

DESETOGODIŠNJI TRENDOWI POTROŠNJE ANTIBIOTIKA U REPUBLICI HRVATSKOJ: STUDIJA UTEMELJENA NA RUTINSKI PRIKUPLJENIM PODATCIMA

DANIJELA DAUS-ŠEBEĐAK i MLADENKA VRCIĆ KEGLEVIĆ¹

*Specijalistička ordinacija obiteljske medicine „Dr. Danijela Daus-Šebeđak“, Podvinje, Slavonski Brod i
¹Zaklada za razvoj obiteljske medicine, Zagreb, Hrvatska*

Istraživanja potrošnje antibiotika od osobitog su interesa zbog dokazane povezanosti rezistencije bakterija s njihovom potrošnjom. Cilj ovog rada je istražiti je li došlo do promjene trendova potrošnje antibiotika u RH u odnosu na one prikazane u *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC) studiji. Pratila se farmakološka potrošnja antibiotika (J01A-J01X) na temelju podataka iz godišnjih Izvješća o potrošnji lijekova, Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode tijekom dva razdoblja, razdoblja trajanja ESAC studije (2005.-2009.) i razdoblja nakon završetka studije (2010.-2014.). U odnosu na ESAC studiju u kojoj je zabilježen stalni rast potrošnje antibiotika, nakon završetka studije potrošnja se stabilizirala na oko 23 definirane dnevne doze na 1000 stanovnika na dan. Iako se potrošnja stabilizirala, RH još uvijek spada u skupinu zemalja s većom potrošnjom antibiotika od sjevernoeuropskih zemalja, osobito s nepovoljnom strukturom potrošnje. Dok je u našoj studiji udio uskog spektra penicilina iznosio manje od 10 %, u nordijskim zemljama njegov udio je prelazio 50 % ukupne penicilinske potrošnje. Kod nas je zabilježena osobito velika potrošnja amoksicilina s klavulonskom kiselinom i azitromicina, pojava koja nije prisutna u zapadnoeuropskim zemljama. Iako se već primjenjuju mjere smanjenja potrošnje antibiotika u RH, dobiveni rezultati ukazuju na potrebu još sustavnijeg pristupa problemu njihove prekomjerne potrošnje.

Ključne riječi: trendovi potrošnje antibiotika, Hrvatska, studija ESAC, co-amoxiclav, azitromicin

Adresa za dopisivanje: Danijela Daus-Šebeđak, dr. med.
Specijalistička ordinacija obiteljske medicine
„Dr. Danijela Daus-Šebeđak“
35 107 Podvinje, Slavonski Brod, Hrvatska;
E-pošta: sebedakdani@gmail.com

UVOD

Rezistencija bakterija na antibiotike je važan javno zdravstveni problem svugdje u svijetu pa i u Republici Hrvatskoj (RH), a nedvojbeno je povezana s prekomjernom uporabom antibiotika (1-3). Stoga su istraživanja o potrošnji antibiotika ne samo od znanstvenog, nego i od praktičnog interesa, tim više što se najveći dio antibiotika propisuje za liječenje akutnih respiratornih infekcija koje su uglavnom virusne i samolimitirajuće bolesti (4,5). Istraživanja o potrošnji antibiotika su posebno važna za obiteljsku medicinu, jer se više od 90 % antibiotika propiše bolesnicima liječenima izvan bolnica, a većinu propiše liječnici obiteljske medicine za akutne respiratorne i urinarne infekcije (6-9). Iako je udio izvanbolničke potrošnje antimikrobnih lijekova izrazito velik, ne smije se zanemariti bolnička potrošnja, ponajprije zbog rezistencije bakterija na antibiotike i razvoja bolničkih infekcija (10).

Upravo zbog veličine problema Europska je komisija 1998. godine osnovala agenciju za praćenje rezistencije antibiotika - *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) pri Nizozemskom institutu za javno zdravstvo i okoliš. Godine 2001. Komisija je odobrila Sveučilištu u Antverpenu istraživački projekt sa ciljem praćenja potrošnje antibiotika u 35 zemalja članicama EU, pridruženim i zemljama kandidatima za ulazak u EU - *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC). Agencija EARSS i projekt ESAC su 2010 i 2011. godine prerasli u službene agencije EU za prikupljanje podataka o rezistenciji bakterija na antibiotike (EARS-Net) i podataka o potrošnji antibiotika (ESAC-Net) pri Europskom centru za prevenciju i kontrolu bolesti (*European Centre for Disease Prevention and Control* - ECDC) sa sjedištem u Štokholmu. Stoga su podatci za sve zemlje članice dostupni na web-stanicama ECDC-a, podatci koji se odnose na rezistenciju bakterija dostupni su na EARS-

Net-u, a podatci o potrošnji antibiotika na ESAC-Net-u (11,12).

Neovisno o europskim inicijativama, rezistencija bakterija na antibiotike se prati i u RH od 1996. godine kada je pri Kolegiju za javno zdravstvo Akademije medicinskih znanosti osnovan Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike. Osnivanjem Referentnog centra za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravlja 2003. godine pri Klinici za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević" stvoreni su daljnji preduvjeti za unaprjeđenje kvalitete prikupljenih podataka. Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA), osnovana 2006. godine pri Ministarstvu zdravlja, koordinira sve nacionalne aktivnosti usmjerene na kontrolu rezistencije (13,14). Razmatranja potrošnje antibiotika su sastavni dio tih aktivnosti. Velik je broj publiciranih radova na temu potrošnje antibiotika u RH, a odnose se na pojedine bolesti (15), populacijske skupine (16), različite dijelove zdravstvenog sustava (17-19), regije (20,21) ili pojedino razdoblje (22,23).

Osim toga, RH je bila uključena i u spomenutu studiju ESAC o potrošnji antibiotika, pa se podatci o trendovima potrošnje mogu naći u radovima proizašlima iz tog projekta, ali za razdoblje od 2000. do 2009. godine (24-29). Prema tim podacima RH spada među zemlje s visokom ukupnom potrošnjom i porastom trenda potrošnje, te nepovoljnom strukturom potrošnje antibiotika, osobito penicilinske i kinolonske skupine (25,28).

Iako su cjeloviti podatci o potrošnji lijekova, pa i antibiotika, u RH javno dostupni od 2004. godine na web-stranicama Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), sustavna je analiza tih podataka, osim nekoliko iznimaka, izostala (30,31). Stoga je osnovni cilj ovog rada bio istražiti je li došlo do promjene trendova ukupne potrošnje i potrošnje pojedinih skupina antibiotika u RH u odnosu na one prikazane u ESAC studiji. Istraživanjem je obuhvaćeno desetogodišnje razdoblje, petogodišnje razdoblje za vrijeme trajanja studije ESAC u RH (2005.-2009.) i petogodišnje razdoblje nakon završetka studije (2010.-2014.). Osim toga, željelo se istražiti postoje li razlike u ukupnoj potrošnji i potrošnji pojedinih skupina antibiotika u odnosu na druge zemlje EU, usporedbom dobivenih podataka s onima iz literature.

METODA RADA

Istraživanje je utemeljeno na rutinski prikupljenim podacima iz godišnjih izvješća o potrošnji lijekova koje izdaje HALMED za razdoblje od 2005. do 2014.

godine (32). Oni obuhvaćaju podatke o broju izdanih originalnih pakiranja lijeka u svim ljekarnama, uključujući bolničke ljekarne i specijalizirane prodavaonice lijekova na malo u RH. U izvješćima su lijekovi prikazani sukladno Anatomsko-terapijsko-kemijskom (ATK) sustavu klasifikacije lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) i internacionalnim nezaštićenim nazivom za pojedini lijek (INN). Farmakološka potrošnja je iskazana brojem definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (DDD/TID), a financijska potrošnja je iskazana u kunama prema veleprodajnim cijenama za svaki gotovi lijek.

Sukladno ATK klasifikaciji, antibiotici su prikazani u skupini pripravaka za liječenje sustavnih infekcija (J), podskupini antibakterijskih pripravaka (J01). Unutar skupine (J01), antibiotici su svrstani u podskupine tetraciklina (J01A), aminofenikola (J01B), beta laktamskih, penicilina (J01C), drugih beta laktamskih antibiotika, cefalosporina (J01D), skupinu sulfonamida i trimetoprima (J01E), makrolida i linkozamida (J01F), aminoglikozida (J01G), kinolona (J01M) i skupinu drugih antibakterijskih lijekova (J01X). Pojedini lijekovi su unutar podskupina prikazani njihovim internacionalnim nezaštićenim nazivom (INN).

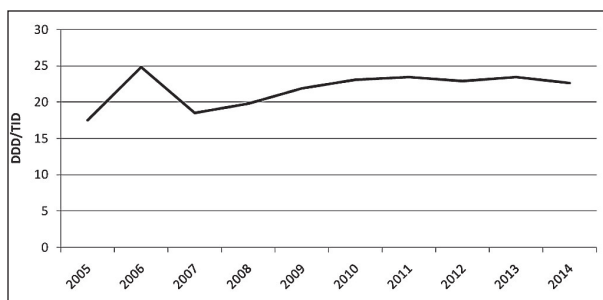
Podatci za ovo istraživanje prikupljeni su na način kako su prikazani u izvješćima. Najprije su prikupljeni podatci o ukupnoj farmakološkoj potrošnji (u DDD/TID) svih lijekova u RH, zatim podatci za skupine antibakterijskih pripravaka (J01), te podatci o potrošnji u pojedinim podskupinama (od J01A do J01X), a za najkorištenije i potrošnja pojedinih antibiotika unutar podskupine. Izračunati su omjeri potrošnje (u postocima) pojedine podskupine u ukupnoj potrošnji antibiotika, te najčešće korištenih pojedinačnih antibiotika unutar podskupine. Također su izračunati i trendovi porasta ili pada potrošnje izraženi kao postotci u odnosu na početnu vrijednost u 2005. godini od kada pratimo potrošnju.

Iako su bili dostupni, za ovo istraživanje nisu prikupljeni podatci za 2004. godinu jer se oni razlikuju od svih ostalih. Naime, dok su u svim drugim izvješćima prikupljeni maloprodajni podatci iz svih ljekarni i prodavaonica za promet lijekova, za 2004. godinu su prikupljeni podatci koje su dostavile veleprodajne. Prikupljeni su samo podatci o farmakološkoj potrošnji, a nisu prikupljeni podatci i o financijskoj potrošnji. Naime, cijene antibiotika znatno su se mijenjale tijekom istraživanog razdoblja, pa prikaz financijske potrošnje ne bi predstavljao realan prikaz potrošnje. Također nisu prikupljeni podatci o potrošnji sulfonamida i trimetoprima (J01E) jer je, u izvješćima, prikazana samo njihova financijska, a nije farmakološka potrošnja.

Prikupljeni podatci su obrađeni u programu *Microsoft Office (Excel)*, prikazani su apsolutnim brojevima i postotnim udjelima, a desetogodišnji trendovi potrošnje prikazani su linijskim grafikonima.

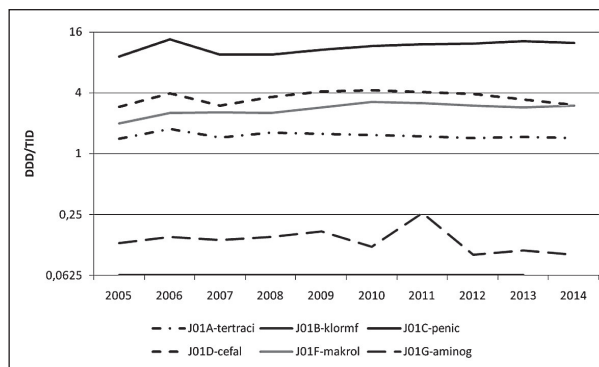
REZULTATI

U promatranom razdoblju ukupna potrošnja lijekova u RH porasla je s 522,2 DDD/TID u 2005. na 955 DDD/TID u 2014. godini (porast za 77 %). U istom razdoblju potrošnja antibakterijskih pripravaka je također rasla, od 17,5 u 2005. na 22,7 DDD/TID u 2014. godini (porast za 34,2 %), uz relativno stabilan trend od 2010. do 2014. godine. Međutim, udio potrošnje antibiotika u cjelokupnoj farmakološkoj potrošnji se smanjio s 3,4 % u 2005. na 2,5 % u 2014. godini (sl. 1).



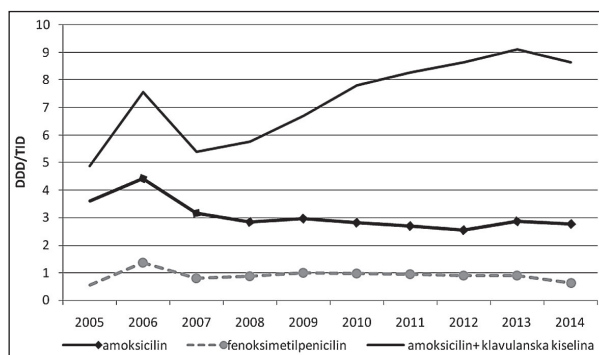
Sl. 1. Farmakološka (DDD/TID) potrošnja antibakterijskih pripravaka (J01) u RH, 2005.-2014.

Najčešće korištena skupina antibiotika bili su penicilini, s blagim porastom učešća u ukupnoj potrošnji antibiotika (52,4 % u 2005., 55,1 % u 2014. godini). Potrošnja je porasla s 9,2 DDD/TID u 2005. na 13,0 u 2014. godini. Sljedeća po redu učestalosti bila je skupina cefalosporina s porastom učešća od 16,6 % na 18,9 % do 2009. godine, a zatim padom na 13,4 % u 2014. godini. Potrošnja je porasla od 2,9 DDD/TID u 2005. na 4,2 u 2010. godini, a zatim je nastupio pad na 3,0 DDD/TID u 2014. godini. U ukupnoj potrošnji slijede skupine makrolida (učešće 10-13 %, porast potrošnje od 2,0 do 3,2 DDD/TID), te tetraciklina i kinolona koji dijele četvrto i peto mjesto, svaki od njih s udjelom od oko 7 %. Potrošnja kinolona se povećavala u rasponu od 1,3 do 1,7 DDD/TID, a potrošnja tetraciklina se smanjila s 1,9 na 1,4 DDD/TID u promatranom razdoblju. Ostale skupine činile su manje od 5 % ukupne potrošnje antibiotika (sl. 2).



Sl. 2. Farmakološka potrošnja (DDD/TID) pojedinih skupina antibakterijskih pripravaka u RH, 2005.-2014.

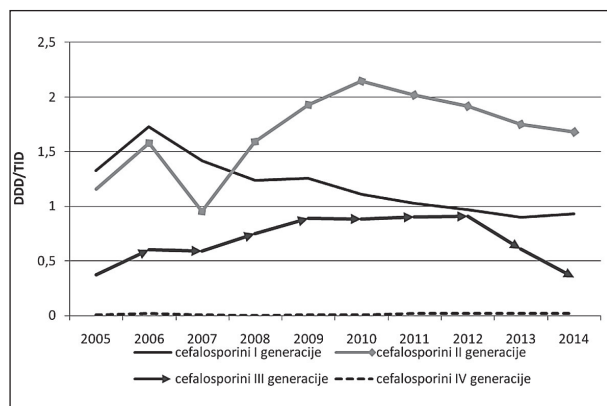
U skupini penicilina, najveći udio u potrošnji (53,1 % u 2005., a 69,3 % u 2014. godini) imao je amoksicilin s inhibitorom enzima betalaktamaze, najčešće klavulonskom kiselinom. Njegova potrošnja je porasla gotovo dvostruko, sa 4,9 DDD/TID u 2005. na 8,8 DDD/TID u 2014. godini. Amoksicilin je bio na drugom mjestu, ali se udio smanjivao (34,4 % u 2005. na 22,2 % u 2014. godini). Njegova farmakološka potrošnja se smanjivala sa 4,4 u 2006. na 2,8 DDD/TID u 2014. godini. Treći po učestalosti je bio fenoksimetilpenicilin, s porastom udjela (6,1 % u 2005. na 10,3 % u 2006. godini), nakon čega je nastupio stalni trend pada (udio od 5,2 % u 2014. godini). I farmakološka potrošnja se dvostuko smanjila (1,4 u 2006., a 0,7 DDD/TID u 2014. godini). Ostali beta laktamski antibiotici iz skupine penicilina (J01C) su se znatno rjeđe koristili, a njihov ukupan udio je uvijek bio manji od 3 % (sl. 3).



Sl. 3. Farmakološka potrošnja (DDD/1000/dan) antibiotika iz skupine beta laktamskih penicilina (J01C) u RH, 2005.-2014.

U prve tri godine praćenja češće su se koristili cefalosporini prve generacije, međutim nakon toga njihov udio je počeo opadati sa 47,2 % u 2007. na 30,6 % u 2014. godini. Njih su zamijenili cefalosporini druge generacije, s porastom udjela od 31,9 % u 2007. na 55,3 % u 2014. godini. Udio potrošnje treće generacije cefalosporina je također rastao od 2005. do 2012. godine (od 12,7 % do 23,3 %), nakon čega je počeo padati do 11,5 % u 2014. godini. Potrošnja cefalosporina četvrte generacije bila je gotovo zanemariva (sl. 4).

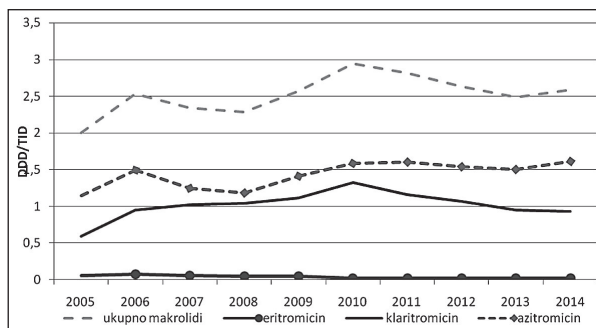
Oko 95 % potrošnje cefalosporina prve generacije je otpadalo na cefaleksin, s potrošenih 1,2 DDD/TID u 2005. i 0,9 u 2014. godini. Među cefalosporinima druge generacije, preko 95 % potrošnje je otpadalo na cefuroksim, s potrošenih 1,2 DDD/TID u 2005. i 1,7 u 2014. godini. Najčešće korišten cefalosporin treće generacije bio je cefiksime, s porastom udjela sa 16,2% u 2005. na 51,4% u 2014. godini i potrošenih 0,1 do 0,2 DDD/TID u promatranom razdoblju. Ceftriakson je bio drugi po učestalosti, s oko 0,1 DDD/TID. Od svih cefalosporina, cefuroksim je obuhvaćao preko 50 % potrošnje, a na drugom mjestu je bio cefaleksin, s oko 40 %. Dok je potrošnja cefuroksima rasla u promatranom razdoblju, potrošnja cefaleksina je opadala.



Sl. 4. Farmakološka potrošnja (DDD/1000/dan) antibiotika iz skupine drugih beta laktamskih - cefalosporina (J01D) u RH, 2005.-2014.

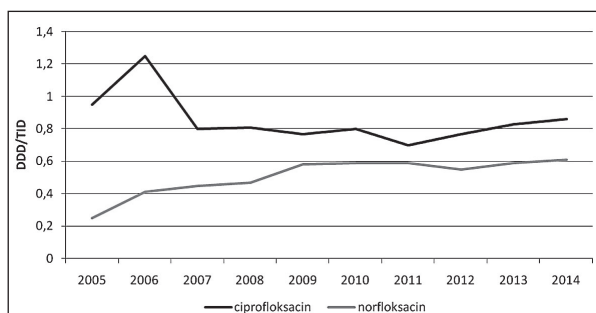
Najveći udio u potrošnji skupine makrolida i linkozamida otpada na makrolide, s trendom smanjenja udjela (100 % u 2005. na 86,9 % u 2014. godini), ali s porastom farmakološke potrošnje s 2,0 u 2005. na 2,6 DDD/TID u 2014. godini. Među makrolidima najčešće se koristio azitromicin (udio se kretao oko 60 %), s porastom farmakološke potrošnje s 1,2 u 2005. na 1,6 DDD/TID u 2014. godini. Drugi po učestalosti potrošnje bio je klaritromicin, najprije s porastom potrošnje (0,6 u 2005., 1,3 DDD/TID u 2010. godini), te padom na 0,9 DDD/TID u 2014. godini. Udio potrošnje eritromicina bio je zanemariv, ispod 0,2 DDD/TID godišnje. Na klindamicin je otpadala gotovo sveukupna potrošnja skupine linkozamida, s prosječnom godišnjom potrošnjom od oko 0,4 DDD/TID tijekom cijelog promatranog razdoblja (sl. 5).

Na norfloksacin i ciprofloksacin otpada više od 95 % udjela u potrošnji skupine kinolona, dok je potrošnja moksifloksacina, ofloksacina i levofloksacin bila zanemariva. Dok udio norfloksacina bilježi konstantan pad (74,8 % u 2005., a 50,9 % u 2014. godini), dotle udio ciprofloksacina najprije raste (19,7 % u 2005., a 42,5 % u 2011. godini), a u 2014. opada na 37 %.



Sl. 5. Farmakološka potrošnja (DDD/1000/dan) antibiotika iz skupine makrolida i linkozamida (J01F) u RH, 2005.-2014.

Potrošnja norfloksacina se, uz manje oscilacije, kretala oko 0,8 DDD/TID, a potrošnja ciprofloksacina se dvostruko povećala, s 0,3 DDD/TID u 2005. na 0,6 u 2014. godini. Potrošnja moksifloksacina je bila relativno stabilna i kretala se oko 0,1 DDD/TID (sl. 6).



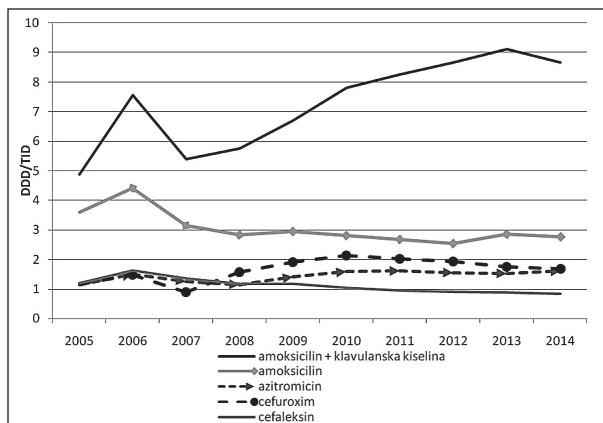
Sl. 6. Farmakološka potrošnja (DDD/1000/dan) antibiotika iz skupine kinolona (J01M) u RH, 2005.-2014.

U skupini tetraciklina gotovo sveukupna potrošnja otpadala je na doksiciklin, dok je potrošnja oksitetraclina i minociklina bila zanemariva. Potrošnja doksiciklina se od 2006. godine, s potrošenih 1,9 DDD/TID, počela smanjivati na 1,4 DDD/TID u 2014. godini.

Od aminoglikozida gotovo cjelokupna potrošnja je otpadala na gentamicin, sa stabilnom potrošnjom od oko 0,1 DDD/TID godišnje. Iz skupine ostalih lijekova za sustavne infekcije, najčešće su trošeni nitrofurantoin i metronidazol, a zanemarivo malo vankomicin. Trend potrošnje nitrofurantoina je u promatranom razdoblju porastao, od 0,4 u 2005. na 0,8 DDD/TID u 2014. godini. Trend potrošnje metronidazola je porastao od 2005. do 2008. godine (od 0,1 do 0,2 DDD/TID), a nakon te godine počeo opadati, na 0,1 DDD/TID u 2014. godini.

U promatranom razdoblju oko dvije trećine sveukupne potrošnje je otpadalo na pet antibiotika (sl. 7). Najčešće je korišten amoksicilin u kombinaciji s klavulonskom kiselinom, s porastom udjela u ukupnoj potrošnji svih antibiotika u RH, s 27,8 % u 2005. na

38,2 % u 2014. godini. Zatim je slijedio amoksisilin, ali sa smanjenjem udjela u ukupnoj potrošnji antibiotika (20,6 % u 2005. i 12,2 % u 2014. godini). Udio azitromicina, cefuroksima i cefaleksina se kretao od 6 % do 8 %, s tim da je udio azitromicina i cefuroksima rastao, dok se udio cefaleksina smanjivao.



Sl. 7. Farmakološka potrošnja (DDD/TID) pet najčešće korištenih antibiotika u RH, 2005.-2014.

RASPRAVA

Istraživanje je provedeno s ciljem praćenja trendova potrošnje antibiotika u RH u odnosu na petogodišnje razdoblje trajanja studije ESAC (2005.-2009.) i petogodišnje razdoblje nakon završetka studije (2010.-2014.). Osim toga željelo se istražiti postoje li razlike u trendovima potrošnje antibiotika u odnosu na druge zemlje EU usporedbom s istraživanjima u kojima se koristila baza podataka ESAC-Net.

Trendovi ukupne potrošnje antibiotika u odnosu na studiju ESAC i potrošnju u drugim zemljama EU

U usporedbi s rezultatima studije ESAC, zaustavljen je rast ukupne potrošnje antibiotika u RH. Dok je u prvih pet godina praćenja obuhvaćenih studijom potrošnja rasla, nakon završetka studije, točnije od 2011. godine, potrošnja se stabilizirala na oko 23 DDD/TID godišnje. Kao i u spomenutoj studiji, preko 50 % potrošnje otpadalo je na penicilinske pripravke, a od 2011. godine njihova se potrošnja stabilizirala na oko 2,5 DDD/TID godišnje (24,25). Amoksisilin s inhibitorom enzima betalaktamaze obuhvaćao je oko dvije trećine potrošnje penicilinske skupine, ali za razliku od ESAC studije, s nešto manjim povećanjem udjela od 2011. godine. Udio amoksicilina u ukupnoj potrošnji penicilinske skupine počeo se smanjivati već tijekom studije ESAC, a nakon 2010. godine se smanjenje usporilo. Udio potrošnje penicilina s užim spektrom

djelovanja, fenoksimetilpenicilina, bio je uvijek manji od 10 %, a uz oscilacije isti tijekom i nakon završetka studije (25). Kao i u studiji ESAC, drugi po redu učestalosti bili su cefalosporini, s porastom potrošnje do 2011. godine, a nakon toga blagim padom, osobito potrošnje cefaleksina (26). Makrolidi su bili na trećem mjestu potrošnje, a azitromicin je činio oko dvije trećine potrošnje s trendom rasta tijekom cijelog promatranog razdoblja, za vrijeme i poslije studije ESAC (27). Zatim su slijedile skupine kinolona, a norfloksacin i ciprofloksacin bili su najčešće korišteni, te skupina tetraciklina, s dokiciklinom kao jedinim predstavnicima te skupine (28,29). Pet najčešće korištenih antibiotika bili su amoksisilin s klavulonskom kiselinom, amoksisilin, cefuroksim, azitromicin i cefaleksin, a 30-40 % sveukupne potrošnje antibiotika otpadalo je na amoksisilin s klavulonskom kiselinom. Na sličnu strukturu potrošnje nalazimo i u istraživanjima Benčine, Payerl-Par i Vlahović-Palčevski i sur., s velikom potrošnjom penicilina širokog spektra (30,33,34). Međutim, u 2015. godini njihova potrošnja je opala, a porasla je potrošnja penicilina uskog spektra (35).

Usporedbom dobivenih rezultata s onima iz drugih zemalja (ESAC-Net baze podataka) moglo bi se reći da RH spada u skupinu zemalja s većom potrošnjom antibiotika od prosjeka EU. S ukupnom potrošnjom od 17,5 do 22,7 DDD/TID, RH je u razdoblju 2005.-2014. godine imala veću potrošnju od Nizozemske (10,50 do 10,58 DDD/TI), Estonije (11,70 do 11,67 DDD/TI), i Švedske (14,87 do 13,01 DDD/TI). U istom razdoblju ukupna potrošnja u RH bila je manja od potrošnje antibiotika u Grčkoj (31,73 do 34,04 DDD/TI), Francuskoj (28,89 do 29,01 DDD/TI) i Italiji (26,2 do 27,81 DDD/TI) (11,12). U odnosu na zemlje jugoistočne Europe koje nisu članice EU, potrošnja antibiotika u RH u 2011. godini bila je manja od one u Turskoj, Crnoj Gori, Kosovu i Srbiji, a jedino je bila veća od potrošnje u Bosni i Hercegovini (36). Uprkos velikim razlikama među zemljama, čini se da se unutar EU mogu izdvojiti dvije skupine zemalja, sjeverne s nižom i južne s višom potrošnjom antibiotika, u koje bi djelomično spadala i RH (36-38).

Što se tiče trendova ukupne potrošnje antibiotika u zemljama EU, i oni se značajno razlikuju. Prema rezultatima istraživanja Goulda i Lawesa temeljenom na bazi podataka ESAC-Net, u razdoblju 2000.-2014., potrošnja je najviše porasla u Velikoj Britaniji, Belgiji, Irskoj i Grčkoj, a smanjila se u Litvi, Slovačkoj, Sloveniji i Portugalu (38). Međutim, trendovi potrošnje nisu bili stabilni, nego su se mijenjali tijekom razdoblja praćenja. Npr. u Belgiji se potrošnja smanjivala do 2004. godine, pa kontinuirano rasla do 2011. godine, da bi od 2012. godine počela opadati. Za razliku, u Italiji je potrošnja kontinuirano rasla tijekom cijelog razdoblja (39). Stoga treba s oprezom tumačiti i naše dobivene rezultate.

Pitanje je hoće li se stabilan trend ukupne potrošnje antibiotika kod nas, zamijećen nakon 2010. godine, nastaviti u sljedećim godinama. Oprez je potreban i zbog činjenice što ne postoje istraživanja u kojima bi se objasnili razlozi ovakvog trenda. Stoga bi trebalo istražiti je li su se promijenili stavovi liječnika ili su na to utjecale navike i stavovi pacijenata ili nešto drugo.

Potrošnja pojedinih vrsta antibiotika

Međutim, ono po čemu se RH razlikuje od drugih zemalja je struktura potrošnje, odnosno potrošnja pojedinih antibiotika, osobito iz skupina penicilina. Dok je u našoj studiji udio uskog spektra penicilina, najčešće fenoksimetilpenicilina, bio manji od 10 %, on je bio najkorišteniji penicilin u većini zemalja EU (12). Tako npr. u Danskoj, Švedskoj i Norveškoj njegov udio prelazi 50 % ukupne penicilinske potrošnje. Za razliku od naših rezultata prema kojima više od 90 % potrošnje otpada na peniciline sa širokim spektrom djelovanja, njihov se udio u zemljama EU kreće samo oko 40 %. Osim toga, amoksicilin kao pojedinačni predstavnik skupine je najčešće korišten u većini zemalja EU u 2009. godini. Za razliku, u RH je najveća potrošnja otpadala na amoksicilin s klavulonskom kiselinom, dok je trend potrošnje amoksicilina bio u stalnom padu (21,30). U 2009. godini je veća potrošnja amoksicilina s klavulonskom kiselinom bila na Cipru (10,1 DDD/TID), Italiji (9,8 DDD/TID), Portugalu (9,00 DDD/TID), Malti (7,86 DDD/TID) i Španjolskoj (7,61 DID), dok je svim ostalim zemljama bila manja. Tako npr. u 2009. godini najmanja je potrošnja zabilježena u Norveškoj (0,002 DDD/TID), Danskoj (0,41 DID) i u Nizozemskoj (1,82 DID), dok je u nama najbližoj Sloveniji bila za trećinu manja nego kod nas (4,07 DID) (25). Slična je situacija i u usporedbi sa zemljama jugoistočne Europe. Jedino je u Turskoj, u 2011. godini, potrošnja amoksicilina s klavulonskom kiselinom bila veća (13,0 DDD/TID) nego u Hrvatskoj (8,24 DDD/TID), dok je u svim drugim zemljama bila značajno manja (36). Veliku farmakološku potrošnju amoksicilina s inhibitorom enzima u RH našao je i Vojvodić, u obiteljskoj medicini Osječko-baranjske županije (40).

Struktura potrošnje cefalosporina također nije u suglasju s njihovom potrošnjom u drugim zemljama EU. RH spada u rijetke zemlje sa silaznim trendom uporabe prve generacije cefalosporina na račun druge ili treće generacije, osobito Cefixima. Prema potrošnji, a osobito potrošnji treće i četvrte generacije, svrstana je među zemlje u četvrtoj kvartili raspodjele potrošnje cefalosporina prema indikatorima ESAC. U sjevernoeuropskim zemljama i UK je zabilježen obrnut trend povećanja uporabe prve generacije cefalosporina, a na račun druge generacije, koja pokazuje silazni trend (12,26).

Slična razlika zamijećena je i u korištenju makrolida. Dok je eritromicin bio najčešće korišten u Norveškoj i Velikoj Britaniji, a u većini ostalih zemalja najčešće je korišten klaritromicin, dotle je u malom broju zemalja, uključujući i RH, azitromicin bio najčešće korišten antibiotik iz skupine makrolida. S potrošnjom azitromicina od 1,49 DID u 2009. godini, RH je zauzimala drugo mjesto iza Slovačke (12,27). Česta upotreba azitromicina bila je prisutna te godine još u Italiji (1,39 DID), Grčkoj (1,31 DID), Portugalu (1,47 DID). Visoka potrošnja azitromicina zabilježena je i u Sloveniji, te u svim zemljama južne Europe (12,28).

Prednosti i nedostaci istraživanja

Prednost istraživanja je u prvom redu u činjenici što su podatci prikupljeni iz službenih, nacionalnih izvora (HALMED) koji su, zbog metode prikupljanja i prikazivanja, usporedivi s ostalim međunarodnim bazama podataka o upotrebi antibiotika. Razdoblje promatranja od deset godina je dovoljno dugo da bi se jasno i nedvosmisleno mogli izvesti zaključci o trendovima kretanja potrošnje antimikrobnih lijekova i usporediti s međunarodnim podacima. Najveći nedostatak istraživanja je da nije bilo moguće prikazati zasebno bolničku i izvanbolničku potrošnju antibiotika, jer su podatci u izvješćima prikazani kao ukupna potrošnja. Međutim, za neke skupine i za najčešće korištene lijekove, potrošnja je u izvješćima dodatno prikazana i s obzirom na način izdavanja lijekova, na recept u ljekarni, bez recepta u ljekarni, ili u bolnicama. Neki od antibiotika su se nalazili u tim prikazima, pa je bilo moguće izračunati koliki bi dio potrošnje otpadao na pojedini segment zdravstvene zaštite. Npr. u 2008. godini izvanbolnička potrošnja amoksicilina s klavulonskom kiselinom iznosila je 5,34, a bolnička 0,43 DDD/TID. U 2011. godini je izvanbolnička potrošnja tog lijeka iznosila 7,79, a bolnička 0,4 DDD/TID, a u 2014. godini izvanbolnička potrošnja je iznosila 8,54, a bolnička 0,57 DDD/TID. Bolnička potrošnja amoksicilina s klavulonskom kiselinom bila je 8,0 % ukupne potrošnje tog lijeka u 2008. godini, 5,1 % u 2011. godini, a 6,7 u 2013. godini. Najvjerojatnije su podatci i za ostale antibiotike slični, pa se može reći da je preko 90 % ukupne potrošnje antibiotika prikazanih u ovom radu propisano u izvanbolničkoj zdravstvenoj zaštiti. Također bi se moglo reći da su ih u najvećem postotku propisali liječnici obiteljske medicine, iako, sukladno propisima, pravo izdavanja recepta u RH imaju još pedijatri, ginekolozi i stomatolozi.

Implikacije na praksu

Iako rezultati istraživanja upućuju na stabiliziranje trenda potrošnje antibiotika, RH još uvijek spada u skupinu zemalja s većom potrošnjom od EU prosjeka, te s velikim udjelom amoksicilina s klavulonskom ki-

selinom i azitromicina u odnosu na druge zemlje EU. Obje činjenice ukazuju na potrebu provođenja sveobuhvatnog programa smanjenja potrošnje antibiotika koji bi uključili edukaciju svih profila liječnika, uključujući i studente medicine, o ispravnoj upotrebi antibiotika, ali i podizanje stupnja znanja i osviještenosti javnosti (pacijenata) o korisnosti i šteti od uzimanja antibiotika (41-45). Neki od navedenih programa su već primijenjeni i kod nas. Tako npr. rezultati sveobuhvatne kampanje koja je provedena u Primorsko-goranskoj županiji pokazali su da je u općoj populaciji došlo do promjena u znanju i stavova prema upotrebi antibiotika, ali i do smanjenja potrošnje amoksicilina s klavulonskom kiselinom (46). I programi usmjereni na ograničenja u propisivanju koji su uvedeni u kliničkim-bolničkim centrima u Rijeci i Osijeku su, također, doveli do smanjenja potrošnje nekih od najčešće korištenih antibiotika (47,48). Osobito treba naglasiti važnost javne edukativne kampanje za promicanje ispravne uporabe antimikrobnih lijekova – JEKA. Ona se provodila u skladu s “Nacionalnim programom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike za razdoblje od 2009. do 2014. godine” u Rijeci i Primorsko-goranskoj županiji, i regionalno u Osijeku, Rijeci, Splitu i Zagrebu. Iako nije bio očekivano, došlo je tijekom kampanje do smanjenja propisivanja amoksicilina sa klavulonskom kiselinom za 4 %. Iako na temelju rezultata ovog istraživanja nije moguće zaključiti, možda je zaustavljanje trenda potrošnje antibiotika dugoročni učinak te kampanje (49). Ohrabrujuće je da je isti program predviđen za razdoblje 2015-2020. godine (50).

ZAKLJUČAK

Rezultati istraživanja su pokazali da je zaustavljen rast ukupne potrošnje antibiotika u RH u usporedbi s rezultatima studije ESAC. Od 2010. godine nije došlo do porasta potrošnje. Međutim, rezultati istraživanja su pokazali da je RH i dalje zemlja s visokom ukupnom potrošnjom antibiotika i da je struktura potrošnje i dalje nepovoljna. Osobito je visoka potrošnja amoksicilina s klavulonskom kiselinom i azitromicina u odnosu na druge zemlje EU. Iako se već primjenjuju mjere smanjenja potrošnje antibiotika u RH, dobiveni rezultati ukazuju na potrebu još sustavnijeg pristupa problemu njihove prekomjerne potrošnje.

L I T E R A T U R A

1. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, and the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.
2. Sande Brunisma van N, Grundmann H, Verloo D i sur. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1722-30.
3. Tambić Andrašević A. Rezistencija bakterija na antibiotike-vodeći problem medicine u 21. stoljeću. *Medicina Fluminensis* 2007; 43: 7-14.
4. Vodicka TA, Thompson M, Lucas P i sur. Reducing antibiotic prescribing for children with respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2013; 63: e445-54.
5. Barlam T F, Morgan JR, Wetzler LM, Christiansen C L, Drainoni, ML. Antibiotics for Respiratory Tract Infections: A Comparison of Prescribing in an Outpatient Setting. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2015; 36: 153-159.
6. Hawker JI, Smith S, Smith GE i sur. Trends in antibiotic prescribing in primary care for clinical syndromes subject to national recommendations to reduce antibiotic resistance, UK 1995-2011: analysis of a large database of primary care consultations. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3423-30.
7. Shallcross LJ, Davies DS. GP antibiotic overuse and microbial resistance. *Br J Gen Pract* 2015; 65: 61-2.
8. Holstiege J, Schink T, Molokhia M i sur. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC Pediatr* 2014; 14: 174.
9. Jørgensen LC, Christensen SF, Currea GC, Llor C, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in patients with acute rhinosinusitis is not in agreement with European recommendations. *Scand J Prim Health Care* 2013; 31: 101-5.
10. Vlahović Palčevski V. Važnost praćenja potrošnje antimikrobnih lijekova. *Medicus* 2000; 9(2): 155-9.
11. EARS-Net- European Centre for Disease Prevention and Control. Dostupno na URL adresi: <https://ecdc.europa.eu/en/about...networks/...networks/ears-net>. Datum pristupa informaciji 02 veljače 2016.
12. ESAC-Net - European Centre for Disease Prevention and Control. Dostupno na URL adresi: <https://ecdc.europa.eu/en/about...networks/...networks/esac-net>. Datum pristupa informaciji od 02 do 08 veljače 2016.
13. Tambić Andrašević A, Jelić M, Gužvinec M, Butić I, Bukovski S. Resistant enterobacteria in Croatia – the role of national antibiotic resistance surveillance. *Infektol Glasn* 2012; 32: 45-52.
14. ISKRA - Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike. Dostupno na URL adresi <http://www.iskra.bfm.hr/hrv/Default.aspx>. Datum pristupa informaciji 02. veljače 2016.
15. Vrca Botica M, Botica I, Stamenić V, Tambić Andrašević A, Kern J, Stojanović Špehar S. Antibiotic Prescription Rate for Upper Respiratory Tract Infections. *Coll Antropol* 2013; 37: 449-54.

16. Stojanović-Špehar S, Blažeković-Milaković S, Bergman-Marković B, Vrca-Botica M, Matijašević I. Prescribing Antibiotics to Preschool Children in Primary Health Care in Croatia. *Coll Antropol* 2008; 32: 125-30.
17. Soldo D, Katić M. Racionalno propisivanje antibiotika u obiteljskoj medicini - Prevencija rezistencije. U: Mazzi B, ur. Zbornik radova. Dvanaesti kongres Hrvatskog društva obiteljskih doktora, Hrvatskog liječničkog zbora. Rovinj, 2012. Zagreb: Hrvatsko društvo obiteljskih doktora, 2012, 39-50.
18. Likić R, Francetić I, Bilušić M, Erdeljić V, Makar-Aušperger K, Junačko C. Antibiotic Use Optimization Program in the Largest Croatian University Hospital – Benefits of Restrictions on Unlimited Antibiotic Use. *Coll Antropol* 2007; 31: 241-6.
19. Payer-Pal M. Potrošnja antibiotika u hrvatskim bolnicama. *Infektol Glasn* 2009; 29: 157-64.
20. Vlahović-Palcevski V, Morović M, Palcevski G, Betica-Radić L. Antimicrobial utilization and bacterial resistance at three different hospitals. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 375-83.
21. Payerl-Pal M. Surveillance of antibiotic resistance and antibiotic consumption in Međimurje. *Acta Medica Croatica* 2004; 58: 285-91.
22. Mandić D, Orešković S, Francetić I. Oral Antibiotic Prescription in Ambulatory Care in 1999 – A Contribution to the Development of Methods for Drug Consumption and Prescription Surveillance Monitoring. *Coll Antropol* 2001; 25: 459-65.
23. Vlahović-Palcevski V, Palcevski G, Mavrić Z, Francetić I. Factors influencing antimicrobial utilization at a university hospital during a period of 11 years. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 287-93.
24. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. on behalf of the ESAC Project Group European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Supl. 6): 3-12.
25. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. on behalf of the ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Supl. 6): 13-23.
26. Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. on behalf of the ESAC Project Group European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Supl.6): 25-35.
27. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. on behalf of the ESAC Project Group European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Supl. 6): 37-45.
28. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. on behalf of the ESAC Project Group European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient quinolone use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Supl. 6): 47–56.
29. Coenen S, Adriaenssens N, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. on behalf of the ESAC Project Group European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient use of tetracyclines, sulphonamides and trimethoprim, and other antibacterials in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Supl. 6): 57-70.
30. Benčina G. Trends In Outpatient Use Of Antibiotics In Croatia. *Value in health*. 2016; 19: A347 – A766PHP65.
31. Draganić P, Žeželić S, Oštarčević S, Kraljević A. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2010. - 2014. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED, 2016, 88-89.
32. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješća o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj, 2005-2014. Dostupno na URL adresi: <http://www.halmed.hr>. Datum pristupa informaciji od 02 do 28 veljače 2016.
33. Payerl-Pal M. Surveillance of antibiotic resistance and antibiotic consumption in Međimurje. *Acta Medica Croatica* 2004; 58(4): 285-91.
34. Vlahović-Palcevski V, Francetić I, Palcevski G, Rosović-Bazijanac V. Utilization of antimicrobials in Rijeka (Croatia). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(2): 105-10.
35. Payer-Pal M, Tambić-Andrašević A. Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj. U: Tambić- Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u RH u 2015. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2016, 88-110. Dostupno na URL adresi: <http://www.hdkm.hr/wp-content/uploads/2017/05/2017-Osjetljivost-i-rezistencija-bakterija-na-antibiotike-u-RH-2015.pdf>. Datum pristupa informaciji 05.listopada 2017.
36. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazarjyan L i sur. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 381-7.
37. Campos J, Ferech M, Lazaro E i sur. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 698-701.
38. Kontarakis N, Tsiligianni I G, Papadokostakis P, Giannopoulou E, Tsironis L, Moustakis V. Antibiotic prescriptions in primary health care in a rural population in Crete, Greece. *BMC Res Notes* 2011; 4: 38.
39. Gould IM, Lawes T. Antibiotic stewardship: prescribing social norms. *Lancet* 2016; 387: 1699-1701.
40. Vojvodić Ž. Antimicrobial Use and Indication-based Prescribing Among General Practitioners in Eastern Croatia: Comparison with Data from the European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project. *CMJ* 2010; 51: 524-33.
41. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C i sur. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007. *PLoS Med* 2009; 6(6): e1000084.
42. Roque F, Herdeiro M T, Soares S, Rodrigues A T, Britenfeld L, Figueiras A. Educational interventions to improve prescription and dispensing of antibiotics: a systematic review. *BMC Public Health* 2014; 14: 1276.

43. van der Velden AW, Pijpers E J, Kuyvenhoven MM, Tonkin-Crine SKG, Little P, Verheij TJM. Effectiveness of physician-targeted interventions to improve antibiotic use for respiratory tract infections. *Br J Gen Pract* 2012; 62: 801-7.
44. Harris DJ. Initiatives to improve appropriate antibiotic prescribing in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2424-7.
45. McNulty CA, Francis NA. Optimizing antibiotic prescribing in primary care settings in the UK: findings of a BSAC multi-disciplinary workshop 2009. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2278-84.
46. Vlahović-Palčevski V. Reducing antibiotic use in Croatia. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 670-1.
47. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 97-101.
48. Mimica Matanovic S, Bergman U, Vukovic D, Wettermark B, Vlahovic-Palcevski V. Impact of restricted amoxicillin/clavulanic acid use on Escherichia coli resistance-antibiotic DU90% profiles with bacterial resistance rates: a visual presentation. *J Antimicrob Agents* 2010; 36: 369-73.
49. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Nacionalni program za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike za razdoblje od 2009. do 2014. godine. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, 2008. Dostupno na URL adresi: iskra.bfm.hr/Upload/Nacionalni_program_2009_2014.pdf. Datum pristupa informaciji 12. listopada 2017.
50. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. (Nacrt) Nacionalni program za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike 2015. – 2020. (nacrt). Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, 2015. Dostupno na URL adresi: <https://zdravlje.gov.hr/.../NACRT%20NP%20za%20kontrolu%20ot>. Datum pristupa informaciji 12. listopada 2017.

SUMMARY

TEN-YEAR TRENDS IN THE UTILIZATION OF ANTIBIOTICS IN CROATIA ON THE BASIS OF ROUTINELY COLLECTED DATA

D. DAUS-ŠEBEK and M. VRCIĆ KEGLEVIĆ

*Dr. Danijela Daus-Šebek Office of Family Medicine, Podvinje, Slavonski Brod and
¹Foundation for Development of Family Medicine, Zagreb, Croatia*

Introduction: Antibiotic resistance is a very important public health problem throughout the world, which is undoubtedly connected with the excessive use of antibiotics. According to monitoring of antibiotic consumption in Europe, Croatia as part of the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) project was among countries with stable high outpatient antibiotic consumption from 1997 to 2009 and consequently high rates of resistance to many antibiotics. Research on the use of antibiotics is especially important for family medicine; more than 90% of antibiotics were prescribed outside the hospital, mostly by family physicians (general practitioners). The main aim of this study was to investigate ten-year (2005-2014) trends in antibiotic consumption in Croatia divided into two periods, i.e. during (2005-2009) and after (2010-2014) ESAC study, and to compare the data obtained to those from other EU countries. **Methods:** The study was observational, based on routinely collected data from annual reports of the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) for the 2005-2014 period. Drug consumption in the reports was presented according to ATC/DDD methodology and antibiotics were presented under the J code. **Results:** The results showed an increasing trend of antibiotic consumption until 2009, followed by a stable trend from 2010, with 22-23 daily doses per 1000 inhabitants per day. In comparison to other EU countries, Croatia is a country with high antibiotic consumption. Similar to other countries, penicillins were the most widely used antibiotics, accounting for 48%-55% of total pharmacological consumption. Cephalosporins ranked second with 34%-22%, showing a downward trend of consumption. Macrolides with an upward trend were on the third place and quinolones on the fourth place with a variable trend. However, the structure of consumption was not comparable to other EU countries. For instance, co-amoxiclav accounted for 53%-70% of the penicillin group, with an upward trend, and azithromycin for about 50% of macrolide consumption, with a varying trend. The increasing trend of consumption of third-generation cephalosporins and quinolones also differed from other EU countries. Consumption of ciprofloxacin showed an upward trend, and norfloxacin a downward trend. **Conclusion:** Although the trend has been stable since 2010, the consumption of antibiotics in Croatia is still higher than in many European countries. Special attention should be paid to the overuse of co-amoxiclav and azithromycin. These data are the reasons to think about introducing systematic interventions aimed at reducing the use of antibiotics.

Key words: trends in antibiotic consumption, Croatia, ESAC project, co-amoxiclav, azithromycin