Liječenje gnojnih angina u ambulantama opće/obiteljske medicine Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

Čeprnja, Toni

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:883601

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Toni Čeprnja

LIJEČENJE GNOJNIH ANGINA U AMBULANTAMA OPĆE/OBITELJSKE MEDICINE DOMA ZDRAVLJA SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE

Diplomski rad

Akademska godina

2016./2017.

Mentor:

Doc. dr. sc. Marion Tomičić, dr. med.

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Akutne respiratorne infekcije 2
1.2. Akutne respiratorne infekcije gornjeg dijela dišnog sustava 2
1.3. Angina, akutni tonzilitis, akutni tonzilofaringitis: epidemiologija 5
1.4. Anatomija ždrijela 5
1.5. Etiologija tonzilofaringitisa 6
1.6. Gnojna angina 7
1.7. Klinička slika BHS-A tonzilofaringitisa 8
1.8. Komplikacije gnojne angine 11
1.9. Postavljanje dijagnoze gnojne angine 13
1.10. Liječenje gnojne angine 15
1.10.1. Simptomatsko liječenje 16
1.10.2. Antimikrobno liječenje 16
1.10.3. Tonzilektomija 20
1.11. Neracionalno korištenje antibiotika i rezistencija 20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 23
3. METODE I MATERIJALI 25
3.1. Osnovni podatci o ispitanicima 26
3.2. Prikupljanje podataka o pacijentima 26
3.3. Statistička analiza 27
4. REZULTATI 28
5. RASPRAVA 39
6. ZAKLJUČCI 45
7. SAŽETAK 47
8. SUMMARY 49
9. POPIS CITIRANE LITERATURE 51
10. ŽIVOTOPIS 57

Zahvale

Zahvaljujem se majci i ocu na neizmjernoj ljubavi i potpori tijekom cijelog školovanja i na svemu što su učinili za mene.

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Marion Tomičić, na strpljenju i vođenju kroz pisanje ovoga rada.

Hvala mome bratu Mariju, bez čije bi pomoći i znanja pisanje ovoga rada bilo puno duže i teže.

Hvala mojoj djevojci Zdenki na podršci i ljubavi tijekom cijelog vremena od kada smo zajedno.

Hvala svim mojim prijateljima, s kojima sam dijelio najljepše i najgore trenutke svog studiranja.

POPIS OZNAKA I KRATICA

ARI - akutne respiratorne infekcije

ASTO - antistreptolizinski titar

BHS-A - beta-hemolitički streptokok grupe A

CRP – C-reaktivni protein

DZ SDŽ - Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

FRK - febrilni respiratorni katar

ISKRA - Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike

MKB 10 - 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema

PZZ - primarna zdravstvena zaštita

RSV - respiratorni sincicijski virus

RV - reumatska vrućica

1. UVOD

1.1. Akutne respiratorne infekcije

Akutne respiratorne infekcije (ARI) jedan su od najčešćih razloga dolaska liječniku obiteljske medicine u svijetu i u Republici Hrvatskoj (1). Premda je većinom riječ o samoograničavajućim, blagim bolestima, one su uzrok značajnog morbiditeta i predstavljaju veliko ekonomsko opterećenje za zdravstveni sustav (2,3). Prema podatcima *Global Burden of Disease* (*GBD*) studije provedene 2015. godine, procijenjeno je da se zabilježi 17,2 milijarde slučajeva ARI gornjih dišnih puteva u svijetu (4). Premda je poznato da su u 80% slučajeva ARI virusne etiologije, velikom broju pacijenata se u tim slučajevima bespotrebno propisuje neki antimikrobni lijek (5-7). Procjenjuje se da oko 55% infekcija dišnog sustava za koje je propisan antibiotik nisu bakterijske prirode (8).

1.2. Akutne respiratorne infekcije gornjeg dijela dišnog sustava

U ARI gornjeg dišnog sustava ubrajamo upale sluznice nosa, sinusa, srednjeg uha, ždrijela, grkljana i dušnika.

Obična prehlada je najčešća bolest čovjeka. Odrasli obole do pet puta godišnje, a djeca mogu oboljeti i do 10 puta (9). Među uzročnicima najvažniji su rinovirusi s više od 100 poznatih serotipova. Od drugih uzročnika važan je respiratorni sincicijski virus (RSV) te virusi parainfluence, koronavirusi i adenovirusi. Prehlada se javlja tijekom cijele godine i zahvaća sve dobne skupine, među kojima je najčešća u djece od tri do pet godina starosti . Pojavnost je veća zimi zbog dužeg boravka većeg broja ljudi u zatvorenim prostorima i same prirode virusa (9). Zbog velikog broja mogućih uzročnika i njihove raznolikosti unutar pojedinih skupina, preboljena bolest ne ostavlja trajnu imunost. Prenosi se kapljičnim putem, izravno sa zaražene osobe na zdravu, kontaktno, ali i posredno preko raznih predmeta (igračke, namještaj, ručnici, itd.) (10), na kojima pojedini virusi mogu preživjeti do 12 sati. Klinički simptomi posljedica su kataralne upale sluznice nosa pa dominiraju lokalni simptomi kao što su hunjavica, kihanje, začepljenost nosa, sekrecija iz nosa i pečenje očiju. Dijagnozu postavljamo na temelju kliničke slike, a komplikacije su vrlo rijetke. Bolest je samoizlječiva, obično traje 4-6 dana, a terapija je simptomatska i po potrebi (9).

Febrilni respiratorni katar (FRK) je klinički sindrom koji predstavlja ARI gornjeg dijela dišnog sustava praćen povišenom temperaturom i drugim općim i respiratornim simptomima. Virusi koji uzrokuju FRK imaju jaču virulenciju od uzročnika obične prehlade, a najčešće je

riječ o virusima parainfluence (tipovi 1, 2, 3), adenovirusima i RSV (9). Od bakterijskih uzročnika najčešće se pojavljuju *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydophila pneumoniae* (9).

FRK lako se prenosi kapljičnim putem (direktno i indirektno) s čestim epidemijama koje se javljaju svake godine. Npr. epidemije uzrokovane RSV-om javljaju se obično krajem zime i u proljeće te najviše zahvaćaju djecu u vrtićima i na dječjim odjelima u bolnicama (10). Stanje sluznice prije nastanka bolesti i opće stanje pacijenta (komorbiditeti, uzimanje lijekova, itd.) odlučujući je čimbenik težine kliničke slike (9). FRK obuhvaća nekoliko oblika bolesti koje se klinički različito očituju ovisno o uzročniku i stanju pacijenta. Klinički razlikujemo akutnu respiratornu bolest, eksudativni faringitis, farokonjuktivalnu groznicu i opstruktivni laringotraheobronhitis (krup). U pravilu je to kratka bolest s povišenom temperaturom i drugim općim i respiratornim simptomima, gdje antibiotsko liječenje nije opravdano (9).

Upala sinusa je ARI kod koje je zahvaćena sluznica paranazalnih sinusa. Najčešće nastaje kao posljedica superinfekcije bakterijama koje su se proširile iz nazofarinksa nakon virusne infekcije gornjeg dijela dišnog sustava (9). Najčešći uzročnici sinusitisa su *Strepococcus pneumoniae* (20-40%), *Haemophilus influenzae* (15-30%) i *Moraxella catarrhalis* (2-10%). U dječjoj dobi *Moraxella catarrhalis* uzrokuje do 25% slučajeva sinusitisa. Od virusa su najznačajniji rinovirusi (10-15%) (9). U kliničkoj slici dominira pogoršanje prohodnosti nosa, glavobolja i bol iznad zahvaćenog sinusa te trajanje simptoma duže od tjedan dana. Uz to, može se javiti gnojni iscjedak iz nosa te nazalan govor (11). Povišena tjelesna temperatura nije prisutna kod 50% bolesnika. U velikog broja bolesnika potrebno je samo simptomatsko liječenje dekongestivima, a ukoliko dođe do razvoja komplikacija, dužeg trajanja bolesti i pri sigurnim dijagnostičkim kriterijima gnojne upale provodi se liječenje antibioticima (11). Prvi lijek izbora je amoksicilin s klavulonskom kiselinom. U slučaju preosjetljivosti na penicilin preporučaju se doksiciklin ili fluorokinoloni (12).

Upala srednjeg uha najčešća je bakterijska infekcija dječje dobi s vrhuncem incidencije između 6-24 mjeseca života. Najvažniji uzročnici su *Streptococcus pneumoniae* (39%), *Haemophilus influenzae* (27%) i *Moraxella catarrhalis* (10%) (9). Patofiziološki u upali srednjeg uha veliku ulogu ima disfunkcija Eustachijeve tube kojoj pogoduju anatomski odnosi (kratkoća i položaj Eustachijeve tube). U kliničkoj slici, naročito kod djece, od općih simptoma ističu se povišena temperatura, letargija i iritabilnost. U specifične simptome spadaju bol u uhu, gnojni iscjedak iz vanjskog zvukovoda i oslabljen sluh. Otoskopski se može vidjeti eritematozan, edematozan bubnjić te eventualno mjesto perforacije (11).

Liječenje se provodi antibiotikom širokog spektra koji djeluje na sve najvažnije uzročnike, a preporučeni antibiotik prvog izbora je amoksicilin. Kao komplikacije srednjeg uha mogu se javiti kronična upala i mastoiditis (9).

Akutni epiglotitis je celulitis epiglotisa, što može dovesti do brze i potpune opstrukcije dišnih putova. Najčešći je u dobi od 2 do 4 godine i najčešće je uzrokovan *Haemophilus influenzae* tip b. Nakon uvođenja cjepiva protiv *Haemophilusa influenzae* tip b (HiB) smanjila se incidencija ove bolesti (9). U odraslih je to rijetka infekcija, a osim *H. influenzae*, uzrokuju ga *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* i beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A). U dječjoj dobi može imati akutni i fulminantni tijek. U slučaju akutnog tijeka bolest počinje naglo, povišenjem temperature, iritabilnošću, disfonijom i disfagijom, te brzim razvojem respiratornog distresa, obično kroz 6-12 sati (9,10). Epiglotitis fulminantnog tijeka uzrokuje još dramatičniju sliku, s razvojem respiratornog distresa u roku od 30 minuta. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike s karakterističnim nalazom povećanog epiglotisa nalik na trešnju pri inspekciji ždrijela. U liječenju je osnovni zadatak osiguranje dišnog puta te transport u bolnicu. Inicijalna antibiotska terapija najčešće je ceftriaksonom i traje 7-10 dana (9).

Akutni laringitis se javlja ili samostalno ili u kombinaciji s infekcijama drugih dijelova gornjeg dijela dišnog sustava. Klinička slika uključuje promuklost ili gubitak glasa, pečenje u grlu, sekreciju iz nosa i kašalj. U pravilu ima samoizlječiv tijek, i traje 3-8 dana. Svi učestali respiratorni virusi mogu uzrokovati laringitis. U djece su najvažniji virusi parainfluence, a u sezoni gripe i virusi influence. Dijagnoza se temelji na anamnezi i kliničkoj slici a liječenje je uglavnom simptomatsko (9).

Traheitis je obično virusnog uzroka, rijetko kao samostalni entitet, već dolazi u kombinacijama s infekcijom drugih dijelova dišnog sustava (traheobronhitisi, laringotraheitisi, itd.). Bakterijski traheitits je rijetka bolest od koje obično obolijevaju djeca starija od 5 godina (9). Početak bolesti je brz, s visokom temperaturom, inspiratornom dispnejom i stvaranjem velike količine gnojnog iskašljaja, i obično iziskuje brzu reakciju s endotrahealnom intubacijom. Najčešći uzročnici su *S. Aureus*, BHS-A i *H. influenzae*. Početna antibiotska terapija mora biti ona koja pokriva 3 glavna uzročnika, dok se ne obavi što brža identifikacija uzročnika (9).

1.3. Angina, akutni tonzilitis, akutni tonzilofaringitis: epidemiologija

Angina, akutni tonzilitis i akutni tonzilofaringitis su usko povezani i najčešće se poistovjećuju. Tonzilofaringitis obično podrazumijeva različite upalne procese u ždrijelu, koji zahvaćaju Waldeyerov limfatični prsten. Pri tome dominira upala tonzila i njihove okoline. Angina je najčešće infektivnog uzroka, iako je rjeđe mogu uzrokovati i drugi procesi u ždrijelu, npr. hiperplastični (leukemije) i tumorozni (karcinom) (14). Jedna je od najčešćih respiratornih bolesti u zajednici s vrhuncem pojavnosti zimi, a naročito je česta u djece školske dobi (9,15).

Većina oboljelih (90% odraslih i 70% djece) imaju virusnu infekciju (16,17). BHS-A uzrokuje simptomatsku infekciju samo u oko 10% inficiranih, a u 15-30% inficiranih asimptomatsko kliconoštvo. Najčešći izvor zaraze je bolesna osoba, a najčešći način prijenosa je kapljičnim putem. Glavni faktor virulencije je M-protein koji je i osnova razlikovanja više od 90 serotipova (9).

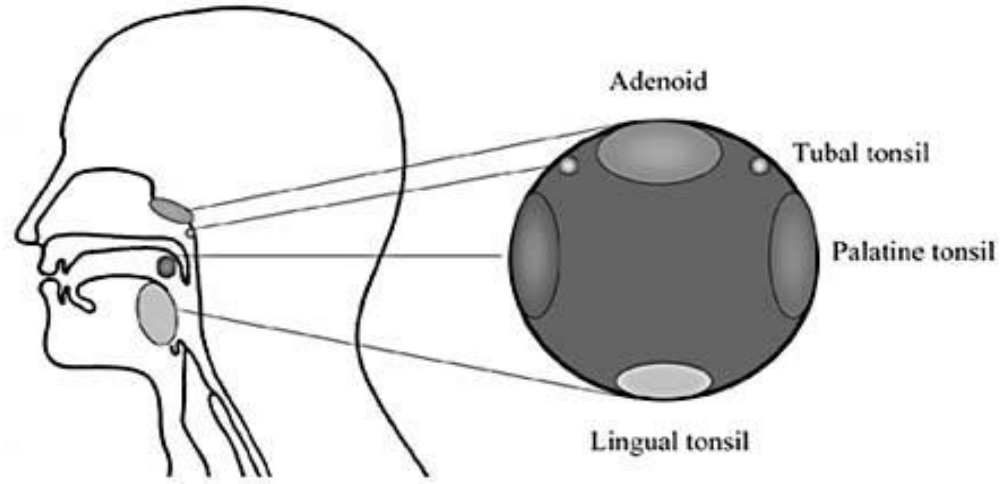
Prema izvještaju Državnog zavoda za javno zdravstvo u Hrvatskoj je 2015. godine zabilježeno 13090 streptokoknih angina s erizipelom, što je drugi najviši broj zabilježenih slučajeva od 2003. godine. Broj streptokoknih angina je sigurno veći, jer liječnici obiteljske medicine nisu obavezni prijavljivati slučajeve (18).

1.4. Anatomija ždrijela

Pharynx (ždrijelo) je cjevasti organ smješten između usta i jednjaka. Funkcionalno pripada probavnom i dišnom sustavu: zalogaj kroz ždrijelo prolazi u jednjak, a zrak u grkljan. Prema gore ždrijelo seže do baze lubanje, a prema dolje do ravnine koja prolazi donjim rubom prstenaste hrskavice u razini šestog vratnog kralješka (13). Ždrijelna šupljina (*cavitas pharyngis*) dijeli se na tri dijela: nosni, usni i grkljanski. Nosni dio ždrijela (*pars nasalis pharyngis, epipharynx, nasopharynx*) obuhvaća prostor od lubanjske baze do stražnje plohe mekog nepca u vodoravnom položaju. Usni dio ždrijela (*pars oralis pharyngis, mesopharynx, oropharynx*) polazi od stražnjeg ruba mekog nepca do mjesta gdje ždrijelna sluznica pristupa na epiglotis. Grkljanski dio ždrijela (*pars laryngea pharyngis, hypopharynx, laryngopharynx*) seže od epiglotisa do razine donjeg ruba prstenaste hrskavice (13).

U ždrijelu se nalazi Waldeyerov limfatični prsten, koji služi kao prva linija obrane od infekcija koje ulaze u organizam putem usta ili nosa. Sastoji se od nakupina limfnog tkiva

(tonzila) i to ždrijelne tonzile, dvije tubarne tonzile, dvije nepčane tonzile, i jezične tonzile, te malih nakupina limfatičnog tkiva u mukozi ždrijela (Slika 1) (13).



Slika 1. Waldyerov limfatični prsten,

preuzeto sa: https://www.researchgate.net/figure/12460132_fig3_Figure-1-Schematic-representation-of-Waldeyer%27s-ring-Adapted-from-Perry-and-Whyte-5

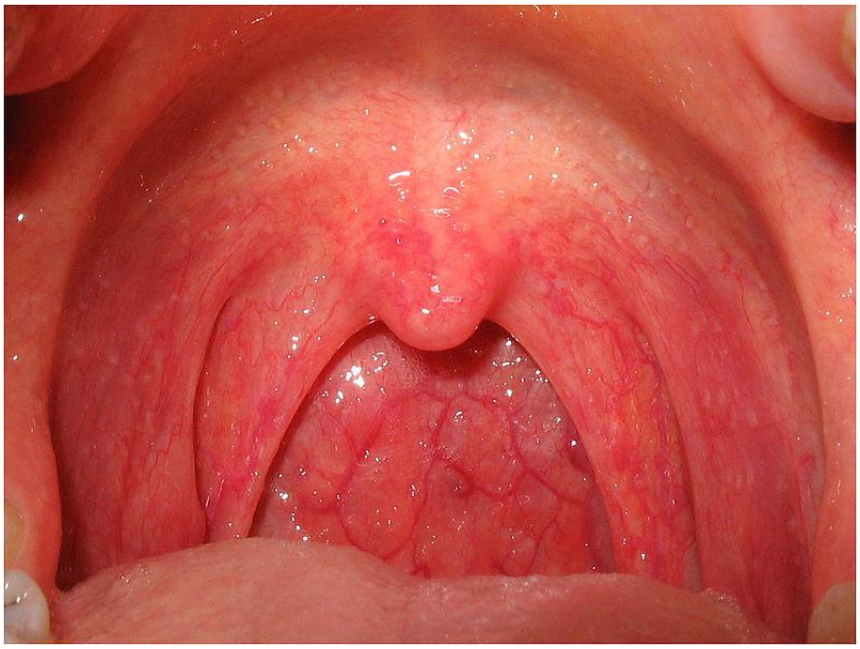
1.5. Etiologija tonzilofaringitisa

Tonzilofaringitisi su najčešće uzrokovani virusima i bakterijama, rjeđe mikoplazmama, spirohetama, klamidijama i drugim mikroorganizmima. Samo na temelju kliničke slike diferencijalno dijagnostički je teško razlikovati uzročnike zbog preklapanja simptoma (9).

Među virusima najčešći su uzročnici tonzilofaringitisa enterovirusi, adenovirusi i rinovirusi (19). Klinička slika varira od umjerene grlobolje praćene rinorejom do febrilnog stanja sa jakom grloboljom i folikularnim konjuktivitisom kada su uzročnici adenovirusi.

Primarna infekcija herpes simpleks virusom može dati sliku akutnog tonzilofaringitisa (11). Angina koja prati infektivnu mononukleouzu najčešće je odraz sekundarne bakterijske infekcije. Pojavljuje se u pola pacijenata s Epstein-Barr virus mononukleozom koju prate splenomegalija i hepatomegalija. Sličnu sliku mogu dati i infekcije humanim virusom imunodeficijencije (HIV) i citomegalovirusomom (CMV) (9).

Coxsackie virusi grupe A uzrokuju herpanginu koja se ističe kliničkom slikom među virusnim anginama. Uz grlobolju nalazimo male vezikule na stražnjoj stijenci ždrijela te opće simptome kao što su anoreksija i bolovi u trbuhu (9). U slučaju virusnog tonzilofaringitisa inspekcijom ždrijela vidimo kataralnu upalu sluznice (Slika 2)



Slika 2. Kataralni tonzilofaringitis

preuzeto sa: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pharyngitis.jpg

1.6. Gnojna angina

Najznačajniji bakterijski uzročnik tonzilofaringitisa je BHS-A koji uzrokuje 5-15% svih grlobolja (20) i čak 20-40% svih faringitisa u djece (21).

Streptokoki grupe C i G mogu uzrokovati kliničku sliku kao BHS-A; te se infekcije obično šire putem hrane (9). *Arcanobacterium haemolyticum* je rijedak uzročnik faringitisa povezanog s osipom sličnom onome kod šarlaha, posebno u adolescenata. *Neisseria gonorrhoeae* može povremeno uzrokovati tonzilofaringitis u seksualno aktivnih osoba, a infekcije drugim bakterijama, kao *Francisella tularensis* i *Yersinia enterocolitica*, i miješane infekcije uzrokovane anaerobnim bakterijama (npr. Vincentova angina) su rjeđi uzroci akutnog tonzilofaringitisa (22).

U 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB 10) akutna upala tonzila (akutni tonzilitis) se označuje s J03, streptokokni tonzilitis sa J03.0

te J03.8 za tonzilitis uzrokovan specificiranim nestreptokoknim mikroorganizmima (ako se želi označiti infektivni uzročnik rabi se dodatna šifra (B95 – B97)). Akutni tonzilitis bez specificiranog uzročnika označavamo sa J03.9 (23).

U daljnjem tekstu riječ je o bakterijskom tonzilofaringitisu odnosno gnojnoj angini. Naime, BHS-A uzrokuje gotovo sve bakterijske angine i jedini je uzročnik značajan u svakodnevnoj praksi (20).

1.7. Klinička slika BHS-A tonzilofaringitisa

Klinička slika angine uzrokovana BHS-A varira od neprepoznate do teške bolesti obilježene naglim nastupom jake grlobolje, glavobolje, tresavice, malaksalosti, disfagije, boli u trbuhu i visoke temperature. Osim nalaza na ždrijelu, koji ovisi o težini kliničke slike, uvula je edematozna, a submandibularni limfni čvorovi su uvećani i bolni. Rinoreja i kašalj rijetko su prisutni (9).

BHS-A uzrokuje 25-30% svih tonzilofaringitisa, koji mogu imati sve morfološke slike od kataralnih do ulceroznih, no najčešći je lakunarni oblik (14). Kod kataralnog tonzilofaringitisa tonzile i sluznica ždrijela su crvene i otečene, djelomično pokrivene sa sluzi, bez eksudata, slično kao u virusnoj infekciji (14).

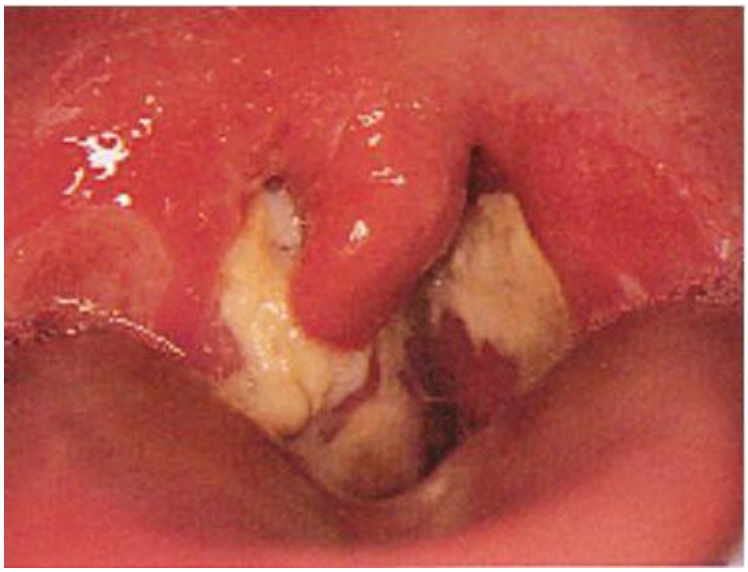
Kod lakunarne angine uz crvenilo i otok sluznice u lakunama tonzila nalazi se gnojni eksudat u obliku žutih nakupina. Kod obilnije eksudacije može se proširiti i na veći dio, pa i cijele tonzile. Tada govorimo o konfluirajućoj lakunarnoj angini (*angina lacunaris confluens*) (14) (Slika 3).



Slika 3. Lakunarni tonzilofaringitis,

preuzeto sa: https://acikgunluk.net/na-glandah-belye-tochki-chto-delat-kak-lechit-glandy/

U pseudomembranoznom obliku na tonzilama se javljaju sivo-žute naslage, koje se teško skidaju pri čemu ostaju defekti sluznice uz krvarenje. Te promjene nastaju zbog fibrinozno-nekrotizirajuće upale (14) (Slika 4).



Slika 4. Pseudomembranozni tonzilofaringitis,

preuzeto sa: http://campus.cerimes.fr/orl/enseignement/orl_anglais_4/site/html/3_3.html

U slučaju ulcerozne ili nekrotizirajuće gnojne angine zbog nekroze sluznice na tonzilama i ždrijelu dolazi do pojave različito dubokih ulceracija. One su pokrivene nekrotičnim tkivom u obliku zelenkasto-smeđih naslaga. Krvarenjem u tkivo naslage mogu promijeniti boju i biti crne (14) (Slika 5).



Slika 5. Nekrotizirajući tonzilofaringitis

preuzeto sa: http://www.ralf-heiser.info/newgufwd-ulcer-on-tonsil-treatment.html

Kod infekcije sojevima koji uzrokuju skarlatinu karakteristično nalazimo malinast jezik i osip. Smatra se da je osip kod šarlaha posljedica preosjetljivosti staničnog tipa na pirogene egzotoksine A i C. Osip se obično javlja drugi dan bolesti na vratu i brzo se širi na trup i ekstremitete. Osip je sitnotočkast, najizraženiji u aksilama, na prsima, donjem dijelu trbuha i unutarnjoj strani bedara (Slika 6). Lice, dlanovi i tabani su pošteđeni osipa, a lice je eritematozno s perioralnim bljedilom (Filatovljev znak) (9).



Slika 6. Osip kod šarlaha,

preuzeto sa: https://beta.nhs.uk/conditions/scarlet-fever

1.8. Komplikacije gnojne angine

Komplikacije tonzilofaringitisa uzrokovanog piogenim streptokokom mogu biti supurativne i nesupurativne.

Najčešća supurativna komplikacija je peritonzilarni apsces koji se pojavljuje u 1,5 do 4% slučajeva streptokokne angine, između drugog i devetog dana bolesti. Stariji bolesnici češće razvijaju ovu komplikaciju od djece (11). Nastanak komplikacije karakterizira naglo pogoršanje stanja s iznimno jakom grloboljom i nemogućnošću gutanja, a otvaranje usta je otežano zbog trizmusa. Dolazi do pojačanog stvaranja sline i javlja se zadah iz usta. Može doći i do promuklosti, a u najtežima oblicima i do opstrukcije dišnog puta. Apsces je najčešće jednostran (11) (Slika 7).



Slika 7. Peritonzilarni apsces,

preuzeto sa http://emedicine.medscape.com/article/764188-overview

Erizipel, celulitis, impetigo, otitis media, mastoiditis, sinusitis, cervikalni limfadenitis i retrofaringealni apscesi znatno su rjeđi, kao i bakterijemija, meningitis i pneumonija. Učestalost nekrotizirajućeg fasciitisa je u porastu, a kao noviji entitet javlja se streptokokni toksični šok sindrom (9). Istraživanja pokazuju da antibiotska terapija angine ima upitan učinak na sprječavanje pojave peritonzilarnog apscesa (24).

Najčešće nesupurativne komplikacije su akutna reumatska vrućica i akutni poststreptokokni glomerulonefritis (9).

Od reumatske vrućice (RV) najčešće obolijevaju djeca školske dobi, rjeđe mlađi od 5 i stariji od 18 godina. RV u Hrvatskoj javlja se u 0,3% oboljelih od streptokokne upale ždrijela koji su liječeni, te u 3% neliječenih i asimptomatskih bolesnika. Javlja se obično 35 dana nakon angine. Najpopularnija teorija nastanka je križna reakcija antigena. Postoje tzv. Jonesovi kriteriji kao smjernice za dijagnozu inicijalnog napada (25) (Tablica 1). Za dijagnozu je potrebno da su ispunjena dva glavna kriterija, ili jedan glavni s dva sporedna znaka, pod uvjetom da su prisutni dokazi preboljelog streptokoknog infekta.

Tablica 1. Smjernice za dijagnozu inicijalnog napadaja reumatske vrućice (25)

Glavni znakovi (veliki kriteriji)	1. Karditis 2. Poliartritis 3. Koreja 4. Eritema marginatum 5. Potkožni čvorići
Sporedni znakovi (mali kriteriji)	Klinički nalaz: 1. Vrućica 2. Artralgija 3. Preboljena RV Laboratorijski nalazi: 4. Ubrzana sedimentacije eritrocita i povišeni CRP 5. Produljeni PQ-interval na EKG-u
Dokaz prethodne streptokokne infekcije	1. Pozitivan bris ždrijela ili brzi streptokokni test 2. Povišeni ili rastući ASTO ili drugi titar streptokoknih antitijela

Bolest počinje nespecifičnim simptomima, gubitkom apetita i težine, temperaturom, znojenjem i tahikardijom. Glavni simptomi RV su poliartritis, karditis, koreja, eritema marginatum i potkožni čvorići. Poliartritis se javlja u 75% bolesnika, migratoran je i češće zahvaća velike zglobove. Potkožni čvorići prisutni su u 3% bolesnika. Eritema marginatum se javlja u 5% oboljelih, a ispoljava se kao vijugastim crvenilom s centralnim blijedilom koje se javlja na trupu i proksimalnom dijelu udova. Pojavljuje se i nestaje nekoliko puta dnevno. Sydenhamova koreja (ples Sv. Vida) je kasna manifestacija koja se javlja i do 3 mjeseca

poslije upale grla u otprilike 20% bolesnika s RV (25). Obilježena je iznenadnim, besciljnim i nepravilnim pokretima, emocionalnom nestabilnošću i mišićnom slabošću. Reumatski pankarditis najznačajniji je znak RV, i komplicira 55% inicijalnih napada. Fulminantni tijek karditisa je rijedak, ali može dovesti do dekompenzacije srca i smrti. Manifestni endokarditis očituje se novonastalim auskultacijskim šumom nad srcem (25). RV se liječi penicilinom, a nakon preboljele bolesti preporučuje se sekundarna profilaksa kod svake slijedeće infekcije ždrijela uzrokovane BHS-A (26). Rana antibiotska terapija BHS-A angine smanjuje vjerojatnost nastanka reumatske vrućice (27).

Akutni poststreptokokni glomeruloanefritis pojavljuje se u 5-15% dišnih streptokoknih infekcija uzrokovanih nefritogenim serotipovima, koji se identificiraju po M-proteinu, obično 1-2 tjedna (prosječno 10 dana) nakon infekcije. Najčešće se javlja oko 7. godine života. Smatra se da nastaje vezanjem cirkulirajućih protutijela i „zasađenih“ antigena (reakcija in situ), a ne taloženjem kompleksa iz cirkulacije (28). Taloženje depozita u subendotelu i mezangiju dovodi do aktivacije komplementa i mobilizacije leukocita, te posljedično do oštećenja glomerula. Veće taloženje subepitelnih depozita povezuje se s većom proteinurijom i lošijom prognozom. Kliničkom slikom prevladavaju makrohematurija (90% slučajeva), periorbitalni edemi koji mogu progredirati do anasarke, hipertenzijom (60-70%) i oštećenom bubrežnom funkcijom (50%). Proteinurija veća od 3 g/24h je prisutna u 20% slučajeva (28). Oligurija traje nekoliko dana, i za to vrijeme su najviše vrijednosti tlaka, što dovodi do posljedične hipertenzivne encefalopatije, te drugih znakova volumnog preopterećenja. Mogući su i bolovi u lumbalnoj regiji. Normalizacija diureze najavljuje oporavak. Iako rana terapija angine ne utječe na prevenciju glomerulonefritisa, postoje dokazi da utječe na težinu kliničke slike. Zato se pacijentima koji razviju ovu komplikaciju daje penicilin. Dugotrajna prevencija se ne provodi (28).

1.9. Postavljanje dijagnoze gnojne angine

Američki liječnik Robert M. Centor opisao je kliničke simptome koji mogu uputiti na dijagnozu streptokokne grlobolje u odraslih i u djece. Stoga ih kao Centorove međunarodne kriterije koristimo u svakodnevnom radu za brzu procjenu i postavljanje dijagnoze streptokokne angine (29).

Oni uključuju četiri znaka:

1. temperatura >38^0 C
2. eksudat na tonzilama
3. povećani i bolni prednji cervikalni limfni čvorovi
4. odsutnost kašlja i kataralnih simptoma.

S obzirom na vjerojatnost dijagnoze streptokokne grlobolje pacijente možemo podijeliti u tri skupine: bolesnici s velikom vjerojatnošću za streptokoknu grlobolju sa 4 boda, umjerenom sa 2-3 boda i s malom vjerojatnošću sa 0-1 bod (29). Kliničku dijagnozu bi trebalo nadopuniti mikrobiološkom obradom jer rezultati studija osjetljivost i specifičnost kliničke dijagnoze streptokokne grlobolje procjenjuju na 55-75%.

Kada su sva četiri znaka pozitivna, kultura obriska ždrijela je pozitivna u 56% slučajeva, za 3 u 32% slučajeva, 2 znaka 15% slučajeva a kod 1 znaka u 6,5 % slučajeva. Ukoliko ni jedan znak nije pozitivan pozitivnu kultura obriska ždrijela je ipak bila pozitivna u 2,5 % slučajeva (29).

Radna grupa za grlobolju Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) u Hrvatskoj predlaže da se za pacijentima sa zbrojem bodova od 0 do 1 po Centorovim kriterijima ne preporučuje antibiotska terapija niti bakteriološko testiranje (20). Pacijentima sa zbrojem bodova od 2 do 4 preporuča se učiniti bakteriološko testiranje (brzi test ili kultura) i u slučaju pozitivnog testa propisivanje antibiotske terapije. Ukoliko pacijenti sa zbrojem bodova 2 do 4 imaju težu kliničku sliku preporuča se uključiti antibiotsku terapiju prije pristizanja nalaza, koju u slučaju negativnog nalaza bakteriološkog testiranja treba prekinuti (20).

Osim ovih osnovnih kriterija pri odluci o primjeni antibiotika treba uzeti u obzir podatak o dobi (3-14 godina), postojanju rizika od razvoja RV, bliske ekspozicije BHS-A i postojanju skarlatiniformnog osipa (20).

Antibiotike treba primijeniti u slučaju akutne grlobolje bez obzira na Centorove kriterije ukoliko je pacijent vrlo teškog općeg stanja, kod sumnje na peritonzilarni apces ili infiltrat te postojanje RV u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi (20).

Postoje i modificirani Centorovi (McIsaacovi) kriteriji u koje je dodana stavka životne dobi. Ukoliko je starost pacijenta od 3 -14 godina pridružujemo 1 bod, 14 - 45 godina 0

bodova a više od 45 godina oduzimamo 1 bod (30). Prema Centorovim modificiranim kriterijima pacijenti s 1 ili manje bodova ne trebaju daljnju obradu niti liječenje uz napomenu da ukoliko su bili u kontaktu s bolesnikom koji ima dokazanu streptokoknu infekciju ipak treba napraviti daljnju obradu. Pacijentima s 2 ili 3 boda treba napraviti brzo antigensko testiranje i u slučaju pozitivnog testa uključiti antibiotik. Osobe s 4 ili 5 bodova trebaju dobiti antibiotik (31).

Mikrobiološka obrada obriska ždrijela obuhvaća brzi test za dokaz streptokoknog antigena i/ili standardnu kultivaciju na bogatim krvnim hraništima, koja je i danas zlatni standard u postavljanju dijagnoze.

Brzi test za dokaz streptokoknog antigena je imunokromatografska metoda kojom se uz pomoć monoklonskih protutijela otkrivaju antigeni streptokoka serološke skupine A. Uzima se kao standardan obrisak a rezultati se dobiju isti dan. Osjetljivost mu je 86% a specifičnost >95 % (21). U slučaju negativnog rezultata nemoguće je sa sigurnošću isključiti infekciju BHS-A. Zato je uvijek potrebno standardom kultivacijom potvrditi nalaz, a brzi test služi kao klinički orijentir (20).

Obrisak ždrijela uzima se pamučnim štapićem tako da se pobriše stražnja stijenka orofarinksa te obje tonzile ili nepčana luka, pazeći da se ne dotakne jezik ili bukalna sluznica (32). Obrisak nazofarinksa se uzima u male djece tako da obični tanki pamučni štapić uvedemo horizontalno, prateći nosni hodnik, do stražnje stijenke nazofarinksa i izvučemo nakon 5 sekundi (ili što je dulje moguće) (32).

Po uzimanju obriska vrši se nasađivanje na bogatim krvnim hraništima, a nalaz se očitava nakon 24 do 48 sati sa uključenim antibiogramom (32).

U nekih pacijenata BHS-A je prisutan u gornjem dijelu respiratornog trakta i nakon završetka antibiotske terapije. Kliconoštvo BHS-A treba eradicirati samo kod pacijenata koji u anamnezi imaju RV, u slučaju epidemije RV ili streptokoknog glomerulonefritisa, te ako se među članovima obitelji izmjenjuju multiple rekurentne streptokokne infekcije (20).

1.10. Liječenje gnojne angine

Liječenje se dijeli na antimikrobnu terapiju i simptomatsku terapiju.

1.10.1. Simptomatsko liječenje

U simptomatskoj terapiji za ublažavanje boli i snižavanje temperature preporuča se paracetamol (20), ibuprofen i diklofenak (ne kod djece mlađe od 6 godina) (33).

Kod djece kao i u odraslih prvi lijek izbora u simptomatskoj terapiji je paracetamol, u dozi od 10-15 mg/kg peroralno ili rektalno svakih 4 do 6 sati, pazeći da se ne pređe ukupna doza od 60 mg/kg. Ibuprofen se može dati u slučaju slabog učinka paracetamola u dozama od 5-10 mg/kg svakih 6 do 8 sati, s ukupnom dozom od 40-60 mg/kg (34). Fizikalne metode snižavanja temperature korisne su za snižavanje visokih temperatura (>39°C), a uključuju močenje, zalijevanje ili tuširanje djeteta mlakom vodom, trljanje kože mlakom vodom i obloge mlake vode (34).

Paracetamol se u odraslih daje u dozama 3-4 x 325-500 mg na dan. Ibuprofen se daje u ukupnoj dozi do približno 2400 mg/dan (često manje pri oralnoj primjeni). Diklofenak se propisuje u dozama 50-75 mg četiri puta dnevno (35). Prema ISKRA smjernicama je odraslim pacijentima preporučeno i grgljanje slane vode, čaja od kadulje, antiseptične tekućine i pastile s lokalnim anesteticima ako im to donosi olakšanje (20).

1.10.2. Antimikrobno liječenje

Kako neracionalna uporaba antibiotika ima neželjene posljedice i za pojedinca i za zajednicu, niz zemalja uključujući i Republiku Hrvatsku je u pokušaju optimalnog antimikrobnog liječenja izdalo smjernice za dijagnosticiranje i liječenje pojedinih infektoloških bolesti, u ovom slučaju grlobolje (20).

Iako se smatra da su infekcije uzrokovane BHS-A samoograničavajuće, liječimo ih antibioticima jer se smanjuje trajanje i težina bolesti te pojavnost RV. Kako bi se izbjeglo prekomjerno i nepotrebno propisivanje antibiotika kad god je to moguće potrebno je potvrditi mikrobiološki da je riječ o BHS-A (20). Bez obzira na nalaz mikrobiologije antibiotike propisujemo onima koji u osobnoj i obiteljskoj anamnezi imaju RV, pri sumnji na peritonzilarni apsces i kod onih s teškom kliničkom slikom. Ukoliko mikrobiološko testiranje iz bilo kojega razloga nije moguće provesti antibiotik se daje pacijentima koji po Centorovim kriterijima imaju 3-4 boda, onima s peritonzilarnim apscesom, teškom kliničkom slikom i kod onih koji imaju visok rizik od razvoja komplikacija (osjetljivi pacijenti koji dolaze tokom epidemije) (20).

Penicilin je lijek izbora u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa, dokazane učinkovitosti i sa malo nuspojava, a uz to je i antibiotik uskog spektra. Peroralno liječenje penicilinom V potrebno je provoditi tijekom 10 dana. Ukoliko očekujemo slabu suradljivost pacijenta, može se jednokratno primijeniti benzatin penicilin G (20). Rezistencija BHS-A na penicilin nije još opisana.

U tablici 2 prikazano je doziranje i trajanje antibiotske terapije pri korištenju penicilina za liječenje streptokokne angine.

Tablica 2. Terapija grlobolje uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A (20)

Djeca	**Trajanje**
penicilin V 40.000-80.000 i.j./kg (25-50 mg/kg) podijeljeno u 3 doze ili benzatin penicilin G (Extencillin) 600 000 i.j. im. ≤ 27 kg* benzatin penicilin G (Extencillin) 1 200 000 i.j. im. > 27 kg*	10 dana jedna doza
Odrasli	**Trajanje**
penicilin V 1,500.000 i.j. svakih 8 sati ili benzatin penicilin G (Extencillin) 1,200.000 i.j. *	10 dana jedna doza

*i drugi pripravci depo preparata benzilpenicilina u odgovarajućim dozama

Preosjetljivost na penicilin je imunološki posredovana reakcija. Simptomi mogu biti blagi (osip) ili jako teški i potencijalno smrtonosni (anafilaksija). Ljudi s preosjetljivošću na penicilin u 12% slučajeva imaju i ukriženu reakciju na cefalosporine (37). Broj nuspojava prijavljenih od strane doktora i pacijenata razlikuje se ovisno o studijama i premda je pravu prevalenciju teško odrediti, kreće se od 2-16 % (38-40). Studije pokazuju da se alergija može potvrditi testovima u samo manjeg dijela prijavljenih slučajeva (16,5–29,0%) (41).

U slučaju preosjetljivosti na penicilin, lijek izbora je azitromicin. Iako je azitromicin privlačna opcija zbog doziranja jednom na dan, valja ga izbjegavati u prvoj liniji liječenja

zbog ubrzanog razvoja rezistencije BHS-A na makrolide koja je u Hrvatskoj 2007. godine bila 11%. Alternativno se može primijeniti i klaritromicin. Cefalosporini II. i III. generacije mogu se upotrijebiti ukoliko preosjetljivost na peniciline nije anafilaktičnog tipa (20). Iako su amoksicilin i cefalosporini učinkoviti u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa, oni se ne preporučuju u prvoj liniji liječenja zbog širokog spektra djelovanja i mogućeg razvoja rezistencije u normalnoj mikrobioti.

U tablici 3 prikazano je doziranje i duljina antibiotske terapije pri korištenju alternativnih antibiotika kod preosjetljivosti na peniciline u liječenju streptokokne angine.

Tablica 3. Terapija grlobolje uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A u slučaju preosjetljivosti na penicilin (20)

Djeca	**Trajanje**
azitromicin 20 mg/kg 1x na dan	3 dana
klaritromicin 15 mg/kg/dnevno podijeljeno u 2 doze	10 dana
cefalosporini II ili III generacije	5-10 dana ovisno o pripravku
Odrasli	**Trajanje**
azitromicin 500 mg 1x na dan	3 dana
klaritromicin 250 mg dva puta dnevno	10 dana
cefalosporini II ili III generacije	5-10 dana ovisno o pripravku

U slučaju ponavljajućih, rekurentnih akutnih angina, preporučuje se promjena terapije i korištenje amoksicilina s klavulanskom kiselinom ili klindamicina (Tablica 4) (20). BHS-A ima zabilježenu rezistenciju na klindamicin u 6% izolata (42).

Tablica 4. Terapija rekurentnih epizoda streptokokne grlobolje (20)

Djeca	**Trajanje**
amoksicilin/klavulanska kiselina 45 mg/kg podijeljeno u 2 doze ili klindamicin 20 mg/kg podijeljeno u 3 doze	10 dana 10 dana
Odrasli	**Trajanje**
amoksicilin/klavulanska kiselina BID 1g 2 puta dnevno ili klindamicin 300 mg 3 puta dnevno	10 dana 10 dana

Nekad je i potrebno eradicirati BHS-A u asimptomatskih kliconoša, što se provodi samo u strogo određenim uvjetima: tijekom epidemije akutne reumatske groznice, akutnog poststreptokoknog glomerulonefritisa ili invazivnih BHS-A infekcija, kada pacijent ima reumatska vrućicu u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, te u obiteljima unutar kojih BHS-A uzrokuje opetovane infekcije (20,43). U eradiciranju kliconoštva se koriste azitromicin i klindamicin (Tablica 5) (20).

Tablica 5. Eradikacija asimptomatskog ždrijelnog kliconoštva BHS-A (20)

Djeca i odrasli*	**Trajanje**
klindamicin ili azitromicin	10 dana 3 dana

*doze identične kao za terapiju, izbor antibiotika ovisi o antibiogramu izoliranog soja

1.10.3. Tonzilektomija

Danas postoje apsolutne i relativne indikacije za tonzilektomiju (11,20). Apsolutna indikacije su izrazita hipertrofija tonzila koja ometa dišne puteve, 5 ili više epizoda grlobolje godišnje uzrokovane dokazanim BHS-A tonzilitisom koje ometaju normalno funkcioniranje bolesnika duže od godinu dana, komplikacije tonzilitisa i sumnja na malignom tonzila (11,20). Teškoće disanja mogu se u blažim slučajevima očitovati samo hrkanjem i disanjem na usta noću. U težim slučajevima postoje danonoćni problemi disanja s trajno otvorenim ustima (facies adenoidea), a u najtežim slučajevima dolazi do epizoda apneje tijekom spavanja (engl. obstructive sleep apnea- OSA). S vremenom ti problemi mogu dovesti do kronične hipoventilacije, hiperkapnije i hipoksije, s posljedičnom plućnom arterijskom hipertenzijom uslijed vazokonstrikcije plućnih krvnih žila. Krajnji stadij tog slijeda događaja je cor pulmonale sa znakovima zatajenja srca (34). Relativne indikacije su poremećaji okluzije i kronični tonzilitis ako se simptomi ne popravljaju unutar godinu dana (20).

1.11. Neracionalno korištenje antibiotika i rezistencija

Antibiotici spadaju među najdjelotvornije lijekove današnjice pomoću kojih se mogu izliječiti teške bolesti koje bi mogle dovesti do dugotrajnih posljedica ili do smrti. Neracionalna upotreba antimikrobne terapije dovodi do porasta rezistencije kod niza bakterija, a istovremeno ne dovodi do uspjeha u liječenju bolesti kakav bi se mogao postići ispravnim terapijski pristupom (44).

Bakterije se, kao i sva živa bića, prilagođavaju novonastalim uvjetima, u ovom slučaju antibioticima kojima se na njih pokušava djelovati. Otpornost na antibiotike može se razviti iznova u genomu bakterije ili serijama mutacija (45). Tako stečena otpornost prenosi se na bakterije-kćeri koje nastaju dijeljenjem bakterijske stanice. Drugi način stjecanja otpornosti je „infektivno“ širenje, putem plazmida.

Četiri su glavna mehanizma stjecanja otpornosti:

1. Promjena ciljnog mjesta djelovanja antibiotika

2. Sinteza enzima koji razgrađuje ili izmjenjuje te time inhibira antibiotik

3. Povećanje nepropusnosti staničnog zida

4. Pojačano izbacivanje antibiotika i stanice (efluks) (45).

Bakterijska rezistencija na antibiotike prepoznata je danas kao jedna od najvećih prijetnji ljudskom zdravlju. Među najčešće greške u propisivanju lijekova ubrajaju se davanje antibiotika pri svakom povišenju temperature bez obzira na etiologiju, izdavanje pogrešnih antibiotika i njihovih kombinacija, nedovoljno dugog davanja lijeka ili preniske doze te profilaksa bakterijskih komplikacija virusnih bolesti (44) što sve doprinosi tom rastućem problemu. Više od 90% antibiotika se propisuje izvan bolnice, i to najviše u ambulantama opće/obiteljske medicine (46), što te liječnike čini onima koji mogu najviše utjecati na daljnji porast ili usporavanje razvoja bakterijske rezistencije. Liječnici opće medicine nisu samo specijalisti obiteljske medicine, već svi liječnici koji svoj posao obavljaju u ambulantama opće/obiteljske medicine neovisno o specijalizaciji.

U Hrvatskoj je da bi se pokušao spriječiti rast bakterijske rezistencije osnovana ISKRA, koja je između ostalih smjernica, propisala i smjernice za liječenje gnojne angine. U istraživanjima koliko se liječnici vode smjernicama u europskim zemljama je prihvaćeno da je pridržavanje dobro ako se u više od 80% slučajeva propiše predloženi antibiotik (47-49), što je i jedan od europskih indikatora kvalitete propisivanja antibiotika (50). S obzirom da se preosjetljivost na penicilin ovisno o studiji kreće od 2 do 16% (38-40), a rekurentne infekcije su izrazito rijetke (20), za očekivati je da bi pri poštivanju ISKRA smjernica stopa propisivanja penicilina, kao preporučene prve linije terapije trebala biti preko 80%.

Bakterijska rezistencija ili čak multirezistencija u budućnosti, kao rezultat neodgovornosti u sadašnjosti, jedna je od najvećih opasnosti današnje i buduće medicine jer se lijekovi propisuju sve više (4.392.726 pakiranja raznih antibiotika 2009. godine u RH u primarnoj zaštiti) (46), a otkrivanje novih antibiotika nikada nije bilo sporije, teže, niti se u njega manje ulagalo. Rezistencija na antibiotike nije samo problem pojedinog liječnika, ambulante, bolnice ni grada, pa čak ni pojedine države, nego je to globalni problem koji će u slučaju napredovanja utjecati na svih nas.

Praćenje kvalitete rada obiteljskih liječnika što je ujedno i glavni razlog zašto smo osmislili ovo istraživanje, te objavljivanje dobivenih rezultata utjecati će za početak na osvješćivanje liječnika o tome na koji način pristupaju rješavanju zdravstvenih problema koje je relativno lako i jednostavno pravilno dijagnosticirati i primjereno liječiti jer postoje jasne hrvatske ISKRA smjernice (20). Za sada u Hrvatskoj nažalost postoje samo administrativne i financijske kontrole rada liječnika opće/obiteljske medicine pa su kontrole potrošnje antibiotika isključivo te prirode (51,52).

Kontinuiranim ulaganjem u edukaciju koja će biti usmjerena liječniku opće/obiteljske medicine, a temeljenim baš na istraživanjima kvalitete rada mogao bi biti početak poboljšanja kvalitete rada u PZZ, a uz to bi država trebala uložiti u uvjete na koje sam liječnik nema utjecaja (51).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovog istraživanja bio je istražiti pojavnost gnojne angine u svakodnevnom radu liječnika opće/obiteljske medicine DZ SDŽ u odnosu na druge ARI gornjeg dišnog sustava, te usporediti terapijsku odluku o izboru antimikrobnog lijeka s recentnim svjetskim i hrvatskim smjernicama.

Specifični ciljevi ovog istraživanja bili su:

1. Utvrditi koji antibiotik najčešće propisuju liječnici u ordinacijama opće/obiteljske medicine za liječenje gnojne angine.
2. Utvrditi ovisi li odabir antibiotika specijalizaciji liječnika.
3. Utvrditi utječu li godine radnog staža i dob liječnika na terapijsku odluku.
4. Utvrditi utječu li dob pacijenta i spol pacijenta na antibiotik koji se propisuje.

Postavljene su slijedeće hipoteze:

1. Liječnici opće/obiteljske medicine ne poštuju ISKRA smjernice za liječenje grlobolje.
2. Godine radnog staža liječnika utječu na odluku o izboru antibiotika.
3. Vrsta propisanog antibiotika u liječenju gnojne angine ne ovisi o dobi i spolu pacijenta.

3. METODE I MATERIJALI

Provedeno je retrospektivno, presječno istraživanje o učestalosti i načinu liječenja gnojnih angina u ordinacijima opće/obiteljske medicine DZ SDŽ u periodu od 01. siječnja 2015. do 31. prosinca 2016. godine.

Za istraživanje smo pribavili dozvolu Etičkog povjerenstva DZ SDŽ, klasa 003-02/17-01/2, ur. broj 2181-149/01-17/02 od 04. travnja 2017. godine.

3.1. Osnovni podatci o ispitanicima

Od ukupno 70 liječnika zaposlenih u ambulantama opće/obiteljske medicine DZ SDŽ, u istraživanje se uključilo 53 (75,7 %), koji su poslali tablice sa traženim podatcima. Te 53 ordinacije skrbe ukupno za 67.305 osigurane osobe, odnosno imaju prosječno 1270 osiguranih osoba po timu (min. 99, max. 2106).

Prije početka istraživanja upućeno je pismo namjere, odnosno poziv na sudjelovanje u istraživanju pri čemu smo se koristili službenim adresama elektronske pošte dodijeljenim od DZ SDŽ. Liječnicima je predstavljeno istraživanje s naglaskom na cilj i svrhu istraživanja, zaštitu identiteta pacijenata i način prikupljanja podataka, i obavješteni su da je sudjelovanje dobrovoljno.

Demografske podatke o liječnicima koji su pristali sudjelovati u istraživanju (šifra ordinacije izabranog liječnika, spol, dob, specijalizacija, duljina radnog staža, mjesto rada, broj neprijepornih pacijenata) smo prikupili u Kadrovskoj službi DZ SDŽ i HZZO.

U istraživanje su uključeni svi pacijenti u skrbi ispitanika kojima su u razddoblju od 01. siječnja 2015. god. do 31. prosinca 2016. godine u medicinski karton upisane dijagnoze prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti 10 (MKB 10) obuhvaćene šiframa J01-J06 i H65-H67. Među njima smo izdvojili pacijente kojima je u medicinski karton upisana dijagnoza J03, J03.0, J03.8 i J03.9 te su liječeni antibiotskom terapijom. Navedene šifre odnose se na slijedeće bolesti: akutni tonzilitis, streptokokni tonzilitis, tonzilitis uzrokovan specificiranim nestreptokoknim mikroorganizmima i tonzilitis bez specificiranog uzročnika.

3.2. Prikupljanje podataka o pacijentima

Za svakog pacijenta prikupljeni su podatci o dobi i spolu, matični broj osiguranika (MBO), šifra ordinacije izabranog liječnika i datum posjete.

Za svaku posjetu prikupljeni su slijedeći podatci:

a) anamneza, fizikalni pregled i preporuka
b) dijagnoza upisana uz posjet prema MKB 10
c) zatražena laboratorijska i mikrobiološka dijagnostika: C reaktivni protein, leukociti, diferencijalna krvna slika, da li je izdana uputnica za bris nosa i/ili grla
d) ukoliko je propisan antibiotik šifra dijagnoze prema MKB 10 na receptu, njegov generički naziv, broj propisanih kutija, oblik i doza

Podatke smo prikupili prilagodbom programskog rješenja za vođenje ordinacije Softmed 2, Vegasoft d.d. (Rijeka, Hrvatska), te su ekstrapolirani iz programskog rješenja u obliku Excel tablice.

Po završetku istraživanja provjerili smo podatke o pacijentima za svakog pojedinog liječnika pri čemu smo koristili MBO ispitanika pacijenta da bi razlučili eventualnu povezanost nekoliko posjeta jednog ispitanika za istu dijagnozu. Ukoliko je pacijent posjetio liječnika unutar 14 dana od prvog posjeta a s istom dijagnozom smatrali smo to jednim slučajem te bolesti. Nakon pronalaska mogućih preklapanja ispitanicima je pridružen identifikacijski broj, a MBO se više nije koristio.

Pacijentima/ispitanicima su potom pridružene sociodemografske karakteristike izabranog liječnika (spol, dob, mjesto rada, godine radnog staža, specijalizacija).

Po završetku primarne obrade tablica za 53 liječnika, svi podaci o ispitanicima (liječnicima i pacijentima) su izmješteni u zajedničku Excel tablicu za daljnju statističku obradu.

3.3. Statistička analiza

Statističke analize provedene su koristeći statistički paket IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 23.0 (IBM, Armonk, NY). Kontinuirani podatci prikazani su kao srednja vrijednost±standardna devijacija, medijan i interkvartilni raspon, dok su kategorijske varijable prikazane kao cijeli brojevi i postotci. Razlike između više od 2 skupine, u smislu kontinuiranih varijabli, analizirane su testom analize varijance (ANOVA) sa post-hoc Tukey HSD testom. Razlike između dobivenih vrijednosti kategorijskih varijabli utvrđene su koristeći Hi-kvadrat test (Pearson $\chi 2$). Vrijednosti $p<0,05$ su se smatrale statistički značajnima.

4. REZULTATI

U istraživanje su bila uključena 53 (75,7%) liječnika opće/obiteljske medicine DZ SDŽ od čega je 42 (79,2%) žena i 11 (20,8%) muškaraca. Medijan dobi bio je 48 godina (min. 27, max. 69). Medijan radnog staža bio je 17 godina (min 2 godine, max 41 godinu). Ta 53 liječnika skrbe ukupno za 67.305 osigurane osobe, odnosno imaju prosječno 1270 osiguranih osoba po timu (min. 99, max 2106). Istraživane sociodemografska obilježja liječnika bile su spol, dob, radni staž, specijalizacija i mjesto rada (Tablice 6 i 7).

Tablica 6. Spol, dob i radni staž liječnika

Spol liječnika					
Spol	**Broj liječnika**	**Medijan dobi**	**IQR**	**Spec. OOM**	**Liječnik OOM**
Muškarci	11 (20,8%)	52	38-67	7 (63,6%)	4 (36,4%)
Žene	42 (79,2%)	47	27-69	21 (50%)	21 (50%)
Dob liječnika					
Dobna skupina	**Broj liječnika**	**Spec. OOM**	**Liječnik OOM**		
25-35	5 (9,4%)	0 (0%)	5 (100%)		
35-45	16 (30,2%)	13 (81,2%)	3 (18,8%)		
45-55	13 (24,5%)	7 (53,9%)	6 (46,1%)		
>55	19 (35,9%)	8 (42,1%)	11 (57,9%)		
Radni staž liječnika					
Godine staža	**Broj liječnika**	**Spec. OOM**	**Liječnik OOM**		
<5	6 (11,3%)	0 (0%)	6 (100%)		
5-10	5 (9,4%)	4 (80%)	1 (20%)		
10-15	11 (20,8%)	8 (72,7%)	3 (27,3%)		
15-20	9 (17%)	7 (77,8%)	2 (22,2%)		
>20	22 (41,5%)	9 (40,9%)	13 (59,1%)		

Medijan dobi – u godinama; IQR - interkvartilni raspon; Spec. OOM – specijalist opće/obiteljske medicine; Liječnik OOM – liječnik opće/obiteljske medicine;

Tablica 7. Specijalizacija i radno mjesto liječnika

Specijalizacija liječnika					
Specijalizacija	**Broj liječnika**	**Medijan dobi**	**IQR**		
Spec. OOM	28 (52,8%)	45,5	35-69		
Liječnik OOM	25 (47,2%)	53	27-67		
Radno mjesto liječnika					
Radno mjesto	**Broj liječnika**	**Medijan dobi**	**IQR**	**Spec. OOM**	**Liječnik OOM**
Grad	32 (60,4%)	48	35-66	23 (71,9%)	9 (28,1%)
Selo	10 (18,9%)	51	29-67	1 (10%)	9 (90%)
Otok	11 (20,7%)	46	27-69	4 (36,4%)	7 (63,6%)
Medijan dobi – u godinama; IQR - interkvartilni raspon; Spec. OOM – specijalist opće/obiteljske medicine; Liječnik OOM – liječnik opće/obiteljske medicine;					

U istraživanom razdoblju liječnicima/ispitanicima se na pregled u ordinaciju radi ARI gornjih dišnih putova javilo 73134 pacijenata. Onih koji su kao razlog dolaska u ambulantu imali upisanu šifru J03, J03.0, J03.8 i J03.9 (prema MKB 10) bilo je 13978 (19,1%). Nakon probira kriterije za uključenje u istraživanje zadovoljilo je 7908 (10,8%) pacijenata.

Iz istraživanja je isključeno 3770 (26,97%) zbog dolaska na kontrolu (iste šifre prema MKB 10 a unutar 14 dana od prvog pregleda), 2297 (16,4%) jer im nije propisana antibiotska terapija, te 2 (0,014%) radi greške u šifriranju dijagnoze.

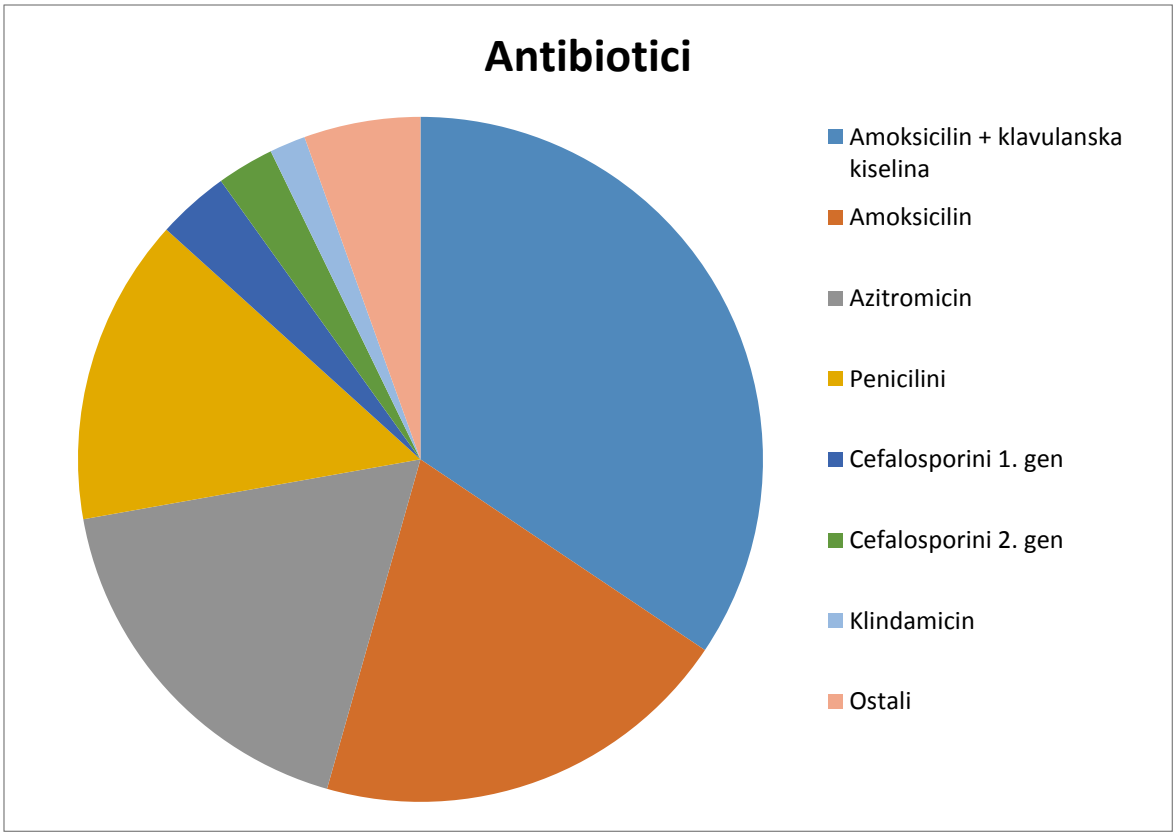
Pacijente smo podijelili po spolu i dobi, kao što je prikazano u tablici 8.

Tablica 8. Učestalost gnojne angine po dobi i spolu pacijenata

Spol pacijenta	Muškarci	3622 (45,8%)
	Žene	4286 (54,2%)
Dob pacijenta u godinama	<7	249 (3,1%)
	7-18	2031 (25,7%)
	18-45	3933 (49,7%)
	45-65	1155 (14,6 %)
	> 65	540 (6,8%)

U liječenju gnojne angine ispitanici su koristili 12 različitih vrsta antibiotika i to penicilin (benzatin – fenoksimetilpenicilin i fenoksimetilpenicilin kalij), amoksicilin, amoksicilin + klavulanska kiselina, azitromicin, , cefalosporini 1., 2. i 3. generacije, ciprofloksacin, doksiciklin, eritromicin, klaritromicin, klindamicin, sulfametoksazol + trimetoprim i razne kombinacije istih antibiotika. Ukupno je pronađeno 61 način antibiotskog liječenja bakterijskog tonzilofaringitisa.

Najzastupljeniji antibiotik bio je amoksicilin s klavulanskom kiselinom koji je propisan u 34,4% slučajeva. Na drugom mjestu je amoksicilin s 20%, na trećem azitromicin s 17,8%. Na četvrtom su penicilinski pripravci s 14,5%. Prag od 1% prošla su još 3 antibiotika: cefalosporini 1. generacije (3,4%), cefalosporini 2. generacije (2,7%) i klindamicin (1,7%). Svi ostali antibiotici zastupljeni su ukupno s 5,5%. (Slika 8)



Slika 8. Propisani antibiotici u liječenju gnojene angine

Usporedili smo broj pregledanih pacijenata s obzirom na sociodemografska obilježja liječnika (spol, dob, godine radnog staža specijalizacija i mjesto rada) što je prikazano u tablici 9.

Tablica 9. Prosječan broj gnojnih angina ovisno o promatranim obilježjima liječnika

Promatrano obilježje	**Kategorija**	**N liječnici (%)**	**N pacijenti (%)**	**Prosječni broj slučajeva po liječniku**
Spol liječnika	Muškarci	11 (20,8%)	1059 (13,4%)	96
	Žene	42 (79,2%)	6849 (86,6%)	163
Dob liječnika	25-35 godina	5 (9,4%)	334 (4,2%)	67
	35-45 godina	16 (30,2%)	3533 (44,7%)	221
	45-55 godina	13 (24,5%)	1531 (19,4%)	118
	>55 godina	19 (35,9%)	2510 (31,7%)	132
Radni staž liječnika	<5 godina	6 (11,3%)	363 (4,6%)	61
	5-10 godina	5 (9,4%)	821 (10,4%)	164
	10-15 godina	11 (20,8%)	2809 (35,5%)	255
	15-20 godina	9 (17%)	643 (8,1%)	71
	>20 godina	22 (41,5%)	3272 (41,4%)	149
Specijalizacija liječnika	Specijalist obiteljske medicine	28 (52,8%)	4114 (52%)	147
	Liječnik opće medicine	25 (47,2%)	3794 (48%)	152
Radno mjesto	Grad	32 (60,4%)	5307 (67,1%)	166
	Selo	10 (18,9%)	1639 (20,7%)	164
	Otok	11 (20,7%)	962 (12,2%)	87

Postoje statistički značajne razlike u propisivanju antibiotika s obzirom na dobnu skupinu liječnika ($p<0,001$). Najveće statistički značajne razlike su pronađene u propisivanju između liječnika u dobnoj skupini 35-45 godina u odnosu na liječnike 45-55 ($p=0,021$) i iznad 55 godina starosti ($p<0,001$) (Slika 9).

Azitromicin je značajno više (p<0,001) propisivan kod liječnika starijih od 55 godina u odnosu na ostale kategorije [25,9% vs 9,9% (45-55) vs. 15,4% (35-45) vs. 18,9% (25-35)].

Najmlađi liječnici (25-35 godina) su propisivali značajno više amoksicilina + klavulanske kiseline u odnosu na sve ostale kategorije dobi liječnika [47,6% vs. 34,7% (35-45), vs. 37,2% (45-55) vs. 30,7% (stariji od 55 godina)] (p=0,045). Među ostalim kategorijama (od 35 godina pa nadalje) nije se međusobno razlikovalo propisivanje amoksicilina + klavulanske kiseline.

Nije bilo značajne razlike u propisivanju amoksicilina među dobnim skupinama liječnika, s tim da je najmanje propisivan u skupini najmlađih liječnika (25-35) – 15,9%, a najviše u skupini liječnika od 45-55 godina starosti – 23,2%.

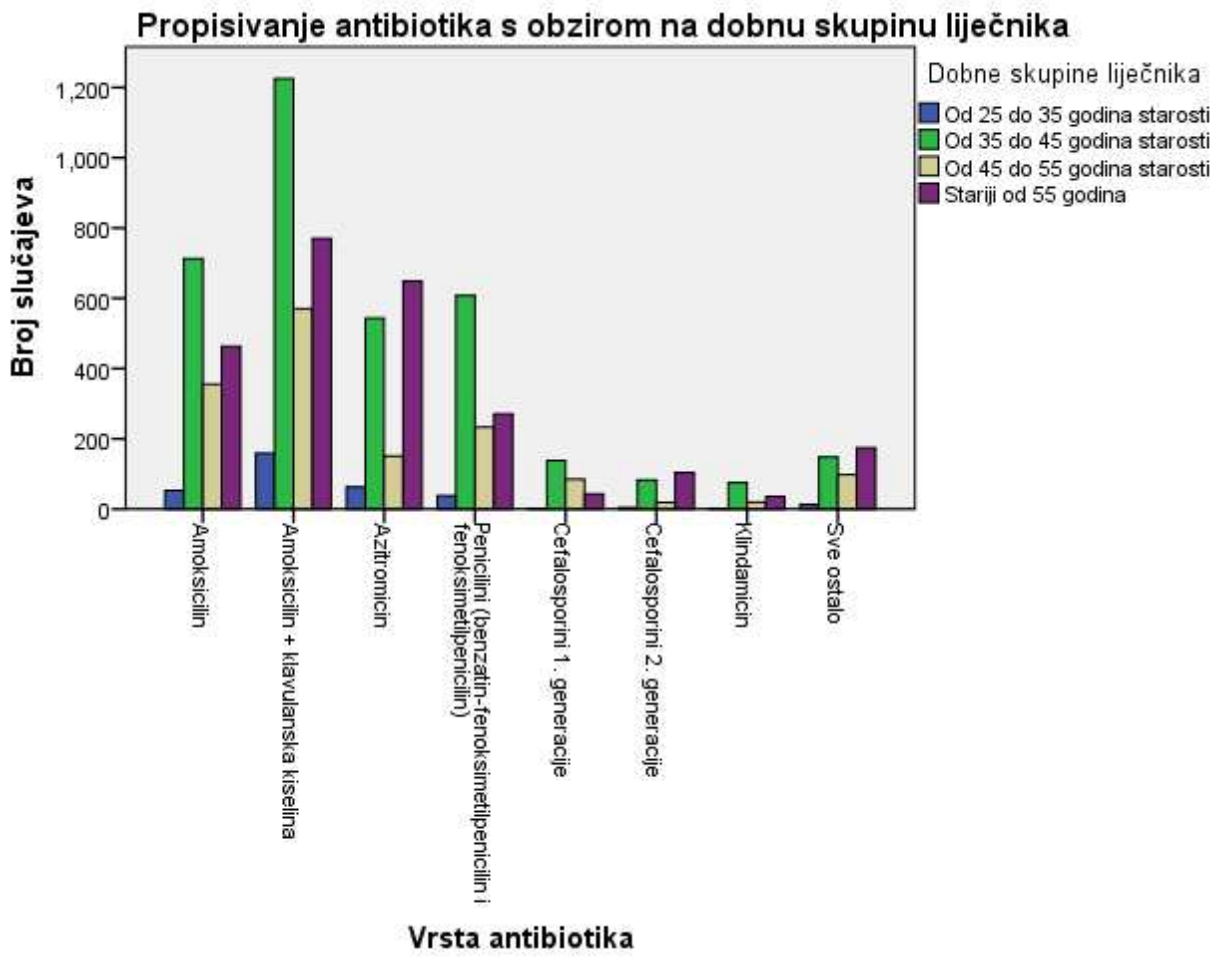
Nije bilo značajne razlike u propisivanju penicilinskih pripravaka među dobnim skupinama, osim između skupine 35-45 godina koja ga je propisivala najviše (17,2%) vs. skupine starijih od 55 godina koja ga je propisivala najmanje (10,8%) (p<0,001).

U propisivanju cefalsporina prve generacije nije bilo značajne razlike među skupinama, s tim da su najviše propisivani među liječnicima 45-55 (5,6%) a najmanje kod liječnika 25-35 (0,6%).

U propisivanju cefalosporina 2. generacije nije bilo značajne razlike između skupina, s tim da su najviše propisivani među liječnicima s više od 55 godina starosti (4,1%), a podjednako najmanje među liječnicima 25-35 i 45-55 godina starosti (obje grupe po 1,2%).

U propisivanju klindamicina, nije bilo značajne razlike među dobnim skupinama liječnika.

U propisivanju ostalih lijekova nije bilo značajne razlike među dobnim skupinama liječnika, s tim da su propisivanju drugih lijekova bili najskloniji liječnici iznad 55 godina (6,9%).



Slika 9. Propisivanje antibiotika prema dobi liječnika

Pronađene su statistički značajne razlike u propisivanju antibiotika među skupinama ovisno o radnom stažu liječnika. Statistički su značajne razlike među skupinama na razini cijelog modela, p =0,002 (Slika 10).

Globalno, između skupine više od 20 godina vs. skupina 10 do 15 godina staža (p=0,041). Kumulativno statistički značajne razlike nisu pronađene među ostalim skupinama, no po pojedinačnom antibiotiku jesu.

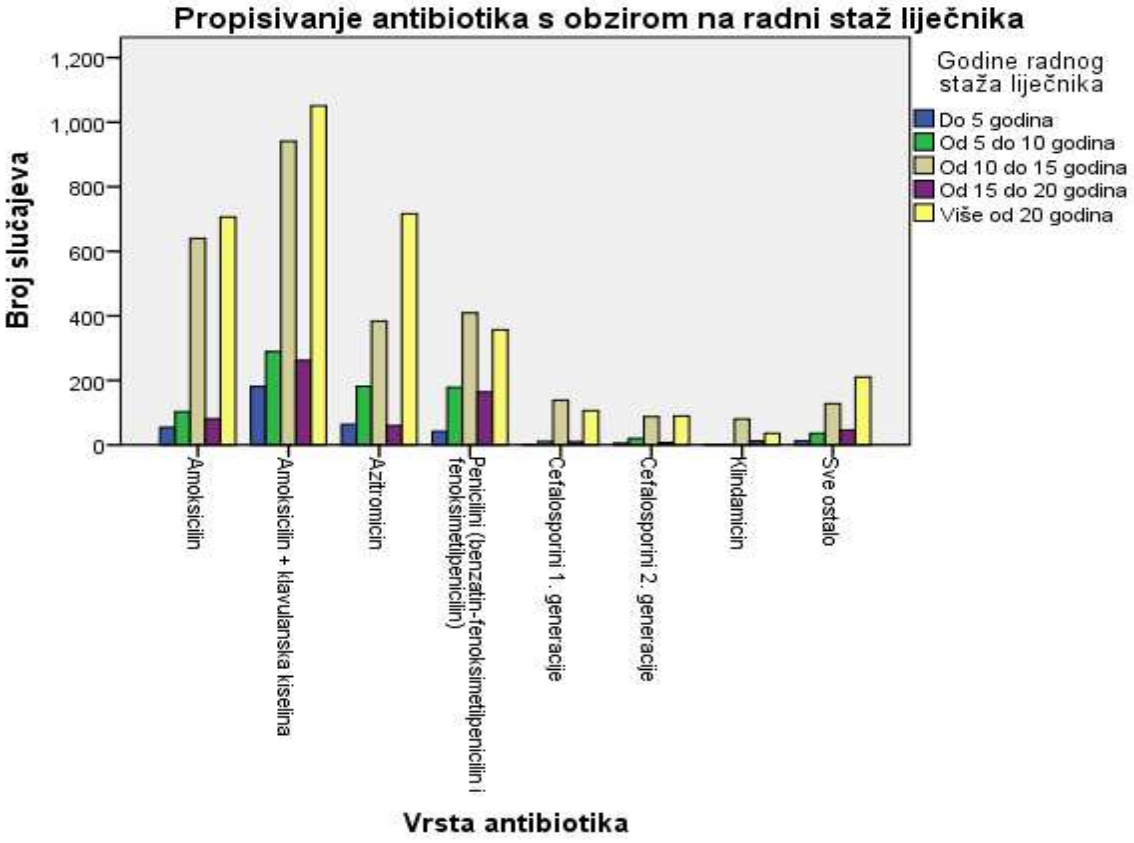
Penicilinski pripravci su značajno manje propisivani u skupini liječnika sa više od 20 godina radnog staža (10,9%) u odnosu na skupinu od 15 do 20 godina gdje su bili propisivani najviše (25,5%), p<0,001. Nije bilo značajne razlike u propisivanju penicilina između liječnika s najmanje godina staža (do 5) i najiskusnijih liječnika (>20 god.), 11,6% vs. 10.9% (p=0,115).

Značajno je najmanje azitromicin propisivan u skupini 15-20 god. (9,3%) u odnosu na liječnike s najviše staža (21,9%) i u odnosu na liječnike sa 5 do 10 godina staža (22,2%) (p<0,001).

Propisivanju amoksicilina + klavulanske kiseline su najskloniji liječnici sa najmanje staža (49,9%) vs. liječnici s više od 20 godina staža (32,1% - najmanje od svih), p=0,011.

Amoksicilin se najviše propisivao u skupinama liječnika 10-15 godina staža (22,8%) i kod liječnika sa 20 godina staža i više (21,6%). To je bilo statistički značajno u odnosu na ostale skupine (p=0,005). Najmanje se propisivao među liječnicima sa 5 do 10 godina staža (12,5%).

Među propisivanjem cefalosporina 1., 2., generacije, klindamicina i svih ostalih oblika liječenja gnojne angine nismo našli statistički značajnih razlika između skupina.



Slika 10. Propisivanje antibiotika ovisno o radnom stažu liječnika

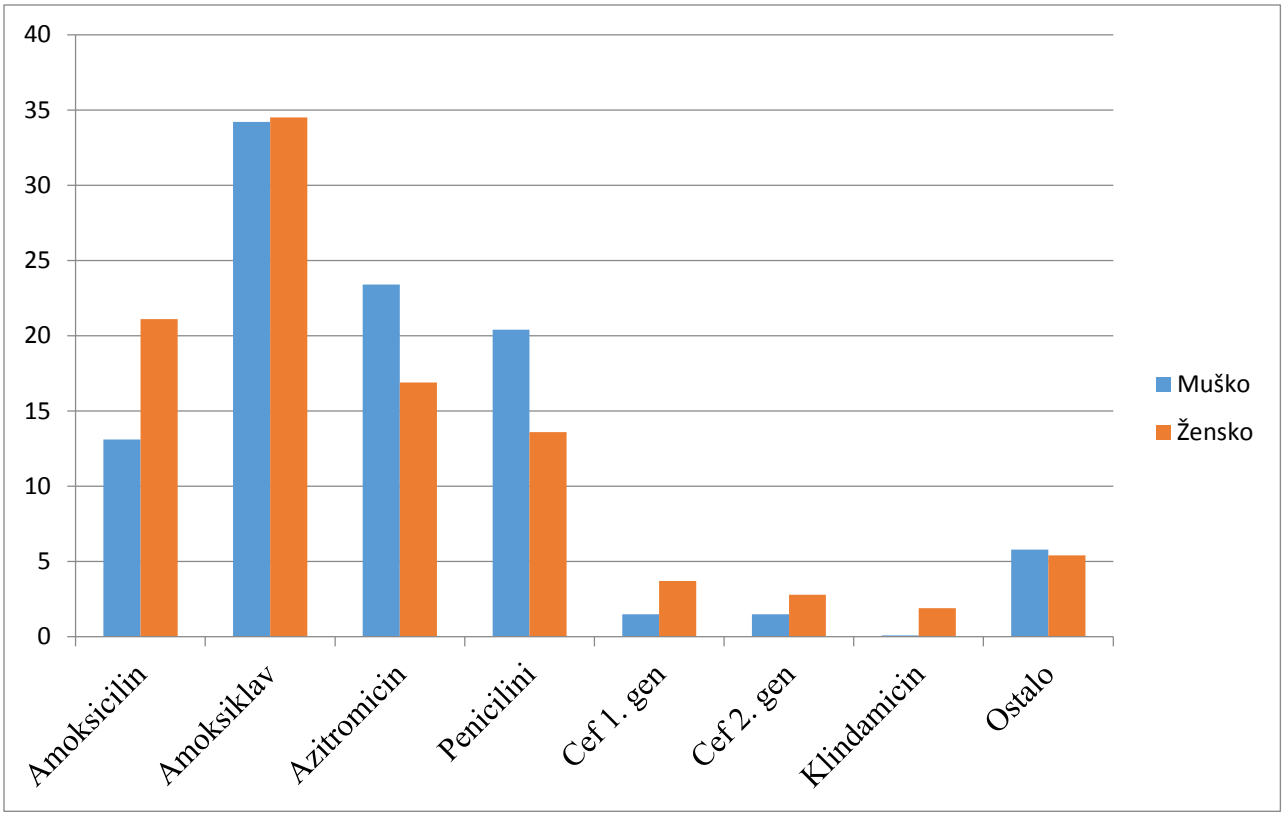
Pronađene su statistički značajne razlike u propisivanju antibiotika među skupinama ovisno o spolu liječnika. Model je značajan na razini p<0,001 (Slika 11).

Amoksicilin su liječnice statistički značajno više propisivale od liječnika (21,1% vs. 13,1%, p<0,001).

Azitromicin su značajno više propisivali liječnici od liječnica – 23,4% vs. 16,9% (p=0,011).

Peniciline su također značajno više koristili liječnici od liječnica – 20,4% vs. 13,6% (p=0,023).

U propisivanju amoksicilina + klavulanske kiseline (34,2% M vs. 34,5% Ž), cefalosporina 1. i 2. generacije, klindamicina i ostalih antibiotika nema statistički značajne razlike među spolovima.



Slika 11. Propisivanje antibiotika ovisno o spolu liječnika

Nije pronađena statistički značajna razlika u propisivanju antibiotika među skupinama ovisno o radnom mjestu (p=0,697).

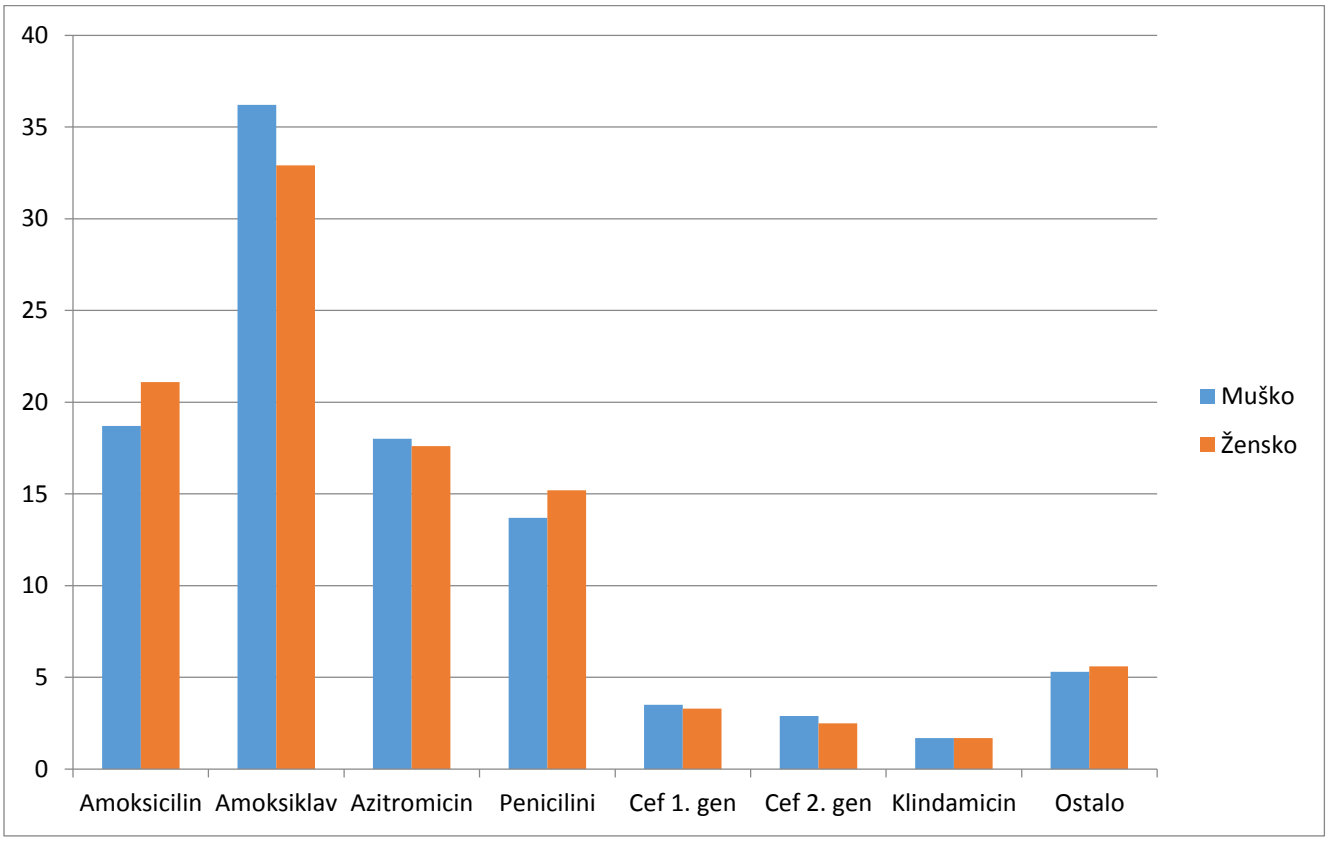
Nije pronađena statistički značajna razlika u propisivanju antibiotika među skupinama ovisno o specijaliziciji (p=0,080).

Nije pronađena statistički značajna razlika u propisivanju antibiotika među skupinama ovisno o dobi pacijenta (p=0,889).

Pronađene su statistički značajne razlike u propisivanju antibiotika među skupinama ovisno o spolu pacijenta. Model je značajan na razini p=0,018 (Slika 12).

Pacijenticama se značajno manje propisivao amoksicilin + klavulanska kiselina (32,9% vs. 36,2%) (p=0,031), i amoksicilin nego pacijentima (21,1% vs. 18,7%) (p=0,040).

Među ostalim načinima liječenja nije bilo značajnih razlika.



Slika 12. Propisivanje antibiotika ovisno o spolu pacijenta

5. RASPRAVA

U našem istraživanju ispitali smo kako liječnici obiteljske medicine pri DZ SDŽ liječe gnojnu anginu i vode li se u tome ISKRA smjernicama za liječenje grlobolje, te da li sociodemografska obilježja liječnika i pacijenta utječu na terapijsku odluku. U istraživanje se uključilo 53 od 70 (75,7%) liječnika obiteljske medicine pri DZ SDŽ.

Opće prihvaćeni postotak propisivanja predviđene terapije pri kojoj se smatra da se smjernice poštuju u drugim studijama je 80% (47-49), što je i jedan od europskih indikatora kvalitete propisivanja antibiotika (50).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da se liječnici obiteljske medicine ne poštuju ISKRA smjernice za dijagnosticiranje i liječenje gnojne angine. Najzastupljeniji antibiotik (34,4%) bio je amoksicilin s klavulanskom kiselinom koji bi se trebao koristiti samo u slučajevima recidivirajuće angine. Penicilini V i G, koji su preporučeni kao prva linija liječenja gnojne angine prema smjernicama korišteni su u liječenju u samo 14,5% slučajeva, po čemu su na četvrtom mjestu. S 20% na drugom mjestu je amoksicilin koji se uopće ne spominje u smjernicama. Azitromicin kojega bi trebalo koristiti samo u slučaju preosjetljivosti na penicilin, korišten je u 17,8% slučajeva, a već postoji razvijena rezistencija u 11% izolata (20).

Neracionalno, prekomjerno i neprimjereno propisivanje antibiotika glavni je uzrok porasta bakterijske rezistencije (44). Iako su najčešće virusne etiologije (5-7), ARI su jedan od najčešćih razloga propisivanja antimikrobne terapije. Liječnici obiteljske medicine izdaju većinu propisanih antibiotika i zbog toga je važno da poštuju smjernice u svakodnevnoj praksi jer baš liječnici PZZ imaju važnu ulogu u suzbijanju rasta bakterijske rezistencije (46).

Istraživanja su pokazala da je nepridržavanje smjernica globalni problem, jer i druge države imaju poteškoća s provođenjem smjernica u liječenju infektivnih bolesti (47,53-55). Smjernice imaju dokazanu vrijednost ne samo u antibiotskom liječenju već i u pristupu racionalnom dijagnosticiranju i liječenju niz nezaraznih kroničnih bolesti koje su sve veći problem na svjetskoj razini (56). Poštivanje smjernica olakšava liječnicima terapijsku odluku, a pacijentima omogućuje ispravno liječenje i optimalnu korist od propisanog lijeka. Za ovakav rezultat sigurno ne može postojati samo jedan razlog već je mnogo njih koji tome kumulativno doprinose. Mogući razlozi odudaranja propisane terapije u odnosu na smjernice su raznoliki. Nizozemsko istraživanje kao neke od najčešćih razloga nepoštivanja smjernica ističu neslaganje s preporučenom terapijom, neznanje liječnika, nedostatak motivacije da

promjene stare navike u propisivanju lijekova i utjecaj pacijenata i okoline (57). Ordinaciju liječnika obiteljske medicine svaki dan posjeti veliki broj pacijenata. Teško je za svakoga od njih odvojiti dovoljno vremena da ih se uvjeri da je onaj lijek koji mu liječnik želi propisati „ispravniji“ od antibiotika koji nekad pacijenti zahtijevaju radi prijašnjeg iskustva ili kraćeg trajanja terapije (51). Osim navedenih moguće je da dio odgovornosti snosi pretjerani strah od neželjene reakcije na penicilin, i slabo dokumentirane prijavljene nuspojave (38). Nesuradljivost pacijenta i bojazan od nepridržavanja 10-dnevne terapije penicilinom nije opravdan razlog za nepropisivanje penicilina koji je dostupan i kao depo preparat (20), i može se cijelo liječenje primijeniti odjednom. Postoji i mogućnost da pacijenti i liječnici inzisitiraju na sebi poznatim lijekovima, koje i inače više propisuju (azitromicin, amoksiklav) (51). Razlog ovako lošeg rezultata možda je i razlika u cijeni antibiotika jer u Hrvatskoj trenutno jedino postoji financijska kontrola propisivanja antibiotika. Tako je na primjer, tijekom 2015. godine cijena liječenja penicilinom V u trajanju od 10 dana bila trostruko skuplja od cijene trodnevnog liječenja aziromicinom i trećinu skuplja od sedmodnevnog liječenja amoksicilinom s klavulanskom kiselinom. Unatoč svim nabrojenim razlozima nepropisivanja penicilina, ne postoji opravdanje za ovakve rezultate i trebalo bi ih detaljnije istražiti i na njih što prije djelovati. U tome nam mogu pomoći primjeri drugih država kao npr. Švedske, u kojima se već godinama bilježe pozitivni trendovi smanjenja broja nepotrebno propisanih antibiotika i boljeg pridržavanja smjernica (48).

Razlike u provođenju smjernica i propisivanju antibiotika ovisno o osobinama liječnika i pacijenata variraju ovisno o istraživanju (49,58). U našem istraživanju rezultati su sukladni s nekim istraživanjima, a s drugima se ne slažu.

Statistički značajne razlike u propisivanju antibiotika u našem istraživanju dokazane su među dobnim skupinama liječnika, skupinama podijeljenim po dužini radnog iskustva, između liječnika i liječnica te među spolovima pacijenata.

U podjeli prema dobi liječnika najveće razlike zabilježene su između skupine liječnika starosti 35-45 godina, u odnosu na skupine liječnika 45-55 i više od 55 godina. Azitromicin je značajno više propisivan kod liječnika starijih od 55 godina u odnosu na ostale kategorije. Najmlađi liječnici (25-35 godina) su propisivali značajno više amoksicilina + klavulanske kiseline u odnosu na sve ostale kategorije dobi liječnika.

U podjeli prema radnom iskustvu liječnika postoje razlike između skupine više od 20 godina vs. skupina 10 do 15 godina staža i pronađene su razlike u propisivanju pojedinačnog antibiotika. Penicilinski pripravci su najmanje propisivani u skupini liječnika s više od 20 godina radnog staža, a u skupini s 15 do 20 godina najviše. Zanimljivo je da nije pronađena razlika u propisivanju penicilina između najiskusnijih i onih s najmanjim iskustvom. Značajno je najmanje azitromicin propisivan u skupini 15-20 god. u odnosu prema liječnicima s najviše staža liječnika sa 5 do 10 godina staža. Propisivanju amoksicilina + klavulanske kiseline su najskloniji liječnici sa najmanje staža koji su ga prepisali u gotovo pola slučajeva gnojne angine, dok su liječnici s više od 20 godina staža amoksicilin s klavulanskom kiselinom propisivali najmanje od svih. Amoksicilin se najviše propisivao u skupinama liječnika 10-15 godina staža i kod liječnika sa 20 godina staža i više. To je bilo statistički značajno u odnosu na ostale skupine. Najmanje se propisivao među liječnicima sa 5 do 10 godina staža (12,5%).

Liječnice su statistički značajno više propisivale amoksicilin, a liječnici azitromicin i penicilin. Nedostatak istraživanja koji nam onemogućava ekstrapoliranje ovog podatka na više liječnika je razlika u uzorku po spolu (11 liječnika i 42 liječnice).

Pacijenticama je značajno manje propisivana kombinacija amoksicilina + klavulanske kiselina i amoksicilin nego pacijentima. Iako neka istraživanja pokazuju značajne razlike između propisanih antibiotika ovisno o dobi pacijenta i specijalizaciji (49,58), u našoj studiji nisu zabilježene. Također nisu pronađene ni statistički značajne razlike ovisno o radnom mjestu liječnika.

Iako u ovom istraživanju nismo pronašli razliku u propisivanju penicilina V kao lijeka prvog izbora u liječenju gnojne angine između liječnika opće medicine i specijalista opće/obiteljske medicine trebalo bi niz čimbenika uzeti u obzir u ocjeni takvog rezultata. Specijalizacija obiteljske medicine na koju bi liječnik krenuo kao na bilo koju drugu kliničku specijalizaciju (što prije po završetku dodiplomskog obrazovanja) preduvjet je za kvalitetan rad u PZZ (51). Novi Pravilnik o specijalističkom usavršavanju i novi način financiranja specijalizacije omogućava mladim liječnicima koji nisu nositelji timova da započnu sa specijalizacijom obiteljske medicine. Na taj način će se poništiti negativan učinak dužeg, samostalnog rada u PZZ bez specijalističkog usavršavanja, gdje su liječnici bili prepušteni sami sebi u odluci glede trajnom medicinskom usavršavanju kroz što su naposljetku stekli osobne stavove o pristupu radu u PZZ sve do 2010. Unatoč tome novom pravilniku još će zbog duge pauze u raspisivanju natječaja za specijalizacije obiteljske medicine, do smjene

generacija, kao nositelji timova raditi liječnici bez specijalizacije obiteljske medicine (51,52). Dogovorom Katedri obiteljskih medicina Medicinskih fakulteta, Hrvatske liječničke komore i stručnih i nastavnih društava koja okupljaju obiteljske liječnike trajnu medicinsku edukaciju bi se moglo učiniti znatno svrsishodnijom za obiteljske liječnike (51,52).

Kada se promatra radno mjesto liječnika, mogli bismo zaključiti da bi zbog dostupnosti i blizine dijagnostičkih pretraga u gradu i mogućnosti organizacije edukacijskih programa i predavanja u većim sredinama, liječnici koji rade u gradu trebali imati bolje rezultate od kolega na otocima i selima ali razlika ne postoji.

Na stil rada obiteljskog liječnika pa tako i na pristup liječenju ARI utječe niz okolnosti (51). Na jednom kraku vage optimalnog liječenja je liječnik sa svojim karakteristikama (spol, dob, edukacija, specijalizacija da/ne, dužina radnog staža), a na drugom, a u stvari istom, je sustav zdravstvene zaštite u kojem radi i na kojeg u Republici Hrvatskoj nema prevelik utjecaj. Broj pacijenata u skrbi, dobna struktura pacijenata, prosječan broj posjeta dnevno, dostupnost dijagnostike (laboratorijska, mikrobiološka, radiološka) i opremljenost ordinacije razlikuju se od liječnika do liječnika i dobrim dijelom ovise o mjestu na kojem je ordinacija smještena (51). Racionalnim ulaganjem u primarnu zdravstvenu zaštitu u smislu edukacije liječnika (obavezna specijalizacija obiteljske medicine kao preduvjet za samostalni rad odnosno položaj nositelja tima) i trajnom medicinskom edukacijom usmjerenom obiteljskom liječniku i problemima s kojima se susreće u svakodnevnom radu postigao bi se prvi korak u poboljšanju trenutnog stanja (52). Smanjenjem broja posjeta dnevno koji je prosječno oko 70 pacijenata dobilo bi se vrijeme potrebno za pacijentu usmjeren pristup te edukaciju o prevenciji.

Neovisno o dobi, spolu, stažu, specijalizaciji i radnom mjestu, niti jedna skupina liječnika nije postigla zadovoljavajuće rezultate. Za neke možemo govoriti da su bolje pratili smjernice od drugih, ali nijedna skupina se nije posebno istaknula ako težimo europskom modelu odnosno tome da 80% liječnika propisuje lijek prema smjernicama (50).

Potrebne su korjenite i dugotrajne promjene u procesu edukacije od dodiplomske nastave preko specijalističkog usavršavanja do koncepta trajne medicinske edukacije da bi postigli prihvatljiv postotak od 80% pri kojem se smatra da se liječnici pridržavaju smjernica (48,50).

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na potrebu o provođenju dodatne edukacije o propisivanju antibiotika u liječenju gnojne uzrokovane BHS-A i osvješćivanje liječnika u

ambulantama obiteljske medicine o postojećim smjernicama, što bi zasigurno dovelo do boljitka (48). Namjera nam je po objavljivanu rezultata ovog rada provesti edukaciju i nastaviti periodički pratiti utjecaj edukacije na odabir antibiotika za liječenje gnojne angine. Dobar liječnik obiteljske medicine mora poznavati najnovije naputke u dijagnosticiranju i liječenju najčešćih bolesti i tome prilagođavati svoje terapijske odluke uvažavajući i okolnosti u kojima se radi. Dostupnosti mikrobiološke obrade (brzi test i kultivacija) nisu jednake liječnicima na otocima i u priobalju pa bi uvođenje brzog antigenskog testa kao dio obavezne opreme svake ambulante bio bi dobar korak jer je cijena testa zanemariva u odnosu na prednosti za stanovništvo i državu koje se ostvaruju njegovim korištenjem.

Ne manje važno je provesti i edukaciju pacijenata koji je ravnopravni partner liječniku u donošenju odluke o dijagnostičkim i terapijskim postupcima vezanim za svoje zdravlje. Taj dio treba provesti na razini države kroz sve javne institucije (vrtići, škola, mediji, itd.) a u zajedništvu sa liječnicima PZZ.

Nedostaci našeg istraživanja je nemogućost dobivanja svih potrebnih podataka kao i ograničeni broj liječnika koji su sudjelovali u istraživanju, pa se dobivene podatke ne može ekstrapolirati na sve liječnike opće/obiteljske medicine.

Istraživanje je provedeno kao presječno i retrospektivno što nam je onemogućilo korištenje podataka o anamnezi, statusu i preporuci pacijentu jer unos tih podataka nije bio strukturiran na način da nam bude koristan (npr. bodovi po Centorovim kriterijima). To nam je onemogućilo da ispitamo drugi europski indikator kvalitete propisivanja antibiotika, tj. da li je antibiotik propisan pri ispravnoj indikaciji (50). Laboratorijski nalazi nisu obuhvaćeni a rezultati mikrobiološkog testiranja koje je provedeno nisu bili dostupni.

U Hrvatskoj je zaposleno 2344 liječnika opće/obiteljske medicine (podatak Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, dostupno na www.hzzo.hr) od čega je oko 70% koncesionara a oko 30% je zaposlenu u Domovima zdravlja. U odnosu na ukupni broj liječnika naš uzorak je prigodan jer je riječ o zaposlenicima DZ SDŽ. Nadalje u Hrvatskoj postoji 8 licenciranih programa za vođenje ordinacije (podatak Centralnog informacijskog zdravstvenog sustava, dostupno na www.cezih.hr) od kojih je ekstrapoliranje podataka bilo moguće samo kod onih koji koriste VegaSoft programsko rješenje (na razini Hrvatske 20-25%).

6. ZAKLJUČCI

1. Liječnici u ordinacijama obiteljske medicine se ne pridržavaju ISKRA smjernica u liječenju gnojne angine
2. Vrsta propisanog antibiotika u liječenju gnojne angine ovisi o spolu, dobi i radnom iskustvu liječnika, te spolu pacijenta.
3. Vrsta propisanog antibiotika u liječenju gnojne angine ne ovisi o spacijalizaciji i mjestu rada liječnika, kao ni o dobi pacijenta

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj ovog istraživanja bio je istražiti koji se antibiotici propisuju u ambulantama obiteljske medicine u liječenju gnojne angine, i istražiti ovise li propisani antibiotici o obilježjima liječnika i pacijenata.

ISPITANICI I METODE: U ovo istraživanje uključena su 53 liječnika obiteljske medicine pri DZ SDŽ. Podatke smo prikupili prilagodbom programskog rješenja za vođenje ordinacije Softmed 2. U istraživanje su uključeni svi pacijenti u skrbi ispitanika kojima su u periodu od 01. siječnja 2015. god. do 31. prosinca 2016. godine u medicinski karton upisane dijagnoze J03, J03.0, J03.8 i J03.9 te su zbog iste liječeni antibiotskom terapijom. Promatrane sociodemografske karakteristike liječnika su bile: dob, spol, radni staž, specijalizacija i radno mjesto, a kod pacijenata dob i spol.

REZULTATI: Najkorišteniji antibiotik bio je amoksicilin s klavulanskom kiselinom, koji je korišten u 34,4% slučajeva. Amoksicilin je propisan u 20%,a azitromicin u 17,8% slučajeva. Penicilini koji su preporučena prva linija terapije gnojne angine korišteni su u samo 14,5% slučajeva. Prema našim rezultatima nema statistički značajne razlike u vrsti propisivanog antibiotika ovisno o specijalizaciji liječnika. Veći postotak propisavanja penicilina zabilježen je u muških liječnika.

ZAKLJUČCI: Liječnici obiteljske medicine ne pridržavaju se zadanih smjernica u liječenju gnojne angine bez obzira na dob, spol, radno iskustvo, specijalizaciju, i radno mjesto.

8. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Treatment of bacterial tonsillitis by family physicians of Community Health Center in County of Split and Dalmatia

OBJECTIVES: Objective of this research was to investigate which antibiotics are being prescribed in treatment of bacterial tonsillitis by family physicians. We also wanted to determine if prescription of certain antibiotics depends on factors related to doctors and patients.

PATIENTS AND METHODS: In our research we included 53 family physicians of Community Health Center in County of Split and Dalmatia. Data was collected by adjusting office program Softmed 2. We included all patients in physicians care that had been diagnosed with J03, J03.0, J03.8 i J03.9 from January 1. 2015. to December 31. 2016., and had been treated with antibiotics. Observed socio-demografic traits were age, sex, work experience, specialty and location of practice of physicians, and sex and age of patients.

RESULTS: Most commonly used antibiotic was amoxicillin with clavulonic acid that was prescribed in 34.4% of cases. Amoxicillin was prescribed in 20% of cases, and azitromicin was used in 17.8% of cases. Penicillins, that are recommended first line of therapy, were used only in 14.5% of cases. No statistically significant differences in prescription of antibiotics were found depending on specialty of physician. Higher rate of penicillin prescription was found in male physicians.

CONCLUSIONS: Family physicians do not adhere to recommended guidelines in treatement of bacterial tonsillitis, no matter their age, sex, work experience, specialty or location of practice.

9. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Black DA, Pole JD. Priorities in biomedical research. Indices of burden. Br J Prev Soc Med. 1975;29:222-7.
2. West JV. Acute upper airway infections: childhood respiratory infections. Br Med Bull. 2002;61:215-30.
3. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non–influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. Arch Intern Med. 2003;163:487-94.
4. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, i sur. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388:1545-602.
5. Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J, i sur. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. BMJ. 2009;338:b2242.
6. Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, Butler CC, Godycki-Cwirko M, i sur. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis. 2013;13:123-9.
7. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 ;6:CD000245.
8. Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. Clin Infect Dis. 2001;33:757-62.
9. Kuzman I, Morović M, Božinović D. Infekcije gornjih dišnih putova. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S. Infektologija. Zagreb: Profil International; 2006. str. 140-59.
10. Mardešić D. Bolesti dišnih organa. U: Mardešić D, i sur. Pedijatrija. 7. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2003. str. 763-815.
11. Baudoin T, Bedeković V. Upale ždrijela. U: Bumber Ž, Katić V, Nikšić-Ivančić M, Pegan B, Petric V, Šprem N, i sur. Otorinolaringologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004. str. 175-85.
12. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, i sur. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis. 2012;54:e72-112.

13. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 665
14. Bezjak B. Angine. U: Mihaljević F, Fališevac J, Bezjak B, Mravunac B. Infektologija. 4. izd. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1980. str. 57-62.
15. Santos O, Weckx LL, Pignatari AC, Pignatari SS. Detection of Group A beta-hemolytic Streptococcus employing three different detection methods: culture, rapid antigen detecting test, and molecular assay. Braz J Infect Dis. 2003;7:297-300.
16. Pichichero ME. Controversies in the treatment of streptococcal pharyngitis. Am Fam Phys. 1990;42:1567-76.
17. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. Pediatrics. 1996;97:949-54.
18. Stevanović R, Capak K, Benjak T, urednici. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2016.
19. Ivaska L, Niemelä J, Lempainen J, Österback R, Waris M, Vuorinen T, i sur. Aetiology of febrile pharyngitis in children: Potential of myxovirus resistance protein A (MxA) as a biomarker of viral infection. J Infect. 2017;74:385-92.
20. Tambić Andrašević A, Baudoin T, Vukelić D, Mimica Matanović S, Bejuk D, Puževski D, i sur. Hrvatske smjernice dijagnostike i liječenja grlobolje. Liječ Vjesn. 2009;131:181-91.
21. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;7:CD010502.
22. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney Jr JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis. 2002;35:113-25.
23. Kuzman M, ur. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, Deseta revizija, svezak 1, 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
24. Pinaud V, Ballereau F, Corvec S, Ferron C, Bordure P, Caillon J, i sur. Prior use of anti-inflammatory and antibiotic drugs in patients hospitalized for peritonsillar abscess. Med Mal Infect. 2009;39:886-90.
25. Delić D, Reumatska vrućica. U: Vrhovac B, i sur. Interna medicina. 4 izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 523-5.

26. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S, American Heart Association. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Pediatrics. 1995;96:758-64.
27. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2005;5:11.
28. Sabljar-Matovinović M, Galešić K. Primarne bolesti glomerula. U: Vrhovac B, i sur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1102-13.
29. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making. 1981;1:239-46.
30. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. CMAJ. 1998;158:75-83.
31. Zoorob R, Sidani MA, Fremont RD, Kihlberg C. Antibiotic use in acute upper respiratory tract infections. Am Fam Phys. 2012;86:817-22.
32. Pristaš I, Abram M, Bubonja Šonje M, Tićac B, Vučković D, Tambić Andrašević A. Bakteriološka dijagnostika infekcija dišnog sustava: smjernice za mikrobiološku dijagnostiku Hrvatskog društva za kliničku mikrbiologiju Hrvatskog liječničkog zbora. Zagreb: Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju; 2015.
33. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. A National Clinical Guideline 34. 1999.
34. Mardešić D. Simptomatsko liječenje djece. U: Mardešić D, i sur. Pedijatrija. 7. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2003. str. 1081-94.
35. Furst DE, Ulrich RW, Varkey-Altamirano C. Nesteroidni protuupalni lijekovi, antireumatici koji modificiraju bolest, neopioidni analgetici i lijekovi za liječenje uloga. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. ur. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 621-42.
36. Wilke MS, Lovering AL, Strynadka NC. β-Lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. Curr Opin Microbiol. 2005;8:525-33.
37. Bradarić N. Betalaktamski antibiotici. U: Rumboldt Z. Odabrana poglavlja iz terapije. 4. izd. Split: KBC Split, Jedinica za znanstveni rad; 1992. str. 48-56.
38. Su T, Broekhuizen BD, Verheij TJ, Rockmann H. The impact of penicillin allergy labels on antibiotic and health care use in primary care: a retrospective cohort study. Clin Transl Allergy. 2017;7:18.
39. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Clin Rev Allergy Immunol. 2003;24:201-19.

40. Salden OA, Rockmann H, Verheij TJ, Broekhuizen BD. Diagnosis of allergy against beta-lactams in primary care: prevalence and diagnostic criteria. Fam Pract. 2015;32:257-62.
41. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The Prevalence of Suspected and Challenge-Verified Penicillin Allergy in a University Hospital Population. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;98:357-62.
42. Tambić Andrašević A, Tambić T, Katalinić-Janković V, Payerl Pal M, Bukovski S, Butić I, i sur. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2015.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. 2016.
43. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, i sur. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012; 55:1279-82.
44. Bradarić N. Antibiotici: opće napomene. U: Rumboldt Z. Odabrana poglavlja iz terapije. 4. izd. Split: KBC Split, Jedinica za znanstveni rad; 1992. str. 45-7.
45. Kalenić S, Plečko V. Antimikrobni lijekovi. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E, i sur. Medicinska bakteriologija i mikologija. 2. izd. Zagreb: Merkur A.B.D; 2005. str. 77-102.
46. Soldo D, Katić M. Hrvatsko društvo obiteljskih doktora. Racionalno propisivanje antibiotika u obiteljskoj medicini – prevencija rezistencije. Zagreb. 2012. Dostupno na: http://www.hdod.net/rad_drustva/Rac_propis_antib_u_OM.pdf
47. Adriaenssens N, Bartholomeeusen S, Ryckebosch P, Coenen S. Quality of antibiotic prescription during office hours and out-of-hours in Flemish primary care, using European quality indicators. Eur J Gen Pract. 2014;20:114-20.
48. Tyrstrup M, Beckman A, Mölstad S, Engström S, Lannering C, Melander E, i sur. Reduction in antibiotic prescribing for respiratory tract infections in Swedish primary care-a retrospective study of electronic patient records. BMC Infect Dis. 2016;16:709.
49. Tell D, Engström S, Mölstad S. Adherence to guidelines on antibiotic treatment for respiratory tract infections in various categories of physicians: a retrospective cross-sectional study of data from electronic patient records. BMJ Open. 2015;5:e008096.
50. Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crine S, Verheij TJ, Little P, Goossens H; The ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC):

disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. BMJ Qual Saf. 2011;20:764-772.

51. Petric D. Zakonski okviri i organizacijske poteškoće obiteljske medicine. U: Rumboldt M, Petric D, ur. Obiteljska medicina. 2. izd. Split: Redak; 2015. str. 31-40.
52. Petric D. Opća/obiteljska medicina – stručna i akademska disciplina. U: Rumboldt M, Petric D, ur. Obiteljska medicina. 2. izd. Split: Redak; 2015. str. 17-24.
53. Akkerman AE, Kuyvenhoven MM, van der Wouden JC, Verheij TJ. Determinants of antibiotic overprescribing in respiratory tract infections in general practice. J Antimicrob Chemother. 2005;56:930-6.
54. Dekker AR, Verheij TJ, van der Velden AW. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: most prominent in adult patients. Fam Pract. 2015;32:401-7.
55. Bozić B, Bajcetic M. Use of antibiotics in paediatric primary care settings in Serbia. Arch Dis Child. 2015;100:966-9.
56. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. Lancet. 1993;342:1317-22.
57. Lugtenberg M, Zegers-van Schaick JM, Westert GP, Burgers JS. Why don't physicians adhere to guideline recommendations in practice? An analysis of barriers among Dutch general practitioners. Implement Sci. 2009;4:54.
58. Lopez-Vazquez P, Vazquez-Lago JM, Figueiras A. Misprescription of antibiotics in primary care: a critical systematic review of its determinants. J Eval Clin Pract. 2012;18:473-84.

10.ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Toni Čeprnja

Datum i mjesto rođenja: 05.02.1993., Split

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa: Vukovarska 95, Split

E-mail: toni.cheprnja93@gmail.com

ŠKOLOVANJE:

1999.-2007. Osnovna škola Petar Kanavelić Korčula

2007.-2011. III. Gimanzija Split

2011.-2017. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

DOSADAŠNJE AKTIVNOSTI:

Potpredsjednik Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Split