

Potrošnja antimikrobnih lijekova i prevalencija rezistentnih mikroorganizama u jedinici intenzivnog liječenja

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

Katarina ŽERAVICA¹⁾

Dinko PAULIĆ²⁾

Dubravka IVIĆ^{1,3)}

¹⁾ Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josip Juraj Strossmayer, Osijek

²⁾ Odjel za mikrobiologiju, Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije, Osijek

³⁾ Zavod za intenzivnu medicinu, Klinički bolnički centar Osijek

Stručni rad

Cilj istraživanja: Utvrditi obim potrošnje i kvalitativna obilježja propisivanja antimikrobnih lijekova u jedinici intenzivnog liječenja te utječe li način propisivanja i potrošnja tih lijekova na pojavnost bakterijske rezistencije.

Nacrtni studije: Presječna studija.

Ispitanici i metode: Ispitanici su bolesnici liječeni u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek tijekom 2015. i 2016. godine. Kriterij uključivanja jest primjena antimikrobnog lijeka neovisno o kliničkoj indikaciji. Relevantni podaci o kvalitativnim i kvantitativnim aspektima potrošnje lijekova i prevalenciji rezistentnih mikroorganizama prikupljeni su iz povijesti bolesti i mikrobiološkog protokola.

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

Zaključak: Tijekom boravka u Jedinici intenzivnog liječenja 90 % bolesnika dobivalo je antimikrobne lijekove. Više od dvije trećine bolesnika primalo je te lijekove u odsustvu infekcije, profilaktički ili preemtivno. Amoksicilin s klavulanskom kiselinom, gentamicin i metronidazol propisivani su u profilaksi i liječenju, dok su rezervni antibiotici namijenjeni liječenju infekcija rezistentnim uzročnicima. Dobiveni rezultati nisu ukazali na povezanost između potrošnje antimikrobnih lijekova i pojave bakterijske rezistencije.

Professional paper

Ključne riječi

antimikrobni lijekovi
propisivanje
potrošnja
rezistentne bakterije
intenzivno liječenje

Key words

antimicrobial drugs
consumption
prescription
resistant bacteria
intensive care

Primljeno: 2017-02-07

Received: 2017-02-07

Prihvaćeno: 2017-03-11

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

Study design: A cross sectional study.

Participants and methods: The participants were patients treated in the intensive care unit of the Clinic for Anaesthesiology and Intensive Care in the Clinical Hospital Centre Osijek during 2015 and 2016. The inclusion criteria was the use of antimicrobial drug regardless of clinical indication. Relevant data about qualitative and quantitative aspect of consumption of drugs and the prevalence of resistant bacteria was collected from medical history of clinical diagnosis and microbiology protocols.

Results: During the observation period, 1646 patients were treated and 7819 patient days were achieved. The majority of patients (88.3 %) received antimicrobial drugs even in the absence of infection (70 %). Approximately 19.1 % of the patients were diagnosed with the latter at the moment of admission. From 3300 prescribed antimicrobial drugs, 60 % were intended for prophylaxis or pre-emptive therapy, while 28.1 % were used for the treatment of established infection. The most commonly prescribed drugs were amoxicillin with clavulanic

acid, metronidazole, gentamicin, and colistin from the list of reserve antibiotics. Resistant bacteria that was most commonly isolated were *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Conclusion: Almost 90 % of patients were given antimicrobial drugs during their stay in the intensive care unit. More than two thirds of patients received medications prophylactically or pre-

emptively even though the infection was absent. Amoxicilin with clavulanic acid, metronidazole and gentamicin were prescribed very often in prophylaxis or treatment, while reserve antibiotics were intended for the treatment of infection with resistant agents. The obtained results do not indicate a connection between the consumption of antimicrobial drugs and the appearance of bacterial resistance.

Uvod

Težina bolesti i agresivnost terapijskih postupaka kojima su izloženi čini kritično oboljele u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) podložnima razvoju teških infekcija. Potonje su često izazvane rezistentnim bolničkim mikroorganizmima. Svi antimikrobni lijekovi, neovisno o spektru djelovanja, potiču razvoj bakterijske rezistencije, a pojava i stupanj otpornosti razmjerni su potrošnji tih lijekova. Nepotrebna i dugotrajna izloženost antibioticima, uz visok rizik prijenosa uzročnika infekcije s bolesnika na bolesnika, pogoduje daljnjem širenju bakterijske rezistencije, pojavi rekurentnih infekcija, povećanju troškova i nepovoljnom ishodu liječenja [1]. Zbog toga, nakon započete empirijske terapije, potrebno je utvrditi mjesto i uzročnika infekcije, te po završetku mikrobiološkog nalaza, de-eskalirati terapiju i primijeniti lijekove užeg antimikrobnog spektra, a trajanje terapije prilagoditi vrsti i težini infekcije.

Racionalna primjena antibiotika

Antimikrobni lijekovi koriste se za profilaksu, preventivno ili za liječenje infektivne bolesti. Svrha je profilaktičke primjene antibiotika sprječavanje nastanka infekcije. Iako bi profilaksa morala biti kratkotrajna, često se neopravdano produljuje, pa se zapravo radi o preempativnoj terapiji, što znači primjenu antibiotika kod bolesnika u kojih očekujemo sigurnu pojavu infekcije [2]. Deeskalacijskom strategijom pokušava se poboljšati inicijalna empirijska antimikrobna terapija uz izbjegavanje i smanjenje pojave bakterijske rezistencije [3]. Budući da troškovi antimikrobnog liječenja znatno opterećuju proračun zdravstvenih ustanova, pri propisivanju antibiotika valjalo bi postupati u skladu s načelima racionalne farmakoterapije [2]. Antimikrobna terapija mora biti opravdana i očekivano djelotvorna, što znači da bi postignuti rezultati morali nadmašiti neželjene učinke, uključujući pojavu rezistencije, kao i opravdati troškove liječenja [4]. Zbog toga je prijeko potrebno da antibiotska terapija bude svakodnevno evaluirana. Svrha je nadzora propisivanja i potrošnje antibiotika poboljšanje antimikrobne terapije, smanjenje pojavnosti bakterijske rezistencije i troškova liječenja [5]. Cijena također ima važnu ulogu pri izboru antimikrobnih lijekova. Preporučljivo je odabrati jeftiniji antibiotik dobrog terapijskog učinka, odnosno sredstvo

kojim se može ostvariti jednak terapijski učinak uz nižu cijenu [2]. Mali broj infekcija zahtijeva primjenu vrlo skupih lijekova [4]. Neracionalna antimikrobna terapija češće je neuspješna i štetna jer nepotrebno senzibilizira bolesnike prema antibioticima, pridonosi selekciji rezistentnih uzročnika i stvara opće nepovjerenje prema tim lijekovima [6]. Zbog toga, edukacija liječnika mora biti usmjerena na ispravno tumačenje rezultata mikrobioloških i drugih laboratorijskih pretraga te na postavljanje opravdanih indikacija za primjenu antibiotika [7].

Rezistencija bakterija na antibiotike prepoznata je ranih 90-ih kao jedan od vodećih problema u medicini. Praćenje otpornosti bakterija na antibiotike prijeko je potrebna polazišna točka za sve intervencije usmjerene na kontrolu pojave i širenja otpornosti. Uspjeh pojedinih postupaka može se mjeriti jedino ako postoje podaci o razini otpornosti prije i poslije intervencije [7]. U našoj je zemlji 2006. godine osnovana Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije bakterija na antibiotike (ISKRA) pri Ministarstvu zdravstva RH s ciljem koordiniranja svih aktivnosti vezanih uz kontrolu rezistencije bakterija na antibiotike [8].

Među multirezistentne bakterije ubrajaju se meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomicin-rezistentni *Enterococcus faecium* (VRE), karbapenem-rezistentni *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, enterobakterije koje stvaraju beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL), a u zadnje vrijeme i enterobakterije otporne na karbapeneme. Navedeni mikroorganizmi najčešće uzrokuju infekcije vezane uz bolničku skrb, iako se infekcije tim uzročnicima počinju javljati i u izvanbolničkoj sredini [9]. Nekontrolirana primjena antibiotika u životinjskoj i biljnoj industriji također pridonosi razvoju antimikrobne rezistencije [10].

Neopravdana i dugotrajna primjena antibiotika širokoga spektra najvažniji je čimbenik u selekciji rezistentnih mikroorganizama [1]. Izbjegavanje nepotrebne i dugotrajne antimikrobne profilakse te ograničenje slobodne primjene pojedinih antimikrobnih lijekova povoljno utječe na pojavnost bakterijske rezistencije.

Metode i rezultati

Istraživanje je osmišljeno kao presječna studija. Ciljevi su istraživanja utvrditi opseg potrošnje antimikrobnih

lijekova u JIL-u; utvrditi kvalitativna obilježja propisivanja s osvrtom na indikacije za primjenu i odabir tih lijekova u određenim kliničkim okolnostima; te utvrditi utječe li način propisivanja antimikrobnih lijekova na prevalenciju rezistentnih mikroorganizama.

Ispitanici su bolesnici liječeni u JIL-u tijekom 2015. i 2016. godine, u kojih je uz uobičajene postupke potpunoga liječenja bila primijenjena i antimikrobna terapija. Kriterij uključivanja u istraživanje uvođenje je antimikrobnog lijeka te promjena ili nadopuna postojeće antimikrobne terapije, neovisno o kliničkoj indikaciji. Relevantni podaci o ispitanicima, kvalitativnim i kvantitativnim aspektima potrošnje antimikrobnih lijekova i prevalenciji rezistentnih mikroorganizama prikupljeni su iz povijesti bolesti i mikrobiološkoga protokola u kojemu se pohranjuju rezultati provedenih mikrobioloških pretraga. Zabilježen je ukupan broj preskripcija antimikrobnih lijekova namijenjenih liječenju bolesnika hospitaliziranih u JIL-u tijekom razdoblja praćenja, broj preskripcija po bolesniku, broj utrošenih definiranih dnevnih doza (DDD) antimikrobnih lijekova na 100 bolesničkih dana (BD), kao i DDD/100 BD za pojedine antimikrobne lijekove ili skupine tih lijekova. Prema kliničkoj indikaciji za primjenu spomenutih lijekova, lijekovi su grupirani u profilaktičku ili terapijsku skupinu. Radi procjene mogućeg utjecaja neodgovarajućeg odabira antimikrobne terapije na pojavu i širenje bakterijske rezistencije, zabilježen je broj pozitivnih kultura i zastupljenost rezistentnih bolničkih patogena u promatranom vremenskom razdoblju.

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su medianom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilko-

vim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitney U testom. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina je značajnosti postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014).

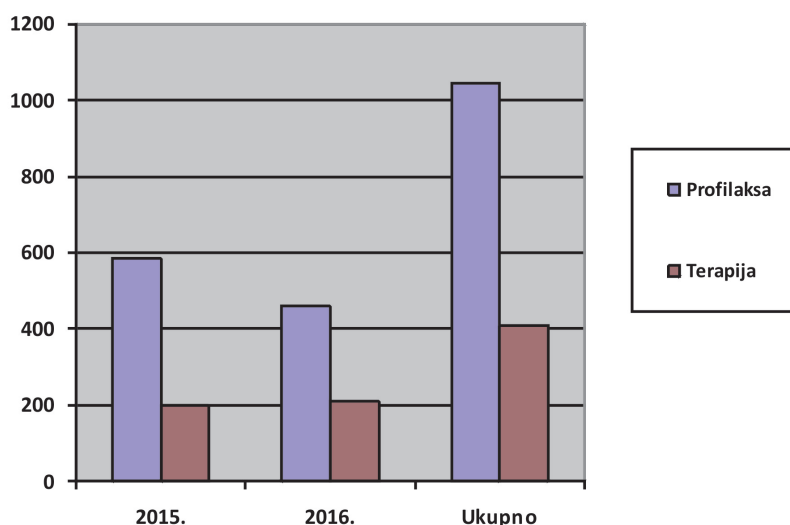
Tijekom dvogodišnjeg razdoblja (1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2016. godine) u JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu liječeno je 1 646 bolesnika i ostvareno je 7 819 bolesničkih dana (BD).

Istraživanje je provedeno na 1 457 ispitanika, od kojih je 786 (54 %) boravilo u JIL-u tijekom 2015., a 671 (46 %) tijekom 2016. godine. Medijan trajanja liječenja u JIL-u iznosio je u 2015. godini 2 dana (interkvartilnog raspona od 2 dana do 4 dana), a u 2016. godini 2,5 dana, što je značajno duže (Mann Whitney U test, $P = 0,02$).

Među ispitanicima liječenim tijekom 2015. godine infekciju je kod prijema u JIL imalo njih 135 (17,2 %), a među onima liječenim 2016. godine, njih 144 (21,5 %). Antimikrobni su lijekovi u većine ispitanika, njih 1 046 (71,9 %) bili primijenjeni profilaktički, značajno češće tijekom 2015. godine (Hi-kvadrat test, $P = 0,01$), (Slika 1.).

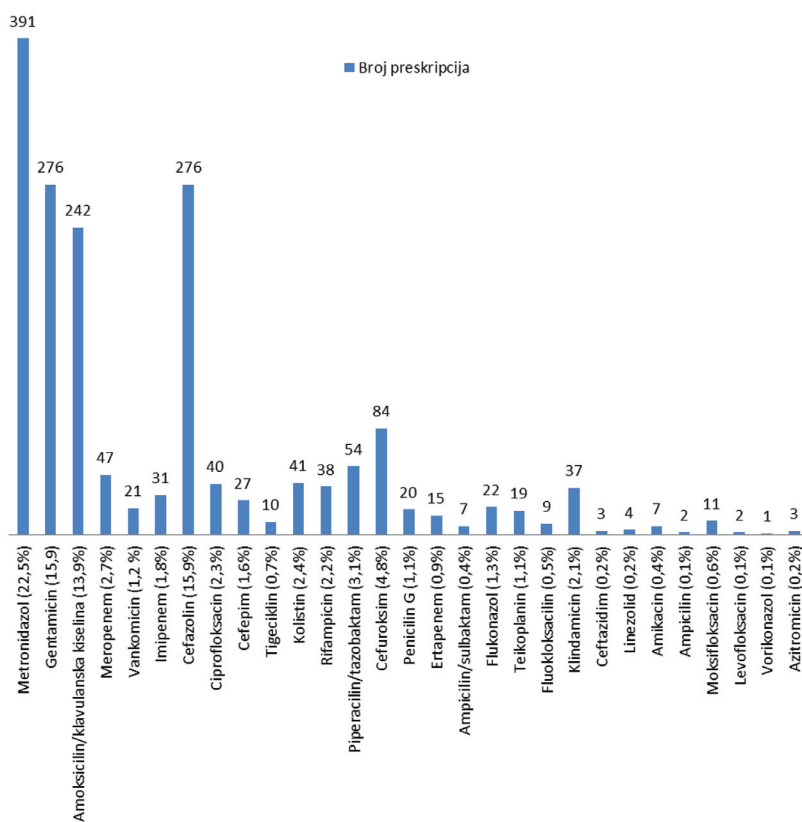
Tijekom 2015. godine bilo je propisano 1 740 (53 %), a u 2016. godini 1 560 (47 %) antimikrobnih lijekova. Ukupan broj propisanih lijekova očekivano nadmašuje broj ispitanika liječenih u navedenim vremenskim razdobljima. Značajna je razlika u ukupnom broju propisanih lijekova prema godinama (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$).

Prema kliničkoj indikaciji za primjenu, značajno je veći broj antimikrobnih lijekova bio propisan za profilaksu nego u liječenju (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$), (Tablica 1.).



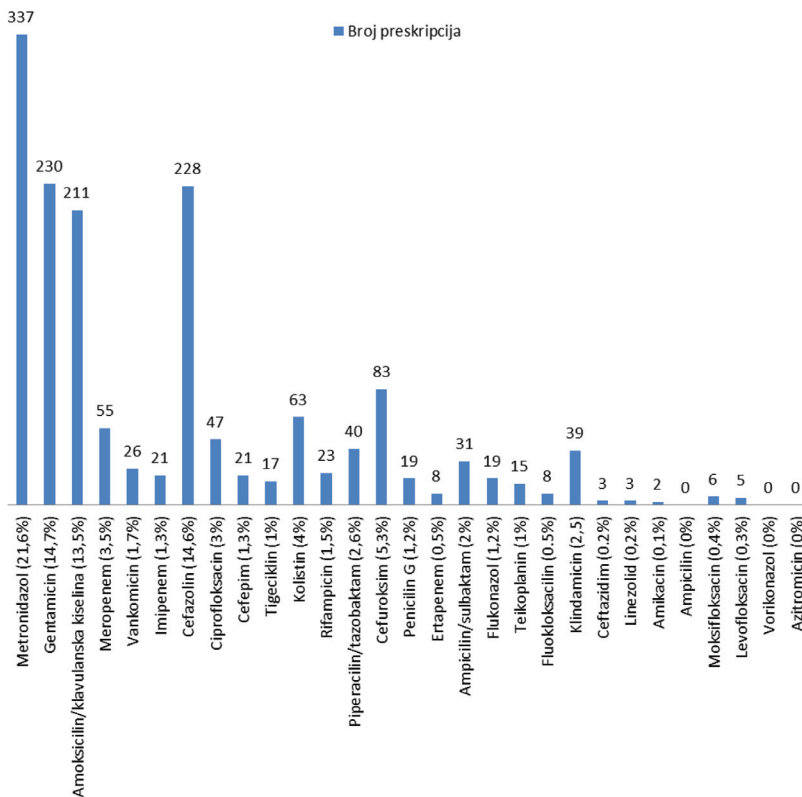
Slika 1. Kliničke indikacije za primjenu antimikrobnih lijekova

Figure 1. Clinical indications for antimicrobial use



Slika 2. Udio pojedinih antibiotika u ukupnom broju propisanih antimikrobnih lijekova u 2015. godini

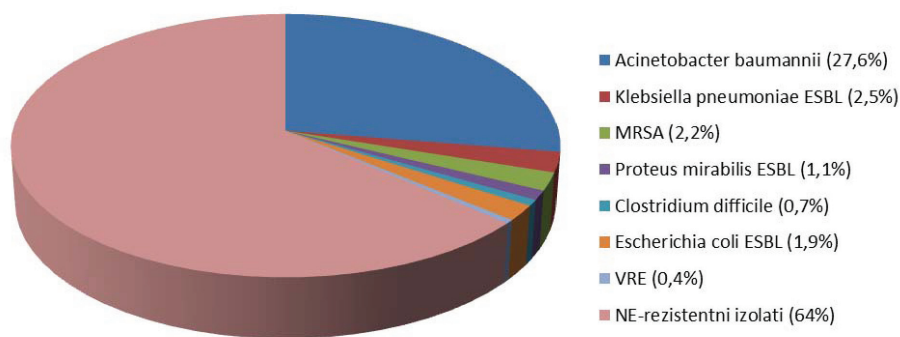
Figure 2. Proportion of certain antibiotics in the total number of prescribed antimicrobials in 2015



Slika 3. Udio pojedinih antibiotika u ukupnom broju propisanih antimikrobnih lijekova u 2016. godini

Figure 3. Proportion of certain antibiotics in the total number of prescribed antimicrobials in 2016

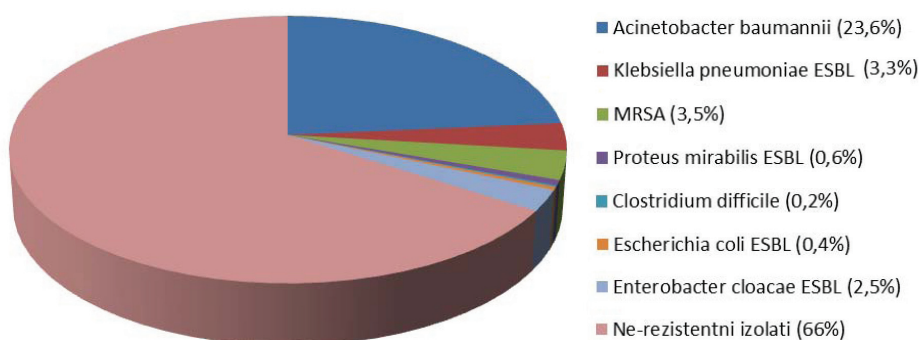
Raspodjela izolata 2015.



Slika 4. Raspodjela izoliranih mikroorganizama u 2015. godini

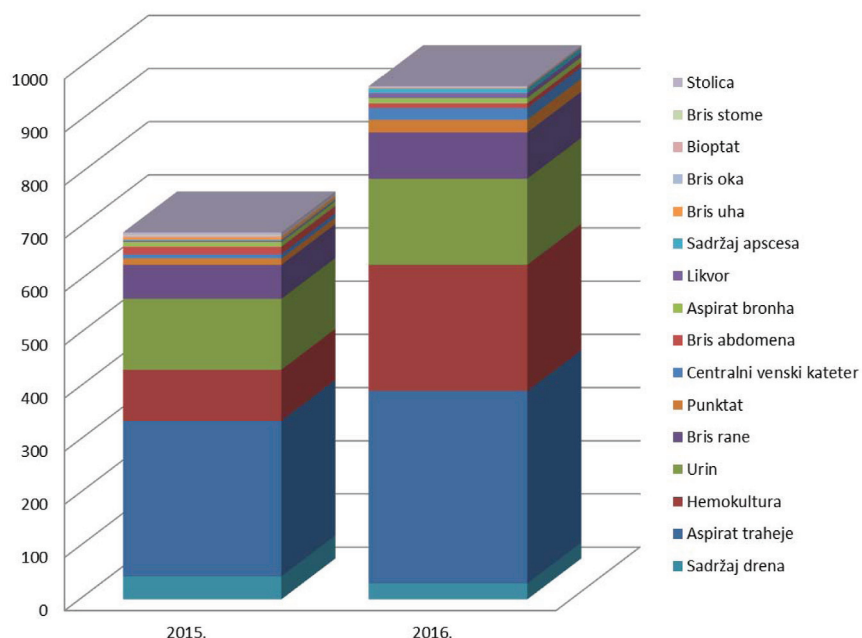
Figure 4. The distribution of microorganisms isolated in 2015

Raspodjela izolata 2016.



Slika 5. Raspodjela izoliranih mikroorganizama u 2016. godini

Figure 5. The distribution of microorganisms isolated in 2016



Slika 6. Broj pozitivnih mikrobioloških nalaza iz različitih uzoraka

Figure 6. The number of positive microbiological cultures from different samples

Tablica 1. Raspodjela propisanih antimikrobnih lijekova prema kliničkoj indikaciji za primjenu**Table 1.** The distribution of prescribed antimicrobials according to the clinical indication for use

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

* Fisherov egzakti test; † profilaksa uključuje kiruršku profilaksu i preemtivnu terapiju

Analiza opsega potrošnje za 2015. godinu kroz omjer DDD/100 BD pokazala je najveću potrošnju metronidazola (27,6/100 BOD), te kolistina (111,47/100 BOD), (Slika 2.). Potrošnja tih lijekova bila je još veća u 2016. godini, kada je potrošnja metronidazola iznosila 29,84/100 BD, a kolistina 256,05/100 BD. U 2016. godini bila je značajno veća potrošnja ampicilina sa sulbaktamom, kolistina i vankomicina (Slika 3.). Tijekom 2015. godine, značajno je više pozitivnih, najučestalijih nalaza, u aspiratu traheje, urinu i brisu rane, dok u 2016. godini u aspiratu traheje, krvi (hemokultura) i urinu (Fisherov egzakti test, $P < 0,001$), (Slika 4).

Usporedimo li pojavnost bakterija po godinama, *Acinetobacter baumannii* češće je izoliran u 2015. (Fisherov egzakti test, $P = 0,003$). Ostali rezistentni izolati ne pokazuju značajne razlike u učestalosti kroz analizirani period. (Slika 5., Slika 6.).

Rasprava

Infekcije koje se javljaju u bolesnika hospitaliziranih u JIL-u često su izazvane multirezistentnim bolničkim mikroorganizmima. Do utvrđivanja uzročnika infekcije liječenje je empirijsko i uključuje primjenu lijekova širokoga antimikrobnog spektra za koje se očekuje da su djelotvorni protiv mogućih rezistentnih mikroorganizama. Poznato je da svi ti lijekovi mogu potaknuti razvoj bakterijske rezistencije, a stupanj otpornosti razmjern je vremenu izloženosti antibioticima uz visok rizik prijenosa rezistentnih mikroorganizama s bolesnika na bolesnika [1]. Neopravdana i dugotrajna primjena važan je čimbenik u nastanku bakterijske rezistencije, pojavi rekurentnih infekcija, povećanju troškova i nepovoljnom ishodu liječenja [11].

Svrha je ovoga istraživanja bila utvrditi kvalitativna i kvantitativna obilježja potrošnje antimikrobnih lijekova u

JIL-u i mogući utjecaj načina propisivanja tih lijekova na pojavnost multirezistentnih mikroorganizama u okruženju JIL-a.

Većina bolesnika (1 454 od 1 646 ili 88,3 %) primala je tijekom njihova boravka u JIL-u antimikrobne lijekove. Preko 70 % bolesnika primalo je antimikrobike u odsutnosti infekcije, profilaktički ili preemtivno. Istraživanje u Italiji provedeno 2004. godine pokazuje da je od 783 bolesnika koji nikada nisu razvili sepsu, njih 584 primalo najmanje jedan antibiotik, te da je indikacija za primjenu bila profilaktička u 418, a terapijska u 164 slučaja. Od 153 bolesnika koji su razvili sepsu, kod njih 143 primijenjena je empirijska terapija [12]. Prekasno uključivanje antimikrobnih lijekova ili neadekvatna početna terapija u intenzivnom liječenju može loše utjecati na ishod te pridonijeti riziku nastanka sepse i povećanju smrtnosti.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su antimikrobni lijekovi bili primijenjeni terapijski nakon utvrđivanja infekcijske bolesti u oko trećine bolesnika (28,1 %). Prisustvo infekcije u vrijeme prijema u JIL utvrđeno je kod 19,1 % bolesnika. Rezultati istraživanja provedenog u razdoblju od 2005. do 2008. godine u jedinici intenzivnog liječenja jedne bolnice u Brazilu, pokazuju da je od 1 886 liječenih bolesnika, njih 20 % razvilo bolničku infekciju [13]. Slično jednogodišnje istraživanje (od srpnja 2012. do srpnja 2013. godine) provedeno u Indiji, pokazalo je da je od 370 pacijenata, njih 29 % razvilo bolničku infekciju [14]. Razlike u dobivenim rezultatima u pojedinim jedinicama intenzivnog liječenja moguće je objasniti različitim trajanjem hospitalizacije i intenzitetom mikrobiološkog nadzora, uključujući učestalost uzorkovanja materijala za mikrobiološku obradu [15].

Tijekom promatranog dvogodišnjeg razdoblja u JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu bilo je propisano 3 300 antimikrobnih lijekova, 1 740 u 2015. godini i 1 560 u 2016. godini. Broj propisanih lijekova očekivano znatno nadmašuje broj bolesnika liječenih u navedenim vremenskim razdobljima, jer su pojedini bolesnici za svog boravka u JIL-u istodobno ili susljedno primali više različitih antimikrobnih lijekova. U nekih je bolesnika bila primarno propisana kombinacija dvaju ili više lijekova, što je dijelom u skladu s formalnim preporukama za profilaktičku ili terapijsku primjenu antimikrobnih lijekova u određenim stanjima. Npr., kombinacija dvaju lijekova preporučuje se u perioperacijskoj profilaksi kod velikih intraabdominalnih kirurških zahvata [11]. Međutim, u praksi se nerijetko mimo preporuka proizvoljno i nepotrebno dodaje još jedan ili čak dva antibiotika. Kod bolničkih infekcija izazvanih rezistentnim mikroorganizmima ili pak uzročnicima s visokim potencijalom za razvoj rezistencije uobičajena je primjena kombinacije lijekova kako bi se postigla bolja terapijska učinkovitost ili spriječio nastanak rezistencije. Tako je, na primjer, u liječenju infekcija uzrokovanih *Pseudomonas spp.* uvriježena kombinacija antipseudomonasnog penicilina ili cefalosporina s amino-

glikozidom. Nisu posebno izdvojeni bolesnici koji su istodobno primali više antimikrobnih lijekova jer to nadi-lazi okvire ovoga istraživanja. Medijan propisanih antimikrobnih lijekova po bolesniku iznosio je 2 u 2015. godini (interkvartilnog raspona od 1 do 3), s rasponom od 1 do 9 lijekova, a tijekom 2016. godine medijan je, također, 2 (interkvartilnog raspona od 1,5 do 3) s rasponom od 1 do 16 lijekova, bez značajne razlike prema godinama. Istraživanje provedeno od siječnja do prosinca 2014. godine u jedinici intenzivnog liječenja jedne bolnice u Indiji pokazuje da je propisano 862 antibiotika, odnosno 1,73 po pacijentu. Preporučljivo je da broj (količina) antibiotika koji pacijent prima bude što manja, jer ponavljana i dugotrajna primjena može pridonijeti bržem razvoju bakterijske rezistencije [16].

Istraživanje provedeno u Lisabonu 2016. godine, koje je uključivalo 740 pacijenata, pokazalo je da se bolnička pneumonija uzrokovana *Pseudomonas spp.* razvila u 38 % bolesnika kod kojih je inicijalna antimikrobna terapija bila neadekvatna. Rizik neodgovarajuće početne terapije može se očekivati kod infekcija izazvanih *Klebsiella pneumoniae* koja proizvodi karbapenemazu, kod *Acinetobacter baumannii* te infekcija izazvanih *Stenotrophomonas maltophilia*. Pacijenti inficirani MRSA-om također su izloženi neadekvatnom inicijalnom antimikrobnom liječenju što rezultira porastom smrtnosti [17].

Rezultati ovoga istraživanja pokazuju da su tijekom 2015. i 2016. godine najčešće bili propisivani metronidazol, cefazolin, gentamicin i amoksicilin s klavulanskom kiselinom. Cefazolin se uobičajeno propisuje u perioperacijskoj profilaksi. Kao što je već istaknuto, kod intraabdominalnih zahvata s resekcijom crijeva uz cefazolin se dodaje metronidazol [11]. Amoksicilin s klavulanskom kiselinom često se primjenjuje za empirijsko ili ciljano liječenje ranih infekcija dišnih putova u strojno ventiliranih bolesnika, a u kombinaciji s gentamicinom i metronidazolom također se propisuje empirijski za liječenje sekundarnog peritonitisa. Međutim, spomenuta trojna kombinacija nerijetko se neopravdano i mimo smjernica koristi i u perioperacijskoj profilaksi ili preemtivno (npr. u traumatiziranih bolesnika i onih s kraniocerebralnom ozljedom).

Raščlamba propisanih antimikrobnih lijekova prema kliničkoj indikaciji za primjenu pokazuje da je znatno veći broj tih lijekova bio propisan za profilaksu nego za liječenje utvrđene infekcije. Potonje je očigledno za metronidazol, gentamicin i amoksicilin s klavulanskom kiselinom. U istraživanju provedenom u KBC-u Rijeka 1999. godine na Klinici za infektivne bolesti i febrilna stanja također je uočena visoka potrošnja amoksicilina, amoksicilina i klavulanske kiseline, cefalosporina, gentamicina i metronidazola. Autori istraživanja smatraju da tako visoka potrošnja amoksicilina s inhibitorom vjerojatno nije opravdana u svim slučajevima. Kombinacija s klavulanskom kiselinom čini amoksicilin djelotvornim i protiv

bakterija koje luče beta-laktamaze, te je opravdano primjenjivati ga ciljano ili empirijski u liječenju infekcija izazvanih upravo mikroorganizmima koji luče beta-laktamaze [18]. Primjećujemo sličnost u načinu propisivanja (odabiru vrste antibiotika) u JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu KBC-a Osijek i Klinike za infekcologiju KBC-a Rijeka.

Rezultati četverogodišnjeg istraživanja koje je provedeno u razdoblju od 2001. do 2004. godine u jednoj njemačkoj bolnici, pokazuju da je u toj ustanovi najčešće bio propisivan penicilin G, a potom slijede fluorokinoloni i cefalosporini [19]. Više je razloga za razlike u načinu propisivanja i potrošnji antimikrobnih lijekova u različitim zemljama, uključujući raspoložive mogućnosti, tradiciju u liječenju infekcija, razlike u organizaciji zdravstvenog sustava, a također i u farmakološkom marketingu u pojedinim zemljama [20].

Rezultati našeg istraživanja također upućuju na povećanu profilaktičku, odnosno preemtivnu primjenu cefuroksima i klindamicina. Cefuroksim se tradicijski neopravdano primjenjuje za produljenu (obično sedmodnevnu) perioperacijsku profilaksu nakon splenektomije. Zbog nekontrolirane potrošnje praćene teškim nuspojavama, klindamicin je u KBC-u Osijek već nekoliko godina na listi rezervnih antibiotika te se propisuje uz odobrenje Bolničkog povjerenstva za antimikrobnu terapiju. Primjena klindamicina opravdana je u maksilofacijalnoj i ortopedskoj perioperacijskoj profilaksi bolesnika preosjetljivih na penicilin i mogućoj preosjetljivosti na cefalosporine prve generacije, te za liječenje infekcija u području usne šupljine te kao alternativa flukloksacilinu za liječenje stafilokoknih infekcija u ortopediji i traumatologiji [11].

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

Antimikrobni lijekovi primjenjivani su isključivo parenteralno, intermitentno intravenski, endotrahealno i intratekalno. Pojedinačna i ukupna dnevna doza prilagođavana je vrsti i težini infekcijske bolesti i osjetljivosti uzročnika. Nekada se smatralo da povećanje doze antibiotika smanjuje rizik nastanka rezistencije, međutim zadnjih nekoliko godina se više ne govori o primjeni najveće moguće doze nego o optimalnom doziranju antibiotika [21].

Izračunom potrošnje antimikrobnih lijekova u DDD na 100 BD po mjesecima i godinama pokušali smo objektivno izmjeriti i prikazati stvarnu dinamiku i razlike u opsegu potrošnje pojedinih antimikrobnih lijekova, a

također i razlike u opsegu potrošnje među različitim antimikrobnim lijekovima u određenim vremenskim razdobljima. Iz analize potrošnje u DDD/100 BD uočljiva je izrazito visoka potrošnja kolistina (111,47) u 2015. godini, a slijede gentamicin, metronidazol i amoksisicilin s klavulanskom kiselinom. Zamjetna je i relativno visoka potrošnja ciprofloksacina i rifampicina. U 2016. godini potrošnja je svih navedenih lijekova bila značajno viša nego tijekom 2015. godine. Posebno se izdvaja potrošnja kolistina koja je u 2016. godini dvostruko viša u odnosu na potrošnju tijekom 2015. godine. Zamjetan je, također, porast potrošnje ampicilina sa sulbaktamom, što se jednako kao i potrošnja kolistina može povezati s većom učestalosti infekcija izazvanih rezistentnim *Acinetobacter baumannii*. Kolistin i ampicilin sa sulbaktamom propisivani su isključivo za liječenje infekcija za koje je bilo dokazano, ili je postojala sumnja, da su izazvane spomenutim uzročnikom. Problem s kojim se kliničari relativno često sreću u svakodnevnoj praksi razlučivanje je infekcije od kolonizacije, kao i prisutnost žarišta infekcije koje nije dostupno mikrobiološkoj evaluaciji. Među kliničarima koji rade u jedinicama intenzivnog liječenja prevladava mišljenje da je odlaganje primjene antibiotika i opasnost od teške nekontrolirane infekcije za kritičnog bolesnika ipak veća od rizika nastanka bakterijske rezistencije.

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

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

Mikrobiološkom obradom uzoraka tjelesnih tekućina i tkiva utvrđeno je ukupno 1651 pozitivnih kultura. Tijekom 2015. i 2016. godine najviše je izolata bilo iz trahealnog aspirata, urina i hemokultura. U 2016. godini bilo je znatno više pozitivnih hemokultura u odnosu na 2015. godinu (237 u odnosu na 96). Izdvojeno su praćeni rezistentni uzročnici kojih je 2015. godine bilo 43,3 % (u odnosu na ukupan broj izolata). Među njima je najviše bio zastupljen *Acinetobacter baumannii* (27,6 % svih izolata). Slijede ga *Klebsiella pneumoniae* ESBL i MRSA. Tijekom 2015. izolirano je 38 (5,5 % svih izolata) ESBL uzročnika (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*).

Tijekom 2016. godine broj je rezistentnih uzročnika iznosio 42,3 % (u odnosu na ukupan broj izolata). Najčešće je izoliran *Acinetobacter baumannii* (23,6 % svih izolata), kojega po učestalosti slijede, MRSA i *Klebsiella pneumoniae* ESBL. Zamijećen je nešto veći broj ESBL izolata (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus*

mirabilis, *Escherichia coli*), kojih je u 2016. godini bilo 55 (6,8 % svih izolata).

Rezultati šestomjesečnog istraživanja provedenog u Rumunjskoj 2014. i 2015. godine pokazuju da su najčešće izolirane bakterije bile redom *Acinetobacter baumannii*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae* ESBL, *Serratia marcescens*, MRSA, *Escherichia coli* te kvasnica *Candida albicans* [22]. Rezultati našeg istraživanja su usporedivi s navodima autora spomenute studije.

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

Zaključak

Velika većina bolesnika prima antimikrobne lijekove u sklopu intenzivnog liječenja. Među rezistentnim mikroorganizmima najčešće je izoliran *Acinetobacter baumannii*. Iako našim istraživanjem nismo uspjeli dokazati direktni učinak potrošnje antibiotika na incidenciju rezistentnih mikroorganizama, usporedbom antibiotskih profila najčešćih izolata prije 10 godina i danas, evidentno je da uzročno-posljedična veza postoji [23]. Glavni su nedostaci ovoga istraživanja njegov presječni karakter te prekratko vrijeme praćenja i ograničenost praćenja na jedan bolnički odjel. Buduće istraživanje, osmišljeno kao prospektivna opservacijska studija, koja bi obuhvatila dulje vremensko razdoblje i veći broj reprezentativnih bolničkih odjela, vjerojatno bi moglo pridonijeti utvrđivanju povezanosti između potrošnje antimikrobnih lijekova i pojave bakterijske rezistencije. Obzirom na porast multirezistentnih bakterija zadnjih godina u svijetu, potrebno je daljnje praćenje dinamike pojave rezistentnih mikroorganizama uz kontinuiranu edukaciju široke populacije, a posebice zdravstvenog osoblja, o potrošnji antibiotika i kontroli prijenosa takvih izolata među bolesnicima.

Zahvale

Ovo istraživanje imalo je podršku Medicinskog fakulteta u Osijeku, Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer, Kli-

ničkog bolničkog centra u Osijeku i Zavoda za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije.

Literatura

- [1] World Health Organization. Antimicrobial Resistance. Dostupno na URL: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en
- [2] Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić-Kogler V, Perić M, Žunić J, urednici. Intenzivna medicina Zagreb: Medicinska naklada, 2008:767–777.
- [3] Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Critical care*. 2001;5:189–195.
- [4] Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. *Infektologija*. 1. izd. Zagreb: Profil; 2006:31–95.
- [5] De Waele JJ, Schouten J, Dimopoulos G. Understanding antibiotic stewardship for the critically ill. *Intensive Care Med* 2016;42:2063–2065.
- [6] Bagatin J. Racionalna primjena antibiotika. *Medicus*. 2000; 9(2):221–223.
- [7] Tambić Andrašević A. Otpornost bakterija na antibiotike – vodeći problem u 21. stoljeću. *Medicina*. 2007;43:7–14.
- [8] Payerl Pal M. Potrošnja antibiotika u hrvatskim bolnicama. *Infektol glasnik* 2009;29(4):157–164.
- [9] Tambić Andrašević A, Gužvinec M, Bukovac A, Lucić S, Šoprek S. Uspon i pad rezistentnih bakterija. *Infektol glasnik* 2015;35(4): 89–96.
- [10] Zhang YZ, Singh S. Antibiotic stewardship programmes in intensive care units: Why, how, and where are they leading us. *World J Crit Care Med* 2015;4(1):13–28.
- [11] Francetić I, Sardelić S, Bukovski-Simonoski S, Santini M, Betica-Radić L, Belina D, i sur. Smjernice o antimikrobnoj profilaksi u kirurgiji. *Lijec Vjesnik* 2010;132(7-8):203–17.
- [12] Malacarne P, Rossi C, Bertolini G. Antibiotic usage in intensive care units: a pharmaco-epidemiological multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:221–224.
- [13] De Oliviera AC, Tassone Kovner C, Da Silva RS. Nosocomial Infection in an Intensive Care Unit in a Brazilian University Hospital. *Enfermagem* 2010;18(2):233–9.
- [14] Khan MS, Kundra P, Cherian A, Noyal MJ, Sistla S. Epidemiology of nosocomial infections in an intensive care unit at a tertiary care hospital in southern India: a retrospective study. *Int J Infect Control* 2015;11(2).
- [15] Jovanović B, Mazić N, Mijlović V, Obrenović J, Jovanović S. Bolničke infekcije u odeljenima intenzivne nege. *Vojnosanit Pregl* 2006;63(2):132–136.
- [16] Anand N, Nagendra Nayak IM, Advaita MV, Thaikattil NJ, Kantavar KA, Anand S. Antimicrobial agents utilization and cost pattern in an Intensive Care Unit of a Teaching Hospital in South India. *Indian J Crit Care Med* 2016;20(5):274–279.
- [17] Barbier F, Lisboa T, Nseir S. Understanding why resistant bacteria are associated with higher mortality in ICU patients. *Intensive Care Med* 2016;42:2066–2069.
- [18] Mlinarić B, Vlahović Palčevski V, Morović M. Utjecaj ograničene slobodne uporabe pojedinih antimikrobnih lijekova na njihovu potrošnju u KBC-u Rijeka. *Pharmaca* 1999;37:97–109.
- [19] Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD. Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in

- German Intensive Care Units (SARI): A Summary of the Data from 2001 through 2004. *Infection* 2006;34:303–309.
- [20] Markić D, Strčić N, Markić I. Kateterizacija mokraćnoga mjehura – suvremeni pristup. *Medicina fluminensis* 2014;50(2):158–168.
- [21] Day T, Read AF. Does High-Dose Antimicrobial Chemotherapy Prevent the Evolution of Resistance? *PLoS Comput Biol* 2016; 12(1): e1004689.
- [22] Veres M, Benedek O, Monica O, Perenyi Anett A, Katona H, Copotou SM i sur. The Incidence and Risk Factors of Nosocomial Infections in ICU. *Acta Medica Marisiensis* 2016;62(3):304–308.
- [23] Ordulj I, Vuković D, Drenjančević D, Bukovski S. Multirezistentni izolati iz primarno sterilnih materijala bolesnika liječenih u Klinici za pedijatriju i Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju 2008. – 2012. godine. *Infektol glasnik* 2014;34 (3), 145–155.