Potrošnja antimikrobnih lijekova i prevalencija rezistentnih mikroorganizama u jedinici intenzivnog liječenja

Žeravica, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:810828

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Katarina Žeravica

POTROŠNJA ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA I PREVALENCIJA REZISTENTNIH MIKROORGANIZAMA U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA

Diplomski rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Katarina Žeravica

POTROŠNJA ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA I PREVALENCIJA REZISTENTNIH MIKROORGANIZAMA U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren u: Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Dubravka Ivić, dr. med.

Rad ima 43 listova i 17 tablica.

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dubravki Ivić, dr. med., na potpori, savjetima i usmjeravanju tijekom provođenja istraživanja i pisanja diplomskog rada. Bez njene pomoći i požrtvovnosti ovaj rad ne bi bio uspješan.

Želim se zahvaliti i doktoru Dinku Pauliću koji mi je pomogao pri prikupljanju podataka.

Posebno želim zahvaliti svojoj majci i sestri koje su sa mnom prolazile najljepše i najteže trenutke tijekom proteklih godina studiranja.

Na kraju zahvaljujem prijateljima i kolegama koji su, također, bili moja podrška i inspiracija, i koji su sa mnom dijelili sve lijepe i teške trenutke.

Sadržaj

1. UVOD 1
1.1. Infekcija 1
1.2. Antimikrobni lijekovi u JIL-u 1
1.3. Koncept rezervnog antibiotika 4
1.4. Racionalna primjena antibiotika 4
1.5. Otpornost (rezistencija) bakterija na antimikrobne lijekove 7
2. HIPOTEZA 9
3. CILJ RADA 10
4. ISPITANICI I METODE 11
4.1. Ustroj studije 11
4.2. Ispitanici 11
4.3. Metode 11
4.4. Statističke metode 12
5. REZULTATI 13
6. RASPRAVA 30
7. ZAKLJUČAK 36
8. SAŽETAK 37
9. SUMMARY 38
10. LITERATURA 40
11. ŽIVOTOPIS 43

POPIS KRATICA

JIL	jedinica intenzivnog liječenja
BD	bolesnički dani
MIK	minimalna inhibitorna koncentracija
DDD	definirane dnevne doze
ATK	anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova
MRSA	meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*
ESBL	engl. *extended spectrum beta-lactamase*
VRE	vankomicin rezistentni enterokok
KNS	koagulaza negativni stafilokok
KBC	Klinički bolnički centar
SŽS	središnji živčani sustav
MRKNS	meticilin rezistentni koagulaza negativni stafilokok

1. UVOD

Težina bolesti i agresivnost terapijskih postupaka kojima su izloženi čini kritično oboljele u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) podložnima razvoju teških infekcija. Potonje su često izazvane rezistentnim bolničkim mikroorganizmima. Pravodobno započinjanje odgovarajuće antimikrobne terapije može biti preduvjet preživljenju bolesnika u kojih se tijek liječenja komplicirao razvojem bolničke infekcije. Svi antimikrobni lijekovi, neovisno o spektru djelovanja, potiču razvoj bakterijske rezistencije, a pojava i stupanj otpornosti razmjerni su potrošnji tih lijekova. Nepotrebna i dugotrajna izloženost antibioticima, uz visok rizik prijenosa uzročnika infekcije s bolesnika na bolesnika, pogoduje daljnjem širenju bakterijske rezistencije, pojavi rekurentnih infekcija, povećanju troškova i nepovoljnom ishodu liječenja. Zbog toga, prije započinjanja antimikrobne terapije valja utvrditi mjesto i uzročnika infekcije, primijeniti lijekove užega antibakterijskoga spektra, a trajanje primjene prilagoditi uzročniku i težini infekcijske bolesti.

1.1 Infekcija

Pojam infekcija odnosi se na rast i replikaciju mikroorganizama unutar višestaničnog organizma. Infekcija može biti ograničena ili sustavna. Infektivna bolest posljedica je infekcije u kojoj patogeni mikroorganizam, djelujući izravno ili neizravno, dovodi do promjena u normalnoj fiziologiji domaćina izazivajući kliničke simptome bolesti. Neovisno o tomu radi li se o asimptomatskoj ili klinički očiglednoj bolesti, mikroorganizmi prolaze kroz pet faza odnosa s domaćinom, uključujući prijanjanje za tijelo (kolonizacija), invaziju i širenje po tijelu, razmnožavanje, izbjegavanje obrambenih mehanizama domaćina te izlučivanje iz makroorganizma. Eliminacija uzročnika iz tijela preduvjet je ozdravljenju. Međutim, ako se to ne dogodi, može se razviti bolesno stanje koje nazivamo trajnom ili perzistentnom infekcijom (2).

1.2. Antimikrobni lijekovi u JIL-u

U ovom odjeljku prikazani su kliničarima dostupni antimikrobni lijekovi.

Penicilini su tipični predstavnici beta-laktamskih antibiotika. Po kemijskim svojstvima, mehanizmu djelovanja, farmakološkim i imunološkim obilježjima slični su cefalosporinima, karbapenemima i inhibitorima beta-laktamaza (7). Penicilin G još uvijek je lijek izbora za liječenje pneumokoknih i streptokoknih infekcija i anaerobnih infekcija s ishodištem u usnoj šupljini (1). Kloksacilin je semisintetski peniclin koji dobro djeluje na stafilokoke neovisno o tome produciraju li beta-laktamazu. MRSA je rezistentan na kloksacilin (2). Ampicilin i amoksicilin penicilinski su antibiotici proširenog spektra djelovanja. Ampicilin djeluje na Gram-pozitivne bakterije, uključujući enterokoke, i Gram-negativne bakterije koje ne luče beta-laktamaze (2). Amoksicilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom djeluje na većinu Gram-negativnih uzročnika koji stvaraju beta-laktamaze. Piperacilin s tazobaktamom antipseudomonasni je penicilin koji djeluje i na ostale Gram-negativne bakterije, uključujući i neke sojeve *Acinetobacter spp*., te na anaerobe (1). Ampicilin u kombinaciji sa sulbaktamom djeluje na *Acinetobacter spp.* koji je rezistentan na karbapeneme (1,2).

Cefazolin je cefalosporin prve generacije prikladan za liječenje infekcija izazvanih Gram-pozitivnim bakterijama u okolnostima kada se ne mogu primijeniti penicilini. Najčešće se koristi u perioperacijskoj antimikrobnoj profilaksi. Cefuroksim je cefalosporin druge generacije koji se primjenjuje u liječenju bakterijskih infekcija dišnih putova, obično kao antibiotik druge linije te u liječenju Gram-negativnih infekcija. Ceftriakson pripadnik je treće generacije cefalosporina koji se često koristi kao lijek prvoga izbora u liječenju teških izvanbolničkih pneumonija. Ne djeluje na enterobaterije koje stvaraju beta-laktamaze širokog spektra, *Acinetobacter* i *Pseudomonas*. Ceftazidim je antipseudomonasni cefalosporin koji je prije svega indiciran u liječenju pseudomonasnih infekcija. Cefepim je cefalosporin četvrte generacije koji uz aktivnost prema Gram-negativnim bakterijama (isključujući *Acinetobacter*) dobro djeluje i na Gram-pozitivne uzročnike (1).

Karbapenemi antibiotici su širokog spektra djelovanja (najšireg među svim danas poznatim antimikrobnim lijekovima) s učinkom na više od 90 % svih klinički značajnih bakterijskih izolata (3). Karbapenemima pripadaju doripenem, ertapenem, imipenem i meropenem (7). Imipnem i meropenem koriste se u liječenju infekcija izazvanih enterobakterijama pozitivnim na ESBL. Ertapenem se primjenjuje jednokratno, a djelotvoran je protiv Gram-pozitivnih, Gram-negativnih bakterija i anaeroba. Ne djeluje na *Pseudomonas* i *Acinetobacter* (1).

Gentamicin, tobramicin, amikacin i netilmicin najvažniji su predstavnici aminoglikozida (7). Gentamicin se koristi za liječenje Gram-negativnih infekcija. Zbog slabe penetracije u tkiva, često se kombinira s beta-laktamskim antibioticima (1). Slabo djeluje na streptokoke i enterokoke koji su relativno otporni na gentamicin, ali u kombinaciji s vankomicinom ili penicilinom pokazuje značajan baktericidni učinak (7). Netilmicin i amikacin namijenjeni su poglavito za liječenje bolničkih infekcija (1).

Fluorokinoloni pokazuju vrlo dobru aktivnost protiv Gram-negativnih aerobnih bakterija, a noviji predstavnici bolje djeluju na Gram-pozitivne koke. Ciprofloksacin najdjelotvorniji je predstavnik skupine (7). Primjenjuje se za liječenje Gram-negativnih infekcija, uključujući i psudomonasne, osobito kad je potreban dobar prodor u tkiva. Zbog opasnosti brzog razvoja rezistencije, ne koristi se za početno liječenje bolničkih infekcija. Moksifloksacin i levofloksacin indicirani su za liječenje teških pneumonija (1).

Vankomicin, teikoplanin i daptomicin su glikopeptidni antibiotici (2). Vankomicin opravdano je propisivati samo za MRSA infekcije. Ostale stafilokokne infekcije treba liječiti kloksacilinom. Teikoplanin manje je nefrotoksičan od vankomicina (1). Tetraciklini (doksiciklin, minociklin, tigeciklin) djeluju protiv Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija i lijekovi su izbora za infekcije mikoplazmom, klamidijama, rikecijama i nekim spirohetama (7).

Eritromicin, klaritromicin i azitromicin pripadaju skupini makrolida. Djeluju na Gram-pozitivne bakterije poput pneumokoka, streptokoka, stafilokoka i korinebakterija, te na Gram-negativne bakterije (2, 7).

Klindamicin je semisintetskiderivat linkomicina s dobrim učinkom na stafilokoke. Ne djeluje na *MRSA*i enterokoke. Gram-negativni aerobi također su rezistentni na klindamicin (2, 7). Trimetoprim-sulfometoksazol koristan je u liječenju infekcija stafilokokima, pneumokokima, bakterijama iz roda *Haemophilus spp.*, *Moraxellom catarrhalis* i *Klebsiellom pneumoniae* (7). Linezolid je oksazolidinon indiciran za liječenje infekcija izazvanih *MRSA*-om te vankomicin rezistentnim stafilokokom i enterokokom (1).

Nitroimidazoli su kemoterapeutici koji pokazuju baktericidnu aktivnost prema Gram-negativnim anaerobnim bakterijama, protozoima i helmintima. Najviše se koristi metronidazol na koji se vrlo rijetko razvija rezistencija (2). Od antifungika najviše se primjenjuju amfotericin B i flukonazol

(1). Pojava multirezistentnih bakterija pridonijela je povećanju interesa za stare antibiotike, poput kolistina, koji pokazuje baktericidnu aktivnost prema nekim Gram-negativnim bakterijama, uključujući *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumanii* (14).

1.3. Koncept rezervnog antibiotika

Koncept rezervnog antibiotika najčešće je primjenjivana metoda racionalizacije antimikrobne terapije temeljena na ograničenju slobodne preskripcije potencijalno toksičnih i skupih lijekova, koji mogu biti poticatelji bakterijske rezistencije. U rezervne antibiotike ubrajaju se lijekovi koji su djelotvorni u liječenju uskog spektra infekcija, a nisu pogodni za široku primjenu zbog rizika brzog razvoja rezistencije, visoke cijene i mogućih nuspojava. Prema Listi neophodnih lijekova, Svjetska zdravstvena organizacija kao rezervne antibiotike preporučuje amoksicilin s klavulanskom kiselinom, ceftriakson, ceftazidim, imipenem s cilastatinom i vankomicin (15). Pojedine zdravstvene ustanove mogu osmisliti vlastite liste rezervnih antibiotika prilagođene lokalnim okolnostima. Jednom stvorena lista može se mijenjati i dopunjavati u skladu s promjenama u okruženju.

1.4. Racionalna primjena antibiotika

Antimikrobni lijekovi koriste se za profilaksu, preemptivno ili za liječenje infektivne bolesti. Svrha je profilaktičke primjene antibiotika sprječavanje nastanka infekcije. Iako bi profilaksa morala biti kratkotrajna, najčešće se neopravdano produljuje, pa se zapravo radi o preemptivnoj terapiji, što znači primjenu antibiotika kod bolesnika u kojih očekujemo sigurnu pojavu infekcije (1).

Pretjerana i neracionalna primjena antibiotika dovela je do porasta prevalencije mikroorganizama rezistentnih na velik broj tih lijekova, pa otuda nagađanja da se približavamo kraju antibiotske ere. Racionalan režim doziranja antimikrobnih lijekova temelji se na pretpostavci da postoji ciljna koncentracija kojom se postiže željeni terapijski učinak (7). Teži se postizanju optimalnih farmakokinetičko-farmakodinamičkih odnosa, što podrazumijeva povoljan odnos između postignutih vršnih koncentracija antibiotika na mjestu infekcije prema minimalnim inhibitornim

koncentracijama (MIK), a, također, i vremenski interval između dviju dozaantibiotika tijekom kojega je koncentracija lijeka iznad vrijednosti MIK-e (1). Osnovno je načelo antimikrobnog liječenja da se na mjestu infekcije postigne dostatna količina (koncentracija) djelotvornog lijeka. Poželjno je da potonja bude četiri puta viša od MIK-e (2). Naprimjer, za uspješno liječenje gnojnog meningitisa maksimalna koncentracija antibiotika u likvoru morala bi biti 10 do 20 puta viša od MIK-e. Kod primjene aminoglikozida (u kojih učinak ovisi o koncentraciji) važno je da maksimalna koncentracija lijeka bude do 12 puta viša od vrijednosti MIK-e, ali se tolika vrijednost ne mora održavati stalno. Zbog toga se aminoglikozidi mogu primijeniti u jednoj dnevnoj dozi. Nasuprot tomu, kod primjene beta-laktamskih antibiotika poželjno je da koncentracija bude što dulje vrijeme iznad vrijednosti MIK-e. Npr., pri liječenju pseudomonasnih infekcija koncentracija antibiotika treba biti iznad vrijednosti MIK-e najmanje 80 % vremenskog intervala između dviju doza. Zbog toga se beta-laktamski antibiotici doziraju višekratno ili u kontinuiranoj infuziji. Rano postizanje optimalne koncentracije na mjestu infekcije ubrzava eradikaciju uzročnika i usporava razvoj rezistencije (2).

Pri doziranju antimikrobnih lijekova valja imati na umu da u kritičnih bolesnika dolazi do promjena u njihovoj farmakokinetici. Povećan volumen distribucije u septičnih bolesnika razlog je nižih koncentracija antibiotika u tkivima i serumu, iako vrijeme eliminacije može biti produljeno. Zbog toga je u početku preporučljivo primijeniti više (udarne) doze tih lijekova (2). Poželjno je da se liječenje infekcije započne u roku od 24 sata od početka bolesti. U pojedinim slučajevima početak se antimikrobnog liječenja može odgoditi za 12 do 24 sata od pojave kliničkih simptoma. U slučaju jasne infekcije, nije preporučljivo prijeći granicu od 24 sata (1). Uz antibiotike često se primjenjuju i drugi lijekovi, pa valja imati na umu mogućnost pojave neželjenih interakcija.

Pri donošenju odluke koji antibiotik propisati, valja razmotriti čimbenike u vezi s bolesti, uzročnika i bolesnika te značajke lijeka koji planiramo primijeniti. Jedan od preduvjeta odgovarajuće antimikrobne terapije je odabir lijeka (antibiotika) prema osjetljivosti uzročnika infekcije. Zbog toga je važno znati ili barem pretpostaviti vjerojatnu etiologiju bolesti. Od inicijalne, empirijske terapije očekujemo da s vjerojatnošću većom od 90 % djeluje na mogućeg uzročnika. To osobito dolazi do izražaja u liječenju bolničkih infekcija. Zbog toga se u početku primjenjuju antibiotici širokoga spektra, koji se nakon prispjeća mikrobioloških nalaza

zamjenjuju lijekovima užega spektra djelovanja, koji su obično i jeftiniji. To je osnova deeskalacijskoga pristupa, kojim se osigurava raniji početak odgovarajuće antimikrobne terapije uz bolji ishod liječenja (4). Rezultati većine studija pokazuju da greške u inicijalnom liječenju teških infekcija pridonose povećanju smrtnosti kritično oboljelih. Neodgovarajuće antimikrobno liječenje obično se definira kao nedostatak lijeka djelotvornog protiv određenog uzročnika ili kao primjena lijeka (antibiotika) na koji je uzročnik infekcije rezistentan. Deeskalacijskom strategijom pokušava se poboljšati inicijalna empirijska antimikrobna terapija uz izbjegavanje i smanjenje pojavnosti bakterijske rezistencije (5).

Budući da troškovi antimikrobnog liječenja znatno opterećuju proračun zdravstvenih ustanova, pri propisivanju antibiotika valjalo bi postupati u skladu s načelima racionalne farmakoterapije (1). Antibiotimikrobna terapija mora biti opravdana i očekivano djelotvorna, što znači da bi postignuti rezultati morali nadmašiti neželjene učinke, uključujući pojavu rezistencije, i opravdati troškove liječenja (2). Zbog toga je prijeko potrebno da propisivanje antibiotika bude pod nadzorom.

Svrha je nadzora propisivanja i potrošnje antibiotika poboljšanje kakvoće antimikrobne terapije, smanjenje pojavnosti bakterijske rezistencije i troškova liječenja (6). Cijena također ima važnu ulogu pri izboru antimikrobnih lijekova. Preporučljivo je odabrati jeftiniji antibiotik dobrog terapijskog učinka, odnosno sredstvo kojim se može ostvariti jednak terapijski učinak uz nižu cijenu (1). Mali broj infekcija zahtijeva primjenu vrlo skupih lijekova (2).

Za kvantitativnu procjenu potrošnje antimikrobnih lijekova potrebni su pouzdani podaci koji se moraju prikupiti, analizirati i prikazati na standardizirani način. U skladu s ATK klasifikacijom lijekova, analizira se skupina J01-antimikrobnih lijekova za sustavnu primjenu. Prema odredbi Svjetske zdravstvene organizacije, potrošnja tih lijekova u bolnicama standardno se računa određivanjem definiranih dnevnih doza (DDD) na 100 bolesničkih (9). Kao dogovorena mjerna jedinica potrošnje lijekova koristi se DDD, a predstavlja prosječnu dozu održavanja lijeka pri njegovoj glavnoj indikaciji u odrasla bolesnika. Potrošnja antibiotika izražava se kao broj DDD/100 BD (10). DDD se mjeri u gramima i ne reflektira nužno preporučenu ili propisanu dnevnu dozu (8). Izražavanje potrošnje u DDD vrlo je praktično i omogućava usporedbe između različitih zdravstvenih ustanova (10).

Neracionalna antimikrobna terapija češće je neuspješna i štetna jer nepotrebno senzibilizira bolesnike prema antibioticima, pridonosi selekciji rezistentnih uzročnika i stvara opće nepovjerenje prema tim lijekovima (12). U bolničkom je okruženju neopravdana potrošnja antibiotika najčešće vezana uz kiruršku profilaksu, koja se nerijetko provodi lijekovima neprimjerenim za tu indikaciju i traje dulje od jednog dana. Zbog toga, edukacija liječnika mora biti usmjerena na ispravno tumačenje rezultata mikrobioloških i drugih laboratorijskih pretraga te na postavljanje opravdanih indikacija za primjenu antibiotika (11).

1.5. Otpornost (rezistencija) bakterija na antimikrobne lijekove

Otpornost (rezistencija) bakterija na antimikrobni lijek znači da taj lijek, u koncentraciji koju može postići u organizmu bez značajne toksičnosti za bolesnika, ne može inhibirati rast niti ubiti rezistentnu bakteriju. Neke su bakterije po svojoj prirodi otporne na pojedine antibiotike, dok su druge prirodno na njih osjetljive. Potonje, međutim, mogu razviti otpornost na antibiotike (stečena otpornost). Prirodna otpornost ovisi o tomu ima li neka bakterijska vrsta ciljno mjesto na koje antimikrobni lijek djeluje i o propusnosti vanjske membrane staničnoga zida (3). Rezistencija bakterija na antibiotike prepoznata je ranih 90-ih i ubrzo je postala jedan od vodećih problema u medicini.

Najčešći su mehanizami otpornosti promjena ciljnog mjesta djelovanja antibiotika, inaktivacija lijeka stvaranjem razgradnih enzima, smanjena propusnost stijenke za ulazak antibiotika ili njegovo aktivno izbacivanje iz stanice (11). Među antibioticima koji djeluju istim mehanizmom, a kemijski su srodni, moguća je pojava ukrižene rezistencije te se rezistencija na jednog pripadnika odnosi i na ostale članove iste skupine. Ako se rezistencija zasniva na promjeni propusnosti i pojačanom izbacivanju antibiotika iz bakterijske stanice, bakterija u isto vrijeme može razviti otpornost na različite skupine tih lijekova (3). Praćenje otpornosti bakterija na antibiotike prijeko je potrebna polazišna točka za sve intervencije usmjerene na kontrolu pojave i širenja otpornosti. Uspjeh pojedinih postupaka može se mjeriti jedino ako postoje podaci o razini otpornosti prije i poslije intervencije (11).

U našoj je zemlji 2006. godine osnovana Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije bakterija na antibiotike (ISKRA) pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi s ciljem koordiniranja svih aktivnosti vezanih uz kontrolu rezistencije bakterija na antibiotike (10).

Među multirezistentne bakterije ubrajaju se MRSA, VRE, karbapenem rezistentni *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobakterije koje stvaraju beta-laktamaze širokoga spektra (*ESBL*), a u zadnje vrijeme i enterobakterije otporne na karbapeneme. Navedeni mikroorganizmi najčešće uzrokuju infekcije vezane uz bolničku skrb, iako se infekcije tim uzročnicima počinju javljati i u izvanbolničkoj sredini (13). Nekontrolirana primjena antibiotika u životinjskoj i biljnoj industriji također pridonosi razvoju antimikrobne rezistencije (4).

2. HIPOTEZA

Neopravdana i dugotrajna primjena antibiotika širokoga spektra najvažniji je čimbenik u selekciji rezistentnih mikroorganizama. Izbjegavanje nepotrebne i dugotrajne antimikrobne profilakse te ograničenje slobodne primjene pojedinih antimikrobnih lijekova povoljno utječe na pojavnost bakterijske rezistencije.

3. CILJ RADA

Ciljevi su istraživanja sljedeći:

1. Utvrditi opseg potrošnje antimikrobnih lijekova u JIL-u;
2. Utvrditi kvalitativna obilježja propisivanja s osvrtom na indikacije za primjenu i odabir tih lijekova u određenim kliničkim okolnostima;
3. Utvrditi utječe li način propisivanja antimikrobnih lijekova na prevalenciju rezistentnih mikroorganizama.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je osmišljeno kao presječna studija (23).

4.2. Ispitanici

Ispitanici su bolesnici liječeni u JIL-u tijekom 2015. i 2016. godine, u kojih je uz uobičajene postupke potpornoga liječenja bila primijenjena i antimikrobna terapija. Kriterij uključivanja u istraživanje uvođenje je antimikrobnog lijeka te promjena ili nadopuna postojeće antimikrobne terapije, neovisno o kliničkoj indikaciji. Istraživanje je provedeno uz suglasnost Etičkoga povjerenstva Medicinskog Fakulteta Osijek. Bolesnici nisu aktivno sudjelovali u istraživanju te je u potpunosti zaštićena tajnost njihovih osobnih podataka.

4.3. Metode

Relevantni podaci o ispitanicima, kvalitativnim i kvantitativnim aspektima potrošnje antimikrobnih lijekova i prevalenciji rezistentnih mikroorganizama prikupljeni su iz povijesti bolesti i mikrobiološkoga protokola u kojemu se pohranjuju rezultati provedenih mikrobioloških pretraga. Zabilježen je ukupan broj preskripcija (propisivanja) antimikrobnih lijekva namijenjenih liječenju bolesnika hospitaliziranih u JIL-u tijekom razdoblja praćenja, broj preskripcija po bolesniku, broj utrošenih definiranih dnevnih doza (DDD) antimikrobnih lijekova na 100 bolesničkih dana (BD), kao i DDD/100 BD za pojedine antimikrobne lijekove ili skupine tih lijekova. Prema kliničkoj indikaciji za primjenu spomenutih lijekova, lijekovi su grupirani u profilaktičku ili kurativnu skupinu. Radi procjene mogućeg utjecaja neodgovarajućeg odabira antimikrobne terapije na pojavu i širenje bakterijske rezistencije, zabilježen je broj pozitivnih kultura i zastupljenost rezistentnih bolničkih patogena u promatranom vremenskom razdoblju.

4.4. Statističke metode

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitney U testom (22). Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina je značajnosti postavljena na Alpha = 0,05. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2014).

5. REZULTATI

Tijekom dvogodišnjeg razdoblja (1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2016. godine) u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu liječeno je 1646 bolesnika i ostvareno je 7819 bolesničkih dana (BD) (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela bolesničkih dana, broja bolesnika, umrlih i prosječno trajanje liječenja prema godinama

	Broj pacijenata		
	2015.	2016.	Ukupno
Broj bolesničkih dana	4302	3517	7819
Broj bolesnika	894	752	1646
Broj umrlih	224	156	
Prosječno trajanje liječenja	4,81	4,67	

Tablica 2. Trajanje i ishodi liječenja kritično oboljelih u 2015. i 2016. godini

	Godina			P *
	2015.	2016.	Ukupno	
Trajanje liječenja u JIL-u (dani) [Medijan (interkvartilni raspon)]	2 (1 – 57)	2,5 (1 – 88)		**0,02**
Ishod liječenja [N (%)]				
Premještaj na odjel	611 (77,7)	528 (79,2)	1139 (78,4)	0,52
Umrli	175 (22,3)	139 (20,8)	314 (21,6)	
Ukupno	786 (100)	667 (100)	1453 (100)	

* Mann Whitney U test

Istraživanje je provedeno na 1457 ispitanika, od kojih je 786 (54 %) boravilo u JIL-u tijekom 2015., a 671 (46 %) tijekom 2016. godine. Medijan trajanja liječenja u JIL-u iznosio je u 2015. godini 2 dana (interkvartilnog raspona od 2 dana do 4 dana), a u 2016. godini 2,5 dana, što je značajno duže (Mann Whitney U test, P = 0,02), (Tablica 2).

Među ispitanicima liječnim tijekom 2015. godine infekciju je kod prijema u JIL imalo njih 135 (17,2 %), a među onima liječenim 2016. godine, njih 144 (21,5 %). Antimikrobni su lijekovi u većine ispitanika, njih 1046 (71,9 %) bili primijenjeni profilaktički, značajno češće tijekom 2015. godine (Hi-kvadrat test, P = 0,01), (Tablica 3).

Tablica 3. Ispitanici s infekcijom kod prijema u JIL i klinička indikacija za primjenu antimikrobnih lijekova

	Broj (%) ispitanika			P *
	2015.	2016.	Ukupno	
Prisutna infekcija kod prijema u JIL	135 (17,2)	144 (21,5)	279 (19,2)	**0,04**
Indikacija za primjenu antimikrobnih lijekova				
Profilaksa	587 (74,7)	459 (68,7)	1046 (71,9)	**0,01**
Kurativno liječenje	199 (25,3)	209 (31,3)	408 (28,1)	
Ukupno	786 (100)	668 (100)	1454 (100)	

* Hi-kvadrat test

Tijekom 2015. godine bilo je propisano 1740 (53 %), a u 2016. godini 1560 (47 %) različitih antimikrobnih lijekova. Ukupan broj propisanih lijekova očekivano nadmašuje broj ispitanika liječenih u navedenim vremenskim razdobljima. Značajna je razlika u ukupnom broju propisanih lijekova prema godinama (Fisherov egzaktni test, P < 0,001), (Tablica 4).

Tablica 4. Udio pojedinih antibiotika u ukupnom broju propisanih antimikrobnih lijekova

Antibiotici	Broj (%)			P *
	2015.	2016.	Ukupno	
Metronidazol	391 (22,5)	337 (21,6)	728 (22,1)	
Gentamicin	276 (15,9)	230 (14,7)	506 (15,3)	
Amoksicilin + klavulanska kiselina	242 (13,9)	211 (13,5)	453 (13,7)	
Meropenem	47 (2,7)	55 (3,5)	102 (3,1)	
Vankomicin	21 (1,2)	26 (1,7)	47 (1,4)	
Imipenem	31 (1,8)	21 (1,3)	52 (1,6)	
Cefazolin	276 (15,9)	228 (14,6)	504 (15,3)	
Ciprofloksacin	40 (2,3)	47 (3)	87 (2,6)	
Cefepim	27 (1,6)	21 (1,3)	48 (1,5)	
Tigeciklin	10 (0,7)	17 (1,0)	27 (1,0)	
Kolistimetatnatrij	41 (2,4)	63 (4)	104 (3,2)	
Rifampicin	38 (2,2)	23 (1,5)	61 (1,8)	
Piperacilin + tazobaktam	54 (3,1)	40 (2,6)	94 (2,8)	
Cefuroksim	84(4,8)	83 (5,3)	167 (5,1)	
Penicilin G	20 (1,1)	19 (1,2)	39 (1,2)	**< 0,001**
Ertapenem	15 (0,9)	8 (0,5)	23 (0,7)	
Ampicilin + sulbaktam	7 (0,4)	31 (2)	38 (1,2)	
Flukonazol	22 (1,3)	19 (1,2)	41 (1,2)	
Teikoplanin	19 (1,1)	15 (1)	34 (1)	
Kloksacilin	9 (0,5)	8 (0,5)	17 (0,5)	
Klindamicin	37 (2,1)	39 (2,5)	76 (2,3)	
Ceftazidim	3 (0,2)	3 (0,2)	6 (0,2)	
Linezolid	4 (0,2)	3 (0,2)	7 (0,2)	
Amikacin	7 (0,4)	2 (0,1)	9 (0,3)	
Ampicilin	2 (0,1)	0	2 (0,1)	
Moksifloksacin	11 (0,6)	6 (0,4)	17 (0,5)	
Levofloksacin	2 (0,1)	5 (0,3)	7 (0,2)	
Vorikonazol	1 (0,1)	0	1 (0)	
Azitromicin	3 (0,2)	0	3 (0,1)	
Ukupno	1740 (100)	1560 (100)	3300 (100)	

* Fisherov egzaktni test

Središnja vrijednost (medijan) potrošnje antimikrobnih lijekova po jednom pacijentu u 2015. godini je 2 (interkvartilnog raspona od 1 do 3) s rasponom od 1 do 9 lijekova, a tijekom 2016. godine medijan je također 2 (interkvartilnog raspona od 1,5 do 3) s rasponom od 1 do 16 lijekova, bez značajne razlike prema godinama (Mann Whitney U test, P = 0,73).

Prema kliničkoj indikaciji za primjenu, značajno je veći broj antimikrobnih lijekova bio propisan za profilaksu nego u liječenju (Fisherov egzaktni test, P < 0,001), (Tablica 5).

Od ukupnog broja lijekova propisanih za profilaksu, tijekom 2015. godine propisano ih je 1126 (57 %), a tijekom 2016. godine 844 (43 %), sa značajnim razlikama prema godinama (Fisherov egzaktni test, P = 0,008), (Tablica 6).

Od ukupnog broj lijekova propisanih za liječenje infekcija, 614 (46 %) lijekova bilo je propisano 2015., a 716 (54 %) 2016. godine, sa značajnim razlikama u broju prema godinama (Fisherov egzaktni test, P < 0,001), (Tablica 7).

Iz prikaza opsega je potrošnje u DDD/100 BD vidljivo da je u 2015. godini bila najveća potrošnja metronidazola (27,6/100 BOD), a među lijekovima koji se propisuju uz odobrenje Bolničkog povjerenstva za antimikrobnu terapiju kolistimetatnatrij (111,47/100 BOD). Potrošnja tih lijekova bila je još veća u 2016. godini, kada je potrošnja metronidazola iznosila 29,84/100 BD, a kolistimetatnatrija 256,05/100 BD (Tablica 8 i Tablica 9).

Tablica 5. Raspodjela propisanih antimikrobnih lijekova prema kliničkoj indikaciji za primjenu

Antibiotici	Broj (%)			P *
	Profilaksa †	Terapija	Ukupno	
Metronidazol	548 (28)	180 (14)	728 (22)	**< 0,001**
Gentamicin	399 (20)	107 (8)	506 (15)	
Amoksicilin + klavulanska kiselina	259 (13)	194 (15)	453 (14)	
Meropenem	12 (1)	90 (7)	102 (3)	
Vankomicin	5 (0,3)	42 (3)	47 (1)	
Imipenem	5 (0,3)	47 (4)	52 (2)	
Cefazolin	461 (23)	43 (3)	504 (15)	
Ciprofloksacin	22 (1)	65 (5)	87 (3)	
Cefepim	8 (0,4)	40 (3)	48 (1,5)	
Tigeciklin	0	15 (1,1)	15 (0,5)	
Kolistimetatnatrij	4 (0,2)	100 (7,5)	104 (3,2)	
Rifampicin	3 (0,3)	58 (4,4)	61 (1,8)	
Piperacilin + tazobaktam	13 (0,7)	81 (6,1)	94 (2,8)	
Cefuroksim	112 (5,5)	55 (4,5)	167 (5,9)	
Penicilin G	22 (1)	17 (1)	39(1,2)	
Ertapenem	6 (0,3)	17 (1)	23 (1)	
Ampicilin + sulbaktam	0	38 (3)	38 (1)	
Flukonazol	0	41 (3)	41 (1)	
Teikoplanin	3 (0,3)	31 (2)	34 (1)	
Kloksacilin	2 (0,1)	15 (1)	17 (1)	
Klindamicin	70 (3,6)	6 (0,5)	76 (2,3)	
Ceftazidim	2 (0,1)	4 (0,3)	6 (0,2)	
Amikacin	0	9 (0,7)	9 (0,3)	
Ampicilin	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,06)	
Ceftriakson	33 (1,8)	37 (2,8)	70 (2,1)	
Moksifloksacin	5 (0,3)	12 (1)	17 (0,5)	
Levofloksacin	2 (0,1)	5 (0,4)	7 (0,2)	
Ukupno	1970 (100)	1330 (100)	3300 (100)	

* Fisherov egzaktni test; † profilaksa uključuje kiruršku profilaksu i preemptivnu terapiju

Tablica 6. Raspodjela antimikrobnih lijekova propisanih za profilaksu u 2015. i 2016. godini

Antibiotici - profilaksa	Broj (%)			P *
	2015	2016	Ukupno	
Metronidazol	323 (29)	225 (27)	548 (28)	**0,008**
Gentamicin	235 (21)	164 (19)	399 (20)	
Amoksicilin + klavulanska kiselina	164 (15)	95 (11)	259 (13)	
Meropenem	9 (1)	2 (0,3)	12 (1)	
Vankomicin	2 (0,4)	1 (0,1)	5 (0,5)	
Imipenem	2 (0,3)	2 (0,2)	5 (0,3)	
Cefazolin	250 (22)	211 (25)	461 (23)	
Ciprofloksacin	9 (1)	13 (2)	22 (1)	
Cefepim	0	8 (0,9)	8 (0,4)	
Kolistimetatnatrij	2 (0,2)	2 (0,2)	4 (0,2)	
Rifampicin	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,2)	
Piperacilin + tazobaktam	10 (0,9)	3 (0,4)	13 (0,7)	
Cefuroksim	56 (4,8)	56 (6,7)	112 (5,2)	
Penicilin G	12 (1,1)	10 (1)	22 (1)	
Ertapenem	2 (0,3)	1 (0,2)	3 (0,3)	
Teikoplanin	1 (0,1)	2 (0,2)	2 (0,3)	
Kloksacilin	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,2)	
Klindamicin	35 (3)	35 (4)	70 (4)	
Ceftazidim	2 (0,2)	0	2 (0,2)	
Ampicilin	1 (0,1)	0	1 (0,1)	
Ceftriakson	0	2 (0,4)	2 (0,4)	
Moksifloksacin	1 (0,1)	2 (0,4)	5 (0,5)	
Levofloksacin	0	2 (0,2)	2 (0,2)	
Ukupno	1126 (100)	844 (100)	1970 (100)	

* Fisherov egzaktni test

Tablica 7. Raspodjela antimikrobnih lijekova propisanih za liječenje u 2015. i 2016. godini

Antibiotici – liječenje	Broj (%)			P *
	2015	2016	Ukupno	
Metronidazol	68 (11,1)	112 (15,6)	180 (13,5)	
Gentamicin	41 (6,7)	66 (9,2)	107 (8)	
Amoksicilin + klavulanska kiselina	78 (12,7)	116 (16,2)	194 (14,6)	
Meropenem	38 (6,2)	52 (7,3)	90 (6,8)	
Vankomicin	17 (2,8)	25 (3,5)	42 (3,2)	
Imipenem	28 (4,6)	19 (2,7)	47 (3,5)	
Cefazolin	26 (4,2)	17 (2,4)	43 (3,2)	
Ciprofloksacin	31 (5)	34 (4,7)	65 (4,9)	
Cefepim	27 (4,4)	13 (1,8)	40 (3)	
Tigeciklin	8 (1,3)	7 (1)	15 (1,1)	
Kolistimetatnatrij	39 (6,4)	61 (8,5)	100 (7,5)	
Rifampicin	37 (6)	21 (2,9)	58 (4,4)	
Piperacilin + tazobaktam	44 (7,2)	37 (5,2)	81 (6,1)	**< 0,001**
Cefuroksim	28 (7,2)	27 (3,8)	55 (4,2)	
Penicilin G	8 (1,3)	9 (1,2)	17 (1,3)	
Ertapenem	10 (1,6)	7 (1)	17 (1,3)	
Ampicilin + sulbaktam	7 (1,1)	31 (4,3)	38 (2,9)	
Flukonazol	22 (3,6)	19 (2,7)	41 (3,1)	
Teikoplanin	18 (2,9)	13 (1,8)	31 (2,3)	
Kloksacilin	8 (1,3)	7 (1)	15 (1,1)	
Klindamicin	2 (0,3)	4 (0,6)	6 (0,5)	
Amikacin	7 (1,1)	2 (0,3)	9 (0,7)	
Ceftriakson	1 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,3)	
Moksifloksacin	10 (1,6)	2 (0,3)	12 (0,9)	
Levofloksacin	2 (0,3)	3 (0,4)	5 (0,4)	
Ukupno	614 (100)	716 (100)	1330 (100)	

* Fisherov egzaktni test

Tablica 8. Potrošnja antimikrobnih lijekova izražena u definiranim dnevnim dozama na 100 bolesničkih dana (DDD/100 BD) po mjesecima i ukupno u 2015. godini

Antimikrobni lijek/mjesec 2015. godina	Potrošnja u definiranim dnevnim dozama na 100 bolesničkih dana po mjesecima												
	siječanj	veljača	ožujak	travanj	svibanj	lipanj	srpanj	kolovoz	rujan	listopad	studeni	prosinac	UKUPNO
piperacilin + tazobaktam *	0,03	0,03	0,08	0,08	0,06	0,00	0,14	0,05	0,10	0,12	0,08	0,04	0,81
ampicilin + sulbaktam *					0,18		0,06		0,03	0,02		0,42	0,71
amoksicilin							0,64						0,64
amoksicilin + klavulanska kiselina	1,75	0,85	2,09	1,36	2,10		1,10	0,71	0,48	1,15	1,43	1,12	14,14
azitromicin		0,28	0,06	0,08		1,90	0,06			0,18		0,06	2,62
moksifloksacin	0,35	0,15	0,17	0,37					0,35				1,39
cefazolin	0,33	0,42	0,31	0,50	0,12	0,17	0,56	0,40	0,18	0,53	0,22	0,45	4,19
cefepim	0,48	0,16			0,04	0,10	0,82	0,04	0,38	0,14		0,53	2,69
ceftriakson *	0,08		0,06	0,01		0,06					0,05		0,26
cefuroksim	0,09	0,26	0,20	0,34							0,06	0,12	1,07
ceftazidim *		0,52		0,08	0,30	0,50							1,40
ciprofloksacin	1,30	2,65	1,10	0,50	2,50		0,40	2	2,10	0,65	0,75	0,20	14,15
klindamicin *	0,06	0,05	0,90	0,15	0,01		0,60	0,08	0,40		0,35	0,35	2,95
kolistimetatnatrij *	10,60	19,5	30,7	2,12	7,00	5,75	11,50	0,50	9,30	3,30	10,20	1	111,47
gentamicin	0,90	2,16	5,50	3,50	4,50	3,90	2,50		2,50	3,90	3,50	4	36,86
ertapenem *	0,04	0,02	0,02	0,13		0,03		0,04	0,14	0,07	0,07	0,12	0,68
imipenem *		0,45	0,50		0,70	0,14		0,06	0,41	0,20	0,13	0,02	2,61
meropenem *	0,17	0,11	0,07	0,06	0,21	0,06	0,22	0,25	0,28	0,02	0,25	0,17	1,87
metronidazol	2,04	1,70	1,90	2,90	2	3,20	2,30	1,40	2	4,08	1,70	2,38	27,60
penicilin	2,40		0,60		1,83		0,73		0,10		0,33	1,60	7,59
rifampicin	1,13	2,36	0,63	0,03	2,70	0,35			2,70	0,63		0,96	11,49
teikoplanin *	0,10		0,05	0,47	0,75	0,25	0,30		0,40	0,02	0,32	0,20	2,86
vankomicin*	0,02	0,12	0,02	0,01			0,01	0,08	0,26	0,02	0,16	0,41	1,11
tigeciklin		0,34	0,13		0,21		0,30		0,23		0,22		1,43
kloksacilin			0,12	0,13	0,15						0,50	0,62	1,52
linezolid *									0,10		0,41		0,51
amikacin		0,30				0,42	0,10	0,24	0,12		0,10		1,28
flukonazol		0,25		0,12	1,95	0,67	1	0,50		0,80	0,60	0,97	6,86
levofloksacin					0,10		0,08		0,10	0,16			0,44
vorikonazol *										0,40	0,45	0,40	1,25

* uz odobrenje Bolničkog povjerenstva za antimikrobnu terapiju

Tablica 9. Potrošnja antimikrobnih lijekova izražena u definiranim dnevnim dozama na 100 bolesničkih dana (DDD/100 BD) po mjesecima u 2016. godini

Antibiotik/mjesec 2016. godina	Potrošnja u definiranim dnevnim dozama na 100 bolesničkih dana po mjesecima												
	siječanj	veljača	ožujak	travanj	svibanj	lipanj	srpanj	kolovoz	rujan	listopad	studeni	prosinac	UKUPNO
piperacilin + tazobaktam *	0,02	0,02		0,12	0,09	0,02	0,01	0,15	0,04	0,12	0,07	0,15	0,81
ampicilin + sulbaktam *	0,06	0,04	0,25	0,17	1,09	0,67	0,13	1,23	0,82	0,95	0,65	0,51	6,57
amoksicilin			0,32				0,64				0,32		1,28
amoksicilin + klavulanska kiselina	1,71	1,47	1,62	1,99	1,9	1,35	1,6	2,11	0,62	3	1,9	0,54	19,81
azitromicin	0,06	0,06		0,12	0,18							0,06	0,48
moksifloksacin	0,2	0,35		0,2	0,37		0,02						1,14
cefazolin	0,51	0,41	0,31	0,39	0,24	0,56		0,25	0,31	0,22	0,62	0,64	4,46
cefepim		0,31	0,2	0,35	0,24		0,06	0,07	0,26		0,31	0,4	2,2
ceftriakson *	0,29	0,2	0,12	0,03	0,24	0,01	0,02	0,07	0,09	0,1	0,01	0,04	1,22
cefuroksim	0,09	0,12	0,04	0,06	0,1	0,11	0,08	0,03	0,08	0,06	0,06	0,12	0,95
ceftazidim *	0,1	0,14			0,36			0,24	0,53	0,01	0,26	2,12	3,76
ciprofloksacin	0,75	1,25	2,45	0,7	1	2,9	1,9	1,6	2,7	3,3	4	1,6	24,15
klindamicin *	0,08	0,53	0,16		0,02	1,1	0,95	0,1	0,33	0,66	0,25	0,38	4,56
kolistimetatnatrij *	15,6	9,75	16,25	58,7	9,1	7,5	2,75	24,7	34,6	16	31	30,1	256,05
gentamicin	4,5	2,75	5,9	7,8	8	4,58	5	5,75		7,1	2,4	1,9	55,68
ertapenem *	0,06	0,02		0,01			0,02	0,04	0,02	0,1	0,01	0,8	1,08
imipenem *	0,08	0,18	0,05	0,71	0,14	0,1	0,19		0,14	0,41		0,11	2,11
meropenem *	0,16	0,18	0,32	0,11	0,13	0,21	0,13	0,33	0,19	0,34	0,28	0,26	2,64
metronidazol	2,88	2,66	2,9	1,2	1,96	3,48	2,02	2,3	2,28	4,12	2,16	1,88	29,84
penicilin	1,23	0,2	3,13		1,38	0,6	2,02	0,55	1,2	2,33	0,8	1,2	14,64
rifampicin	2,5	1,31	0,23			0,7	1,45	1,46	1,63	0,2	1,7		11,18
teikoplanin *		0,27	0,7	0,85			0,07	0,25	0,32	0,07		0,1	2,63
vankomicin *	0,21	0,04	0,4	0,38	0,32	0,28		0,37	0,34	0,11	1,14	0,19	3,78
tigeciklin	0,17		0,1	0,21				0,14	0,18	0,17		0,05	1,02
kloksacilin		0,33	0,25		0,29	0,31		0,23			0,11	0,01	1,53
linezolid *			0,16	0,06					0,56	0,26		0,23	1,27
amikacin			0,18	0,64	0,3								1,12
flukonazol	0,1		0,67	0,27	0,425	0,35	0,37	1,03	3,25		0,05	1,2	7,715
levofloksacin		0,48	0,02					0,04					0,54
vorikonazol *	0,4										0,05		0,45

* uz odobrenje Bolničkog povjerenstva za antimikrobnu terapiju

Postoji značajna razlika u potrošnji cefuroksima tijekom promatranih godina (Mann Whitney U test, P = 0,04). Potrošnja gentamicina bila je značajno veća tijekom 2016. godine (Mann Whitney U test, P = 0,04), a tigeciklina tijekom 2015. godine (Mann Whitney U test, P = 0,02), (Tablica 10).

U 2016. godini potrošnja ampicilina sa sulbaktamom bila je značajno veća (Mann Whitney U test, P = 0,04), kolistimetatnatrija (Mann Whitney U test, P = 0,03) i vankomicina (Mann Whitney U test, P = 0,01) (Tablica 11).

Tablica 10. Značajnost razlika u potrošnji antimikrobnih lijekova, izraženoj u definiranim dnevnim dozama na 100 bolesničkih dana, po mjesecima između 2015. i 2016. godine

	Značajnost razlika u potrošnji po mjesecima između 2015. i 2016. godine *
Amoksicilin	0,50
Amoksicilin + klavulanska kiselina	0,17
Azitromicin	0,53
Moksifloksacin	0,84
Cefazolin	0,15
Cefepim	> 0,99
Cefuroksim	**0,04**
Ciprofloksacin	0,09
Gentamicin	**0,04**
Metronidazol	0,48
Penicilin	0,60
Rifampicin	0,86
Kloksacilin	0,76
Flukonazol	0,55
Levofloksacin	0,63

* Mann Whitney U test

Tablica 11. Značajnost razlika u potrošnji rezervnih antimikrobnih lijekova, izraženoj u definiranim dnevnim dozama na 100 bolesničnih dana, po mjesecima između 2015. i 2016. godine

	Značajnost razlika u potrošnji rezervnih antibiotskih lijekova po mjesecima između 2015. i 2016. godine *
Piperacilin + tazobaktam	0,93
Ampicilin + sulbaktam	**0,04**
Ceftriakson	0,44
Cefazidim	0,81
Klindamicin	0,39
Kolistimetatnatrij	**0,03**
Ertapenem	0,21
Imipenem	0,50
Meropenem	0,11
Teikoplanin	0,90
Vankomicin	**0,01**
Linezolid	> 0,99
Vorikonazol	0,40
Tigeciklin	**0,02**
Amikacin	0,26

* Mann Whitney U test

Tijekom 2015. godine, značajno je više pozitivnih , najučestalijih nalaza, u aspiratu traheje, urinu i brisu drena, dok u 2016. godini u krvi (hemokultura), punktatu, vrhu centralnog venskog katetera (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$), (Tablica 12).

Tablica 12. Broj pozitivnih mikrobioloških nalaza (kultura) iz različitih uzoraka

Uzorak za bakteriološku obradu	Broj (%) pozitivnih kultura po godinama			P *
	2015.	**2016.**	**Ukupno**	
Aspirat traheje	293 (42,7)	362 (37,5)	655 (39,7)	**< 0,001**
Krv (hemokultura)	96 (14)	237 (24,6)	333 (20,2)	
Urin	133 (19,4)	162 (16,8)	295 (17,9)	
Obrisak inficirane oprativne rane	64 (9,3)	87 (9)	151 (9,1)	
Bris drena	43 (6,3)	30 (3,1)	73 (4,4)	
Punktat	12 (1,7)	24 (2,5)	36 (2,2)	
Vrh centralnog venskog katetera	8 (1,2)	22 (2,3)	30 (1,8)	
Bris abdomena	11 (1,6)	9 (0,9)	20 (1,2)	
Aspirat bronha	9 (1,3)	10 (1)	19 (1,2)	
Likvor	2 (0,3)	9 (0,9)	11 (0,7)	
Bris apscesa	2 (0,3)	5 (0,5)	7 (0,4)	
Stolica	5 (0,7)	2 (0,2)	7 (0,4)	
Gnoj	0	4 (0,4)	4 (0,2)	
Bris zdjelice	3 (0,4)	0	3 (0,2)	
Tkivo	2 (0,3)	0	2 (0,1)	
Bris zvukovoda	1 (0,1)	0	1 (0,1)	
Bris stome	1 (0,1)	0	1 (0,1)	
Bris spojnice	1 (0,1)	0	1 (0,1)	
Bris uške	0	1 (0,1)	1 (0,1)	
Bioptat	0	1 (0,1)	1 (0,1)	

* Fisherov egzaktni test

U prvom trimestru 2015. godine izolirano je značajno više *Enterococcus faecalis* (Fisherov egzaktni test, $P = 0,001$); u drugom trimestru više *Esherichia coli* (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$); u trećem trimestru *Enterobacter spp.* (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$); *Proteus mirabilis* (Fisherov egzaktni test, $P = 0,001$); *Pseudomonas aeruginosa* (Fisherov egzkatni test, $P < 0,001$) i *Streptococcus haemolyticus* (Fisherov egzkatni test, $P < 0,001$); dok je u četvrtom tromjesečju izolirano značajno više *Candidae albicans* (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$); *Candidae glabratae* (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) i *Klebsiellae pneumoniae* (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$), (Tablica 13).

Tablica 13. Raspodjela izoliranih mikroorganizama po trimestrima u 2015. godini

Izolirani uzročnik	**Broj (%) uzročnika prema mjesecima 2015. godine**					**P ***
	1 – 3	**4 – 6**	**7 – 9**	**10 – 12**	**Ukupno**	
Candida albicans	7 (4,8)	15 (8,2)	13 (7,6)	22 (11,9)	57 (8,3)	**< 0,001**
Candida famata	1 (0,7)	3 (1,6)	0	0	4 (0,6)	0,08
Candida glabrata	3 (2)	9 (4,9)	2 (1,2)	17 (9,2)	31 (4,5)	**< 0,001**
Enterobacter spp.	5 (3,4)	3 (1,6)	9 (5,2)	5 (2,7)	22 (3,2)	**< 0,001**
Enterococcus faecalis	7 (4,8)	0	6 (3,5)	0	13 (1,9)	**0,001**
Enterococcus faecium	2 (1,4)	8 (4,4)	3 (1,7)	8 (4,3)	21 (3,1)	**< 0,001**
Esherichia coli	9 (6,1)	13 (7,1)	9 (5,2)	6 (3,2)	37 (5,4)	**< 0,001**
Klebsiella oxytoca	1 (0,7)	0	0	0	1 (0,1)	-
Klebsiella pneumoniae	4 (2,7)	3 (1,6)	6 (3,5)	10 (5,4)	23 (3,4)	**0,001**
Proteus mirabilis	2 (1,4)	2 (1,1)	7 (4,1)	1 (0,5)	12 (1,7)	**0,01**
Pseudomonas aeruginosa	22 (15)	16 (8,8)	46 (26,7)	23 (12,4)	107 (15,6)	**< 0,001**
Serratia marcescens	1 (0,7)	0	0	0	1 (0,1)	-
Staphylococcus aureus	3 (2)	7 (3,8)	9 (5,2)	14 (7,6)	33 (4,8)	0,14
Streptococcus haemolyticus	1 (0,7)	0	3 (1,7)	0	4 (0,6)	**< 0,001**
Saccharomyces cervisiae	1 (0,7)	0	0	0	1 (0,1)	-
Corynebacterium spp.	1 (0,7)	0	0	0	1 (0,1)	-
Haemophilus influenzae	0	1 (0,5)	0	0	1 (0,1)	-
Moraxella catarrhalis	0	1 (0,5)	0	0	1 (0,1)	-
Morganella morganii	0	2 (1,1)	0	0	2 (0,3)	-
Pasteurella multocida	0	7 (3,8)	0	0	7 (1)	-
Streptococcus pneumoniae	0	1 (0,5)	0	0	1 (0,1)	-
Candida parapsilosis	0	1 (0,5)	0	1 (0,5)	2 (0,3)	-
Salmonela typhi murium	0	1 (0,5)	0	0	1 (0,1)	-
Bacillus spp.	0	0	1 (0,6)	0	1 (0,1)	-
Stenotrophomonas maltophilla	0	0	1 (0,6)	0	1 (0,1)	-
KNS	0	0	3 (1,7)	0	3 (0,4)	-
Aspergillus flavus	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,1)	-

* Fisherov egzaktni test

Među rezistentnim bolničkim uzročnicima, *Acinetobacter baumannii* značajno je češće izoliran u prvom trimestru (Fisherov egzaktni test, P < 0,001), *Klebsiella pneumoniae ESBL soj* u trećem trimestru (Fisherov egzaktni test, P = 0,003), *MRSA* značajno češće u prvom trimestru (Fisherov egzaktni test, P = 0,01), *Proteus mirabilis ESBL soj* značajno češće u četvrtom trimestru (Fisherov egzaktni test, P < 0,001), a u drugom trimestru *E.coli ESBL soj* * (Fisherov egzaktni test, P < 0,001), (Tablica 14).

Tablica 14. Raspodjela rezistentnih bolničkih bakterija po trimestrima u 2015. godini

Izolirani uzročnik	**Broj (%) rezistentnih bolničkih bakterija po trimestrima u 2015. godini**					**P ***
	1 – 3	**4 – 6**	**7 – 9**	**10 – 12**	**Ukupno**	
Acinetobacter baumannii	53 (36,1)	53 (29,1)	36 (20,9)	47 (25,4)	189 (27,6)	**< 0,001**
Klebsiella pneumoniae ESBL soj	1 (0,7)	1 (0,5)	10 (5,8)	5 (2,7)	17 (2,5)	**0,003**
MRSA	6 (4,1)	4 (2,2)	3 (1,7)	2 (1,1)	15 (2,2)	**0,01**
Proteus mirabilis ESBL soj	3 (2)	0	0	5 (2,7)	8 (1,1)	**< 0,001**
Clostridium difficile	3 (2)	1 (0,5)	1 (0,6)	0	5 (0,7)	> 0,99
MRKNS	11 (7,5)	21 (11,5)	0	15 (8,1)	47 (6,9)	0,08
E.coli ESBL soj *	0	9 (4,9)	4 (2,3)	0	13 (1,9)	**< 0,001**
*Vankomicin rezistentni enterokok *(VRE)*	0	0	0	3 (1,6)	3 (0,4)	-

* Fisherov egzaktni test

U prvom trimestru 2016. godine izolirano je značajno više *Candidae glabratae* (Fisherov egzaktni test, P < 0,001); *Clostridiuma bifermentans* (Fisherov egzaktni test, P < 0,001); *Candidae kefyr* (Fisherov egzaktni test, P < 0,001); *Antrakoida* (Fisherov egzaktni test, P = 0,002); *Candidae quilliermondii* (Fisherov egzaktni test, P < 0,001); *Staphylococcus aureusa* (Fisherov egzaktni test, P < 0,001); *Proteus mirabilisa* (Fisherov egzaktni test, P < 0,001). U trećem trimestru bilo je značajno više izolata *Esherichia coli* (Fisherov egzaktni test, P < 0,001),

a u četvrtom *Enterococcus faecalisa* (Fisherov egzaktni test, P < 0,001); *Klebsiellae pneumoniae* (Fisherov egzaktni test, P < 0,001); *koagulaza negativnog stafilokoka (KNS)* (Fisherov egzaktni test, P = 0,003), (Tablica 15).

Među rezistentnim bolničkim bakterijama, *Acinetobacter baumannii* značajno je češće izoliran u drugom trimestru 2016. godine (Fisherov egzaktni test, P < 0,001), *Klebsiella pneumoniae ESBL soj* u trećem trimestru (Fisherov egzaktni test, P < 0,001), MRSA također značajno češće u trećem trimestru (Fisherov egzaktni test, P < 0,001), *Proteus mirabilis ESBL soj* značajno češće u prvom trimestru (Fisherov egzaktni test, P = 0,02), a također i *Entrobacter cloacae ESBL soj* (Fisherov egzaktni test, P < 0,001), (Tablica 16).

Usporedimo li pojavnost rezistentnih bakterija po trimestrima i godinama, *Acinetobacter baumannii* značajno je češće izoliran u prvom trimestru 2015. i drugom trimestru 2016. godine (Fisherov egzaktni test, P = 0,003). MRKNS bio je značajno češće izoliran u drugom trimestru 2015. godine i trećem trimestru 2016. godine (Fisherov egzaktni test, P < 0,001). *E.coli ESBL soj* značajno je češće izolirana u drugom i trećem trimestru 2015. godine, a 2016. godine u četvrtom trimestru (Fisherov egzaktni test, P = 0,001), (Tablica 17).

Tablica 15. Raspodjela izoliranih mikroorganizama po trimestrima u 2016. godini

Izolirani uzročnik	Broj (%) uzročnika prema mjesecima 2016. godine					P *
	1 – 3	4 – 6	7 – 9	10 – 12	Ukupno	
Candida albicans	16 (5,6)	12 (5,6)	40 (14)	38 (12,3)	106 (9,7)	**< 0,001**
Candida famata	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,1)	> 0,99
Candida glabrata	9 (3,2)	4 (1,9)	4 (1,4)	9 (2,9)	26 (2,4)	**< 0,001**
Enterobacter spp.	4 (1,4)	3 (1,4)	3 (1,1)	3 (1)	13 (1,2)	**< 0,001**
Enterococcus faecalis	4 (1,4)	5 (2,3)	8 (2,8)	14 (4,5)	31 (2,8)	**< 0,001**
Enterococcus faecium	8 (2,8)	0	5 (1,8)	3 (1)	16 (1,5)	**< 0,001**
Esherichia coli	7 (2,5)	11 (5,1)	24 (8,4)	14 (4,5)	56 (5,1)	**< 0,001**
Klebsiella oxytoca	1 (0,4)	1 (0,5)	1 (0,4)	0	3 (0,3)	**< 0,001**
Klebsiella pneumoniae	6 (2,1)	11 (5,1)	3 (1,1)	18 (5,8)	38 (3,5)	**< 0,001**
Proteus mirabilis	13 (4,6)	3 (1,4)	9 (3,2)	12 (3,9)	37 (3,4)	**< 0,001**
Pseudomonas aeruginosa	10 (3,5)	11 (5,1)	20 (7)	34 (11)	75 (6,9)	**< 0,001**
Serratia marcescens	0	3 (1,4)	2 (0,7)	0	5 (0,5)	0,05
Staphylococcus aureus	23 (8,1)	9 (4,2)	7 (2,5)	12 (3,9)	51 (4,7)	**< 0,001**
Saccharomyces cervisiae	0	1 (0,5)	0	0	1 (0,1)	> 0,99
Corynebacterium spp.	0	2 (0,9)	0	0	2 (0,2)	> 0,99
Morganella morganii	0	1 (0,5)	1 (0,4)	1 (0,3)	3 (0,3)	> 0,99
Streptococcus pneumoniae	0	4 (1,9)	0	0	4 (0,4)	> 0,99
Candida parapsilosis	0	0	0	4 (1,3)	4 (0,4)	> 0,99
Bacillus spp.	0	0	1 (0,4)	0	1 (0,1)	0,07
Stenotrophomonas maltophilla	0	1 (0,5)	0	1 (0,3)	2 (0,2)	0,21
KNS	0	3 (1,4)	7 (2,5)	0	10 (0,9)	**0,003**
Streptococcus haemoliyticus	4 (1,4)	0	0	1 (0,3)	5 (0,5)	0,05
Candida quilliermondii	53 (18,7)	9 (4,2)	0	0	62 (5,7)	**< 0,001**
Candida spp.	3 (1,1)	1 (0,5)	0	0	4 (0,4)	0,08
Antrakoidi	9 (3,2)	2 (0,9)	0	0	11 (1)	**0,002**
Enterobacter aerogenes	3 (1,1)	1 (0,5)	0	0	4 (0,4)	0,08
Pedicouccus pentosaceus	0	1 (0,5)	0	0	1 (0,1)	> 0,99
Candida kefyr	8 (2,8)	4 (1,9)	0	1 (0,3)	13 (1,2)	**0,002**
Clostridium bifermentans	13 (4,6)	2 (0,9)	0	0	15 (1,4)	**< 0,001**
Leclercia adecarboxylata	0	0	2 (0,7)	0	2 (0,2)	>0,99
Saccharomyces cerevisiae	3 (1,1)	4 (1,9)	5 (1,8)	5 (1,6)	17 (1,6)	**0,001**
Candida Lusitaniae	1 (0,4)	0	3 (1,1)	3 (1)	7 (0,6)	0,05
Streptococcus viridans	2 (0,7)	0	1 (0,4)	1 (0,3)	4 (0,4)	0,22

* Fisherov egzaktni test

Tablica 16. Raspodjela rezistentnih bolničkih bakterija po trimestrima u 2016. godini

Izolirani uzročnik	**Broj (%) uzročnika po trimestrima u 2016. godini**					**P ***
	1 – 3	**4 – 6**	**7 – 9**	**10 – 12**	**Ukupno**	
Acinetobacter baumannii *	37 (13)	71 (33,2)	65 (22,8)	84 (27,3)	257 (23,6)	< **0,001**
Klebsiella pneumoniae ESBL soj *	3 (1,1)	11 (5,1)	16 (5,6)	6 (1,9)	36 (3,3)	< **0,001**
MRSA *	7 (2,5)	5 (2,3)	18 (6,3)	8 (2,6)	38 (3,5)	< **0,001**
Proteus mirabilis ESBL soj	5 (1,8)	0	0	2 (0,6)	7 (0,6)	**0,02**
Clostridium difficile *	0	1 (0,5)	1 (0,4)	0	2 (0,2)	**0,001**
MRKNS *	12 (4,2)	15 (7)	33 (11,6)	29 (9,4)	89 (8,2)	**0,001**
E.coli ESBL soj *	0	0	0	4 (1,3)	4 (0,4)	> 0,99
Entrobacter cloacae ESBL soj *	19 (6,7)	2 (0,9)	6 (2,2)	1 (0,3)	28 (2,5)	< **0,001**

* Fisherov egzaktni test

Tablica 17. Značajnost razlika u pojavnosti rezistentnih bolničkih bakterija po trimestrima između 2015. i 2016. godine

Izolirani uzročnik	P vrijednost
Acinetobacter baumannii	**0,003**
Klebsiella pneumoniae ESBL soj	0,17
MRSA	0,14
Proteus mirabilis ESBL soj	0,32
Clostridium difficile	0,43
MRKNS	< **0,001**
E.coli ESBL soj	**0,001**

* Fisherov egzaktni test

6. RASPRAVA

Infekcije koje se javljaju u bolesnika hospitaliziranih u JIL-u često su izazvane multiplorezistentnim bolničkim mikroorganizmima. Do utvrđivanja uzročnika infekcije liječenje je empirijsko i uključuje primjenu lijekova širokoga antimikrobnog spektra za koje se očekuje da su djelotvorni protiv mogućih rezistentnih mikroorganizama iz okoliša. Poznato je da svi ti lijekovi mogu potaknuti razvoj bakterijske rezistencije, a stupanj otpornosti razmjeran je vremenu izloženosti antibioticima uz visok rizik prijenosa uzročnika infekcije s bolesnika na bolesnika. Neopravdana i dugotrajna primjena važan je čimbenik u nastanku bakterijske rezistencije, pojavi rekurentnih infekcija, povećanju troškova i nepovoljnom ishodu liječenja.

Svrha je ovoga istraživanja bila utvrditi kvalitativna i kvantitativna obilježja potrošnje antimikrobnih lijekova u JIL-u i mogući utjecaj načina propisivanja tih lijekova na pojavnost multiplorezistentnih mikroorganizama u okruženju JIL-a.

Tijekom promatranog dvogodišnjeg razdoblja u JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu KBC-a Osijek liječeno je 1646 bolesnika i ostvareno 7819 bolesničkih dana (BD). Medijan trajanja liječenja u JIL-u iznosio je u 2015. godini dva dana (interkvartilnog raspona od dva do četiri dana), a u 2016. godini dva i pol dana, što je značajno duže.

Većina bolesnika (1454 od 1646 ili 88,3 %) primala je tijekom njihova boravka u JIL-u antimikrobne lijekove. Preko 70 % bolesnika primalo je te lijekove u odsutnosti infekcije, profilaktički ili preemptivno. Istraživanje u Italiji provedeno 2004. godine pokazuje da je od 783 bolesnika koji nikada nisu razvili sepsu, njih 584 primalo najmanje jedan antibiotik, te da je indikacija za primjenu bila profilaktička u 418, a kurativna u 164 slučaja. Od 153 bolesnika koji su razvili sepsu, kod njih 143 primijenjena je emprijska terapija (18). Prekasno uključivanje antimikrobnih lijekova ili neadekvatna početna terapija može loše utjecati na ishod liječenja te pridonijeti riziku nastanka sepse i povećanju smrtnosti.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su antimikrobni lijekovi bili primijenjeni terapijski nakon utvrđivanja infekcijske bolesti u oko trećine bolesnika (28,1 %). Prisustvo infekcije u vrijeme prijema u JIL utvrđeno je kod 19,1 % bolesnika. Rezultati istraživanja provedenog u razdoblju od 2005. do 2008. godine u jedinici intenzivnog liječenja jedne bolnice u Brazilu, pokazuju da je od 1886 liječenih bolesnika, njih 20 % razvilo nazokomijalnu infekciju (24).

Slično jednogodišnje istraživanje (od srpnja 2012. do srpnja 2013. godine) provedeno u Indiji, pokazalo je da je od 370 pacijenata, njih 29 % razvilo nazokomijalnu infekciju (25). Razlike u dobivenim rezultatima u pojedinim jedinicama intenzivnog liječenja moguće je objasniti različitim trajanjem hospitalizacije i intenzitetom mikrobiološkog nadzora, uključujući čestoću uzorkovanja materijala za mikrobiološku obradu (26).

Tijekom promatranog dvogodišnjeg razdoblja u JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu bilo je propisano 3300 antimikrobnih lijekova, 1740 u 2015. godini i 1560 u 2016. godini. Broj propisanih lijekova očekivano znatno nadmašuje broj bolesnika liječenih u navedenim vremenskim razdobljima, jer su pojedini bolesnici za svog boravka u JIL-u istodobno ili susljedno primali više različitih antimikrobnih lijekova. U nekih je bolesnika bila primarno propisana kombinacija dvaju ili više lijekova, što je dijelom u skladu s formalnim preporukama za profilaktičku ili terapijsku primjenu antimikrobnih lijekova u određenim stanjima. Npr., kombinacija dvaju lijekova preporučuje se u perioperacijskoj profilaksi kod velikih intraabdominalnih kirurških zahvata. Međutim, u praksi se nerijetko mimo preporuka proizvoljno i nepotrebno dodaje još jedan ili čak dva lijeka. Kod bolničkih infekcija izazvanih rezistentnim mikroorganizmima ili pak uzročnicima s visokim potencijalom za razvoj rezistencije uobičajena je primjena kombinacije lijekova kako bi se postigla bolja terapijska učinkovitost ili spriječio nastanak rezistencije. Tako je, naprimjer, u liječenju pseudomonasnih infekcija uvriježena kombinacija antipseudomonasnog penicilina ili cefalosporina s aminoglikozidom. Nisu posebno izdvojeni bolesnici koji su istodobno primali više antimikrobnih lijekova jer to nadilazi okvire ovoga istraživanja. Medijan propisanih antimikrobnih lijekova po bolesniku iznosio je 2015. godini je 2 (interkvartilnog raspona od 1 do 3), s rasponom od 1 do 9 lijekova, a tijekom 2016. godine medijan je, također, 2 (interkvartilnog raspona od 1,5 do 3) s rasponom od 1 do 16 lijekova, bez značajne razlike prema godinama. Istraživanje provedeno od siječnja do prosinca 2014. godine u jedinici intenzivnog liječenja jedne bolnice u Indiji pokazuje da je propisano 862 antibiotika, odnosno 1,73 po pacijentu. Preporučljivo je da broj (količina) antibiotika koju pacijent prima bude što manja, jer ponavljana i dugotrajna primjena može pridonijeti bržem razvoju bakterijske rezistencije (27).

Istraživanje provedeno u Lisabonu 2016. godine, koje je uključivalo 740 pacijenata, pokazalo je da se nazokomijalna pseudomonasna pneumonija razvila u 38 % bolesnika kod kojih je inicijalna antimikrobna terapija bila neadekvatna. Rizik neodgovarajuće početne terapije može se očekivati

kod infekcija izazvanih *Klebsiella-om pneuminiae* koja proizvodi karbapenemazu, kod karbapenem rezistentnog *Acinetobacter baumanii* te infekcija izazvanih *Stenotrophomonas-om maltophilla*. Pacijenti inficirani MRSA-om također su izloženi neadekvatnom inicijalnom antimikrobnom liječenju što rezultira porastom smrtnosti (21).

Rezultati ovoga istraživanja pokazuju da su tijekom 2015. i 2016. godine najčešće bili propisivani metronidazol, cefazolin, gentamicin i amoksicilin s klavulanskom kiselinom. Cefazolin se uobičajeno propisuje u perioperacijskoj profilaksi. Kao što je već istaknuto, kod intraabdominalnih zahvata s resekcijom crijeva uz cefazolin se dodaje metronidazol. Amoksicilin s klavulonskom kiselinom često se primjenjuje za empirijsko ili ciljano liječenje ranih infekcija dišnih putova u strojno ventiliranih bolesnika, a u kombinaciji s gentamicinom i metronidazolom također se propisuje empirijski za liječenje sekundarnog peritonitisa. Međutim, spomenuta trojna kombinacija nerijetko se neopravdano i mimo smjernica koristi i u perioperacijskoj profilaksi ili preemptivno (npr. u traumatiziranih bolesnika i onih s kraniocerebralnom ozljedom).

Raščlamba propisanih antimikrobnih lijekova prema kliničkoj indikaciji za primjenu pokazuje da je znatno veći broj tih lijekova bio propisan za profilaksu nego za liječenje utvrđene infekcije. Potonje je očigledno za metronidazol, gentamicin i amoksicilin s klavulanskom kiselinom. U istraživanju provedenom u KBC-u Rijeka 1999. godine na Klinici za infektivne bolesti i febrilna stanja također je uočena visoka potrošnja amoksicilina, amoksicilina i klavulanske kiseline, cefalosporina, gentamicina i metronidazola. Autori istraživanja smatraju da tako visoka potrošnja amoksicilina s inhibitorom vjerojatno nije opravdana u svim slučajevima. Kombinacija s klavulanskom kiselinom čini amoksicilin djelotvornim i protiv bakterija koje luče beta-laktamaze, te je opravdano primjenjivati ga ciljano ili empirijski u liječenju infekcija izazvanih upravo mikroorganizmima koji luče beta-laktamaze (15). Primjećujemo sličnost u načinu preskripcije (odabiru vrste antibiotika) u JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu KBC-a Osijek i Klinike za infektologiju KBC-a Rijeka.

Rezultati četverogodišnjeg istraživanja koje je provedeno u razdoblju od 2001. do 2004. godine u jednoj njemačkoj bolnici, pokazuju da je u toj ustanovi najčešće bio propisivan penicilin G, a potom slijede fluorokinoloni i cefalosporini (16). Više je razloga za razlike u načinu preskripcije i potrošnji antimikrobnih lijekova u različitim zemljama, uključujući raspoložive mogućnosti, tradiciju u liječenju infekcija, razlike u organizaciji zdravstvenog sustava, a također i u farmakološkom marketingu u pojedinim zemljama (17).

Rezultati našeg istraživanja također upućuju na povećanu profilaktičku, odnosno preemptivnu primjenu cefuroksima i klindamicina. Cefuroksim se tradicijski neopravdano primjenjuje za produljenu (obično sedmodnevnu) perioperacijsku profilaksu nakon splenektomije. Zbog nekontrolirane potrošnje praćene teškim nuspojavama, klindamicin je u KBC-u Osijek već nekoliko godina na listi rezervnih antibiotika te se propisuje uz odobrenje Bolničkog povjerenstva za antimikrobnu terapiju. Primjena klindamicina opravdana je u perioperacijskoj profilaksi bolesnika preosjetljivih na penicilin i mogućoj preosjetljivosti na cefalosporine prve generacije, za liječenje infekcija u području usne šupljine te kao alternativa kloksacilinu za liječenje stafilokoknih infekcija u ortopediji i traumatologiji.

Iako je 2016. godine u JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu liječeno manje bolesnika i ostvaren manji broj BD-a, propisan je znatno veći broj antimikrobnih lijekova namijenjenih liječenju nego tijekom 2015. Među lijekovima propisanim za liječenje vodeći su amoksicilin s klavulanskom kiselinom, metronidazol i gentamicin, dok su među rezervnim antibioticima najviše propisivani kolistin, meropenem i piperacilin s tazobaktamom.

Antimikrobni lijekovi primjenjivani su isključivo parenteralno, intermitentno intravenski, najčešće u dvije ili tri dnevne doze. Pojedinačna i ukupna dnevna doza prilagođivana je vrsti i težini infekcijske bolesti i osjetljivosti uzročnika. Povećanjem doze antibiotika smanjuje se rizik nastanka rezistencije.

Izračunom potrošnje antimikrobnih lijekova u DDD na 100 BD po mjesecima i godinama pokušali smo objektivno izmjeriti i prikazati stvarnu dinamiku i razlike u opsegu potrošnje pojedinih antimikrobnih lijekova, a također i razlike u opsegu potrošnje među različitim antimikrobnim lijekovima u određenim vremenskim razdobljima. Iz prikaza potrošnje u DDD/100 BD uočljiva je izrazito visoka potrošnja kolistina (111,47) u 2015. godini, a slijede gentamicin, metronidazol i amoksicilin s klavulanskom kiselinom. Zamjetna je i relativno visoka potrošnja ciprofloksacina i rifampicina. U 2016. godini potrošnja je svih navedenih lijekova bila značajno viša nego tijekom 2015. godine. Posebno se izdvaja potrošnja kolistina koja je u 2016. godini dvostruko viša u odnosu na potrošnju tijekom 2015. godine. Zamjetan je, također, porast potrošnje ampicilina sa sulbaktamom, što se jednako kao i potrošnja kolistina može povezati s većom učestalošću infekcija izazvanih rezistentnim *Acinetobacterom baumannii*. Kolistin i ampicilin sa sulbaktamom propisivani su isključivo za liječenje infekcija za koje je bilo dokazano, ili je postojala sumnja, da su izazvane spomenutim uzročnikom. Problem s kojim se

kliničari relativno često sreću u svakodnevnoj praksi razlučivanje je infekcije od kolonizacije, kao i prisutnost žarišta infekcije koje nije dostupno bakteriološkoj evaluaciji. Među kliničarima koji rade u jedinicama intenzivnog liječenja prevladava mišljenje da je odlaganje primjene antibiotika i opasnost od teške nekontrolirane infekcije za kritičnog bolesnika ipak veća od rizika nastanka bakterijske rezistencije.

Dobiveni rezultati sugeriraju da je potrošnja karbapenema (imipenem i meropenem) i cefalosporina treće i četvrte generacije (ceftazidim i cefepim), koji su poznati poticatelji bakterijske rezistencije, relativno dobro kontrolirana i više-manje ujednačena. Cefalosporini se uglavnom primjenjuju u liječenju pseudomonasnih infekcija, a karbapenemi, posebice meropenem češće i u inicijalnom empririjskom liječenju teških infekcija.

U 2016. godini primijećen je blagi porast potrošnje ceftazidima i meropenema u odnosu na 2015. godinu.

Mikrobiološkom obradom uzoraka tjelesnih tekućina i tkiva utvrđeno je ukupno 1651 pozitivnih kultura. Tijekom 2015. godine najviše je izolata bilo iz trahealnog aspirata, urina i krvi, a 2016. godine iz trahealnog aspirata, krvi i urina. U 2016. godini bilo je znatno više pozitivnih hemokultura u odnosu na 2015. godinu (237 u odnosu na 96).

Među izoliranim mikrorganizmima prevladavale su bakterije s udjelom od 86,3 % 2015. i 79,5 % 2016. godine (u odnosu na ukupan broj svih izolata).

Izdvojeno su praćeni rezistentni uzročnici kojih je 2015. godine bilo 43,3 % (u odnosu na ukupan broj izolata). Među njima je najviše bio zastupljen *Acinetobacter baumannii* (27,6 % svih izolata). Slijede ga MRKNS, *Klebsiella pnumoniae ESBL soj* i MRSA. Tijekom 2015. izolirano je 38 (5,5 % svih izolata) *ESBL* uzročnika (*Klebseilla pneumoniae, Esherichia coli, Proteus mirabilis*).

Tijekom 2016. godine broj je rezistentih uzročnika iznosio 42,3 % (u odnosu na ukupan broj izolata). Najčešće je izoliran *Acinetobacter baumanii* (23,6 % svih izolata), kojega po učestalosti slijede *MRKNS, MRSA* i *Klebsiella pneumoniae ESBL soj*. Zamijećen je nešto veći broj *ESBL* izolata (*Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Proteus mirabilis, Esherichia coli*), kojih je u 2016. godini bilo 55 (6,8 % svih izolata).

Rezultati šestomjesečnog istraživanja provedenog u Rumunjskoj 2014. i 2015. godine pokazalo je da su najčešće izolirane bakterije bile redom *Acinetobacter baumanii, Clostridium difficile,*

Klebsiella pneumoniae ESBL soj, *Serratia marcescens*, MRSA, *Esherichia coli* i *Candida albicans* (28). Rezultati našeg istraživanja su usporedivi s navodima autora spomenute studije.

Rezultati praćenja zastupljenosti rezistentnih uzročnika po trimestrima u 2015. i 2016. godini upućuju na neregularnost u dinamici njihova pojavljivanja tijekom godine. *Acinetobacter baumannii* češće je izoliran u prvom trimestru 2015. godine te drugom i četvrtom trimestru 2016. godine, dok je većina izolata *ESBL Esherichie coli* izdvojena u drugom i trećem trimestru 2015. godine i četvrtom trimestru 2016. godine. MRKNS češće je izoliran u drugom trimestru 2015. godine i trećem trimestru 2016. godine.

Budući da je ovo istraživanje bilo ograničeno na praćenje potrošnje antimikrobnih lijekova i prevalenciju rezistentnih uzročnika u okruženju JIL-a Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu KBC-a Osijek u relativno kratkom vremenskom razdoblju, na temelju dobivenih rezultata nije moguće utvrditi uzročno-posljedičnu vezu između lokalne potrošnje spomenutih lijekova i pojavnosti rezistentnih bolničkih mikroorganizama. Bolesnici često dolaze u JIL s drugih bolničkih odjela ili iz drugih zdravstvenih ustanova, mnogi od njih prethodno su bili zaraženi ili kolonizirani nekim od bolničkih uzročnika te izloženi antimikrobnim lijekovima. Nažalost, težina osnovne bolesti i agresivnost pojedinih terapijskih postupka, dodatno pogoduju prijenosu uzročnika infekcije i širenju rezistencije.

Glavni su nedostaci ovoga istraživanja njegov presječni karakter te upravo spomenuto prekratko vrijeme praćenja i ograničenost praćenja na jedan bolnički odjel. Buduće istraživanje, osmišljeno kao prospektivna opservacijska studija, koja bi obuhvatila dulje vremensko razdoblje i veći broj reprezentativnih bolničkih odjela, vjerojatno bi moglo pridonijeti utvrđivanju povezanosti između potrošnje antimikrobnih lijekova i pojave bakterijske rezistencije.

7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedenoga istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Velika većina bolesnika primala je tijekom hospitalizacije u JIL-u antimikrobne lijekove.
2. Više od pola propisanih lijekova bilo je namijenjeno za profilaksu ili preemptivnu terapiju.
3. Najčešće su propisivani metronidazol, amoksicilin s klavulanskom kiselinom i gentamicin.
4. Rezervni antibiotici propisivani su za ciljano ili emprijsko liječenje utvrđene infekcije.
5. Kolistin je najčešće propisivani rezervni antibiotik.
6. Rezistentni uzročnici čine gotovo polovicu bakterijskih izolata.
7. Među rezistentnim bakterijama najčešće su izolirani *Acinetobacter baumannii*, MRKNS i *Klebsiella pneumoniae*.
8. Nije bilo moguće utvrditi povezanost između načina propisivanja antimikrobnih lijekova i pojave bakterijske rezistencije.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Utvrditi obim potrošnje i kvalitativna obilježja propisivanja antimikrobnih lijekova u JIL-u iutječe li način propisivanja i potrošnja tih lijekova na pojavnost bakterijske rezistencije.

Nacrt studije: Presječna studija.

Ispitanici i metode: Ispitanici su bolesnici liječeni u JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu KBC-a Osijek tijekom 2015. i 2016. godine. Kriterij uključivanja jest primjena antimikrobnog lijeka neovisno o kliničoj indikaciji. Relevantni podaci o kvalitativnim i kvantitativnim aspektima potrošnje lijekova i prevalenciji rezistentnih bakterija prikupljeni su iz povijesti bolesti i mikrobiološkog protokola

Rezultati: Tijekom promatranog razdoblja liječeno je 1646 bolesnika i ostvareno 7819 BD-a. Većina bolesnika (88,3 %) primala je antimikrobne lijekove i u više od 70 % slučajeva u odsutnosti infekcije. Potonja je kod prijema bila utvrđena u 19,1 % bolesnika. Od 3300 propisanih antimikrobnih lijekova, 60% je bilo namijenjeno profilaksi ili preemptivnoj terapiji, dok je 28,1 % primijenjeno za liječenje utvrđene infekcije. Najčešće su propisivani amoksicilin s klavulanskom kiselinom, metronidazol i gentamicin, od rezervnih antibiotika kolistin. Među rezistentnim bakterijama najčešće su izolirani *Acinetobacter baumannii*, MRKNS,*Klebsiella pnumoniaei* MRSA.

Zaključak: 90% bolesnika je tijekom boravka u JIL-u dobivalo antimikrobne lijekove. Više od dvije trećine bolesnika primalo je te lijekove u odsustvu infekcije, profilaktički ili preemptivno. Amoksiciln s klavulanskom kiselinom, gentamicin i metronidazol propisivani su u profilaksi i liječenju, dok su rezervni antibiotici namijenjeni liječenju infekcija rezistentnim uzročnicima. Dobiveni rezultati ne upućuju na povezanost između potrošnje antimikrobmih lijekova i pojave bakterijske rezistencije.

Ključne riječi: antimikrobni lijekovi; propisivanje; potrošnja; rezistentne bakterije

9. SUMMARY

Antibiotic consuption and the prevalence of resistant microorganisms in the intensive care unit

Objectives:to determine the extent in which antimicrobial drugs are consumed as well as qualitative features of antimicrobial drugs in theICUandto determine whether the manner in which these drugs are prescribed and consumed has any effect on the prevalence of bacterial resistance.

Study design: A cross sectional study.

Participants and methods: The participants were patients treated in the ICU of the Clinic for anaesthesiology and intensive care in CHC Osijek during 2015 and 2016. Criterion of inclusion is use of antimicrobial drug regardless of clinical indication. Relevant data about qualitative and quantitative aspect of consumption of drugs and the prevalence of resistant bacteria was collected using history of clinical diagnosis and microbiology protocols.

Results: During the observation period, 1646 patients were treated and 7819 patient days were achieved. The majority of patients (88.3%) received antimicrobial drugs even in absence of infection (70%). 19.1% of the patients were diagnosed with the latter in the moment of admission. From 3300 prescribed antimicrobial drugs, 60% was intended for prophylaxisor pre-emptive therapy, while 28.1% was used for the treatment of established infection. The most commonly prescribed drugs are amoxicilin with calvulanic acid, metronidazole, gentamicin, and colistin fromthe list of reserve antibiotics. Resistant bacteria that was most most commonly isolated are*Acinetobacter baumannii,* MRKNS, *Klebsiellapneumoniae*andMRSA.

Conclusion: Almost 90% of patients was given antimicrobial drugs during their stay in the ICU. More than two thirds of patients recieved medicationsprophylactically or pre-emptively even though infection was absent. Amoxicilin with calvulanic acid, metronidazole and gentamicin were prescribed very often in prophylaxis or treatment, while reserve antibiotics are intended for treatment of infection with resistant agents. The results that are obtained do not indicate a connection between the consumption of antimicrobial drugs and the appearance of bacterial resistance.

Key words:antimicrobial drugs; consumption; prescription; resistant bacteria

10. LITERATURA

1. Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić – Kogler V, Perić M, Žunić J, urednici. Intenzivna medicina Zagreb: Medicinska naklada, 2008:767 –777.
2. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. Infektologija. 1.izd. Zagreb: Profil; 2006. str. 31-95.
3. Batinić D, Beader N, Bejuk D, Bojčić Turčić V, Boras A, Katalinić Janković V i sur. Medicinska bakteriologija i mikologija. 2.izd. Zagreb: Merkur; 2005. str. 77-102.
4. Zhang YZ, Singh S. Antibiotic stewardship programmes in intensive care units: Why, how, and where are they leading us. World J Crit Care Med. 2015;4(1):13-28.
5. Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. Critical care. 2001;5:189-195.
6. De Waele JJ, Schouten J, Dimopoulos G. Understanding antibiotic stewardship for the critically ill. Intensive Care Med. 2016;42:2063-2065.
7. Katzung G, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 773-844.
8. De With K, Bestehorn H, Steib Bauert M, Kern WV. Comparasion of Defined versus Recommended versus Prescribed Daily Doses for Measuring Hospital Antibiotic Consumption. Infection. 2009;37:349-352.
9. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L i sur. Quantitative Antibiotic Use in Hospitals: Comparison of Measurements, Literature Review and Recommendations for a Standard of Reporting. Infection. 2008;36:549-559.
10. Payerl Pal M. Potrošnja antibiotika u hrvatskim bolnicama. Infektološki glasnik. 2009;29(4):157-164.
11. Tambić Andrašević A. Otpornost bakterija na antibiotike – vodeći problem u 21. stoljeću. Medicina. 2007;43:7-14.
12. Bagatin J. Racionalna primjena antibiotika. Medicus. 2000;9(2):221-223.
13. Tambić Andrašević A, Gužvinec M, Bukovac A, Lucić S, Šoprek S. Uspon i pad rezistentnih bakterija. Infektološki glasnik. 2015;35(4):89-96.

14. Bilić B. Kolistin: stari lijek za liječenje novih multiplorezistentnih bakterija. Infektološki glasnik. 2015;35(4):117-127.
15. Mlinarić B, Vlahović Palčevski V, Morović M. Utjecaj ograničene slobodne uporabe pojedinih antimikrobnih lijekova na njihovu potrošnju u KBC-u Rijeka. Pharmaca. 1999;37:97-109.
16. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD. Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units (SARI): A Summary of the Data from 2001 trough 2004. Infection. 2006;34:303-309.
17. Llor C, Bjerrum L. Background for Different Use of Antibiotics in Different Countries. Correspondence. 2004;40.
18. Malacarne P, Rossi C, Bertolini G.Antibiotic usage in intensive care units: a pharmaco-epidemiological multicentre study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004;54:221–224.
19. Carven DE, Hjalmarson KI. Ventilator- associated tracheobronchitis and pneumonia : thinking outside the box. Clin Infect Dis. 2010;51(9):1114.
20. Markić D, Strčić N, Markić I. Kateterizacija mokraćnoga mjehura – suvremeni pristup. Medicina fluminensis. 2014;50(2):158-168.
21. Barbier F, Lisboa T, Nseir S. Understanding why resistant bacteria are associated with highermortality in ICU patients. 2016;42:2066-2069.
22. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
23. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
24. De Oliviera AC, Tassone Kovner C, Da Silva RS. Nosocomial Infection in an Intensive Care Unit in a Brazilian University Hospital. Enfermagem. 2010;18(2):233-9.
25. Khan MS, Kundra P, Cherian A, Noyal M J, Sistla S. Epidemiology of nosocomial infections in an intensive care unit at a tertiary care hospital in southern India: a retrospective study. Int J Infect Control. 2015;11(2).
26. Jovanović B, Mazić N, Mioljević V, Obrenović J, Jovanović S. Bolničke infekcije u odeljenima intenzivne nege. Vojnosanit Pregl. 2006;63(2):132-136.

27. Anand N, Nagendra Nayak IM, Advaitha MV, Thaikattil NJ, Kantanavar KA,Anand S. Antimicrobial agens utilization and cost pattern in an Intensive Care Unit of a Teaching Hospital in South India. Indian J Crit Care Med. 2016;20(5):274-279.
28. Veres M, Benedek O, Monica O, Perenyi Anett A, Katona H, Copotoiu SM i sur. The Incidence and Risk Factors of Nosocomial Infections in ICU. Acta Medica Marisiensis. 2016;62(3):304-308.

11. ŽIVOTOPIS

Katarina Žeravica, studentica 6. godine

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Cara Hadrijana 10E

tel. +38531512800

Datum i mjesto rođenja:

17. listopada 1991., Đakovo

Kućna adresa:

Strossmayerova 19 , 31 431Čepin

tel. +385958513485

e-mail: kzeravica@outlook.com

OBRAZOVANJE

1998. – 2006.: Osnovna škola Miroslava Krleže u Čepinu;

2006. – 2010.: Opća gimnazija Osijek;

2010. – 2017.: Medicinski fakultet u Osijeku, Studij medicine.

OSTALE AKTIVNOSTI

Ožujak, 2016.: Sudjelovanje na 15. Tjednu mozga u Osijeku;

2017.: član Crvenog Križa.