

Racionalizacija uporabe antimikrobnih lijekova - konceptija "rezervnog antibiotika"

Rational Utilisation of Antimicrobials - the Concept of Reserve Antibiotic

Aleksandar Knežević

Opća bolnica Zadar

23000 Zadar, Bože Peričića 5

Sažetak Neracionalna uporaba antimikrobnih lijekova vrlo je rasprostranjena, što dovodi do porasta rezistencije mikroorganizama, povećanih troškova i slabijeg ishoda liječenja. Stoga se rabe različite metode kontrole njihova korištenja. Do sada su najbolji rezultati postignuti konceptijom "rezervnog antibiotika". U članku su opisane metode kontrole korištenja antimikrobnih lijekova s posebnim naglaskom na konceptiju "rezervnog antibiotika".

Ključne riječi: korištenje antimikrobnih lijekova, metode kontrole, konceptija "rezervnog antibiotika"

Summary The inappropriate use of antimicrobials is widespread with consequences as the rise of emergence of drug-resistant microorganisms, increased costs and worse outcomes of medical care. Therefore a number of methods for control of their utilization are used. So far the best results are reached with the concept of reserve antibiotic. In the article are described different methods for control of antimicrobials utilization with the special emphasis on the concept of reserve antibiotic.

Key words: utilization of antimicrobial drugs, methods of control, concept of reserve antibiotic

Odmah nakon uvođenja antibiotika u terapiju zapažena je njihova nepravilna i prevelika uporaba, što je s vremenom sve više dolazilo do izražaja tako da je to sada važan javnozdravstveni problem (1). Antimikrobni lijekovi su među najpropisivanijim lijekovima i u bolnicama i u ambulantnoj praksi. Trećina bolesnika u američkim bolnicama za vrijeme hospitalizacije liječena je antibioticima, a 50% te terapije ocijenjeno je nepotrebno ili neprikladno, dok troškovi za antimikrobne lijekove čine 30 - 50% troškova za lijekove u bolnicama (2, 3). Neracionalnoj potrošnji antimikrobnih lijekova značajno pridonosi njihova primjena u veterinarskoj medicini te u proizvodnji hrane gdje se ti lijekovi rabe u supertapijskim dozama za poticanje prirasta težine stoke. U ove svrhe rabi se 40 - 50% ukupno proizvedenih antibiotika u svijetu (4).

Zbog neracionalne potrošnje u porastu su nepoželjni učinci antimikrobne terapije kao što su: nuspojave antibiotika, porast rezistencije mikroorganizama, povećana sklonost sekundarnim infekcijama te povećani troškovi liječenja.

Stoga je razumljivo da se raznim mjerama pokušava racionalizirati uporaba antimikrobnih lijekova. To su:

1. edukacijski programi,
2. administrativne mjere kao što je ograničenje broja antimikrobnih lijekova na bolničkim listama lijekova te sastavljanje popisa antimikrobnih lijekova s posebnim režimom propisivanja, tzv. rezervnih antibiotika,
3. stalno praćenje potrošnje antimikrobnih lijekova s brzom intervencijom kada se uoče neracionalnosti,
4. propisivanje podržavano računalom,
5. izrada smjernica za uporabu antimikrobnih lijekova,
6. izrada programa za zamjenu antimikrobnih lijekova te sekvencijska primjena antimikrobnih lijekova, tj. što brži prijelaz s parenteralne na peroralnu primjenu,
7. isticanje cijene antimikrobnih lijekova na antibiogramu,
8. kontrola marketinga antimikrobnih lijekova koji provodi farmaceutska industrija (5, 6, 7).

Potencijalna korist od ovih mjera je ponekad intuitivna (jer još nemamo izravnih dokaza iz velikih multicentričnih pokusa o njihovoj učinkovitosti), a sastoji se od: pažljivije i ograničenije uporabe novih lijekova, smanjenja razvoja

rezistencije mikroorganizama, poboljšane edukacije liječnika, poboljšanog liječenja (uključivo manjeg broja nuspojava lijekova te kraće hospitalizacije), kao i smanjenja troškova liječenja kako zbog izdvajanja manje novca za lijekove tako i zbog smanjenja indirektnih troškova (8).

Uzroci neracionalnog propisivanja antimikrobnih lijekova su brojni, ali se najviše mogu povezati sa željom liječnika da što više pomognu bolesniku te sa stavom da se to najbolje i najlakše radi propisivanjem lijekova. Pri tome su najčešći ovi razlozi:

1. Dobre namjere. Liječnici žele dati najbolji tretman bez obzira na cijenu.
2. Neadekvatno doziranje. Ako je neka doza lijeka efikasna, postoji mišljenje da će viša doza i duža primjena biti bolja.
3. Neodgovarajuća profilaksa. Trećina bolesnika dobiva antibiotike radi profilakse, i to u 80% slučajeva duže od 48 sati iako nema čvrstih dokaza za ovu praksu (9).
4. Korištenje potentnih antibiotika širokog spektra ili kombinacije lijekova za "pokrivanje" nepoznatog mikroorganizma. Ova primjena koja ima smisla kod neutropeničnog bolesnika generalizira se na sve ostale.
5. Pritisak bolesnika da dobije antimikrobni lijek (najviše izražen kod ambulantnih bolesnika).
6. Liječniku je lakše propisati antibiotik nego objašnjavati bolesniku zašto ga ne propisuje.
7. Jednostavnije je i jeftinije propisati lijek nego raditi brojne dijagnostičke postupke.
8. Nedovoljno znanje liječnika o bolesniku s bakterijskom infekcijom, pogotovo u sadašnje vrijeme kada ima sve više imunokompromitiranih pacijenata.
9. Strah od pogreške pri liječenju.
10. Pritisak farmaceutske industrije.

Zbog svega navedenog mnogi liječnici nerado prihvaćaju programe za kontrolu primjene antimikrobnih lijekova. Također nisu svjesni da neracionalna uporaba ovih lijekova ima mikrobiološke i ekološke učinke na široku populaciju. Iako čvrstih dokaza iz velikih kontroliranih studija o povezanosti racionalne uporabe antimikrobnih lijekova s boljim ishodom liječenja još nema, do sada poznate činjenice daju snažnu potporu daljem provođenju mjera za racionalizaciju uporabe antimikrobnih lijekova (7, 8, 10).

Programi za racionalizaciju uporabe antimikrobnih lijekova

Edukacijski program

Iako se edukacija propisivača već dugo smatra osnovom za poboljšavanje antimikrobne terapije, njezin je utjecaj na racionalizaciju terapije relativno malo istraživan,

najviše zbog toga što je teško razviti metodologiju za adekvatno ocjenjivanje koristi od edukacije. Edukacija propisivača može se provoditi: predavanjima gostujućih predavača, stručnim sastancima i seminarima, davanjem izvješća o potrošnji lijekova, sastavljanjem smjernica za liječenje, ali ipak najbolji se rezultati postižu izravnim kontaktom s ordinirajućim liječnikom te upozoravanjem na probleme u terapiji kod određenog bolesnika. Ovaj edukacijski napor mora biti trajan jer ako se stalno ne provodi, vrlo brzo se ponovno javlja neracionalna terapija. Stoga on sam po sebi nije dostatan za racionalnu antimikrobnu terapiju, što pokazuje još i sad velik nedostatak znanja o ovoj terapiji kod većine liječnika.

“Konceptija rezervnog antibiotika”

Ova se konceptija za sada pokazala najjednostavnijim i najučinkovitijim načinom za racionalizaciju antimikrobne terapije. Ona u sebi uključuje:

1. ograničenje broja antimikrobnih lijekova koji se nalaze na listi lijekova,
2. popis antimikrobnih lijekova s posebnim režimom propisivanja, tj. onih za čiju primjenu trebaju biti zadovoljeni određeni uvjeti te koji se mogu primijeniti nakon dozvole za to određene osobe (liječnika ili farmaceuta) i čija je primjena ograničena na određeni period, a za nastavak primjene treba nova autorizacija.

Snažan poticaj konceptiji “rezervnog antibiotika” daje i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) koja je 1989. g. prihvatila tu konceptiju kao najprimjenjiviju metodu ograničenja uporabe antimikrobnih lijekova (11). Glavni razlog za tu odluku bilo je saznanje da sve veći razvoj otpornosti mikroorganizama na relativno jeftine antimikrobne lijekove uvrštene na Listu nužnih lijekova SZO-a bitno smanjuje njihovu učinkovitost. Zbog toga se preporučuje praćenje otpornosti mikroorganizama kako lokalno tako i u međunarodnoj suradnji. Posebno se naglašava praćenje otpornosti sojeva *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacterium* spp. u bolnicama te *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonellae* i *Shigellae* spp. izvan bolnica. Također je važno pratiti otpornost na *Mycobacterium tuberculosis* i *Neisseria gonorrhoeae*.

Znanje o otpornosti omogućava izradu preporuka za empirijsko liječenje jer se mnoge infekcije liječe bez mikrobiološkog nalaza ili se počinje liječenje prije negoli je poznat uzrok. Važno je napomenuti značenje lokalnog poznavanja otpornosti jer ona može biti različita i na raznim odjelima iste bolnice.

U zadnjoj (10.) reviziji Liste iz prosinca 1997. g. Odbor stručnjaka za nužne lijekove SZO-a je kao rezervne antibiotike preporučio:

1. amoksicilin + klavulansku kiselinu (Klavocin, PLIVA) primarno za polimikrobne infekcije intestinalnog i ženskoga genitalnog trakta,

2. ceftrijakson ili cefotaksim za meningitis uzrokovan *Streptococcus pneumoniae* u krajevima gdje je nađena otpornost na penicilin. Posebno se naglašava neprimjerenost uporabe ovih antibiotika u kemoprofilaksi,
3. ceftazidim kod prevalencije otpornosti na gentamicin, posebno *Pseudomonas aeruginosa*,
4. imipenem + cilastatin kod otpornosti *Acinetobacter* spp. i *Pseudomonas* spp. na uobičajene antibiotike, poglavito u jedinicama intenzivnog liječenja,
5. ciprofloksacin:
 - a) kod salmoneloza otpornih na kloramfenikol, amoksicilin, trimetoprim + sulfametoksazol,
 - b) kod teških oblika šigeloza otpornih na navedene antibiotike i tetraciklin te nalidiksičnu kiselinu,
 - c) kod gonoreje i šankroida kao alternativu penicilinima poglavito zbog peroralne uporabe i
 - d) kod bolničkih infekcija uzrokovanih gram-negativnim bakterijama rezistentnim na amoksicilin, kloramfenikol i gentamicin,
6. vankomicin kod infekcija *Staphylococcus aureus* otpornim na meticilin (MRSA),
7. artemeter se preporučuje kod otpornosti na *Plasmodium falciparum* (12).

Kako u većini bolnica postoje dvije kategorije antimikrobnih lijekova:

- a) oni koji se primjenjuju bez restrikcije i
- b) "rezervni antibiotici", to je prvi korak u racionalizaciji terapije pažljivo sastavljanje bolničke liste lijekova. Prema preporukama Američkog društva za zarazne bolesti iz 1987. g. pri sastavljanju liste lijekova trebale bi se poštovati ove upute:
 1. ograničiti listu lijekova na minimalan broj preparata dovoljnih za djelotvornu terapiju
 2. nastojati imati samo jedan lijek iz svake skupine antibiotika, npr. samo jedan cefalosporin I. generacije
 3. pratiti rezistenciju bolničkih sojeva te prema njoj prilagođavati listu
 4. uvesti listu "rezervnih lijekova" na osnovi posebnih indikacija, toksičnosti ili cijene
 5. periodično raditi reviziju liste (10)

Da bi se mogao rabiti "rezervni antibiotik", moraju biti zadovoljeni ovi uvjeti:

- a) izolirani uzročnik reagira tek na jedan od navedenih antibiotika, a ni na jedan od onih sa slobodnim propisivanjem,
- b) iskorištene su mogućnosti uobičajene antimikrobne terapije, koja je bez učinka osobito kod imunokompromitiranih bolesnika,
- c) nastavak liječenja započeto u drugoj ustanovi i
- d) preosjetljivost ili nemogućnost primjene antimikrobnog lijeka koji nije na Listi rezervnih antimikrobnih lijekova (13).

Da bi se dobio "rezervni antibiotik" iz ljekarne, treba ispuniti obrazac za narudžbu lijeka (slika 1). Od liječnika se traži da navede za koju primjenu traži lijek (profilaktičku, empirijsku ili ciljanu), dozu, učestalost i trajanje primjene, eventualnu alergiju na lijekove kod bolesnika, kao i renalnu te hepatalnu funkciju. Ovaj obrazac supotpisuje ovlaštena osoba (u našim uvjetima imenovana od bolničkog povjerenstva za lijekove), najčešće infektolog, klinički farmakolog ili klinički farmaceut. Tek tada lijek može biti izdan iz ljekarne. U slučaju nužde za hitnu primjenu lijeka, a nemogućnosti dobivanja supotpisa, ljekarna može izdati lijek i bez njega, ali se odobrenje mora naknadno dobiti u roku od 12 do 24 sata. Također se "rezervni antibiotik" izdaje na ograničeni period (5-7 dana za ciljanu terapiju, 12-24 sata za empirijsku te 24-48 sati za profilaktičku primjenu - ako se za nju iznimno rabi). Za produžetak primjene mora se ispuniti novi obrazac (10).

Kontroverzno je pitanje držanja male zalihe "rezervnog antibiotika" na pojedinim odjelima kojom bi se odmah mogla početi terapija kod kritičnih bolesnika (npr. meningitis) uz naknadnu autorizaciju.

Iako mjere autorizacije "rezervnog antibiotika" izazivaju najviše otpora kod liječnika u bolnicama, one nakon uporne i obzirne primjene, postaju prihvaćene te se pokazuju kao najefikasnije u kontroli uporabe antimikrobnih lijekova.

broj: datum:

NARUDŽBA REZERVNOG ANTIBIOTIKA
PRVA PONOVLJENA (2. 3. 4.)

Služba

Odjel

Liječnik

Ime i prezime bolesnika M. broj

Dob Težina Visina Alergija

Bubrežna funkcija Normalna Smanjena Nepoznato

DIJAGNOZA:

Prethodna antimikrobna terapija

1) od do

2) od do

3) od do

Empirijska primjena 72 h

Uzorak Nije uzet Sputum

Krv Rana

Urin Ostalo

Bojenje po gramu	Da	Ne	Rezultat
Redni broj	Naziv	Jedinica	Količina
1.			
2.			
3.			

TERAPIJSKA PRIMJENA 7 dana

Uzorak Uzročnik Osjetljivost

1)

2)

3)

Redni broj	Naziv	Jedinica	Količina
1.			
2.			
3.			

Naručio

Slika 1. Obrazac za narudžbu lijeka

Tablica 1. Popis "rezervnih antibiotika" s liste lijekova Hrvatskog zavoda, za zdravstveno osiguranje (Narodne novine br. 79/00 od 4. 8. 2000)

Generičko ime lijeka	Zaštićeno ime lijeka	Oblik lijeka
piperacilin sulbaktam+ampicilin	Pipril Penactam	lio boč. 1x2 g boč. 1x750 mg(500 mg+250 mg) boč. 1x1500 mg (1g+500 mg)
piperacilin+tazobaktam	Tazocin	amp. 1x2,25 g amp. 1x4,5 g
cefotaksim	Cefotaksim	boč. 1x1 g boč. 1x2 g
ceftazidim	Mirocef (PLIVA)	amp 1x1 g amp. 1x2 g
ceftriakson	Lendacin	boč. 1x1 g boč. 1x2
cefepim	Rocephin i. v.	lio boč. 1x1 g+otap. 1x10 ml
	Rocephin i. m.	lio boč. 1x1 g+otap. 1x3,5 ml
	Maxipime	lio boč. 1x500 mg lio boč. 1x1 g lio boč 1x2 g
cefoperazon cefpirom	Cefobid Cefrom	boč. 1x1 g lio boč. 1x500 mg lio boč. 1x1 g lio boč. 1x2 g
meropenem	Meronem	boč. 1x500 mg boč. 1x1 g
imipenem+cilastatin amikacin	Tienam Amikin	boč. 1x500 mg amp. 1x100 mg amp. 1x500 mg
vankomicin	Edicin	boč. 1x500 mg boč 1x1000 mg
	Vancoled	boč 1x500 mg
	Vancocin CP	boč. 1x500 mg
teikoplanin	Targocid	boč. 1x200 mg+otap. boč. 1x400 mg+otap.

Da bi koncepcija rezervnog antimikrobnog lijeka donijela maksimalnu korist, potrebno je stalno pratiti potrošnju antimikrobnih lijekova u bolnici i rezistenciju mikroorganizama (kao parametre koji se najjednostavnije prate) te na osnovi toga stalno prilagođavati listu "rezervnih antibiotika". Jedna od mogućnosti je i rotacija antimikrobnih lijekova (npr. svakih šest mjeseci rabi se drugi aminoglikozid), premda nema dovoljnih dokaza za potporu ove prakse (8).

U praćenju potrošnje antimikrobnih lijekova uz opće parametre kao što je potrošnja u DDD-u i novčanim iznosima na razini bolnice ili pojedinih odjela treba analizirati i primjenu antimikrobnih lijekova i kod pojedinih bolesnika i to posebno u slučajevima:

a) primjene antimikrobnog lijeka bez urađenog minimuma dijagnostičkih pretraga (npr. mikrobiološkog nalaza i antibiograma),

b) istovremene primjene više od dva antibiotika,

c) uporaba više od pet antibiotika tijekom hospitalizacije,

d) stalna primjena antimikrobnog lijeka duže od 21 dana,

e) uporaba parenteralnog pripravka gdje se može davati peroralni,

f) profilaktička primjena u kirurgiji duže od 48 sati,

g) profilaktička primjena u zahvatima gdje nije dokazana korist od nje,

h) uporaba aminoglikozida bez praćenja renalne funkcije,

i) uporaba antibiotika u afebrilnog bolesnika koji ima kateter (7).

Premda se i dalje u literaturi mogu naći neslaganja s koncepcijom rezervnog antimikrobnog lijeka [npr. da povećava broj rezistentnih bakterija (14), odnosno da radi samo preraspodjelu troškova prema starijim lijekovima (15)], ipak je ova koncepcija općeprihvaćena s dosta

dokaza koji nas upućuju da i dalje ustrajemo na njezinoj provedbi kao u ovom trenutku najučinkovitijem načinu za racionalizaciju antimikrobne farmakoterapije (16-28).

Stoga se i u najnovijoj Listi lijekova HZZO-a izdvajaju antimikrobni lijekovi koji se u bolnicama moraju rabiti u režimu "rezervnog antibiotika" (tablica 1).

Program zamjene antibiotika

Kako koncepcija rezervnog antibiotika zbog stanovitog ograničenja terapijske slobode liječnika nije prihvaćena u nekim sredinama, poglavito u bolnicama u SAD-u u kojima prevladavaju liječnici s ambulantnom privatnom praksom, u svrhu racionalizacije farmakoterapije uvedena je metoda zamjene antimikrobnog lijeka ekvivalentnim, u pravilu jeftinijim i užeg spektra te što brži prijelaz s parenteralne terapije na peroralnu. Iako postoje mišljenja da je ovaj način efikasniji u racionalizaciji antimikrobne terapije (15, 29), ipak on sam nije tako učinkovit kao metoda rezervnog antibiotika, ali u kombinaciji sa svim ostalim mjerama daje snažan doprinos pravilnoj uporabi antimikrobnih lijekova (7, 8, 10, 24).

Propisivanje podržavano računalom

Sve veća kompjutorizacija u medicini omogućava izradu programa koji asistiraju liječniku u određivanju optimalne

terapije, odnosno sprečavaju grube pogreške. Tako je primjena programa za odabir antimikrobne terapije značajno smanjila primjenu lijekova za koje je bolesnik imao alergiju u anamnezi, spriječila je predoziranje te uskladila primjenu antibiotika s mikrobiološkim nalazom. Također je smanjena cijena antimikrobne terapije, ukupnih bolničkih troškova, kao i duljina boravka u bolnici (6).

Ovakvi programi mogu unaprijediti kvalitetu liječenja i smanjiti troškove, no za detaljnu prosudbu treba čekati rezultate njihove šire primjene.

Postoje brojni podatci o širokoj rasprostranjenosti neracionalne uporabe antimikrobnih lijekova s posljedičnim porastom rezistencije bakterija, porastom troškova liječenja te slabijim ishodom liječenja. Zbog toga se u većini sredina provode razne mjere kontrole i racionalizacije antimikrobnog liječenja kao što su: edukacija, program zamjene antibiotika, propisivanje podržavano računalom te koncepcija rezervnog antibiotika. Iako najbolji učinak daju kombinirane mjere koje treba provoditi multidisciplinarni tim stručnjaka (infektolog, klinički mikrobiolog, klinički farmakolog, klinički farmaceut, epidemiolog, predsjednik bolničkog povjerenstva za lijekove i predstavnici uprave ustanove), najbolje rezultate za sada kao pojedinačna mjera daje koncepcija rezervnog antibiotika.

Literatura

- KUNIN CM, TUNAN T, CRAIG WA. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med* 1973; 79: 555-60.
- KUNIN CM, CHAMBERS ST. Responsibility of the infectious disease community for optimal use of antibiotics: views of the members of the Infectious Diseases Society of America. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 547-59.
- CARRIE AG, ZHANEL GG. Antibacterial use in community practice. *Drugs* 1999; 57: 871-81.
- HOLMBERG SD, OSTERHOLM MT, SENGER KA, COHEN ML. Drug resistant Salmonella from animals fed antimicrobials. *N Engl J Med* 1984; 311: 617-22.
- DUNAGAN WG, MEDOFF G. Formulary control of antimicrobial usage. What price freedom? *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 16: 265-74.
- EVANS RS, PESTOTNIK LS, CLASSEN DC i sur. A computer assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998; 338: 232-8.
- JOHN JF, FISHMAN ND. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in hospital. *CID* 1997; 24: 471-85.
- FISHMAN ND. Antimicrobial management and cost containment. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R ur: Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 539-46.
- SHAPIRO M, TOWNSED TR, ROSNER B, KASS EH. Use of antimicrobial drugs in hospitals: patterns of prophylaxis. *N Engl J Med* 1979; 301: 351-5.
- MARR JJ, MOFFET HL, KUNIN CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* 1988; 157: 869-76.
- The use of essential drugs. Model list of essential drugs (sixth list). Fourth report of the WHO Expert Committee. Geneva, WHO 1990 (WHO Techn Rep Ser No. 796)
- The use of essential drugs. Eighth report of the WHO Expert Committee. Geneva, WHO 1998 (WHO Tech Rep Ser No. 882)
- FRANCETIĆ I. Rezervni antimikrobni lijekovi. *Zagreb: Bilten o lijekovima KBC Zagreb i KB "Dr. O. Novosel" 1989; 14(8): 29.*
- SCHENTAG JJ, HYATT JM, CARR JJ i sur. Genesis of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant Enterococcus faecium, and the importance of antibiotic management and infection control. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1204-14.
- PALADINO JA. Pharmacoeconomics of antimicrobial therapy. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56 (Suppl 3): S25-8.
- RECCO RA, GLADSTONE JL, FRIEDMAN SA, GERKEN EH. Antibiotic control in a municipal hospital. *JAMA* 1979; 241: 2283-6.
- DURBIN WA, LAPIDAS B, GOLDMANN DA. Improved antibiotic usage following introduction of a novel prescription system. *JAMA* 1981; 246: 1796-1800.
- WOODWARD RS, MEDOFF G, SMITH MD, GRAY JL III.

- Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical school-affiliated hospital. *Am J Med* 1987; 83: 817-22.
19. HIRSCHMAN SZ, MEYERS BR, BRADBURY K, MEHL B, Gendelman S, Kimelblatt B. Use of antimicrobial agents in a university teaching hospital. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2001-7.
 20. FEELY J, CHAN R, COCOMAN L, MULPETER K, O CONOR P. Hospital formularies: need continuous intervention. *Br Med J* 1990; 300: 28-30.
 21. COLEMAN RW, RODONDI LC, KAUBISCH S, GRANRELLA NB, O Hanley PD. Cost-effectiveness of prospective and continuous parenteral antibiotic control: experience at the Palo Alto Veterans Affairs Medical Center from 1987 to 1989. *Am J Med* 1991; 90: 439-44.
 22. HIMMELBERY CJ, PLEASANTS RA, WEBER DJ i sur. Use of antimicrobial drugs in adults before and after removal of restriction policy. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 1220-7.
 23. MCGOWAN JE. Do intensive hospital antibiotic control programs prevent the spread of antibiotic resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 478-83.
 24. GOULD IM, HAMPSON J, TAYLOR W, WOOD MJ. Hospital antibiotic control measures in the UK. Working party of the British Society for antimicrobial chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 21-42.
 25. DE LALLA F. Antimicrobial agents and monitoring in an Italian hospital. *J Chemother* 1996; 5: 342-50.
 26. WEBER DJ, RAASCH R, RUTALA WA. Nosocomial infections in the ICU. *CHEST* 1999; 115: 34S-41S.
 27. VLAHOVIĆ-PALČEVSKI V, MOROVIĆ M, PALČEVSKI G. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 97-101.
 28. GENTRY CA, GREENFIELD RA, SLATER LN, WACH M, HUYCKE MM. Outcomes of an antimicrobial control program in a teaching hospital. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: 268-74.
 29. QUINTILIANI R. Strategies for the cost-effective use of antibiotics. U: Gorbach SL, Burtlett JG, Blacklow NR ur: *Infectious diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 417-22.