52,19% било неадекватно (за лечење болничких инфекција адекватност избора је била у односу на антимицробну осетљивост изолата, за остале индикације у односу на препоруке из *The Sanford Guide to Antimicrobial prophylaxis*). У погледу адекватног избора појединих антибиотика, избор цефазолина, колистина, ампицилин/сулбактама, линезолида и теикопланина је био адекватан у свим случајевима (Табела 4). Избор цефуросима и ванкомицина био је неадекватан у преко 50% прескрипција, док је избор ципрофлоксацина, цефтазидима, метронидазола и цефтриаксона био неадекватан у преко 60% прескрипција (Табела 4). Остали резултата који се односе на адекватност избора антибиотика су приказани у табели 4.

Табела 4. Адекватност избора антибиотика код свих испитаника истраживања у односу на све анализиране индикације

Антибиотик	Укупно прописаних	Адекватан избор	%*	Неадекватан избор	%**
Цефазолин	37	37	100,00	0	0,00
Колистин	24	24	100,00	0	100,00
Ампицилин/сулбактам	12	12	100,00	0	100,00
Линезолид	4	4	100,00	0	0,00
Теикопланин	4	4	100,00	0	0,00
Меропенем	32	28	87,50	4	12,50
Пиперацилин/тазобактам	20	17	85,00	3	25,00
Имипенем	19	16	84,21	3	15,79
Амикацин	28	21	75,00	7	0,25
Левифлоксацин	28	18	64,28	10	35,71
Клиндамицин	8	5	62,50	3	37,50
Тигециклин	5	3	60,00	2	40,00
Цефепим	14	7	50,00	7	50,00
Цефуроксим	526	262	49,81	264	50,19
Ванкомицин	23	10	43,48	13	56,52
Ципрофлоксацин	78	31	39,74	47	60,26
Метронидазол	430	167	38,84	263	61,16
Гентамицин	3	1	33,33	2	66,67
Цефтриаксон	226	74	32,74	152	67,26
Цефтазидим	53	13	24,53	40	75,47
Еритромицин	1	0	0,00	1	100,00
Хлорамфеникол	1	0	0,00	1	100,00
Трим/сулф.	1	0	0,00	1	100,00
<b>Укупно</b>	<b>1577</b>	<b>754</b>	<b>47,81</b>	<b>823</b>	<b>52,19</b>

%\*-процентуална заступљеност адекватног избора антибиотика у укупном броју прописаних антибиотика; %\*\*%-процентуалана заступљеност неадекватног избора антибиотика у укупном броју прописаних антибиотика

## 4.2.3 Примена антибиотика код испитаника са болничком инфекцијом

### 4.2.3.1. Број и врста болничких инфекција код испитаника

Током једногодишњег истраживања у ЈИТ, узимајући у обзир све испитанике укупно је било 154 болничких инфекција (БИ) (Табела 5). Међутим, с обзиром да је од наведеног броја 16 регистрованих БИ прогредирало у сепсу, наведени број БИ се може посматрати и као 170 укупних БИ уколико се исте посматрају кроз БИ и сепса као одвојено код истог испитаника (од 16 сепси, 8 је било узроковано пнеумонијом а 6 узроковано инфекцијом оперативног места, 2 интраабдоминалном инфекцијом) (Табела 5). Посматрајући свих 170 БИ, процентуална заступљеност пнеумонија је била 47,06%, уринарних инфекција 18,23%, сепсе 10,59%, бактеријемije 7,65%, инфекције оперативног места 14,12%, док су друге инфекције биле заступљене 2,35%. Процентуална заступљеност болничких инфекција према томе да ли су повезане са лечењем у ЈИТ или нису приказана је такође у табели 5.

Табела 5. Болничке инфекције испитаника настале пре пријема у ЈИТ и током лечења у ЈИТ-у

Болничка инфекција	Настале у ЈИТ-у	Настале пре пријема у ЈИТ	Укупно	%*
Пнеумонија	51	30	80	47,06
Уринарна инфекција	19	12	31	18,23
Сепса	10	8	18	10,59
Бактеријемija	10	0	10	7,65
Инфекција оперативног места	12	12	24	14,12
Друго <sup>а</sup>	1	3	4	2,35
Укупно	105	65	154 (170)	100
%**	<b>61,76%</b>	<b>38,24%</b>	<b>170</b>	<b>100,00</b>

ЈИТ-јединица интензивне терапије; \* процентуална заступљеност појединих врста болничких инфекција у укупном броју болничких инфекција; \*\* процентуална заступљеност болничких инфекција према томе да ли су настале у ЈИТ или пре пријема у ЈИТ;<sup>а</sup> менингитис и 3 интраабдоминалне инфекције

Процентуална заступљеност полимикробијалних инфекција (инфекције са > 1 узročника) у укупном броју инфекција била је 45,6%. (Табела 6).

Табела 6. Учесталост полимикробијалних инфекција у одосу на укупан број болничких инфекција

Врста инфекције	Полимикробијалних инфекција	%	Укупан број болничких инфекција
Пнеумонија	47	71,21	66
Инфекција уринарног тракта	0	0,00	25
Инфекција оперативног места	6	30,00	20
Сепса	2	18,18	11
Друго <sup>1</sup>	2	66,66	3
<b>Укупно</b>	<b>57</b>	<b>45,60</b>	<b>125</b>

<sup>1</sup>три интраабдоминалне инфекције и менингитис

Иако је укупан број БИ износио 170 (рачунајући и сепсе као посебне БИ), следећи резултати у погледу анализе адекватности емпиријске антибиотске терапије, се односе на 125 БИ, због непостојања података за поређење употребљеног емпиријски индикуваног антибиотског курса и микробиолошког налаза у преосталих 45 БИ. Наведени број болничких инфекција за које се емпиријска антибиотска терапија може обрадити у смислу адекватности избора представљена је у табели 7.

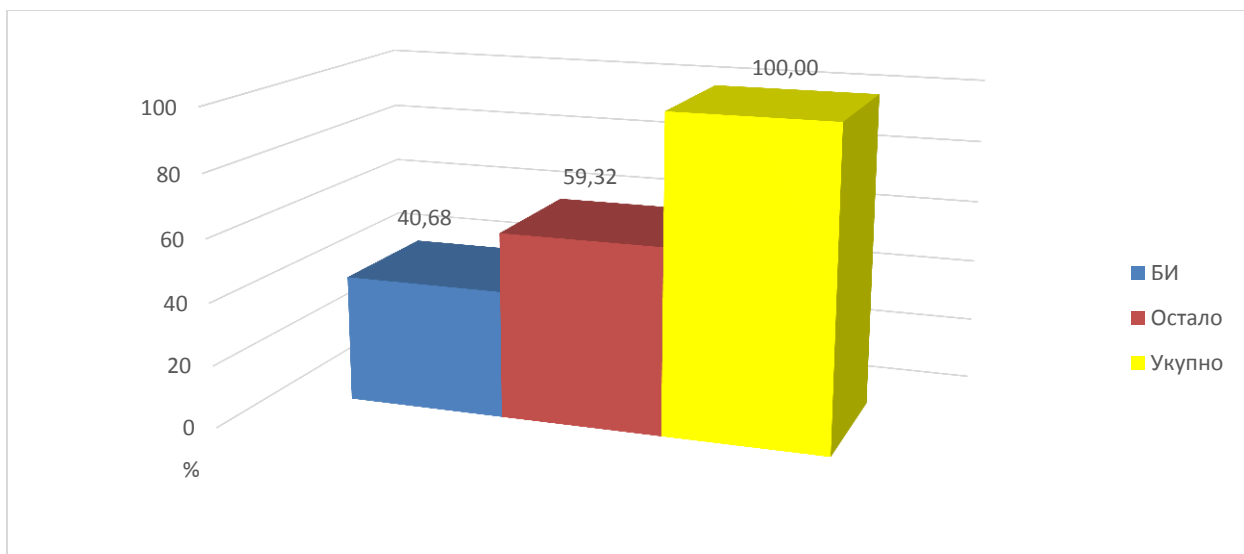
Табела 7. Дистрибуција болничких инфекција са могућношћу адекватног поређења избора емпиријске антибиотске терапије и микробиолошког налаза

Болничка инфекција	N
Пнеумонија	66
Уринарна инфекција	25
Инфекција оп. места	20
Сепса	11
Бактеријемие	0
Друго <sup>1</sup>	3
<b>Укупно</b>	<b>125</b>

N-број болничких инфекција које се могу обрадити; <sup>1</sup>две интраабдоминалне инфекције и менингитис

Испитаника са болничким инфекцијама који су пре примене антибиотика за лечење болничке инфекције примали антибиотик је било 59,32%, док је оних који су примили АБ само за лечење болничких инфекција било 40,68% (Графикон 4).

*Графикон 4. Процентуална заступљеност болесника са болничком инфекцијом који су пре примене антибиотика за лечење болничке инфекције примали антибиотик и према осталим индикацијама*



*БИ болничка инфекција; Остало БИ+ХП, БИ+ВБИ, БИ+друго*

#### **4.2.3.2. Примена антибиотика код испитаника са болничком инфекцијом према индикацијама**

У групи болесника са болничким инфекцијама 40,67% болесника је примило антибиотик само за лечење болничке инфекције. Процентуална заступљеност болесника код којих је примењен антибиотик пре настанка болничке инфекције била је 59,33% (Табела 8).

Табела 8. Дистрибуција болесника са болничком инфекцијом код којих је примењиван

Индикације	N	%
<b>Болничка инфекција</b>	48	40,67
<b>Индикације пре настанка болничке инфекције:</b>		
ХП+БИ		
Друго+БИ	70	59,33
ВБИ+БИ		
<b>Укупно</b>	<b>118</b>	<b>100,00</b>

антибиотик пре настанка болничке инфекције

*ХП- хируршка профилакса, БИ-болничка инфекција, ВБИ-ванболничка инфекција, Друго- интервентна радиологија и примена без индикације, N- број болесника*

Код испитаника са болничким инфекцијама, укупно за све индикације, број прескрипција антибиотика је био 453. Метронидазол је индикован у 14,79% случајева, затим ципрофлоксацин у 13,02%, цефтазидим 11,69% и цефуроксим 9,71%. Антибиотици прописани за лечење болничких инфекција чинили су 71,52% свих прескрипција, за хируршку профилаксу 18,33%, за лечење ванболничких инфекција 7,06%, док су за индикацију друго износили 3,09% (Табела 9). Детаљнији подаци о примени антибиотика код испитаника са болничким инфекцијама приказани су у табели 9.



Табела 9. Примена антибиотика код испитаника са болничким инфекцијама и процентуална заступљеност у укупном броју прописаних антибиотика

Антибиотик	Индикације				Укупно	
	БИ	ХП	ВБИ	ДРУГО	N	%*
	N	N	N	N	N	%*
метронидазол	19	37	11	0	67	14,79
ципрофлоксацин	57	1	0	1	59	13,02
цефтазидим	48	1	4	0	53	11,69
цефуроксим	0	33	0	11	44	9,71
левофлоксацин	24	0	4	0	29	6,4
меропенем	27	0	0	0	27	5,96
амикацин	20	0	6	0	26	5,73
колистин	24	0	0	0	24	5,29
ванкомицин	21	0	2	0	23	5,07
пиперацилин/тазобактам	19	0	0	0	19	4,19
имипенем	17	0	0	0	17	3,75
цефепим	14	0	0	0	14	3,09
цефтриаксон	0	11	2	0	13	2,71
ампицилин/сулбактам	12	0	0	0	12	2,65
клиндамицин	5	0	3	0	8	1,77
тигециклин	5	0	0	0	5	1,10
линезолид	4	0	0	0	4	0,88
теикопланин	4	0	0	0	4	0,88
гентамицин	3	0	0	0	3	0,66
еритромицин	1	0	0	0	1	0,22
хлорамфеникол	0	0	0	1	1	0,22
трим/сулф.	0	0	0	1	1	0,22
укупно	324	83	32	14	453	100,00
<b>%**</b>	<b>71,52</b>	<b>18,33</b>	<b>7,06</b>	<b>3,09</b>	<b>100</b>	

*N*-број прескрипција антибиотика; БИ-болничка инфекција, ХП-хирушка профилакса, ВБИ-ванболничка инфекција, Друго- интервентна радиологија и примена без индикације; \*-процентуална заступљеност прескрипција антибиотика у укупном броју прескрипција, \*\*-процентуална заступљеност прескрипција антибиотика за одређену индикацију у укупном броју прескрипција

#### 4.2.3.3. Примена антибиотика за индикацију болничка инфекција

За лечење болничких инфекција испитаника, у посматраном једногодишњем периоду, антибиотик је био индикован 324 пута (Табела 10). У погледу начина индиковања емпиријски је био примењен у 54,94% прескрипција, док је као циљана терапија био индикован у 45,06% случајева (Табела 10). У укупном емпиријских прескрипција антибиотика (180), ципрофлоксацин је био индикован у 28,33% прескрипција, затим цефтазидим у 25,26% прескрипција, левофлоксацин у 7,78% прескрипција, меропенем и ванкомицин у 7,22% прескрипција и метрондазол у 6,67% прескрипција (Табела 10). Детаљни подаци о процентуалној заступљености антибиотика у броју емпиријски и циљано прописаних антибиотика приказана је у табели 10.

У укупном броју прескрипција емпиријски индикованих антибиотика (Табела 11) процентуална заступљеност флуорохинолона је била 34,44%, цефалоспорина 31,67%, карбапенема 7,78%, гликопептидних антибиотика 7,22%, аминигликозида 5,00% и пеницилина са  $\beta$  лактамаза инхибиторима 3,33%, (Табела 11). Детаљнији подаци о начину индиковања антибиотика приказано кроз групе антибиотика приказани су у табели 11.

Табела 10. Дистрибуција антибиотика према начину индикавања

Антибиотик	Начин индикације		Циљано <sup>1</sup>	%*	Укупно
	Емпиријски	%*			
ципрофлоксацин	51	28,33	6	4,17	57
цефтазидим	46	25,26	2	1,39	48
меропенем	13	7,22	14	9,72	27
левофлоксацин	14	7,78	10	6,94	24
колистин	0	0,00	24	16,67	24
ванкомицин	13	7,22	8	5,56	21
амикацин	6	3,33	14	9,72	20
пиперацилин/тазобактам	5	2,78	14	9,72	19
метронидазол	12	6,67	5	3,47	19
имипенем	1	0,56	16	11,11	17
цефепим	9	5,00	5	3,47	14
ампицилин/сулбактам	1	0,56	11	7,64	12
тигециклин	2	1,11	3	2,08	5
клиндамицин	3	1,67	2	1,39	5
линезолид	0	0,00	4	2,78	4
теикопланин	0	0,00	4	2,78	4
гентамицин	3	1,67	0	0,00	3
еритромицин	1	0,56	0	0,00	1
Укупно	180	100,00	144	100,00	324
<b>%**</b>	<b>54,94</b>		<b>45,06</b>		<b>100,00</b>

\* процентуална заступљеност прескрипција емпиријски и циљано индикованих антибиотика у укупном броју прескрипција; \*\* процентуална заступљеност антибиотика у укупном броју емпиријски или циљано индикованих антибиотика;<sup>1</sup> према антибиограму

Табела 11. Дистрибуција група антибиотика према начину индикација

Група антибиотика	Начин индикације				Укупно
	Емпиријски	%*	Циљано	%*	
флуорохинолони	62	34,44	16	11,11	81
цефалоспорини	57	31,67	7	4,86	64
карбапенеми	14	7,78	30	20,83	44
пеницилини са $\beta$ лактамаза инхибиторима	6	3,33	25	17,36	31
остали <sup>1</sup>	16	8,89	11	7,64	29
поломиксини	0	0,00	24	16,67	24
аминогликозиди	9	5,00	14	9,73	23
глицилциклини	3	1,67	2	3,47	5
Укупно	180	100,00	144	100,00	324
<b>%**</b>	<b>55,6</b>		<b>45,06</b>		<b>100</b>

<sup>1</sup> метронидазол, линезолид, еритромицин, клиндамицин; \* процентуална заступљеност прескрипција емпиријски и циљано индикованих антибиотика приказаних по групама у укупном броју прескрипција;

\*\* процентуална заступљеност антибиотика, приказаних по групама, у укупном броју емпиријски или циљано индикованих антибиотика

Од укупног броја прескрипција антибиотика за ову индикацију (Табела 12), процентуална заступљеност прескрипција антибиотика за лечење пнеумонија била је 48,15%, за лечење инфекција оперативног места 22,54%, затим за лечење уринарних инфекција и сепси 12,35%, за друго (3 интраабдоминалне инфекције и менингитис) 3,07% и за лечење инфекција крви (бактеријемие) 1,54%. Процентуална заступљеност прескрипција цiproфлоксацина у укупном броју прескрипција антибиотика за ову индикацију је била 17,59%, цефтазидима 14,81%, меропенема 8,33%, левофлоксацина и колистина 7,41% и ванкомицина 6,48%. (Табела 12). Детаљнији подаци о броју прескрипција антибиотика за лечење болничких инфекција приказани су у табели 12.

Табела 12. Примена антибиотика код болесника са болничком инфекцијом према врсти болничке инфекције

Антибиотик	Пнеумоније	Уринарне	Сепса	Инфекције крви	Инфекције оперативног места	Друго <sup>1</sup>	Укупно	
	N	N	N	N	N	N	N	%
ципрофлоксацин	33	13	3	0	8	0	57	17,59
цефтазидим	32	4	3	0	8	1	48	14,81
меропенем	7	1	9	1	8	1	27	8,33
левофлоксацин	13	6	1	0	4	0	24	7,41
колистин	19	2	3	0	0	0	24	7,41
ванкомицин	4	4	6	0	7	0	21	6,48
амикацин	6	4	1	0	7	2	20	6,17
метронидазол	0	0	7	0	10	2	19	5,86
пиперацилин/ тазобактам	7	1	2	1	5	3	19	5,86
имипенем	9	4	1	0	3	0	17	5,26
иефепим	11	0	0	0	3	0	14	4,33
ампицилин/ сулбактам	9	0	0	0	2	1	12	3,70
тигециклин	0	0	3	0	2	0	5	1,54
клиндамицин	4	0	0	0	1	0	5	1,54
линезолид	0	0	0	2	2	0	4	1,23
теикопланин	0	0	1	1	2	0	4	1,23
гентамицин	1	1	0	0	1	0	3	0,93
еритромицин	1	0	0	0	0	0	1	0,32
цефтриаксон	0	0	0	0	0	0	0	0,00
укупно	156	40	40	5	73	10	324	100,00
<b>%**</b>	<b>48,15</b>	<b>12,35</b>	<b>12,35</b>	<b>1,54</b>	<b>22,54</b>	<b>3,07</b>	<b>100,00</b>	

<sup>1</sup> две интраабдоминалне инфекције и менингитис; N-број прескрипција антибиотика; \* процентуална заступљеност броја прескрипција антибиотика у укупном броју прескрипција антибиотика; \*\* процентуална заступљеност броја прескрипција за одређену врсту болничке инфекције у укупном броју прескрипција антибиотика

У комбинованој терапији, у лечењу пнеумонија, у 72,97% случајева коришћени су антипсеудомонасни цефалоспорин и флуорохинолон, док су у 27,03% случајева коришћене друге комбинације (Табела 13.)

Табела 13. Комбинације антибиотика за лечење пнеумонија

Комбинације антибиотика	Број комбинација антибиотика	%
антипсеудомонасни	27	72,97
цефалоспорин+флуорохинолон		
остале комбинације*	10	27,03
<b>Укупно</b>	<b>37</b>	<b>100,00</b>

\*цефтазидим + пиперацилин/тазобактам; цефтазидим + клиндамицин; цефепим + ванкомицин; ципрофлоксацин + пиперацилин/тазобактам; левофлоксацин + пиперацилин/тазобактам; меропенем + ванкомицин; амикацин + клиндамицин

Од комбиноване терапије, за лечење сепси, у 43,75% случајева употребљена је комбинација меропенем+ванкомицин+метронидазол, у 25% случајева меропенем ванкомицин, док је у 12,5% случајева употребљена комбинација меропенем+метронидазол (Табела 14.). Детаљни подаци примене комбинација антибиотика у лечењу сепси приказани су у табели 14.

Табела 14. Комбинације антибиотика за лечење сепсе

Комбинације антибиотика	Број комбинација антибиотика	%
меропенем+ванкомицин+метронидазол	7	43,75
меропенем+ванкомицин	4	25,00
меропенем+метронидазол	2	12,50
ципрофлоксацин+цефтазидим+тигециклин	1	6,26
ципрофлоксацин+метронидазол+ванкомицин	1	6,26
цефтазидим+метронидазол	1	6,25
<b>Укупно</b>	<b>16</b>	<b>100,00</b>

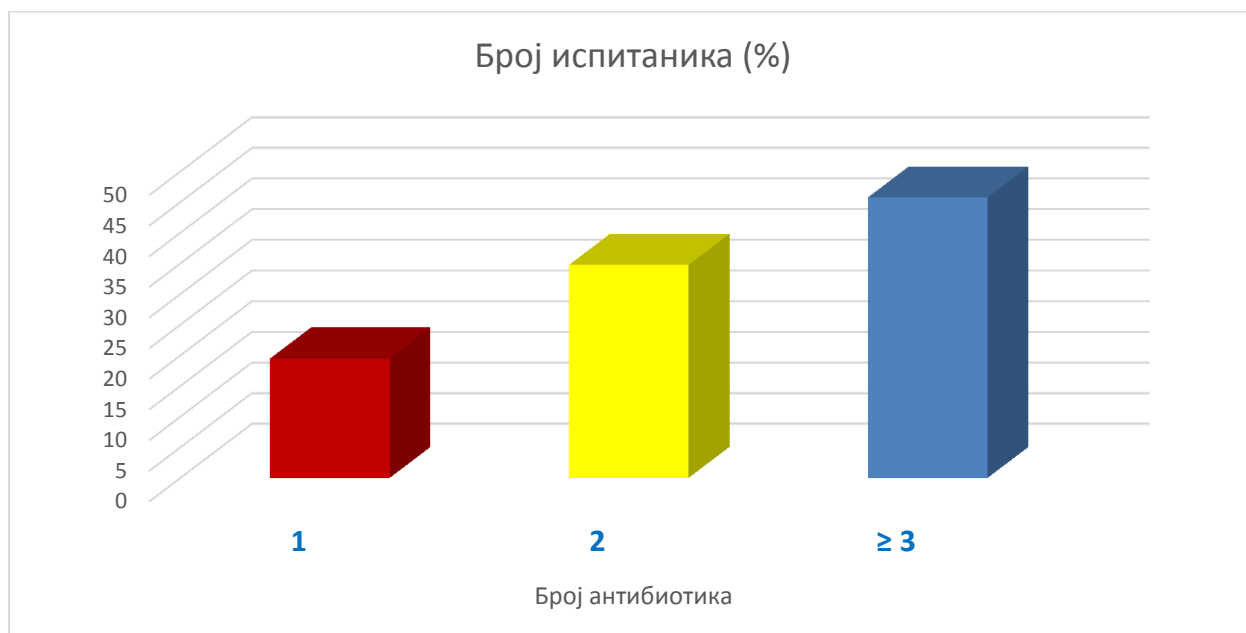
За лечење инфекција оперативног места (интраабдоминалне инфекције) у 43,75% случајева употребљена је комбинација два антипсеудомонасна антибиотика, а у 18,75% случајева комбинација два антипсеудомонасна антибиотика + метронидазол (Табела 15.). Детаљни подаци о примени комбинације антибиотика за лечење оперативног места приказани су у табели 15.

*Табела 15. Комбинације антибиотика за лечење инфекција оперативног места (интраабдоминалне инфекције)*

<b>Комбинације антибиотика</b>	<b>Број комбинација антибиотика</b>	<b>%</b>
2 антипсеудомонасна АБ	7	43,75
2 антипсеудомонасна АБ+метронидазол	3	18,75
ампицилин/сулбактам+ванкомицин+ метронидазол	1	6,25
меропенем+ванкомицин+метронидазол	2	12,5
меропенем+ванкомицин+тигециклин	1	6,25
меропенем+левофлоксацин+ванкомицин	2	12,5
<b>Укупно</b>	<b>16</b>	<b>100,00</b>

За лечење болничких инфекција код 19,49% болесника био је прописан један антибиотик, код 34,75% болесника била су прописана два антибиотика, док је код 45,76% болесника било прописано три и више антибиотика (Графикон 5).

*Графикон 5. Дистрибуција испитаника код којих је за лечење болничке инфекције био индикован један или више антибиотика*



#### **4.2.3.4. Адекватност примене антибиотске терапије код испитаника са болничком инфекцијом**

Избор емпиријске антибиотске терапије, у односу на изоловану бактеријску врсту и њену антимикуробну осетљивост код испитаника, био је адекватан у 19,2% случајева, док је у 80,8% случајева био неадекватан (Табела 16).



Табела 16. Усклађеност избора антибиотика са антимикуробном осетљивошћу изолованих бактерија

Болничка инфекција	Адекватан		Неадекватан		Укупан број инфекција
	избор АБ		избор АБ		
	Број инфекција	%	Број инфекција	%	
Пнеумонија	11	16,67	55	83,33	66
Уринарна инфекција	3	12,00	22	88,00	25
Инфекција оперативног места	7	35,00	13	65,00	20
Сепса	2	18,18	9	81,82	11
Друго	1	33,33	2	66,67	3
<b>Укупно</b>	<b>24</b>	<b>19,28</b>	<b>101</b>	<b>80,80</b>	<b>125</b>

За утврђивање адекватног избора емпиријски прописаног антибиотика узете су у обзир прескрипције антибиотика које су могле бити упоређене са микробиолошким налазом (168) од чега је избор појединих антибиотика био адекватан у 22,02% прескрипција, а неадекватан у 78,44% прескрипција (Табела 17). Детаљни подаци о адекватном и неадекватном избору појединих антибиотика у односу на антимикуробну осетљивост изолата приказана је у табели 17.

Табела 17. Адекватност избора појединих антибиотика у односу на антимикуробну осетљивост изолата за прескрипције које могу упоредити на микробиолошким налазом

Антибиотик	Начин индикације				Укупно
	Адекватно	%*	Неадекватно	%*	
гентамицин	0	0,00	2	100,00	2
метронидазол	0	0,00	10	100,00	10
имипенем	0	0,00	3	100,00	3
цефтазидим	4	10,00	36	90,00	40
ципрофлоксацин	5	11,11	40	88,89	45
цефепим	1	12,5	7	87,50	8
ванкомицин	3	12,43	11	78,57	14
ампицилин/сулбактам	1	25,00	3	75,00	4
клиндамицин	1	25,00	3	75,00	4
амикацин	2	33,33	4	66,67	6
левофлоксацин	6	46,15	7	53,85	13
пиперацилин/тазобактам	4	57,14	3	42,86	7
меропенем	7	77,78	2	22,22	9
тигециклин	3	100,00	0	0,00	3
Укупно	37		131		168
<b>%**</b>		<b>22,02</b>		<b>78,44</b>	

\*процентуална заступљеност адекватне/ неадекватне примене антибиотика у односу на број прескрипција одређеног антибиотика; \*\*процентуална прескрипција адекватно и неадекватно прописаних антибиотика у укупном броју емпиријских прескрипција

Код емпиријске употребе антибиотика за лечење болничких пнеумонија, при чему је узет у обзир број емпиријски прописаних антибиотика за ове инфекције чији се избор може упоредити са антимикуробном осетљивошћу изолата (75) (Табела 18), избор антибиотика је био је адекватан у 17,5% прескрипција, док је неадекватан био у 82,5% прескрипција (Табела 18). Детаљнији подаци о адекватности/неадекватности избора антибиотика за ову индикацију приказани су у табели 18.

Табела 18. Адекватност избора емпиријски прописаних појединих антибиотика за лечење пнеумонија

Антибиотик	Број адекватно прописаних АБ		Број неадекватно прописаних АБ		Укупан број емпиријски прописаних АБ
	N	%	N	%	N
Ванкомицин	0	0,00	4	100,00	4
Клиндамицин	0	0,00	3	100,00	3
Амикацин	0	0,00	1	100,00	1
Еритромицин	0	0,00	1	100,00	1
Цефепим	1	20,00	4	80,00	5
Ципрофлоксацин	2	8,33	22	91,67	24
Цефтазидим	4	14,81	23	85,19	27
Меропенем	1	33,33	2	66,64	3
Левифлоксацин	4	80,00	1	20,00	5
Пип/тазобактам	2	100,00	0	0,00	2
Колистин	0	0,00	0	0,00	0
Амп/сулбактам	0	0,00	0	0,00	0
Гентамицин	0	0,00	0	0,00	0
Импипенем	0	0,00	0	0,00	0
<b>Укупно</b>	<b>14</b>	<b>17,5</b>	<b>61</b>	<b>82,5</b>	<b>75</b>

Код емпиријске употребе антибиотика за лечење болничких уринарних инфекције избор антибиотика у односу на изоловану бактеријску врсту и њену антимикробну осетљивост био је адекватан у 10,71% прескрипција антибиотика, а неадекватан у 89,29% прескрипција (Табела 19). Ови подаци односе се на број прескрипција антибиотика које је било могуће упоредити са изолованом бактеријском врстом и њеном антимикробном осетљивошћу (28) (Табела 19). Детаљнији подаци о адекватности/неадекватности избора антибиотика за ову индикацију приказани су у табели 20.

*Табела 19. Адекватност избора емпиријски прописаних појединих антибиотика за лечење болничких уринарних инфекција*

Антибиотик	Број адекватно прописаних АБ		Број неадекватно прописаних АБ		Укупан број емпиријски прописаних АБ
	N	%	N	%	N
ципрофлоксацин	0	0	12	100	12
цефтазидим	0	0	4	100	4
пипиперацилин/ тазобактам	0	0	1	100	1
гентамицин	0	0	1	100	1
левофлоксацин	1	20	4	80	5
ванкомицин	1	25	3	75	4
цефепим	0	0	0	0	0
клиндамицин	0	0	0	0	0
амикацин	0	0	0	0	0
еритромицин	0	0	0	0	0
колистин	0	0	0	0	0
ампицилин/ сулбактам	0	0	0	0	0
имипенем	0	0	0	0	0
<b>Укупно</b>	<b>3</b>	<b>10,71</b>	<b>25</b>	<b>89,29</b>	<b>28</b>

За остале болничке инфекције (сепсе, инфекције оперативног места, две интраабдоминалне инфекције и менингитис), обзиром на мали узорак прописаних антибиотика који се може упоредити, адекватност избора антибиотика сумирана је у табели 20.

*Табела 20. Адекватност избора емпиријски прописаних појединих антибиотика за лечење осталих болничких инфекција*

Антибиотик	Адекватно		Неадекватно		Укупно
	N	%	N	%	N
цефтазидим	0	0,00	9	100,00	9
цефепим	0	0,00	3	100,00	3
метронидазол	0	0,00	2	100,00	2
левофлоксацин	1	33,33	2	66,66	3
ципрофлоксацин	3	37,5	5	62,50	8
амикацин	2	40,00	3	60,00	5
ванкомицин	2	50,00	4	50,00	6
пиперацилин/тазобактам	2	50,00	2	50,00	4
меропенем	5	100,00	0	0,00	5
клиндамицин	1	100,00	0	0,00	1
ампицилин/сулбактам	1	100,00	0	0,00	1
тигециклин	3	100,00	0	0,00	3
<b>Укупно</b>	<b>20</b>	<b>100,00</b>	<b>30</b>	<b>100,00</b>	<b>50</b>
<b>%</b>	<b>40,00</b>		<b>60,00</b>		<b>100,00</b>

Разлози за неадекватну примену емпиријске антибиотске терапије (Табела 21), посматрано у односу на укупан број терапијских режима за исту терапијску индикацију били су следећи: у 43,35% случајева била је резистенција изолованих бактеријских узрочника болничких инфекција на примењени антибиотик/антибиотике (неусклађеност са антимикуробном осетљивошћу изолата), затим у 21,65% случајева није била прописана комбинација, а према препорукама је требала бити, затим у 13,79% случајева била је индикована неадекватна комбинација, у 7,39% случајева режим дозирања није био адекватан, у 6,25% нису сви узрочници били покривени терапијом, у 3,94% случајева избор лека није био у складу са савременим фармакотерапијским протоколом за примену антибиотика (*The Sanford guide to antimicrobial therapy*), и у 3,45% случајева величина појединачне дозе није била адекватна (Табела 21). У свим случајевима када је било потребно извршити корекцију дозирања антибиотика због бубрежне инсуфицијенције и последичног смањења клиренса креатинина ова корекција је и извршена тако да неадекватности из тог разлога није било. Детаљнији подаци о разлозима неадекватне примене антибиотика код испитаника, према врсти инфекције, приказани су у табели 21.

Табела 21. Разлози неадекватне примене антибиотика за лечење болничких инфекција

Разлог	Пнеумоније	Уринарне инфекције	Сепсе	Инфекције крви	Инфекције оперативног места	Друге инфекције	Укупно	
	N*	N	N	N	N	N	N	%**
<b>1</b>	48	21	8	0	9	2	88	43,35
<b>2</b>	14	23	2	0	4	1	44	21,67
<b>3</b>	3	0	12	0	13	0	28	13,79
<b>4</b>	10	2	2	0	1	0	15	7,39
<b>5</b>	7	1	1	0	4	0	13	6,25
<b>6</b>	4	0	0	0	3	1	8	3,94
<b>7</b>	4	2	0	0	1	0	7	3,45
<b>8</b>	0	0	0	0	0	0	0	0,00
<b>Укупно</b>	<b>97</b>	<b>27</b>	<b>17</b>	<b>0</b>	<b>25</b>	<b>4</b>	<b>203</b>	<b>100,0</b>

1. Бактеријски узрочник/узрочници су резистентни на примењивани емпиријски антибиотик
2. Комбинације антибиотика није прописана иако је по протоколу била потребна
3. Неадекватна комбинација
4. Режим дозирања није адекватан
5. Нису сви узрочници инфекције обухваћени примењиваним емпиријским антибиотиком
6. Избор лека није адекватан за врсту инфекције
7. Величина појединачне дозе није адекватна
8. Корекције дозирања код бубрежне инсуфицијенције није било

\*број терапијских режима

\*\* процентуална заступљеност неадекватних антибиотских режима у зависности од разлозима за неадекватност у укупном броју неадекватних антибиотских режима

#### 4.2.3.5. Дужина примене антибиотске терапије за лечење болничких инфекција

Просечна дужина емпиријске антибиотске терапије за лечење болничких инфекција код наших испитаника била је  $4,09 \pm 2,340$  дана. За лечење пнеумонија је била  $4,84 \pm 2,609$  дана, за лечење уринарних инфекција  $3,96 \pm 1,338$  дана, за лечење сепси  $4 \pm 2,507$  дана, за лечење инфекција оперативног места  $2,58 \pm 1,835$  дана, а за друге инфекције  $4,75 \pm 1,258$  дана (Табела 22). Детаљнији подаци о дужини примене емпиријске антибиотске терапије приказани су такође у табели 22.

Табела 22. Дужина примене (број дана) **емпиријске антибиотске терапије** примењене код испитаника за лечење болничких инфекција

Врста болничке инфекције	Просечан број дана	Стандардна девијација	Минимална вредност	Максимална вредност
Пнеумонија	4,84	2,609	1	13
Уринарна инф.	3,96	1,338	1	8
Сепса	4,00	2,507	1	8
Инфекција оперативног места	2,58	1,835	1	6
Друго <sup>1</sup>	4,75	1,258	3	6
<b>Укупно</b>	<b>4,09</b>	<b>2,340</b>	<b>1</b>	<b>13</b>

<sup>1</sup> две интраабдоминалне инфекције и менингитис

Просечна дужина примене антибиотске терапије (емпиријске и циљане) код испитаника за лечење пнеумонија била је  $11,15 \pm 3,81$  дана, за лечење уринарних инфекција  $9,2 \pm 2,61$  дана, за лечење сепси  $8,36 \pm 1,91$  дана, за лечење инфекција крви  $7,1 \pm 2,28$  дан, за лечење инфекција оперативног места  $8,9 \pm 4,78$  дана (Табела 23). Детаљнији подаци о дужини примене емпиријске антибиотске терапије приказани су такође у табели 23.



Табела 23. Дужина примене (број дана) емпиријске и циљане антибиотске терапије за лечење болничких инфекција испитаника

Болничка инфекција	Просечан број дана	Стандардна девијација	Минимална вредност	Максимална вредност
Пнеумонија	11,15	3,81	5	21
Уринарна инфекција	9,20	2,61	6	14
Сепса	8,36	1,91	6	11
Крв	7,10	2,28	4	9
Инфекција оп. места	8,90	4,78	2	19
Друго	14,00	5,29	10	20
<b>Укупно</b>	<b>9,94</b>	<b>3,81</b>	<b>2</b>	<b>21</b>

N – број испитаника

#### 4.2.3.6. Начин промене емпиријске антибиотске терапије

Начин промене емпиријске антибиотске терапије је приказан у табели 24. Код 70,4% случајева емпиријски индиковане антибиотске терапије иста је промењена укључивањем другог/других антибиотика, у 13,6% случајева настављено са применом емпиријски индикованог антибиотика, у 10,4% случајева извршена је ескалација антибиотске терапије, док је у 5,6% случајева урађена деескалација (Табела 24).

Табела 24. Начин промене емпиријске антибиотске терапије

Начин промене емпиријске АБ терапије	Број емпиријских АБ терапија	
	N	%
Индикован други антибиотик/антибиотици	88	70,4
Емпиријски ординираан антибиотик је био адекватан –није било промене антибиотика	17	13,6
Ескалација	13	10,4
Деескалација	7	5,6
Укупно	125	100,00

Уколико посматрамо адекватност избора емпиријске антибиотске терапије у односу на то који лекар специјалиста је индиковао наведену терапију у табели 25 је приказано да је од индикација које је поставио анестезиолог 81,42% било неадекватно, док је 18,58% било адекватно. Када су у питању индикације од стране инфектолога неадекватна терапија је била у 75% случајева, док је адекватна била у 25% случајева. Индикације од стране пулмолога биле су неадекватне у 84,61% случајева, док су биле адекватне у 15,39% случајева. У испитиваном периоду била је само једна консултација микробиолога и она је била неадекватна. (Табела 25). У погледу адекватности емпиријске терапије, није утврђена статистички значајан разлика између анестезиолога и инфектолога ( $\chi^2=0,502$ ;  $p>0,05$ ), као ни између анестезиолога и пулмолога ( $\chi^2=0,131$ ;  $p>0,05$ ) (Табела 25).

Табела 25. Адекватност избора емпиријске антибиотске терапије у односу на лекара специјалисту који је индиковао терапију

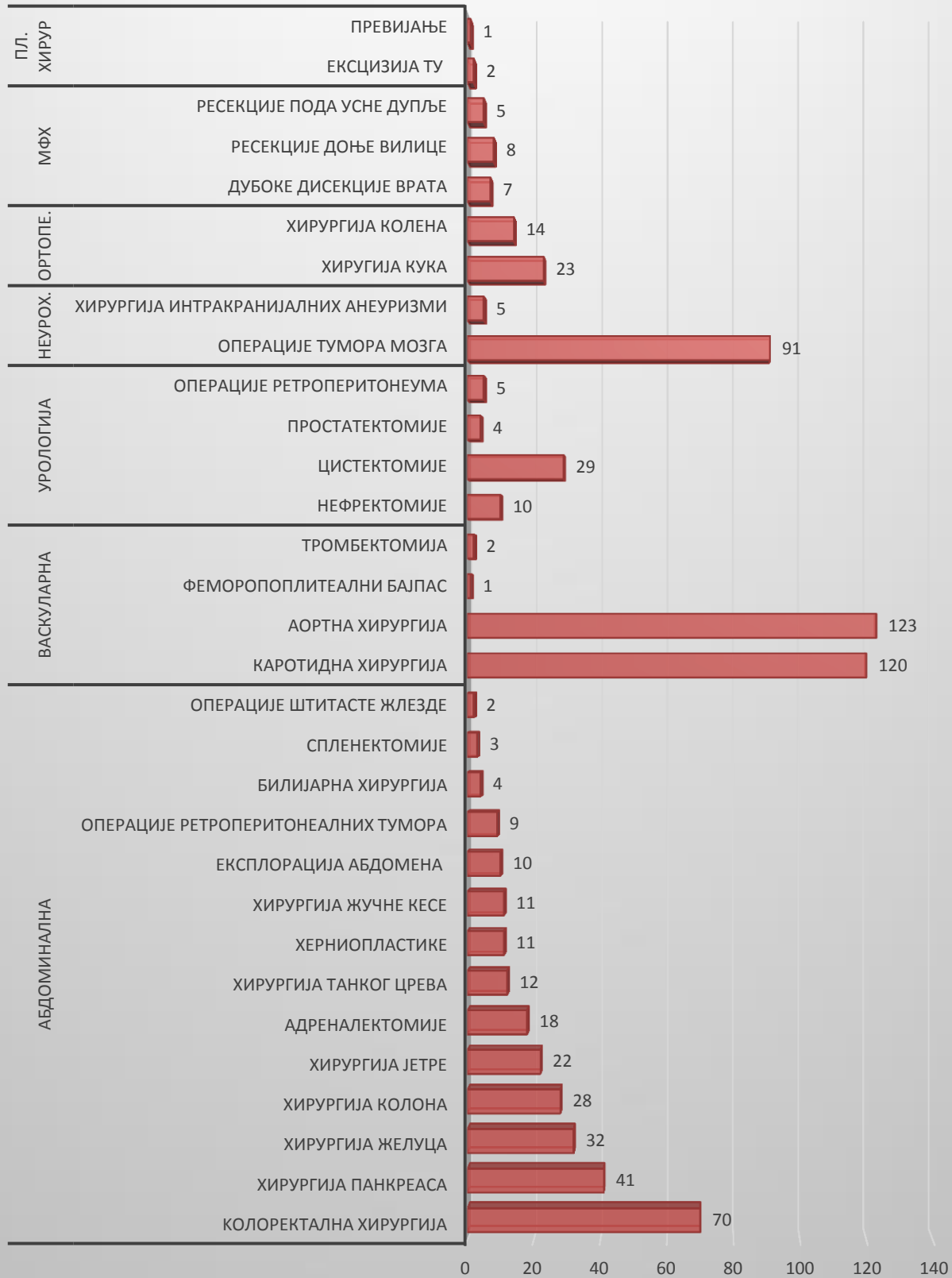
	Неадекватна примена		Адекватна пимена		Укупно		$\chi^2$ р	
	N	%	N	%	N	%		
<b>Лекар специјалиста:</b>								
Анестезиолог	57	81,42	13	18,58	70	56	$\chi^2=0,502$	$\chi^2=0,131$
Инфектолог	21	75,00	7	25,00	28	22,4	$p>0,05$	
Пулмолог	22	84,61	4	15,39	26	20,8		$p>0,05$
Микробиолог	1	100,00	0	0,00	1	0,8		
Укупно	101	80,8	24	19,2	125	100		

#### 4.2.4. Примена антибиотика за хируршку профилаксу и адекватност примене

##### 4.2.4.1 Врста оперативних захвата код испитаника.

Дистрибуција испитаника према врсти оперативног захвата приказана је на Графикону 6. Од оперативних захвата код испитаника најчешће су спровођене колоректалне операције, операције колоне и желуца, а од васкуларне хирургије реконструктивне операције абдоминалне аорте и као и каротидних артерија (Графикон 6). Детаљни подаци о врстама хирургије спроведене код испитаника приказани су у Графикону 6.

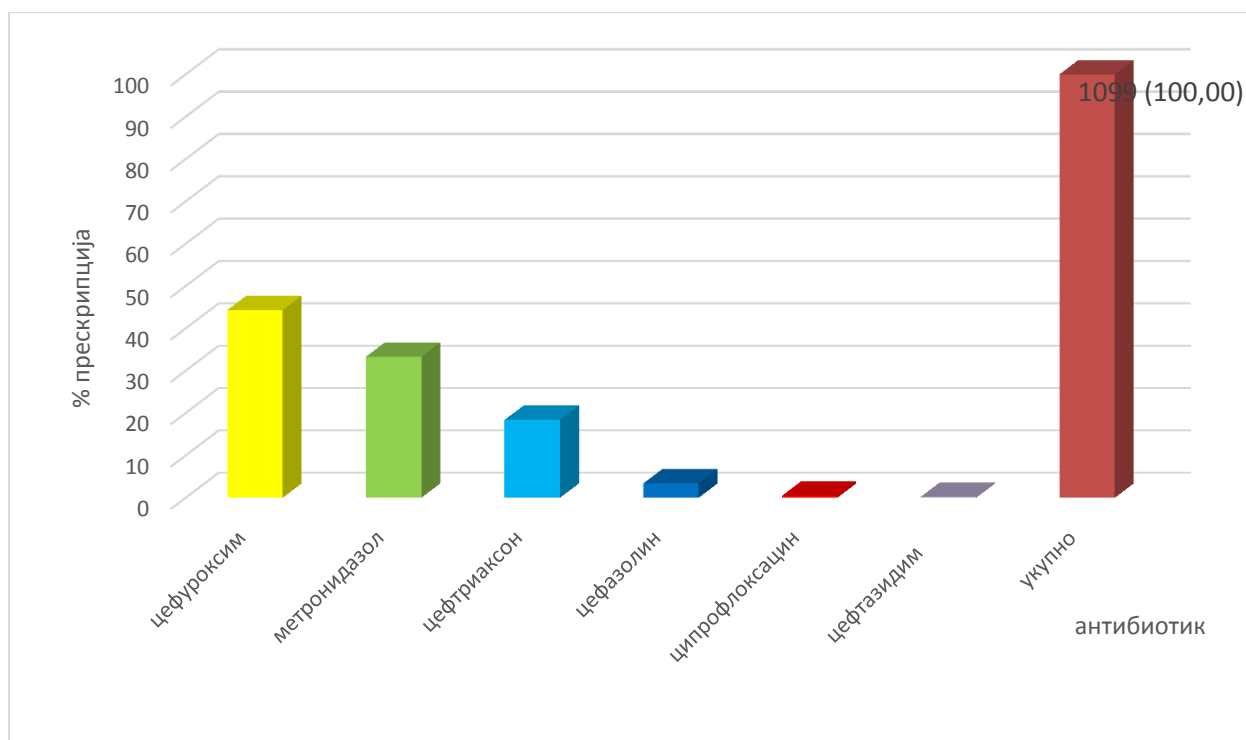
## Графикон 6. Врсте оперативних захвата код испитаника



#### 4.2.4.2. Избор антибиотика за хирушку профилаксу и дужина примене

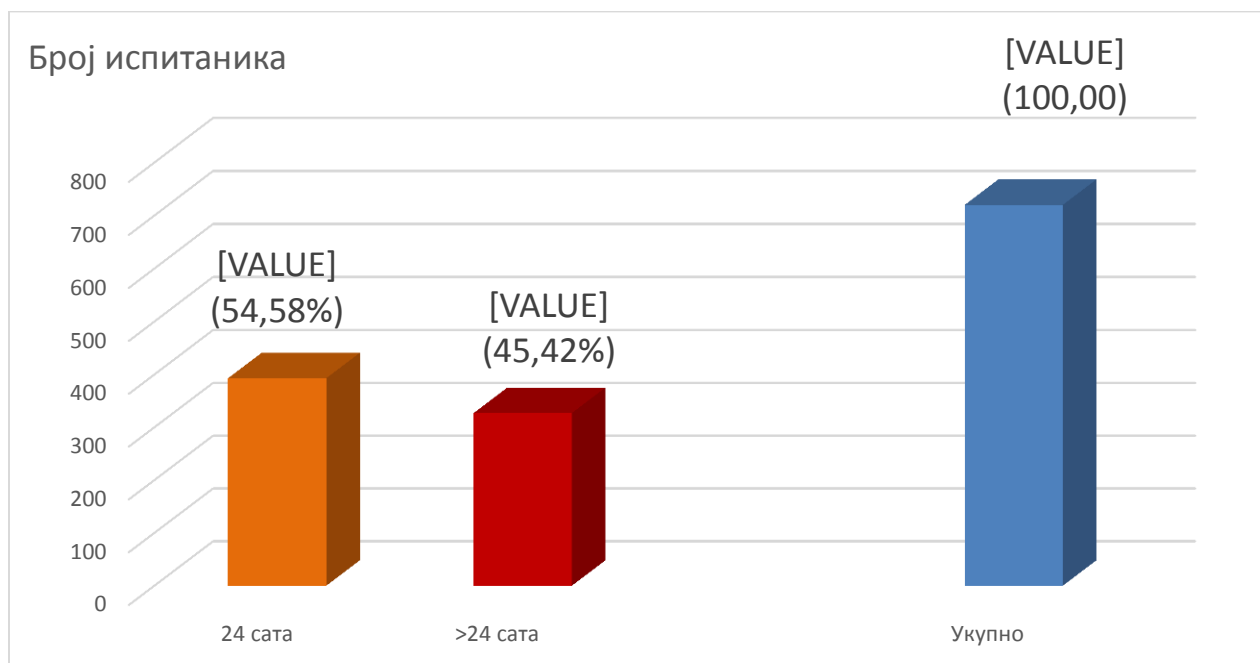
Укупан број прескрипција за хирушку профилаксу био је 1099. У укупном броју прескрипција цефуроксим је био заступљен 44,31%, метронидазол 33,30%, цефтриаксон 18,38%, цефазолин 3,37%, ципрофлоксацин 0,45% и цефтазидим 0,19% (Графикон 7).

Графикон 7. Процентуална заступљеност антибиотика у укупном броју прескрипција антибиотика за хирушку профилаксу



У укупном броју испитаника који су примали антибиотик за хируршку профилаксу (N=720) (Графикон 8) без обзира на дужину хоспитализације у ЛИТ, 54,58% испитаника је примало антибиотик за хируршку профилаксу до 24 сата постоперативно, док је 45,42% испитаника примало антибиотик дуже од 24сата (Графикон 8).

Графикон 8. Дистрибуција испитаника са применом антибиотика у циљу хируршке профилаксе на основу дужине примене



Просечна дужина трајања хируршке профилаксе код испитаника који су у ЛИТ боравили дуже од 24 сата (327) била је  $3,92 \pm 2,12$  дана (Табела 26). Детаљни подаци о дужини трајања примене антибиотика у хируршкој профилакци код болесника који су били хоспитализовани у ЛИТ дуже од 24 сата приказан је у табели 26.

Табела 26. Просечна дужина трајања примене антибиотика за хируршку профилаксу према врсти хирургије код болесника који су у ЈИТ били хоспитализовани дуже од 24 сата (минимум два дана)

Врста хирургије	Просечна вредност (дани)	Стандардна девијација	Минимална вредност	Максимална вредност
Абдоминална	4,06	2,332	2	13
Максилофацијална	3,67	1,366	2	6
Неурохирургија	3,67	1,623	2	7
Ортопедија	2,00	0,707	2	3
Урологија	3,13	1,31	2	6
Васкуларна х.	3,99	2,015	2	13
<b>Укупно</b>	<b>3,92</b>	<b>2,123</b>	<b>2</b>	<b>13</b>

#### 4.2.4.3. Адекватност примене антибиотика за хируршку профилаксу

У односу на индикацију хируршка профилакса, утврђено је да је избор антибиотика био адекватан у 44,4% случајева, док је у 55,6% случајева био неадекватан (Табела 27), према *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. Цефтриаксон је неадекватно био индикован у 73,76% прескрипција, метронидазол у 63,66%, цефуроксим у 46,82% прескрипција (Табела 27). Детаљни подаци о адекватности избора антибиотика за хируршку профилаксу приказани су у табели 28.

Табела 27. Адекватност избора антибиотика за хируршку профилаксу

Антибиотик	Број прескрипција АБ	Адекватан избор АБ	%*	Неадекватан избор АБ	%**
цефтазидим	1	0	0,00	1	100,00
цефтриаксон	202	53	26,24	149	73,76
метронидазол	366	133	36,34	233	63,66
цефуроксим	487	259	53,18	228	46,82
цефазолин	37	37	100,00	0	0,00
ципрофлоксацин	6	6	100,00	0	0,00
<b>Укупно</b>	<b>1099</b>	<b>488</b>	<b>44,4</b>	<b>611</b>	<b>55,6</b>

\*%-процентуална заступљеност адекватног избора антибиотика за хируршку профилаксу у укупном броју адекватно прописаних антибиотика за ову индикацију; \*\*%-процентуална заступљеност неадекватног избора антибиотика за хируршку профилаксу у укупном броју неадекватно прописаних антибиотика за ову индикацију

Од укупног броја прескрипција антибиотика за хируршку профилаксу (1099) (Табела 28), код 55,59% прескрипција избор антибиотика није био адекватан у односу према препорукама фармакотерапијског протокола *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Код 33,58% прескрипција није била адекватна дужина примене, док код 38,94% прескрипција није био адекватан режим дозирања. Ни у једном случају није било неадекватно прописане величине појединачне дозе. (Табела 28).



Табела 28. Разлози за неадекватну примену антибиотика у хируршкој профилакси код испитаника

Врста хирургије	АХ	ВХ	НХ	ОРТ	У	МФХ	ПХ	УКУПНО	
	N <sup>1</sup>	N	N	N	N	N	N	N	%
Број испитаника	273	243	96	37	48	20	3	720	
<b>Укупан број прописаних АБ</b>	489	371	96	37	83	20	3	1099	100,00
<b>Неадекватан избор АБ</b> (број прескрипција АБ)	332	143	96	0	20	17	3	611	55,59
<b>Неадекватан режим дозирања</b> (број прескрипција АБ)	123	201	96	0	8	0	0	428	38,94
<b>Неадекватна дужина примене АБ</b> (број прескрипција)	136	40	96	5	6	10	1	369	33,58
<b>Неадекватна величина појединачне дозе</b> (број прескрипција АБ)	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00

АХ – абдоминална хирургија; ВХ-васкуларна хирургија; НХ-неурохирургија; ОРТ – ортопедија; У-урологија; МФХ-максилофацијална хирургија; ПХ-пластична хирургија, <sup>1</sup>број испитаника

Од укупно 720 испитаника код којих су антибиотици примењивани за хируршку профилаксу (Табела 29), а у односу на све посматране параметре (избор антибиотика, дужина примене, режим дозирања и величина појединачне дозе) 29,31% испитаника је примило адекватну антимикуробну хируршку профилаксу, док је 70,69% испитаника примило неадекватну антимикуробну хируршку профилаксу (Табела 29).

Табела 29. Испитаници са адекватном и неадекватном антимикуробном хируршком профилаксом

Врста хирургије	Број испитаника	Адекватна примена АБ		Неадекватна примена АБ	
		N	%	N	%
	НХ	96	0	0	96
ПХ	3	0	0	3	100,00
МФХ	20	3	15	17	85,00
ВАСК	243	54	21,95	189	78,05
АБД	273	83	30,4	190	69,60
УРОЛ	48	39	81,25	9	18,75
ОРТ	37	32	97,29	5	2,71
<b>Укупно</b>	<b>720</b>	<b>211</b>	<b>29,31</b>	<b>509</b>	<b>70,69</b>

N-број испитаника

#### 4.2.5. Примена антибиотика за лечење ванболничких инфекција и адекватност примене

У погледу избора антибиотске терапије за лечење ванболничких инфекција избор антибиотика је био адекватан у 79,63% прескрипција, док је у 20,37% прескрипција био неадекватан. (Табела 30). Детаљнији подаци о адекватности избора антибиотика за лечење ванболничких инфекција приказани су такође у табели 30.

Табела 30. Адекватност избора појединих антибиотика за лечење ванболничких инфекција

Антибиотик	Укупно	Адекватан избор	%*	Неадекватан избор	%**
метронидазол	42	35	83,33	7	16,67
цефтриаксон	23	21	91,30	2	8,70
ципрофлоксацин	11	7	63,64	4	36,36
амикацин	7	6	85,70	1	14,30
меропенем	5	4	80,00	1	20,00
цефтазидим	4	4	100,00	0	0,00
левофлоксацин	4	2	50,00	2	50,00
цефуросим	4	3	75,00	1	25,00
клиндамицин	3	3	100,00	0	0,00
имипенем	2	2	100,00	0	0,00
ванкомицин	2	1	50,00	1	50,00
пиперацилин/тазобактам	1	1	100,00	0	0,00
<b>Укупно</b>	<b>108</b>	<b>86</b>	<b>79,63</b>	<b>22</b>	<b>20,37</b>

*%\*-процентуална заступљеност адекватног избора антибиотика у укупном броју прописаних антибиотика за лечење ванболничких инфекција; %\*\*%-процентуална заступљеност неадекватног избора антибиотика у укупном броју прописаних антибиотика за лечење ванболничких инфекција*

#### 4.2.6. Примена антибиотика за друго и адекватност примене

За индикацију коју смо назвали „друго“, а која се односила на примену антибиотика у циљу антимикробне профилаксе у интервентној радиологији и примену антибиотика у случајевима где није било индикације за примену антибиотика, избор антибиотика није био адекватан код 11 испитаника, док је код осталих 27 испитаника антибиотик непотребно прописан (Табела 31). Процентуална заступљеност неадекватних прескрипција антибиотика за ову индикацију била је 100%. (Табела 31).

Табела 31. Примена појединих антибиотика за антимикробну профилаксу у интервентној радиологији и примена антибиотика без индикације

Антибиотик	Укупно			Неадекватно прописани	
	N	N	%*	N	%**
Ципрофлоксацин	4	0	0	4	100
Цефуросим	35	0	0	35	100
Цефтриаксон	1	0	0	1	100
Хлорамфеникол	1	0	0	1	100
Трим/сулф.	1	0	0	1	100
Метронидазол	3	0	0	3	100
Амикацин	1	0	0	1	100
<b>Укупно</b>	<b>46</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>46</b>	<b>100</b>

*%\*-процентуална заступљеност адекватног избора антибиотика у укупном броју прописаних антибиотика; %\*\*%-процентуална заступљеност неадекватног избора антибиотика у укупном броју прописаних антибиотика*

### 4.3. ПОТРОШЊА АНТИБИОТИКА У ЈИТ

#### 4.3.1. Укупна потрошња антибиотика у ЈИТ

Укупна потрошња антибиотика у ЈИТ, у посматраном периоду, износила је 184,58 ДДД/100 БД (болесничких дана) (Табела 32). Што се тиче потрошње појединих препарата, највећа је била потрошња цефуросима 23,4 ДДД/100 БД, затим метронидазола 22,59 ДДД/100 БД, цефтриаксона 11,28 ДДД/100 БД и ципрофлоксацина 15,57 ДДД/100 БД (Табела 32). Потрошња осталих антибиотика приказана је у табели 32.

#### 4.3.2. Укупна потрошња антибиотика према индикацијама

Посматрајући потрошњу антибиотика према индикацијама и њену процентуалну заступљеност у односу на укупну потрошњу, потрошња антибиотика за индикацију хируршка профилакса износила је 92,6 ДДД/100 БД, односно 50,17 % укупне потрошње (Табела 33). За лечење болничких инфекција потрошено је 65,37 ДДД/100 БД или 35,41%, за лечење ванболничких инфекција потрошено 18,16 ДДД/100 БД, односно 9,54%, док је за индикацију друго употребљено 8,45 ДДД/100 БД или 4,58% од укупне потрошње антибиотика (Табела 33).

Табела 32. Укупна потрошња антибиотика у ЈИТ у испитиваном периоду изражена у ДДД/100 БД и процентуална заступљеност потрошње појединих антибиотика у укупној потрошњи

АТC kod	INN	Укупно	%
<b>J01AA12</b>	тигециклин	<b>0,59</b>	0,31
<b>J01BA01</b>	хлорамфеникол	<b>0,16</b>	0,09
<b>J01CR01</b>	ампицилин/сулбактам	<b>1,43</b>	0,77
<b>J01CR05</b>	пиперацилин/тазобактам	<b>3,97</b>	2,15
<b>J01DB04</b>	цефазолин	<b>0,77</b>	0,42
<b>J01DC02</b>	цефуроксим	<b>43,2</b>	<b>23,40</b>
<b>J01DD02</b>	цефтазидим	<b>6,83</b>	3,70
<b>J01DD04</b>	цефтриаксон	<b>20,82</b>	<b>11,28</b>
<b>J01DE01</b>	цефепим	<b>4,2</b>	2,27
<b>J01DH02</b>	меропенем	<b>9,91</b>	5,37
<b>J01DH51</b>	имипенем	<b>3,57</b>	1,93
<b>J01EE01</b>	триметоприм/сулфаметоксазол	<b>0,66</b>	0,36
<b>J01FA01</b>	еритромицин	<b>0,02</b>	0,11
<b>J01FF01</b>	клиндамицин	<b>1,75</b>	0,95
<b>J01GB03</b>	гентамицин	<b>1,08</b>	0,59
<b>J01GB06</b>	амикацин	<b>3,51</b>	1,90
<b>J01MA02</b>	ципрофлоксацин	<b>15,57</b>	<b>8,43</b>
<b>J01MA12</b>	левофлоксацин	<b>8,43</b>	4,57
<b>J01XA01</b>	ванкомицин	<b>7,55</b>	4,09
<b>J01XA02</b>	теикопланин	<b>0,78</b>	0,42
<b>J01XB01</b>	колистин	<b>7,26</b>	3,93
<b>J01XD01</b>	метронидазол	<b>41,69</b>	<b>22,59</b>
<b>J01XX08</b>	линезолид	<b>0,84</b>	0,44
<b>УКУПНО</b>		<b>184,58</b>	<b>100,00</b>

INN-Internationa Nonproprietary Names (интернационално незаштићено име); АТC kod-анатомско-терапијско-хемијска класификација лекова; %-процентуална заступљеност антибиотика у укупној потрошњи

Табела 33. Укупна потрошња антибиотика према индикацијама изражена у ДДД/100 БД и процентуална заступљеност потрошње за одређену индикацију у укупној потрошњи

АТС код	INN	ХП	БИ	ВБИ	Друго	Укупно
<b>J01AA12</b>	тигециклин	/	0,59	/	/	<b>0,59</b>
<b>J01BA01</b>	хлорамфеникол	/	/	/	0,16	<b>0,16</b>
<b>J01CR01</b>	ампицилин/сулбактам	/	1,43	/	/	<b>1,43</b>
<b>J01CR05</b>	пиперацилин/тазобактам	/	3,72	0,25	/	<b>3,97</b>
<b>J01DB04</b>	цефазолин	0,77	/	/	/	<b>0,77</b>
<b>J01DC02</b>	цефуроксим	<b>39,53</b>	/	0,4	<b>3,26</b>	<b>43,2</b>
<b>J01DD02</b>	цефтазидим	0,53	4,86	1,08	0,36	<b>6,83</b>
<b>J01DD04</b>	цефтриаксон	<b>17,48</b>	0,52	<b>2,76</b>	0,06	<b>20,82</b>
<b>J01DE01</b>	цефепим	/	4,2	/	/	<b>4,2</b>
<b>J01DH02</b>	меропенем	/	<b>8,14</b>	<b>1,77</b>	/	<b>9,91</b>
<b>J01DH51</b>	имипенем	/	2,97	0,61	/	<b>3,57</b>
<b>J01EE01</b>	триметоприм/сулфаметоксазол	/	0,06	/	0,61	<b>0,66</b>
<b>J01FA01</b>	еритромицин	/	0,02	/	/	<b>0,02</b>
<b>J01FF01</b>	клиндамицин	/	0,7	0,99	0,06	<b>1,75</b>
<b>J01GB03</b>	гентамицин	0,17	0,85	0,06	/	<b>1,08</b>
<b>J01GB06</b>	амикацин	0,03	2,9	0,58	/	<b>3,51</b>
<b>J01MA02</b>	ципрофлоксацин	0,75	<b>9,58</b>	<b>1,3</b>	<b>3,94</b>	<b>15,57</b>
<b>J01MA12</b>	левофлоксацин	0,17	<b>7,36</b>	0,89	/	<b>8,43</b>
<b>J01XA01</b>	ванкомицин	/	5,3	<b>2,25</b>	/	<b>7,55</b>
<b>J01XA02</b>	теикопланин	/	0,78	/	/	<b>0,78</b>
<b>J01XB01</b>	колистин	/	<b>7,26</b>	/	/	<b>7,26</b>
<b>J01XD01</b>	метронидазол	<b>33,17</b>	3,29	5,23	/	<b>41,69</b>
<b>J01XX08</b>	линезолид	/	0,84	/	/	<b>0,84</b>
<b>УКУПНО</b>		92,6	65,37	18,16	8,45	<b>184,58</b>
<b>%</b>		<b>50,17</b>	<b>35,41</b>	<b>9,84</b>	<b>4,58</b>	<b>100</b>

INN-International Nonproprietary Names (интернационално незаштићено име лека); АТС код-анатомско-терапијско-хемијска класификација лекова; %-процентуална заступљеност потрошње антибиотика за одређену индикацију у укупној потрошњи; ХП- хируршка профилакса, БИ-болничка инфекција, ВБИ- ванболничка инфекција, Друго- интервентна радиологија и примена без индикације;/ није било потрошње

## 4.4. АНТИМИКРОБНА РЕЗИСТЕНЦИЈА

### 4.4.1. Дистрибуција бактеријских изолата

Када посматрамо дистрибуцију Грам позитивних и Грам негативних изолата у укупном броју узорака Грам негативни изолати су били заступљени у 83,6% узорака, а Грам позитивни у 17,2% узорака (Табела 34). У укупном броју изолата из респираторног тракта 98,3% су били Грам негативни изолати, док су Грам позитивни чинили 1,7%. Што се тиче изолата из уринарног тракта Грам негативни су били заступљени у 75% изолата, док су Грам позитивни били заступљени у 25% изолата. У изолатима из крви Грам негативних бактерија је било 50,6%, док је Грам позитивних било 49,4%. Изолате добијене из оперативног места у 71,4% случајева чиниле у Грам негативне бактерије, а у 28,6% Грам позитивни изолати. Изолате из других места узорковања у 82,8% случајева чинили су Такође Грам негативне бактерије, а у 17,2% Грам позитивне (Табела 34).

Табела 34. Дистрибуција Грам + и Грам - изолата према месту узорковања и укупном броју изолата

Место узорковања		Грам +	Грам -	Укупно
Респираторни тракт <sup>1</sup>	N	4	233	237
	%	1,7	98,3	100
Урин	N	13	39	52
	%	25	75	100
Крв	N	43	44	87
	%	49,4	50,6	100
Брис оперативног места	N	2	5	7
	%	28,6	71,4	100
Друго <sup>2</sup>	N	16	77	93
	%	17,2	82,8	100
<b>Укупно</b>	<b>n</b>	<b>78</b>	<b>398</b>	<b>476</b>
	<b>%</b>	<b>16,4</b>	<b>83,6</b>	<b>100</b>

*N-број изолата;<sup>1</sup>секрет трахеје и бронхоалвеоларни лават;<sup>2</sup>Брис грла и носа, спутум, брис оперативне ране, ликвор, врх централног венског катетера, садржај абдоминалног дрена*

Посматрајући дистрибуцију изолата (бактеријских узрочника инфекција) према месту узорковања и процентуалну заступљеност у укупном броју изолата *Acinetobacter spp.* је био заступљен у 32,4% изолата, затим *Klebsiella pneumoniae* 20,8% изолата, *Pseudomonas aeruginosa* 11,12% изолата, а *CN-staphylococcus* 8,2% изолата (Табела 35) Остали резултати који се односе на дистрибуцију узрочника болничких инфекција код испитаника приказани су у табели...Број изолата из узорака респираторног тракта у укупном броју изолата био је заступљен 50,11%, из урина 10,99%, затим из крви 18,39%, из оперативног места 2,33%, а из других места (брис грла и носа, спутум, брис оперативне ране, ликвор, врх централног венског катетера, садржај абдоминалног дрена) 18,18%. (Табела 35).

Табела 35. Дистрибуција изолата према месту узорковања

	РТ		УТ		Крв		ОМ		<sup>4</sup> Друго		Укупно	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Acinetobacter spp.</b>	99	41,8	10	19,2	21	24,1	0	0	24	27,9	154	32,4
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	49	20,7	16	30,8	12	13,8	0	0	22	25,6	99	20,8
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	33	13,9	10	19,2	1	1,2	2	18,2	7	8,1	53	11,1
<b><sup>1</sup>CN-staphylococcus</b>	0	0,0	0	0	34	39,1	0	0	5	5,8	39	8,2
<b>Enterobacter spp.</b>	19	8,0	0	0	5	5,7	0	0	6	6,9	30	6,3
<b>Enterococcus spp.</b>	1	0,4	13	25	1	1,2	6	54,5	3	3,5	24	5,0
<b><sup>2</sup>Остале Грам -</b>	33	13,9	3	5,8	5	5,7	3	27,3	15	17,4	59	13,0
<b><sup>3</sup>Остале Грам +</b>	3	1,3	0	0	8	9,2	0	0	4	4,8	15	3,2
<b>Укупно</b>	237	100	52	100	87	100	11	100	86	100	473	100,0

<sup>1</sup> коагулаза негативне стафилокок; <sup>2</sup>*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia spp.*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Providencia spp.*, *Ochrobactrum anthropi*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Chryseobacterium indologenes*; <sup>3</sup>*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*; <sup>4</sup>Брис грла и носа, спутум, брис оперативне ране, ликвор, врх централног венског катетера, садржај абдоминалног дрена; РТ-респираторни тракт; УТ-уринарни тракт; ОМ-оперативно место



У укупном броју изолата бактеријских врста из породице *Enterobacteriaceae* (37,0% од укупног броја изолата 175/473) (Табела 36) у 56,57% изолата била је изолована *Klebsiella pneumoniae*, у 17,14% *Enterobacter spp.*, у 9,71% *Escherichia coli*, у 5,71% *Proteus mirabilis*, у подједнаком проценту, 3,43%, су били заступљени *Serratia spp.* и *Providencia spp.*, док су остале бактеријске врсте појединачно биле заступљене испод 3,00% (Табела 36). Процентуалну заступљеност изолата бактерија из породице *Enterobacteriaceae* одређеног места изолације у укупном броју изолата била је: из респираторног система изоловано је 50,86% ових бактерија, из уринарног тракта 10,86%, из крви 11,43%, из оперативног места 1,71% док је са других места узорковања (брис грла и носа, врх централног венског катетера, брис оперативне ране, ликвор) било 25,14% ових узорака (Табела 36). Детаљни подаци о заступљености бактеријских врста из породице *Enterobacteriaceae* приказани су у табели 36.

Табела 36. Дистрибуција бактерија из породице *Enterobacteriaceae* према месту узорковања и процентуална заступљеност у укупном броју

Изолати из породице <i>Enterobacteriaceae</i>	РС <sup>1</sup>		Урин		Крв		БОМ		Друго <sup>2</sup>		Укупно	
	N	%*	N	%*	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	49	55,06	16	84,21	12	60	0	0	22	50	99	<b>56,57</b>
<i>Enterobacter spp.</i>	19	21,35	0	0	5	25	0	0	6	13,64	30	<b>17,14</b>
<i>Escherichia coli</i>	4	4,49	0	0	1	5	2	66,66	10	22,73	17	<b>9,71</b>
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3,37	2	10,53	1	5	1	33,34	3	6,82	10	<b>5,71</b>
<i>Serratia spp</i>	5	5,62	0	0	1	5	0	0	0	0	6	<b>3,43</b>
<i>Providencia spp.</i>	6	6,74	0	0	0	0	0	0	0	0	6	<b>3,43</b>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	2,25	0	0	0	0	0	0	2	4,54	4	<b>2,29</b>
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1,12	1	5,26	0	0	0	0	1	2,27	3	<b>1,72</b>
Укупно	89	100	19	100	20	100	3	100	44	100	175	<b>100</b>
Процентуална заступљеност	<b>50,86</b>		<b>10,8</b>		<b>11,43</b>		<b>1,71</b>		<b>25,14</b>		<b>100</b>	

<sup>1</sup>секрет трахеје и бронхоалвеоларни лават; <sup>2</sup> брис грла и носа, врх централног венског катетера, брис оперативне ране, ликвор; N- број изолат; %\*- процентуална заступљеност бактерија у укупном броју изолата са одређеног места узорковања; %\*\* -процентуална заступљеност изолата са одређеног места узорковања у укупном броју изолата

#### 4.4.2. Антимикробна осетљивост најчешћих бактеријских изолата

##### 4.4.2.1. Антимикробна осетљивост *Acinetobacter spp.*

Антимикробна осетљивост *Acinetobacter spp.* у испитиваном периоду (Табела 37), коју можемо исказати кроз процентуалну заступљеност резистентних сојева у укупном броју изолата ове врсте бактерија, износила је: на групу аминогликозида 78,2%, на групу карбапенема 98,0%, на групу флуорохинолона 95,2%, на пиперацилин/тазобактам 97,4%, на групу цефалоспорина проширеног спектра (цефтриаксон, цефтазидим и цефепим) 98,5%, на ампицилин/сулбактам 67,7%, док резистенције на колистин није било (Табела 37). Детаљнији подаци о антимикробној осетљивости приказани су такође у табели 37.

##### 4.4.2.2. Антимикробна осетљивост *Klebsiellae pneumoniae*

Антимикробна осетљивост *Klebsiellae pneumoniae* (Табела 38), у испитиваном периоду, коју можемо исказати кроз процентуалну заступљеност резистентних сојева у укупном броју изолата ове врсте бактерија, износила је: на групу аминогликозида 59,5%, на групу карбапенема 18,7%, на групу флуорохинолона 81,9%, на пиперацилин/тазобактам 50,0%, на групу цефалоспорина проширеног спектра (цефтриаксон, цефтазидим и цефепим) 88,4%, на цефалоспорине 1. и 2. генерације, као и пеницилине са бета лактамаза инхибиторима преко 90%, док резистенције на колистин није било (Табела 38). Детаљнији подаци о антимикробној осетљивости приказани су такође у табели 38.

##### 4.4.2.3. Антимикробна осетљивост *Pseudomonas aeruginosae*

Антимикробна осетљивост *Pseudomonas aeruginosae* испитиваном периоду (Табела 39), коју можемо исказати кроз процентуалну заступљеност резистентних сојева у укупном броју изолата ове врсте бактерија, износила је: на групу аминогликозида 65,8%, на групу антипсеудомонасних карбапенема 56,3%, на групу антипсеудомонасних флуорохинолона 80,9%, на пиперацилин/тазобактам 97,4%, на групу антипсеудомонасних цефалоспорина 43,6%, и антипсеудомонасне пеницилине са бета лактамаза инхибиторима преко 97,4%, док резистенције на колистин није било (Табела 39). Детаљнији подаци о антимикробној осетљивости приказани су такође у табели 39.

#### 4.4.2.4. Антимикробна осетљивост бактерија из породице *Enterobacteriaceae*

Антимикробна осетљивост бактерија из породице *Enterobacteriaceae* испитиваном периоду (Табела 40), коју можемо исказати кроз процентуалну заступљеност резистентних сојева у укупном броју изолата бактерија из ове породице, износила је: на групу аминогликозида 65,8%, на групу антипсеудомонасних карбапенема 56,3%, на групу антипсеудомонасних флуорохинолона 80,9%, на пиперацилин/тазобактам 97,4%, на групу антипсеудомонасних цефалоспорина 43,6%, и антипсеудомонасне пеницилине са бета лактамаза инхибиторима преко 97,4%, док резистенције на колистин није било (Табела 40). Детаљнији подаци о антимикробној осетљивости приказани су такође у табели 40.

#### 4.4.2.5. Антимикробна осетљивост Грам позитивних изолата

Грам позитивне бактерије у изолатима испитаника, у посматраном периоду (Табела 41), чиниле су: *CN-staphylococcus*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*. Антимикробна осетљивост Грам позитивних бактерија, коју можемо исказати кроз процентуалну заступљеност резистентних сојева у укупном броју изолата ових бактерија, износила је: на групу пеницилина 72,41%, на групу аминогликозида, где је осетљивост испитивана само на гентамицин, 72,31%, затим на групу флуорохинолона 80,88%, на групу гликопептида 6,31%, на групу карбапенема 33,33%, на групу глицилциклина чији је представник тигециклин 6,67% (Табела 41). Детаљнији подаци о антимикробној осетљивости Грам позитивних бактерија приказани су такође у табели 41.

Табела 37. Антимикробна осетљивост *Acinetobacter spp.* на антибиотике у испитиваном периоду

Антибиотик	Резистентно		Сензитивно		Укупно
	N*	%	N*	%	
амикацин	143	<b>94,7</b>	8	5,3	<b>151</b>
гентамицин	133	<b>88,7</b>	17	11,3	<b>150</b>
тобрамицин	64	47,8	70	52,2	<b>134</b>
меропенем	149	<b>98,0</b>	3	2,0	<b>152</b>
имипенем	149	<b>98,0</b>	3	2,0	<b>152</b>
ципрофлоксацин	147	<b>97,4</b>	4	2,6	<b>151</b>
левофлоксацин	130	<b>92,9</b>	10	7,1	<b>140</b>
пиперацилин/ тазобактам	150	<b>97,4</b>	4	2,6	<b>154</b>
цефтриаксон	98	<b>100,0</b>	0	0,0	<b>98</b>
цефтазидим	141	<b>99,3</b>	1	0,7	<b>142</b>
цефепим	149	<b>96,8</b>	5	3,2	<b>154</b>
ампицилин/сулбактам	90	67,7	43	32,3	<b>133</b>
колистин	0	0	64	98,3	<b>64</b>

\* број сензитивних/резистентних изолата; \*\*укупан број испитаних изолата

Табела 38. Антимикробна осетљивост *Klebsiellae pneumoniae* на антибиотике у испитиваном периоду

Антибиотик	Резистентно		Сензитивно		Укупно
	N*	%	N*	%	
амикацин	26	29,2	63	70,8	89
гентамицин	71	<b>74,0</b>	25	26,0	96
тобрамицин	38	<b>90,5</b>	4	9,5	42
меропенем	12	12,1	87	87,9	99
имипенем	12	12,1	87	87,9	99
ертапенем	23	42,6	31	57,4	54
ципрофлоксацин	80	<b>87,9</b>	11	12,1	91
левофлоксацин	51	<b>73,9</b>	18	26,1	69
пиперацилин/ тазобактам	38	50,0	38	50,0	56
цефтриаксон	87	<b>91,6</b>	8	8,4	95
цефтазидим	37	<b>86,0</b>	6	14,0	43
цефепим	66	<b>85,7</b>	11	14,3	77
цефазолин	66	<b>97,1</b>	2	2,9	68
цефуроксим	73	<b>90,1</b>	8	9,9	81
ампицилин/сулбактам	48	<b>92,3</b>	4	7,7	52
амоксицилин/клав.кис.	78	<b>90,7</b>	8	9,3	86
колистин	0	0,0	18	100,0	18
триметоприм/ сулфаметоксазол	88	89,8	10	10,2	98
фусидинска киселина	3	100,0	0	0,0	3
хлорамфеникол	1	100,0	0	0,0	1

\* број сензитивних/резистентних изолата \*\* укупан број испитаних изолата

Табела 39. Антимикробна осетљивост *Pseudomonas aeruginosae* на антибиотике у испитиваном периоду

Антибиотик	Резистентно		Сензитивно		Укупно
	N	%	N	%	N
амикацин	25	56,8	19	43,2	<b>44</b>
гентамицин	34	<b>70,8</b>	14	29,2	<b>48</b>
тобрамицин	14	<b>73,7</b>	5	26,3	<b>19</b>
меропенем	29	58,0	21	42,0	<b>50</b>
имипенем	25	54,3	21	45,7	<b>46</b>
цефтазидим	20	43,5	26	56,5	<b>46</b>
цефепим	21	43,8	27	56,3	<b>48</b>
пиперацилин/ тазобактам	40	<b>80,0</b>	10	20,0	<b>50</b>
пиперацилин/ тазобактам	32	<b>82,1</b>	7	17,9	<b>39</b>
пиперацилин/ тазобактам	14	30,4	32	69,6	<b>46</b>
колистин	0	0	20	100	<b>20</b>

\* број сензитивних/резистентних изолата; \*\* укупан број испитаних изолата

Табела 40. Антимикробна осетљивост изолата из породице *Enterobacteriaceae* на антибиотике у испитиваном периоду

Антибиотик	Резистентно		Сензитивно		Укупно
	N*	%	N*	%	
амикацин	33	21,9	118	78,1	<b>151</b>
гентамицин	101	<b>63,1</b>	59	36,9	<b>170</b>
тобрамицин	59	<b>84,3</b>	11	15,7	<b>70</b>
меропенем	18	11,8	134	88,2	<b>152</b>
имипенем	18	11,8	134	88,2	<b>152</b>
ертапенем	32	32,3	67	67,7	<b>99</b>
ципрофлоксацин	104	<b>72,7</b>	39	27,3	<b>143</b>
левофлоксацин	62	<b>60,8</b>	40	39,2	<b>102</b>
пиперацилин/ тазобактам	46	35,7	83	64,3	<b>129</b>
цефтриаксон	129	<b>80,6</b>	31	19,4	<b>160</b>
цефтазидим	52	<b>76,5</b>	16	23,5	<b>68</b>
цефепим	90	<b>66,7</b>	45	33,3	<b>135</b>
цефазолин	104	<b>98,1</b>	2	1,9	<b>106</b>
цефуроксим	114	<b>82,6</b>	24	17,4	<b>138</b>
ампицилин/ сулбактам	68	<b>89,5</b>	8	10,5	<b>76</b>
амоксицилин/ клавуланска кис.	121	<b>86,4</b>	19	13,6	<b>140</b>
колистин	1	4,8	20	95,2	
триметоприм/ сулфаметоксазол	125	77,2	37	22,8	
фусидинска киселина	3	100,0	0	0,0	
хлорамфеникол	1	100,0	0	0,0	

\*број сензитивних/резистентних изолата; \*\*укупан број испитаних изолата



Табела 41. Антимикробна осетљивост Грам позитивних изолата на антибиотике у испитиваном периоду

Антибиотик	Резистентно		Сензитивно		Укупно
	N	%	N	%	
метицилин	34	<b>73,91</b>	12	26,09	<b>46</b>
ампицилин	7	<b>63,64</b>	4	36,36	<b>11</b>
гентамицин	47	<b>72,31</b>	18	27,69	<b>55</b>
ципрофлоксацин	43	<b>78,18</b>	12	21,82	<b>55</b>
левофлоксацин	12	<b>92,31</b>	1	7,69	<b>13</b>
ванкомицин	3	7,69	36	92,31	<b>39</b>
теикопланин	3	5,36	53	94,64	<b>56</b>
тигециклин	1	6,67	14	93,3	<b>15</b>
меропенем	0	0	1	100	<b>1</b>
имипенем	1	0	1	100	<b>1</b>
триметоприм/ сулфаметоксазол	28	<b>60,87</b>	18	39,13	<b>46</b>
фусидинска киселина	3	6,82	41	93,18	<b>44</b>
линезолид	0	0	57	100	<b>57</b>
еритромицин	45	<b>80,36</b>	11	19,64	<b>56</b>
клиндамицин	24	60	16	40	<b>40</b>
хлорамфеникол	2	25	6	75	<b>8</b>
тетрациклин	41	<b>60,29</b>	27	39,71	<b>68</b>

\*број сензитивних/резистентних изолата; \*\*укупан број испитаних изолата

#### 4.4.2.6. Заступљеност мултирезистентних изолата

У укупном броју најчешћих Грам + и Грам – изолата мултирезистентне бактерије су биле заступљене у 85,35% изолата (Табела 42). Детаљни подаци о процентуалној заступљености појединих мултирезистентних сојева изолованих бактерија приказана је у табели 42.

Табела 42. Процентуална заступљеност мултирезистентних изолата

Бактеријска врста	Број изолата	Број мултирезистентних изолата	%
<i>Acinetobacter spp.</i>	154	153	99,36
<i>Enterobacteriaceae</i>	160	150	93,75
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52	30	57,69
<i>Enterococcus spp.</i>	23	4	17,39
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	1	14,28
<b>Укупно</b>	<b>396</b>	<b>338</b>	<b>85,35</b>

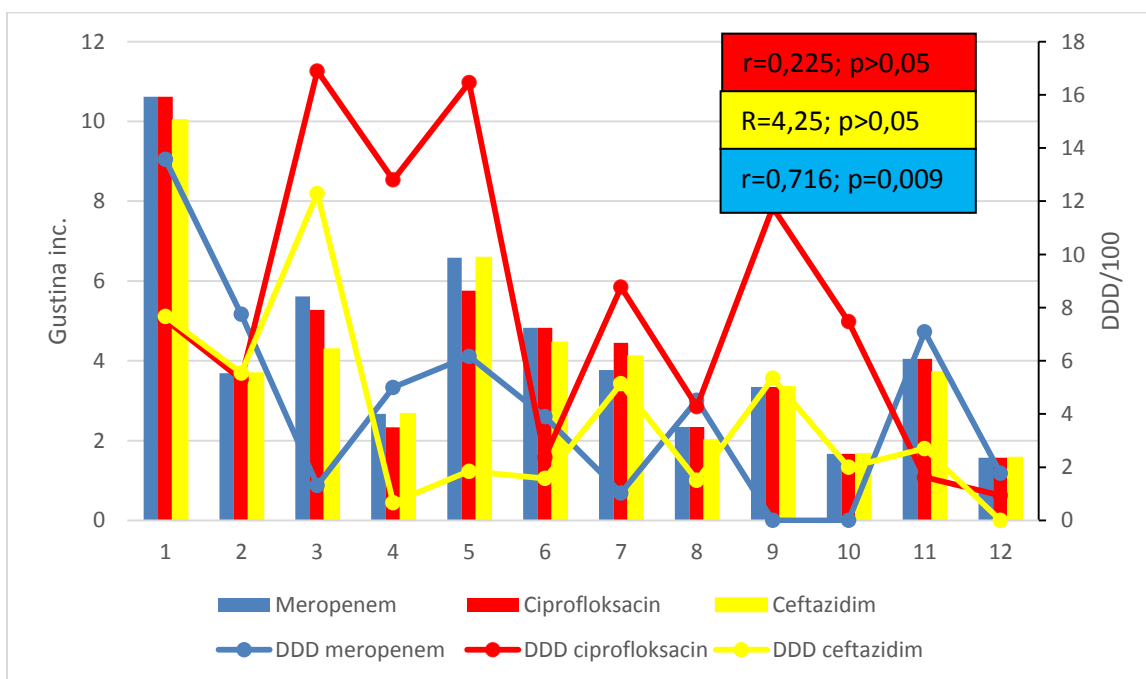
## 4.5. ПОВЕЗАНОСТ ИЗМЕЂУ ПОТРОШЊЕ АНТИБИОТИКА И АНТИМИКРОБНЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ НАЈЧЕШЋИХ ИЗОЛАТА

### 4.5.1 Повезаност између потрошње антибиотика и антимикробне резистенције

#### *Acinetobacter spp.*

Испитујући повезаност емпиријске потрошње антибиотика и дензитета резистенције *Acinetobacter spp.* посматрано по месецима током једногодишњег периода (Графикон 9), утврђена је статистички значајна, јака, корелација између употребе меропенема и дензитета резистенције *Acinetobacter spp.* ( $r=0,716$ ;  $p=0,009$ ). Статистички значајна корелација није утврђена између потрошње ципрофлоксацина и дензитета резистенције *Acinetobacter spp.* ( $r=0,225$ ;  $p=0,481$ ), као ни између потрошње цефтазида и дензитета резистенције ове бактерије на цефтазидим ( $r=4,25$ ;  $p>0,05$ ) (Графикон 9).

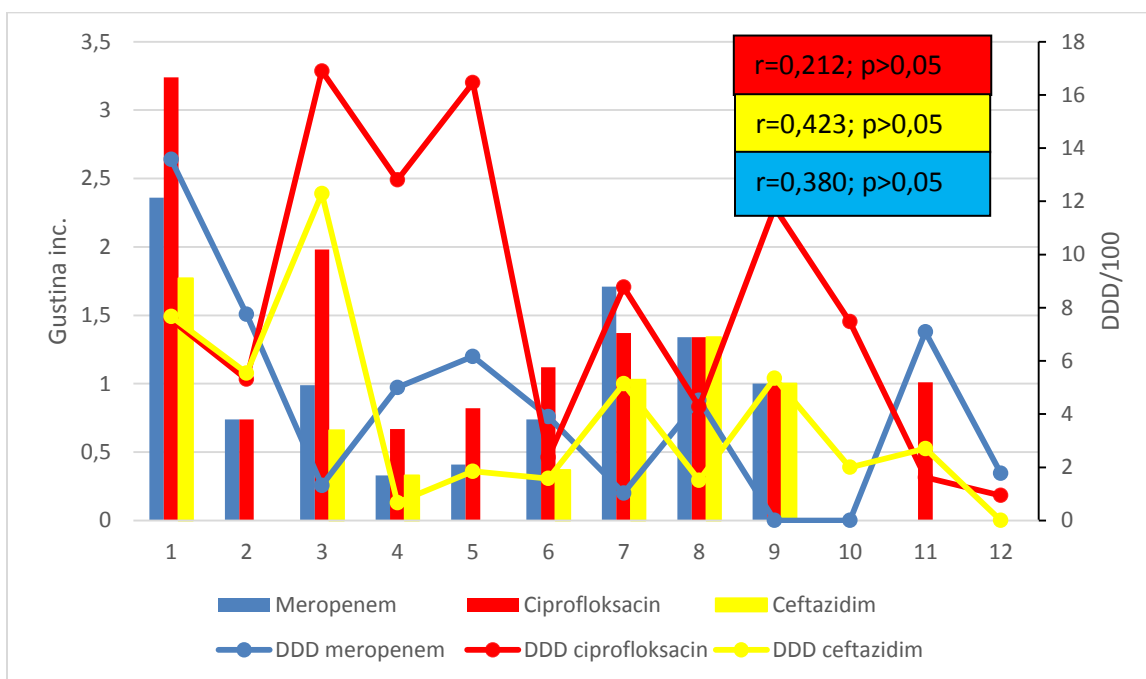
Графикон 9. Повезаност између потрошње меропенема, ципрофлоксацина и цефтазида и дензитета резистенције *Acinetobacter spp.* приказана по месецима



#### 4.5.2 Повезаност између потрошње антибиотика и антимикробне резистенције бактерије *Pseudomonas aeruginosa*

Испитујући повезаност емпиријске потрошње антибиотика и густине инциденције резистенције *Pseudomonas aeruginosae*, посматрано по месецима током једногодишњег периода (Графикон 10), није утврђена статистички значајна, јака, корелација између употребе меропенема и дензитета резистенције *Pseudomonas aeruginosae* ( $r=0,380$ ;  $p=0,223$ ). Такође није утврђена статистички значајна, јака корелација, између потрошње ципрофлоксацина и дензитета резистенције *Pseudomonas aeruginosae* ( $r=0,212$ ;  $p=0,508$ ), као ни између потрошње цефтазидима и дензитета резистенције *Pseudomonas aeruginosae* ( $r=0,423$ ;  $p=0,171$ ) (Графикон 10).

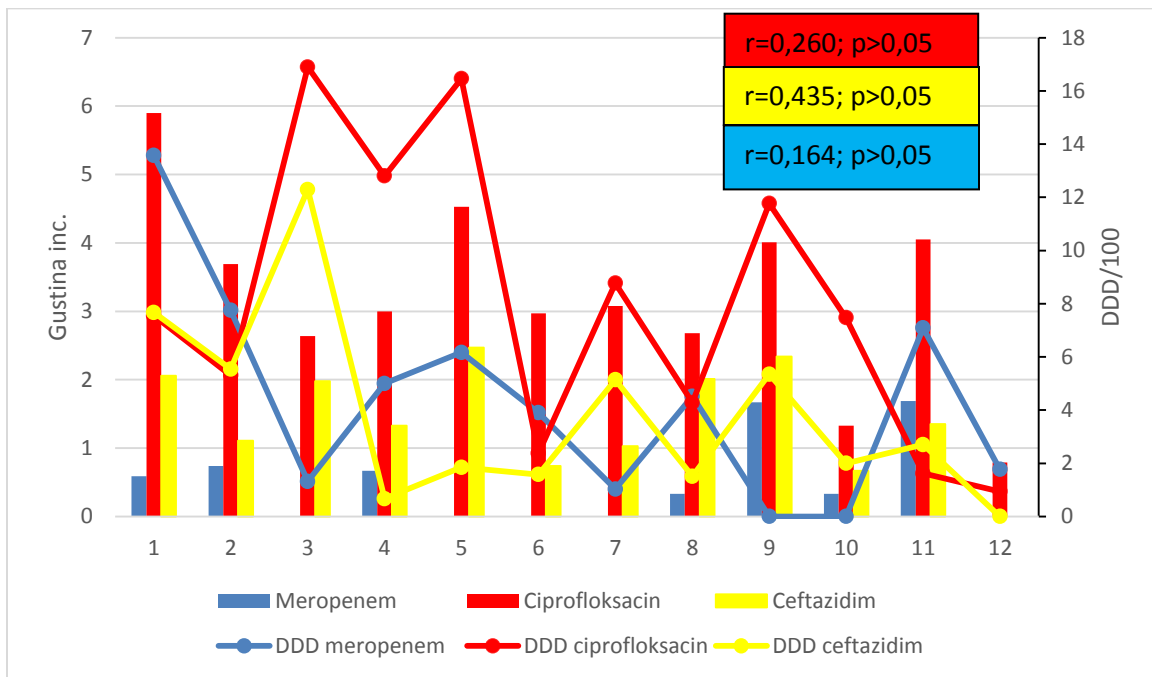
Графикон 10. Повезаност између потрошње меропенема, ципрофлоксацина и цефтазидима и дензитета резистенције *Pseudomonas aeruginosae* приказана помесецима



### 4.5.3. Повезаност између потрошње антибиотика и антимикробне резистенције бактерија из породице *Enterobacteriaceae*

Испитујући повезаност емпиријске потрошње антибиотика и дензитета резистенције бактерија из породице *Enterobacteriaceae*, посматрано по месецима током једногодишњег периода (Графикон 11), није утврђена статистички значајна, јака, корелација између употребе меропенема и дензитета резистенцијеових бактерија ( $r=0,164$ ;  $p=0,610$ ). Такође није утврђена статистички значајна, јака корелација, између потрошње ципрофлоксацина и дензитета резистенцијеових бактерија из породице *Enterobacteriaceae* ( $r=0,260$ ;  $p=0,415$ ), као ни између потрошње цефтазида и дензитета резистенцијеових бактерија ( $r=0,435$ ;  $p=0,157$ ). (Графикон 11).

Графикон 11. Повезаност између потрошње меропенема, ципрофлоксацина и цефтазида и дензитета резистенцијеових бактерија из породице *Enterobacteriaceae* приказана помесецима



## 5. ДИСКУСИЈА

### 5.1 АНАЛИЗА ПРИМЕНЕ АНТИБИОТИКА У ЈИТ

Резултати које смо добили анализом примене антибиотика у ЈИТ, Клинике за анестезију и интензивну терапију, у испитиваном једногодишњем периоду показују да је антибиотик био индикуван и примењен код скоро свих испитаника, тачније у 99,42% испитаника. Укупан број прескрипција антибиотика је био 1577, док је просечан број антибиотика по испитанику био 1,8. Прописивање антибиотика за хируршку профилаксу чинило је 70% свих прескрипција, за лечење болничких инфекција 20%, за лечење ванболничких инфекција 7%, а за антимикуробну профилаксу и примену без индикације око 3%. Обзиром да је највећи део потрошње антибиотика био за хируршку профилаксу и лечење болничких инфекција, у погледу даље дискусије ове две индикације ће бити детаљно приказане. Антибиотици који су у нашој ЈИТ највише прописивани били су из групе цефалоспорина 3. и 4. генерације са процентуалном заступљеношћу у укупном броју прескрипција од преко 50% , затим метронидазол 25% и флуорохинолони око 7%.

Већина студија која се бавила праксом прописивања антибиотика код критично оболелих говори у прилог мањег обима употребе ових лекова, од онога што је забележено у нашем истраживању. Најчешће се приказује учесталост примене антибиотика код 60-80% популације витално угрожених болесника (23,74,75,76.). Бергманс (Bergmans) и сарадници су дали податак да је антибиотик био прописан код 61% болесника примљених у хируршку јединицу интензивне терапије једне универзитетске болнице у Холандији. Најчешће коришћени антибиотици у овој студији били су из групе пеницилина и то амоксицилин/клавуланска киселина (74), за разлику од наше студије где употреба овог антибиотика није забележена ниједном. Метронидазол, који је код нас био на другом месту по учесталости примене, у наведеној студији био је на осмом месту (74). Разлог за тако велику употребу метронидазола код наших испитаника налазимо у његовом веома честом прописивању у хируршкој профилакси. Осим тога, преко 60% метронидазола, без обзира на индикацију, у нашој ЈИТ прописано је неодговарајуће. У студији пресека употребе антибиотика у америчким болницама из 2014. године, забележено је да је преваленца болесника који примају антибиотик у хируршкој јединици интензивне терапије преко 75%, док је у медицинско-хируршким јединицама интензивне терапије овај

процент био нешто нижи и износио је око 66% (75). Најчешће прописивани антибиотици у овим ЈИТ били су: ванкомицин (34,9%), пиперацилин/тазобактам (25,6%) и левофлоксацин (16,9%) (75). Ови подаци се такође разликују од наших, обзиром да су гликопептидни антибиотици у нашој ЈИТ били на седмом месту по учесталости, а да је од флуорохинолона најчешће коришћен ципрофлоксацин. Разлог за ниску потрошњу гликопептидних антибиотика јесте и чињеница да је код нас низак проценат Грам позитивних изолата, односно инфекција узрокованих *Staphylococcus aureus*-ом. Подаци из Турске такође показују велику учесталост примене антибиотика у хируршким јединицама интензивне терапије (23,76). У једној студији антибиотик је примило око 75% болесника, док је у другој овај проценат био 81% (23,76). У оба рада испитана је и примена антибиотика у нехируршким (медицинским) ЈИТ где је антибиотик био примењен код знатно мање болесника, односно код око 60% болесника (23,76). Велика употреба антибиотика код критично оболелих нарочито је изражена у земљама у развоју са slabим здравственим системом (77). У студији Сарафа (Sargaf) и сарадника, спроведеној у једној хируршкој ЈИТ у Индији, проценат болесника код којих је примењен антибиотик износио је 84%, а просечан број антибиотика прописаних по болеснику био је 1,8, што скоро у потпуности одговара нашим подацима. Међутим, најчешће су били прописивани антибиотици из групе пеницилина (29,5%), затим цефалоспорина (17,8%) и аминогликозида (12,5%) (77), што се доста разликује од наших података где је група пеницилина била на петом месту по учесталости (2,07%), а аминогликозида на шестом (2,01%). У друга два истраживања, такође спроведена у Индији, показана је још већа употреба антибиотика код критично оболелих око 95% и 80%, са просечним бројем прописаних антибиотика по болеснику од 1,8 и 2,0, што је у слично нашим резултатима. (78,79). У студији Махајана (Mahajan) и сарадника, просечан број антибиотика прописаних по болеснику је био 3,36, што је скоро дупло више него код нас. Међутим, овде сличност са нашим радом налазимо у најчешће прописиваним антибиотцима. На првом месту су били цефалоспорини, затим флуорохинолони и анти-анаеробни антибиотици. Оно што је још важно у овом раду јесте чињеница да су најчешће прописивани антибиотици били адекватни у односу на антимикуробну резистенцију бактеријских узрочника у испитиваној ЈИТ (95), што не можемо рећи за адекватност избора антибиотика у нашем истраживању јер је она износила свега око 20%. У

развијеним земљама употреба антибиотика у хируршким ЈИТ је много мања. Тако су Хартман (Hartmann) и сарадници у свом раду из 2004. године показали да је проценат болесника који су примили антибиотик био испод 60% (80). У раду аутора Лефлера (Lofflera) и сарадника о потрошњи антибиотика у хируршкој ЈИТ једне универзитетске болнице у Швајцарској, показана је релативно мала потрошња ових лекова што је објашњено изузетним напорима ординирајућих лекара да контролисано примењују антибиотике, затим честом сарадњом са инфектолозима и напорима спроведеним у правилном постављању дијагнозе инфекција (81).

У односу на горе наведене примере, обим употребе антибиотика у нашој ЈИТ је већи. Могуће објашњење за ову појаву може је разлог пријема испитаника у ЈИТ. Већина испитаника (преко 85%) је у нашу ЈИТ била примљена постоперативно због чега су антибиотици прописивани за хируршку профилаксу. Такође, лечење болесника са инфекцијама (болничким и ванболничким) ради чега је било прописано око 30% свих антибиотика, имало је значајан удео у њиховој потрошњи. Осим тога, показано је и да је адекватност прописаних антибиотика, у односу на избор антибиотика за све индикације, била испод 50%. Разлози за ову појаву су пре свега неадекватан избор антибиотика за хируршку профилаксу у односу на препоруке савремених фармакотерапијских водича, у нашем случају *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* (66), и неадекватан избор емпиријски прописаних антибиотика за лечење болничких инфекција услед изражене антимикробне резистенције бактерија. Непостојање локалних фармакотерапијских протокола за примену антибиотика, како у профилактичке тако и у терапијске сврхе, сигурно да је имало значајан утицај како на обим употребе тако и на адекватност избора антибиотика у лечењу испитаника ЈИТ, Клинике за анестезију и интензивну терапију.



### 5.1.1. АНАЛИЗА ПРИМЕНЕ АНТИБИОТИКА ЗА ЛЕЧЕЊЕ БОЛНИЧКИХ ИНФЕКЦИЈА У ЛИТ

Резултати овог истраживања показали су да је најчешћи разлог за неадекватност примене антибиотика у лечењу испитаника са болничким инфекцијама, била неусклађеност емпиријског избора антибиотика са антимикробном осетљивошћу најчешћих узрочника болничких инфекција. Од осталих узрока за неадекватност антибиотске терапије издвојили су се: непрописивање комбинације антибиотика када је препоручена протоколом, неадекватна комбинација примењених антибиотика, неадекватан режим дозирања (према препорукама водича на кога смо се позивали у овом истраживању), и избор антибиотика који није обухватао све изоловане узрочнике инфекције. У свега око 4% случајева неадекватно емпиријски индиковане антибиотске терапије, избор антибиотика није био адекватан за место инфекције. Такође, у свим случајевима када је било потребно да се коригује доза антибиотика због бубрежне инсуфицијенције и смањеног клиренса креатинина то је и урађено. Случајеви у којима није био адекватан режим дозирања и величина појединачне дозе, искључиво су се односили на дозирање антипсеудомонасних антибиотика цефепима, цефтазидима и пиперацилин/тазобактама када су били емпиријски индиковани са претпоставком да је узрочник болничке инфекције *Pseudomonas aeruginosa*. Цефтазидим је прописиван у дози од 1g/12h или 2g/12h (препука је 2g/8h), цефепим у дози од 1g/12h (препука је 2g/12h), док је пиперацилин/тазобактам прописиван у дози од 4,5g/8h (препука је 4,5g/6h) (66).

Истраживања која су се бавила адекватношћу емпиријске антибиотске терапије у ЛИТ, као најчешћи, а самим тим и најважнији узрок неадекватности ове терапије била је неусклађеност емпиријског избора антибиотика са антимикробном осетљивошћу узрочника инфекције, односно резистенција изолата на примењени антибиотик (82,83,84,85,86). У нашем истраживању као најзначајнији узрок неадекватност иницијалне антибиотске терапије била је, такође, антимикробна резистенција изолованих узрочника на примењене антибиотике, чиме смо потврдили закључке наведених студија. Посматрајући кроз процентуалну заступљеност болничких инфекција за које су индиковани антибиотици били одговарајући, уочавамо да је ова терапија била адекватна у

свега нешто више од 20% инфекција. Изражено кроз број адекватних прескрипција антибиотика, а које је било могуће упоредити са микробиолошким налазом, процентуална заступљеност прескрипција антибиотика на које је узрочник показао антимикуробну осетљивост била је такође око 20%. Као најчешће прописивани антибиотици у емпиријској терапији болничких инфекција код наших испитаника, издвојили су се: ципрофлоксацин са заступљеношћу око 30%, затим цефтазидим око 25%, левофлоксацин око 8%, а затим метронидазол и меропенем са око 7%. Неки од резервних антибиотика, као што су колистин, линезолид, и теикопланин, нису прописивани емпиријски, већ само према антибиограму. Разлог за то је била немогућност прописивања ових лекова без микробиолошке потврде инфекције или одобрења инфектолога. Тигециклин је индикован у пет случајева и то од стране инфектолога, обзиром да и он спада у резервне антибиотике за које постоји рестриктиван начин прописивања у нашој ЈИТ. Основни узрок, као што је већ напоменуто, за слабу усклађеност емпиријски индиковане антибиотске терапије, била је изразито велика антимикуробна резистенција узрочника инфекција на најчешће емпиријски индиковане антибиотика, цефалоспорине и флуорохинолоне. Антимикуробна резистенција *Acinetobacter spp.* и *Klebsiellae pneumoniae* је била преко 90% и преко 80%, респективно, на примењиване цефалоспорине. Резистенција *Pseudomonas aeruginosae* на ову групу антибиотика била је нижа од претходно наведених, али ипак висока, преко 40%. Антимикуробна резистенција наведених бактерија на групу флуорохинолона била је преко 80%, због чега је неадекватност избора антибиотика из ове групе за ципрофлоксацин такође била већа од 80%, док је за левофлоксацин била преко 50%. У погледу избора емпиријски прописаног меропенема неусклађеност са антимикуробном осетљивошћу изолата била је око 20%. Овај резултат може се објаснити ипак мањом антимикуробном резистенцијом на меропенем бактерија *Klebsiellae pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosae*, које су износиле до 20%. За разлику од њих, *Acinetobacter spp.* је и на меропенем показао велику резистенцију, чак преко 95%. У раду Ербеја (Erbay) и сарадника утврђена је неадекватност прескрипција емпиријски индикованих антибиотика од око 30% (23), што је далеко мање него у нашем истраживању. Наводи се да су емпиријски прописани антибиотици чинили око 45% прескрипција, а да је од тога неадекватних било такође око 45%. У нашем истраживању заступљеност емпиријских прескрипција била је слична (око 50%), док је неадекватних било много више него у наведеној студији. У истој студији

неправилности у дозирању забележено је у 7,3% прескрипција, док је у нашем истраживању то било у око 8 % свих случајева неадекватно прописаних антибиотика (23). У истраживању Парука (Paruk) и сарадикаоко 50% прескрипција иницијалне антибиотске терапије није било адекватно (22). Чин (Chin) и сарадници показали су адекватност емпиријске антибиотске терапије од 71%, при чему је адекватност употребе резервних антибиотика као што су пиперацилин/тазобактам и меропенем били око 80% (86). Употреба меропенема и тазобактама у нашем истраживању била је преко 50%, међутим овај податак треба узети са резервом обзиром на мали број прескрипција ових антибиотика који се може упоредити са микробиолошким налазом. Вогеларс (Vogelaers) и сарадници уочили су, како сами наводе, „само“ око 64% адекватности емпиријске антибиотске терапије (85), што је неколико пута више него у нашем истраживању. Разлог за мали проценат адекватних антибиотских терапија, истичу утицај инфекција са мултирезистеним бактеријама у око половине инфекција (85). Можемо закључити да је адекватност емпиријске антибиотске терапије у наведеним истраживањима била много већа него у нашем истраживању.

Нарочити значај адекватности иницијалне антибиотске терапије истакнут је у лечењу сепси. Смртност од ових инфекција је и до 50% и зависи од бројних фактора, међу којима се нарочито истиче време укључивања адекватне антибиотске терапије (87). Доказана је већа смртност и дужа хоспитализација, у случајевима када је адекватна антимикуробна терапија била одложена, односно када је избор иницијално прописаног антибиотика био неадекватан, и обрнуто (88,89). Лејбович (Leibovich) и сарадници приказали су смањење смртности од сепси са преко 30% на 20%, у случају адекватног избора иницијалне антибиотске терапије (90). У нашој студији, због малог броја микробиолошки потврђених сепси ове инфекције нису обрађене, што представља и један од недостатака саме студије.

Најзаступљенија болничка инфекција код наших испитаника била је пнеумонија, за коју смо најчешће иницијално прописивали антипсеудомонасне антибиотике из групе цефалоспорина и флуорохинолона. Међутим, претпоставка да се ради о пнеумонијама чији узрочник је *Pseudomonas aeruginosa* показала се нетачном, обзиром да су најчешћи узрочници пнеумонија код наших испитаника били *Acinetobacter spp.* и *Klebsiella*

*pneumoniae*, а тек на трећем месту *Pseudomonas aeruginosa*. Тако су, погрешна претпоставка о узрочнику пнеумонија, као и изузетно велика антимикуробна резистенција најчешћих узрочника ове болничке инфекције, били основни разлози за велики проценат неадекватне иницијалне антибиотске терапије. Најчешће прописивани антибиотик на основу антибиограма, у нашој студији био је колистин, и то управо за лечење пнеумонија. У мултицентричној проспективној студији Рела (Rello) и сарадника, која је обухватила велику популацију критично оболелих из 27 ЈИТ, приказани су фактори који су утицали на емпиријски избор антибиотика у лечењу болничких пнеумонија (*Hospital Acquired Pneumonia-HAP*) као и пнеумонија повезаних са механичком вентилацијом плућа (*Ventilator Associated Pneumonia-VAP*) (91). Као најзначајнији издвојили су се : начин пријема болесника у ЈИТ (траума, постоперативно и сл.), преваленца пнеумонија узрокованих бактеријом *Acinetobacter baumannii* > 10% и дужина хоспитализације > 5 дана (91). За болеснике са *VAP* инфекцијом утврдили су да их је око 13% примало антибиотик пре настанка инфекције, да је око 70% ових болесника имало комбиновану антибиотску терапију и да су најчешће иницијално прописивани антипсеудомонасни антибиотици (антипсеудомонасни карбапенема, пиперацилин/тазобактам и флуорохинолони). У погледу *HAP-a* утврђено је више од 30 различитих иницијалних антибиотских режима, са комбинованом терапијом код 70% ових болесника. Укупна смртност је била око 35%, без статистички значајних разлика међу групама (91). Најчешћи узрочници пнеумонија у овој студији били су слични као у нашој, бактеријске врсте из породице *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* (91). У нашем истраживању нисмо могли да направимо разлику између *HAP* и *VAP* пнеумонија, обзиром на немогућност адекватног постављања дијагнозе *VAP-a* из техничких разлога. У наведеној студији (91) најчешће прописивани били су антипсеудомонасни антибиотици, али из групе карбапенема и пеницилина, за разлику од нашег истраживања где је забележена највећа употреба антипсеудомонасних антибиотика из групе цефалоспорина и флуорохинолона. У избору иницијалне терапије, у нашем истраживању, није претпостављена велика преваленција пнеумонија узрокованих *Acinetobacter spp.*, што су Рело и сарадници навели као један од важних фактора за избор емпиријске антибиотске терапије (91).

У погледу уринарних инфекција код наших испитаника, проценат адекватности иницијалне терапије био је такође низак, слично као код лечења пнеумонија. Најчешћи узрочник уринарних инфекција била је *Klebsiella pneumoniae*, док је на другом месту био *Pseudomonas aeruginosa*. Поново треба указати на изразито велику антимикробну резистенцију ових бактеријских врста на скоро све расположиве групе антибиотика, а посебно на групу флуорохинолона која је у овом истраживању за уринарне инфекције најчешће прописивана. У узорку болесника са уринарним инфекцијама, за које је постојала микробиолошка потврда инфекције, емпиријска индикација карбапенема није забележена ниједном.

Примена комбиноване терапије (употреба истовремено  $\geq 2$  антибиотика) специфична је за лечење инфекција витално угрожених болесника обзиром на велику учесталост инфекција узрокованих мултирезистентним бактеријама и има своје предности, али и недостатке (21,92). Предности су шороко покривање узрочника, укључујући и резистентне сојеве, анти-бактеријска синергија и превенција разоја резистенције (21) Недостаци комбиноване терапије су већа токсичност лекова и суперинфекција резистентним сојевима бактерија и гљивицама (21). У нашој ЈИТ емпиријска терапија била је комбинована у преко 60% индикација. Најчешће комбинације биле су примена два антибиотика са антипсеудомонасном активношћу. За пнеумоније комбинована терапија била је примењена у око 45% случајева, док је за сепсе и инфекције оперативног места била примењена у преко 80% случајева. Комбинција карбапенема, гликопептида и метронидазола (најчешће меропенем, ванкомицин и метронидазол), или пиперацилин/тазобактама и метронидазола била је ординирана искључиво од стране инфектолога. Према савременим савременим фармакотерапијским водичима (24-8,141) препорука за примену комбиноване емпиријске терапије је код неутропеничних болесника у сепси, болесника са инфекцијама узрокованим мултирезистентним бактеријама, затим болесника са тешком респираторном инфекцијом и септичним шоком (21). Оправданост комбиноване терапије код наших испитаника огледа се у чињеници да је већина болничких инфекција (преко 70%) била полимикробијална и узрокована мултирезистентним сојевима бактерија. Са друге стране, најчешћи разлог за нерационалну, односно прекомерну употребу комбиноване антибиотске терапије је њена примена код болесника са мање тешким обликом инфекције (92) У нашем истраживању

нисмо стратификовали болеснике према тежини болести због чега не можемо у односу на овај параметар да утврдимо оправданост или неоправданост примене комбиноване антибиотске терапије у њиховом лечењу. Најчешће грешке код комбиновања антибиотика (осим антипсеудомонасних) прављењене су због употребе антибиотика са антимикуробним спектром који се преклапа (нпр. меропенем + метронидазол + ванкомицин или пиперацилин/тазобактам + метронидазол). Као што је наведено, ове индикације прописиване су од стране инфектолога. Употреба ванкомицина код наших испитаника није била оправдана у већини случајева због изузетно мале инциденције MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*) инфекција. Као закључак можемо навести уопштено правило да се одлука о примени комбиноване или монотерапије заснива на индивидуалним особинама болесника (тежина инфекције, тежина основног обољења, придружене болести и сл.) узимајући у обзир локални образац антимикуробне осетљивости најчешћих узročника инфекција (21). Израда и примена локалног фармакотерапијског водича за антибиотску терапију, а који би укључивао и избор антибиотика (комбиноване или монотерапије) у односу на тежину стања болесника и стање резистенције најчешћих бактеријских узročника болничких инфекција, сигурно би допринело рационалној потрошњи антибиотика кроз мање индиковање комбиноване антибиотске терапије.

Дужина примене антибиотика у лечењу инфекција код критично оболелих зависи од многих фактора, и њено дефинисање у смислу адекватности, изузетно је захтевно (86). Код наших испитаника је дужина примене антибиотске терапије (емпиријске и циљане) била око  $9,94 \pm 3,81$  дана, док је дужина примене емпиријски одабраног антибиотика у просеку износила око  $4,09 \pm 2,34$  дана. За лечење пнеумонија антибиотици су просечно примењивани 10 дана што је у односу на препоруке (66,93) била адекватна дужина терапије. За лечење уринарних инфекција дужина терапије била је такође око 10 дана што је такође према препорукама (66). У раду Парука (Paruk) и сарадника забележено је да је дужина терапије била неадекватна у 50-80% случајева, а као главни разлог навели су неискључивање претходно индикуваних антибиотика након увођења нових (94) Шрикала (Shrikala) и сарадници показали су просечну дужину антибиотске терапије у ЈИТ од 6 дана, што је било задовољавајуће и у складу са савременим смерницама, док су антибиотике дуже примали болесници са инфекцијама узрокованим мултирезистентним сојевима (9). У већ наведеној студији Рела (Rello) и сарадника, дужина примене

антибиотику за лечење болничких пнеумонија била је  $9,6 \pm 5,2$  дана (91) што је у односу на нашу студију нешто краће. Зилахи (Zilahi) и сарадници су у свом раду истакли да дужина антибиотске терапије за лечење VAP-а треба да буде 7-8 дана, како би се умањили негативни ефекти непотребне примене антибиотика (93). Непотребно дуга антибиотска терапија доводи пре свега до развоја антимикуробне резистенције и ризика за настанак инфекција узрокованих мултирезистентним бактеријама, полифармације, чешћих нежељених ефеката лека, као и већих трошкова лечења (93). Истакнута је и важност свеобухватног и индивидуалног приступа (клинички ток, фактори ризика, биомаркери, микробиолошки подаци) у доношењу одлуке о прекиду антибиотске терапије (93).

Обзиром на велику заступљеност неадекватне емпиријске антибиотске терапије у лечењу наших испитаника, период од 4 дана, који је наведен као дужина примене иницијално прописаних антибиотика, забрињавајуће је дугачак, због чињенице да адекватна антибиотска терапија примењена рано у току болести, значајно смањује смртност витално угрожених болесника (94). Најважнији разлог за овако касно укључивање адекватне антибиотске терапије, била је већ споменута неусклађеност иницијалне антибиотске терапије са антимикуробном осетљивошћу узрочника при чему је промена антибиотика вршена око четвртог дана од њеног започињања, а након добијања резултата микробиолошке обраде узорака, од стране надлежне установе Института за јавно здравље Војводине. Истраживање Чина (Chin) и сарадника показало је дужину емпиријске антибиотске терапије, код својих испитаника, у распону од 1 до 42 дана. Објашњење за кратке интервале примене антибиотика било је рано добијање микробиолошке потврде инфекције што је резултирало променом иницијално прописаног антибиотика, док за изразито дуге интервале ове терапије нису имали друго објашњење осим нереаговања клиничара када је постојала индикација да се антибиотик промени или искључи (86). У раду Гарнахо-Монтеро и сарадника показано је да је укључивање ране адекватне емпиријске терапије у лечењу болничких инфекција код критично оболелих било од суштинског значаја за повољан исход лечења (95).

Начин промене емпиријске антибиотске терапије у нашем истраживању у највећем броју случајева (70%) била је промена антибиотика због антимикуробне резистенције изолата. У око 10% случајева иницијална антибиотска терапија није обухватала све

бактеријске изолате који су сматрани узрочницима инфекције због чега је урађена ескалација терапије. У око 18% случајева терапија је била адекватна, стим да је у око 6% ових случајева урађена деескалација. Од свих случајева (14 терапијских режима) када је било могуће деескалирати терапију, то је и урађено у половини случајева. Овај податак треба узети са резервом обзиром на мали број случајева. Студије су показале контрадикторне ефекте деескалације иницијалне антибиотске терапије на исход лечења, због чега она није општеприхваћена (32,96,97) Међутим у циљу што рационалније примене антибиотика, концепт деескалације треба применити кад год је могуће (21).

У односу на лекаре одређене специјалности који су индиковали иницијалну антибиотску терапију код наших испитаника показано је да су то у преко половине случајева били анестезиолози. У осталом броју случајева иницијалну антибиотску терапију индиковали су пулмолози и инфектолози. У оквиру КЦ Војводине не постоји одељење микробиологије па самим тим ни лекари специјалности клиничке микробиологије, због чега повремено консултујемо микробиологе из Института за јавно здравље Војводине. У испитиваном периоду то је урађено свега једном. Клинички фармаколози нису консултовали ни једном. Добијени резултати овог истраживања указују на то да консултације инфектолога и пулмолога нису резултирале већим процентом успешног избора емпиријске антибиотске терапије, у односу на терапију коју су индиковали анестезиолози. Није постојала статистички значајна разлика у погледу адекватности терапије коју су индиковали анестезиолози или лекари других специјалности. Ово се може објаснити чињеницом да и инфектолози и пулмолози нису свакодневно присутни у ЛИТ, односно нису део тима лекара који лече болеснике у нашој ЛИТ, због чега немају адекватан увид у особености критично оболелих и лечење болничких инфекција ове популације болесника. Такође, непостојање података о најчешћим узрочницима инфекција, као ни података о њиховој антимикуробној осетљивости и непостојање локалних фармакотерапијских протокола за примену антибиотика сигурно су најважнији фактори за овако низак проценат адекватног избора емпиријски прописаних антибиотика. Улога инфектолога, клиничких микробиолога као и клиничких фармаколога у лечењу витално угрожених болесника препозната је као веома корисна, како за исход лечења тако и за оптималнију употребу антибиотика (98) Позитивне ефекте улоге инфектолога у лечењу болничких инфекција и побољшању



праксе прописивања антибиотика приказали су бројни радови (99,100,101). У студији Ербеја (Erbay) и сарадника наведено је да је инфектолог индиковоао око 50% антибиотске терапије, док је адекватност емпиријске антибиотске терапије у ЈИТ у овим случајевима била скоро 85% (23). Адекватност иницијалне антибиотске терапије индиковане од стране других лекара била свега око 25% (23). Улога инфектолога, клиничких микробиолога, као и клиничких фармаколога је изузетно важна у програмима за оптимализацију употребе антибиотика и смањење антимикуробне резистенције (101).

Као што смо навели у нашем истраживању примена адекватне емпиријске терапије у ЈИТ је изузетно захтевна, обзиром на велику резистенцију узрочника. Непрепознавање инфекције са мултирезистентним бактеријама резултује неадекватном иницијалном антибиотском терапијом. Употреба антибиотика широког спектра, а често и резервних, у оваквој ситуацији не даје позитиван терапијски ефекат већ доприноси даљем настанку резистенције, чиме се ствара један зачарани круг (22). Неадекватна иницијална антимикуробна терапија у лечењу тешких инфекција код критично оболелих повећава смртност ове, већ изузетно вулнерабилне популације болесника (22). Од фактора ризика који се још наводе за неадекватну иницијалну терапију су: старост болесника, већи *APACHE* скор (*Acute Physiology and Chronic Health Score*), касни настанак пнеумоније узроковане механичком вентилацијом (>5 дана) и претходна употреба антибиотика (83). Око половине наших испитаника примало је антибиотик у актуелној хоспитализацији пре настанка болничке инфекције, због чега се може рећи да је ово био важан фактор у настанку инфекција са мултирезистентним бактеријама и због тога важан фактор у великом броју неадекватно иницијално прописаних антибиотика.

Још једна од отежавајућих околности лечења критично оболелих је чињеница да су многи од њих примљени у ЈИТ због развоја тешке болничке инфекције (22). У нашем истраживању добијен је податак да је око 40% болничких инфекција настало пре пријемау ЈИТ, што је била отежавајућа околност у погледу избора адекватне иницијалне терапије, обзиром на различите образце антимикуробне резистенције бактерија на одређеном локалитету где такође не постоје мапе резистенције (овде на одељењим у односу на ЈИТ). Са друге стране, велика учесталост полимикробијалних инфекција код наших испитаника, такође значајно отежава адекватан избор емпиријске антибиотске терапије. Код постојања

овако великог броја полимикробијалних инфекција може се посумњати на недостатке у дијагностичкој обради болесника са болничким инфекцијама (нпр. могућности контаминације узоркованог микробиолошког материјала), а поготово у ситуацији када се не врше квалитативне микробиолошке анализе, већ само квантитативне. Све ово од изузетног је значаја за тачност постављања дијагноза инфекција и одређивања узрочника (83).

### **5.1.2. Препоруке за израду протокола за емпиријску антибиотску терапију за лечење пнеумонија и уринарних инфекција у ЈИТ**

Обзиром на најчешће узрочнике пнеумонија у ЈИТ, Клинике за анестезију и интензивну терапију, и њихову антимикуробну резистенцију за иницијалну антибиотску терапију могао би се препоручити једино резервни антибиотик последње линије-колистин, обзиром да резистенције на овај антибиотик није било. Ово би се могло објаснити чињеницом да смо, у испитиваној години, колистин први пут увели у употребу у нашој ЈИТ. Његова примена била је контролисана, односно није могао бити прописан у случају постојања антимикуробне осетљивости изолата на било који други антибиотик. У лечењу инфекција узрокованих мултирезистентним бактеријама неке студије су указале на могућност бољег исхода лечења када се колистин користи у комбинацији са другим антибиотиком, често из групе карбапенема (на који постоји резистенција) (102,103). Савремени фармакотерапијски водич за антибиотску терапију (Санфорд) препоручује примену колистина са антибиотиком из групе карбапенема, што такође треба размотрити код индиковања колистина у нашој ЈИТ.

Препорука за иницијалну антибиотску терапију у лечењу уринарних инфекција, ако се претпостави да је узрочник *Klebsiella pneumoniae*, могла би бити једино употреба антибиотика из групе карбапенема, и то меропенем и имипенем, обзиром да је антимикуробна осетљивост ове бактерије на наведене антибиотике испод 20%. Антимикуробна осетљивост *Klebsiellae pneumoniae* на ертапенем је била преко 40%, због чега овај антибиотик не би могао да се препоручи.

Претходно изнете препоруке треба узети са резервом из неколико разлога. У посматраном, једногодишњем периоду, за неке болничке инфекција није добијена

микробиолошка потврда, што је смањило узорак испитивања и у одређеном проценту онемогућило анализу адекватног избора иницијалне антибиотске терапије. Затим, у овом истраживању није прављена разлика између болесника који су били примљени у ЈИТ са већ постојећом болничком инфекцијом и оних код којих је инфекција настала у ЈИТ. Овај податак је важан обзиром на разлике у локалним обрасцима антимикуробне резистенције узрочника болничких инфекција, у оквиру различитих хируршких одељења или ЈИТ Ургентног центра, из којих су болесници били примани. Такође утврђивање обрасца антимикуробне резистенције није рађено у односу на место изоловања, већ за укупан узорак одређене бактеријске врсте. Препоруке за антимикуробну терапију код критично оболелих, односно израда локалног фармакотерапијског протокола за примену антибиотика у ЈИТ, обавезно треба да буде мултидисциплинарна, са учешћем лекара клиничара у ЈИТ (у нашем случају анестезиолог), клиничког микробиолога, инфектолога који ће бити упознат са специфичностима лечења болничких инфекција код критично оболелих, као и учешће клиничког фармаколога. Сваки напор треба уложити у очување ефикасности резервних антибиотика, а нарочито оних према којима је антимикуробна резистенција још увек мала.

### **5.1.3. АНАЛИЗА ПРИМЕНЕ АНТИБИОТИКА ЗА ХИРУРШКУ ПРОФИЛАКСУ**

Принципи примене антибиотика у циљу профилаксе инфекција оперативних рана јасно су установљени осамдесетих година двадесетог века и од тада је објављено више водича (70). Међутим, бројни радови су показали да је поштовање ових препорука, у великом броју случајева, слабо (104,105,106,107,108). Најчешћи разлози за то налазе се у препрекама имплементације ових водича у свакодневну праксу, од којих су најважнији људски фактори (104). Неправилно ординирање антибиотика у циљу хируршке профилаксе може се односити на избор антибиотика, време примене прве дозе, величину дозе и режим дозирања, као и дужину примене. Најчешће грешке у употреби антибиотика за ову индикацију праве се у избору антибиотика и дужини њихове примене (104, 109,110,111).

У КЦ Војводине, у време спровођења овог истраживања, нису постојали водичи за примену антибиотика у циљу хируршке профилаксе. Тако је одлука о врсти антибиотика, времену примене прве дозе, дозирању и дужини примене заснована на индивидуалном

знању ординирајућег хирурга. Због тога је У ЈИТ, где је настављено постоперативно лечење великог броја испитаника, примена антибиотика у сврху хируршке профилаксе, спровођена према препорукама ординирајућег хирурга.

У нашој ЈИТ антибиотик у циљу хируршке профилаксе примило је укупно 720 испитаника. Просечан број антибиотика прописаних за хируршку профилаксу по болеснику био 1,47. Најчешће прописивани антибиотици за ову индикацију били су цефалоспорини друге генерације (цефуроксим 44,31%, и цефтриаксон 18,38%) и метронидазол (33,30%). Обзиром да је за ову индикацију у највећем броју хирурских случајева препоручен цефалоспорин прве генерације цефазолин (66,70) не изненађује чињеница да је избор антибиотика био неадекватан у преко половине прескрипција. Грешке у избору цефтриаксона прављене су највише код болесника подвргнутих абдоминалним операцијама, обзиром да за примену цефтриаксона у абдоминалној хирургији не постоји ни једна препорука у водичу. Грешке у избору цефуроксима највише су прављене код неурохирурских болесника где је код свих ординиран овај антибиотик, а препоручен је цефазолин (66) Метронидазол је такође у великом броју случајева био неадекватан избор за хируршку профилаксу. Ни у једном случају није прописан као једини антибиотик, већ као комбинација са цефуроксимом или цефтриаксоном. Препоруке за његову примену у хирургији су за колоректалне операције (66) и неким уролошким операцијама (112). Најчешће грешке у избору овог антибиотика прављене су јер је прописиван болесницима подвргнутих васкуларној хирургији, код реконструктивних операција аорте и у абдоминалној хирургији за операције горњих партија абдомена и колоне. У погледу дужине примене антибиотика у хируршкој профилакси уопштено правило је да је оптимално дати само једну дозу преоперативно или примена антибиотика до 24 сата постоперативно (66). У нашем истраживању више од трећине болесника је имало антибиотску профилаксу у трајању до 24 сата. Међутим, овај податак треба узети са резервом обзиром да је велики број болесника био премештен на одељење првог постоперативног дана. Режим дозирања антибиотика био је неадекватан у скоро 40% прескрипција и односи се искључиво на режим дозирања цефуроксима, када је ординиран у три дневне дозе уместо две. Неправилности у величини појединачне дозе антибиотика у овом истраживању није било.

Ербеј (Erbay) и сарадници су забележили да је у хируршкој ЈИТ профилактичка употреба антибиотика износила преко 35% свих прескрипција антибиотика (23). Код нас је процентуални удео антибиотика прописаних у профилактичке сврхе био скоро дупло већи, и износио је око 70% свих прескрипција антибиотика. У овој студији се такође наводи да је 80% ових прескрипција било неадекватно (23), док је код нас овај проценат био нижи и износио је око 55%. Што се тиче дужине примене антибиотика око 15% болесника је имало продужену профилаксу (23), док је код нас овај проценат био преко 30%. У студији Услера (Usluera) и сарадника, неадекватна употреба антибиотика у профилактичке сврхе била је заступљена у 33% случајева (76), што је скоро дупло мање него код нас. Једна друга студија из Турске приказује величину проблема неадекватног избора антибиотика кроз податке да су у ову сврху прописивани неки од резервних антибиотика, као што су антиотици из групе бета лактама са бета лактамаза инхибиторима, затим флуорохинолони и карбапенеми, што код нас није био случај (111). Ципрофлоксацин је у профилактичке сврхе био прописан свега неколико пута и то у случајевима постојања алергије на антиотике из групе цефалоспорина.

У студији Каја (Kaaya) и сарадника наведено је да су у циљу хируршке профилаксе највише прописиван цефазолин (104), за разлику од нашег истраживања које указује на то да је цефазолин прописиван само код ортопедских болесника, и да је чинио само 3% прескрипција свих антибиотика за наведену индикацију. Међутим, у наведеној студији су коришћени и неки други антиотици у циљу хируршке профилаксе као што су: аминогликозиди, теикопланин, клиндамицин и ампицилин/сулбактам (104), које ми нисмо употребили ниједном. У овој студији око једне трећине употребљених антибиотика није било у складу са фармакотерапијским водичем на кога су се позивали, а односило се на избор антибиотика и то у великим хируршким гранама, као што су општа хирургија и ортопедија (104). Код наших испитаника, број неадекватно прописаних антибиотика у смислу избора био је већи, преко 50%. Сличност са овом студијом налазимо у томе што је највећи број неадекватно прописаних антибиотика, како у погледу избора антибиотика, тако и свих осталих параметара, у нашој и у наведеној студији био за антимикробну профилаксу у абдоминалној (општој) хирургији. Профилакса у ортопедској хирургији код наших испитаника била је најнеадекватнија, за разлику од података у горе наведеној студији.

У студији преваленције Бозкурта (*Bozkurta*) и сарадника, спроведеној у 2011. и 2012. години, утврђено је да је 88,5% и 43,7% прескрипција антибиотика, респективно, прописано неадекватно у циљу хируршке профилаксе (111). У мултицентричној студији аутора Хосогла (*Hosoglu*) и сарадника, показано је да 32% антибиотика прописаних за хируршку профилаксу није било адекватно у смислу избора антибиотика (110), што је мање него у нашем истраживању. У истој студији стоји и податак да је више од 80% прописаних антибиотика примењивано дуже од 24 сата (110), што је знатно више него проценат неадекватних у нашој студији. Просечна дужина примене антибиотика у профлактичке сврхе код наших испитаника који су ЈИТ били хоспитализовани дуже од 24 сата  $3,92 \pm 2,12$  дана. У студији Намиаса (*Namiasa*) и сарадника наведено је да је 67% употребљених антибиотика било неадекватно, а да је 60% антибиотика примењивано дуже од 24 сата (113). Најчешће прописивани антибиотици како наводе аутори, били су цефалоспорини прве генерације, а на другом месту ампицилин/сулбактам (113). Шапиро и (*Shapiro*) и сарадници забележили су да се профлактичка употреба антибиотика често продужава до отпуста болесника, а да је само 8% болесника примало антибиотик само један дан. Чак 50% профлактичке примене антибиотика било је дуже од 4 дана (114). У студији Хија (*Hu*) и сарадника напомиње се да је антимикробна профилакса просечно трајала од 1 до 7 дана код 42,7% болесника, 8-13 дана код 31% болесника и више од 14 дана код 26,3% болесника (115).

Када посматрамо све параметре адекватности употребе антибиотика за индикацију хируршка профилакса у нашој студији, видимо да је, примена антибиотика према свим параметрима које смо пратили била адекватна код око трећине испитаника. Највећи број ових испитаника су били ортопедски и уролошки болесници. За профилаксу у ортопедској хирургији примењиван је цафазолин, како стоји и у препорукама (66), а код 13% испитаника антибиотик је ишао дуже него што је препоручено (66). Најмањи проценат болесника са адекватном профилаксом био је код болесника након максилофацијалних и васкуларних операција. Код првих је употребљаван цефуроксим, а према препорукама из водича (66) требало је коритити цефазолин са/без метронидазола или клиндамицин са/без гентамицина, док је код васкуларних болесника највећи проблем био, горе наведена, примена метронидазола уз цефуроксим, за чега није било индикације, као и продужена примена антибиотика и неадекватан режим дозирања. Овде треба рећи да, што се тиче

неадекватности прописивања антибиотика у хируршкој профилакси, ни један болесник није добио антибиотик ужег антимикуробног спектра од препорученог, да је цефуроксим био примењиван у више дневних доза него што је препоручено и да су антибиотици били примењивани дуже него што је потребно. Ниједан болесник није добио „мање“ антибиотика за хируршку профилаксу, него „више“. Зато примену антибиотика у циљу хируршке профилаксе у нашој ЈИТ можемо, осим неадекватном, назвати и нерационалном.

Када се говори о разлозима неадекватне примене антибиотика у хируршкој профилакси и људском фактору као најважнијем параметру мисли се пре свега на недовољно познавање основних принципа антимикуробне профилаксе у хирургији и лажни утисак сигурности, који дуготрајна примена антибиотика у овим ситуацијама пружа хируршком тиму, што је врло честа појава у клиничкој пракси (116,117). Непостојање фармакотерапијских протокола за ову индикацију такође је врло значајан фактор, али не и пресудан. Показано је да је непридржавање овим препорукама доста чест феномен у пракси (105,108,117). Пример за ово је студија Тесте (Testa) и сарадника спроведена на преко двадесет хируршких одељења. Колико су се хирурзи придржавали препоручених протокола показао је податак да је адекватност примене по свим параметрима (према препорученим протоколима) била 56,4% (117). Најчесталије грешке које су забележили биле су: продужена примена антибиотске профилаксе у скоро четвртине случајева (код нас у око трећине прескрипција), затим поново индикована антимикуробна профилакса без правог разлога у 25% случајева, погрешан избор антибиотика у 7,4% случајева (код нас у преко 50% прескрипција) и профилактичка примена антибиотика тамо где није индикована у 6,2% случајева (117).

Неадекватна употреба антибиотика у циљу хируршке профилаксе може водити у компликације као што су селекција резистентних сојева бактерија и настанак болничких инфекција узрокованих овим бактеријама (104). Значајан је, такође, и пораст трошкова лечења како због саме нерационалне примене антибиотика, тако и због трошкова лечења наведених инфекција (104,113). Неадекватна употреба антибиотика такође може предиспонирати болеснике ка инфекцијама са бактеријом *Clostridium difficile*. О

трошковима које носи нерационална примена антибиотика за ову индикацију говори рад Хатама (*Hatama*) и сарадника, која је спроведена на хируршким одељењима шест болница у Ирану, а у коме је описана врло слаба примена локалног фармакотерапијског протокола, од само 0,3%. Трошкови овако нерационалне потрошње антибиотика били су скоро 5 пута већи него да је прописивање антибиотика било према постојећем протоколу (118).

Обзиром да потрошња антибиотика за хируршку профилаксу у нашој ЈИТ износи око 70% свих прескрипција антибиотика, а да је адекватно била спроведена само код око 30% болесника, превенција неадекватне примене антибиотика за ову индикацију мора бити приоритет. Локални водич за антимицробну профилаксу у хирургији у КЦ Војводине израђен је 2017. године. Значајан напредак у овој области може бити постигнут пажљивим надзором над употребом антибиотика за хируршку профилаксу, затим едукацијом лекара и мерама за имплементацију локалног водича. Такође не треба заборавити да антибиотици нису једина, нити довољна заштита од инфекција оперативног места.

#### **5.1.4. АНАЛИЗА ПОТРОШЊА АНТИБИОТИКА У ЈИТ**

Укупна потрошња антибиотика у ЈИТ, у испитиваном једногодишњем периоду била је 184,58 ДДД/100 БД. Потрошња антибиотика према индикацијама била је следећа: за хируршку профилаксу 92,6 ДДД/100 БД, за лечење болничких инфекција 65,37 ДДД/100 БД, за лечење ванболничких инфекција 18,18 ДДД/100 БД и за профилактичку употребу у интервентној радиологији и где није било индикација за примену износила је 8,45 ДДД/100 БД. Од појединачних прескрипција антибиотика највећа потрошња је била цефуроксима (23,4 ДДД/100 БД), затим метронидазола (22,59 ДДД/100 БД) и цефтриаксона (11,28 ДДД/100 БД). Као што видимо, потрошња антибиотика је била највећа за хируршку профилаксу, обзиром да је број прескрипција антибиотика за ову индикацију чинио око 70% свих прескрипција антибиотика у ЈИТ. У раду Ананда (*Anand*) и сарадника приказана је потрошња антибиотика у ЈИТ од 148,97 ДДД/100 БД. Потрошња цефтриаксона је била највећа (38,52 ДДД/100 БД), затим пиперацилин/тазобактама (19,22 ДДД/100 БД) и метронидазола (14,34 ДДД/100 БД) (79). Потрошња пиперацилин/тазобактама у нашој ЈИТ је била 3,97 ДДД/100 БД, што је много мање него у наведеној студији. Потрошња линезолида у студији Ананда и сарадника је била 8,76



ДДД/100 БД, док је у нашој студији била такође мања и износила је испод 1 ДДД/100 БД. Наведена ЈИТ је била медицинског типа, а не хируршког, чиме се могу објаснити разлике у потрошњи појединих антибиотика у односу на наше истраживање (79). Истраживање Зиолковског (Ziolkowski) сарадника показало је потрошњу антибиотика у ЈИТ преко 190 ДДД/100 БД, при че му је највећа потрошња била ампицилин/сулбактама 25,51 ДДД/100 БД, амоксицилин/клавуланске киселине 25,08 ДДД/100 БД и ванкомицина 17,30 ДДД/100 БД (119). Када ову потрошњу упоредимо са потрошњом у нашој ЈИТ, уочавамо велике разлике у односу на величину потрошње појединих антибиотика. Потрошња ампицили/сулбактама је у нашој ЈИТ била једна од најнижих (1,43 ДДД/100 БД), док амоксицилин/клавуланску киселину нисмо уопште употребљавали. Потрошња ванкомицина у нашој ЈИТ је такође била нижа од потрошње наведене у студији Зиолковског и сарадника, и износила је 7,55 ДДД/100 БД. Они су приказали велику учесталост изолата *Acinetobacter spp.* и његову врло изажену резистенцију на карбапенеме од > 95% док је на цефалоспорине била 100% (119), што је такође слично подацима из нашег истраживања.

#### **5.1.5. ПРЕПОРУКЕ ЗА ОПТИМАЛИЗАЦИЈУ ПРИМЕНЕ АНТИБИОТИКА У ЈИТ**

Овим истраживање потврдили смо претпоставку да примена антибиотика у ЈИТ, Клинике за анестезију и интензивну терапију, у више од 50% случајева није у складу са стањем антимикуробне резистенције и савременим фармакотерапијским протоколима. Главне слабе тачке употребе антибиотика на овом одељењу биле су неадекватна примена у хируршкој профилакси као и неадекватан избор антибиотика у иницијалној антибиотској терапији болничких инфекција услед постојања значајне антимикуробне реистенције најчешћих узрочника болничких инфекција. У циљу побољшања праксе прописивања антибиотика у нашој ЈИТ, потребно је основати тим стручњака који ће спровести свеобухватни надзор над употребом антибиотика, направити локалне „мапе“ антимикуробне резистенције најчешћих узрочника болничких инфекција и у складу са тим подацима израдити локалне фармакотерапијске протоколе за емпиријску употребу антибиотика за лечење болничких инфекција. Обзиром на чињеницу да су антибиотици у око 70% случајева били прописани у циљу хируршке профилаксе и да је адекватно спроведена само код трећине испитаника улагање напора да се овај део потрошње

антибиотику рационализује треба да буде један од приоритета. Треба нагласити и значај израде локалног фармакотерапијског водича за употребу антибиотика у циљу хируршке профилаксе, а нарочито спровести едукацију хирурга обзиром да они индикују примену антибиотика у овој области. Такође не треба заборавити да антибиотици нису једина, нити довољна заштита од инфекција оперативног места. Након израде ових протокола потребно је уложити напор за њихову имплементацију и спроводити надзор над применом протокола. Затим, ништа мањи приоритет не треба да буде ни осавремењивање микробиолошких метода обраде узоркованог материјала и идентификације узročника инфекција, са акцентом на примену квантитативних дијагностичких метода. Едукација лекара, свих специјалности, у погледу дијагностике болничких инфекција, као и примене савремених принципа антимикуробне терапије представља императив.

## **5.2. НАЈЧЕШЋИ УЗРОЧНИЦИ БОЛНИЧКИХ ИНФЕКЦИЈА У ЈИТ И ЊИХОВА АНТИМИКРОБНА РЕЗИСТЕНЦИЈА**

### **5.2.1. Најчешћи узročници болничких инфекција у ЈИТ**

У испитиваном једногодишњем периоду, у ЈИТ, било је укупно 476 позитивних бактеријских изолата. Грам негативне бактеријске врсте су чиниле преко 80% изолата и биле су главни узročници болничких инфекција код наших испитаника. У односу на укупан број узорака највише их је изоловано из доњих партија респираторних путева (око 50%), затим из крви (око 10%), урина (око 8%) и бриса оперативне ране (око 4%). Најчешће изоловане Грам негативне бактерије биле су *Acinetobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. У много мањем броју, од Грам негативних бактерија, јављале су се још и: бактерије из породице *Enterobacteriaceae*, затим *Stenotrophomonas maltophilia*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Ochrobactrum anthropi* и *Chryseobacterium indologenes*. Обзиром на мали број узорака ових бактерија неће бити даље разматране. Бактерије из породице *Enterobacteriaceae* које су изоловане из узорака наших болесника биле су: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia spp*, *Providencia spp*, *Klebsiella oxytoca* и *Citrobacter freundii*. Посматране заједно чиниле су 36,8% свих позитивних узорака. Најбројнија је била *Klebsiella pneumoniae* и чинила је 56,6% изолата *Enterobacteriaceae*, док је други по учесталости био *Enterobacter spp*. и чинио је 17,1% изолата ове породице бактерија. На трећем месту је

била *E. colica* учешћем од око 10% изолата породице *Enterobacteriaceae*. У погледу Грам позитивних бактерија, које су биле регистроване у око 16% позитивних узорака, најчешће су биле коагулаза негативне стафилококе и *Enterococcus spp.* Најчешћа места њихове изолације била су крв и урин. Мултирезистентне бактерије биле су заступљене такође у великом проценту, од којих *Acinetobacter spp.* и *Enterobacteriaceae* преко 90% изолата.

Различита истраживања указала су на чињеницу да су Грам негативни бацили, као група, најчешћи узрочници инфекција у ЈИТ, укључујући већину случајева болничких пнеумонија, инфекција уринарног тракта и око 30% инфекција крви и оперативног места (18, 35, 120,121). Пораст инфекција узрокованих Грам негативним бактеријама као и пораст њихове антимикуробне резистенције забележен је у последњим деценијама (122). У интернационалној студији преваленције болничких инфекција повезаних са ЈИТ, у којој је учествовало 75 земаља, 62% позитивних изолата су чиниле Грам негативне бактерије, 47% је било Грам позитивних, а 19% је било гљивица (123). Сличност са овом студијом је само у томе што је учесталост Грам негативних изолата и инфекција узрокованих овим бактеријама већа у односу на Грам позитивне изолате и инфекције. За разлику од изолата у нашој ЈИТ, најчешће изоловане Грам негативне бактерије у овој студији су биле *Pseudomonas spp.* (20%) и *Escherichia coli (E.coli)* (16%), док је најчешће изолована Грам позитивна бактерија била *Staphylococcus aureus* (123). У једној другој студији спроведеној у Европи и Великој Британији, најчешћалији Грам негативни патогени били су *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *P.aeruginosa* и *Enterobacter spp.* (124). У интернационалној студији надзора, која је обухватила азијско-пацифички регион, бактерије из породице *Enterobacteriaceae* биле су најчешћи узрочници болничких инфекција, а *E.coli* је била најчешће изоловани патоген (125). За разлику од истраживања у нашој ЈИТ, где је *Acinetobacter spp.* био најважнији Грам негативни узрочник, у претходно наведеним студијама он се не наводи ни као један од три најчешћалија. Међутим, неке друге студије су потврдиле појаву *Acinetobacter spp.* као најчешћег патогена (22,126,127). Ови подаци нам указују на различитост епидемиолошких узрочника болничких инфекција повезаних са лечењем у ЈИТ у различитим болницама, земљама и регионима. Познавање локалне епидемиологије и антимикуробне резистенције узрочника болничких инфекција повезаних са лечењем у ЈИТ основни је предуслов за успешно лечење ових инфекција (128). Истраживање Јаги (Jaggi) и сарадника показало је учесталост *Acinetobacterbaumannii*

од око 20% у узорцима изолованим у ЈИТ (129). Истраживање Чун Ху (*Chun Hui*) и сарадника показало је учесталост од 10,2% (130, док је студија Каура (Kaug) и сарадника показала још нижу учесталостове бактеријске врсте (131).

## **5.2.2. Антимикробна осетљивост најчешћих узрочника болничких инфекција у ЈИТ**

### **5.2.2.1. Антимикробна осетљивост *Acinetobacter spp.***

*Acinetobacter spp.* представља једну од најчешћих бактеријских узрочника болничких инфекција, нарочито инфекција повезаних са лечењем у ЈИТ. Познато је да је резистенција *Acinetobacteria* нарочито изражена у ЈИТ пре свега због велике, често нерационалне употребе антибиотика широког спектра, великог колонизационог притиска као и могућности за трансмисију путем медицинског особља (129,132,133). Клинички значај *Acinetobacteria* произилази из његовог потенцијала да развије антимикробну резистенцију (чак и у току антибиотске терапије) и врло лаке трансмисије између болесника обзиром да дуго може да опстане у спољашњој средини (134).

*Acinetobacter spp.* изолован у нашој ЈИТ показао је велику резистенцију на скоро све групе антибиотика који се примењују у лечењу инфекција узрокованих овом бактеријом. На антибиотике из групе карбапенема резистенција је била изузетно висока, чак 98%. Сојеви *Acinetobacteria* који су резистентни на карбапенеме најчешће су резистентни и на све остале антибиотике, осим полимиксина, тигециклина и понекад аминогликозида (134). Због тога је резистенција на карбапенеме суштинско обележје фенотипа *Acinetobacteria* проширене резистенције (*XDR-extended spectrum resistance*) (134). Изолати *Acinetobacteria* у нашој ЈИТ потврђују ово правило. Резистенција на цефалоспорине проширеног спектра, флуорохинолоне и пиперацилин-тазобактам била је преко 90%, док је резистенција на аминогликозиде и ампицилин/сулбактам била преко 60%. Подаци америчке *National Healthcare Safety Network* показују да се резистенција на карбапенеме јавља код више од 50% изолата *Acinetobacter baumannii* (најчешће изоловани сој *Acinetobacter spp.*) у Сједињеним Америчким Државама и да је највећа у односу на друге испитиване бактеријске врсте (134). Међутим, у другим регионима света, као што су источна и јужна Европа, Латинска Америка и многе азијске земље, резистенција

*Acinetobacteria* је много већа (134). Према последњем извештају *EARS* надзора резистенција *Acinetobacter spp.* показује велике варијације у Европи. Највећа је у балтичким земљама, јужној и југоисточној Европи са комбинованом резистенцијом на флуорохинолоне, аминогликозиде и карбапенеме већом од 50%. Резистенција на ове три групе антибиотика био је најчешћи фенотип *Acinetobacteria* у 2016. години у Европи (135). Ниска резистенција (< 10% ) постоји у развијеним земљама Европе као што су скандинавске земље, Велика Британија и Немачка (135). Подаци о резистенцији *Acinetobacteria* у Србији такође говоре у прилог веома високој антимикуробној резистенцији, као што је забележено и у нашој ЈИТ. У извештају из 2016. године стоји да је резистенција инвазивних изолата (изолати из крви и ликвора) *Acinetobacteria* на карбапенеме била 93% и 95%, на флуорохинолоне 92% и 95% и на аминогликозиде 93% и 94%, у 2014. и 2015. години, респективно. Антимикуробна резистенција *Acinetobacteria* путем *CAESAR* мреже праћена је и у земљама у региону при чему су добијену слични подаци као и у Србији. У Босни и Херцеговини резистенција *Acinetobacter* на све антибиотике била је од 89 до 92%, а у Македонији од 84% до 93%. Резистенција *Acinetobacteria* на имипенем у нашој ЈИТ била је 98% што је изузетно високо. Забрињавајуће висока резистенција на имипенем у ЈИТ, али ипак нешто нижа у односу на резистенцију у нашој ЈИТ, забележена је у студији Увингабија (*Uwingabiye*) и сарадника и била је 89% (136). Много нижа резистенција на имипенем забележена је студији Кинана (*Queenan*) и сарадника, спроведеној у САД-у, и износила је 44,7% као и у студији Ал-Моуслија (*Al-Mously*) и сарадника у Саудијској Арабији, где је била 61,3% ( 137,138). Карбапенемима представљају једну од најважнијих група антибиотика у лечењу инфекција узрокованих врстом *Acinetobacter* (134). Обзиром на велику резистенцију *Acinetobacteria* на аминогликозиде и флуорохинолоне широм света, у регионима у којима је очувана осетљивост на карбапенеме они представљају лекове првог избора (134). Резистенција на остале бета лактамске антибиотике у нашој ЈИТ била је преко 95% (цефтазидим 99,3%, цефепим 96,8% и пиперацилин-тазобактам 97,4%). Ови подаци могу да се упореде са студијом Живановића и сарадника која је спроведена у једној универзитетској болници у Београду где је показана резистенција *Acinetobacter baumannii* на бета лактамске антибиотике (имипенем, цефепим и цефтазидим) од 93,8% на хируршким одељењима (139). Наши резултати су такође упоредиви са претходно наведеном студијом Увингабија

(Uwingabiye) и сарадника, где је резистенција на бета лактамске антибиотике износила 87-98% у ЈИТ (136), као и са подацима из једне либијске студије где је ова резистенција била 71,6-100% (140). Резистенција на цефтазидим у нашој ЈИТ била је 99,3% што је скоро дупло више у поређењу са неким подацима из САД-а где је она била 52,1% (138).

Резистенција *Acinetobacter spp.* на аминогликозиде у нашој ЈИТ била је 78,2% (амикацин 94,7%, гентамицин 88,7%, тобрамицин 47,8%). Чињеница да је највећа резистенција била на амикацин, а најмања на тобрамицин вероватно се може објаснити тиме што је потрошња амикацина била највећа у групи аминогликозида, док тобрамицин никада нисмо користили у лечењу наших болесника. Јаги (Jaggi) и сарадници показали су резистенцију *Acinetobacter baumannii* на амикацин 90,3% и на гентамицин 85,8% што је слично нашим резултатима, док је резистенција на тобрамицин била 80,0% што је скоро дупло више него у нашој ЈИТ (129).

Резистенција на *Acinetobacter spp.* на флуорохинолоне била је 98,5% (ципрофлоксацин 97,4%, левофлоксацин 92,2%) што се такође може упоредити са радом Јагиа (Jaggi) и сарадника који су указали на резистенцију *A. baumannii* на ципрофлоксацин од 91,6% и на левофлоксацин од 87,6% (129). Рахбар (Rahbar) и сарадници такође су показали врло високу резистенцију *Acinetobacter* на ципрофлоксацин од 90,9% у једној терцијарној болници у Ирану (141). Овако велика резистенција на флуорохинолоне вероватно би се могла објаснити великом потрошњом флуорохинолона у нашој ЈИТ и чињеницом да су једни од најчешће емпиријски прописиваних антибиотика.

Колистин и тигециклин представљају последњу линију антибиотика који се употребљавају за лечење инфекција сојевима *Acinetobacter* проширене резистенције, односно када постоји резистенција на све остале антибиотике (134). Од 64 изолата *Acinetobacter spp.*, чија је антимикуробна осетљивост на колистин испитана, у овом истраживању, ни један није показао резистенцију. Осетљивост на тигециклин није испитивана. Као разлоге за овако добру осетљивост *Acinetobacter spp.* на колистин можемо навести две чињенице. Једна је да смо колистин први пут почели да примењујемо у нашој ЈИТ, у испитиваној години, а друга је да је прописивање колистина било рестриктивно. Рестриктивно прописивање подразумевало је да колистин нисмо могли да укључујемо емпиријски нити у случајевима када је постојала осетљивост на било који

други антибиотик, тј. могли смо да га применимо само уз микробиолошки налаз који је потврђивао да је колистин једина терапијска опција. У студији Зилберберга (Zilberberg) и сарадника забележена је резистенција на колистин од 3,2%. Међутим, у свету је забележен растући тренд резистенције *Acinetobacter spp.* на колистин и настанак панрезистентних сојева ове бактеријске врсте (134). У Грчкој је забележена резистенција од 20% што се сматра високим, обзиром да је колистин, поред тигециклина, последња терапијска опција у лечењу резистентних сојева *Acinetobacter baumannii* (134).

#### **5.2.2.2. Антимикробна осетљивост бактеријских врста из породице *Enterobacteriaceae***

Бактерије из породице *Enterobacteriaceae* део су нормалне флоре црева. У току акутне болести асимптоматски колонизују горње делове гастринтестиналног тракта и кожу хоспитализованих болесника, а нарочито критично оболелих. Након колонизације ове бактерије доводе до болничких инфекција микроаспирацијама или продором на стерилна места у организму. Отежавајућа околност у лечењу инфекција овим бактеријским врстама у ЈИТ је и то што су оне најчешће мултирезистентне (142). За глобалну пандемију антимикробне резистенције највише су одговорни сојеви *Enterobacteriaceae* који продукују ензиме бета лактамазе проширеног спектра (*ESBLs-Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamases*) и карбапенемазе (*CRE-Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae*). *CRE* сојеви су резистентни на карбапенеме, а осим продукције карбапенемаза имају и друге механизме резистенције. Њихов значај је у томе што елиминишу из употребе карбапенеме, класу антибиотика која је претходно била врло ефикасна против Грам негативних бактерија (143).

Представник породице *Enterobacteriaceae* у нашој ЈИТ је *Klebsiella pneumoniae*. Ова бактеријска врста је показала велику резистенцију на све групе антибиотика, сем на карбапенеме где је била испод 20% и колистин на који није забележена резистенција ни у једном случају. Према последњим подацима *EARS* мреже из 2017. године, више од једне трећине изолата *Klebsiellae pneumoniae* је било резистентно на бар једну групу антибиотика која је праћена (флуорохинолони, цефалоспорини треће генерације, аминогликозиди и карбапенеми) (ЕАРС). Комбинована резистенција на три и више група антибиотика био је најчешћи фенотип резистенције ове бактерије у 2016. години у земљама Европске уније (135), што је слично нашим подацима. Најмања резистенција

забележена је у земљама северне Европе, а највећа у земљама јужне и југоисточне Европе (135). Резистенција на карбапенеме изолата *Klebsiellae pneumoniae* у нашој ЈИТ износила је 18,7% за целу групу. Иако је резистенција на групу карбапенема у нашој ЈИТ много нижа него на остале групе антибиотика ово се ипак сматра високим у поређењу са већином земљама Европске уније (135). Према подацима ЕАРС мреже резистенција на карбапенеме је била ниска и у већини земаља Европске уније износила је до 5%, а такав тренд задржала је у периоду од 2013. до 2016. Године (135) Земље које су пријавиле већи проценат резистенције на карбапенеме (нпр. Италија и Румунија између 25% и 50%) имале су и већи проценат резистенције на остале групе антибиотика(135). Рад Агоди (Agodi) и сарадника из 2015. године приказао је резистенцију *Klebsiellae pneumoniae* на карбапенеме од 35,5%, у 75 италијанских ЈИТ, што је дупло више него у нашој ЈИТ (144). У једном другом раду истог аутора, који приказује резистенцију *Klebsiellae pneumoniae* на карбапенеме у шестогодишњем периоду у једној ЈИТ у Италији, приказан је пораст резистенције *Klebsiellae pneumoniae* на карбапенеме од 0% до 63,8% (145). У раду МакВејна (MacVane) наводи се да је резистенција изолата *Klebsiellae pneumoniae* на карбапенеме у ЈИТ, у САД-у била између 11% и 12%, што је приближно нашим резултатима (147). У нашој ЈИТ резистенција на имипенем је била 12,1%, док је у раду Живановића и сарадника резистенција *Klebsiellae pneumoniae* на имипенем на хируршком одељењима била 42,2% (139). Ово је значајна разлика у резистенцији, обзиром да је познато да је антимицробна резистенција већа у ЈИТ него на другим одељењима (147). У раду Величковић-Радовановић и сарадника наведено је да резистенције *Klebsiellae pneumoniae* на карбапенеме у Клиничком Центру Ниш није било у 2003. години, док је у 2007. години износила 6,98% на имипенем и 1,66% на меропенем (148). Ово поређење је наведено због података о резистенцији у Србији, којих на жалост нема много, али га треба узети са резервом обзиром на време спровођења ове студије (148) у односу на нашу. У раду Пенес (Penes) и сарадника наведена је резистенција *Klebsiellae spp.* од око 30% на имипенем и меропенем што је више него у нашој студији (126). Неке земље из нашег окружења као што су Хрватска, Словенија и Мађарска пријавиле су резистенцију испод 1%, а Бугарска до 5% (135). Највећу резистенцију *Klebsiellae pneumoniae* на карбапенеме имала је Грчка (преко 50%) (135). Према подацима CAESAR мреже у Србији резистенција *Klebsiellae pneumoniae* на карбапенеме у инвазивним изолатима у 2014. и 2015. години



била је 34% и 39%, респективно, што је више него што је забележено у нашој ЈИТ. У земљама из региона, Босни и Херцеговини и Македонији, резистенција *Klebsiellae pneumoniae* на карбапенеме била је вишеструко нижа у односу на резистенцију у нашој ЈИТ. У Босни и Херцеговини у 2015. години износила је 6%, док у Македонији резистенције није било (149).

Резистенција *Klebsiellae pneumoniae* на цефалоспорине проширеног спектра (3. и 4. генерација) у нашој ЈИТ била је преко 80%, док је на аминогликозиде била око 60%. На цефтриаксон је била највећа и износила је преко 90%, затим на цефтазидим и цефепим преко 80%. У групи флуорохинолона резистенција је на ципрофлоксацин била преко 80%, док је на левофлоксацин била преко 70%. Овако изражена резистенција на цефалоспорине и флуорохинолоне вероватно се може објаснити великом употребом ове групе лекова, нарочито у емпиријски индикованој терапији. У групи аминогликозида, највећа резистенција је била на тобрамицин 90,5%, али овај податак треба узети са резервом јер је осетљивост на тобрамицин, у односу на остала два антибиотика из ове групе, испитана најмањи број пута. Према последњим подацима ЕАРС мреже резистенција *Klebsiellae pneumoniae* на цефалоспорине треће генерације, флуорохинолоне и аминогликозиде била је већа од 50%, појединачно за сваку групу, у земљама региона: Румунији, Бугарској и Грчкој. Најмања резистенција забележена је у скандинавским земљама и Исланду (135). Резистенција *Klebsiellae pneumoniae* на цефалоспорине треће генерације, флуорохинолоне и аминогликозиде у Србији у 2014. години је била 89%, 75% и 77%, респективно, док је у 2015. години забележен пораст од неколико процената на све три групе антибиотика (149). Подаци добијени у нашој студији слични су наведеним подацима добијеним из CAESAR мреже надзора. У Босни и Херцеговини забележена је резистенција на цефалоспорине треће генерације и аминогликозиде преко 70%, док је резистенција на флуорохинолоне била 39%, што је уопштено посматрајући, нижа резистенција него она забележена у нашој ЈИТ. У раду Колпа (Kolpa) и сарадника, резистенција *Klebsiellae pneumoniae* на трећу генерацију цефалоспорина кретала се од 17 до 67% у посматраном десетогодишњем периоду (127). У студији која је спроведена у Европи у 2012. години, инвазивни изолати *Klebsiellae pneumoniae* показали су просечну резистенцију на цефалоспорине треће генерације од 26%, са великим распоном од 2% до 79%. Ова студија потврдила је велике разлике које постоје у Европи, а које су наведене у извештајима ECDC (127). У раду

Агоди (Agodi) и сарадника резистенција *Klebsiellae pneumoniae* на трећу генерацију цефалоспорина била је 68,1%, што је значајно ниже него код нас (144). У раду Пенес (Penes) и сарадника приказана је резистенција *Klebsiellae spp.* на ципрофлоксацин од 60,9% и на левофлоксацин 45,14% што је значајно ниже него у нашем истраживању. У истој студији резистенција на гентамицин је била 48,1% , што је такође ниже у односу на резистенцију наших изолата која је на гентамицин износила 74,0% (126).

Изолати *Klebsiellae pneumoniae* у нашој ЈИТ показали су резистенцију на групу пеницилина са  $\beta$  лактамаза инхибиторима од 50%, на пиперацилин-тазобактам до 90,7% на амоксицилин/клавуланксу киселину и 92,3% на ампицилин/сулбактам. У поређењу са истраживањем Јали (Yali) и сарадника из 2014. године где је резистенција на пиперацилин-тазобактам била 40,5%, на амоксицилин/клавуланксу киселину 64,1% и на ампицилин/сулбактам 81,1% (150), наши подаци су показали много већу резистенцију на ову групу антибиотика. Такође у раду Пенес (Penes) и сарадника показана је резистенција *Klebsiellae spp.* на пиперацилин-тазобактам од 36,22% (72), што је ниже него у нашој студији. Систематичних података о резистенцији на ову групу антибиотика у Европи нема јер се ни *EARS*, а ни *CAESAR* мрежа не баве надзором над овом врстом резистенције.

У свега 18 изолата *Klebsiellae pneumoniae* добијеним у нашој ЈИТ, испитана је антимикуробна осетљивост на колистин, при чему резистенција није забележена ни у једном случају. Међутим, у свету је забележен пораст резистенције *Klebsiellae pneumoniae* на колистин, нарочито у срединама са великом резистенцијом на карбапенеме и следствено већом потрошњом колистина (151). Ово објашњење су дали и Роси (Rossi) и сарадници у студији у којој је забележен пораст резистенције бактерија из породице *Enterobacteriaceae* (међу којима је најзаступљенија била *Klebsiellae pneumoniae*) у четворогодишњем периоду са око 6% на 10% (152). Студија Гонкалвеса (Goncalves) и сарадника забележила је два избијања инфекција узрокованих колистин резистентним сојевима *Klebsiellae pneumoniae* у ЈИТ, у Бразилу, што су такође објаснили великом употребом карбапенема и колистина, као и недовољним спровођењем мера за превенцију болничких инфекција (153). Ослањајући се на претходне студије, можемо рећи да је једно од могућих објашњења непостојања резистенције *Klebsiellae pneumoniae* на колистин у нашој ЈИТ то што је у испитиваној години овај антибиотик први пут уведен у нашу

праксу, уз напомену о малом узорку изолата *Klebsiellae pneumoniae* чија је резистенција на колистин испитана. Колистин, уз антибиотике из групе карбапенема, остаје један од могућих антибиотских избора лечења инфекција узрокованих *Klebsiellae pneumoniae* у нашој ЈИТ.

### 5.2.2.3. Антимикробна осетљивост *Pseudomonas aeruginosae*

Специфичности антимикробне резистенције *Pseudomonas aeruginosae* (изражена интринзична резистенција на различите групе антибиотика, стварање биофилма, стварање резистенције на антибиотике у току саме антипсеудомонасне терапије и преживљавање у болничкој средини) и велика учесталост псеудомонасних инфекција, чини ову бактерију веома важним патогеном у ЈИТ (39,147,154). У свету је показан тренд пораста резистенције ове бактерије на све групе антипсеудомонасних антибиотика (147).

Поред *Acinetobacter spp.* и *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* је била једна од најчешће изолованих бактерија у испитиваном периоду. У изолатима наших испитаника најчешће је била присутна у узорцима из доњих партија респираторног тракта и урина, због чега су инфекције овом бактеријом најчешће биле пнеумоније и инфекције уринарног тракта. Антимикробна резистенција изолованих сојева *Pseudomonas aeruginosae* била је изразито велика. На групу антипсеудомонасних цефалоспорина резистенција је била преко 40%, на карбапенеме преко 50%, на групу аминогликозида преко 60%, док је на антипсеудомонасне флуорохинолоне и пеницилине са  $\beta$  лактамаза инхибиторима резистенција била преко 80%. Антимикробна осетљивост ове бактерије испитана је на 20 изолата, при чему није забележен ни један случај резистенције. Резултати добијени нашим истраживањем указују на забрињавајуће велику резистенцију *Pseudomonas aeruginosae*, на скоро све расположиве антибиотике, осим колистина.

Према последњем извештају *EARS* надзора из 2016. године, антимикробна резистенција *Pseudomonas aeruginosae* у Европи износила је преко 30% на минимум једну групу антибиотика чија употреба је била под регуларним надзором: пиперацилин/тазобактам, флуорохинолони, цефтазидим, аминогликозиди и карбапенеми (135). Такође, комбинована резистенција на више група антибиотика била је честа (135). Резистенција *Pseudomonas aeruginosae* на колистин била је < 1%, међутим мањи број

земаља је вршило испитивање осетљивости ове бактерије на колистин у више од половине изолата (135). И у случају антимикуробне резистенције *Pseudomonas aeruginosae* постојале су регионалне разлике са већим процентом резистенције у јужним деловима Европе, него у северним (135). Највећа резистенција забележена је у Хрватској, Бугарској, Румунији и Грчкој, док је најмања била у скандинавским земљама (135). Резистенција *Pseudomonas aeruginosae* на антибиотике који се још увек у многим деловима света успешно користе за лечење инфекција узрокованих мултирезистентним сојевима ове бактерије, карбапенеме и пиперацилин/тазобактам, у нашем истраживању је била преко 50% и преко 80%, респективно, што указује на веома смањене терапијске могућности у лечењу инфекција узрокованих *Pseudomonas aeruginosae*. У погледу резистенције других европских земаља које нису под надзором ECDC, већ CAESAR мреже, у земљама региона Босни и Херцеговини и Македонији забележена је такође велика резистенција *Pseudomonas aeruginosae* на карбапенеме, флуорохинолоне и аминокликозиде, преко 90% (149). Према последњим подацима овог надзора антимикуробна резистенција *Pseudomonas aeruginosae* на наведене групе антибиотика била је такође преко 90% (149). Радова о антимикуробној резистенцији *Pseudomonas aeruginosae* у нашој земљи нема пуно. Живановић (Živanović) и сарадници су, у раду из 2017. године, показали антимикуробну резистенцију *Pseudomonas aeruginosae* на имипенем од 51,1% до 21,1%, на хируршким и нехируршким одељењима, респективно, док је резистенција на цефалоспорине 3. и 4. генерације била око 20%, на оба типа одељења (139). Поређење са нашим испитивањем треба узети са резервом, обзиром да је антимикуробна резистенција много израженија у ЈИТ него на другим одељењима (147). У раду Хи (Хи) и сарадника из 2013. године, показан је тренд резистенције *Pseudomonas aeruginosae* у деветогодишњем периоду. Резистенција на пиперацилин/тазобактам кретала се од око 18% до преко 50%, на карбапенеме од око 10% до преко 50%, на групу антипсеудомонасних цефалоспорина са око 20% на око 50% и на групу флуорохинолона са око 30% на око 50% (147). Јали (Yali) и сарадници забележили су значајну резистенцију *Pseudomonas aeruginosae* у ЈИТ. Резистенција на цефалоспорине 3. и 4. генерације била је између 60 и 80%, резистенција на аминокликозиде преко 80%, на флуорохинолоне и карбапенеме око 60%, док је на пиперацилин/тазобактам била око 80% (150). У студији Трана (Tran) и сарадника приказана је резистенција преко 60% на све групе антипсеудомонасних антибиотика, осим на пиперацилин/тазобактам. Резистенција

на меропенем била је највећа и износила је 86%, док је резистенција на колистин била најмања око 3% (155). Резултати наведених студија (147,150,155) указују на глобални тренд пораста антимикуробне резистенције на антипсеудомонасне антибиотике.

Изражена антимикуробна резистенција приказана у овом истраживању говори у прилог нерационалне примене антибиотика. Резистенција најчешћих бактеријских изолата, узрочника болничких инфекција, била је преко 20% на све испитане групе антибиотика, осим у случају резистенције *Klebsiellae pneumoniae* на групу карбапенема, чиме је потврђена друга хипотеза.

### 5.3. БОЛНИЧКЕ ИНФЕКЦИЈЕ

Упркос значајним достигнућима у лечењу критично оболелих, болничке инфекције остају један од највећих проблема, јер имају значајан утицај на ток и исход лечења критично оболелих, повећавајући морбидитет и морталитет ове популације болесника, као и трошкове њиховог лечења (122). Преваленца болничких инфекција већа у јединицама интензивне терапије него на одељењима (122). Интернационална, мултицентрична студија показала је да се болничка инфекција развије код око 19% болесника хоспитализованих у ЈИТ дуже од 24 сата (128), док је у нашој ЈИТ овај проценат износио преко 30%. Најчешће инфекције повезане са лечењем у ЈИТ су: пнеумоније и инфекције оперативног места, затим уринарне инфекције и инфекције крви (128). Као најучесталије, у нашој студији су биле пнеумоније са заступљеношћу око 50% и уринарне инфекције са око 18%. Заступљеност сепси била је 10%. Обзиром да су у преко 80% позитивних узорака, добијених током нашег истраживања, биле изоловане Грам негативне бактерије, можемо рећи да су оне биле и главни узрочници болничких инфекција код наших испитаника. У великој студији преваленције болничких инфекција и њиховог исхода, која је спроведена у 1265 јединица интензивне терапије, на узорку од 14414 болесника, показано је да половина болесника има болничку инфекцију. Пнеумоније су у овом истраживању такође биле најучесталије, са процентуалном заступљеношћу од 64%. И у овој студији су најчешћи узрочници болничких инфекција биле такође Грам негативне бактерије (120). У раду Шелазија (Chelazzi) и сарадника такође је показано да су Грам негативне бактерије биле главни узрочници инфекција повезаних са лечењем у ЈИТ, са највећом учесталашћу *Klebsiellae pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichiae coli* и *Pseudomonas*

*aeruginosae* (156). У раду Колпа (Kolpa) и сарадника, на узорку од преко 1800 боленика лечених у ЈИТ дуже од 48 сати, забележена је учесталост болничких инфекција од око 30%, од којих су најчешће биле пнеумоније, сепсе и уринарне инфекције, што је слично нашим резултатима (127).

Болничке инфекције узроковане мултирезистентним бактеријама још су једна од специфичности инфекција повезаних са лечењем у ЈИТ (133). Заступљеност мултирезистентних сојева у изолатима наших испитаника била је врло висока. Један од најважнијих фактора за развој инфекција мултирезистентним бактеријама је велика потрошња антибиотика широког спектра у некој средини, а нарочито претходна употреба (пре настанка инфекције) антибиотика код критично оболелих (37). Овај фактор издвојио се и у нашем истраживању, обзиром да је преко половине испитаника примало антибиотик пре настанка болничке инфекције.

#### 5.4. КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ УПОТРЕБЕ АНТИБИОТИКА И АНТИМИКРОБНЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ НАЈЧЕШЋИХ УЗРОЧНИКА БОЛНИЧКИХ ИНФЕКЦИЈА У ЈИТ

Обзиром да је проблем антимикробне резистенције досегао огромне размере, протеклих деценија су спроведена бројна истраживања која су се бавила повезаношћу између употребе (потрошње) антибиотика и антимикробне резистенције. Нека од њих су показала да постоји непогрешива, чврста веза између ова два параметра, док друга нису успела да покажу статистичку значајност ове везе или су чак дала противречне резултате. Разлог за ово можемо наћи у компликованом и мултифакторијалном односу између ова два параметра (11,94,157,158,160).

У овом раду испитана је корелација између најчешћих изолата Грам негативних бактерија у нашој ЈИТ (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* и бактерије из породице *Enterobacteriaceae*) и најчешће емпиријски употребљаваних антибиотика у испитиваном, једногодишњем периоду. Обзиром да је емпиријска потрошња меропенема, цефтазидима и цiproфлорксацина била константна, за ове антибиотике је и испитана корелација.

За *Acinetobacter spp.* показана је јака, статистички значајна позитивна корелација између емпиријске потрошње меропенема и дензитета резистенције (густина инциденције резистенције) *Acinetobacter spp.* на меропенем. Корелација између емпиријске потрошње цефтазидима и цiproфлорксацина и густине инциденције *Acinetobacter spp.* резистентног на ова два антибиотика није била статистички значајна. Што се тиче бактерија из породице *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosae*, није утврђена статистички значајна позитивна корелација између потрошње меропенема, цефтазидима и цiproфлорксацина и величине резистенције ових бактерија на наведене антибиотике.

У истраживању Маскарела (Mascarella) и сарадника, у седмогодишњем периоду у универзитетској болници у Италији, показана је корелација између потрошње карбапенема и резистенције *Acinetobacter baumannii* на ову групу антибиотика, као и непостојање корелације између потрошње карбапенема и резистенције *Pseudomonas aeruginosae* на карбапенеме, што је слично нашим резултатима (161). Код бактерија из породице *Enterobacteriaceae*, у наведеном истраживању, није забележена резистенција на карбапенеме, због чега ову корелацију није било могуће испитати. Они су, међутим,

забележили пораст потрошње карбапенема, упркос опадајућем тренду *ESBL* позитивних *Enterobacteriaceae*, што су објаснили побољшањем мера за контролу болничких инфекција, а не потрошњом антибиотика (161). Овај пример говори у прилог чињеници да веза између потрошње антибиотика и резистенције није „праволинијска“. Друга студија која је показала резултате сличне нашим је студија Хи (Хи) и сарадника. Овде је утврђена значајна корелација између употребе карбапенема и резистенције *Acinetobacteria* на карбапенеме. Међутим, нису успели да покажу значајну корелацију између употребе других испитиваних антибиотика (међу којима је био и цефтазидим) и величине антимикуробне резистенције ове бактерије (162). Такође, и неке друге студије показале су позитивну корелацију између примене карбапенема и појаве карбапенем резистентног *Acinetobacteria*. (40,163,164). Уопште, већина сличних истраживања бавила се корелацијом између потрошње карбапенема и резистенције Грам негативних бактерија на ову групу резервних антибиотика. Заинтересованост за проучавање корелације између потрошње карбапенема и резистенције Грам негативних бактерија на ову групу резервних антибиотика, може се објаснити чињеницом да су карбапенем лекови првог избора у лечењу инфекција узрокованих сојевима бактерија које продукују бета лактамазе проширеног спектра, као и тиме да резистенција на карбапенеме расте (165). Статистички значајну корелацију између потрошње карбапенема и резистенције *Acinetobacterbaumannii* на карбапенеме нису успели да утврде Агоди (Agodi) и сарадници у истраживању из 2015. године, упркос томе што су показали тренд пораста потрошње карбапенема и антимикуробне резистенције испитиваног патогена (145). Испитивали су још и постојање корелације између потрошње цефалоспорина треће генерације и карбапенема и резистенције *Klebsiellae pneumoniae* (из породице *Enterobacteriaceae*) на ове групе антибиотика, при чему нису нашли да је она значајна. Обзиром да је у нашим узорцима *Klebsiella pneumoniae* најзаступљенија бактерија из породице *Enterobacteriaceae*, можемо резултате из ове студије упоредити са нашим и рећи да постоји сличност, јер ни ми нисмо успели да докажемо статистички значајну корелацију између потрошње цефтазидима и карбапенема и резистенције на ове антибиотике. Ове резултате су, делимично, објаснили сложеност природе настанка и ширења резистенције (145). Истраживање Мореира (Moreira) и сарадника, у коме је праћена потрошња антибиотика, инциденција, етиологија и тренд антимикуробне резистенције код узрочника вентилатором



узроковане пнеумоније (*VAP-ventilator associated pneumonia*), показало је статистички значајну корелацију између потрошње карбапенема и резистенције *Pseudomonas aeruginosae* на имипенем, док ова корелација за *Acinetobacterbaumannii* није доказана (38). Такође, није доказана значајна корелација између потрошње цефалоспорина треће генерације и резистенције бактерија из породице *Enterobacteriaceae* на ову групу антибиотика (38). Рад Бадиту (*Baditoui*) и сарадника показао је веома јаку, позитивну корелацију између потрошње карбапенема и инциденције карбапенем резистентног *Pseudomonas aeruginosa*, док у нашем истраживању нисмо успели да покажемо да је корелација између потрошње меропенема и меропенем резистентног *Pseudomonas aeruginosae* статистички значајна (166). Студија, спроведена у Кини, такође је показала резултате супротно нашим када се ради о корелацији између преваленце карбапенем резистентног *Pseudomonas aeruginosa* и потрошње антипсеудомонасних карбапенема (167). Међутим, други резултати ове студије слични су нашим, а то је да нису успели да идентификују јаку, позитивну корелацију између потрошње других група антибиотика (антипсеудомонасни  $\beta$  лактам/ $\beta$ -лактамаза инхибитори, аминогликозиди и флуорохинолони) и резистенције *Pseudomonas aeruginosae* (167). Мултицентрична, опсервациона студија спроведена у Канади, није показала корелацију између потрошње специфичних антибиотика и резистенције *Escherichiae coli*, *Klebsiellae pneumoniae* и *Enterobacter spp.* (бактерије из породице *Enterobacteriaceae*) на испитиване антибиотике (168). Делимично објашњење за овакав налаз нашли су у претпоставци да је значајан број болничких инфекција ипак био узрокован сојевима бактерија (чак и међу *ESCAPE* патогенима) стеченим пре пријема у болницу. За *Pseudomonas aeruginosu* је показана корелација између потрошње антипсеудомонасних карбапенема и резистенције ове бактерије на карбапенеме, али она није била статистички значајна, што је слично нашим резултатима (168). Неке студије, показале су резултате другачије од наших, односно потврдиле су постојање статистички значајне корелације између потрошње антипсеудомонасних карбапенема и резистенције *Pseudomonas aeruginosae* на њих (169,170). У нашој земљи мало је спроведених студија о корелацији између потрошње антибиотика и антимикуробне резистенције. Студија Младеновић-Антић и сарадника, показала је резултате десетогодишњег, локалног праћења потрошње антибиотика и резистенције *Pseudomonas aeruginosae* у Клиничком центру Ниш (171). Они су показали да

је резистенција *Pseudomonas aeruginose* на карбапенеме била значајно повезана са употребом карбапенема. Осим тога, испитали су и корелацију између потрошње свих бета-лактамских антибиотика и резистенције ове бактерије на карбапенеме и нашли да је она била статистички значајна (171). У једном другом истраживању спроведеном у Србији, а које се односи на период 2003-2007. године, испитана је корелација између потрошње ципрофлоксацина и амоксицилин/клавуланске киселине и резистенције *Escherichiae coli*. Утврдили су да је смањење потрошње ова два антибиотика значајно корелирало са смањењем резистенције *Escherichiae coli* (148). У раду Лаи (Lai) и сарадника утврђена је значајна корелација између потрошње ципрофлоксацина и резистенције *Acinetobacterbaumannii* на гентамицин, као и значајну корелацију између потрошње левофлоксацина и резистенције *Pseudomonas aeruginose* на цефтазидим (172). Податке из наведених радова (171,172,173) не можемо у потпуности да упоредимо са нашим подацима, обзиром да ми нисмо радили ова поређења, али они веома добро осликавају чињеницу да је утицај потрошње флуорохинолона на антимикуробну резистенцију огроман. Не само да неконтролисана употреба флуорохинолона доводи до резистенције на антибиотике из ове групе, већ и да узрокује резистенцију на друге групе антибиотика (40,148,173). Интересантно је да су неке студије показале да повећана потрошња ципрофлоксацина има протективни ефекат на појаву резистенције *Pseudomonas aeruginosae* на цефтазидим, међутим, повећана потрошња левофлоксацина има супротан ефекат (81,174). Ове чињенице такође, говоре у прилог комплексности односа употребе антибиотика и величине антимикуробне резистенције. О улози флуорохинолона у развоју антимикуробне резистенције код *Enterobacteriaceae* говори и студија шпанских аутора из 2012. Године (175). Они су испитали корелацију између потрошње цефалоспорина широког спектра и флуорохинолона и резистенције *Enterobacteriaceae* на ове групе антибиотика, при чему су показали само позитивну корелацију између употребе/резистенције флуорохинолона (175). У нашој студији није показана значајна корелација између резистенције *Enterobacteriaceae* на цефтазидим и ципрофлоксацин и потрошње ових антибиотика. У раду МекЛафлина (McLaughlin) и сарадника показана је позитивна корелација између потрошње карбапенема и резистенције бактерија из породице *Enterobacteriaceae*, што није у складу са нашим резултатима (175). Истраживање Леша (Lesha) и сарадника није показало значајну корелацију између употребе карбапенема

и флуорохинолона и антимикуробне резистенције *Enterobacteriaceae* (170). У студији Асенсиа (Asensia) и сарадника, која је обухватила дванаестогодишњи период праћења преваленце резистенције *Enterobacteriaceae* на трећу генерацију цефалоспорина и флуорохинолона и употребу ових антибиотика, показана је јака корелација између потрошње ових антибиотика и резистенције *Escherichiae coli*, појединачно и укупно на обе групе антибиотика (175). Испитана је и корелација између резистенције *Klebsiellae pneumoniae* и ове две групе антибиотика, при чему је статистички била значајна између потрошње флуорохинолона и резистенције на флуорохинолоне, цефалоспорине треће генерације и укупно на обе групе антибиотика, док није била значајна у односу на потрошњу цефалоспорина треће генерације (81,175). За разлику од већине наведених студија, Лефлер (Loeffler) и сарадници су забележили релативно малу потрошњу антибиотика у хируршкој ЈИТ једне универзитетске болнице у Швајцарској. Међутим, упркос томе показали су статистички значајну позитивну корелацију у око 20% испитаних случајева (испитана је 71 комбинација употребе антибиотика vs. антимикуробна резистенција) (81).

Као што је приказано у горе наведеним примерима, резултати неких студија које су се бавиле односом између потрошње антибиотика и антимикуробне резистенције су слични нашим, док других нису. Неки од разлога који се наводе за ово су: разлике у популацији испитиваних болесника и пракси прописивања антибиотика што утиче на селективни притисак антибиотика на индивидуалном нивоу, различите хигијенске и опште мере контроле болничких инфекција, појава и ширење резистентних сојева на болничком нивоу и у заједници, затим постојање комбиноване резистенције између различитих врста антибиотика као и унутар исте врсте антибиотика и сл. (172). Већина ових истраживања у основи су еколошке природе, што значи да говоре о међусобној повезаности појава, али не и о њиховој узрочности (168). Показано је, такође, да је претходна употреба антибиотика један од најважнијих фактора ризика за настанак колонизације и инфекције са мултирезистентним бактеријама, као и то да повезаност између потрошње антибиотика и развоја антимикуробне резистенције у многоме зависи како од бактеријске врсте, тако и од врсте антибиотика (161,163). Фактори који имају утицај на антимикуробну резистенцију бактерија, посматрани са микробиолошког аспекта су: начин настанка резистенције, механизам резистенције, врста бактерије, као и сам начин

дефинисања резистенције. Тако је, на пример, познато да је развој антимиљробне резистенције код *Pseudomonas aeruginosae* нарочито директно повезан са употребом антибиотика (91,176). Што се тиче врсте антибиотика и потенцијала да доведу до антимиљробне резистенције, нарочит потенцијал имају цефалоспорини треће генерације, карбапени и флуорохинолони (21). Утицај антибиотика на развој антимиљробне резистенције огледа се пре свега кроз изложеност (експозицију) антибиотику (базирана на фармакокинетским/фармакодинамским параметрима лека), а не кроз укупну потрошњу антибиотика (157). Селективни притисак јавља се на индивидуалном нивоу, те израчунавање само потрошње антибиотика није у потпуности адекватно мерило за величину индивидуалне експозиције антибиотикама (172). Међутим, како су истакли у раду Величковић-Радовановић и сарадници, мониторинг бактеријске резистенције може да служи као индикатор начина (квалитета) употребе антибиотика (148).

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

Сходно резултатима овог истраживања произилазе следећи закључци:

1. У више од 50% случајева примена антибиотика није била у складу са стањем антимикробне резистенције бактеријских узрочника болничких инфекција и савременим фармакотерапијским протоколима.
2. У лечењу болничких инфекција неусклађеност избора антибиотика са изолованим бактеријским узрочником и његовом антимикробном остелјивошћу утврђена је у преко 70% испитаних прескрипција антибиотика, односно у преко 50% инфекција. У преко 40% неадекватних антибиотских режима емпиријске антибиотске терапије била је неусклађеност терапије са фармакотерапијским протоколом.
3. За индикацију хируршка профилакса избор антибиотика није био у складу са савременим фармакотерапијским протоколима у 56% случајева. У погледу дужине примене антибиотика код преко 30% прескрипција антибиотик је примењиван дуже него што је препоручено смерницама. Адекватну антимикробну хируршку профилаксу добило је 30% испитаника.
4. За лечење ванболничких инфекција усклађеност примењене антибиотске терапије је била у око 80% случајева.
5. Од преко 15 изолованих бактеријских врста по учесталости као најчешћи су се издвојили *Acinetobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*.
6. Антимикробна резистенција *Acinetobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosae* је износила преко 50% на антибиотике препоручене савременим фармакотерапијским смерницама, осим у случају резистенције *Klebsiellae pneumoniae* на имипенем и меропенем која је износила до 20% и резистенције

*Pseudomonas aeruginosae* на групу антипсеудомонасних цефалоспорина и пиперацилин/тазобактам, која је износила до 50%.

7. Између појаве резистенције *Acinetobacter spp.* и потрошње емпиријски употребљеног меропенема утврђена је статистички значајна позитивна повезаност, односно повећана потрошња меропенема је била праћена порастом броја резистентних сојева. За бактеријске врсте *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* није утврђена статистички значајна повезаност између њихове антимикробне резистенције и потрошње испитиваних антибиотика.
8. На основу података о најчешћим бактеријским изолатима, узрочницима болничких пнеумонија, и њиховој антимикробној резистенцији, у емпиријској антибиотској терапији ових инфекција треба применити колистин.
9. На основу података о најчешћим бактеријским изолатима, узрочницима болничких уринарних инфекција, и њиховој антимикробној резистенцији, у емпиријској терапији ових инфекција треба применити антибиотике из групе карбапенема и то имипенем или меропенем.
10. У циљу оптимализације употребе антибиотика у ЈИТ, Клинике за анестезију и интензивну терапију, потребно је променити фармакотерапијски приступ у профилактичкој примени антибиотика у хирургији и другим интервеницијама, као и емпиријској примени антибиотика у лечењу болничких инфекција на овом одељењу. Истраживање је истакло важност постојања фармакотерапијских протокола за оптималну примену антибиотика у хируршкој ЈИТ.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Carlet J, Collignon P, Goldmann D, Goosens H, Gyssens IC, Harbarth S, et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet*. 2011; 378: 369-71.
2. Sabo A, Tomić Z, Rašković A, Stanulović M. Antibakterijski lekovi:(sa ostalim antiinfektivnim lekovima). 4.izdanje. Petrovaradin: Alfa-graf; 2014.
3. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. *Pharm Ther*. 2015; 40(4):277-83.
4. Chang Q, Wang W, Regev-Yochay, Lipsitch M, Hanage VP. Antibiotics in agriculture and the risk to human health: how worried should we be? *Evol Appl*. 2015; 8(3):240-7.
5. World Health Organization. Antimicrobial Medicines Consumption (AMC) Network. AMC data 2011–2014 [Internet]. 2017 [cited 2017 May 29]. 151 p. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/health-technologies-and-medicines/publications/2017/antimicrobial-medicines-consumption-amc-network.-amc-data-20112014-2017>
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. ESAC-Net surveillance data November 2016 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016 [cited 2018 January 21]. 13 p. Available from:<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-consumption-eu-2016>
7. Shallcross LJ, Davies DMC. Antibiotic overuse: A key driver of antimicrobial resistance. *Br J Gen Pract*. 2014; 64(629):604–5.
8. Levy Hara G et al. Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48: 239-46.
9. Shrikala BS, Nafisa KK. A prospective study on evaluation of antibiotic prescription practices in an intensive care unit of a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res*. 2010;4: 3387–91.

10. Brusić-Renaud J, Antunović M, Šuljagić V. The analysis of antibiotic consumption within the tertiary healthcare institution in Serbia during 10-year period (2001-2010). *IJPPS*. 2016; 8(5): 401-3.
11. Bbosa GS, Wong G, Kyegombe DB, Ogwal-Okeng J. Effects of intervention measures on irrational antibiotics/antibacterial drug use in developing countries: A systematic review. *Health*. 2014;6(2):171–87.
12. World Health Organization. WHO Policy Perspectives on Medicines — Promoting rational use of medicines: core components. Geneva: WHO; 2002 [cited 2017 September 11]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh3011e/1.html#Jh3011e.1>
13. Magill SS, Edwards JR, Stat M, et al. Prevalence of Antimicrobial Use in US Acute Care Hospitals, May-September 2011. *JAMA*. 2014;312(14):1438-46.
14. Leekha S, Terrel CL, Edson RS. General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(2):156-67.
15. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2015; 21(5):412-20.
16. Kaplan W, Mathers C. The World Medicine Situations 2011: Global Health Trends: Global Burden of Disease and Pharmaceutical Needs [Internet] Geneva: World Health Organisation; 2011 [ Cited 2018 Jan 9]. 434 p. Available from: [apps.who.int/medicinedocs/documents/s20054en/s20054en](http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20054en/s20054en)
17. Pechère JC, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29: 245–53.
18. Niederman MS. Principles of appropriate antibiotic use. Vol. 26, *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2005; 26 (3): 170-5.
19. Van Boeckel, Brower C, Gilbert M, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *PNAS*. 2015; 112(18): 5649-54.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Use in the United States, 2017: Progress and Opportunities. Atlanta, GA: CDC, 2017 [Cited 2018 Feb 5]. Available from: [www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/hospital.html](http://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/hospital.html)



21. Vincent JL, Bassetti M, Francois B, et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care*. 2016; 20: 133-46.
22. Tan R, Liu J, Li M, Huang J, Sun J, Qu H. Epidemiology and antimicrobial resistance among commonly encountered bacteria associated with infections and colonization in intensive care units in a university-affiliated hospital in Shanghai. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014; 47: 87-94.
23. Erbay A, Badur H, Akinci E, Colpan A. Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey. *J Hosp Infect*. 2005; 59: 53-61.
24. Anand N, Nagendra Nayak IM, Advaita MV, et al. Antimicrobial agents utilization and cost pattern in an Intensive Care Unit of a Teaching Hospital in South India. *J Crit Care Med*. 2016; 20: 274-9.
25. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42:1749-55.
26. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14:R15.
27. Vincent JL, Brealey D, Libert N, et al. Rapid diagnosis of infection in the critically ill, a multicenter study of molecular detection in bloodstream infections, pneumonia and sterile site infections. *Crit Care Med*. 2015;43:2283-91.
28. Khalili H, Elyasi S, Hatamkhani S, Dashti-Khavidaki S. Adherence to empiric antibiotic therapy guideline in a referral teaching hospital, Tehran, Iran. *Acta Med Iran*. 2012;50(1):47-52.
29. Huttner B, Jones M, Huttner A, Rubin M, Samore MH. Antibiotic prescription practices for pneumonia, skin and soft tissue infections and urinary tract infections throughout the US Veterans Affairs system. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(10): 2393-2399.
30. Postma DF, van Werkhofen CH, van Elden LJR, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1312-23.
31. Luyt CE, Brechot N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014; 18:480-92.

32. Dellinger RT, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39:165-228.
33. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenge and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14:498-509.
34. Singh N, Yu VL. Rational empiric prescription in ICU. *Chest.* 2000; 117:1496-9.
35. Varley AJ, Williams H, Fletcher S. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain.* 2009; 9(4):114–8.
36. Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Nilsson LE, Walther SM, et al: Prescription of antibiotic agents in Swedish intensive care units is empiric and precise. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(1):63-9.
37. Martin-Loeches J, Diaz E, Valles J. Risk for multidrug-resistant pathogens in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2014; 20: 516-24.
38. Moreira MR, Guimaraes MP, Rodrigues AA, et al. Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Tp.* 2013; 46(1): 39-44.
39. Mol PGM, Rutten WJM, Gans ROB, et al. Adherence Barriers to Antimicrobial Treatment Guidelines in Teaching Hospital, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(3): 522-5.
40. Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care.* 2016; 20: 136-44.
41. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:13.
42. Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol.* 2013; 303:388-95.
43. Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005; 365:579–87.

44. Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2011; 1:47.
45. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carvey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 268-81.
46. Volles DF, Branan TN. Antibiotics in the Intensive Care Unit: Focus on Agents for Resistant Pathogens. *Emerg Med Clin N Am*. 2008;26: 813-34.
47. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:2475067.
48. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:448-58.
49. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance and Healthcare-associated Infections Programme. [Cited: 2018 April 18] Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/who-we-are/disease-programmes/antimicrobial-resistance-and-healthcare-associated>
50. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015 [cited 2017 December 11]. 117 p. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2014.pdf>.
51. World Health Organization. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) [Internet]; [cited 2018 February 18]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/about-amr/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-caesar>
52. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenemase-producing bacteria in Europe: interim results from the European Survey on carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) project [Internet]. Stockholm: ECDC; 2013 [cited 2017 December 11]. 44p. Available from:

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-carbapenemase-producing-bacteria-europe.pdf>

53. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2013 [cited 2018 Feb 14]. 113 p. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>
54. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. [Internet]; [cited 2018 March 10]. Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>
55. De Waele JJ, Chouten J, Dimopoulos G. Understanding antibiotic stewardship for the critically ill. *Intensive Care Med.* 2016; 42: 2063-5.
56. Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med.* 2015; 41: 776-95.
57. Njoku JC, Hermsen ED. Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit: A Focus on Potential Pitfalls. *J Pharm Pract.* 2010; 23(1): 50-60.
58. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62:1197-202.
59. Hauck LD, Adler LM, Mulla ZD. Clinical pathway care improves outcomes among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Epidemiol* 2004;14:669-75.
60. Tseng SH, Lee CM, Lin TY, Chang SC, Chuang YC, Yen MY, et al. Combating antimicrobial resistance: Antimicrobial stewardship program in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012; 45: 79-89.
61. Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res.* 2011;16:315-23.
62. Falagas ME, Karveli EA. World Wide Web Resources on Antimicrobial Resistance. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 630-3.

63. Rello J. Importance of appropriate initial antibiotic therapy and de-escalation in the treatment of nosocomial pneumonia *Eur Respir Rev.* 2007; 16: 33–39.
64. Fernandez-Feijoo DC, Ercilla MS, Hernandez-Bou S, de la Maza TSV, Garcia GJJ, Cubells LC. Antibiotic prescribing in a pediatric emergency department. *An Pediatr.* 2010;73(3):115-20.
65. Spellberg B. The future of antibiotics. *Crit Care.* 2014; 18:228
66. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, editors. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy.* 43rd Edition. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc; 2013.
67. Drndarević D, Janković S. *Bolničke infekcije, definicije.* Beograd: Institut za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanovic Batut"; 2008.
68. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control.* 1988; 16:128-40.
69. Moon E, Tam MD, BS, Kikano RN, Karuppasamy K. Prophylactic Antibiotic Guidelines in Modern Interventional Radiology Practice. *Semin Intervent Radiol.* 2010; 27(4): 327-37.
70. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:195-283.
71. Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 177-83.
72. Morel J, Casotto J, Jospe R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14: R 225.
73. WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. Introduction to drug utilization research/WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug statistics Methodology, 1. Drug Utilization 2. Research 3. Manuals I. WHO International Working Group for Drug Statistics methodology II. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics methodology III: WHO Collaborating Centre for Drug, 2003.

74. Bergmans DCJJ et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother.* 1997; 39: 527-35.
75. Usluer G, Ozgunes I, Leblebicioglu H, and the Turkish Antibiotic Utilization Study Groupal. A multicenter point prevalence study: antimicrobial presvription frequencies in hospitalized patients in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2005;4:16.
76. Magill SS et al. Prevalence of Antimicrobial Use in US Acute Care Hospitals, May-September 2011. *JAMA.* 2014; 312(14): 1438-46.
77. Sarraf DP, Phunyal B, Mahorjan M, Mandal S, Mahato SC, Rauniar GP. Utilization pattern of antimicrobial agents and its culture sensitivity pattern in intensive care units in a tertiary care centers in eastern Nepal. *Nepal Med Coll J.* 2015; 17(3): 107-12.
78. Singh AP, Gupta V, Das S. Monitor the use of antibiotics in intensive care units with special focus on restricted antibiotics in tertiary care hospita of India. *AJPCR.* 2016; 9(1): 256-9.
79. Annand N, Nagendra Nayak IM, Advaita MV, Thaikattil NS, Kantanavay KA, Anand S. Antimicrobial agents utilization and cost pattern in an Intensive Care Unit of a Teaching Hospital in South India. *Indian J Crit Care Med.* 2016; 20: 274-9.
80. Hartmann B, Junger A, Bramenn D, et al. Review of antibiotic drug use in a surgical ICU: Management with a patient data management system for additional outcome analysis in patients staying more than 24 hours. *Clin Ther.* 2004;26:912-24.
81. Loeffler JM, Garbino J, Lew D, Harbarth S, Rohner P. Antibiotic Consumption, Bacterial Resistance and their Correlation in a Swiss University Hospital and its Adult Intensive Care Units. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35: 843-50.
82. Sligl WJ, Dragan T, Wrenn Smith S. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int J Infect Dis.* 2015; 37: 129-34.
83. MacGowan AP. Clinical Implications of antimicrobial resistance for therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008;2:105-14.
84. Kollef MH. Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis.* 2000;31(4):131-8.

85. Vogelaers D, DeBels D, Foret F, et al. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates-a multicentre, observational survey in critically ill patients. *Int J Antimicrog Agents*. 2010; 35: 375-82.
86. Chin V, Harding HE, Tennant I, Soogrim D, Gordon-Strachan GM, Frankson MA. Dynamics of Antibiotic Usage in the Intensive Care Unit at the University Hospital of the West Indies. *West Indian Med J*. 2010;59(2):159.
87. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Cri Care Med*. 2006; 34: 1589-96.
88. Garnacho-Montepo, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 64: 436-41.
89. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of blood stream infections on patients outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000; 118: 146-55.
90. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Petlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with blood stream infection. *J Intern Med*. 1998; 244: 379-86.
91. Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T, Koulenti D, Mañez R, Martin-Loeches I, et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1332-9.
92. Ahmed A, Azim A, Gurjar M, Kumar Baronia A. Current concepts in combination antibiotic therapy for critically ill patients. *Indian J Crit Care Med*. 2014; 18(5): 310-4.
93. Zilahi G, McMahon MA, Pova P, Martin-Loeches I. Duration of the antibiotic therapy in the intensive care unit. *J Thorac Dis*. 2016; 8(12): 3774-80.
94. Paruk F, et al. Antibiotic prescription practices and their relationship to outcome in South Africa: Findings of the prevalence of infection in South African intensive care units (PISA) study. *SAMJ*. 2012; 102(7): 613-16.

95. Garnacho-Montero J, Garcia- Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez – Jimenez FJ, Perez-Peredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 2003; 31(12): 2742-51.
96. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escoresca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40:32-40.
97. Leone M, Bechis C, Baumstark K, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* 2014; 40:1399-408.
98. Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar OJ, Harbarth S. The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(10): 963-72.
99. Beovic, S Kreft, K Seme, M Cizman. The impact of total control of antibiotic prescribing by infectious disease specialist on antibiotic consumption and cost *J Chemother.* 2009; 21:46-51.
100. Kerremans JJ, Verbrugh HA, Vos MC. Frequency of microbiologically correct antibiotic therapy increased by infectious disease consultations and microbiological results. *J Clin Microbiol*, 2012; 50:2066-8.
101. Hosoglu S, Esen S, Ozturk R et al. The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 61: 727-31.
102. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, al. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58 (2):654-63.
103. Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, al. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10(12): 1393-404
104. Kaya S, Aktas S, Senbayrak S, et al. An Evaluation of Surgical prophylaxis Procedures in Turkey: A Multi-Center Point Prevalence Study. *Eurasian J Med.* 2016; 48:24-8.



105. Gouvea M, Novaes CO, Pereira DM, Iglesias AC, et al. Adherence to guidelines for surgical antibiotic prophylaxis: a review. *Braz J Infect Dis.* 2015; 19(5):517-24.
106. Bratzler DW, Houck PM, Richards C, Steele L, Dellinger EP, Fry DE. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. *Arch Surg.* 2005; 140: 174-82.
107. Napolitano F, Izzo MT, Di Giuseppe G, Angellilo IF. Collaborative Working Group. Evaluation of the appropriate perioperative antibiotic prophylaxis in Italy. *PLOS ONE.* 2013; 8:e 79532
108. Meeks DW, Lally KP, Carrick MM, Lew DF, Thomas EJ, Doyle PD. Compliance with guidelines to prevent surgical site infections: as simple as 1-2-3? *Am J Surg.* 2011; 201: 76-83.
109. 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: 159-63.
110. Hosoglu S et al. Surgical antibiotic prophylaxis in Turkey: a survey study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:758-61.
111. Bozkurt F et al. Analysis of antimicrobial consumption and cost in a teaching hospital. *J Infect Public Health.* 2014;7:161-9.
112. Wolf JS, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol.* 2008; 179(4): 1379-90.
113. Namias N, Harvill S, Ball S, McKenney MG, Salome JP, Civetta JM. Cost and Morbidity Associated with Antibiotic Prophylaxis in the ICU. *J Am Coll Surg.* 1999; 188:225-30.
114. Shapiro M, Townsend TR, Rosner B, Kass EH. Use of antimicrobial drugs in general hospitals. *N Engl J Med.* 1997;301:351-5.
115. Hu S, Liu X, Peng Y. Assessment of antibiotic prescription in hospitalized patients at a Chinese university hospital. *J Hosp Infect.* 2003;46:161:3.
116. Özkurt Z, Kadanalı A, Ertek M, Erol S, Parlak M. Cerrahi proflakside antibiyotik kullanımı *Ankem Derg.* 2005;19:111-4.
117. Testa M, et al. Appropriate use of antimicrobial prophylaxis: an observational study in 21 surgical wards. *BMC Surgery.* 2015; 15:63.

118. Hatam N, Askarian M, Moravvei AR, Assadian O. Economic Burden of Inappropriate Antibiotic Use for prophylactic Purpose in Shiraz, Iran. *Red Crescent Med J*. 2011; 13(4):234-8.
119. Ziolkowski G, Pawlowska I, Krawczyk L, Wojkowska-Machd J. Antibiotic consumption versus the prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Clostridium difficile* infections at an ICU from 2014–2015. *J Infect Public Health*. 2018. In press.
120. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al: EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-2329.
121. Lautenbach E, Larosa LA, Kasbekar N, et al. Fluoroquinolone utilization in the emergency departments of academic medical centers: prevalence of, and risk factors for, inappropriate use. *Arch Intern Med* 2003; 163: 601-5.
122. Mehrad B, Clark NM, Zhanel GG, Lynch J. Antimicrobial Resistance in Hospital-Acquired Gram-Negative Bacterial Infections. *CHEST*. 2015; 147(5):1413-21.
123. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(2):105-114.
124. Lee YT, Kuo SC, Yang SP, et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with *Acinetobacter baumannii* bacteremia: relation to severity of infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55(2):209-215.
125. Hsueh PR et al. 2004 Asia-Pacific SMART Team. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative Bacilli isolated from patients with intraabdominal infection in the Asia-Pacific region. 2004 Results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28:238-43.
126. Penes NO et al. An overview of resistance profiles of ESKAPE pathogens from 2015-2016 in a tertiary respiratory center in Romania. *Rom J Morphol Embryol*. 2017; 58(3): 909-22.
127. Kolpa M, Walaszek M, Gniadek A, Wolak Z, Dobros W. Incidence, Microbiological Profile and Risk Factors of Healthcare-Associated Infections in Intensive Care Units:

- A 10 Year Observation in a Provincial Hospital in Southern Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15,12....
128. MacVane S. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: A Focus on Gram-Negative Bacterial Infections. *J Intensive Care Med*. 2017; 32(1): 25-37.
  129. Jaggi N, Sissodia P, Sharma L. *Acinetobacter baumannii* isolates in a tertiary care hospital: Antimicrobial resistance and clinical significance. *JMID*. 2012; 2(2): 57-63.
  130. Hui C et al. Previous antibiotic exposure and evolution of antibiotic resistance in mechanically ventilated patients with nosocomial infections. *J Crit Care*. 2013; 28: 728-34.
  131. Kaur A et al. Isolation of *Acinetobacter baumannii* and its Antimicrobial Resistance Pattern in an Intensive Care Unit (ICU) of a Tertiary Care Hospital. *IJCMR*. 2016; 3(6): 1794-6.
  132. Almasaudi SB. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. *Saudi J Biol Sci*. 2016; 25 (3): 586-96.
  133. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Fan W, Shorr AF. Multidrug resistance, inappropriate empiric therapy, and hospital mortality in *Acinetobacter baumannii* pneumonia and sepsis. *Crit Care*. 2016; 20: 221.
  134. Wong D et al. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 30: 409-47.
  135. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [Internet]. Stockholm: ECDC; 2017 [cited 2018 January 21]. 100 p. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>
  136. Uwingabiye I et al. *Acinetobacter* infections prevalence and frequency of the antibiotics resistance: comparative study of intensive care units versus other hospital units. *PAMJ*. 2016; 23: 191-6.
  137. Al-Mously N, Hakawi A. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in a tertiary hospital:Antimicrobial resistance surveillance. *Int J Infect Control*. 2013;9(2):1–8.

138. Queenan AM, Pillar CM, Deane J, Sahm DF, Lynch AS, Flamm RK, Peterson J, Davies TA. Multidrug resistance among *Acinetobacter* spp. in the USA and activity profile of key agents: results from Capital Surveillance 2010. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(3):267–70.
139. Zivanovic V et al. Differences in antimicrobial consumption, prescribing and isolation rate of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* on surgical and medical wards. *PLOS/ONE* 12(5): e 0175689.
140. Ziglam H, Elahmer O, Amri S, Shareef F, Grera A, Labeeb M, Zorgani A. Antimicrobial resistance patterns among *Acinetobacter baumannii* isolated from burn intensive care unit in Tripoli, Libya. *IAJAA.* 2012;2(3):1–8.
141. Rahbar M, Mehrgan H, Aliakbari NH. Prevalence of antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* in a 1000-bed tertiary care hospital in Tehran, Iran. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010;53:290-3.
142. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R; CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health-care—associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-3):1-36.
143. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(12):1099-1106.
144. Agodi A et al. Antibiotic consumption and resistance: results of the SPIN-UTI project of the GISIO-SItI. *Epidemiol Prev.* 2015; 39 (4): 94-8.
145. Agodi et al. Antibiotic trends of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* resistance indicators in an intensive care unit of Southern Italy, 2008-2013. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015; 4: 43.
146. Sievert, DM, Ricks, P, Edwards, JR. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(1):1–14.

147. Xu J, Duan X, Wu H, Zhou Q. Surveillance and Correlation of Antimicrobial Usage and Resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: A Hospital Population-Based Study. PLOS ONE. 2013; 8(11):e78604.
148. Veličković -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. VSP . 2009; 66(4): 307-12.
149. World Health Organization. Antimicrobial Medicines Consumption (AMC) Network. AMC data 2011–2014 [Internet]. 2017 [cited 2017 May 29]. 151 p. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/health-technologies-and-medicines/publications/2017/antimicrobial-medicines-consumption-amc-network.-amc-data-20112014-2017>
150. Yali G, Jing C, Chunjiang L, Cheng Z, Xiaoqiang L, Yizhi P. Comparison of pathogens and antibiotic resistance of burn patients in the burn ICU or in the common burn ward. Burns. 2014; 40:402-7.
151. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America,2008-2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012; 73: 354-60.
152. Rossi et al. Emergens of colistin resistance in the largest university hospital complex Sao Paulo, Brazil, over five years. Braz J Infect Dis. 2017;21(1):98-101.
153. Goncalves JR, Ferreira ML, Araujo BF, et al. Outbreaks of colistin-resistant and colistin-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Brazilian intensive care unit. J Hosp Infect. 2106; 94(4):322-9.
154. Yusuf E, Van Herendael B, Verbrugghe W, et al. Emergence of antimicrobial resistance to *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: association with the duration of antibiotic exposure and mode of administration. Ann Intensive Care. 2017; 7:22.
155. Tran GM, Ho-Le TP, Ha DT, et al. Patterns of antimicrobial resistance in intensive care unit patients: a study in Vietnam. BMC Infect Dis. 2017; 17: 429.
156. Chelazii C, Pettini E, Gianluca V, De Guadio R. Epidemiology, associated factors and outcomes of ICU-acquired infections caused by Gram-negative bacteria in

- critically ill patients: an observational, retrospective study. *BMC Anesthesiology*. 2015; 15:125
157. Canton R, Horcajada JP, Oliver A, Garbajosa PR, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: The complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(4):3-11.
  158. Metz-Gercek S et al. Ten years of antibiotic consumption in ambulatory care: trends in prescribing practice and antibiotic resistance in Austria. *BMC Infect Dis*. 2009;9:61.
  159. Adeli O, Farahani RH, Moghaddam NM, Zargar S. Antibiotics Use Patterns in Intensive Care Units of Five Hospitals in Tehran. *J Arch Mil Med*. 2015;3(3).e 27862
  160. Sarraf DP, et al. Utilization pattern of antimicrobial agents and its culture sensitivity pattern in intensive care units in a tertiary care center in eastern Nepal. *J Nepal Med Coll*. 2015;17(3-4):107-12.
  161. Mascarello M et al. Correlation between antibiotic consumption and resistance of bloodstream bacteria in a University Hospital in North Eastern Italy, 2008-2014. *Infection*. 2017; 45: 459-67.
  162. Xu J, Sun Z, Li Y, Zhon Q. Surveillance and Correlation of Antibiotic Consumption and Resistance of *Acinetobacter baumannii* complex in a Tertiary Care Hospital in Northeast China, 2003-2011. *Int J Environ Res Public Health*. 2013; 10: 1462-73.
  163. Lee H-S, Loh Y-X, Lee J-J, Lin C-S, Chu C. Antimicrobial consumption and resistance in five Gram-negative bacterial species in a hospital from 2003 to 2011. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015; 48: 647-54.
  164. Su CH, Wang JT, Hsiung CA, Chien LJ, Chi CL, Yu HT, Chang FY, Chang SC Increase of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in acute care hospitals in Taiwan: Association with hospital antimicrobial usage. *PLoS ONE*. 2012;7:e37788.
  165. McLaughlin M, Advincula MR, Malczynski M, Qi C, Bolon M, Scheetz MH. Correlation of Antibiotic Use and Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 33(8): 817-30.
  166. Baditou L, et al. Intensive care antibiotic consumption and resistance patterns: a cross-correlation analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017; 16:71-81.

167. Xu J, Duan X, Wu H, Zhou Q. Surveillance and correlation of antimicrobial usage and resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: a hospital population-based study. *PLoS ONE*. 2013.
168. Wang A, Daneman N, Tan C, Brownstein I, Mac Fadden D. Evaluating the Relationship Between Hospital Antibiotic Use and Antibiotic Resistance in Common Nosocomial Pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017; 38: 1457-63.
169. McDougall, DA, Morton, AP, Playford, EG. Association of ertapenem and antipseudomonal carbapenem usage and carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* among 12 hospitals in Queensland, Australia. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:457–460.
170. Lesho EP, Clifford RJ, Chukwuma U, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and the correlation between carbapenem and fluoroquinolone usage and resistance in the US military health system. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;81:119–25.
171. Mladenović-Antić S, et al. Correlation between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital setting: a 10-year study. *J Clin Pharm Ther*. 2016; 41: 532-7.
172. Lai CC, Wang CY, Chu CC, et al. Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1374-82.
173. Badar VA, Navale SB. Study of Prescribing Pattern of Antimicrobial Agents in Medicine Intensive Care Unit of a Teaching Hospital in Central India. *JAPI*. 2012; 60: 20-3.
174. Goldman DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(1): 139-45.
175. Asensio et al. Trends in yearly prevalence of third generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals, Spain, 1999 to 2010. *Euro Surveill*. 2011; 16 (40): pii19983
176. Barcalut M, Martin P, Demasure M, Poisson D, Gueveler C. Changes in resistance of *pseudomonas aeruginosa* to beta-lactams in a general intensive care unit over a 3-year period. Role of piperacillin. *Pathol Biol*. 1991; 39:105-9.

## **8. ПРИЛОГ**

8.1.       Образац А

8.2.       Образац Б



KLINIKA ZA ANESTEZIJU I INTENZIVNU TERAPIJU, KC VOJVODINE

OBRAZAC ZA PRIKUPLJANJE PODATAKA ZA IZRADU DOKTORSKE DISERTACIJE POD NAZIVOM  
„FARMAKOTERAPIJSKI PROTOKOLI ZA PRIMENU ANTIBIOTIKA U HIRURŠKOJ JEDINICI  
INTENZIVNE TERAPIJE“

DR RADMILA POPOVIĆ

## OBRAZAC A

OVAJ OBRAZAC POPUNJAVATI AKO SU KOD BOLESNIKA TOKOM HOSPITALIZACIJE NA  
KLINICI ZA ANESTEZIJU I INTENZIVNU TERAPIJU PRIMENJIVANI ANTIBIOTICI BEZ OBZIRA  
NA INDIKACIJU/INDIKACIJE, A BOLESNIK JE IMAO BOLNIČKU INFEKCIJU

Skraćenice: Jedinica intenzivne terapije (Klinike za anesteziju i intenzivnu terapiju)-JIT; urgentni centar-UC; bolnička infekcija-BI; centralni venski kateter-CVK; intrakranijalni pritisak-IKP; antibiotik-AB; pneumonija povezana sa mehaničkom ventilacijom pluća-VAP; bronhoalveolarni lavat-BAL; prokalcitonin-PCT; C reaktivni protein-CRP; *Body mass index*- BMI; hirurška profilaksa-HP; lečenje vanbolničkih infekcija-VBI; nejasna stanja-NS

### Tabela br.1

Administrativni podaci:

<b>Ime i prezime bolesnika</b>	
<b>Matični broj istorije bolesti</b>	
<b>Godina rođenja</b>	19
<b>Pol</b>	M                      Ž
<b>Datum prijema u bolnicu</b>	
<b>Datum prijema u JIT</b>	
<b>Datum napuštanja JIT</b>	

**Tabela br.2**

Osnovni podaci o bolesti/bolestima zbog kojih je bolesnik primljen u bolnicu:

<b>Osnovna dijagnoza prijema u bolnicu</b>	
<b>Hronične bolesti</b>	
<b>Operacija (iz operacione liste)</b>	
<b>Datum operacije</b>	
<b>Vrsta operacije</b>	a. elektivna                      b. hitna
<b>Reoperacija (iz operacione liste)</b>	
<b>Datum reoperacije</b>	

### Tabela br.3

Razlog prijema u JIT (zaokružiti):

<b>A. Postoperativno</b>	1. Iz operacione sale
	2. Sa odeljenja ili iz JIT,UC gde je bolesnik u neposrednom postoperativnom toku proveo $\leq 24$ h:  a. Neurohirurgija      e. Ortopedija b. Vaskularna h.      f. Plastična h. c. Abdominalna h.    g. Maksilofacijalna h. 3. Urologija            h. JIT, UC
<b>A. Pogoršanje na hirurškom odeljenju</b>	a. Neurohirurgija      e. Ortopedija b. Vaskularna h.      f. Plastična h. c. Abdominalna h.    g. Maksilofacijalna h. d. Urologija
<b>B. Premeštaj iz JIT, UC radi nastavka intenzivnog lečenja</b>	
<b>C. Drugo<sup>1</sup> (navesti)</b>	.....

Napomena: Drugo<sup>1</sup>-podrazumeva prijeme iz neke regionalne bolnice, internog, infektivnih i sl.

### Tabela br.4

Dužina hospitalizacije u JIT (zaokružiti):

a. $\leq 48$ sati
b. $> 48$ sati

Napomena: Ako je odgovor u tabeli br.4 pod a. preći na tabelu br. 12 i završiti sa popunjavanjem obrasca; a ako je pod b. preći na sledeće pitanje.

### Tabela br.5

Mikrobiološka potvrda BI postoji (zaokružiti):

a. Ne
b. Da

Napomena : Ako je odgovor u tabeli br.5 pod a. preći na tabelu br. 12 i završiti sa popunjavanjem obrasca, a ako je pod b. preći na sledeće pitanje.

**Tabela br.6**

Primena invazivnih procedura:

Invazivne sprave i procedure	Dužina primene (broj dana)
1. CVK <sup>1</sup>	
2. Hemodijalizni kateter	
3. Urinarni kateter	
4. Endotrahealni tubus	
5. Endotrahealna kanila	
6. Mehanička ventilacija pluća	
7. Drugo (navesti)	

Napomena: CVK<sup>1</sup>- ako je bilo više CVK istovremeno upisati koliko, a dane brojati za svaki posebno**Tabela br.7**

Postojanje faktora rizika za razvoj BI tokom hospitalizacije u JIT (zaokružiti i upisati):

<b>Faktori rizika</b>	1. Starost (>70 god.)	10. Intubacija	19. Epiduralni kateter
	1. Malnutricija <sup>1</sup>	11. CVK/ dijalizni kateter	20. Multipla transfuzija
	2. Alkoholizam	12. Hemodijaliza/hemofiltracija	21. Skorašnja AB terapija <sup>4</sup>
	3. Teški pušači <sup>2</sup>	13. Hirurški drenovi	22. Imunosupresija
	4. Hronična bolest pluća	14. Nazogastrična sonda	23. Horizontalni položaj (<30°)
	5. Dijabetes	15. Traheostomija	24. Parenteralna nutricija
	6. Akutna bubrežna insuficijencija	16. Urinarni kateter	25. Šok
	7. Produženi boravak u JIT <sup>3</sup>	17. Spinalni dren	26. Trauma
	8. Hirurgija	18. Monitoring IKP	27. Opekotina
<b>APACHE II skor<sup>1</sup></b>			

Napomena: Malnutricija<sup>1</sup>- BMI ≤ 18.5 kg/m<sup>2</sup> (18–65 godina) ili BMI ≤ 20 kg/m<sup>2</sup> (>65 godina), teški pušači<sup>2</sup> >20 cigareta/dnevno, produženi boravak u JIT<sup>3</sup> > 3 dana, skorašnja AB terapija<sup>4</sup> odnosi se na AB primenjivane u aktuelnoj hospitalizaciji, pre prijema u JIT

**Tabela br.8**

Vreme nastanka kliničkih i/ili laboratorijskih znakova bolničke infekcije (zaokružiti i upisati):

a. Ne postoje na prijemu u JIT, razvijaju se <b>&gt;48 h</b> od prijema	Upisati datum pojave prvih znakova infekcije:  .....
b. Postoje na prijemu u JIT ili se razvijaju <b>≤48h</b> od prijema	

**Tabela br.9**

Prisustvo kliničkih i/ili laboratorijskih znakova infekcije, osim mikrobiološkog nalaza (u prazna polja staviti znak √ ili upisati):

<b>Klinički i/ili laboratorijski znaci infekcije</b>								
<i>Temperatura</i>	>38 C		<i>Leukociti</i>	$\geq 12^9/l$		<i>Urin</i>	prisustvo leukocita, mutan urin	
	<36 C			$\leq 4^9/l$		<i>Drenovi</i>	purulentan sadržaj	
<i>Puls</i>	>90/min			>10% nezrelih neutrofila		<i>CVK</i>	crvenilo, bolnost, induracija na mestu ulaska CVK	
<i>Broj respiracija</i>	>20/min		<i>PCT</i>	$\geq 0,5$ ng/ml		<i>Operativna rana</i>	crvenilo, bol, otok, gnojni eksudat i sl.	
<i>PaCO<sub>2</sub></i>	<32 mmHg		<i>Sekrecija iz disajnih puteva</i>	purulentna		<i>Drugo (navesti)</i>		
<i>CRP</i>	>10 mg/l		<i>RTG</i>	novi infiltrati		<i>Drugo (navesti)</i>		

**Tabela br. 10**

Vrsta BI koja je lečena (zaokružiti i upisati):

	<b>Vrsta bolničke infekcije</b>	<b>Redni broj infekcije<sup>1</sup></b>
<b>Infekcija disajnih organa</b>	a. Pneumonija	
	b. VAP	
<b>Urinarna infekcija</b>	a. Povezana sa urinarnim kateterom	
	b. Nije povezana sa urinarnim kateterom	
	c. Druge infekcije urinarnog trakta <sup>2</sup>	
<b>Sepsa</b>	Fokus (ako je dokumentovana) .....	
<b>Infekcija krvi</b>	a. Povezana sa CVK	
	b. Nije povezana sa CVK	
<b>Infekcija operativnog mesta</b>	a. Površinska infekcija operativne rane	
	b. Duboka infekcija operativne rane	
	c. Infekcija organa/prostora operativnog mesta	
<b>Drugo (navesti)</b>	.....	

Napomena: Redni broj infekcije<sup>1</sup>- ako je kod bolesnika lečeno više bolničkih infekcija istovremeno ili sukcesivno, svaku obeležiti rednim brojem; Druge infekcije urinarnog trakta<sup>2</sup>- sve osim asimptomatske bakteriurije

**Tabela br.11**

Podaci o mikrobiološkom uzorkovanju tokom lečenja u JIT (u rubriku izolat upisati samo šta je izolovano, ne upisivati antibiogram; upisati i ako je nalaz negativan):

Mesto uzorkovanja	I uzorkovanje			II uzorkovanje		
	Datum uzorkovanja	Datum dobijanja nalaza	Izolat	Datum uzorkovanja	Datum dobijanja nalaza	Izolat
urin						
Aspirat traheje						
BAL						
Bris grla i nosa						
Krv						
Vrh CVK						

**Tabela br.12**

Primenjeni antibiotici (na sledećoj strani obavezno pročitati napomenu za popunjavanje tabele br.12):

<b>Antibiotik</b>	<b>Režim doziranja</b>	<b>Datum primene<sup>1</sup> od...do</b>	<b>Broj dana<sup>2</sup></b>	<b>Redni broj infekcije</b>	<b>Indikacija<sup>3</sup></b>	<b>Razlog prekida/isključivanja/ promene<sup>4</sup></b>



Napomena za popunjavanje tabele br.12:

1-Za AB koji su indikovani na odeljenju sa koga je bolesnik primljen i sa kojima je nastavljeno datum početka primene AB na odeljenju upisati u zagradu, a van zagrade početak i kraj primene u JIT.

2-Za AB koji su indikovani na odeljenju sa koga je bolesnik primljen i sa kojima je nastavljeno broj dana primene na odeljenju upisati u zagradu, a van zagrade broj dana primene u JIT.

3-Pod indikacijom se podrazumeva (u kolonu upisati odgovarajuću skraćenicu):

- a. Hirurška profilaksa – HP
- b. Lečenje BI - za empirijsku – E; za ciljanu - C
- c. Lečenje vanbolničke infekcije – VBI
- d. Nejasna stanja – NS (Nejasna stanja podrazumevaju primenu AB u slučajevima koji ne pripadaju ni hirurškoj profilaksi niti lečenju infekcija (bilo bolničkih ili vanbolničkih), gde nema infektivnog sindroma, pri čemu mikrobiološki nalaz može da bude negativan, pozitivan (kolonizacija) ili da uzorkovanje nije rađeno)

4-Razlog prekidanja/isključivanja / promene antibiotika (u kolonu upisati odgovarajući redni broj dole navedenih opcija):

1. Promena indikacije (npr.pojava druge BI, AB je bio u cilju profilakse i sl.)
2. Poboljšanje, završetak terapije
3. Pogoršanje, premeštaj u drugu jedinicu intenzivne terapije
4. Nema poboljšanja ili pogoršanje, a mikrobiološki nalaz nije gotov ili je negativan
5. Mikrobiološki nalaz upućuje na promenu, postoji rezistencija na konkretni AB
6. Konsultacija ili insistiranje hirurga ili lekara drugih specijalnosti
7. Završetak profilakse
8. Pozitivan mikrobiološki nalaz bez znakova infekcije ( kolonizacija)
9. Lek više nije dostupan
10. Smrtni ishod
11. Drugo

(navesti):.....

U slučaju da se radi o kombinaciji gore navedenih opcija upisati sve.





KLINIKA ZA ANESTEZIJU I INTENZIVNU TERAPIJU, KC VOJVODINE

OBRAZAC ZA PRIKUPLJANJE PODATAKA ZA IZRADU DOKTORSKE DISERTACIJE POD NAZIVOM „  
FARMAKOTERAPIJSKI PROTOKOLI ZA PRIMENU ANTIBIOTIKA U HIRURŠKOJ JEDINICI  
INTENZIVNE TERAPIJE“

DR RADMILA POPOVIĆ

## OBRAZAC B

**OVAJ OBRAZAC POPUNJAVATI AKO BOLESNIK TOKOM HOSPITALIZACIJE NA KLINICI ZA ANESTEZIJU I INTENZIVNU TERAPIJU NJE IMAO BOLNIČKU INFEKCIJU, ALI JE PRIMAO ANTIBIOTIKE PREMA DRUGIM INDIKACIJAMA**

Skraćenice: Jedinica intenzivne terapije (Klinike za anesteziju i intenzivnu terapiju)-JIT; urgentni centar-UC; bolnička infekcija-BI; centralni venski kateter-CVK; intrakranijalni pritisak-IKP; antibiotik-AB; *Body mass index*- BMI; hirurška profilaksa-HP; lečenje vanbolničkih infekcija-VBI; nejasna stanja-NS

### Tabela br.1

Administrativni podaci:

<b>Ime i prezime bolesnika</b>	
<b>Matični broj istorije bolesti</b>	
<b>Godina rođenja</b>	19
<b>Pol</b>	M                      Ž
<b>Datum prijema u bolnicu</b>	
<b>Datum prijema u JIT</b>	
<b>Datum napuštanja JIT</b>	

**Tabela br.2**

Osnovni podaci o bolesti/bolestima zbog kojih je bolesnik primljen u bolnicu:

<b>Osnovna dijagnoza prijema u bolnicu</b>	
<b>Hronične bolesti</b>	
<b>Operacija (iz operacione liste)</b>	
<b>Datum operacije</b>	
<b>Vrsta operacije</b>	a. elektivna                      b. hitna
<b>Reoperacija (iz operacione liste)</b>	
<b>Datum reoperacije</b>	

**Tabela br.3**

Razlog prijema u JIT (zaokružiti):

<b>A. Postoperativno</b>	1. Iz operacione sale
	2. Sa odeljenja ili iz JIT,UC gde je bolesnik u neposrednom postoperativnom toku proveo $\leq 24$ h:  a. Neurohirurgija      e. Ortopedija b. Vaskularna h.      f. Plastična h. c. Abdominalna h.      g. Maksilofacijalna h. d. Urologija              h. JIT, UC
<b>A. Pogoršanje na hirurškom odeljenju</b>	a. Neurohirurgija      e. Ortopedija b. Vaskularna h.      f. Plastična h. c. Abdominalna h.      g. Maksilofacijalna h. d. Urologija
<b>B. Premeštaj iz JIT, UC radi nastavka intenzivnog lečenja</b>	
<b>C. Drugo<sup>1</sup> (navesti)</b>	.....

Napomena: Drugo<sup>1</sup>-podrazumeva prijeme iz neke regionalne bolnice, interne klinike, infektivnih bolesti i sl.

**Tabela br.4**

Vreme trajanja hospitalizacije u JIT (zaokružiti):

a. $\leq 48$ sati
b. $> 48$ sati

### Tabela br.5

Primena invazivnih procedura:

Invazivne sprave i procedure	Dužina primene (broj dana)
1. CVK <sup>1</sup>	
2. Hemodijalizni kateter	
3. Urinarni kateter	
4. Endotrahealni tubus	
5. Endotrahealna kanila	
6. Mehanička ventilacija pluća	
7. Drugo (navesti)	

Napomena: CVK<sup>1</sup>- ako je bilo više CVK istovremeno upisati koliko, a dane brojati za svaki posebno

### Tabela br.6

Postojanje faktora rizika za razvoj BI tokom hospitalizacije u JIT (zaokružiti i upisati):

<b>Faktori rizika</b>	1. Starost (>70 god.)	10. Intubacija	19. Epiduralni kateter
	1. Malnutricija <sup>1</sup>	11. CVK/ dijalizni kateter	20. Multipla transfuzija
	2. Alkoholizam	12. Hemodijaliza/hemofiltracija	21. Skorašnja AB terapija <sup>4</sup>
	3. Teški pušači <sup>2</sup>	13. Hirurški drenovi	22. Imunosupresija
	4. Hronična bolest pluća	14. Nazogastrična sonda	23. Horizontalni položaj (<30°)
	5. Dijabetes	15. Traheostomija	24. Parenteralna nutricija
	6. Akutna bubrežna insuficijencija	16. Urinarni kateter	25. Šok
	7. Produženi boravak u JIT <sup>3</sup>	17. Spinalni dren	26. Trauma
	8. Hirurgija	18. Monitoring IKP	27. Opekotina
<b>APACHE II skor<sup>1</sup></b>			

Napomena: Malnutricija<sup>1</sup>- BMI ≤ 18.5 kg/m<sup>2</sup> (18–65 godina) ili BMI ≤ 20 kg/m<sup>2</sup> (>65 godina), teški pušači<sup>2</sup> >20 cigareta/dnevno, produženi boravak u JIT<sup>3</sup> > 3 dana, skorašnja AB terapija<sup>4</sup> odnosi se na AB primenjivane u aktuелnoj hospitalizaciji, pre prijema u JIT

**Tabela br.7**

Primenjeni antibiotici (na sledećoj strani obavezno pročitati napomenu za popunjavanje tabele br.7):

<b>Antibiotik</b>	<b>Režim doziranja</b>	<b>Datum primene<sup>1</sup> od...do</b>	<b>Broj dana<sup>2</sup></b>	<b>Redni broj infekcije</b>	<b>Indikacija<sup>3</sup></b>	<b>Razlog prekida/isključivanja/ promene<sup>4</sup></b>



Napomena za popunjavanje tabele br. 7:

1-Za AB koji su indikovani na odeljenju sa koga je bolesnik primljen i sa kojima je nastavljeno datum početka primene AB na odeljenju upisati u zagradu, a van zagrade početak i kraj primene u JIT.

2-Za AB koji su indikovani na odeljenju sa koga je bolesnik primljen i sa kojima je nastavljeno broj dana primene na odeljenju upisati u zagradu, a van zagrade broj dana primene u JIT.

3-Pod indikacijom se podrazumeva (u kolonu upisati odgovarajuću skraćenicu):

- a. Hirurška profilaksa – HP
- b. Lečenje vanbolničke infekcije – VBI
- c. Nejasna stanja – NS (Nejasna stanja podrazumevaju primenu AB u slučajevima koji ne pripadaju ni hirurškoj profilaksi niti lečenju infekcija (bilo bolničkih ili vanbolničkih), gde nema infektivnog sindroma, pri čemu mikrobiološki nalaz može da bude negativan, pozitivan (kolonizacija) ili da uzorkovanje nije rađeno)

4-Razlog prekidanja/isključivanja / promene antibiotika (u kolonu upisati odgovarajući redni broj dole navedenih opcija):

1. Promena indikacije
2. Završetak profilakse
3. Poboljšanje, premeštaj na odeljenje
4. Pozitivan mikrobiološki nalaz bez znakova infekcije (kolonizacija)
5. Poboljšanje, završetak terapije VBI
6. Konsultacija ili insistiranje hirurga ili lekara drugih specijalnosti
7. Lek više nije dostupan
8. Smrtni ishod
9. Drugo (navesti):.....  
U slučaju da se radi o kombinaciji gore navedenih opcija upisati sve.

### Tabela br.8

Dužina hospitalizacije u JIT (zaokružiti):

a. ≤ 48 sati
b. > 48 sati

