

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

Тања К. Томић

Анализа потрошње антибиотика и  
антимикробне резистенције у Републици  
Србији: непосредни и продужени утицај ковида  
19

Докторска дисертација

Београд, 2024

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF PHARMACY

Tanja K. Tomić

**Analysis of antibiotic consumption and  
antimicrobial resistance in the Republic of Serbia:  
the immediate and long-term effect of COVID-19**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

Ментор докторске дисертације:

Др. сц. Марина Одаловић, ванредни професор  
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:

Др. сц. Душанка Крајновић, редовни професор  
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет, председник комисије

Др. сц. Наташа Максимовић, редовни професор  
Универзитет у Београду - Медицински факултет, члан комисије

Др. сц. Зоран Букумирић, ванредни професор  
Универзитет у Београду - Медицински факултет, члан комисије

Др. сц. Јелена Антић Станковић, редовни професор  
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет, члан комисије

Датум одбране докторске дисертације

## *Захвалница*

Ова докторска дисертација израђена је на Катедри за социјалну фармацију и фармацеутско законодавство Фармацеутског факултета, Универзитета у Београду.

# Анализа потрошње антибиотика и антимикуробне резистенције у Републици Србији: непосредни и продужени утицај ковид 19

## Сажетак

Србија у Европи заузима високо место у потрошњи антибиотика и антимикуробној резистенцији (АМР). Пандемија обољења корона вируса 2019 (ковид 19) утицала је на употребу антибиотика широм света. Међутим, подаци из Србије су ограничени. Ова дисертација имала је за циљ анализу тренда потрошње антибиотика за системску примену (2006-2020) и АМР код *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* у (2013-2020) у Србији и поређење са подацима из европских земаља (2015-2020). Додатно, анализирано је издавање антибиотика у апотекама у Србији како би се процениле месечне и годишње промене (2018-2021) и истражили непосредни и продужени ефекти ковида 19 на издавање антибиотика. *Joinpoint* регресиона анализа је била коришћена за анализу података о употреби антибиотика и пријављених АМР. Извори података су биле публикације из релевантних националних и међународних институција. Подаци у Србији били су упоређени са осам европских земаља. Употреба лонгитудиналних података о издавању антибиотика у апотекама, изражена као број издатих паковања антибиотика, анализирана је Хи-квадрат тестом како би се проценила просечна годишња промена у тренду издавања и анализом прекинутих временских серија како би се проценио утицај ковида 19 на издавање антибиотика. Извор података је била база података већег ланца апотека у Србији. Ниво употребе антибиотика и АМР је висок у Србији у поређењу са другим европским земљама. Приказана је промена у обрасцу потрошње антибиотика због ковида 19 и препознати су антибиотици који би у пракси требало да се примењују са додатним опрезом. Континуирано праћење употребе антибиотика и АМР је неопходно како би се открили ефекти свих активности предузетих до сада, ради креирања релевантних будућих мера и акција усмерених ка што рационалнијој употреби антибиотика и смањењу АМР.

**Кључне речи:** Употреба антибиотика, антимикуробна резистенција, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*; издавање лекова; ковид 19; Србија.

**Научна област:** Фармација

**Ужа научна област:** Фармацеутске науке: Социјална фармација и истраживање фармацеутске праксе

# **Analysis of antibiotic consumption and antimicrobial resistance in the Republic of Serbia: the immediate and long-term effect of COVID-19**

## **Abstract**

In Europe, Serbia occupies a high position in antibiotic utilization and antimicrobial resistance (AMR). The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic affected antibiotic usage worldwide. However, there is limited data from Serbia. The aim of this dissertation was to analyse utilization trends of antibiotics (2006-2020), and the AMR in *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* (2013-2020) in Serbia and compare it with data from eight European countries (2015-2020). Additionally, dispensing of antibiotics in Serbian pharmacies was analysed to calculate monthly and annual changes (2018-2021) and to explore immediate and long-term effects of COVID-19 on antibiotic dispensing. Joinpoint regression was used to analyse antibiotic utilization data and the reported AMR. Data sources were relevant national and international institutions. Data in Serbia was compared with eight European countries. The number of antibiotic packages dispensed from pharmacies during the study period was analyzed with a Chi-square test to assess the average change in annual dispensing, and an interrupted time-series analysis was used to evaluate the impact of the pandemic on antibiotic dispensing. The data were retrieved from the database of a large community pharmacy chain in Serbia. The level of antibiotic use and AMR is high in Serbia compared to other European countries. The change in the pattern of consumption of antibiotics due to COVID-19 is shown and the antibiotics that should be used with extra caution in practice are recognized. Continuous monitoring of the use of antibiotics and AMR is necessary to reveal the effects of all activities undertaken so far, to create relevant future measures and actions directed towards the rational use of antibiotics and the reduction of AMR.

**Key words:** Antibiotic utilization, antimicrobial resistance, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, drug dispensing; COVID-19; Serbia.

**Scientific field:** Pharmacy

**Scientific subfield:** Social pharmacy and pharmacy practice research

## Садржај

1	Увод.....	1
1.1	Фармакоепидемиологија .....	1
1.1.1	Врсте фармакоепидемиолошких студија .....	1
1.1.2	Студије употребе лекова .....	3
1.1.3	Јединице мерења .....	4
1.1.4	Системи класификације .....	5
1.2	Антиинфективни лекови за системску примену .....	6
1.2.1	Антибиотици .....	6
1.3	Антимикробна резистенција (резистенција бактерија на антибиотике).....	12
1.3.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	15
1.4	Оптимизација употребе антибиотика.....	17
1.4.1	Мреже за праћење потрошње антибиотика и резистенције бактерија на антибиотике у Европи.....	19
1.4.2	Употреба антибиотика у Републици Србији и свету .....	19
1.4.3	Употреба антибиотика у периоду ковида 19.....	20
2	Циљеви истраживања.....	22
3	Материјали и методе .....	23
3.1	Методологија прве истраживачке студије.....	24
3.1.1	Извори података.....	24
3.1.2	Анализа података.....	24
3.1.3	Статистичка обрада података .....	25
3.2	Методологија друге истраживачке студије .....	26
3.2.1	Извори података.....	26
3.2.2	Анализа података.....	27
3.2.3	Статистичка обрада података у другој студији .....	28
4	РЕЗУЛТАТИ .....	29
4.1	Резултати прве студије.....	29
4.1.1	Употреба антибиотика током периода од 2006. до 2020. године.....	29
4.1.2	Трендови потрошње антимикробних лекова .....	31
4.1.3	Трендови антимикробне резистенције код <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	51
4.1.4	Трендови антимикробне резистенције код <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	54

4.1.5	Компаративна анализа потрошње антимикробних лекова и резистенције код <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	57
4.1.6	Компаративна анализа потрошње антимикробних лекова и резистенције на <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	58
4.1.7	Компаративна анализа потрошње антимикробних лекова у Републици Србији и осам одабраних европских земаља .....	58
4.1.8	Компаративна анализа антимикробне резистенције код <i>Pseudomonas aeruginosa</i> у Републици Србији и осам одабраних европских земаља .....	60
4.1.9	Компаративна анализа антимикробне резистенције код <i>Klebsiella pneumoniae</i> у Републици Србији и осам одабраних европских земаља .....	62
4.2	Анализа података о издавању антибиотика у апотекама у Републици Србији .	64
4.2.1	Поређење издавања антибиотика пре и после појаве ковида 19.....	67
4.2.2	Анализа података о издавању антибиотика у Републици Србији применом методе прекинутих временских серија .....	73
5	ДИСКУСИЈА .....	75
5.1	Прва Студија .....	75
5.2	Друга студија .....	78
5.3	Препоруке за унапређење рационалне употребе антибиотика .....	80
5.4	Будућност антибиотика и алтернативне терапије .....	84
6	Закључак.....	86
7	Литература .....	88
8	Прилози .....	100
8.1	Прилог 1: Листа скраћеница и ознака .....	100
8.2	Прилог 2: Списак табела .....	102
8.3	Прилог 3: Списак слика.....	103
8.4	Прилог 4 - Објављени и саопштени радови који чине саставни део докторске дисертације .....	106
9	Биографија аутора .....	107
10	Изјаве .....	108



# 1 Увод

## 1.1 Фармакоепидемиологија

Фармакоепидемиологија је наука која се бави истраживањем употребе и ефеката лекова на великом броју људи (1). Термин фармакоепидемиологија чине две компоненте: „фармако“ и „епидемиологија“ (1). „Фармако“ се односи на клиничку фармакологију и испитивање деловања лекова на људе (1). Епидемиологија је наука чији је предмет проучавања дистрибуција и детерминанте болести у популацији, односно на великом броју људи (1). Фармакоепидемиологија користи методолошке приступе из епидемиологије да истражи употребу и ефекте лекова на људима (1). Истраживањем ефикасности и безбедности лекова се баве студије безбедности лекова (енгл. *drug safety studies*), а истраживањем употребе лекова се баве студије употребе лекова (енгл. *drug utilization studies*) (1).

Историја регулативе о лековима одражава растућу укљученост регулаторних тела у покушајима да обезбеде да су на тржиштима доступни само безбедни и ефикасни лекови и да су коришћене одговарајуће производне и маркетиншке праксе (1). Тако је у Сједињеним америчким државама (САД) 1906. године усвојен био закон о повлачењу из промета лекова који не одговарају стандардима (1). Такође у САД-у је око тридесет година касније дошло до 100 смртних случајева као последица бубрежне инсуфицијенције чији је узрок био раствор сулфонамида у диетилен гликолу (2). Као одговор на овај велики здравствени инцидент, у САД-у је 1938. године ступио на снагу акт којим постаје по први пут обавезно предклиничко тестирање токсичности лекова (1). Мало пажње се посвећивало нежељеним ефектима лекова све до почетка 1950-их година када је откривено да употреба хлорамфеникола узрокује појаву апластичне анемије (3). Убрзо након тога, 1952. године је објављен први званичан регистар нежељених ефеката лекова у области крвне дискразије (4). Након непуних 10 година, 1961. године Европа је искусила такозвану „талидомидску катастрофу“ када је употреба лека талидомид, који је тада био представљен као благ хипнотик и безбедан за труднице, довела до драматичног пораста фреквенције рађања деце са до тада ретким конгениталним поремећајем, фокомелијом, коју карактерише недостатак делова руку или ногу (5). Након тога уследили су много строжији процеси за регулацију лекова (1), као и серија студија употребе лекова (6-10) које су пружиле прве описне информације о томе како лекари користе лекове и започеле серију истраживања учесталости и детерминанти лошег прописивања (1).

### 1.1.1 Врсте фармакоепидемиолошких студија

#### 1.1.1.1 Студија случаја (енгл. *Case report*)

Студија случаја је једноставно извештај о догађају (нежељеном) код једног пацијента који је користио лек (1). Предности ове студије су могућности постављања хипотезе о ефектима лекова који се морају истражити на већем броју људи (1). С друге стране, недостатак ове врсте студија је немогућност закључка да ли је ефекат узрокован леком или обољењем, да ли је последица дејства лека или би се догодио у сваком случају, и да лек није примењиван (1).

### 1.1.1.2 Серија случајева (енгл. *Case series*)

Серија случајева представља праћење већег броја пацијената који су користили лек ради евалуације и описа клиничких исхода (нежељених), када су то проспективне студије, или који имају тачно одређени клинички исход (нежељени), а за које се испитује претходна изложеност одређеном леку, када су то ретроспективне студије (1). Након добијања дозволе за пуштање лека у промет, ово је најчешће коришћена врста студија и спада у IV фазу клиничких студија (1). С једне стране, ове студије су корисне за квантификацију инциденце нежељених ефеката, а с друге стране, да се провери да се ниједан посебан нежељени ефекат не јавља када се посматра у популацији која је већа од оне која је проучавана пре пуштања лека у промет (1). Супротно, недостатак овог типа студија је што није укључена контролна група, некада се не може бити сигуран који од испитиваних ефеката су последица дејства лека, а који су последица саме болести (1).

### 1.1.1.3 Анализа секуларних трендова (енгл. *Analyses of secular trends*)

Анализа секуларних трендова, или „еколошке студије“, представља упоређивање тренда употребе одређених лекова и тренда одређеног обољења (1). Ове студије су корисне јер се брзо долази до података за или против постављања хипотезе (1). Супротно, недостатак овог типа студија је недостатак података на индивидуалном нивоу, овде се користе агрегирани подаци (нпр. годишња потрошња лекова, инциденца болести у популацији, итд.) (1). Са таквим типом података је немогуће контролисати ометајуће варијабле (у случају повезаности употребе лека са више фактора не може се утврдити који од фактора је узрочно повезан са болешћу, нпр. канцер плућа код жена и употреба цигарета или услови на радном месту) (1).

### 1.1.1.4 Студија случај-контрола (енгл. *Case-control studies*)

Студије случај-контрола представљају студије које пореде пацијенте са и без присутне болести у односу на претходну изложеност лековима и осталим факторима потенцијално повезаним са болешћу (нпр. жене са и без тромбоемболије у односу на употребу оралних контрацептива) (1). Ове студије су корисне јер омогућују истраживање више фактора потенцијално повезаних са појавом болести, с тим у вези, погодне су за истраживање узрока ретких нежељених ефеката лекова и ретких болести јер обухватају довољну величину узорка (1). С друге стране, недостатак овог типа студија је што се ретроспективно прикупљају подаци о претходним изложеностима, нпр. из медицинских картона или кроз интервју са пацијентима и ово представља главно ограничење ових студија због питања валидности сакупљених информација (1). Други недостатак је потенцијална грешка (енгл. *bias*) као последица (не)одговарајуће селекције контролне групе што последично може довести до нетачних закључака (1).

### 1.1.1.5 Кохортне студије (енгл. *Cohort studies*)

Кохортне студије представљају студије које пореде изложене и неизложене субјекте који се прате током времена ради уочавања појаве одређених ефеката или пореде различите факторе

којима су субјекти изложени (нпр. жене које користе оралне контрацептиве наспрам жена које користе друге врсте контрацепције и појава тромбоемболије) (1). Кохортне студије могу бити проспективне и ретроспективне (након што су се исходи који се проучавају већ десили, рекреирањем тих прошлих догађаја користећи медицинске картоне, упитнике или интервјуе) (1). Предности кохортних студија су одсуство веома захтевног процеса селектовања контролне групе (у односу на студије случај-контрола), такође, одсуство грешака услед ретроспективног прикупљања података (проспективне кохортне студије) и на крају, могућност уочавања више потенцијалних ефеката једног фактора коме су субјекти изложени (1). Повезаност уочена у кохортним студија је чешће директна (права) у односу на повезаност у студија случај-контрола (1). Кохортне студије су корисне код уочавања нових индикација у постмаркетиншком периоду (1).

#### 1.1.1.6 Рандомизоване клиничке студије (енгл. *Randomized controlled trials*)

Рандомизоване клиничке студије представљају студије у којима истраживач контролише примену лека пацијенту, односно одређује две групе пацијената, оне који ће примати лек и оне који неће примати лек (експерименталне студије) (1). Главна предност ових студија су рандомизовани узорци што значи да су у обе групе заступљени исти ометајући фактори, тако да не постоји могућност за појаву грешке код утврђивања повезаности (1). С друге стране, недостаци су што увек једна група пацијената остаје без терапије и што овај тип студија изискује високе трошкове (1). Рандомизоване студије се чешће изводе у премаркетиншкој фази и дају највећу шансу за уочавање праве повезаности у односу на све претходне студије (1).

#### 1.1.2 Студије употребе лекова

Према Светској здравственој организацији (СЗО), употреба лекова је дефинисана као промет, дистрибуција, прописивање и коришћење лекова са посебним освртом на клиничке, социјалне и економске исходе (11). Студије употребе лекова могу бити квантитативне и квалитативне. Код квантитативних, циљ студија је да квантификује тренутно стање или трендови употребе лекова током одабраног временског периода на различитим нивоима здравственог система, било на националном, регионалном или институционалном нивоу (1). Тако да се квантитативне студије баве утврђивањем потрошње у одређеном временском периоду и региону, трендом употребе, поређењу између региона, одређивањем фактора значајних за повећање или смањење употребе лекова (1). Резултати ових студија могу помоћи у препознавању превелике или недовољне употребе појединих група лекова. С друге стране, квалитативне студије се баве проценом да ли је употреба лекова одговарајућа у односу нпр. на клиничке водиче, обично повезујући податке о лекарском рецепту са разлозима за прописивањем лека (1). Главна разлика између ова два типа студија је тај што квалитативне студије укључују такозвани концепт одговарајуће употребе лекова (енгл. *the concept of appropriateness*) (12). Код ових студија се унапред морају одредити експлицитни критеријуми са којима се могу упоредити аспекти квалитета, медицинске неопходности и прикладности прописивања лекова (1). Критеријуми за употребу лекова могу да буду базирани на таквим параметрима као што су индикација, дневна доза и дужина трајања терапије (1). Ове студије су такође познате и као преглед употребе лекова (енгл. *drug utilization review (DUR)*) или студије прегледа употребе лекова (енгл. *drug utilization review studies*) (1). Велики број студија у Северној Америци је документовао обим неодговарајућег прописивања лекова, посебно

антибиотици, и повезане штетне клиничке, еколошке и економске последице (13-16). Преглед употребе лекова или студије прегледа употребе лекова нису интервенције, већ активности које за циљ имају детекцију и квантификацију проблема (1). Њих треба разликовати од програма прегледа употребе лекова који представља интервенцију у облику овлашћеног, структурираног и система за побољшање квалитета употребе лекова у датој здравственој установи (1). Преглед употребе лекова су обично једнократни пројекти, који се не спроводе рутински и који пружају само минималну повратну информацију укљученим лекарима и, што је најважније, не укључују никакве мере праћења да би се утврдило да ли је дошло до промена у терапији лековима (1).

Стога, студије употребе лекова су неопходне за постизање рационалне употребе лекова, као и за трошак-корист студије (енгл. *cost-benefit studies*) које своју примену налазе у премаркетиншком и постмаркетиншком периоду животног циклуса лекова.

Што се тиче врста доступних података о употреби лекова, оне су приказане у табели 1 (1).

**Табела 1.** Врсте доступних података о употреби лекова

<b>(1)</b>	<b>Новчане јединице</b>
<b>(2)</b>	Количина (нпр. број милиграма)
<b>(3)</b>	Број таблета, капсула, доза, итд.
<b>(4)</b>	Број лекарских рецепата
<b>(5)</b>	Број пацијената који узимају лек*

Легенда: \*: најчешће није доступно

За квантитативне студије, идеалан податак о потрошњи лекова је број пацијената у дефинисаној популацији који узимају лек од интереса током одређеног временског оквира (1). Међутим, најчешће доступни подаци представљају само апроксимацију реалних података, и стога се често доводи у питање њихова презентација и интерпретација (1). За квалитативне студије, идеалан је број пацијената у дефинисаној популацији који користе лек на неодговарајући начин током одређеног временског периода, од свих оних који су примили лек у датој популацији током посматраног временског периода (1). Опет, доступни подаци су неоптимални, како подаци о изложености, тако и подаци о дијагнози (1). Број рецепата је мера која се најчешће користи у студијама употребе лекова. Међутим, различити пацијенти добијају различит број рецепата у било ком временском интервалу, и да би се број рецепата превео у број пацијената, мора се поделити са просечним бројем рецепата по пацијенту, или се у супротном мора направити разлика између првих рецепата и они за допуну (1). Додатни проблем могу представљати разлике у броју паковања лекова на сваком рецепту (1). На крају, треба напоменути да све ове јединице представљају приближне процене стварне потрошње (1).

### 1.1.3 Јединице мерења

Методологија дефинисане дневне дозе (енгл. *defined daily dose (DDD)*) је развијена као одговор на потребу да се конвертују и стандардизују лако доступни подаци о количини из статистике продаје или података о залихама (количина паковања, таблета или других дозних облика) у медицински значајне јединице, како би се направиле грубе процене броја изложених људи одређеном леку или класи лекова (17-19). *DDD* је претпостављена просечна одржавана дневна доза за лек који се користи за главну индикацију код одраслих (19). *DDD* је мерна јединица која представља међународни компромис претпостављене просечне одржаване дневне дозе за лек који се користи за главну индикацију код одраслих (19). Изражено као *DDD* на 1000

становника по дану, за хронично коришћене лекове, може се тумачити као удео становништва који се лечи одређеним леком сваког дана (1). Ова јединица нам омогућава да имамо увид у то колико је број становника од њих 1000 користио посматрани лек и био изложен његовом деловању током сваког дана у посматраном временском периоду. Коришћење ове јединице мере за потрошњу лекова омогућава поређење потрошње различитих антибиотика, као и поређење потрошње антибиотика између различитих земаља.

Потрошња изражена у  $DDD/1000$  становника/дан израчунава се на следећи начин (19):

$$\frac{\text{КОЛИЧИНА УТРОШЕНОГ ЛЕКА У ГОДИНИ (mg) x 1000}}{DDD (mg) x 365 x \text{БРОЈ СТАНОВНИКА}}$$

За употребу у болничким условима, јединица се исказује као  $DDD$  на 100 кревета по дану (прилагођено стопи попуњености) (1).

Ова метода је корисна, између осталог, у описивању и упоређивању образаца употребе лекова (18), као и за проучавање варијација у употреби антимикробних лекова и њихове корелације са антимикробном резистенцијом (AMP) у амбулантним и болничким условима у Европи (20). Додатно, корисна је за рад са лако доступним збирним подацима о потрошњи лекова, омогућава поређења потрошње између лекова у истој терапијској класи и између здравствених установа или географских области, процену тренда током времена и релативно је лака за употребу, при чему не захтева значајне финансије (1).

#### 1.1.4 Системи класификације

Систем анатомске терапијске хемијске (енгл. *Anatomical Therapeutic Chemical–ATC*) класификације се генерално користи у комбинацији са  $DDD$  методологијом (19). Првобитно га је развио Норвешко складиште лекова (енгл. *the Norwegian Medicinal Depot*), који је постао сараднички центар СЗО за методологију статистике лекова, а центар се сада налази у норвешком институту за јавно здравље. *ATC* класификациони систем прихваћен је од стране СЗО за хумане лекове и заснован је на главним принципима анатомског система класификације (19). У систему *ATC* класификације, активне супстанце су класификоване у хијерархији са пет различитих нивоа (19). Први ниво означен великим словом одређује главну анатомску групу (19). Други и трећи ниво ближе одређује место лека у терапији (19). Четврти ниво означава хемијско-терапијску подгрупу (19). Пети ниво одређује појединачну хемијску супстанцу, односно *INN* (енгл. *International Nonproprietary Name* - међународни незаштићени назив лека) лека (19).

## 1.2 Антиинфективни лекови за системску примену

Према АТС класификацији лекова, антиинфективни лекови за системску примену припадају J групи лекова од укупно 14 углавном „анатомских“ група (19).

Антиинфективни лекови се у зависности од организма који изазива инфекцију деле на следеће групе:

- J01 Антибактеријски лекови (антибиотици)
- J02 Антигљивични лекови
- J05 Антивирусни лекови
- P01 Антипротозоални лекови
- P02 Антихелмитици (21)

### 1.2.1 Антибиотици

#### 1.2.1.1 Значај антибиотика

Антибиотици су једно од најзначајнијих открића у области медицине. Њихово увођење у клиничку употребу било је вероватно највеће медицинско достигнуће двадесетог века (22). Антибиотици нису само спасили животе пацијената када су се користили за лечење инфекција, које су до тада биле значајан узрок смртности широм света, већ су играли кључну улогу у постизању великог напретка у медицини и хирургији (23). Примена антибиотика омогућила је и успешно спровођење различитих процедура у медицини као што су оперативни захвати, трансплантације органа и хемиотерапија и значајно је помогла да се продужи очекивани животни век (24).

Употреба микроорганизама који производе антибиотике за превенцију болести сеже миленијумима уназад, а традиционалне облоге од буђавог хлеба коришћене су за лечење отворених рана у Србији, Кини, Грчкој и Египту пре више од 2000 година (25). Ипак, све до двадесетог века, инфекције које данас сматрамо једноставним за лечење – као што су упала плућа и дијареја – узроковане бактеријама, биле су број један узрок смрти људи у развијеном свету (26). Тек крајем 19. века научници су почели да посматрају деловање антибактеријских супстанци. Пол Ерлих (нем. *Paul Ehrlich*) је био немачки научник који је 1909. године открио да је хемикалија арсфенамин (познат и као салварсан) ефикасна за лечење сифилиса (27). Ово је постао први модерни антибиотик, иако је сам Ерлих своје откриће назвао „хемотерапијом“ коју је дефинисао као употребу лекова за повреду инвазивног организма без повреде домаћина (28). Данас се термин хемотерапеутика углавном користи за лекове који лече болести рака, за разлику од оригиналне Ерлихове дефиниције (29). Термин „антибиотици“ је први пут употребио више од 30 година касније, 1942. године, украјинско–амерички проналазач и микробиолог Селман Ваксман (енгл. *Selman Waksman*) и његове колеге да опише супстанце које производе микроорганизми и које имају антагонистичке ефекте на раст других микроорганизама, које су способне да инхибирају раст или убију друге микроорганизме (30-32). Ваксман је открио бројне антибиотике направљене од актиноциета које живе у земљи, укључујући неомицин и стрептомицин, први агенс активан против туберкулозе (33). Ваксманов рад је покренуо „златну еру“ открића антибиотика између 1940-их и 1960-их година (25). Већина ових антибиотика је и даље у клиничкој употреби али њихова ефикасност је нарушена порастом АМР (22) Модерно

доба антибиотика започело је случајним открићем пеницилина из филтрата културе гљиве, *Penicillium notatum*, од стране шкотског микробиолога Сер Александра Флеминга (енгл. *Sir Alexander Fleming*) 1928. године (34). Сер Александер Флеминг, који је добио Нобелову награду за медицину за откриће пеницилина 1945. године, упозорио је на потенцијалне ризике од прекомерне употребе и злоупотребе антибиотика која резултира развојем АМР (34, 35). Након „Златне ере“ је уследио пад стопе откривања нових антибиотика, када је главни приступ за развој нових лекова за борбу против настајања и поновног појављивања АМР на антибиотике била модификација постојећих антибиотика (36).

### 1.2.1.2 Класификација антибиотика на основу механизма деловања

Антибиотици су класификовани на основу механизма деловања као што је описано на слици 1.



Слика 1. Механизам деловања антибиотика. Преузето из: Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2017 Jul-Sep;33(3):300-305., са модификацијом

- Антибиотици који инхибирају синтезу ћелијског зида

Бактеријске ћелије су окружене ћелијским зидом од пептидогликана, који се састоји од дугих полимера шећера (37). Пептидогликан или муреин је витални састојак ћелијског зида бактерије који му обезбеђује механичку стабилност (38). Д-аланил-аланински део пептидног ланца пептидогликана је умрежен помоћу остатака глицина у присуству пеницилин везујућих протеина (ПВП) (39). Ово унакрсно повезивање јача ћелијски зид.

## ○ Бета лактамски антибиотици

Бета лактамски антибиотици су најефикаснији антибиотици и чине скоро две трећине најчешће прописиваних антибиотика (40). Класификовани су у четири класе: пеницилини, цефалоспорини, карбапенеми и монобактама (38, 41). Заједничко за све њих је поседовање бета-лактамског прстена који је кључан за њихово деловање и сви осим монобактама имају додатну прстенасту структуру која је директно повезана са бета-лактамским прстеном (42). Циљно место деловања ове групе антибиотика су ПВП тако што инхибирају последњи корак у синтези пептидогликана тако што ацилују транспептидазу укључену у умрежавање пептида да би се формирао пептидогликан (36, 38). Као последица везивања бета лактамских антибиотика за ПВП долази до престанка стварања пептидних веза, слабљење ћелијског зида и коначно до лизе ћелије (38, 43). Антибиотици из ове групе делују бактерицидно.

## ○ Гликопептиди

Гликопептиди, најзначајнији представници су ванкомицин и теикопланин, се везују за Д-аланил-Д-аланин део пептидног бочног ланца прекурсорске пептидогликанске подјединице (37). Велики молекул лека ванкомицин спречава везивање ове Д-аланил подјединице са ПВП, и стога инхибира синтезу ћелијског зида Грам-позитивних бактерија (43, 44). Антибиотици из ове групе делују бактерицидно.

## ● Инхибитори синтезе протеина

Биосинтезу протеина катализују рибозоми и цитоплазматски фактори. Бактеријски 70S рибозом се састоји од две рибонуклеопротеинске подјединице, 30S и 50S подјединице (45). Антибиотици инхибирају биосинтезу протеина циљајући 30S или 50S подјединицу бактеријског рибозома (46, 47).

## ○ Инхибитори 30S подјединице

### ▪ Аминогликозиди

Аминогликозиди су позитивно наелектрисани молекули који се везују за спољну мембрану (СМ) која је негативно наелектрисана, што доводи до стварања великих пора и на тај начин омогућава продирање антибиотика унутар бактерије (37). Главни циљ деловања је бактеријски рибозом; Пролазак аминогликозида кроз ћелијски зид до бактеријског рибозома је процес у три корака, након првог енергетски независног корака следе два енергетски зависна корака (48). Из ових разлога, аминогликозиди делују у аеробним условима и имају слабу активност против анаеробних бактерија (37). Аминогликозиди синергистички делују са оним



антибиотицима који инхибирају синтезу ћелијског зида (као што су бета лактамски антибиотици и гликопептиди) јер омогућавају већи продор аминокликозида унутар ћелије и при ниским дозама (37). Иреверзибилно се везују за 30S подјединицу рибозома, доводећи до продукције аберантног протеина или прекида синтезе протеина (37). Антибиотици из ове групе делују бактерицидно (21).

- **Тетрациклини**

Тетрациклини, као што су тетрацилин и доксицилин, реверзибилно се везују за 30S подјединицу рибозома и имају бактериостатски ефекат (21, 45). Спадају у антибиотике са широким спектром дејства јер делујује и на Грам-позитивне и Грам-негативне бактерије, али и на спирохете, рикеције, као и изазиваче пситакозе (21).

- **Инхибитори 50S подјединице**

- **Хлорамфеникол**

Овај антибиотик делује бактериостатски и има широк спектар деловања (21, 45). Добро пролази хематоенцефалну баријеру, па се пре појаве новијих цефалоспорина користио за лечење бактеријских менингитиса (37). Системском применом хлорамфеникола може доћи до испољавања изразито озбиљних хематолошких нежељених ефеката (21).

- **Макролиди**

Макролиди утичу на рану фазу синтезе протеина, односно на транслокацију (45). што доводи до прераног одвајања некомплетних пептидних ланаца. Ефикасни су у односу на велики број Грам-позитивних бактерија, док код Грам-негативних делују на поједине врсте (37). Антибиотици из ове групе делују бактериостатски (21).

- **Оксазолидинони**

Најзначајнији представник је линезолид, који се везује за 50S подјединицу рибозома и блокира њено повезивање са 30S подјединицом у комплекс 70S (49, 50). Активни су против великог спектра Грам-позитивних бактерија (50). Фармакокинетичка својства, као и добра пенетрација и акумулација у ткиву укључујући кости, плућа, хематом и ликвор, омогућавају његову примену код хируршких инфекција (50).

- **Инхибитори репликације дезоксирибонуклеинске киселине (ДНК)**

- **Флуорохинолони**

Флуорохинолони инхибирају ензим бактеријску ДНК жиразу, која сече дволанчану ДНК, уводи негативне суперзавојнице и затим поново затвара изрезане крајеве (37). Ово је неопходно да би се спречило прекомерно позитивно намотавање нити када се одвоје да би се омогућила репликација или транскрипција. ДНК жирази се састоји од две А подјединице и две Б подјединице (37). Подјединица врши одсецање ДНК, подјединица Б уводи негативне суперзавојнице, а затим подјединица А поново затвара нити. Флуорохинолони се везују за подјединицу А са високим афинитетом и ометају њену функцију сечења и поновног затварања. Код Грам-позитивних бактерија, главна мета деловања је топоизомераза IV која сече и раздваја ћерки ДНК ланац након репликације ДНК. Већи афинитет за овај ензим може дати већу моћ против Грам-позитивних бактерија. Уместо ДНК жиразе или топоизомеразе IV, ћелије сисара поседују топоизомеразу II, која има веома низак афинитет за флуорохинолонима, отуда ниска токсичност за ћелије (45). Антибиотици из ове групе делују бактерицидно (21).

- **Инхибитори метаболизма фолне киселине**

- **Сулфонамиди и триметоприм**

Сваки од ових лекова инхибира различите кораке у метаболизму фолне киселине. Комбинација сулфа лекова и триметоприма који делују у различитим корацима на истом биосинтетском путу показује синергију и смањену стопу мутације за АМП (45). Сулфонамиди инхибирају дихидроптероат синтазе на конкурентан начин са већим афинитетом за ензим него природни супстрат, п-амино бензојева киселина. Триметоприм делује у каснијој фази синтезе фолне киселине и инхибира ензим дихидрофолат редуктазу (45).

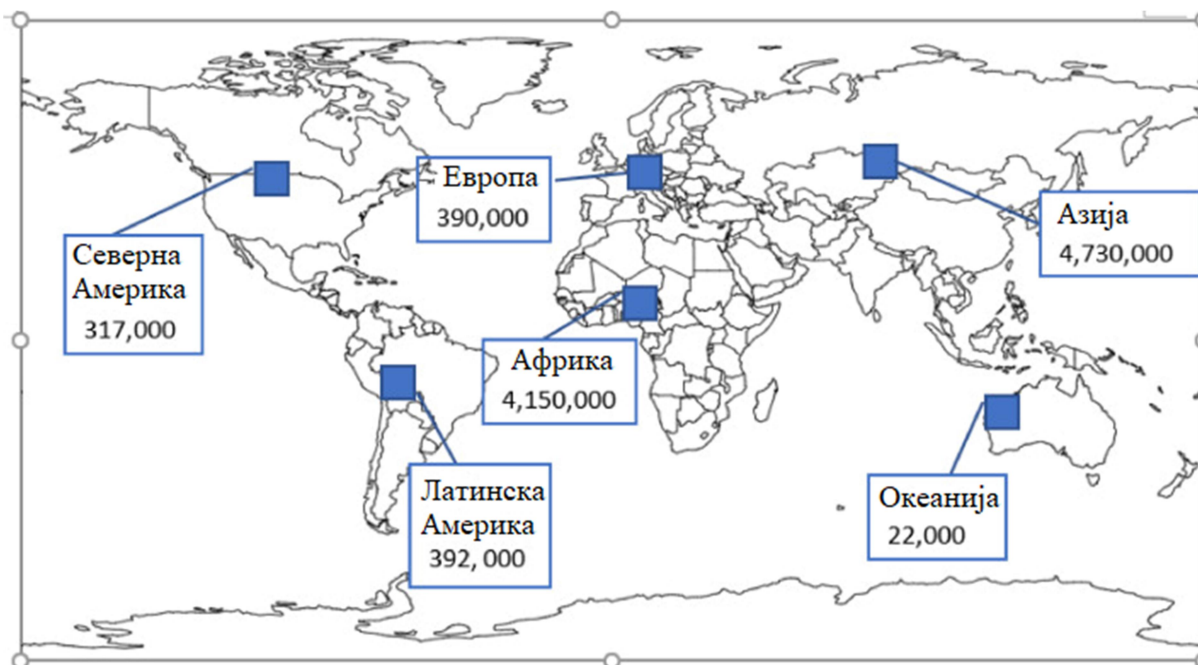
Табела 2 приказује преглед антибиотика на основу тога да ли делују летално на бактеријску ћелију (бактерицидно) или да ли успоравају раст и размножавање бактеријске ћелије, али је не убијају (бактериостатски).

**Табела 2.** Бактерицидни и бактериостатски антибиотици. Преузето из: *Радна група за израду националног водича добре клиничке праксе за рационалну употребу антибиотика, Министранство здравља Републике Србија. Национални водич добре клиничке праксе рационалну употребу антибиотика. Београд; 2018. [https://www.zdravlje.gov.rs/view\\_file.php?file\\_id=527&cache=sr](https://www.zdravlje.gov.rs/view_file.php?file_id=527&cache=sr). Приступљено: 30.10.2023., са модификацијом*

<b>Бактерицидни антибиотици</b>	<b>Бактериостатски антибиотици</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аминогликозиди</li> <li>• Цефалоспорини</li> <li>• Еритромицин (високе концентрације)</li> <li>• Гликопептиди               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Теикопланин</li> <li>○ Ванкомицин</li> </ul> </li> <li>• Хинолони</li> <li>• Изониазид</li> <li>• Карбапенеми</li> <li>• Комбинација триметоприм и сулфаметоксазола</li> <li>• Нитрофурантоин</li> <li>• Пеницилини</li> <li>• Рифампицин</li> <li>• Полипептидни антибиотици               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Бацитрацин</li> <li>○ Колистин</li> <li>○ Полимиксин Б</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фузидинска киселина</li> <li>• Хлорамфеникол</li> <li>• Линкомицин</li> <li>• Макролидни антибиотици:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Азитромицин</li> <li>○ Еритромицин (ниске концентрације)</li> <li>○ Клиндамицин</li> <li>○ Телитромицин – Кетолидни антибиотик, дериват еритромицин</li> </ul> </li> <li>• Налидиксинска киселина</li> <li>• Спектиномицин</li> <li>• Сулфонамиди</li> <li>• Тетрациклини</li> </ul>

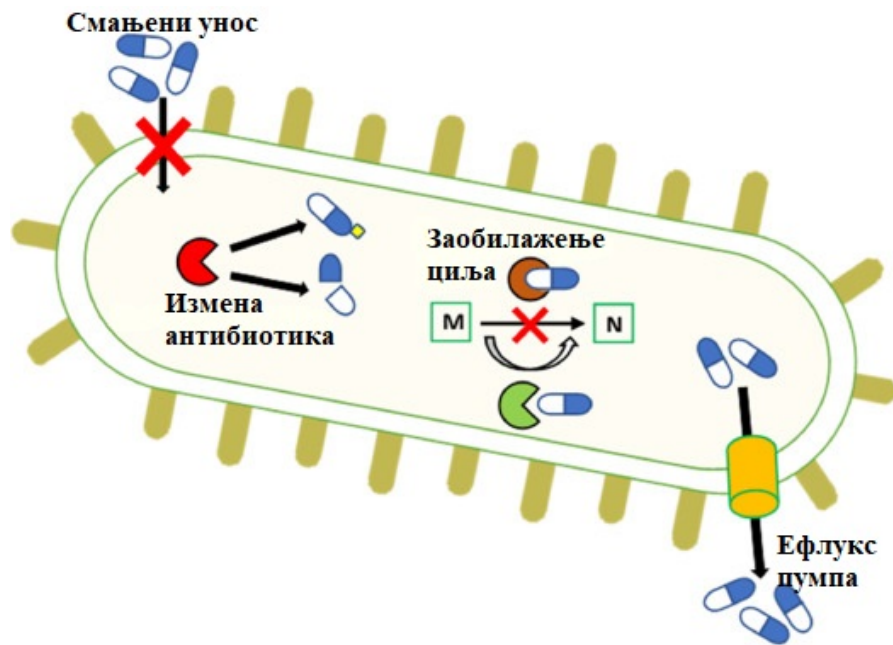
### 1.3 Антимикробна резистенција (резистенција бактерија на антибиотици)

AMP, једна од главних последица нерационалне употребе антибиотика, представља новонасталу претњу модерне медицине и препознат проблем јавног здравља који утиче на морбидитет, морталитет и економију (51, 52). СЗО је препознала AMP као једну од десет највећих глобалних претњи по јавно здравље са којима се човечанство суочава (53). Према подацима Европске мреже за надзор AMP (енгл. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network- EARS-Net*) у Европској унији (ЕУ) и Европском економском простору (ЕЕП), у 2020. години се догодило више од 800000 инфекција изазваних бактеријама отпорним на антибиотици и преко 35000 смртних случајева као директне последице ових инфекција (54). СЗО је проценила да се до 2050. године може догодити 10 милиона смрти због повећања AMP (55, 56). Слика 2 приказује број смртних случајева који се могу приписати AMP до 2050. године за различите регионе у свету и неуспех у суочавању са овим феноменом ће повећати број умрлих у свакој земљи (57). Непотребна и неправилна употреба антибиотика доводи до развоја AMP-а, а пандемија болести корона вируса 2019 (ковид 19) додатно је погоршала ситуацију (58, 59).



**Слика 2.** Процењени број смртних случајева изазваних резистенцијом на антибиотици до 2050. године за различите регионе света. Преузето из: *Pulingam T, Parumasivam T, Gazzali AM, Sulaiman AM, Chee JY, Lakshmanan M, Chin CF, Sudesh K. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. Eur J Pharm Sci. 2022 Mar 1;170:106103.*, са модификацијом

AMP се дефинише као способност микроорганизама да се одупре деловању антимикробног средства на које је претходно био осетљив (60), када препоручена доза нити убија (61) нити ефикасно инхибира њено размножавање (62, 63). AMP може бити различитог порекла: урођена или природна (недостатак или присуство одређених структура) и стечена или генетска (мутације у хромозомским генима или хоризонтални пренос гена хромозома или плаزمида) (21, 64). Додатно, постоји више механизма настанка резистенције који су приказани на слици 3. Биохемијски и генетски аспекти AMP су приказани на слици 4 (65).



**Слика 3.** Уобичајени механизми резистенције бактерија на антибиотике, укључујући смањен унос антибиотика, инактивацију антибиотика механизмима измене антибиотика, заобилажење циља антибиотика кроз производњу алтернативног протеина и активацију ефлуксних пумпи. Преузето из: *Pulingam T, Parumasivam T, Gazzali AM, et al. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. Eur J Pharm Sci. 2022 Mar 1;170:106103*, са модификацијом



**Слика 4.** Биохемијски и генетски аспекти антимикуробне резистенције. Преузето из: *Džidic S, Šuškovic J, Kos B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Biochemical and genetic aspects. Food Technol Biotechnol 2008;46:11-21.*, са модификацијом

Механизми настанка резистенције су следећи:

- Инактивација антибиотика – директна инактивација активног молекула антибиотика (66);

Инактивација антибиотика, која укључује хидролизу, трансфер групе и редокс процесе, је процес заснован на ензимима где ће активни молекул антибиотика бити инактивиран ензимима које производе бактеријске ћелије које су резистентне на антибиотике (57). Један од примера инактивације хидролизом је разградња бета-лактамског прстена пеницилина, цефалоспорина и карбапенема од стране бактерија које производе бета лактамазе, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter spp.* (67). Пример инактивације трансфером групе је хемијска супституција трансферазама које инактивирају антибиотике (аминогликозиде, хлорамфеникол, стрептограмин, макролиде или рифампицин) (аденилил, фосфорил или ацетил групе се додају на периферију молекула антибиотика) (65). Редокс процес је инактивација кроз оксидацију или редукцију молекула лека (68) и не среће се често у медицинској пракси (65).

- Измена циљног места везивања антибиотика – промена осетљивости на антибиотик изменом циљног места везивања антибиотика (68);

Измена пеницилин-везујућих протеина је одговорна за резистенцију на бета лактамске антибиотике; измена рибозома је одговорна за резистенцију на макролиде, тетрациклин, итд.; измена ДНК жиразе је одговорна за резистенцију на хинолон (21).

- Ефлукс пумпе и промене пермеабилности СМ – смањење концентрације лека без модификације самог једињења (69);

Ефлукс пумпе су транспортни протеин који се налази у мембрани ћелијског зида бактерије који транспортује хранљиве материје и истискује токсична једињења из ћелијског окружења (57). Главне класе антибиотика за које је познато да се излучују интринзичним бактеријским ефлуксним пумпама су макролиди, бета лактамски антибиотици, флуорохинолони, оксазолидинони и цефалоспорини, IV генерације и карбапенеми (70).

- Заобилажење циља деловања антибиотика (обезбеђивање алтернативног метаболичког пута) – неке бактерије постају рефракторне на специфичне антибиотике заобилазећи инхибицију ензима дихидрофолат редуктазе (ДХФР) и дихидроптоат синтазе (ДХПС) (укључених у биосинтезу тетрахидрофолата). Инхибирају их триметоприм и сулфонамиди, редом. У неколико сојева отпорних на триметоприм и сулфонамиде, производи се други ензим који има низак афинитет за инхибиторе (71, 72).

### 1.3.1 *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*

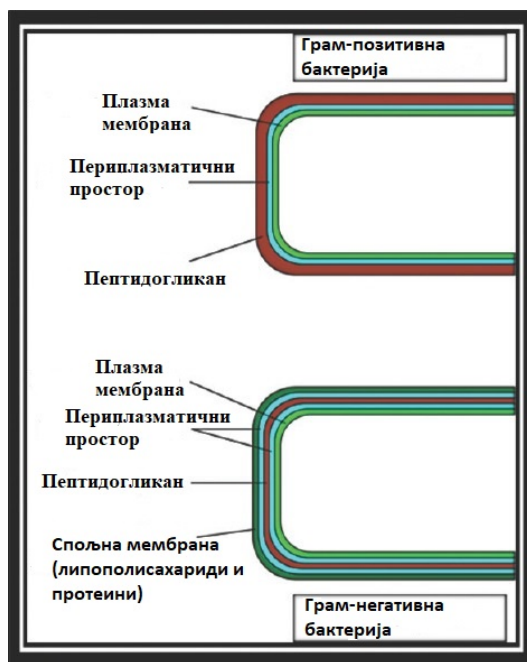
*Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, обе Грам-негативне бактерије, су две од девет патогена под надзором Централноазијске и европске мреже за надзор антимицробне резистенције (енгл. *Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (network)- CAESAR*) које су селектоване за анализу АМР у оквиру ове докторске дисертације. Обе поменуте бактерије представљају чест узрок инвазивних инфекција (73, 74). Преосталих седам патогена под надзором *CAESAR*-а су: *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Додатно, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* су две од шест патогена, изазивача болничких инфекција, из групе *ESKAPE* што представља акроним који садржи имена шест високо вирулентних бактерија (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, и *Enterobacter* spp) које показују растућу резистенцију на више лекова, као и растућу вируленцију (75). *ESKAPE* патогени су одговорни за већину болничких инфекција и способни су да „избегну“ (енгл. *escape*) биоцидно дејство антимицробних лекова (76).

*Pseudomonas aeruginosa*, Грам-негативни бацил, из породице *Pseudomonadaceae*, широко распрострањен у природи, опортунистички патоген је и ретко изазива болест код здравих особа, али се лако може размножавати код имунокомпромитованих пацијената (77).

*Klebsiella pneumoniae*, непокретна патогена Грам-негативна бактерија, из породице *Enterobacteriaceae*, одговорна за болничке инфекције у уринарном тракту, респираторном тракту и крви имунокомпромитованих особа (78).

Тешко је пронаћи једињења која делују против Грам-негативних бактерија (79). Главни разлог је што су Грам-негативне бактерије развиле СМ да би се заштитиле од нежељених агенаса (Слика 5) (37, 80). С тим у вези, Грам-негативне бактерије поседују вишеструке механизме АМР према свим класама антибиотика: поред урођене резистенције (углавном због њихове СМ, ефлуксних пумпи и додатних карактеристика грађе ћелијског зида), могу стећи отпорност (стечена резистенција) преко мутација у геному бактерија и/или добијања гена

резистенције путем хоризонталног трансфера гена (81). Због свега наведеног, лако се може развити резистенција на антимикробне лекове који се обично користе у лечењу инфекција *Pseudomonas aeruginosa*, као што су пиперацилин/тазобактам, цефтазидим, карбапенеми, фулорохинолони или аминогликозиди, и оне који се обично користе у лечењу инфекција *Klebsiella pneumoniae*, као што су цефалоспорини, III генерације, карбапенеми, флуорохинолони или аминогликозиди (73, 82). Стога, када се развије АМР, терапијске могућности могу бити озбиљно ограничене. Последњих година у Републици Србији су забележене пропорције вишеструке резистенције од преко 50% за *Pseudomonas aeruginosa*, чест узрочник инфекција код хоспитализованих пацијената, и преко 60% за *Klebsiella pneumoniae*, чест узрочник бактеријемја и инфекција уринарног и респираторног тракта (73). За истраживање у оквиру ове докторске дисертације предложене су две бактерије, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, две бактерије чије праћење предлаже СЗО и које припадају *ESKAPE* групи, обе Грам-негативне бактерије, чести узрочници инвазивних, болничких инфекција, код којих су последњих година у Републици Србији забележене високе пропорције вишеструке резистенције.



**Слика 5.** Поређење ћелијског зида Грам–позитивних и Грам-негативних бактерија. Преузето из: Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017 Jul-Sep;33(3):300-305., са модификацијом



## 1.4 Оптимизација употребе антибиотика

Оптимизација употребе антибиотика је кључни циљ Глобалног акционог плана СЗО за резистенцију на антимикуробне лекове (енгл. *Global action plan on antimicrobial resistance*) који је СЗО објавила маја 2015. године (83).

Глобални акциони план СЗО за АМР има укупно пет циљева:

- повећање свести и разумевања АМР кроз ефикасну комуникацију, образовање и обуку
- побољшање знања и базе доказа кроз надзор и истраживање
- смањење инциденце инфекција путем ефикасних санитарних, хигијенских и превентивних мера
- оптимизација употребе антимикуробних лекова код здравља људи и животиња
- развој економских услова за одрживо улагање и повећање улагања у нове лекове, дијагностичке алате, вакцине и друге интервенције, а које узима у обзир потребе свих земаља (83).

Овај глобални план, који пружа оквир за националне акционе планове за борбу против АМР, поставља кључне акције које различити укључени актери треба да предузму, користећи постепени приступ у наредних 5-10 година у борби против АМР (83). Овај комплет алата има за циљ да подржи земље у имплементацији четвртог циља глобалног акционог плана – „оптимизација употребе антимикуробних лекова“ – пружањем практичних смерница о томе како имплементирати програме за управљање употребом антимикуробних лекова (енгл. *antimicrobial stewardship*) у сектору здравља људи на националном и здравственом нивоу у земљама у развоју и недовољно развијеним земљама (84). Програми за управљање употребом антимикуробних лекова се дефинишу као организацијска или системска стратегија здравствене заштите за промовисање одговарајуће употребе антимикуробних средстава кроз примену интервенција заснованим на доказима (84). Ови програми оптимизују употребу антибиотика, побољшавају исходе код пацијената, смањују АМР и инфекције повезане са здравственом заштитом, и штеде трошкове здравствене заштите (85, 86). Према извештају Организације за економску сарадњу и развој (ОЕСР) (енгл. *Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)*) спровођење програма за управљање употребом антимикуробних лекова заједно са другим политикама за смањење прекомерне употребе антибиотика и унапређивање болничке хигијене могло би да спаси до 1,6 милиона живота до 2050. године и 4,8 милијарди долара годишње у 33 земаља ОЕСР-а (84, 87).

Циљ програма за управљање употребом антимикуробних лекова је:

- оптимизација употреба антибиотика;
- промовисање промена понашања у прописивању антибиотика и праксе издавања;
- побољшање квалитета неге и исхода пацијената;
- уштеде на непотребним трошковима здравствене заштите;
- смањење даљег појављивања и ширења АМР-а;
- продужетак века трајања постојећих антибиотика;
- ограничење негативног економског утицаја АМР-а; и
- изградња капацитета најбоље праксе здравствених радника у погледу рационалне употребе антибиотика (84).

Међутим, недостатак свеобухватног упутства за уобичајене инфекције засноване на доказима је главна препрека за оптималну употребу антибиотика у многим окружењима (88).

СЗО је развила упутства, СЗО *AWaRe* (*Access, Watch, Reserve*) антибиотску књигу (89), са циљем да пружи једноставне смернице за оптимално емпиријско лечење уобичајених бактеријских инфекција код деце и одраслих. СЗО је креирала *AWaRe* класификацију 2017. (и ажурирала је 2019. и 2021.), те класификовала антибиотике у три групе: *Access*, *Watch* и *Reserve*. Ове смернице се заснивају на *AWaRe* класификацији и модел листама за децу и одрасле, а за циљ управо има оптимизацију квантитета и квалитета прописивања антибиотика, и фокусира се на побољшање употребе антибиотика уског спектра *Access* антибиотика, смањење прекомерне употребе оралних *Watch* антибиотика, и где је потребно, подстиче симптоматско лечење без лечења антибиотиком (89, 90).

- *Access* антибиотици су антибиотици са уским спектром деловања, углавном са мање нежељених ефеката, мањим потенцијалом за селекцију антимикуробне резистенције и нижом ценом. Препоручују се за емпиријски третман најчешћих инфекција и требало би да буду широко доступни (89, 90).
- *Watch* антибиотици генерално имају већи потенцијал за селекцију антимикуробне резистенције и чешће се користе код болеснијих пацијената у болничким установама. Њихову употребу треба пажљиво пратити како би се избегла прекомерна употреба (89, 90).
- *Reserve* антибиотици су антибиотици последње мере које треба користити само за лечење тешких инфекција изазваних патогенима отпорним на више лекова (89, 90).

Европски центар за превенцију и контролу болести (енгл. *European Centre for Disease Prevention and Control- ECDC*) је увео Европски дан свести о антибиотцима (енгл. *European Antibiotic Awareness Day- EAAD*), 18. новембар, европску здравствену иницијативу и годишњи догађај 2008. године како би подржао земље ЕУ/ЕЕП у њиховим напорима да повећају рационалну употребу антибиотика (91).

Као резултат растуће забринутости, у Републици Србији је у последњој деценији покренуто неколико активности у циљу оптимизације употребе антибиотика и смањењу АМР. Министарство здравља Републике Србије се од новембра 2015. придружило глобалним напорима у борби против АМР-а и обезбеђивању рационалне употребе антибиотика (21). Једна од активности Министарства здравља Републике Србије за подизање свести о озбиљности нерационалне употребе антибиотика и АМР је спровођење Националне кампање за рационалну употребу антибиотика (21). Национални водич добре клиничке праксе за рационалну употребу антибиотика је објављен 2018. године (21). Нацрт Националног програма контроле резистенције на антибиотике за период 2019-2021 је први пут представљен у марту 2018. године и представља подршку у остваривању друштвене бриге о здрављу и обезбеђивању услова да људи буду здрави и чини основу за доношење одлука о активностима на унапређењу здравља и квалитета живота становништва Републике Србије кроз смањење АМР (92). Национални програм контроле резистенције на антибиотике за период 2019-2021 је у складу са Глобалним акционим планом за АМР (92). Међутим, потребни су и додатни напори усмерени ка решавању озбиљног растућег тренда употребе антибиотика у Републици Србији (93) као и пратећих резистенција, а посебно на подизање свести становништва, али и здравствених радника о ризицима од самомедијације антибиотцима (94-96).

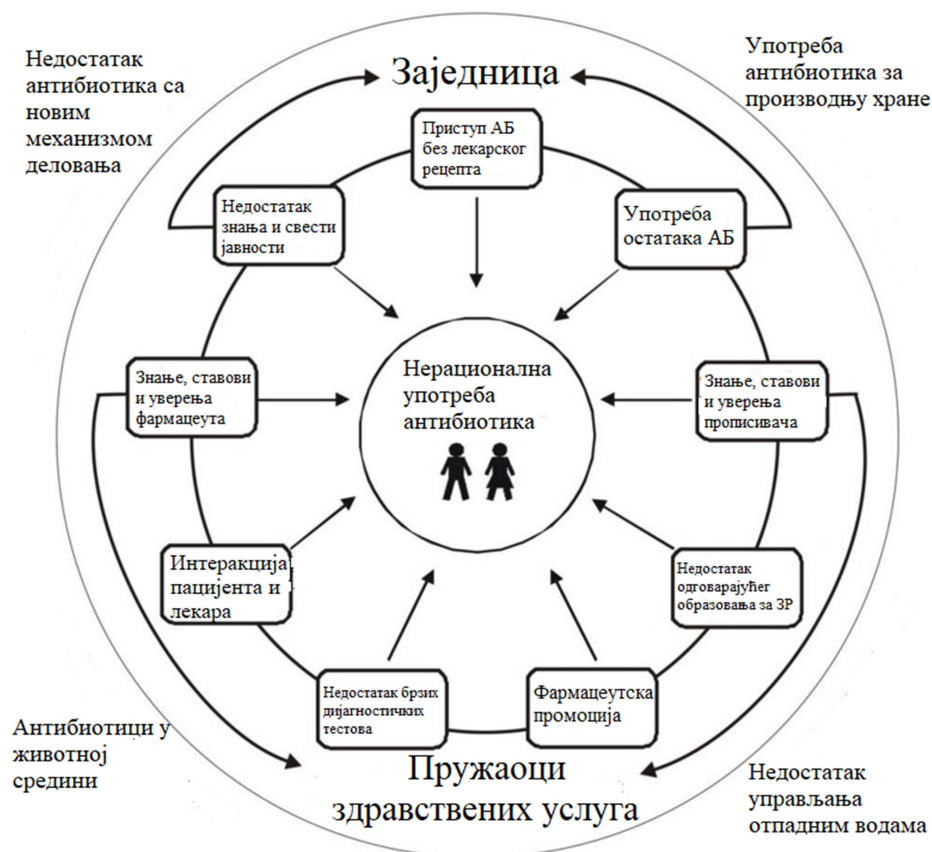
### 1.4.1 Мреже за праћење потрошње антибиотика и резистенције бактерија на антибиотике у Европи

У оквиру имплементације Европског стратешког акционог плана о АМР, СЗО је успоставила компатибилне мреже за праћење потрошње антибиотика и АМР, *CAESAR* за земље које нису чланице ЕУ (97). Република Србија је део *CAESAR* мреже кроз национални систем за надзор АМР на основу споразума о сарадњи из јануара 2013. године, који су потписали Институт за јавно здравље Војводине-Национална референтна лабораторија као национални координатор надзора над АМР у Републици Србији и СЗО-Регионалне канцеларије за Европу (97). Систем за регистрацију и праћење АМР у Републици Србији чине Национална референтна лабораторија за регистрацију и праћење резистенције бактеријских сојева на антимикуробне лекове и национална мрежа од 24 клиничке лабораторије, успостављене на добровољној основи (98). С друге стране, *EARS-Net* је мрежа клиничких микробиолошких лабораторија у земљама ЕУ/ЕЕП која извештава о проценту АМР за ове земље (53). Додатно, Европска надзорна мрежа потрошње антимикуробних лекова (енгл. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network- ESAC-Net*) је мрежа националних система за надзор на нивоу ЕУ/ЕЕП, коју координира *ECDC* и која покрива све земље ЕУ/ЕЕП, пружајући европске референтне податке за праћење потрошње антибиотика (99). СЗО је 2015. године покренула Глобални систем за надзор АМР и употребе антимикуробних лекова (енгл. *Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS)*) заједнички напор да се стандардизује АМР надзор широм света (100). Од краја 2022. године, 127 земаља, територија и области учествује у Глобалном систему за надзор АМР и употребе антимикуробних лекова, Србија не припада овом систему (100). Захваљујући подацима на свим наведеним мрежама, подаци о потрошњи антибиотика и АМР су у великој мери транспарентни и доступни.

### 1.4.2 Употреба антибиотика у Републици Србији и свету

Према подацима о употреби антибиотика, Република Србија је у последњој деценији заузимала високо место међу европским земљама, са високим нивоом АМР присутних код свих врста бактерија које се прате у погледу АМР у Републици Србији (93, 101). Република Србија је 2019. године била трећепласирана земља у Европи са укупном потрошњом антибиотика од 28,65 *DDD* на 1000 становника дневно (101), при чему су само Кипар (30,1 *DID*) и Грчка (34,1 *DID*) пријавиле већу потрошњу (102).

Примери покретача нерационалне употребе антибиотика (употреба антибиотика за производњу хране, недостатак управљања отпадним водама, антибиотици у животној средини и недостатак антиботика са новим механизмима деловања) међу општом популацијом и пружаоцима здравствених услуга у Европи су приказани на слици 6 (103).



**Слика 6.** Примери покретача нерационалне употребе антибиотика у Европи међу општом популацијом и пружаоцима здравствених услуга. Преузето из: *Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. Int J Environ Res Public Health. 2018 Dec 23;16(1):27., са модификацијом* (103)

### 1.4.3 Употреба антибиотика у периоду ковида 19

Током пандемије ковид 19, обрасци коришћења антибиотика су се променили, што је потенцијално могло имати утицај на развој АМР (104). Резултати из литературе су показали да је међу пацијентима зараженим вирусом ковид 19 (2010 испитаника), укупан удео бактеријске коинфекције био низак, мање од 10%, али је употреба антибиотика била висока и више од 70% ковид 19 пацијенти су примали антибиотике, укључујући антибиотике широког спектра, чак и када нису клинички индикувани (105). Дошло је до пораста АМР током пандемије ковид 19, до нивоа виших од оних пре пандемије (105-108), а посебно је то био случај са Грам-негативним бактеријама (109). У Републици Србији је код више од половине ковид 19 пацијената на терцијарном нивоу здравствене заштите узимало антибиотике пре пријема, од којих је трећина узимала више од једног антибиотика, док је 72,2% пацијената добило антибиотике на пријему упркос веома малом броју коинфекција, и без доказа о клиничкој користи (110). Погоршање прекомерне употребе антибиотика током пандемије ковид 19 пријављено је у земљама у развоју и недовољно развијеним земљама (111). Стога је пандемија променила ниво АМР-а компромитујући многе акције спроведене последњих година (112). СЗО не препоручује употребу антибиотика за благе и умерене случајеве ковид 19 осим ако не постоји клиничка сумња на бактеријску инфекцију и препоручује употребу антибиотика за тешке случајеве ковид 19 са повећаним ризиком од секундарних бактеријских инфекција и смрти (113).

У Републици Србији је лечење оболелих од ковида 19 следило смернице за клиничко лечење ковида 19 светских здравствених установа. Према смерницама за лечење ковида 19 примењених у Републици Србији, јасно је саветовано да се не препоручује употреба антибиотика осим ако не постоји јасна индикација (вероватне или доказане бактеријске инфекције и форма 3 болести (позитиван брис назофаринкса, умерена клиничка слика), тешка хипоксија и цитокинска олуја) (110).

## 2 Циљеви истраживања

Истраживања у оквиру докторске дисертације имала су следеће циљеве:

- 1) Анализа тренда потрошње антибактеријских лекова за системску примену на националном нивоу у периоду од петнаест година (2006- 2020. година) у Републици Србији.
- 2) Анализа тренда антимикуробне резистенције код *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* у периоду од осам година (2013 - 2020. година) у Републици Србији.
- 3) Компаративна анализа тренда потрошње антибиотика и антимикуробне резистенције код *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* у Републици Србији и осам других европских земаља (Грчке, Шпаније, Холандије, Финске, Хрватске, Румуније, Црне Горе и Бугарске).
- 4) Анализа тренда издавања антибиотика у селектованом узорку јавних апотека у периоду пре и након проглашења епидемије ковид 19 у Републици Србији.
- 5) Анализа непосредног и продуженог ефекта ковид 19 на издавање антибиотика у јавним апотекама након проглашења епидемије ковид 19 у Републици Србији.

### 3 Материјали и методе

У оквиру ове докторске дисертације, истраживања су спроведена кроз две научно-истраживачке студије које прате горе наведене циљеве.

**Прва истраживачка студија**, која је спроведена за постизање прва три циља истраживања, обухватила је анализу тренда потрошње *J01* групе лекова (антибактеријски лекови за системску примену), на националном нивоу у периоду од петнаест година (2006 - 2020. година), као и анализу антимикуробне резистенције код *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* у периоду од осам година (2013 - 2020. година) у Републици Србији. Ради анализе тренда у обе студије је била коришћена регресиона анализа употребом *Joinpoint* софтвера, верзије 4.7.0.0 (*National Cancer Institute, Bethesda, United States*). Оба предложена периода обухватила су довољно дуге временске оквирире како би се училе потенцијалне промене тренда помоћу предложене тренд анализе. Период за анализу тренда потрошње *J01* групе лекова обухватио је период од када су подаци о промету и потрошњи лекова у Републици Србији доступни у електронском облику (2006. година) до проглашења епидемије ковид 19 (2020. година). Подаци о потрошњи антибактеријских лекова изражавани су у *DDD* на 1000 становника дневно. С друге стране, период за анализу тренда резистенција обухватио је период од када је Република Србија део *CAESAR* мреже (јануар 2013) до проглашења епидемије ковид 19 (2020. година). Други део ове студије обухватио је компаративну анализу употребе антибиотика и антимикуробне резистенције код *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* у Републици Србији и осам других европских земаља које обухватају земље са високом (Грчка и Шпанија) и ниском (Холандија и Финска) потрошњом антибиотика, као и земље у окружењу (Хрватска, Румунија, Црна Гора и Бугарска).

**Друга истраживачка студија**, која је спроведена за постизање четвртог и петог циља истраживања, је пратила анализу тренда издавања антибиотика у селектованом узорку јавних апотека у периоду пре и након проглашења епидемије ковид 19 у Републици Србији, од јануара 2018. године до децембра 2021. године. Употреба лонгитудиналних података о издавању оралних фармацеутских облика антибиотика, изражена као број издатих паковања антибиотика по међународном незаштићеном називу лека (енгл. *International Nonproprietary Name - INN*), у апотекама је била анализирана Хи - квадрат тестом ( $\chi^2$ ) да би се проценила просечна годишња промена у тренду издавања антибиотика. Други део ове студије обухватио је анализу прекинутих временских серија (енгл. *Interrupted time series analysis - ITS*) како би се проценио утицај обољења ковид 19 на издавање антибиотика. Овај део студије обухватио је анализу непосредног и продуженог ефекта ковид 19 на издавање антибиотика у јавним апотекама након проглашења епидемије ковид 19 у Републици Србији, 18. март 2020. година. Целокупна обрада података у овој студији је била обављена употребом *SPSS* програма (*SPSS 28.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA*).

Обе истраживачке студије у предложеном научно - истраживачком раду су следиле методологију која је описана испод.

## 3.1 Методологија прве истраживачке студије

### 3.1.1 Извори података

У првој истраживачкој студији за процену тренда потрошње *J01* групе лекова (антибактеријски лекови за системску примену) су коришћени подаци из годишњих публикација о промету и потрошњи лекова Агенције за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС), за период између 2006. године и 2020. године у облику годишњих извештаја (114). Ове базе података су засноване на методологији СЗО *АТС* класификација по *DDD*-у, *АТС/DDD* (19). Како се наводи у извештајима АЛИМС-а, подаци о промету лекова за хуману употребу добијени су од носилаца дозволе за промет лекова на велико. Сходно томе, за анализу су били коришћени подаци о промету лекова на велико, који одражавају тренд потрошње антибиотика, а не подаци о потрошњи од стране пацијената, нити подаци о издавању или прописивању (114).

У анализи потрошње антимикуробних лекова за системску употребу су били коришћени подаци о укупној потрошњи ове групе лекова (*J01*), као и подаци о потрошњи главних подгрупа (*J01A* тетрациклини, *J01C* бета лактам антибактеријски лекови, пеницилини, *J01D* остали бета лактам антибактеријски лекови, *J01E* сулфонамиди и триметоприм, *J01F* макролиди, линкозамиди и стрептограмини, *J01G* аминогликозидни антибактеријски лекови, *J01M* хинолонски антибактеријски лекови, *J01X* остали антибактеријски лекови). Додатно је била анализирана потрошња антибиотика који су под надзором за откривање резистенције на *Pseudomonas aeruginosa* (*J01DH02* меропенем, *J01DD02* цефтазидим, *J01G* аминогликозидни антибактеријски лекови, *J01MA* флуорохинолони и *J01CR05* пиперацилин/тазобактам) и *Klebsiella pneumoniae* (*J01DD* цефалоспорини, III генерација (цефотаксим/цефтриаксон/цефтазидим), *J01DH* Карбапенеми (имипенем/ *J01G* Аминогликозиди (амикацин/гентамицин/тобрамицин), *J01MA* Флуорохинолони (ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин)) у Републици Србији у складу са *CAESAR* приручником (115). Поред тога, они припадају групи критично важних антимикуробних лекова према СЗО (89).

### 3.1.2 Анализа података

Из извештаја о промету лекова су били одабрани следећи подаци:

- (1) *АТС* кодови лекова од интереса у складу са *АТС* индексом,
- (2) *DDD* на 1000 становника дневно по сваком *АТС* коду од интереса.

Користећи *CAESAR* податке креиране на основу података достављених од националних референтних лабораторија били су издвојени и анализирани пријављени проценти изолата *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* који су показали АМП-у на посматране антимикуробне лекове током периода 2013-2020 (74, 116-119).

Коначно, да би се трендови у Републици Србији сместили у шири европски контекст, подаци о употреби антибиотика и АМП код *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* у



Србији су били упоређени са осам европских земаља чији су извори података биле релевантне међународне институције (*ECDC* и *CAESAR*) (74, 115-124). То су Хрватска, Румунија и Бугарска (120-123) и Црна Гора (74, 115, 117-119, 124), као земље из региона, као и Финска и Холандија (121-123), као земље са релативно ниском употребе антибиотика у ЕУ, и Грчка и Шпанија, као земље са релативно високом употребе антибиотика у ЕУ (121-123).

Подаци о употреби антибиотика за Хрватску, Румунију, Бугарску, Финску, Холандију, Грчку и Шпанију који су били коришћени у овој анализи су укупни подаци, обихватају податке о издавању и на примарном (јавном сектору) и на секундарном (болничком сектору) нивоу здравствене заштите (121). Подаци о употреби антибиотика за Црну Гору који су били коришћени у овој анализи су подаци о укупном тржишту лекова засновани на вредностима извршене продаје свих лекова и представљају свеобухватни приказ потрошње у приватном и у јавном сектору (124).

### 3.1.3 Статистичка обрада података

За обраду података из прве студије био је коришћен *Joinpoint* софтвер, верзије 4.7.0.0 (*National Cancer Institute, Bethesda, United States*) ради спровођења регресионе анализе података (125). Ова метода идентификује годину(е) када дође до промене тренда који се прати, у случају овог истраживања када дође до промене тренда употребе антибиотика изражено у *DDD* на 1000 становника дневно или када дође до промене у *AMP* изражено процентом резистентних изолата. Поред тога, ова метода израчунава годишњу процентуалну промену (енгл. *annual percentage change-APC*) за сваки сегмент тренда и одговарајући интервал поузданости од 95% (енгл. *confidence interval-CI*), а такође процењује просек годишње процентуалне промене (енгл. *average annual percentage change-AAPC*) у целом проучаваном периоду. *APC* се тестира да би се утврдило да ли постоји разлика у односу на нулту хипотезу да нема промене (0%). *APC* је једнак *AAPC* када је константан, тј. када нема промена тренда. Додатно, на графичком приказу података цео анализирани период је сегментиран тачкама у којима постоји промена тренда (126). Графикони и табеле који показују годишње трендове у разликама између потрошње антибиотика и *AMP* у првој и последњој години такође су креирани коришћењем *Joinpoint* софтвера. Резултати *Joinpoint* модела за потрошњу антибиотика су приказани са три периода (сегмента) како би се што прецизније упоредили периоди у којима је праћена потрошња антибиотика и *AMP*. Додатно, приказани су резултати *Joinpoint* модела за потрошњу антибиотика са два или једним периодом. Резултати *Joinpoint* модела за *AMP* су приказани са два периода.

## 3.2 Методологија друге истраживачке студије

### 3.2.1 Извори података

За потребе четвртог и петог постављеног циља ове докторске дисертације спроведена је друга истраживачка студија, лонгитудинална студија издавања оралних фармацеутских облика антибиотика у Републици Србији у периоду пре и након проглашења епидемије ковид 19. Као извор података била је селектована апотекарска установа која има широку географску заступљеност и укључује бројне апотеке широм земље током целог временског периода за који су подаци праћени и анализирани.

Месечни подаци о издавању су били коришћени за процену просечног месечног и годишњег издавања антибиотика и за спровођење *ITS* анализе како би се проценио утицај пандемије ковид 19 на издавање антибиотика. Ванредно стање због ковида 19 у Републици Србији проглашено је 18. марта 2020. године. Сходно томе, период до марта 2020. године, укључујући март 2020, се сматрао периодом пре ковид 19, а период од априла 2020. године периодом током ковида 19. У складу са наведеним, у анализи су поређени подаци између два временска периода: (и) јануар 2018–март 2020, (и) април 2020–децембар 2021.

Подаци о издавању антимикробних лекова су били изражени као број паковања антибиотика по *INN*-у. Број издатих паковања антибиотика по *INN*-у је јединица често коришћена и у другим студијама (127, 128). У анализи података о издавању, а ради класификације одређених група антибиотика, била је такође примењена *ATC* класификација, као и у првој истраживачкој студији (19). У овој анализи су били узети у обзир лекови класификовани у групи *J01 ATC* класификације (антибактеријски лекови за системску примену). Посебно су биле анализиране подгрупе антибиотика под повећаним ризиком за развој резистенције. Стога је био посебно анализиран тренд издавања групе *Watch* из *AWaRe* класификације СЗО јер укључује групе антибиотика са већим потенцијалом за развој резистенције (90). *Watch* група антибиотика које су биле анализиране су следеће: *J01DD* цефалоспорини II генерације, *J01DD* цефалоспорини III генерације, *J01FA* макролиди, *J01MA* флуорохинолони, *J01XX* остали антибактеријски лекови. Поред тога, били су издвојени и подаци о месечном издавању група антибиотика које су се показале као најкоришћеније у Републици Србији пре и током периода епидемије ковид 19. Штавише, у зависности од тога да ли се радило о периоду пре ковид 19 или током ковид 19 епидемије, познато је да су амоксицилин и азитромицин најчешће коришћени антибиотици у Републици Србији (93), па су стога били додатно анализирани и подаци о њиховом месечном издавању. Антибиотици који су били укључени у анализу су представљени у табели 3.

**Табела 3.** Антибиотици укључени у анализу, представљени у групама

<b>Антибиотици укупни</b>	<i>J01AA</i> тетрациклини, <i>J01CA</i> пеницилини широког спектра, <i>J01CR</i> комбинације пеницилина, укључујући и комбинације са инхибиторима бета лактамазе, <i>J01DB</i> цефалоспорини, I генерација, <i>J01DC</i> цефалоспорини, II генерација, <i>J01DD</i> цефалоспорини, III генерација, <i>J01EE</i> комбинације сулфонамида са триметопримом, укључујући деривате, <i>J01FA</i> макролиди, <i>J01FF</i> линкозамиди, <i>J01MA</i> флуорохинолони, <i>J01XE</i> нитрофуран деривати, <i>J01XX</i> остали антибактеријски лекови
<b>Watch антибиотици</b>	<i>J01DC</i> цефалоспорини, II генерација, <i>J01DD</i> цефалоспорини, III генерација, <i>J01FA</i> макролиди, <i>J01MA</i> флуорохинолони, <i>J01XX</i> остали антибактеријски лекови
<b>Антибиотици са највећом употребом у Републици Србији</b>	<i>J01FA</i> макролиди, <i>J01DD</i> цефалоспорини, III генерација, <i>J01CA</i> пеницилини, <i>J01CA04</i> амоксицилин, <i>J01FA10</i> азитромицин

### 3.2.2 Анализа података

Следеће мере су биле коришћене како би се уочиле и истражиле промене у пракси издавања током времена:

- Удео пацијената са издатим антибиотцима у укупном броју пацијената годишње (израчунато као укупан број свих издатих паковања антибиотика подељен са укупним бројем рачуна који представља број пацијената на годишњем нивоу у свим апотекама одговарајуће апотекарске установе).
- Годишња промена удела пацијената са издатим антибиотцима у укупном броју пацијената током посматраног временског периода.
- Просечан број издатих паковања антибиотика по апотеци дневно, за сваку анализирану годину (израчунато као укупан број издатих антибиотика подељен са укупним бројем апотека и укупним бројем дана у одговарајућој години, не рачунајући недељу; недеља је нерадан дан у више од 90% апотека у селектованој апотекарској установи).
- Просечан број издатих паковања антибиотика по апотеци недељно, за сваку анализирану годину (израчунато као укупан број издатих антибиотика подељен са укупним бројем апотека у одговарајућој години и са укупним бројем недеља у години).
- Удео појединачних антибиотика и антибиотских подгрупа у укупној количини издатих антибиотика, за сваку анализирану годину (израчунато као пропорција сваког *INN* и сваке подгрупе антибиотика у укупној количини антибиотика годишње).

### 3.2.3 Статистичка обрада података у другој студији

Анализа тренда укупног издавања антибиотика током година је била урађена коришћењем Хи-квадрат теста ( $\chi^2$ ) за тренд. Такође је спроведена упоредна анализа издавања антибиотика у периоду пре и током епидемије ковид 19. Издавање антибиотика је било изражено као средњи број укупно издатих паковања антибиотика, пре и током епидемије ковид 19.

*ITS* анализа је била спроведена како би се истражиле промене у трендовима издавања антибиотика на месечном нивоу повезаних са обољењем ковид 19, као потенцијалним утицајем на издавање антибиотика. *ITS*, један од најјачих приступа за процену различитих утицаја (нпр. увођење нових протокола лечења, едукативне интервенције и др.) и утврђивање каузалних односа, користи се за процену величине одређеног утицаја/ефекта у различитим временским тачкама, као и за процену ефекта на промену тренда током времена (129).

*ITS* анализа укључује креирање *ARIMA* модела (ауторегресивног интегрисаног покретног просека, енгл. *Autoregressive integrated moving average- ARIMA*), као модела за процену и евалуацију будућих вредности одређене променљиве на основу већ прикупљених података о датој променљивој. Планирана *ITS* анализа је узела у обзир постојање сезоналности. Број издатих паковања антибиотика је била зависна варијабла у наведеним моделима, док је време у месецима била независна варијабла. Одвојени *ITS* модели су били креирани са временском променљивом да би се открио непосредни ефекат ковида 19 на издавање антибиотика (до марта 2020, временска вредност је била 0; од априла 2020, па сваки следећи месец, временска вредност је била 1), или продужени ефекат ковид 19 на издавање антибиотика (до марта 2020, временска вредност је била 0; од априла 2020, па сваки следећи месец, мај 2020, јун 2020, итд., временске вредности је била 1, 2, 3, ...), у складу са сличним, раније публикованим студијама (130). Значајност мања од 0,05 сматрала се статистички значајном. Целокупна обрада података у овој студији је била обављена употребом *SPSS* програма (*SPSS 28.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA*).

## 4 РЕЗУЛТАТИ

### 4.1 Резултати прве студије

#### 4.1.1 Употреба антибиотика током периода од 2006. до 2020. године

Према подацима из годишњих база података о промету лекова АЛИМС-а, израчунати петнаестогодишњи годишњи просек (2006–2020) у учешћу антиинфективних лекова за системску примену у укупном промету свих лекова који имају АТС код у Републици Србији је 12,93% (Табела 4) (114).

**Табела 4.** Учешће антиинфективних лекова за системску примену у укупном промету свих лекова који имају АТС код у Републици Србији по годинама.

Година	Учешће у укупном промету у РС по годинама, %
2006	18,27
2007	17,03
2008	15,10
2009	15,92
2010	12,08
2011	12,15
2012	11,28
2013	10,85
2014	11,35
2015	11,69
2016	11,21
2017	10,80
2018	12,43
2019	12,18
2020	11,65
<b>Просек</b>	<b>12,93</b>

РС- Република Србија

Током посматраног периода, од 2006. до 2020. године, забележени су различити трендови употребе у свим испитиваним антимикуробним групама (Табела 5, Сlike 7-22).

Антимикуробне групе које су показале пораст у 2020. години у односу на 2006. годину су: остали бета лактам антибактеријски лекови (Табела 5, Слика 10), цефалоспорини, III генерације (Табела 5, Слика 13), карбапенеми (Табела 5, Слика 15), макролиди, линкозамиди и стрептограмини (Табела 5, Слика 17), хинолонски антибактеријски лекови (Табела 5, Слика 19), флуорохинолони (Табела 5, Слика 20) и остали антибактеријски лекови (Табела 5, Слика 21). С друге стране, антимикуробне групе које су показале пад у потрошњи у 2020. години у односу на 2006. годину су: тетрациклини (Табела 5, Слика 7), бета лактам антибактеријски лекови, пеницилини (Табела 5, слика 8), цефалоспорини, I генерација (Табела 5, Слика 11), цефалоспорини, II генерација (Табела 5, Слика 12) и аминогликозидни антибактеријски лекови

(Табела 5, Слика 18). Додатно, обим употребе укупних антибактеријских лекова за системску примену је смањена за 17,1% у 2020. У односу на 2006. ( $p>0,05$ ) (Табела 5, Слика 22).

Цефалоспорини, III генерације су антимикуробна група за коју је уочена највећа промена у односу на све испитиване групе, примећен је пораст у потрошњи за 450,9% ( $p < 0,05$ ) (Табела 5, слика 13). Унутар ове класе антибиотика уочен је веома висок пораст потрошње за цефтазидим, за више од 900% ( $p < 0,05$ ) (Табела 5, Слика 14). С друге стране, антимикуробна група код које је забележен највиши пад у потрошњи су аминогликозиди код којих је употреба смањена за 63,3% ( $p < 0,05$ ) (Табела 5, Слика 18).

**Табела 5.** Годишњи *DDD* на 1000 становника дневно по антимикуробној групи, разлика 2020:2006, 2006-2020

Антимикуробна група	2006 ( <i>DDD</i> )	2020 ( <i>DDD</i> )	Разлика 2020:2006 ( <i>DDD</i> )	Разлика 2020:2006 (%)	<i>p</i> - вредност
Тетрациклини ( <i>J01A</i> )	4,58	2,64	-1,94	-42,4	0,0
Бета лактам антибактеријски лекови, пеницилини ( <i>J01C</i> )	14,42	5,43	-8,99	-62,3	0,0
Пиперацилин/тазобактам ( <i>J01CR05</i> )	0,006*	0,01	0,004	66,7	0,2
Остали бета лактам антибактеријски лекови ( <i>J01D</i> )	5,45	5,74	0,29	5,3	0,1
Цефалоспорини, I генерација ( <i>J01DB</i> )	4,34	2,01	-2,33	-53,7	0,0
Цефалоспорини, II генерација ( <i>J01DC</i> )	0,49	0,39	-0,1	-20,4	0,5
Цефалоспорини, III генерација ( <i>J01DD</i> )	0,57	3,14	2,57	450,9	0,0
Цефтазидим ( <i>J01DD02</i> )	0,03	0,32	0,29	966,7	0,0
Карбапенеми ( <i>J01DH</i> )	0,04	0,08	0,02	62,5	0,0
Меропенем ( <i>J01DH02</i> )	0,02	0,04	0,02	100	0,0
Макролиди, линкозамиди и стрептограмини ( <i>J01F</i> )	3,73	7,59	3,86	103,5	0,2
Аминогликозидни антибактеријски лекови ( <i>J01G</i> )	1,39	0,51	-0,88	-63,3	0,0
Хинолонски антибактеријски лекови ( <i>J01M</i> )	3,47	4,07	0,6	17,3	0,2
Флуорохинолони ( <i>J01MA</i> )	2,03	4,07	2,04	100,5	0,0
Остали антибактеријски лекови ( <i>J01X</i> )	0,09	0,64	0,55	611,1	0,0
Антибактеријски лекови за системску примену ( <i>J01</i> )	33,13	27,45	-5,68	-17,1	0,1

Легенда: *DDD*: дефинисане дневне дозе; *DDD*: *DDD* на 1000 становника дневно; Подебљано су приказане статистички значајне вредности.

\* Годишњи *DDD* на 1000 становника дневно од 2007.

#### 4.1.2 Трендови потрошње антимиџробних лекова

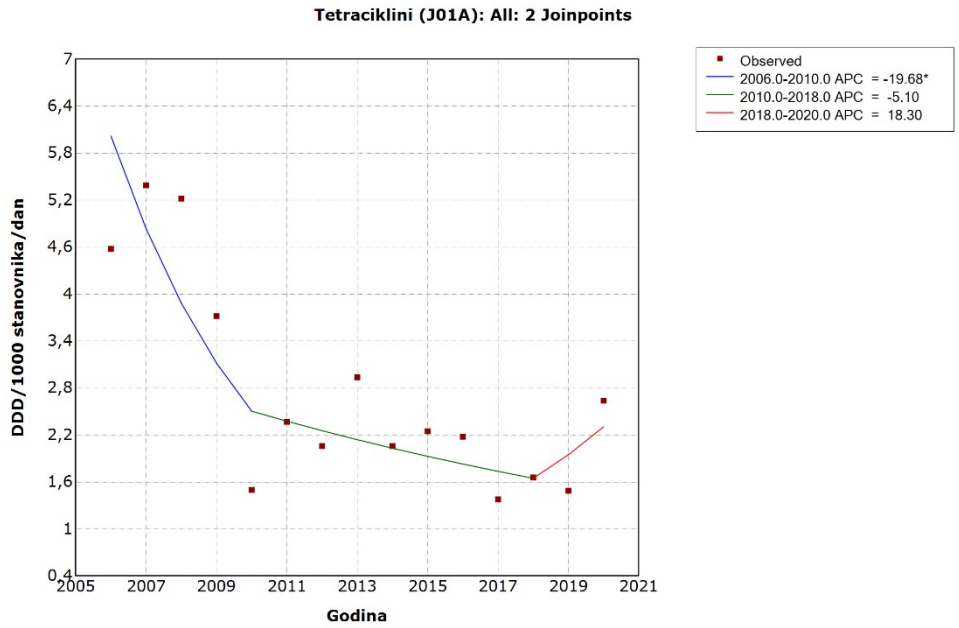
За анализу тренда потрошње антимиџробних лекова, презентовани су *Joinpoint* модели који су идентификовали три одвојена сегмента тренда потрошње и модели који су идентификовали један или два сегмента потрошње антибиотика, за све испитиване лекове (Табела 6, Сlike 7-22).

Када су у питању модели са једним сегментом (период праћења 2006-2020), статистички значајни опадајући трендови су уочени код тетрацилина (Табела 6, Сlike 7.б)), бета лактам антибактеријских лекова, пеницилина (Табела 6, Сlike 8.б)), цефалоспорина, I генерације (Табела 6, Сlike 11.б)) и аминокликозида ((Табела 6, Сlike 18.б))). С друге стране, статистички растући тренд је примећен код карбапенема (Табела 6, Сlike 15.б)), меропенема (Табела 6, Сlike 16.б)), флуорохинолона (Табела 6, Сlike 20.б)) и осталих антибактеријских лекова (Табела 6, Сlike 21.б)). Сви остали антибиотици су показали стабилне трендове (Табела 6, Сlike 9.б), Сlike 10.б), Сlike 12.б)-15.б), Сlike 17.б)-19.б) и Сlike 22.б)).

Када су у питању модели са два сегмента, за употребу цефалоспорина, II генерације (Табела 6, Сlike 12.б)) ранији сегмент (2006-2016) је показао статистички значајан тренд пада, док је каснији сегмент (2016-2020) показао статистички значајан тренд раста, што је такође био случај код цефтазидима (Табела 6, Сlike 14.б)) за каснији сегмент (2018-2020). Додатно, за коришћење цефтазидима (Табела 6, Сlike 14.б)) током целог посматраног периода примећен је статистички значајан тренд раста.

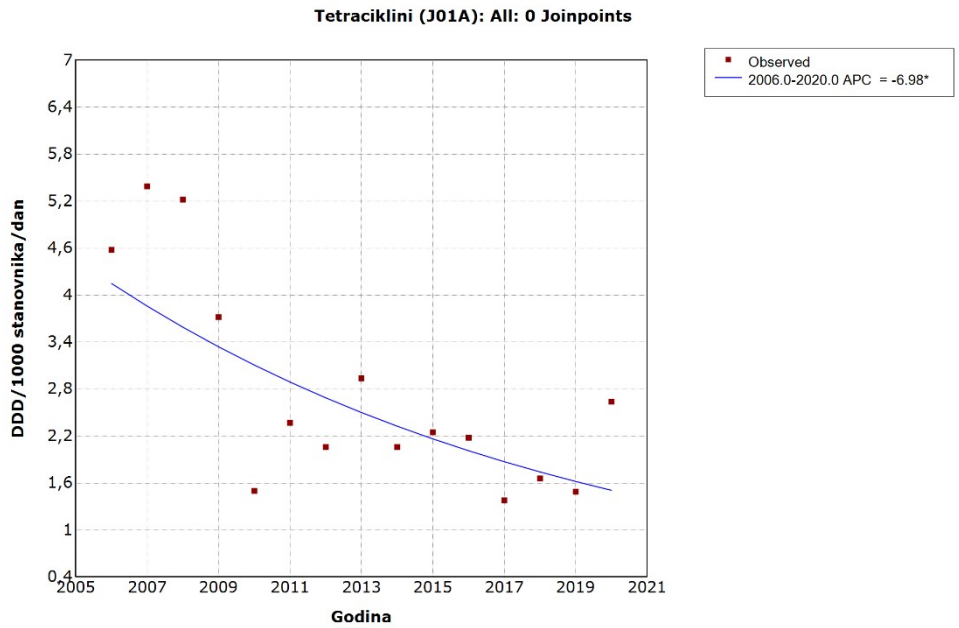
Када су у питању модели са три сегмента, тренд сегменти најранијих година, почевши од 2006. до 2010. или 2012. године у зависности од антимиџробне групе, су показали стабилне или опадајуће трендове, осим код цефалоспорина, III генерације где је забележен пораст (Табела 6, Сlike 13.а)), док су сегменти за последње године показали више варијација (Табела 6, Сlike 7.а)-22.а)). За употребу цефалоспорина, II генерације (Табела 6, Сlike 12.а)), цефалоспорина, III генерације (Табела 6, Сlike 13.а)), цефтазидима (Табела 6, Сlike 14.а)), карбапенема (Табела 6, Сlike 15.а)) и осталих антибактеријских лекова (Табела 6, Сlike 21.а)), најновији сегмент је показао статистички значајне трендове раста. Додатно, током целог посматраног периода примећено је за аминокликозиде (Табела 6, Сlike 18.а)) статистички значајан тренд пада, а за цефалоспорине, III генерације (Табела 6, Сlike 13.а)) и цефтазидим (Табела 6, Сlike 14.а)) статистички значајан тренд раста.

а)



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

б)



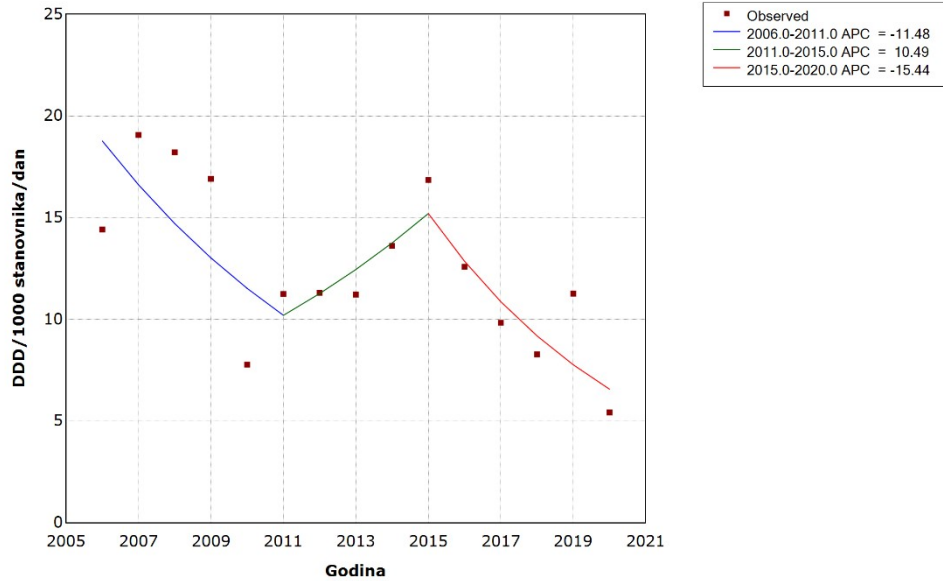
\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

**Слика 7.** Употреба тетрациклина (*J01A*), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.  
а) модел са три сегмента, б) модел са једним сегментом  
Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза

а)



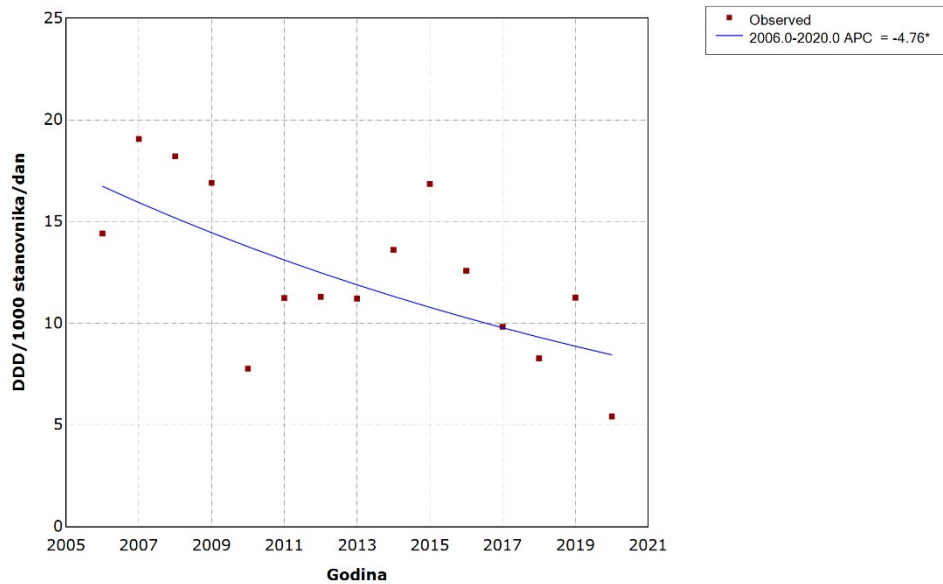
**Beta laktam antibakterijski lekovi, penicilini (J01C): All: 2 Joinpoints**



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

б)

**Beta laktam antibakterijski lekovi, penicilini (J01C): All: 0 Joinpoints**



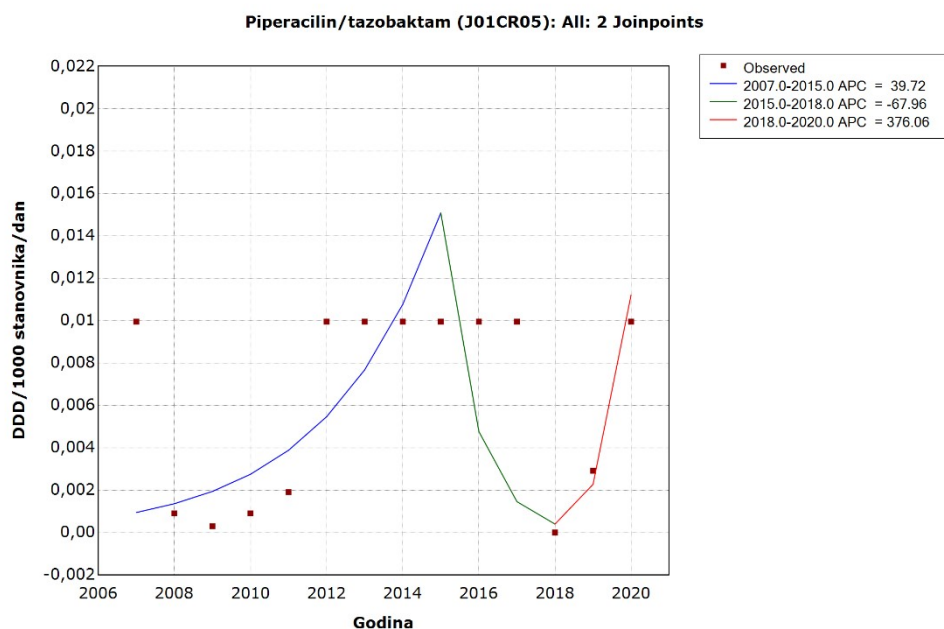
\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

**Слика 8.** Употреба бета лактам антибактеријских лекова, пеницилина (*J01C*), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента, б) модел са једним сегментом

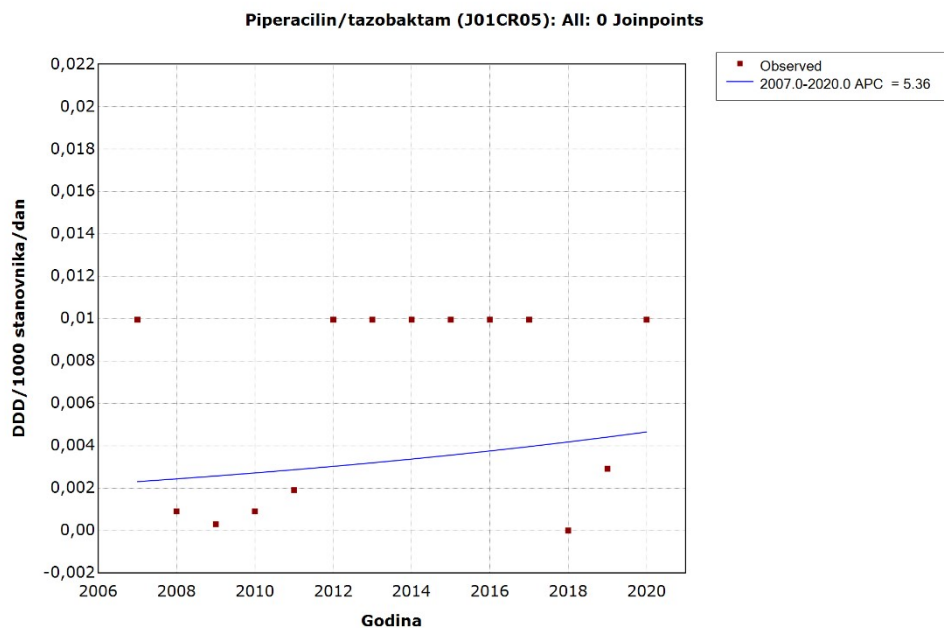
Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза

а)



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

б)



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

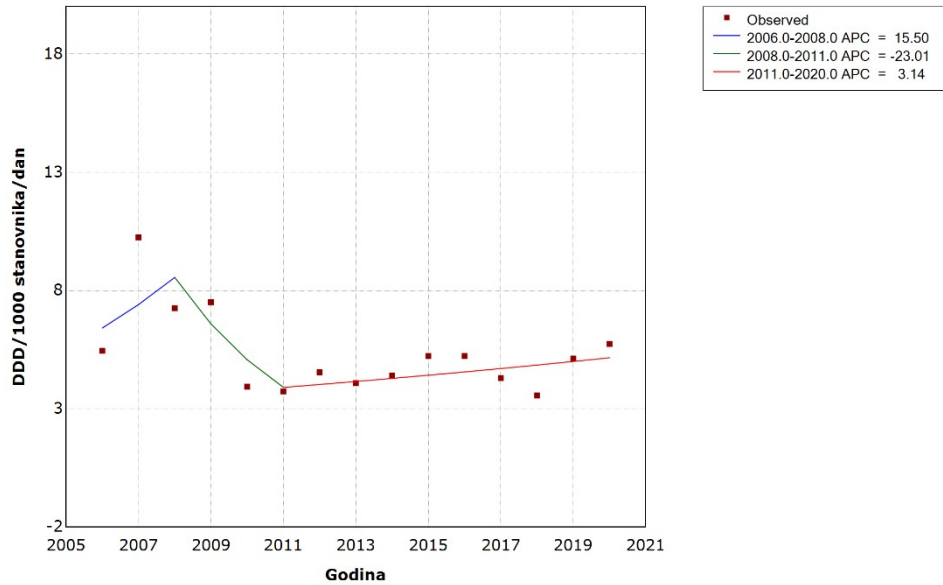
**Слика 9.** Употреба пиперацилин/тазобактама (*J01CR05*), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента, б) модел са једним сегментом

Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза

а)

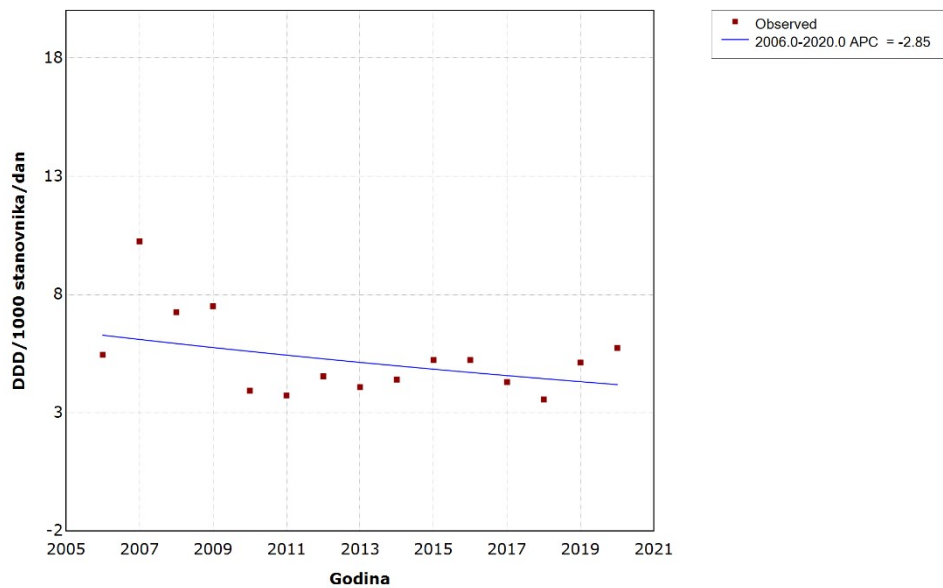
Ostali beta laktam antibakterijski lekovi (J01D): All: 2 Joinpoints



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

б)

Ostali beta laktam antibakterijski lekovi (J01D): All: 0 Joinpoints



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

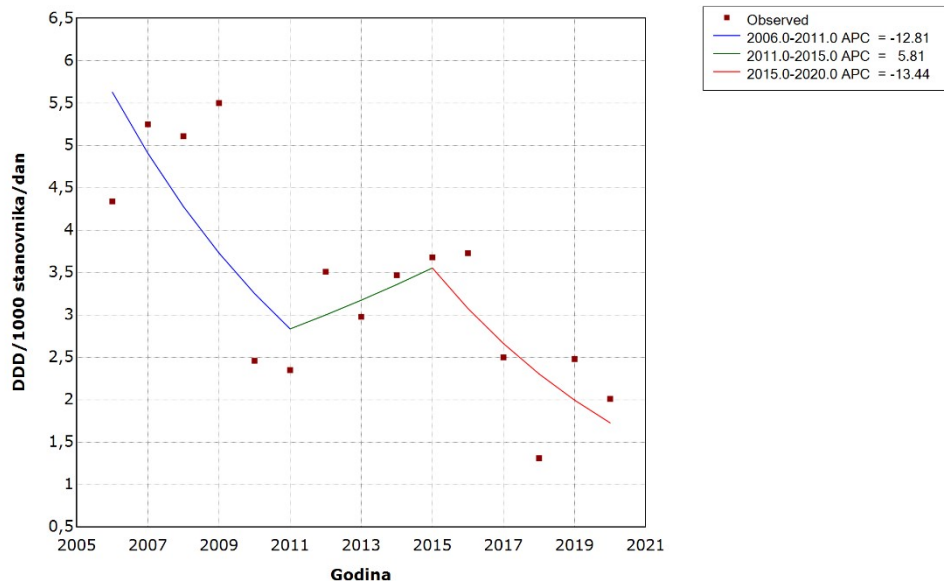
**Слика 10.** Употреба осталих бета лактам антибактеријских лекова (*J01D*), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента, б) модел са једним сегментом

Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза

а)

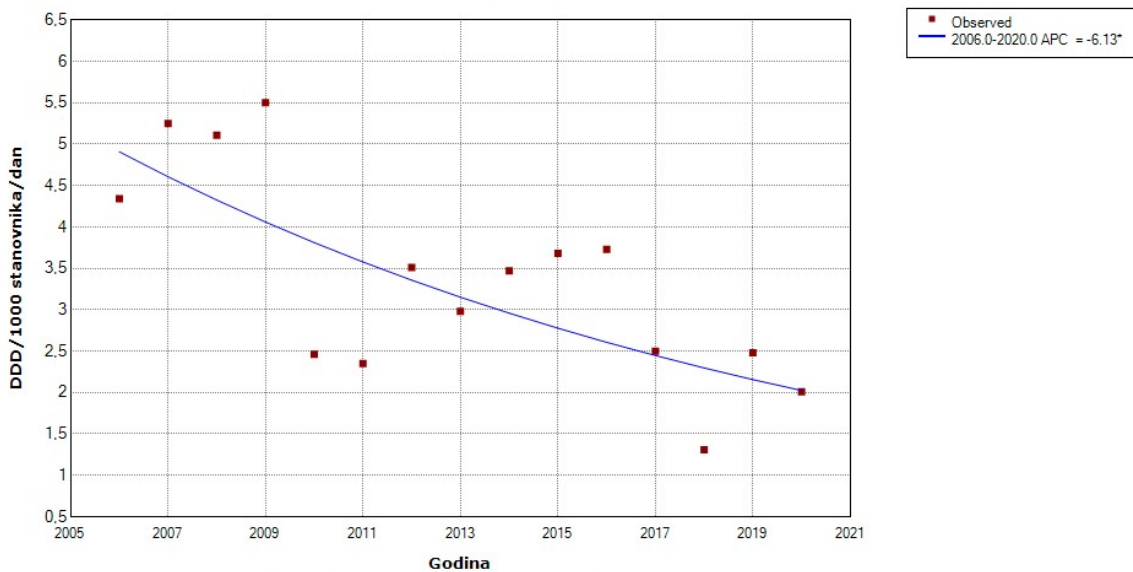
Cefalosporini, I generacija (J01DB): All: 2 Joinpoints



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

б)

Cefalosporini, I generacija (J01DB): All: 0 Joinpoints



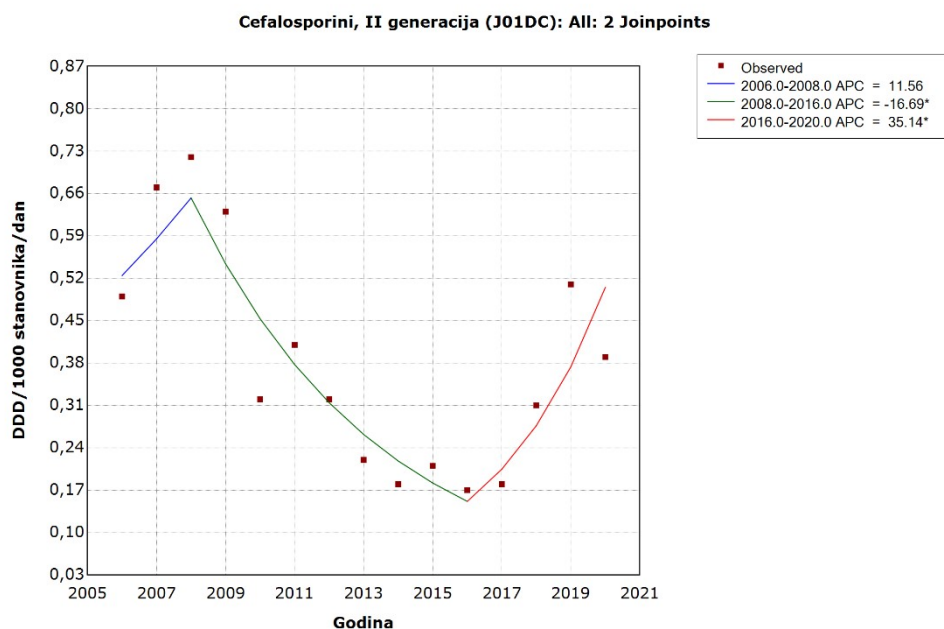
\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Слика 11. Употреба цефалоспорина, I генерације (J01DB), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента, б) модел са једним сегментом

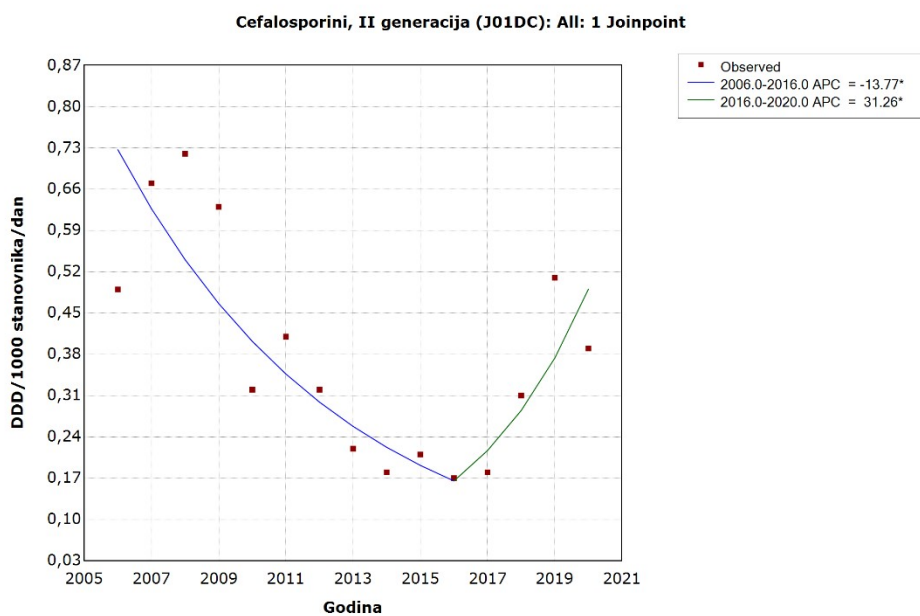
Легенда: DDD: дефинисана дневна доза

а)



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 1 Joinpoint.

б)

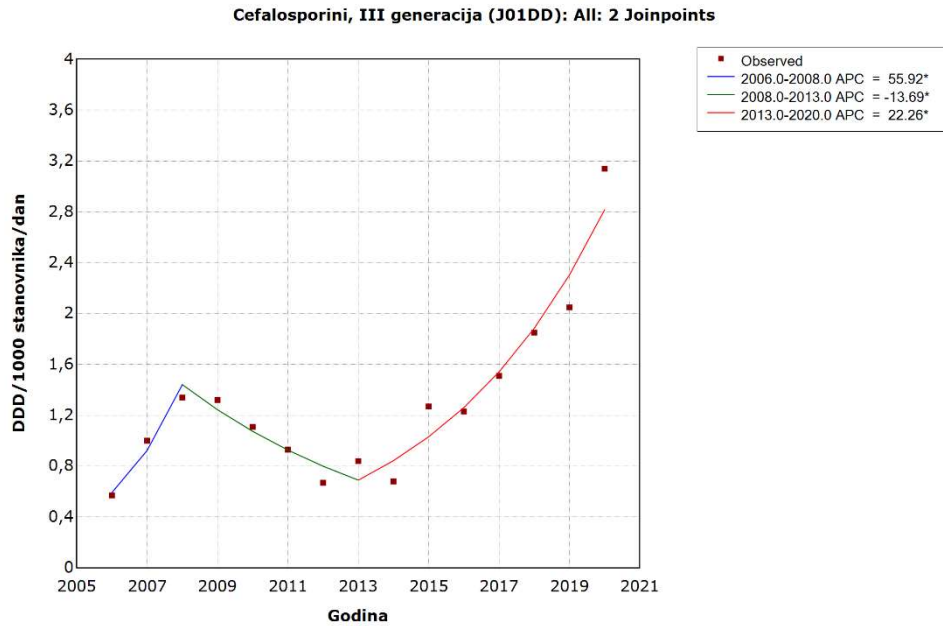


\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 1 Joinpoint.

**Слика 12.** Употреба цефалоспорина, II генерације (*J01DC*), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента, б) модел са два сегмента

Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза



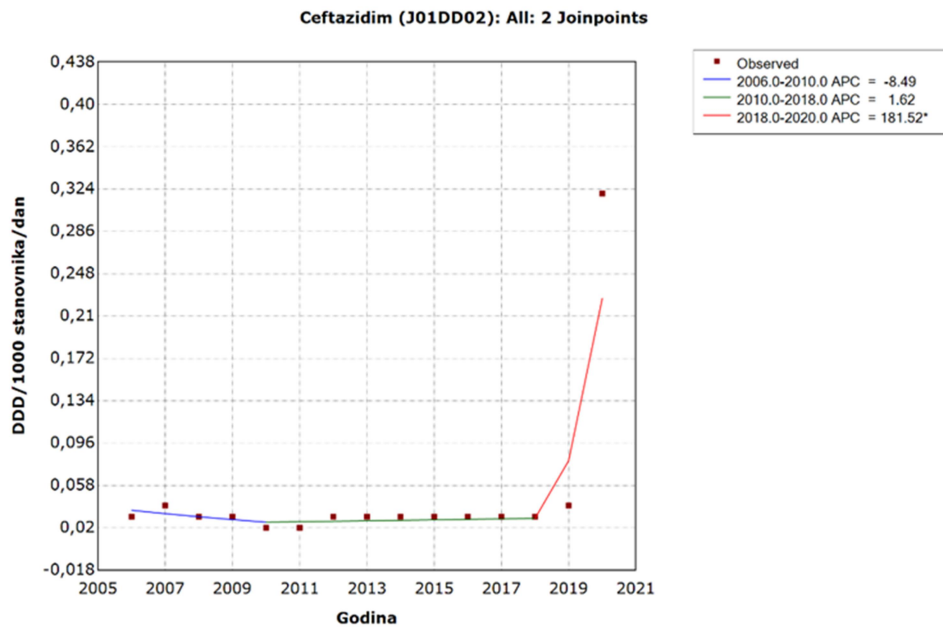
\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

**Слика 13.** Употреба цефалоспорина, III генерације (*J01DD*), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

модел са три сегмента

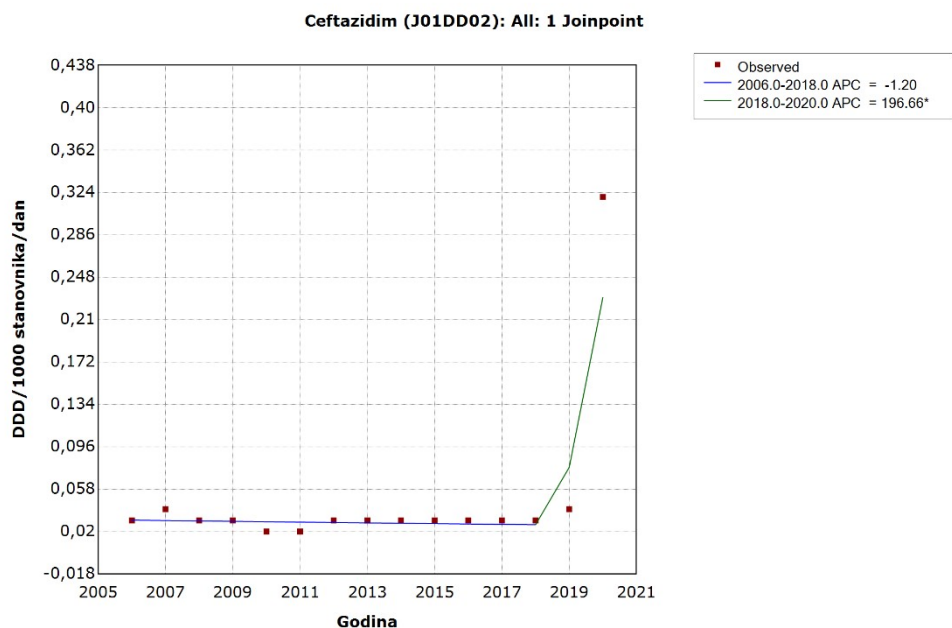
Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза

a)



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 1 Joinpoint.

б)



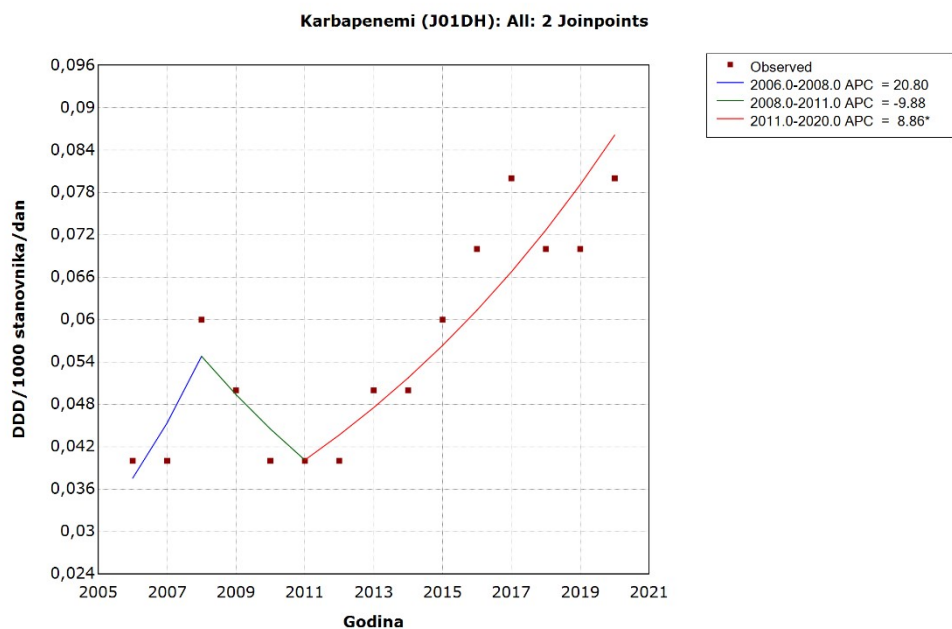
\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 1 Joinpoint.

**Слика 14.** Употреба цефтазидима (*J01DD02*), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента , б) модел са два сегмента

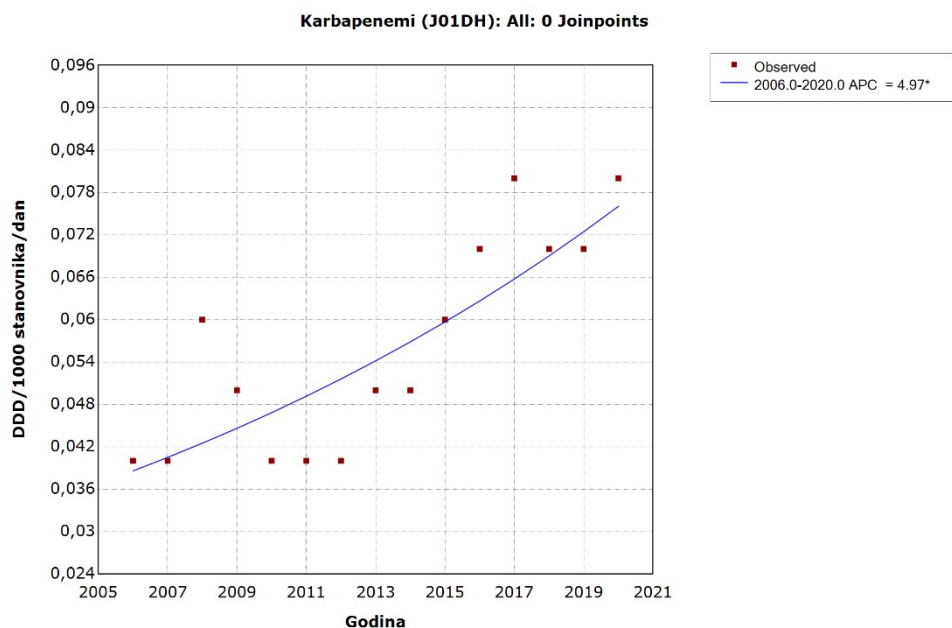
Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза

а)



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

б)



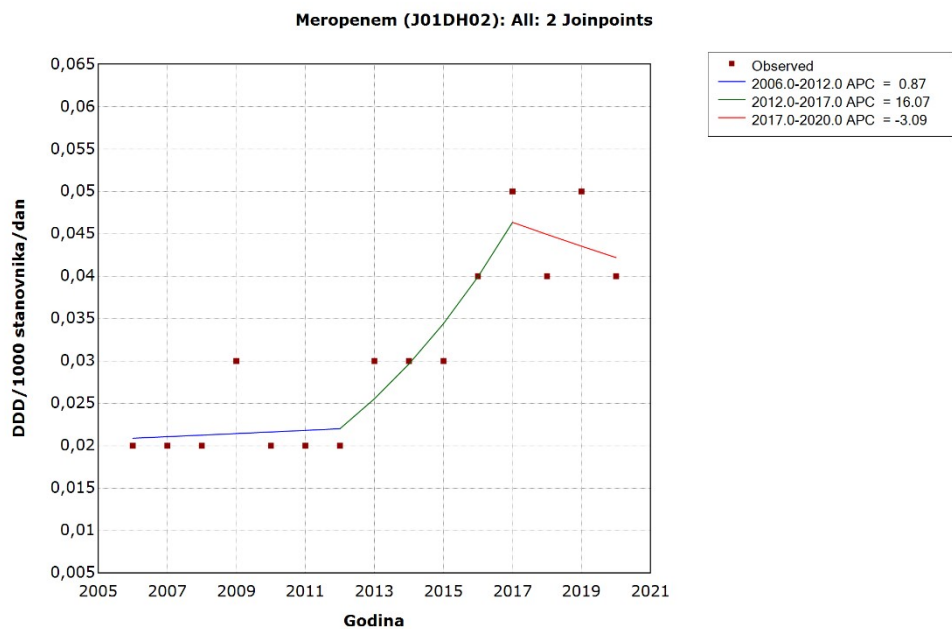
\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

**Слика 15.** Употреба карбапенема (*J01DH*), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом

Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза

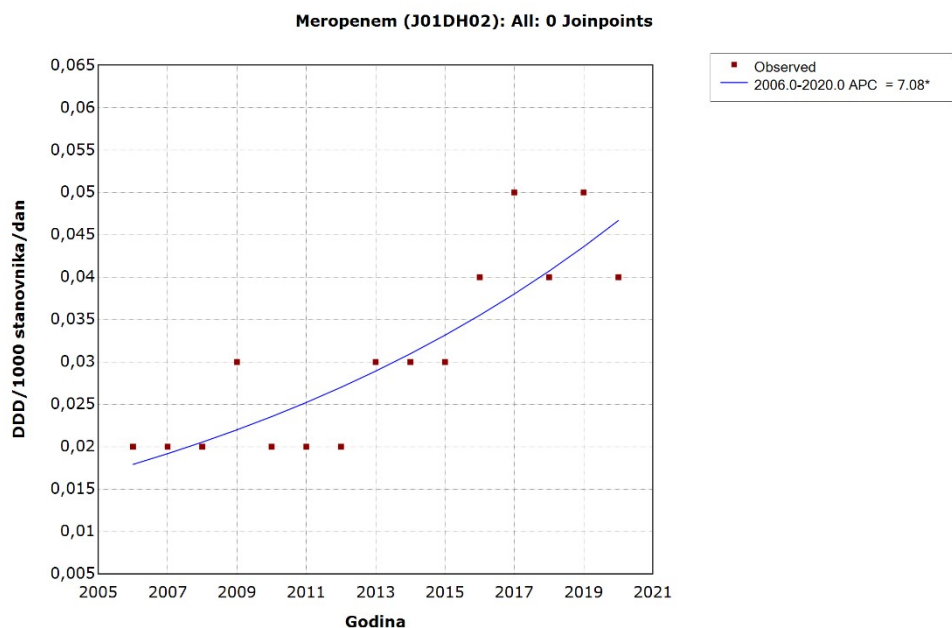
а)



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.



б)

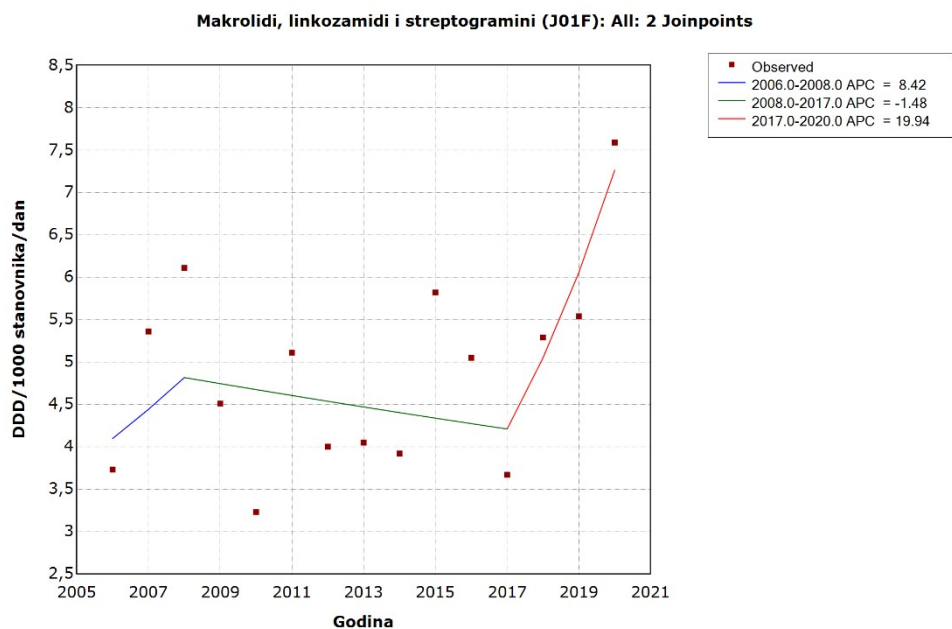


\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

**Слика 16.** Употреба меропенема (*J01DH02*), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

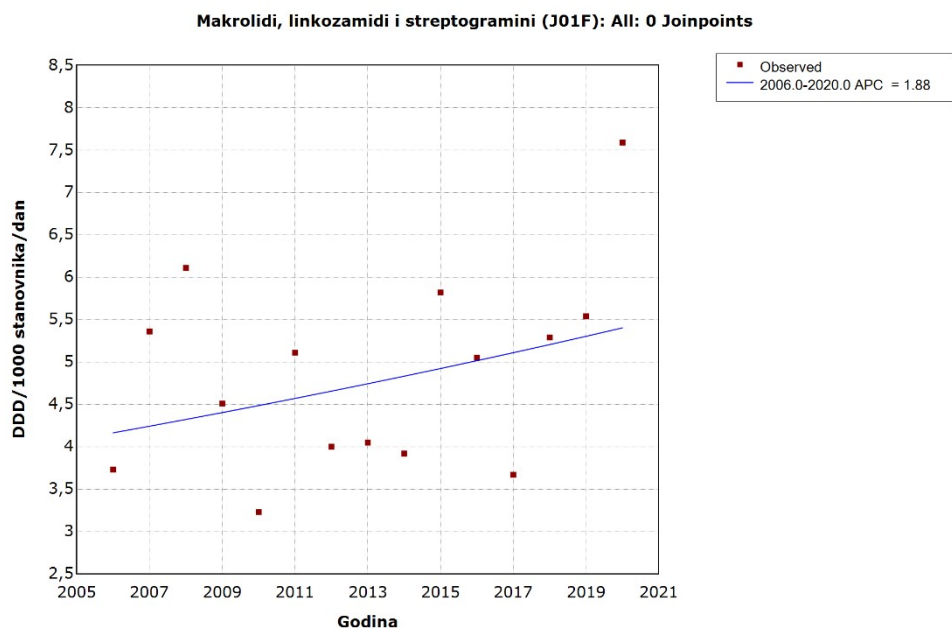
а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом  
Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза

а)



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

б)

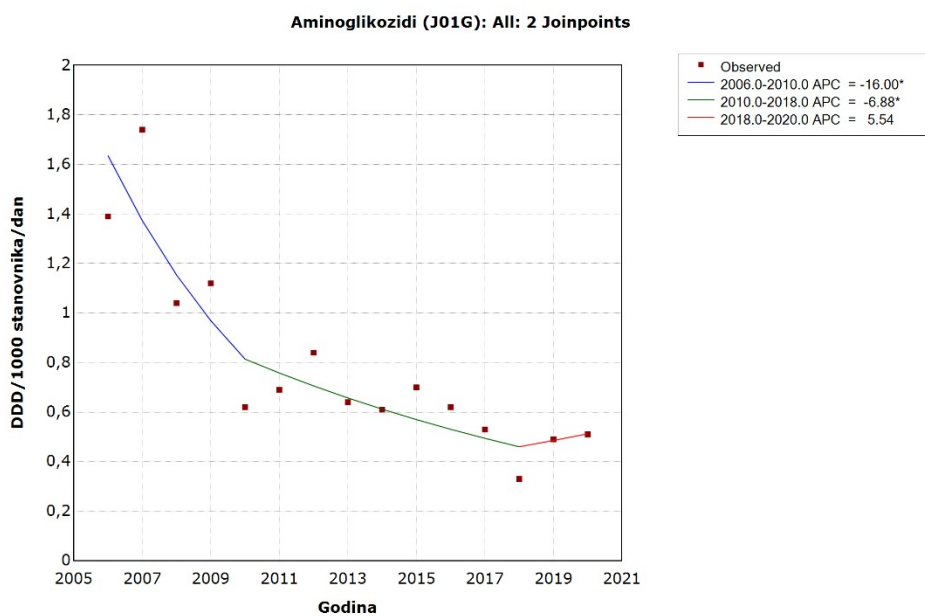


**Слика 17.** Употреба макролида, линкозамида и стрептограмина (*J01F*), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

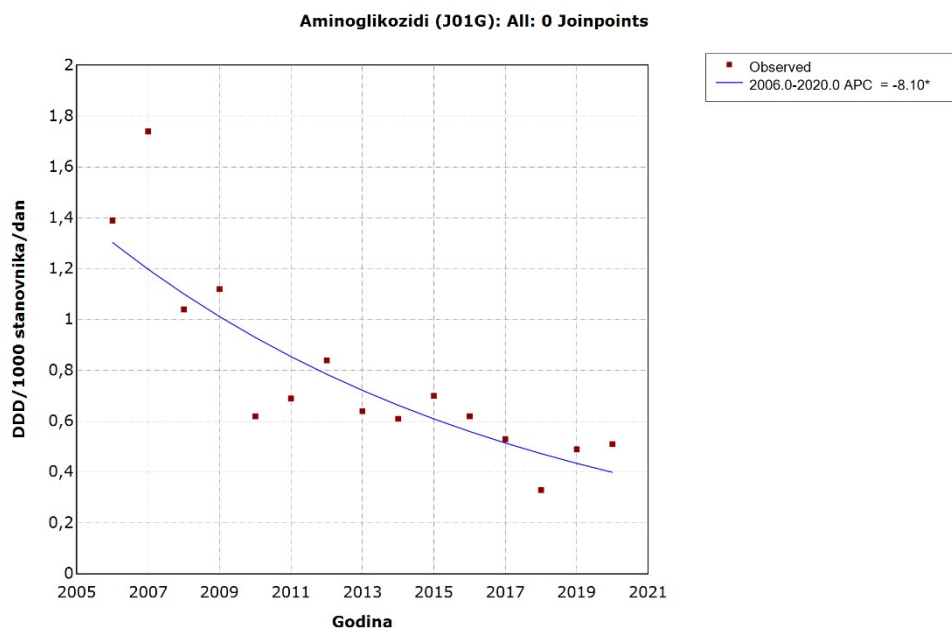
а) модел са три сегмента, б) модел са једним сегментом

Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза

а)



б)

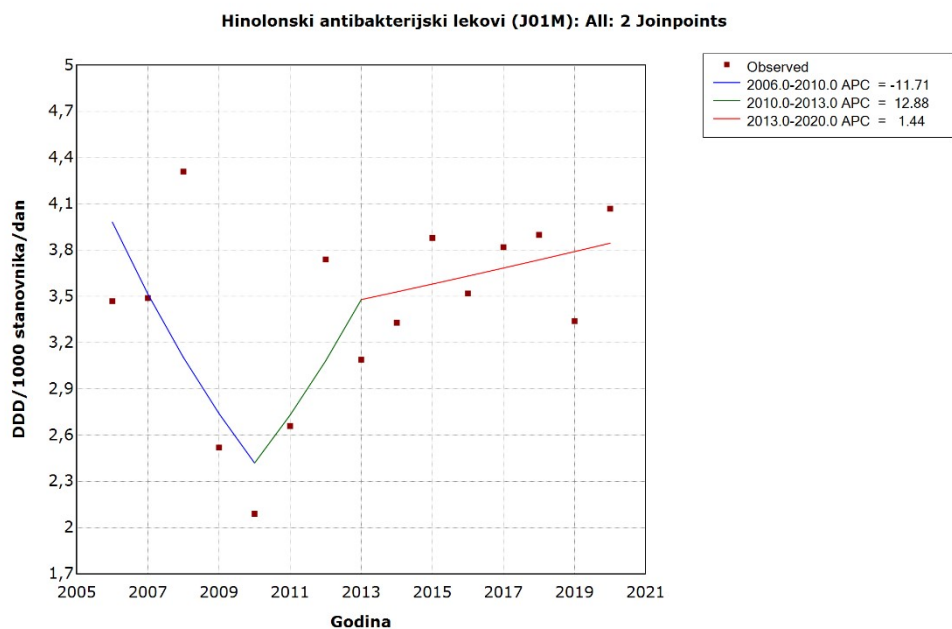


\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

**Слика 18.** Употреба аминогликозида (J01G), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

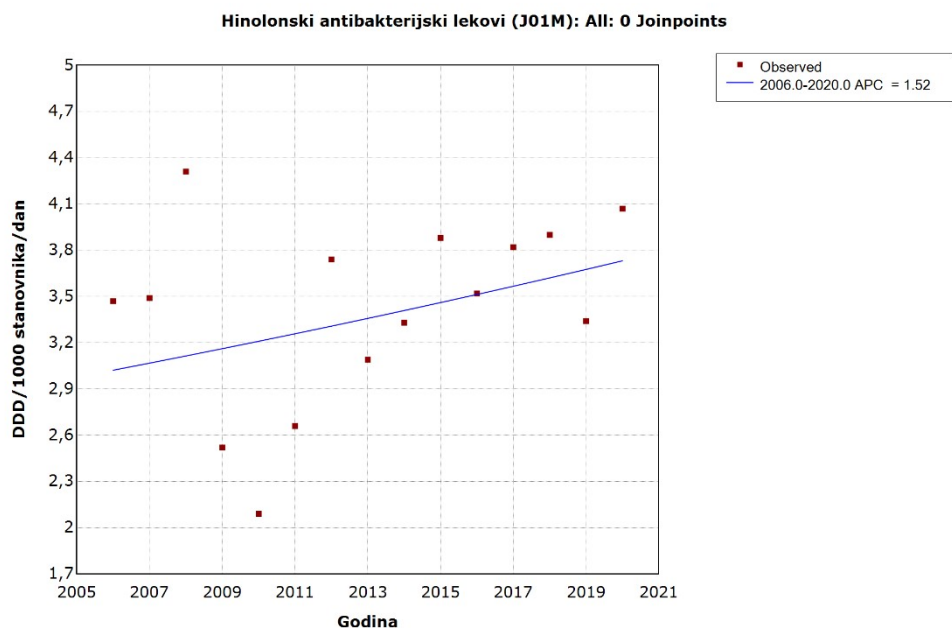
а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом  
Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза

а)



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

б)

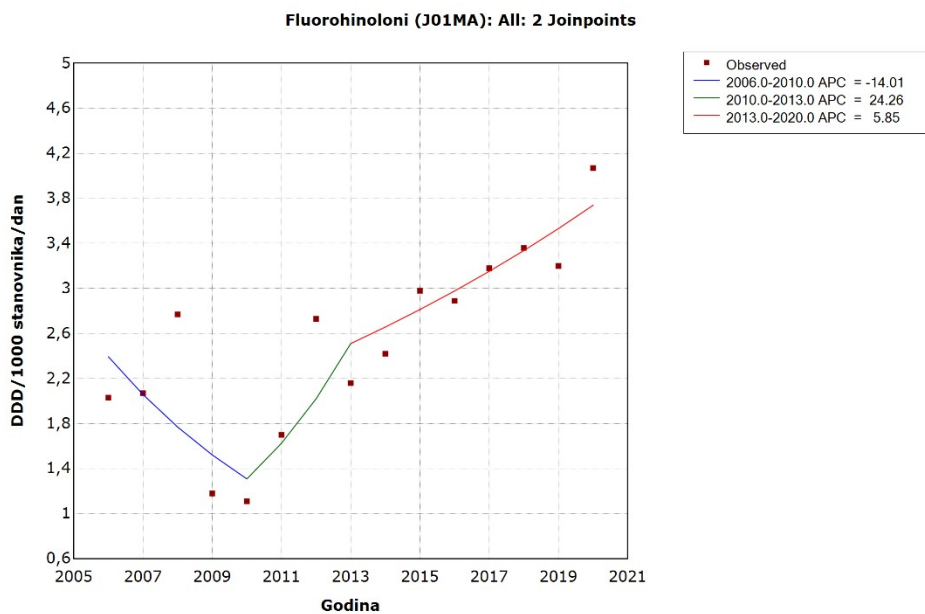


\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

**Слика 19.** Употреба хинолонских антибактеријских лекова (J01M), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

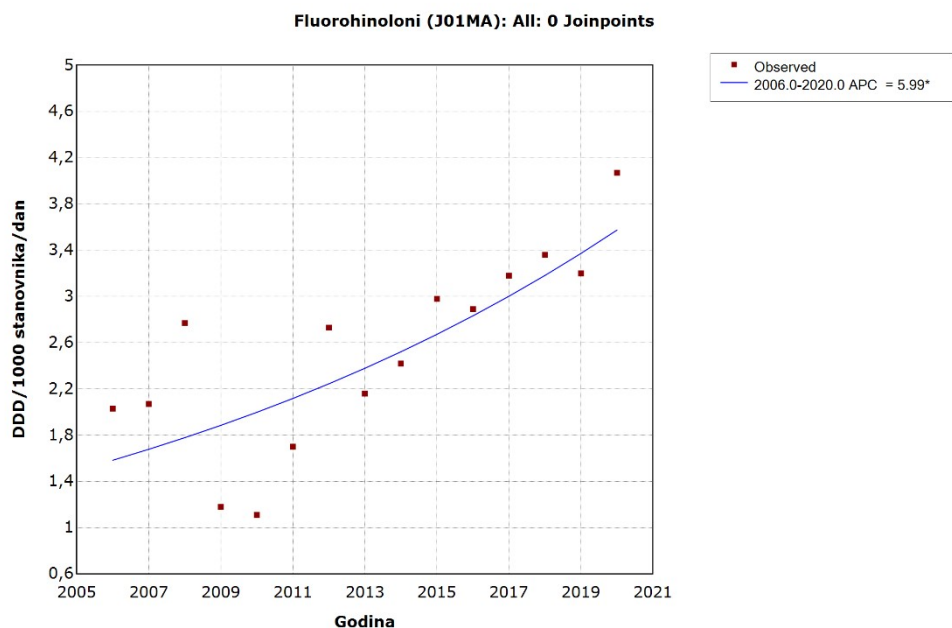
а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом  
Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза

а)



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

б)

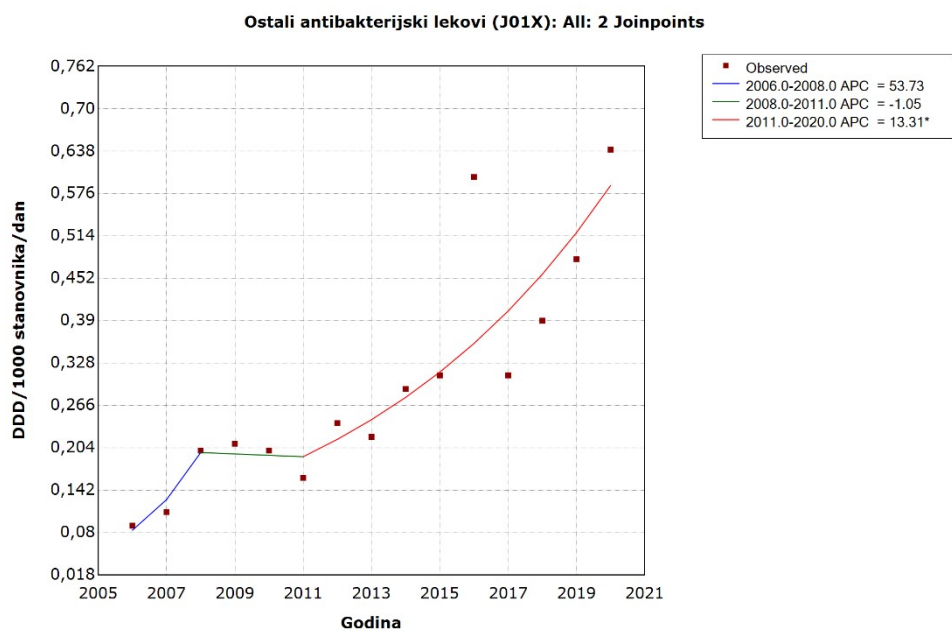


\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

**Слика 20.** Употреба флуорохинолона (J01MA), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

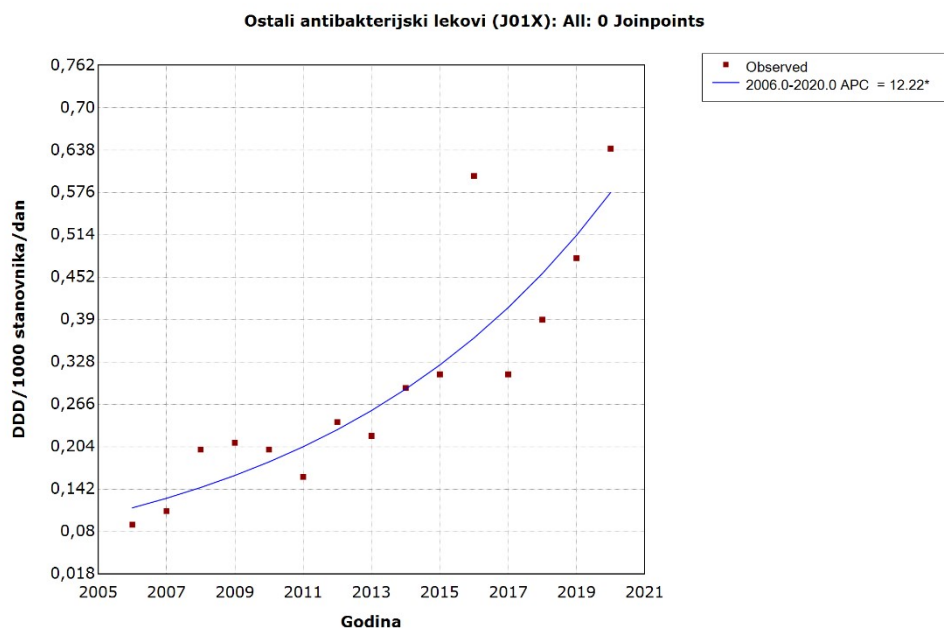
а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом  
Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза

а)



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

б)



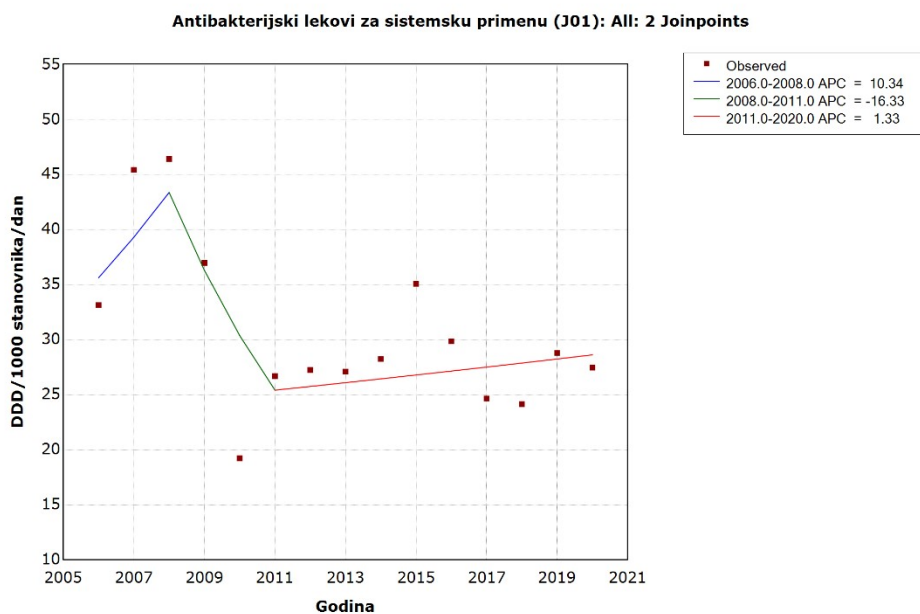
\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

**Слика 21.** Употреба осталих антибактеријских лекова (J01X), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом

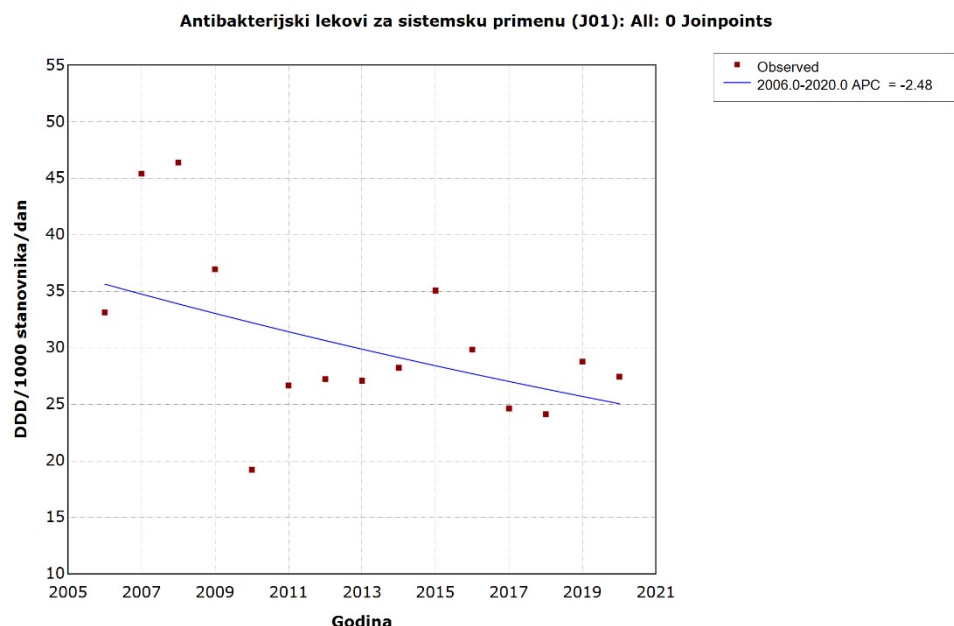
Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза

а)



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

б)



**Слика 22.** Употреба антибактеријских лекова за системску примену (J01), међу становништвом Републике Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом

Легенда: *DDD*: дефинисана дневна доза

**Табела 6.** *Joinpoint* регресиона анализа трендова: просечна употреба антибиотика у Републици Србији, изражена у *DDD* на 1000 становника дневно, по антимикробној групи, 2006–2020

Сегмент	Доња крајња тачка	Горња крајња тачка	<i>AAPC</i>	<i>APC</i>	Доњи <i>CI</i>	Горњи <i>CI</i>	<i>t</i> -вредно ст	<i>p</i> -вредно ст
<b>Тетрациклини (J01A)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
Пун опсег	2006	2020	-6,6	/	-15,4	3,1	-1,4	0,2
1	2006	2010	/	-19,7	-34,5	-1,5	-2,5	0,0
2	2010	2018	/	-5,1	-12,9	3,4	-1,4	0,2
3	2018	2020	/	18,3	-37,9	125,4	0,6	0,6
<b>Модел са једним сегментом</b>								
1 (Пун опсег)	2006	2020	-7,0	-7,0	-10,8	-3,0	-3,7	0,0
<b>Бета лактам антибактеријски лекови, пеницилини (J01C)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
Пун опсег	2006	2020	-7,2	/	-19,5	6,9	-1,0	0,3
1	2006	2011	/	-11,5	-28,3	9,3	-1,4	0,2
2	2011	2015	/	10,5	-31,0	76,9	0,5	0,6

3	2015	2020	/	-15,4	-31,5	4,4	-1,9	0,1
<b>Модел са једним сегментом</b>								
1 (Пун опсег)	2006	2020	-4,8	-4,8	-8,1	-1,3	-2,9	0,0
<b>Пиперацилин/тазобактам (J01CR05)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
Пун опсег	2007	2020	20,1	/	-55,8	226,4	0,4	1,0
1	2007	2015	/	39,7	-13,3	125,2	1,7	0,5
2	2015	2018	/	-68,0	-99,6	2442,9	-0,6	0,6
3	2018	2020	/	376,1	-94,0	37682,2	0,9	0,4
<b>Модел са једним сегментом</b>								
1 (Пун опсег)	2007	2020	5,4	5,4	-15,8	31,9	0,5	0,2
<b>Остали бета лактам антибактеријски лекови (J01D)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
Пун опсег	2006	2020	-1,5	/	-11,9	10,1	-0,3	0,8
1	2006	2008	/	15,5	-30,6	92,3	0,7	0,5
2	2008	2011	/	-23,0	-53,8	28,2	-1,2	0,3
3	2011	2020	/	3,1	-1,5	8,1	1,6	0,2
<b>Модел са једним сегментом</b>								
1 (Пун опсег)	2006	2020	-2,8	-2,8	-6,2	0,6	-1,8	0,1
<b>Цефалоспорини, I генерација (J01DB)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
Пун опсег	2006	2020	-8,1	/	-22,2	8,6	-1,0	0,3
1	2006	2011	/	-12,8	-31,9	11,6	-1,3	0,2
2	2011	2015	/	5,8	-39,1	83,9	0,2	0,8
3	2015	2020	/	-13,4	-32,4	10,8	-1,4	0,2
<b>Модел са једним сегментом</b>								
1 (Пун опсег)	2006	2020	-6,1	-6,1	-9,6	-2,5	-3,6	0,0
<b>Цефалоспорини, II генерација (J01DC)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
Пун опсег	2006	2020	-0,3	/	-12,0	13,0	-0,0	1,0
1	2006	2008	/	11,6	-50,5	151,5	0,3	0,8
2	2008	2016	/	-16,7	-25,3	-7,1	-4,0	0,0
3	2016	2020	/	35,1	4,5	74,8	2,8	0,0
<b>Модел са два сегмента</b>								
Пун опсег	2006	2020	-2,8	/	-10,0	5,0	-0,7	0,5
1	2006	2016	/	-13,8	-19,1	-8,0	-5,1	0,0
2	2016	2020	/	31,3	1,1	70,4	2,3	0,0
<b>Цефалоспорини, III генерација (J01DD)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
Пун опсег	2006	2020	11,8	/	4,2	19,9	3,1	0,0



<b>опсег</b>								
<b>1</b>	<b>2006</b>	<b>2008</b>	/	<b>55,9</b>	<b>0,8</b>	<b>141,1</b>	<b>2,4</b>	<b>0,0</b>
<b>2</b>	<b>2008</b>	<b>2013</b>	/	<b>-13,7</b>	<b>-24,8</b>	<b>-0,9</b>	<b>-2,5</b>	<b>0,0</b>
<b>3</b>	<b>2013</b>	<b>2020</b>	/	<b>22,3</b>	<b>15,3</b>	<b>29,6</b>	<b>8,2</b>	<b>0,0</b>
<b>Цефтазидим (J01DD02)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
<b>Пун опсег</b>	<b>2006</b>	<b>2020</b>	<b>14,1</b>	/	<b>5,9</b>	<b>22,9</b>	<b>3,5</b>	<b>0,0</b>
<b>1</b>	2006	2010	/	-8,5	-21,5	6,6	-1,4	0,2
<b>2</b>	2010	2018	/	1,6	-4,7	8,4	0,6	0,6
<b>3</b>	<b>2018</b>	<b>2020</b>	/	<b>181,5</b>	<b>73,7</b>	<b>356,3</b>	<b>5,1</b>	<b>0,0</b>
<b>Модел са два сегмента</b>								
<b>Пун опсег</b>	<b>2006</b>	<b>2020</b>	<b>15,6</b>	/	<b>6,4</b>	<b>25,6</b>	<b>3,4</b>	<b>0,0</b>
<b>1</b>	2006	2018	/	-1,2	-4,8	2,5	-0,7	0,5
<b>2</b>	<b>2018</b>	<b>2020</b>	/	<b>196,7</b>	<b>59,6</b>	<b>451,5</b>	<b>3,9</b>	<b>0,0</b>
<b>Карбапенеми (J01DH)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
<b>Пун опсег</b>	2006	2020	6,1	/	-2,1	15,0	1,4	0,1
<b>1</b>	2006	2008	/	20,8	-16,4	74,6	1,2	0,3
<b>2</b>	2008	2011	/	-9,9	-37,6	30,2	-0,7	0,5
<b>3</b>	<b>2011</b>	<b>2020</b>	/	<b>8,9</b>	<b>5,3</b>	<b>12,6</b>	<b>6,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Модел са једним сегментом</b>								
<b>1 (Пун опсег)</b>	<b>2006</b>	<b>2020</b>	<b>5,0</b>	<b>5,0</b>	<b>2,8</b>	<b>7,2</b>	<b>5,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Меропенем (J01DH02)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
<b>Пун опсег</b>	2006	2020	5,2	/	-2,8	13,8	1,2	0,2
<b>1</b>	2006	2012	/	0,9	-8,2	10,8	0,2	0,8
<b>2</b>	2012	2017	/	16,1	-2,6	38,3	2,0	0,1
<b>3</b>	2017	2020	/	-3,1	-26,6	27,9	-0,3	0,8
<b>Модел са једним сегментом</b>								
<b>1 (Пун опсег)</b>	<b>2006</b>	<b>2020</b>	<b>7,1</b>	<b>7,1</b>	<b>4,6</b>	<b>9,6</b>	<b>6,3</b>	<b>0,0</b>
<b>Макролиди, линкозамиди и стрептограмини (J01F)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
<b>Пун опсег</b>	2006	2020	4,2	/	-4,9	14,1	0,9	0,4
<b>1</b>	2006	2008	/	8,4	-38,8	92,2	0,3	0,7
<b>2</b>	2008	2017	/	-1,5	-7,5	4,9	-0,6	0,6
<b>3</b>	2017	2020	/	19,9	-9,9	59,7	1,5	0,2
<b>Модел са једним сегментом</b>								
<b>1 (Пун опсег)</b>	<b>2006</b>	<b>2020</b>	<b>1,9</b>	<b>1,9</b>	<b>-1,0</b>	<b>4,9</b>	<b>1,4</b>	<b>0,2</b>
<b>Аминогликозиди (J01G)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
<b>Пун опсег</b>	<b>2006</b>	<b>2020</b>	<b>-8,0</b>	/	<b>-14,7</b>	<b>-0,6</b>	<b>-2,1</b>	<b>0,0</b>
<b>1</b>	<b>2006</b>	<b>2010</b>	/	<b>-16,0</b>	<b>-28,2</b>	<b>-1,7</b>	<b>-2,6</b>	<b>0,0</b>

<b>2</b>	<b>2010</b>	<b>2018</b>	/	<b>-6,9</b>	<b>-12,9</b>	<b>-0,5</b>	<b>-2,5</b>	<b>0,0</b>
<b>3</b>	2018	2020	/	5,5	-35,8	73,6	0,3	0,8
<b>Модел са једним сегментом</b>								
<b>1 (Пун опсег)</b>	<b>2006</b>	<b>2020</b>	<b>-8,1</b>	<b>-8,1</b>	<b>-10,7</b>	<b>-5,5</b>	<b>-6,4</b>	<b>0,0</b>
<b>Хинолонски антибактеријски лекови (J01M)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
<b>Пун опсег</b>	2006	2020	-0,2	/	-9,6	10,1	-0,0	1,0
<b>1</b>	2006	2010	/	-11,7	-24,5	3,2	-1,9	0,1
<b>2</b>	2010	2013	/	12,9	-31,1	84,8	0,6	0,6
<b>3</b>	2013	2020	/	1,4	-5,0	8,3	0,5	0,6
<b>Модел са једним сегментом</b>								
<b>1 (Пун опсег)</b>	2006	2020	1,5	1,5	-1,0	4,1	1,3	0,2
<b>Флуорохинолони (J01MA)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
<b>Пун опсег</b>	2006	2020	3,2	/	-10,5	19,1	0,4	0,7
<b>1</b>	2006	2010	/	-14,0	-31,4	7,7	-1,6	0,2
<b>2</b>	2010	2013	/	24,3	-39,1	153,4	0,7	0,5
<b>3</b>	2013	2020	/	5,9	-3,8	16,4	1,4	0,2
<b>Модел са једним сегментом</b>								
<b>1 (Пун опсег)</b>	<b>2006</b>	<b>2020</b>	<b>6,0</b>	<b>6,0</b>	<b>2,3</b>	<b>9,9</b>	<b>3,5</b>	<b>0,0</b>
<b>Остали антибактеријски лекови (J01X)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
<b>Пун опсег</b>	2006	2020	15,0	/	-3,4	36,8	1,6	0,1
<b>1</b>	2006	2008	/	53,7	-30,6	240,5	1,3	0,2
<b>2</b>	2008	2011	/	-1,0	-55,3	119,2	-0,0	1,0
<b>3</b>	<b>2011</b>	<b>2020</b>	/	<b>13,3</b>	<b>5,4</b>	<b>21,8</b>	<b>4,1</b>	<b>0,0</b>
<b>Модел са једним сегментом</b>								
<b>1 (Пун опсег)</b>	<b>2006</b>	<b>2020</b>	<b>12,2</b>	<b>12,2</b>	<b>8,9</b>	<b>15,7</b>	<b>8,2</b>	<b>0,0</b>
<b>Антибактеријски лекови за системску примену (J01)</b>								
<b>Модел са три сегмента</b>								
<b>Пун опсег</b>	2006	2020	-1,6	/	-9,5	7,1	-0,4	0,7
<b>1</b>	2006	2008	/	10,3	-24,9	62,1	0,6	0,6
<b>2</b>	2008	2011	/	-16,3	-43,0	22,9	-1,1	0,3
<b>3</b>	2011	2020	/	1,3	-2,2	5,0	0,9	0,4
<b>Модел са једним сегментом</b>								
<b>1 (Пун опсег)</b>	2006	2020	-2,5	-2,5	-5,1	0,2	-2,0	0,1

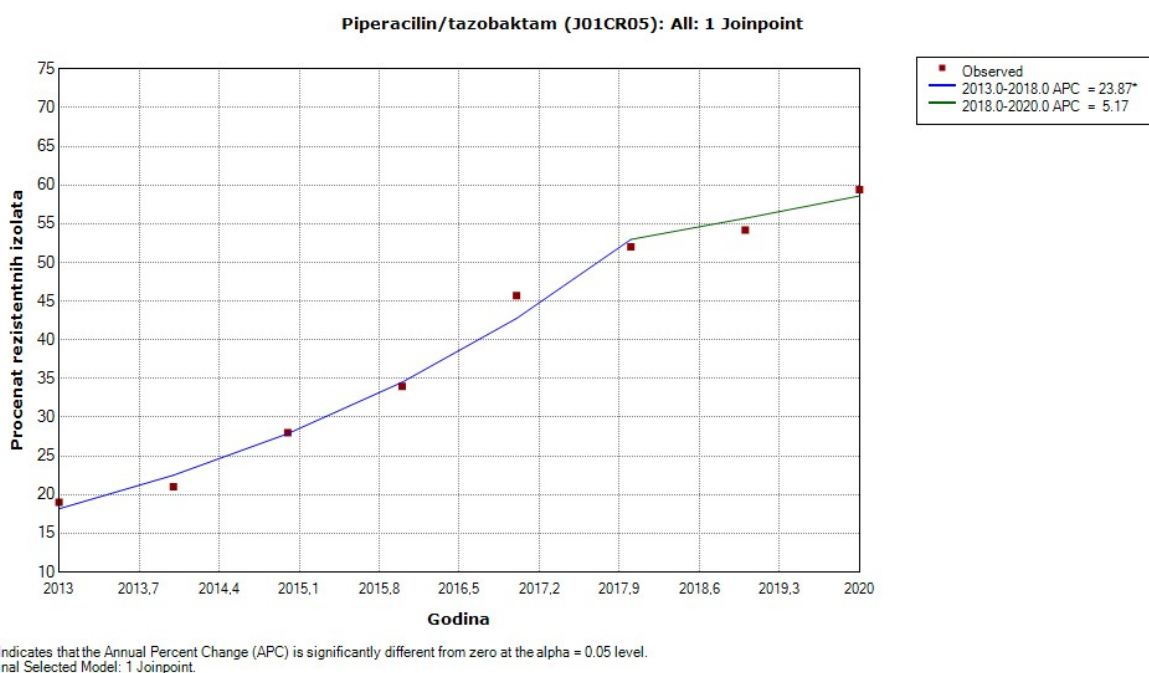
Легенда: *APC*: годишња промена у процентима; *AAPC*: просечна годишња промена процента; *CI*: интервал поверења; *DDD*: дефинисане дневне дозе. /: није применљиво. Подебљано су приказане статистички значајне вредности.

### 4.1.3 Трендови антимикробне резистенције код *Pseudomonas aeruginosa*

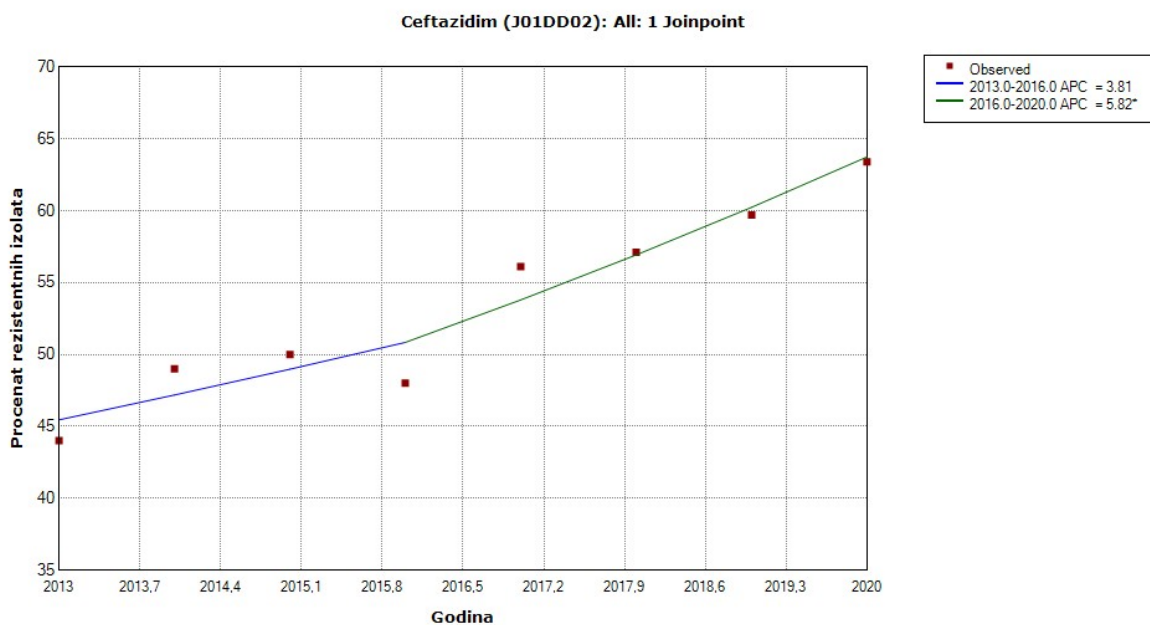
Joinpoint модел је идентификовао два одвојена сегмента тренда резистенције код *Pseudomonas aeruginosa* (Табела 7, Сlike 23-27). За резистенцију на пиперацилин/тазобактам, цефтазидим и флуорохинолоне код *Pseudomonas aeruginosa* примећен је растући тренд током целог периода (Табела 7, Сlike 23, Сlike 24, Сlike 27). Насупрот томе, за меропенем и аминокликозиде, ниво резистенције *Pseudomonas aeruginosa* је био стабилан (Табела 7, Сlike 25, Сlike 26).

У првом сегменту тренда, од 2013. до 2015. године или 2016. године или 2018. године, у зависности од лека, за пиперацилин/тазобактам и флуорохинолоне је утврђен тренд повећане резистенције (Табела 7, Сlike 23, Сlike 27), а за све остале антимикробне лекове стабилан тренд резистенције (Табела 7, Сlike 24-26).

У другом сегменту тренда примећен је стабилан тренд за све резистенције на антимикробне лекове осим за резистенцију на цефтазидим која је показала растући тренд (Табела 7, Сlike 24).

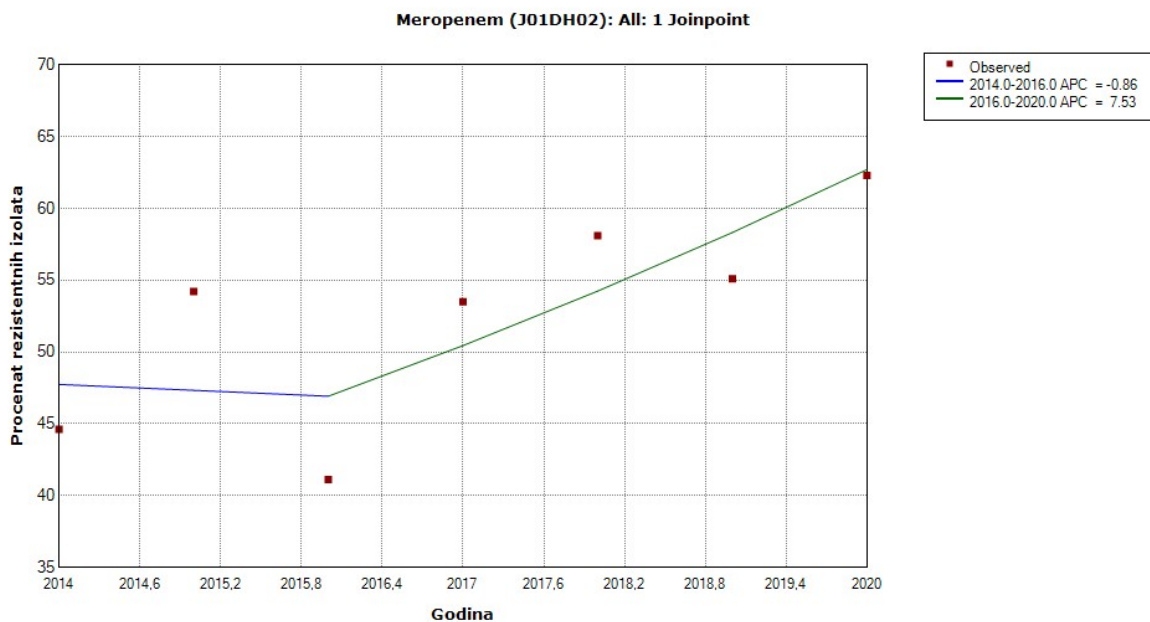


Слика 23. Резистенција *Pseudomonas aeruginosa* на пиперацилин/тазобактам (J01CR05), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.



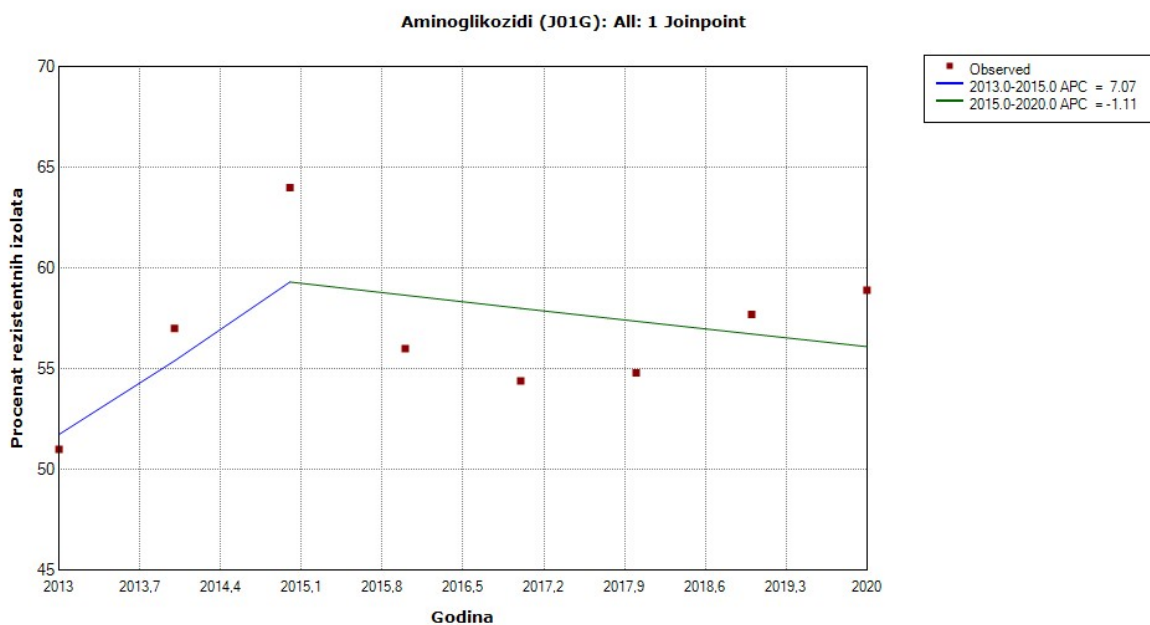
\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

**Слика 24.** Резистенција *Pseudomonas aeruginosa* на цефтазидим (*J01DD02*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.

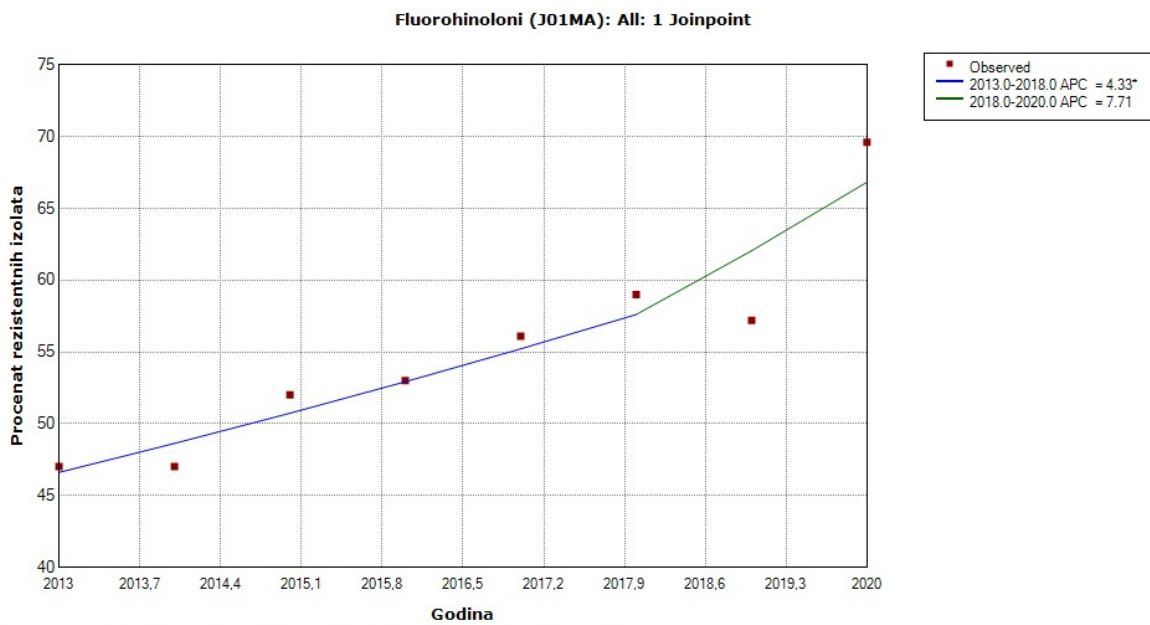


\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

**Слика 25.** Резистенција *Pseudomonas aeruginosa* на меропенем (*J01DH02*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.



**Слика 26.** Резистенција *Pseudomonas aeruginosa* на аминогликозидне антибактеријске лекове (J01G), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.



**Слика 27.** Резистенција *Pseudomonas aeruginosa* на флуорохинолоне (J01MA), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.

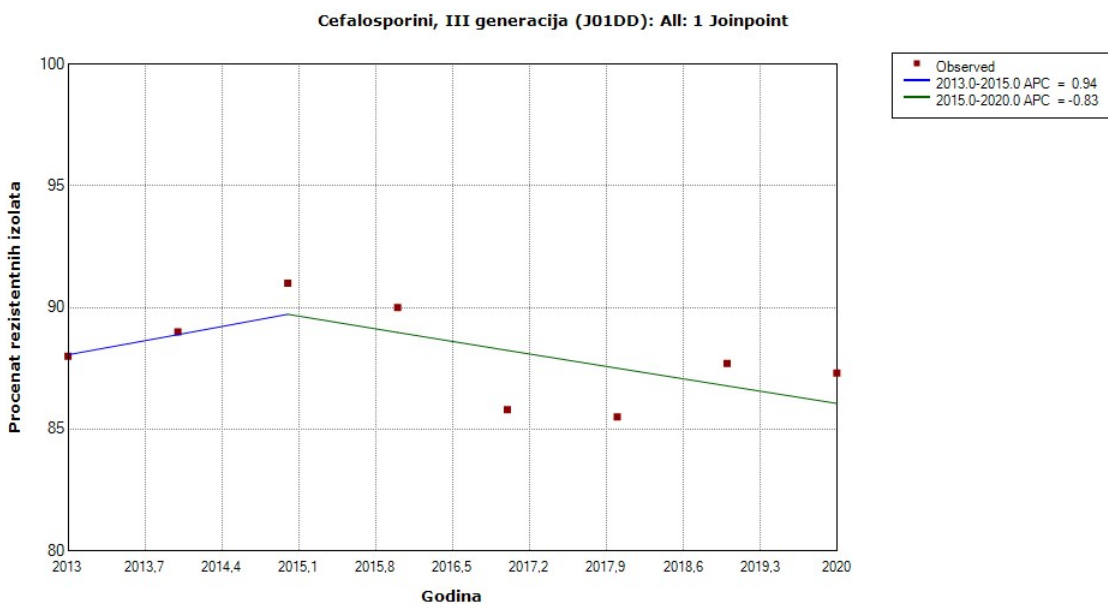
Табела 7. *Joinpoint* регресиона анализа трендова: проценти резистенције *Pseudomonas aeruginosa* на деловање антимикробних лекова, 2013–2020

Сегмент	Доња крајња тачка	Горња крајња тачка	<i>AAPC</i>	<i>APC</i>	Доњи CI	Горњи CI	Test statistic (t)	Prob >  t
<b>Пиперацилин/тазобактам (<i>J01CR05</i>)</b>								
Пун опсег	2013	2020	18,2	/	12,1	24,7	6,2	0,0
1	2013	2018	/	23,9	16,8	31,4	11,5	0,0
2	2018	2020	/	5,2	-19,2	36,9	0,6	0,6
<b>Цефтазидим (<i>J01DD02</i>)</b>								
Пун опсег	2013	2020	5,0	/	3,0	6,9	5,1	0,0
1	2013	2016	/	3,8	-1,7	9,6	2,2	0,1
2	2016	2020	/	5,8	2,3	9,5	5,3	0,0
<b>Меропенем (<i>J01DH02</i>)</b>								
Пун опсег	2014	2020	4,7	/	-1,0	10,7	1,6	0,1
1	2014	2016	/	-0,9	-27,4	35,4	-0,1	0,9
2	2016	2020	/	7,5	-2,6	18,7	3,2	0,1
<b>Аминогликозиди (<i>J01G</i>)</b>								
Пун опсег	2013	2020	1,2	/	-1,2	3,6	1,0	0,3
1	2013	2015	/	7,1	-4,7	20,3	1,9	0,2
2	2015	2020	/	-1,1	-3,7	1,5	-1,4	0,3
<b>Флуорохинолони (<i>J01MA</i>)</b>								
Пун опсег	2013	2020	5,3	/	3,0	7,6	4,6	0,0
1	2013	2018	/	4,3	1,8	6,9	5,5	0,0
2	2018	2020	/	7,7	-3,5	20,2	2,2	0,1

Легенда: *APC*: годишња промена у процентима; *CI*: интервал поверења; *DDD*: дефинисане дневне дозе; /: није применљиво. Подебљано су приказане статистички значајне вредности.

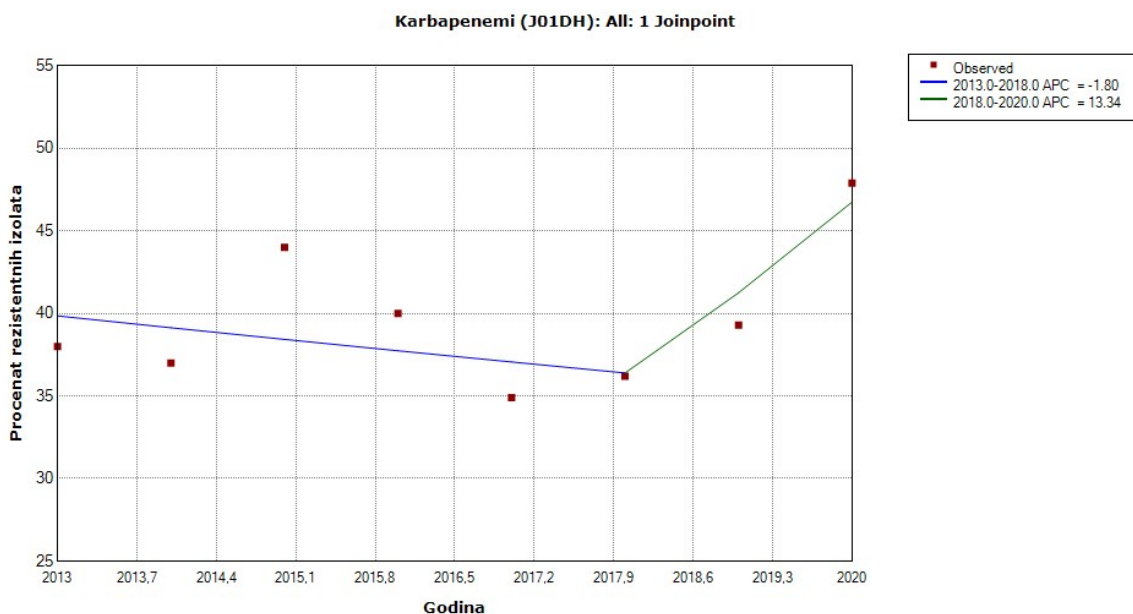
#### 4.1.4 Трендови антимикробне резистенције код *Klebsiella pneumoniae*

*Joinpoint* модел је идентификовао два одвојена сегмента тренда за резистенције код *Klebsiella pneumoniae* (Табела 8, Слика 28-31). За резистенцију на све проучаване антибиотике (цефалоспорине, III генерације, карбанепеме, аминогликозиде и флуорохинолоне) код *Klebsiella pneumoniae* примећен је стабилан тренд током целог периода, као и у првом, тако и у другом сегменту (Табела 8, Слика 28-31).



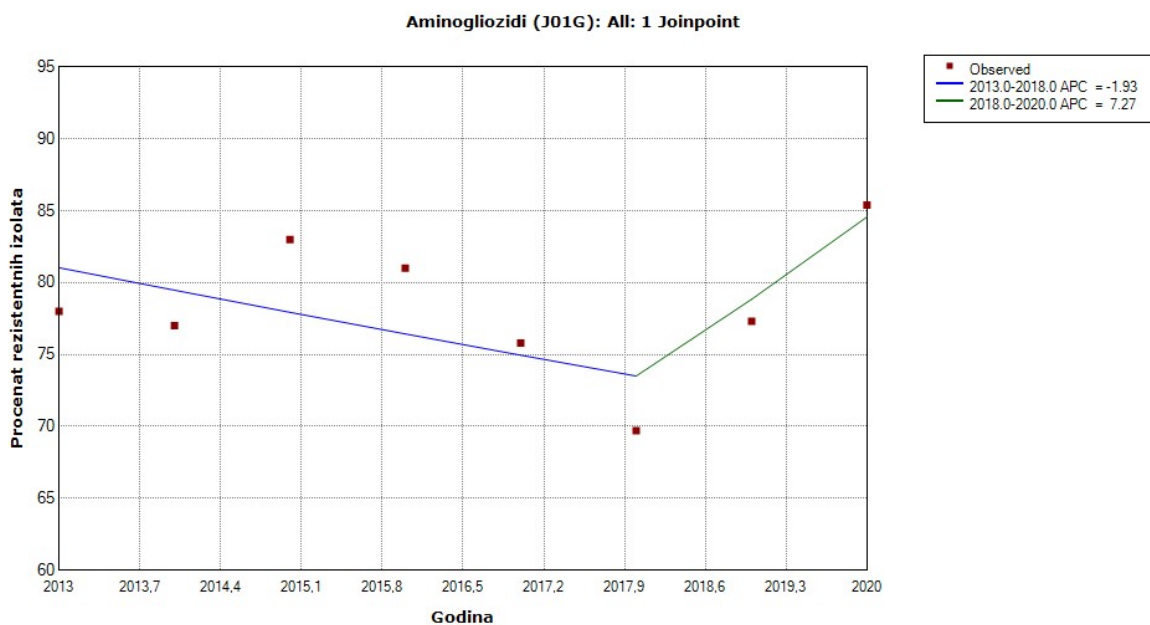
\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

**Слика 28.** Резистенција *Klebsiella pneumoniae* на цефалоспорине, III генерације (*J01DD*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

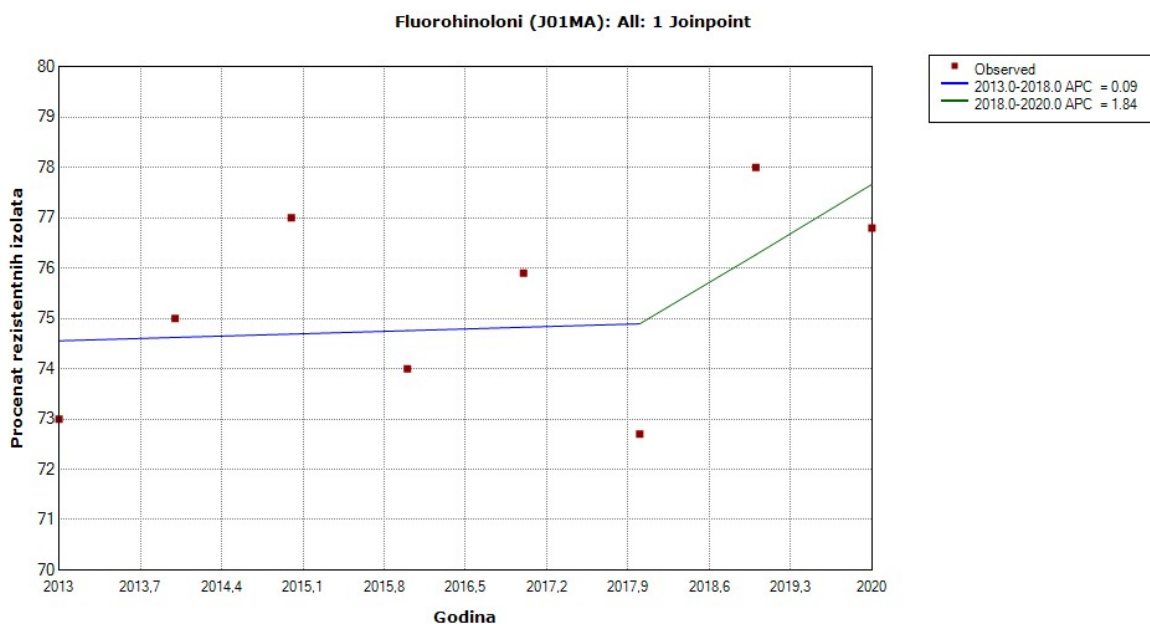
**Слика 29.** Резистенција *Klebsiella pneumoniae* на карбапенеме (*J01DH*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

**Слика 30.** Резистенција *Klebsiella pneumoniae* на аминокликозидне антибактеријске лекове (*J01G*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.

В)



\* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.  
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

**Слика 31.** Резистенција *Klebsiella pneumoniae* на флуорохинолоне (*J01MA*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.



**Табела 8.** *Joinpoint* регресиона анализа трендова: проценти резистенције *Klebsiella pneumoniae* на деловање антимикробних лекова, 2013–2020

Сегмент	Доња крајња тачка	Горња крајња тачка	<i>AAPC</i>	<i>APC</i>	Доњи <i>CI</i>	Горњи <i>CI</i>	Test statistic ( <i>t</i> )	Prob >   <i>t</i>
<b>Цефалоспорици, III генерација (<i>J01DD</i>) (цефотаксим/цефтриаксон/цефтазидим)</b>								
Пун опсег	2013	2020	-0,3	/	-2,3	1,7	-0,3	0,8
1	2013	2015	/	0,9	-8,8	11,7	0,3	0,8
2	2015	2020	/	-0,8	-3,1	1,4	-1,2	0,3
<b>Карбапенеми (<i>J01DH</i>) (имипенем/меропенем)</b>								
Пун опсег	2013	2020	2,3	/	-6,5	12,0	0,5	0,6
1	2013	2018	/	-1,8	-11,2	8,6	-0,6	0,6
2	2018	2020	/	13,3	-27,6	77,4	0,9	0,4
<b>Аминогликозиди (<i>J01G</i>) (амикацин/гентамицин/тобрамицин)</b>								
Пун опсег	2013	2020	0,6	/	-3,3	4,6	0,3	0,8
1	2013	2018	/	-1,9	-6,1	2,4	-1,4	0,2
2	2018	2020	/	7,3	-11,7	30,3	1,1	0,3
<b>Флуорохинолони (<i>J01MA</i>) (ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин)</b>								
Пун опсег	2013	2020	0,6	/	-1,3	2,5	0,6	0,5
1	2013	2018	/	0,1	-2,0	2,2	0,1	0,9
2	2018	2020	/	1,8	-7,4	12,0	0,6	0,6

Легенда: *APC*: годишња промена у процентима; *CI*: интервал поверења; *DDD*: дефинисане дневне дозе.

#### 4.1.5 Компаративна анализа потрошње антимикробних лекова и резистенције код *Pseudomonas aeruginosa*

У периоду између 2018. и 2020. године забележен је значајно повећан тренд употребе цефтазидима и одговарајућа пријављена резистенција на *Pseudomonas aeruginosa* ( $p < 0,05$ ) (Табела 6, Табела 7, Слика 14, Слика 24). Утврђено је смањење употребе аминогликозида у периоду 2006-2018 ( $p < 0,05$ ), али истовремено смањење резистенције међу изолатима *Pseudomonas aeruginosa* није било статистички значајно (Табела 6, Табела 7, Слика 18, Слика 26). Уочен је и растући тренд употребе флуорохинолона и растућа резистенција код *Pseudomonas aeruginosa* ( $p < 0,05$ ) од 2013. до 2018. године (Табела 6, Табела 7, Слика 20, Слика 27), али без статистичке значајности.

#### 4.1.6 Компаративна анализа потрошње антимикуробних лекова и резистенције на *Klebsiella pneumoniae*

У периоду између 2010. и 2018. године забележен је значајан смањен тренд употребе аминокликозида, али истовремено опадајући тренд резистенције међу изолатима *Klebsiella pneumoniae* није био статистички значајан (Табела 6, Табела 8, Слика 18, Слика 30). Растући тренд употребе флуорохинолона и растући тренд резистенција на *Klebsiella pneumoniae* ( $p>0,05$ ) примећен је од 2013. до 2020. године (Табела 6, Табела 8, Слика 20, Слика 31), али без статистичке значајности.

#### 4.1.7 Компаративна анализа потрошње антимикуробних лекова у Републици Србији и осам одабраних европских земаља

У складу са трећим циљем ове докторске дисертације изведена је компаративна анализа тренда потрошње аминокликозида и флуорохинолона у Републици Србији и осам других европских земаља (Грчке, Шпаније, Холандије, Финске, Хрватске, Румуније, Црне Горе и Бугарске).

Употреба флуорохинолона изражена у *DDD* на 1000 становника дневно као просечна вредност за период од шест година, од 2015. године до 2020. године (за Црну Гору су подаци били доступни само до 2018. године), била је 310 %, 305 % и 89 % већа у Србији у односу на Холандију, Финску и Хрватску, редом, и 2% мања у поређењу са Црном Гором (Србија: 3,28 *DID*, Холандија: 0,8 *DID*, Финска: 0,81 *DID*, Хрватска: 1,74 *DID*, Црна Гора: 3,35 *DID*) (Табела 9). Поред тога, разлика у потрошњи за флуорохинолоне била је најнижа у поређењу са Румунијом, а у Србији је била само 2% већа у поређењу са Румунијом (Србија: 3,28 *DID*, Румунија: 3,23 *DID*). Разлика у тренду била је још већа за аминокликозиде, који су у Србији 2550% и 783% више коришћени у односу на Финску и Холандију (2015-2020), редом, односно 38% мање у односу на Црну Гору (Србија: 0,53 *DID*, Финска: 0,02 *DID*, Холандија: 0,06 *DID*, Црна Гора: 0,86 *DID*) (Табела 9).

**Табела 9.** Потрошња аминокликозида и флуорохинолона у Републици Србији и одабраним европским земљама, 2015-2020.

Антимикуробна група	2015 ( <i>DID</i> )	2016 ( <i>DID</i> )	2017 ( <i>DID</i> )	2018 ( <i>DID</i> )	2019 ( <i>DID</i> )	2020 ( <i>DID</i> )	Просек ( <i>DID</i> )	Поређење са Србијом (%)
<b>СРБИЈА</b>								
Аминокликозиди ( <i>J01G</i> )	0,7	0,62	0,53	0,33	0,49	0,51	0,53	/
Флуорохинолони ( <i>J01MA</i> )	2,98	2,89	3,18	3,36	3,20	4,07	3,28	/
<b>ФИНСКА</b>								
Аминокликозиди ( <i>J01G</i> )	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	2550

<b>Флуорохинолони (J01MA)</b>	0,99	0,99	0,89	0,82	0,63	0,55	0,81	305
<b>ХРВАТСКА</b>								
<b>Аминогликозиди (J01G)</b>	0,12	0,1	0,21	0,14	0,09	0,16	0,14	279
<b>Флуорохинолони (J01MA)</b>	1,8	1,77	1,8	1,78	1,71	1,59	1,74	89
<b>ЦРНА ГОРА</b>								
<b>Аминогликозиди (J01G)</b>	0,89	0,84	0,84	0,88	/	/	0,86	-38
<b>Флуорохинолони (J01MA)</b>	3,55	3,42	3,18	3,25	/	/	3,35	-2
<b>ГРЧКА</b>								
<b>Аминогликозиди (J01G)</b>	0,12	0,14	0,14	0,14	0,14	0,13	0,14	279
<b>Флуорохинолони (J01MA)</b>	2,9	2,82	2,8	3,16	3,24	2,8	2,95	11
<b>ШПАНИЈА</b>								
<b>Аминогликозиди (J01G)</b>	/*	0,09	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	563
<b>Флуорохинолони (J01MA)</b>	/*	3,23	3,1	2,97	2,52	1,98	2,76	19
<b>РУМУНИЈА</b>								
<b>Аминогликозиди (J01G)</b>	0,36	0,29	0,21	0,2	0,19	0,16	0,24	121
<b>Флуорохинолони (J01MA)</b>	3,49	2,89	3,24	3,3	3,32	3,12	3,23	2
<b>БУГАРСКА</b>								
<b>Аминогликозиди (J01G)</b>	0,28	0,26	0,25	0,26	0,25	0,26	0,26	104
<b>Флуорохинолони (J01MA)</b>	2,97	2,88	3,0	2,99	2,93	3,67	3,07	7
<b>ХОЛАНДИЈА</b>								
<b>Аминогликозиди (J01G)</b>	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,04	0,06	783
<b>Флуорохинолони (J01MA)</b>	0,87	0,84	0,82	0,81	0,74	0,71	0,8	310

Легенда: *DDD*: дефинисане дневне дозе; *DDD*: *DDD* на 1000 становника дневно; /: није применљиво; /\*: нема података.

#### 4.1.8 Компаративна анализа антимикуробне резистенције код *Pseudomonas aeruginosa* у Републици Србији и осам одабраних европских земаља

У складу са трећим циљем ове докторске дисертације изведена је компаративна анализа антимикуробне резистенције код *Pseudomonas aeruginosa* у Републици Србији и осам других европских земаља (Грчке, Шпаније, Холандије, Финске, Хрватске, Румуније, Црне Горе и Бугарске).

Што се тиче резистенције на пиперацилин-тазобактам, цефтазидим, карбапенем, аминогликозиде и флуорохинолоне код *Pseudomonas aeruginosa*, највећи проценти су забележени за Румунију и Србију, просечна вредност за период од шест година, 2015-2020, износи 50,2% и 45,3%, 51% и 55,5%, 56% и 54,4%, 51,4% и 59,7%, 54,5% и 58,4%, редом (Табела 10). С друге стране, Холандија и Финска су имале најнижи проценат резистенције на пиперацилин-тазобактам, цефтазидим, карбапенем, аминогликозиде и флуорохинолоне за *Pseudomonas aeruginosa*, 5,8% и 7%, 3,4% и 5,4%, 4,4% и 5,3%, 2,3% и 1,5%, 8,2% и 9,9%, редом (Табела 10).

**Табела 10.** Проценти изолата *Pseudomonas aeruginosa* резистентних на деловање пиперацилин-тазобақтама, цефтазидима, карбапенема, аминогликозида и флуорохинолона (%R) у Републици Србији и одабраним европским земљама, 2015-2020.

Антимикуробна група	Земља	2015 (%R)	2016 (%R)	2017 (%R)	2018 (%R)	2019 (%R)	2020 (%R)	Просек (%R)
Пиперацилин/тазобактам (J01CR05)	СРБИЈА	28,1	34,3	44	52	54	59,4	45,3
	ФИНСКА	7,2	9,4	6,4	6,6	6,6	5,5	7,0
	ХРВАТСКА ↓	24,5	18,7	16,2	11,2	14,3	10,4	15,9
	ЦРНА ГОРА	/	< 10	21*	73*	44*	63,6*	50,4
			изола					
			та					
	ГРЧКА	18,8	23,3	23,7	21,5	34,9	35,6	26,3
	ШПАНИЈА ↑	8,5	7,8	7,4	9,1	14,2	11,0	9,7
	РУМУНИЈА	59,0	48,8	52,7	45,9	52,8	42,1	50,2
	БУГАРСКА	28,0	40,0	33,3	32,6	31,8	64,3	38,3
Цефтазидим (J01DD02)	ХОЛАНДИЈА	5,5	4,1	7,0	6,2	5,8	6,1	5,8
	СРБИЈА	50,3	48,3	55	57	59	63,6	55,5
	ФИНСКА	6,9	5,4	6,1	4,4	4,5	5,3	5,4
	ХРВАТСКА	18,5	20,8	19,5	17,9	20,2	18,9	19,3
	ЦРНА ГОРА	/	< 10	38*	50*	31*	< 10	39,7
			изола				изола	
			та				та	
	ГРЧКА	19,4	33,6	24,9	22,3	39,7	30,2	28,4
	ШПАНИЈА	10,4	10,2	9,6	8,7	11,1	9,6	9,9
	РУМУНИЈА	65,9	44,2	55,9	46,7	52,2	41,0	51,0
БУГАРСКА	26,9	38,9	38,0	20,0	30,8	54,3	34,8	
ХОЛАНДИЈА	4,3	3,3	3,5	2,7	3,5	2,9	3,4	
СРБИЈА	54,0	42,6	49	56	55	69,5	54,4	
ФИНСКА	4,7	6,0	6,1	4,9	6,3	3,7	5,3	

<b>Карбапенем (J01DH) (имипенем/меропенем)</b>	<b>ХРВАТСКА ↓</b>	38,5	42,3	30,7	27,6	26,2	30,3	32,6
	<b>ЦРНА ГОРА</b>	/	< 10	36*	64*	44*	72,7*	54,2
			изола					
			та					
	<b>ГРЧКА</b>	40,4	42,1	39,3	37,5	48,9	35,7	40,7
	<b>ШПАНИЈА</b>	22,7	21,4	18,4	18,5	21,8	16,6	19,9
	<b>РУМУНИЈА</b>	66,3	51,6	63,4	55,1	55,4	43,9	56,0
	<b>БУГАРСКА</b>	25,5	30,4	25,4	25,6	25,2	42,9	29,2
	<b>ХОЛАНДИЈА</b>	3,7	4,4	4,5	5,1	5,1	3,6	4,4
	<b>СРБИЈА</b>	66,4	56,0	60	59	58	58,9	59,7
<b>Аминогликозиди (J01G)</b>	<b>ФИНСКА</b>	1,8	2,3	1,9	1,0	0,7	1,4	1,5
	<b>ХРВАТСКА</b>	34,0	33,5	26,6	21,6	20,2	/	27,2
	<b>ЦРНА ГОРА</b>	/	< 10	57*	82*	50*	< 10	63,0
			изола				изола	
			та				та	
	<b>ГРЧКА</b>	26,4	28,0	30,2	26,5	42,6	28,6	30,4
	<b>ШПАНИЈА ↓</b>	16,4	15,3	12,4	11,6	15,0	8,7	13,2
	<b>РУМУНИЈА ↓</b>	63,3	50,6	57,6	50,7	48,9	37,1	51,4
	<b>БУГАРСКА</b>	27,7	48,7	28,2	24,4	31,8	32,0	32,1
	<b>ХОЛАНДИЈА</b>	2,6	2,4	3,7	2,4	1,6	1,1	2,3
<b>Флуорохиноло ни (J01MA)</b>	<b>СРБИЈА</b>	52,4	52,7	57	59	59	70,1	58,4
	<b>ФИНСКА</b>	8,9	7,9	11,2	12,8	8,5	10,2	9,9
	<b>ХРВАТСКА</b>	35,2	37,5	32,9	29,0	29,8	23,0	31,2
	<b>ЦРНА ГОРА</b>	/	< 10	50*	91*	53*	50,0*	61,0
			изола					
			та					
	<b>ГРЧКА</b>	34,1	34,6	35,3	33,1	46,8	42,9	37,8
	<b>ШПАНИЈА ↓</b>	23,0	23,0	19,9	20,1	18,7	18,1	20,5
	<b>РУМУНИЈА</b>	62,0	51,7	62,1	52,3	52,2	46,4	54,5
	<b>БУГАРСКА</b>	36,4	35,7	28,2	30,0	29,9	52,9	35,5
<b>ХОЛАНДИЈА ↑</b>	5,6	6,1	9,1	8,9	10,4	9,1	8,2	

Легенда: /: нема података.

\* Тестиран је мали број изолата ( $N < 30$ ), и проценат резистентности треба тумачити са опрезом

\*\* ↑ и ↓ указују на статистички значајно растуће и опадајуће трендове, редом.

#### 4.1.9 Компаративна анализа антимикуробне резистенције код *Klebsiella pneumoniae* у Републици Србији и осам одабраних европских земаља

У складу са трећим циљем ове докторске дисертације изведена је компаративна анализа антимикуробне резистенције код *Klebsiella pneumoniae* у Републици Србији и осам других европских земаља (Грчке, Шпаније, Холандије, Финске, Хрватске, Румуније, Црне Горе и Бугарске).

Што се тиче резистенције на цефалоспорине, III генерације, карбапенеме, аминогликозиде и флуорохинолоне код *Klebsiella pneumoniae*, највећи проценти су забележени за Србију, Црну Гору, Грчку и Румунију, изузетак је за карбапенеме и Црна Гора где је тај проценат знатно нижи у односу на остале три земље. Просечна вредност за период од шест година, 2015-2020, за цефалоспорине, III генерације, за Србију, Црну Гору, Грчку и Румунију износи 87,9%, 75,7%, 70,5%, 65,8%, редом (Табела 11). Просечна вредност за период од шест година, 2015-2020, за карбапенеме, за Србију, Грчку и Румунију износи 40,4%, 63,7%, 31,5%, редом (Табела 11). Просечна вредност за период од шест година, 2015-2020, за аминогликозиде, за Србију, Црну Гору, Грчку и Румунију износи 78,7%, 72,3%, 54,6%, 54,7%, редом (Табела 11). Просечна вредност за период од шест година, 2015-2020, за флуорохинолоне, за Србију, Црну Гору, Грчку и Румунију износи 75,7%, 51,7%, 68,6%, 62,0%, редом (Табела 11). С друге стране, Финска и Холандија су имале најнижи проценат резистенције на цефалоспорине, III генерације, карбапенеме, аминогликозиде и флуорохинолоне за *Klebsiella pneumoniae*, 5,0% и 10,3%, 0,3% и 0,3%, 3,3% и 6,7%, 5,8% и 10,2%, редом (Табела 11).

**Табела 11.** Проценти резистенције *Klebsiella pneumoniae* на деловање цефалоспорине, III генерације, карбапенеме, аминогликозиде и флуорохинолоне (%R) у Републици Србији и одабраним европским земљама, 2015-2020.

Антимикуробни а група	Земља	2015 (%R)	2016 (%R)	2017 (%R)	2018 (%R)	2019 (%R)	2020 (%R)	Просек (%R)
Цефалоспори ни, III генерација (J01DD) (цефотаксим/цефтриаксон/цефтазидим)	СРБИЈА	91	90	85,8	85,5	87,7	87,3	87,9
	ФИНСКА ↑	3,0	4,1	4,6	4,5	6,3	7,2	5,0
	ХРВАТСКА ↑	46,8	48,6	41,7	44,3	53,0	52,2	47,8
	ЦРНА ГОРА	/	89 <sup>a</sup>	96,6 <sup>a</sup>	95,5 <sup>a</sup>	87,0 <sup>a</sup>	86,2 <sup>a</sup>	75,7
	ГРЧКА	69,5	72,5	69,2	70,7	66,5	74,5	70,5
	ШПАНИЈА ↑#	20,3	22,4	21,3	25,5	25,3	26,8	23,6
	РУМУНИЈА	70,7	68,0	62,5	61,4	64,1	67,9	65,8
	БУГАРСКА	75,0	72,5	76,3	77,7	75,7	79,1	76,1
Карбапенеме (J01DH) (имипенем/меропенем)	СРБИЈА	44	40	34,9	36,2	39,3	47,9	40,4
	ФИНСКА	0,0	0,3	0,3	0,6	0,4	0,1	0,3
	ХРВАТСКА ↑	2,4	0,0	0,0	2,2	12,0	19,1	6,0
	ЦРНА ГОРА	/	4 <sup>a</sup>	13,8 <sup>a</sup>	4,5 <sup>a</sup>	17,4 <sup>a</sup>	13,8 <sup>a</sup>	8,9
	ГРЧКА	61,9	66,9	64,7	63,9	58,3	66,3	63,7
	ШПАНИЈА ↑	2,2	2,1	2,8	3,8	4,8	4,7	3,4
	РУМУНИЈА ↑	24,7	31,4	22,5	29,5	32,3	48,3	31,5
	БУГАРСКА ↑	3,2	4,4	12,4	21,2	27,0	28,1	16,1

<b>Аминогликозиди (J01G) (амикацин/гентамицин/тобрамицин)</b>	<b>ХОЛАНДИЈА</b>	0,1	0,1	0,5	0,5	0,2	0,1	0,3
	<b>СРБИЈА</b>	83	81	75,8	69,7	77,3	85,4	78,7
	<b>ФИНСКА ↑</b>	1,9	2,3	2,9	2,6	4,2	5,8	3,3
	<b>ХРВАТСКА</b>	43,2	36,1	30,9	36,4	42,8	38,1	37,9
	<b>ЦРНА ГОРА</b>	/	82 <sup>a</sup>	96,6 <sup>a</sup>	90,9 <sup>a</sup>	78,3 <sup>a</sup>	86,2 <sup>a</sup>	72,3
	<b>ГРЧКА</b>	50,7	52,9	53,2	54,4	55,2	61,0	54,6
	<b>ШПАНИЈА ↑#</b>	16,0	15,5	17,4	19,3	18,2	20,2	17,8
	<b>РУМУНИЈА ↓</b>	54,1	61,9	58,6	50,9	53,0	49,6	54,7
	<b>БУГАРСКА</b>	59,5	64,4	63,1	59,2	57,3	67,0	61,8
	<b>ХОЛАНДИЈА</b>	5,7	6,8	7,4	7,0	6,0	7,3	6,7
<b>Флуорохинолонски (J01MA) (ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин)</b>	<b>СРБИЈА</b>	77	74	75,9	72,7	78,0	76,8	75,7
	<b>ФИНСКА ↑</b>	3,3	2,7	7,9	6,3	7,3	7,4	5,8
	<b>ХРВАТСКА ↑</b>	48,7	43,4	40,8	48,6	57,9	54,1	48,9
	<b>ЦРНА ГОРА</b>	/	78 <sup>a</sup> (I+R)	58,6 <sup>a</sup>	63,6 <sup>a</sup>	47,8 <sup>a</sup>	62,1 <sup>a</sup>	51,7
	<b>ГРЧКА</b>	66,4	68,6	66,9	68,1	66,9	74,4	68,6
	<b>ШПАНИЈА ↑#</b>	21,6	22,7	22,5	23,8	24,0	25,7	23,4
	<b>РУМУНИЈА</b>	61,4	60,8	64,1	57,4	62,0	66,2	62,0
	<b>БУГАРСКА ↑</b>	37,5	55,6	59,8	62,7	60,7	67,1	57,2
	<b>ХОЛАНДИЈА ↑</b>	6,8	7,1	11,7	11,6	11,1	13,1	10,2

Легенда: /: подаци за Црну Гору 2015: нема података или мање од 10 изолата. <sup>a</sup> Тестиран је мали број изолата ( $N < 30$ ), и проценат резистентности треба тумачити са опрезом.

\*\* ↑ и ↓ указују на статистички значајно растуће и опадајуће трендове, редом.

# указује на значајан тренд у укупним подацима, али не и у подацима који укључују само лабораторије које континуирано извештавају свих пет година.

## 4.2 Анализа података о издавању антибиотика у апотекама у Републици Србији

У одабраном ланцу апотека, удео пацијената са издатим антибиотикима варирао је током посматраног периода, 5% (2018), 4,8% (2019), 4,8% (2020) и 5,6% (2021) ( $p<0,05$ ) (Табела 8). Просечан број дневно издатих паковања антибиотика по апотеци годишње се повећао у 2021. у односу на 2018. ( $n= 5,3$  (2018),  $n= 6,1$  (2021)) (Табела 12).

Највећи тренд повећања у издавању детектован је код макролида, чији се удео у укупном издавању антибиотика годишње повећавао са 17,7% (2018) на 22,5% (2021) ( $p<0,05$ ) (Табела 13). Међу макролидима, азитромицин је био лек који се највише издавао, а његов удео у укупном издавању антибиотика повећан је за више од 10% између 2018. и 2020. године, 11,2 према 20,4%, редом,  $p<0,05$  (Табела 13). Цефалоспорици су били друга група по количини издавања. Тренд повећања издавања цефалоспорици, III генерације се скоро удвостручио од 2018. до 2021. године, 5,8% према 10,4%, редом,  $p<0,05$  (Табела 13). Напротив, у 2020. години примећено је смањење издавања пеницилина у односу на 2018. годину, 17% према 13%, редом, ( $p<0,05$ ) (Табела 13). Коначно, највише издаван антибиотик у 2018. и 2019. години био је амоксицилин са уделом од 15,6% и 14,9%, редом, док је азитромицин доминирао 2020. и 2021. године, 20,4% према 16,9% укупно издатих паковања антибиотика (Табела 13).

**Табела 12.** Издавање антибиотика у апотекама, Република Србија, 2018–2021.

Година	Апотеке (укупан број)	Издата паковања (укупан број)	Паковања/ апотеци/ дану (просечан број)	Паковања/ апотеци/ недељи (просечан број)	Пацијенти (укупан број)	% пацијената са издатим антибиотиком, %
2018	78	129418	5,3	32	2582576	5
2019	81	161916	6,4	38,4	3352399	4,8
2020	103	184349	5,7	33,8	3841233	4,8
2021	140	265576	6,1	36,5	4741377	5,6

Легенда: Подебљано су приказане статистички значајне вредности.



Табела 13. Удео антибиотика издатих на годишњем нивоу у Републици Србији, 2018-2021.

Антибиотици (АТС код, INN)	Издата паковања, n (%)			
	2018	2019	2020	2021
<b>J01A ТЕТРАЦИКЛИНИ*</b>	14460 (11,2)	16719 (10,3)	18493 (10,0)	22411 (8,4)
• <b>J01AA Тетрациклини</b>				
<b>J01AA02 доксицилин*</b>	14396 (11,1)	16662 (10,3)	18437 (10)	22331 (8,4)
<b>J01AA07 тетрациклини</b>	64 (0,1)	57 (0,0)	56 (0,0)	80 (0,0)
<b>J01C БЕТА-ЛАКТАМ АНТИБАКТЕРИЈСКИ ЛЕКОВИ, ПЕНИЦИЛИНИ *</b>	21950 (17)	25903 (16)	23957 (13)	34906 (13,1)
• <b>J01CA Пеницилини широког спектра</b>				
<b>J01CA01 амицилин*</b>	1732 (1,3)	1756 (1,1)	1621 (0,9)	1947 (0,7)
<b>J01CA04 амоксицилин*</b>	20218 (15,6)	24147 (14,9)	22336 (12,1)	32960 (12,4)
<b>J01C БЕТА-ЛАКТАМ АНТИБАКТЕРИЈСКИ ЛЕКОВИ, ПЕНИЦИЛИНИ *</b>	17662 (13,7)	23335 (14,4)	19151 (10,4)	33642 (12,7)
• <b>J01CR Комбинације пеницилина, укључујући и комбинације са инхибиторима бета лактамазе</b>				
<b>J01D ОСТАЛИ БЕТА-ЛАКТАМ АНТИБАКТЕРИЈСКИ ЛЕКОВИ*</b>	18000 (13,9)	21986 (13,6)	22322 (12,1)	28810 (10,9)
• <b>J01DB Цефалоспорини, I генерација</b>				
<b>J01DB01 цефалексин*</b>	17026 (13,2)	20836 (12,9)	21712 (11,8)	27837 (10,5)
<b>J01DB05 цефадроксил*</b>	974 (0,8)	1150 (0,7)	610 (0,3)	973 (0,4)
<b>J01D ОСТАЛИ БЕТА ЛАКТАМ АНТИБАКТЕРИЈСКИ ЛЕКОВИ *</b>	1488 (1,2)	2699 (1,7)	2343 (1,3)	4213 (1,6)
• <b>J01DC Цефалоспорини, II генерација</b>				
<b>J01DC02 цефуросим*</b>	449 (0,4)	1292 (0,8)	1430 (0,8)	1883 (0,7)
<b>J01DC04 цефаклор*</b>	235 (0,2)	181 (0,1)	59 (0,0)	34 (0,0)
<b>J01DC10 цефпрозил*</b>	804 (0,6)	1226 (0,8)	854 (0,5)	2296 (0,9)
<b>J01D ОСТАЛИ БЕТА ЛАКТАМ АНТИБАКТЕРИЈСКИ ЛЕКОВИ *</b>	7451 (5,8)	9810 (6,1)	13546 (7,4)	27579 (10,4)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>J01DD Цефалоспорици, III генерација</b></li> </ul>				
<b>J01DD08 цефиксим*</b>	6504 (5,0)	8182 (5,1)	12171 (6,6)	24658 (9,3)
<b>J01DD13 цефподоксим*</b>	947 (0,7)	1628 (1,0)	1375 (0,8)	2921 (1,1)
<b>J01EE, комбинације сулфонамида са триметопримом, укључујући деривате</b>	4848 (3,8)	6336 (3,9)	6867 (3,7)	9127 (3,4)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>J01EE01 сулфаметоксазол и триметоприм</b></li> </ul>				
<b>J01F МАКРОЛИДИ, ЛИНКОЗАМИДИ И СТРЕПТОГРАМИНИ*</b>	22954 (17,7)	29495 (18,2)	46564 (25,3)	59802 (22,5)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>J01FA Макролиди</b></li> </ul>				
<b>J01FA01 еритромицин*</b>	1783 (1,4)	2292 (1,4)	1589 (0,9)	2233 (0,8)
<b>J01FA03 мидекамицин*</b>	68 (0,1)	133 (0,1)	58 (0,0)	37 (0,0)
<b>J01FA06 рокситромицин*</b>	980 (0,8)	1214 (0,8)	1311 (0,7)	2498 (0,9)
<b>J01FA09 кларитромицин*</b>	5678 (4,4)	7885 (4,9)	6093 (3,3)	10060 (3,8)
<b>J01FA10 азитромицин*</b>	14445 (11,2)	17971 (11,1)	37513 (20,4)	44974 (16,9)
<b>J01F МАКРОЛИДИ, ЛИНКОЗАМИДИ И СТРЕПТОГРАМИНИ</b>	2639 (2,0)	3290 (2,0)	3747 (2,0)	5329 (2,0)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>J01FF Линкозамиди</b></li> <li>• <b>J01FF01 клиндамицин</b></li> </ul>				
<b>J01M Хинолонски антибактеријски лекови *</b>	14905 (11,5)	17262 (10,7)	22323 (12,1)	32156 (12,1)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>J01MA Флуорохинолони</b></li> </ul>				
<b>J01MA01 офлоксацин</b>	39 (0,03)	/	/	/
<b>J01MA02 ципрофлоксацин*</b>	10405 (8,0)	11920 (7,4)	12931 (7,0)	18644 (7,0)
<b>J01MA06 норфлоксацин*</b>	1140 (0,9)	1365 (0,8)	1289 (0,7)	1485 (0,6)
<b>J01MA12 левофлоксацин*</b>	3172 (2,5)	3857 (2,4)	7907 (4,3)	11634 (4,4)
<b>J01MA14 моксифлоксацин*</b>	149 (0,1)	120 (0,1)	196 (0,1)	393 (0,2)
<b>J01XE Нитрофуран деривати*</b>	210 (0,2)	767 (0,5)	551 (0,3)	915 (0,3)
<b>J01XE01 нитрофурантоин*</b>	210 (0,2)	767 (0,5)	551 (0,3)	915 (0,3)

<b>J01XX Остали антибактеријски лекови*</b>	2852 (2,2)	4314 (2,7)	4487 (2,4)	6687 (2,5)
<b>J01XX01 фосфомицин*</b>	2553 (2)	3892 (2,4)	4146 (2,3)	6594 (2,5)
<b>J01XX07 нитроксилин*</b>	298 (0,2)	420 (0,3)	341 (0,2)	88 (0,0)
<b>J01XX08 линезолид</b>	1 (0,00)	2 (0,00)	/	5 (0,00)

ATC = анатомско терапијско хемијска, INN = међународно незаштићени назив лека, \* $p < 0.05$ , / = нема доступних података

#### 4.2.1 Поређење издавања антибиотика пре и после појаве ковида 19

Уочен је велики пораст просечног броја издатих паковања антибиотика за период ковида 19 у поређењу са периодом пре ковида 19, посебно за *Watch* антибиотике (44,8%), цефалоспорине III генерације (80,4%), макролиде (45,5%) и азитромицин (83,7%) (Табела 14). С друге стране, утврђено је значајно смањење издавања пеницилина и амоксицилина за период ковида 19 у поређењу са периодом пре ковида 19, за 6,8% и 5,1%, редом (Табела 14). На Сликама 32-36 приказане су промене у месечном издавању антибиотика у посматраном периоду, док је више детаља доступно у Табели 13. Највећи пад издавања пеницилина и амоксицилина забележен је у 2020. години, у априлу (50,6% и 50,8%, редом) и мају (49,1% и 49,3%, редом), у поређењу са средњим месечним издавањем у 2018/2019 (Табела 15, Сlike 32-38). Тренд издавања антибиотика је приказан на Слици 32. *Watch* антибиотици су показали веома сличан тренд издавања као и укупни антибиотици, али у мањој мери (Слика 33, Слика 37). С друге стране, сличан тренд издавања показују пеницилини, цефалоспорини III генерације и макролиди (Сlike 34-36, Слика 38), где су макролиди били најчешће издавани током целог посматраног периода. Евидентне су промене у тренду и обиму издавања антибиотика након избијања ковида 19.

Табела 14. Упоредна анализа издавања антибиотика пре и после појаве ковида 19.

	Пре-ковид 19 период, јануар 2018-март 2020 (средњи број издатих паковања)	Период ковида 19, април 2020 - децембар 2021 (средњи број издатих паковања)	Средња промена, пре- ковид 19 у односу на ковид 19 период (број издатих паковања)	% промене, период пре ковида 19 у односу на период ковид 19
<b>Антибиотици</b>	12417,2	14451,6	2034,4	16,4
<b>укупни</b>				
<b><i>Watch</i></b>	4889,3	7081,8	2192,5	44,8
<b>антибиотици</b>				
<b>Пеницилини</b>	2010	1872,6	-137,4	-6,8
<b>Цефалоспорини, III генерација</b>	749,6	1352,2	602,6	80,4
<b>Макролиди</b>	2328,2	3388,5	1060,3	45,5
<b>Амоксицилин</b>	1867,1	1771,5	-95,5	-5,1

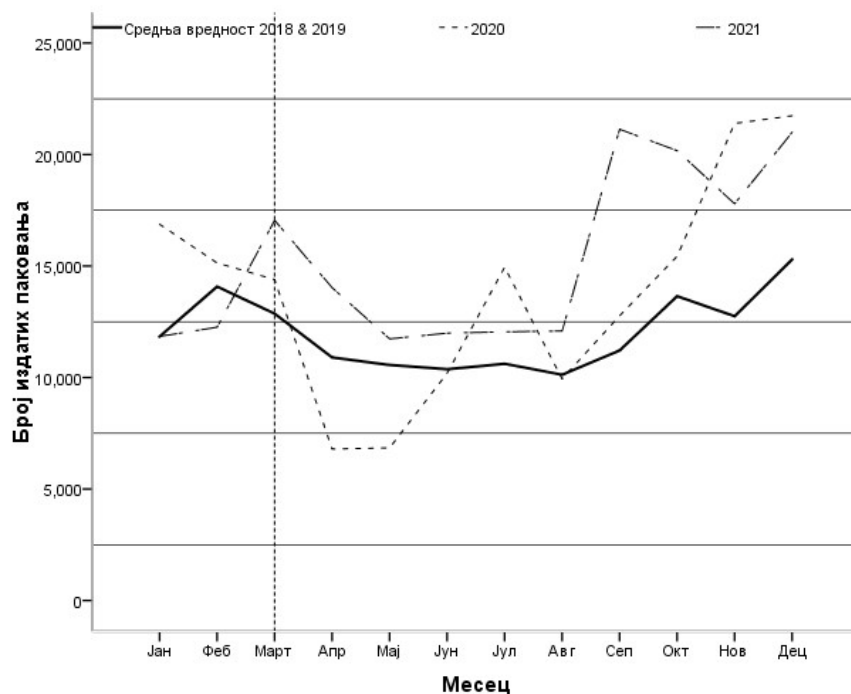
Азитромицин	1457,6	2677,8	1220,2	83,7
-------------	--------	--------	--------	------

**Табела 15.** Месечна упоредна анализа издавања антибиотика изражена као број паковања, пре и после појаве ковида 19, 2018-2021.

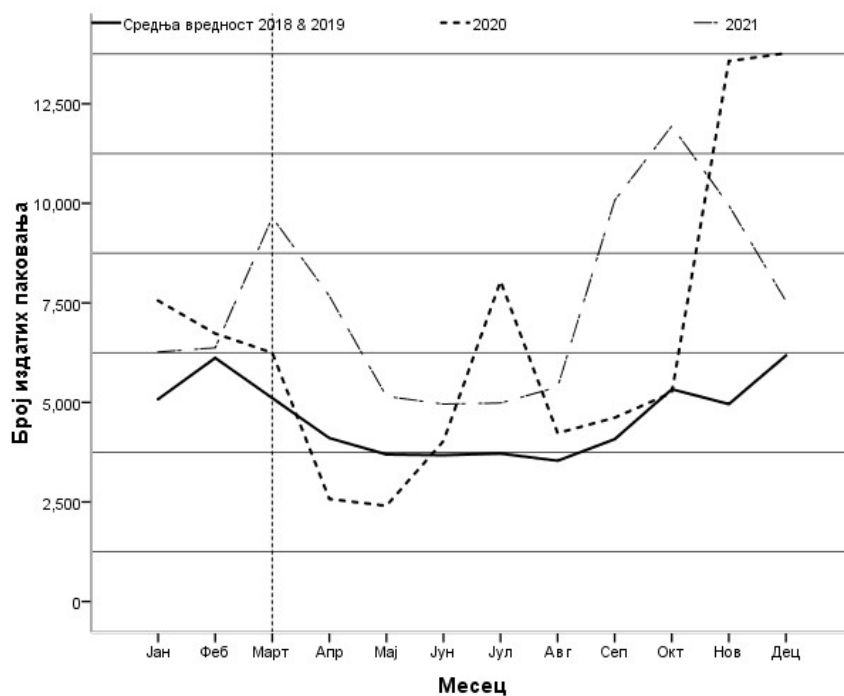
	МЕСЕЦИ	2018	2019	2020	Средњ и број пакова ња (2018 - март 2020)	2020	Проме на у % (средњ а вредно ст 2018 - март 2020 према Април - децемб ар 2020)	2021	Проме на у % (средњ а вредно ст 2018 - март 2020 вс. 2021)
<b>АНТИБИОТИ ЦИ УКУПНО</b>	ЈАНУАР	9285	14430	16890	13535	/	/	11881	-12,2
	ФЕБРУАР	12123	16072	15145	14446,7	/	/	12273	-15,0
	МАРТ	12293	13476	14401	13390	/	/	17052	27,3
	АПРИЛ	9607	12218	/	10912,5	6797	-37,7	14030	28,6
	МАЈ	9540	11608	/	10574	6853	-35,2	11737	11,0
	ЈУН	9201	11566	/	10383,5	10206	-1,7	11995	15,5
	ЈУЛ	9439	11807	/	10623	14961	40,8	12054	13,5
	АВГУСТ	9312	10954	/	10133	9946	-1,8	12092	19,3
	СЕПТЕМБАР	10220	12219	/	11219,5	12775	13,9	21142	88,4
	ОКТОБАР	12576	14747	/	13661,5	15448	13,1	20190	47,8
	НОВЕМБАР	11535	13987	/	12761	21416	67,8	17810	39,6
	ДЕЦЕМБАР	14288	16325	/	15306,5	21806	42,5	21019	37,3
<i>Watch</i> <b>АНТИБИОТИ ЦИ</b>	ЈАНУАР	4087	6123	5105	5105	/	/	6302	23,4
	ФЕБРУАР	5164	7104	6134	6134	/	/	6385	4,1
	МАРТ	4974	5286	5130	5130	/	/	9651	88,1
	АПРИЛ	3488	4750	/	4119	2579	-37,4	7675	86,3
	МАЈ	3227	4181	/	3704	2408	-35,0	5155	39,2
	ЈУН	3177	4184	/	3680,5	4040	9,8	4962	34,8
	ЈУЛ	3254	4188	/	3721	8058	116,6	4989	34,1
	АВГУСТ	3229	3860	/	3544,5	4237	19,5	5395	52,2
	СЕПТЕМБАР	3745	4425	/	4085	4624	13,2	10084	146,9
	ОКТОБАР	4866	5816	/	5341	5256	-1,6	11957	123,9
	НОВЕМБАР	4417	5528	/	4972,5	13591	173,3	9965	100,4
	ДЕЦЕМБАР	5723	6654	/	6188,5	13836	123,6	7568	22,3
<b>ПЕНИЦИЛИН И ШИРОКОГ</b>	ЈАНУАР	1517	2302	2537	2118,7	/	/	1186	-44,0
	ФЕБРУАР	2054	2418	2180	2217,3	/	/	1329	-40,1
	МАРТ	2045	2332	2031	2136,0	/	/	1573	-26,4
	АПРИЛ	1673	1982	/	1827,5	902	-50,6	1353	-26,0
	МАЈ	1638	1972	/	1805	918	-49,1	1670	-7,5
	ЈУН	1499	1837	/	1668	1320	-20,9	1593	-4,5
	ЈУЛ	1595	1954	/	1774,5	1597	-10,0	1647	-7,2
	АВГУСТ	1569	1758	/	1663,5	1216	-26,9	1604	-3,6

<b>СПЕКТРА</b>	СЕПТЕМБАР	1795	2020	/	1907,5	3121	63,6	4769	150,0
	ОКТОБАР	2135	2290	/	2212,5	2513	13,6	2202	-0,5
	НОВЕМБАР	2055	2190	/	2122,5	1699	-20,0	1887	-11,1
	ДЕЦЕМБАР	2375	2517	/	2446	2031	-17,0	3195	30,6
	ЈАНУАР	697	881	1271	949,7	/	/	1275	34,3
	ФЕБРУАР	823	1103	1086	1004,0	/	/	1285	28,0
	МАРТ	841	841	806	829,3	/	/	2217	167,3
	АПРИЛ	534	743	/	638,5	283	-55,7	1674	162,2
	МАЈ	464	668	/	566	253	-55,3	1060	87,3
	<b>ЦЕФАЛОСПО РИНИ, III ГЕНЕРАЦИЈА</b>	ЈУН	450	697	/	573,5	381	-33,6	983
ЈУЛ		422	659	/	540,5	800	48,0	963	78,2
АВГУСТ		373	535	/	454	608	33,9	1083	138,5
СЕПТЕМБАР		493	640	/	566,5	587	3,6	2292	304,6
ОКТОБАР		696	862	/	779	752	-3,5	2830	263,3
НОВЕМБАР		672	875	/	773,5	2300	197,3	2321	200,1
ДЕЦЕМБАР		986	1122	/	1054	2882	173,4	1568	48,8
ЈАНУАР		2175	3385	3933	3164,3	/	/	2753	-13,0
ФЕБРУАР		2948	3905	3497	3450,0	/	/	3060	-11,3
МАРТ		2403	2444	3493	2780,0	/	/	4843	74,2
<b>МАКРОЛИДИ</b>	АПРИЛ	1495	2092	/	1793,5	1178	-34,3	3244	80,9
	МАЈ	1317	1912	/	1614,5	790	-51,1	2013	24,7
	ЈУН	1202	1717	/	1459,5	1836	25,8	1900	30,2
	ЈУЛ	1349	1672	/	1510,5	5087	236,8	1887	24,9
	АВГУСТ	1283	1517	/	1400	1773	26,6	2241	60,1
	СЕПТЕМБАР	1696	1924	/	1810	2022	11,7	5060	179,6
	ОКТОБАР	2306	2709	/	2507,5	2389	-4,7	5966	137,9
	НОВЕМБАР	1984	2541	/	2262,5	8242	264,3	4637	105,0
	ДЕЦЕМБАР	2796	3166	/	2981	6943	132,9	3295	10,5
	ЈАНУАР	1311	2098	2391	1933,3	/	/	1099	-43,2
<b>АМОКСИЦИЛ ИН</b>	ФЕБРУАР	1883	2270	2060	2071,0	/	/	1254	-39,4
	МАРТ	1877	2171	1892	1980,0	/	/	1469	-25,8
	АПРИЛ	1562	1838	/	1700	837	-50,8	1263	-25,7
	МАЈ	1522	1841	/	1681,5	852	-49,3	1582	-5,9
	ЈУН	1392	1723	/	1557,5	1223	-21,5	1509	-3,1
	ЈУЛ	1474	1821	/	1647,5	1480	-10,2	1554	-5,7
	АВГУСТ	1445	1645	/	1545	1122	-27,4	1519	-1,7
	СЕПТЕМБАР	1661	1889	/	1775	3006	69,4	4633	161,0
	ОКТОБАР	1986	2157	/	2071,5	2389	15,3	2091	0,9
	НОВЕМБАР	1908	2035	/	1971,5	1585	-19,6	1772	-10,1
<b>АЗИТРОМИЦ ИН</b>	ДЕЦЕМБАР	2197	2363	/	2280	1900	-16,7	3063	34,3
	ЈАНУАР	1533	2100	2391	2008,0	/	/	1099	-45,3
	ФЕБРУАР	1904	2376	2060	2113,3	/	/	1254	-40,7
	МАРТ	1455	1497	1892	1614,7	/	/	1469	-9,0
	АПРИЛ	865	1239	/	1052	837	-20,4	1263	20,1
	МАЈ	784	1156	/	970	852	-12,2	1582	63,1
	ЈУН	748	1044	/	896	1223	36,5	1509	68,4
	ЈУЛ	810	1055	/	932,5	1480	58,7	1554	66,6
	АВГУСТ	833	879	/	856	1122	31,1	1519	77,5
	СЕПТЕМБАР	1106	1169	/	1137,5	3006	164,3	4633	307,3
ОКТОБАР	1434	1696	/	1565	2389	52,7	2091	33,6	
НОВЕМБАР	1238	1487	/	1362,5	1585	16,3	1772	30,1	
ДЕЦЕМБАР	1735	1893	/	1814	1900	4,7	3063	68,9	

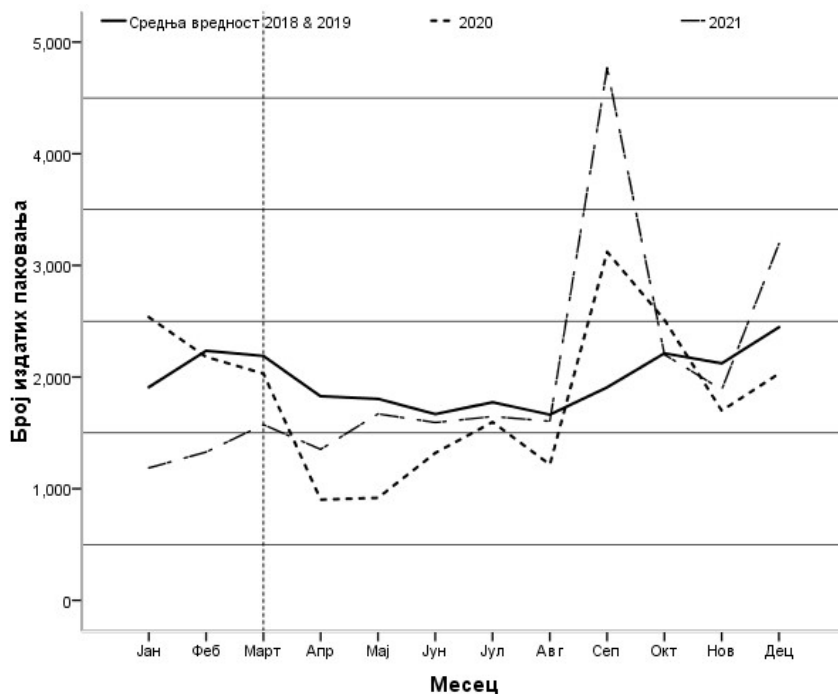
/ = није применљиво.



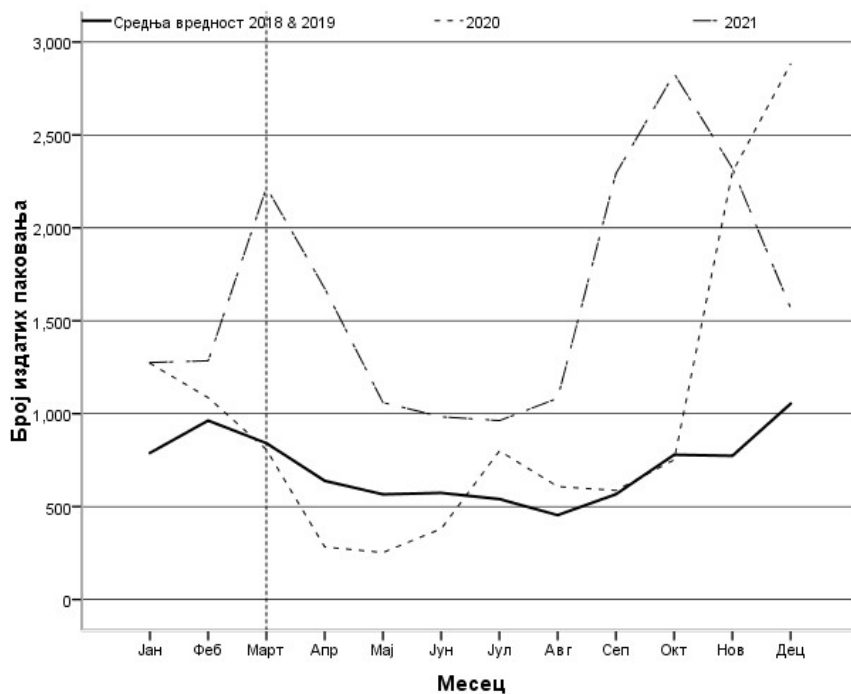
Слика 32. Промене у месечном издавању укупних антибиотика пре и после појаве ковида 19 (март 2020).



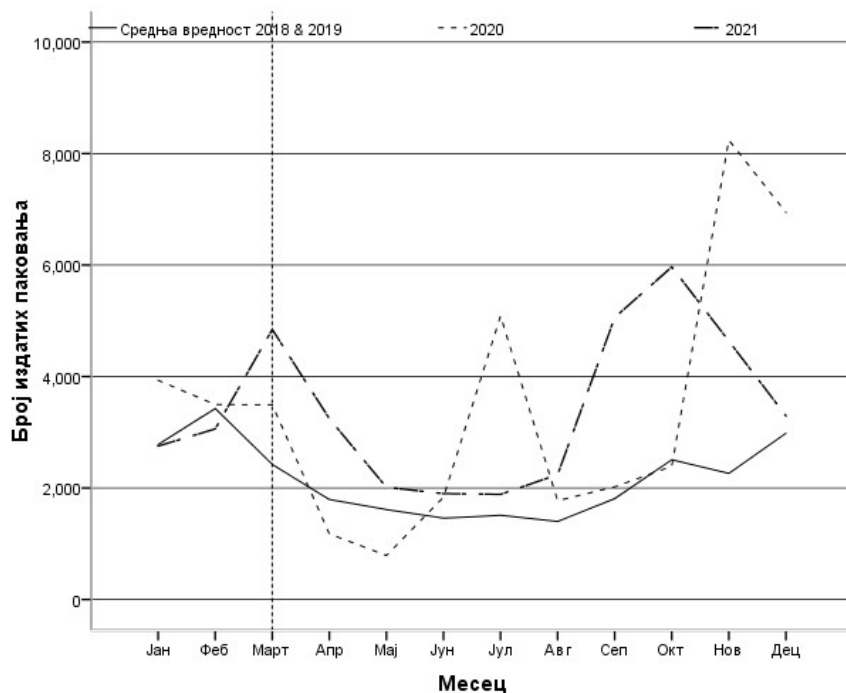
Слика 33. Промене у месечном издавању *Watch* антибиотика пре и после појаве ковида 19 (март 2020).



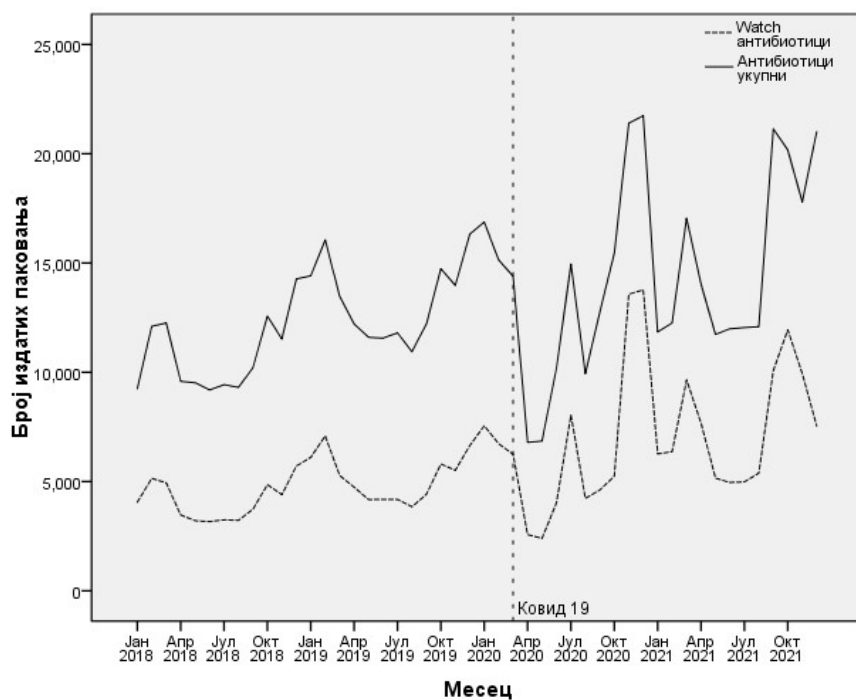
Слика 34. Промене у месечном издавању пеницилина пре и после појаве ковида 19 (март 2020).



Слика 35. Промене у месечном издавању цефалоспорина, III генерације пре и после појаве ковида 19 (март 2020).



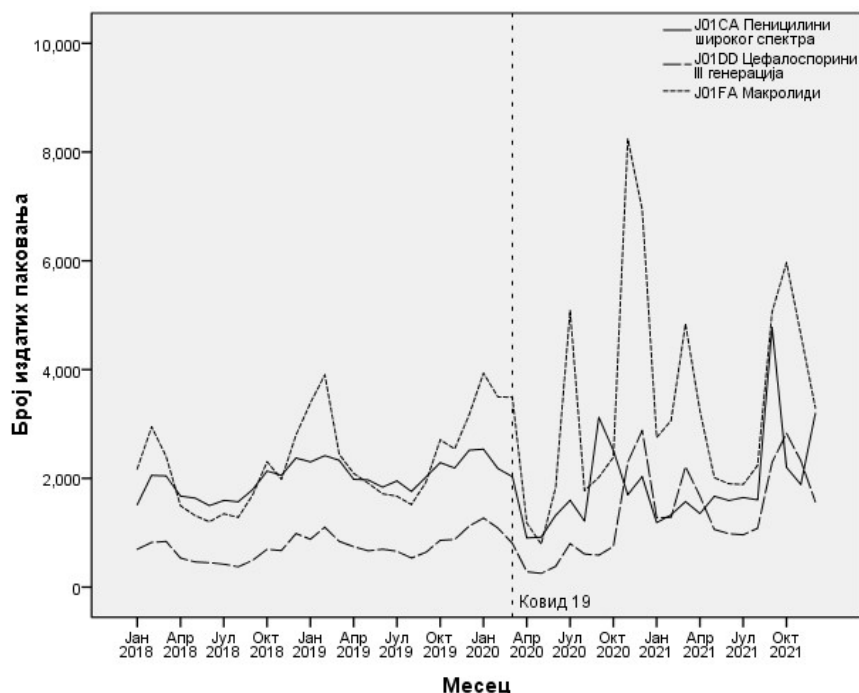
Слика 36. Промене у месечном издавању макролида пре и после појаве ковида 19 (март 2020).



Слика 37. Тренд издавања укупних и *Watch* антибиотика за период јануар 2018-децембар 2021.

Слика 38. Тренд издавања пеницилина, цефалоспорина III генерације и макролида за период јануар 2018-децембар 2021.





#### 4.2.2 Анализа података о издавању антибиотика у Републици Србији применом методе прекинутих временских серија

*ITS* анализа је показала да је непосредни ефекат избијања ковида 19 био значајно смањење обима издавања следећих антибиотика: *Watch* антибиотика, пеницилина и цефалоспорина, III генерације ( $p < 0,05$ ) (Табела 16). Значајан дугорочни ефекат и повећање издавања забележени су за азитромицин ( $p < 0,05$ ). Утицај епидемије ковида 19 на укупну потрошњу антибиотика био је близу значајног, како за тренутни ефекат и смањено издавање, тако и за дугорочни ефекат и повећано издавање,  $p = 0,05$  (Табела 16). Због оваквог специфичног резултата потребно је спровести анализу на већем броју апотека.

**Табела 16.** Анализа прекинутих временских серија издавања антибиотика изражена као број паковања антибиотика, Република Србија, јануар 2018-децембар 2021.

	Компонента модела	Промена (број паковања)	<i>t</i> вредност
<b>Антибиотици укупни</b>	Непосредни ефекат	-2313,2	-2,01 ( $p = 0,05$ )
	Продужени ефекат	163,4	2,05 ( $p = 0,05$ )
<b><i>Watch</i> антибиотици</b>	Непосредни ефекат	<b>-3189,4</b>	<b>-2,27 (<math>p = 0,03</math>)</b>
	Продужени ефекат	1714,3	1,91 ( $p = 0,06$ )
<b>Пеницилини</b>	Непосредни ефекат	<b>-918,5</b>	<b>-2,19 (<math>p = 0,04</math>)</b>
	Продужени ефекат	16,6	0,04 ( $p = 0,97$ )
<b>Цефалоспорини, III генерација</b>	Непосредни ефекат	<b>-768,2</b>	<b>-4,13 (<math>p = 0,00</math>)</b>
	Продужени ефекат	-211,1	-0,63 ( $p = 0,53$ )

<b>Макролиди</b>	Непосредни ефекат	-1648,8	-1,51 ( $p = 0,14$ )
	Продужени ефекат	857,3	1,56 ( $p = 0,13$ )
<b>Амоксицилин</b>	Непосредни ефекат	-846,9	-2,07* ( $p = 0,05$ )
	Продужени ефекат	16,1	0,04 ( $p = 0,97$ )
<b>Азитромицин</b>	Непосредни ефекат	-1307,9	-1,29 ( $p = 0,21$ )
	Продужени ефекат	<b>1068,7</b>	<b>2,28 (<math>p = 0,03</math>)</b>

Легенда: Подебљано су приказане статистички значајне вредности.

## 5 ДИСКУСИЈА

Антибиотици, једно од највећих достигнућа у области медицине, одиграли су изузетно важну улогу у подизању нивоа здравља људи и обезбеђивању безбедности живота (22, 23). Међутим, услед неправилне и непотребне употребе антибиотика долази до развоја АМР, глобалног проблема у области јавног здравља јер угрожава ефикасно лечење инфективних болести и последично може довести до смртних исхода (51, 52). Република Србија се убраја у земље високе потрошње антибиотика и високог нивоа АМР, упркос локалним напорима и иницијативама предузетих у прошлости (93, 101). С тим у вези, анализа података о потрошњи антибиотика и АМР у Републици Србији неопходна је да би се обезбедила основа за дефинисање додатних мера и акција усмерених ка што рационалнијој употреби антибиотика и за спречавање АМР које би биле развијене у складу са актуелном праксом и потребама. У овој докторској дисертацији је препознат значај ове теме. Стога је циљ овог истраживања била анализа тренда потрошње антибиотика за системску примену у периоду од петнаест година (2006-2020) и АМР код *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* у периоду од осам година (2013-2020) у Републици Србији и поређење тренда потрошње антибиотика и АМР у Републици Србији са подацима из осам европских земаља у периоду од шест година (2015-2020). Додатно, анализирано је издавање антибиотика у јавним апотекама у Републици Србији у периоду пре и током пандемије ковид 19 (2018-2021), ради испитивања непосредног и продуженог ефекта ковида 19 на издавање антибиотика након проглашења епидемије у Републици Србији, март 2020.

### 5.1 Прва Студија

Према нашим сазнањима, ово је прва студија која приказује трендове употребе антимикуробних лекова и трендове резистенције *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* у периоду од петнаест година на националном нивоу у Републици Србији. Наши резултати су показали различите обрасце флукутирајућих трендова употребе антибиотика и истовремене варијације у нивоу резистенције код *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* у околностима високог нивоа употребе антибиотика и резистенције у поређењу са одабраним европским земљама. Резултати указују на значајно повећање тренда потрошње цефтазидима у трогодишњем периоду (2018–2020) у Србији. Поред тога, употреба цефтазидима се значајно повећала за више од 900% у 2020. у поређењу са 2006. Ово се може објаснити почетком пандемије ковида 19 2020. године. Међутим, потребне су даље студије да би се истражили разлози за овај повећани тренд.

Према студији спроведеној у једној болници у Републици Србији од марта 2020. до краја 2021. године цефалоспорини су били једни од најчешће коришћених антибиотика (29,6%) за лечење ковида 19, иако би примарни разлог за тако обимно коришћење ових антибиотика био неодговарајуће прекомерно прописивање, ови лекови остају примарни лекови избора за емпиријски третман пнеумоније стечене у заједници (110). Опадајући тренд употребе тетрациклина, бета лактам антибактеријских лекова, пеницилина, цефалоспорина, I генерације и аминокликозида, описан у овој студији у последњих петнаест година могао би да буде

охрабрујући сигнал позитивних ефеката локалних иницијатива за управљање потрошњом антимикробних лекова у Србији. Међутим, према резултатима ове докторске дисертације, упоредне анализе тренда потрошње антибиотика (флуорохинолона и аминогликозида) у Републици Србији и осам одабраних европских земаља (Финска, Хрватска, Црна Гора, Грчка, Шпанија, Рунумија, Бугарска и Холандија), за период од пет година (2015-2020), највећа потрошња је забележена у Црној Гори и Републици Србији. Додатно, анализа за Србију показује растући тренд резистенције на пиперацилин/тазобактам, цефтазидим и флуорохинолоне код *Pseudomonas aeruginosa*. Уочени растући трендови за *Pseudomonas aeruginosa* су у складу са недавним студијама спроведеним у Србији (131, 132) и широм света (133–135). Сходно томе, резистенције на цефтазидим, пиперацилин/тазобактам и флуорохинолоне код *Pseudomonas aeruginosa* представља претњу широм света. Употреба изнад наведених антимикробних лекова у клиничкој пракси и терапији *Pseudomonas aeruginosa* мора бити ограничена и пажљиво праћена. Што се тиче обима резистентних изолата код *Klebsiella pneumoniae* у нашој студији, вредности су знатно ниже у поређењу са обимом резистентних изолата код *Pseudomonas aeruginosa*, што је у складу са студијама спроведеним у здравственој установи терцијалног нивоа у Нишу, Србија (136) и у болници на Тајвану (137), где је *Pseudomonas aeruginosa* била чешће изолована бактерија од *Klebsiella pneumoniae*.

Подаци о резистенцијама на антимикробне лекове у популацији у Републици Србији упоређени су са подацима о резистенцијама у ЕУ/ЕЕА. У 2017. години, највећи проценат резистентних изолата код *Pseudomonas aeruginosa* у ЕУ/ЕЕА забележен је за флуорохинолоне (20,3%), као и у Србији, где су забележене више него дупле вредности (56,1%) (138). Значајно више вредности се примећују и за преостале антибиотике, пиперацилин/тазобактам (18,3% у популацији ЕУ/ЕЕА наспрам 45,7% у Србији), карбапенеме (17,4% у популацији ЕУ/ЕЕА наспрам 53,5% у Србији), цефтазидим (14,7% у популацији ЕУ/ЕЕА наспрам 56,1% у Србији) и аминогликозиди (13,2% у популацији ЕУ/ЕЕА наспрам 54,4% у Србији) (138). Током проучаваног периода, наши резултати су показали тренд раста у погледу резистенције *Pseudomonas aeruginosa*, са статистичком значајношћу за три од пет проучаваних антибиотика, пиперацилин/тазобактам, цефтазидим и флуорохинолони. Додатно, упоредном анализом АМР код *Pseudomonas aeruginosa* у Србији и осам одабраних европских земаља (Финска, Хрватска, Црна Гора, Грчка, Шпанија, Рунумија, Бугарска и Холандија), за период од пет година (2015-2020), резултати ове докторске дисертације су показали највеће проценте за Румунију и Србију. Супротно, за све антимикробне групе под редовним надзором, проценат резистентних изолата ЕУ/ЕЕА значајно је смањен између 2014. и 2017. године (138). Поред тога, према годишњем извештају *EARS-Net*-а из 2015-те године, 2018-те године 13,7% изолата *Pseudomonas aeruginosa* је било резистентно најмање на три антимикробне групе и 5,5% на свих пет антимикробних група које су под надзором *EARS-Net* (139). Штавише, висока резистенција и прекомерна употреба антибиотика забележени су у једној десетогодишњој студији у болничком окружењу у Србији (140). Последице ових растућих трендова резистенције могле би бити озбиљне, као што су озбиљне, по живот опасне инфекције *Pseudomonas aeruginosa*, и представљају значајну претњу у погледу морбидитета и морталитета. Што се тиче *Klebsiella pneumoniae*, према годишњем извештају *EARS-Net*-а из 2015. и 2018. године, појединачна резистенција је ређе пријављивана од резистенције на две или више антимикробних група, при чему је најчешћи фенотип резистенције комбинована резистенција на флуорохинолоне, цефалоспорине, III генерације и аминогликозиде (139, 141). Слично као и за АМР код *Pseudomonas aeruginosa*, упоредном анализом АМР код *Klebsiella pneumoniae* у Србији и осам одабраних европских земаља (Финска, Хрватска, Црна Гора, Грчка, Шпанија, Рунумија, Бугарска и Холандија), за период од пет година (2015-2020) резултати ове докторске дисертације су показали највеће проценте за Србију.

## Предности и слабости студије

Наши резултати се могу генерализовати на нивоу популације. Мрежа извора података за резистенције има широку географску и популацијску покривеност и обухвата различите болнице. Поред тога, подаци о промету и потрошњи антибиотика односе се на целу земљу. Штавише, обухваћен је петнаестогодишњи период потрошње антимикуробних лекова што обезбеђује свеобухватан увид у промене тренда током година. Важно је и значајно да су публикације које су коришћене као извор података засноване на методологији СЗО-а *ATC/DDD* (19).

Наша студија има неколико ограничења, углавном у вези са доступношћу и свеобухватношћу података. Како се наводи у извештајима АЛИМС-а, подаци о промету лекова за хуману употребу добијени су од носилаца дозволе за промет лекова на велико (114). Сходно томе, за анализу су били коришћени подаци о промету лекова на велико, који одражавају тренд потрошње антибиотика, а не подаци о потрошњи од стране пацијената, нити подаци о издавању или прописивању. С тим у вези, коришћени подаци о промету одражавају у извесној мери већи обим потрошње, имајући у виду да количине прометованих лекова кроз велепродаје нису и сасвим утрошене од стране пацијената. Ипак, као што је већ наведено, подаци о потрошњи лекова одражавају трендове употребе од стране пацијената. Међутим, ако бисмо располагали са подацима о издавању антибиотика на нивоу Републике Србије, вероватно би разлике у потрошњи антибиотика у Србији и одабраним европским земљама из прве студије ове докторске дисертације у извесној мери биле мање. Коришћени подаци о резистенцији ограничени су превеликом заступљеношћу пацијената са болничким инфекцијама. Међутим, ови подаци су били упоредиви јер су два извора (национални и *CAESAR* извештаји) коришћена за екстракцију података. С друге стране, подаци о употреби антибиотика потичу из једног извора усаглашених података о продаји антибиотика у Републици Србији од стране велепродаја. Поред тога, коришћени подаци о употреби лекова у овој студији представљају укупну употребу лекова, без обзира на дијагнозу или микробиолошки агенс. Сходно томе, анализирана је укупна употреба антибиотика, а не само потрошња у лечењу инфекција изазваном бактеријама *Pseudomonas aeruginosa* или *Klebsiella pneumoniae*. Међутим антимикуробне групе укључене у ову студију одабране су као антимикуробне групе које су од значаја за лечење инфекције изазваном бактеријама *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* у складу са Националном препоруком за прописивање антибиотика (21). Додатно, поређење трендова употребе антибиотика и пријављене резистенције на *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* може сугерисати на потенцијалну асоцијацију, чак и у случају када је анализирана укупна потрошња антибиотика, а не само потрошња антибиотика који су се користили у лечењу одређене инфекције. Таква методологија је већ имплементирана у сличној студији (142). Подаци о употреби антибиотика и резистенцијама су само доступни у годишњим облицима, што је могло да прикрије сложеније трендове па самим тим и детаљнија анализа није била могућа. Дакле, детаљнији подаци и специфични за индикацију о употреби антибиотика за српско тржиште били би важни и корисни за добијање шире и јасније слике употребе антибиотика и АМР у Републици Србији.

## 5.2 Друга студија

Према нашим сазнањима, ово је прва студија која истражује издавање антибиотика пре и током епидемије ковида 19 у Републици Србији. Ова студија је показала повећање издавања одређених антибиотика (азитромицин, левофлоксацин, цефалоспорино, II и III генерације, нитрофурантоин и фосфомицин) у 2020. и 2021. години у односу на 2018. и 2019. годину. Наши резултати се слажу са још једном студијом која је спроведена у Републици Србији током ковид 19 епидемије (110). Међутим, *ITS* анализа је показала да је значајан дугорочни утицај ковида 19 у повећаном издавању антибиотика примећен само у случају азитромицина. Насупрот томе, смањење издавања антибиотика је примећено у свим другим подкатегијама антибиотика, а *ITS* анализа је потврдила значајан непосредан утицај ковида 19 у смањењу издавања *Watch* антибиотика, пеницилина, цефалоспорина, III генерације и амоксицилина током периода студије (2018 - 2021). Међутим, дугорочни утицај ковида 19 на повећање издавања укупних антибиотика требало би да се процени у будућим студијама како би се утврдило да ли је тренд постао устаљена пракса издавања антибиотика која би водила даље програме управљања АМР-ом.

Просечан број дневно издатих антибиотика по апотеци био је 5,3 (2018), 6,4 (2019), 5,7 (2020) и 6,1 (2021). Повећање од 2018. до 2019. године одражава традиционални тренд раста потрошње антибиотика у Републици Србији, што је у складу са резултатима студије која је показала повећање са 23,91 *DID* у 2018. до 28,65 *DID* у 2019. години, на националном нивоу (93). Узимајући у обзир податке глобалне студије о оптерећености болестима (енгл. *the Global Burden of Disease Study data*), где је преваленција заразних болести, укључујући болести трудница, неонаталне и нутритивне болести у Републици Србији опала током периода 2010 – 2019 (са 41882 у 2010. на 38054 у 2019. години) (143) потребно је утврдити разлоге за ово повећање потрошње антибиотика.

Према другој српској студији, амоксицилин је био најкоришћенији антибиотик у Републици Србији 2008. године (144), а ова студија је показала сличне резултате за период између 2018. и 2019. године. Употреба амоксицилина представљала је 38% свих антибиотика коришћених у Србији у 2019. години (93). Поред тога, он је најчешће коришћени антибиотик у самолечењу и користи се у случају прехладе, кашља, фарингитиса и зубобоље (94). С друге стране, удео употребе азитромицина у Србији у 2019. години износио је око 10% свих антибиотика (93). У недавној студији у Србији показано је прекомерно прописивање антибиотика (углавном макролида и бета-лактама) од стране лекара за дијагнозу акутног бронхитиса (78,5%), што није у складу са препорукама о смерницама за одговарајућу примену антибиотика (145). Пад издавања већине антибиотика, укључујући амоксицилина током периода ковида 19, сугерише на потенцијално смањење појаве инфекција респираторног тракта као резултат социјалног дистанцирања и других заштитних мера примењених током периода ковида 19. С друге стране, азитромицин се интензивно користио у лечењу пацијената са ковидом 19, што је резултирало повећањем издавања у 2020. и 2021. години (146). Слично томе, смањење издатих рецепата за антибиотике забележено је у Шведској (17%, 2020. у односу на 2019.) због општег смањења инциденце респираторних инфекција које се може приписати препорукама и ограничењима које су се примењивале ради ублажавања пандемије ковида 19 (147).

Макролиди су бактериостатски антибиотици и поседују антиинфламаторна и имуномодулаторна дејства која превазилазе њихову антибактеријску активност (148). Из тог разлога, макролиди су предложени као опција за вирусне респираторне инфекције, укључујући ковид 19, које представљају инфламаторну основу (149). Азитромицин није довео до

супериорног клиничког побољшања код пацијената са ковидом 19 (150). Упркос пријављеним корисним ефектима политерапије хидроксихлорокина са азитромицином (151), многа клиничка испитивања коришћењем ове комбиноване терапије нису дала охрабрујуће резултате у терапији ковида 19, пре свега због неефикасности њеног лечења и значајних кардиоваскуларних нежељених ефеката (152, 153). Према прегледу студија између јуна 2020. и марта 2021. о глобалној употреби антибиотика код пацијената са ковидом 19, седам најчешће преписиваних антибиотика су сви *Watch* антибиотици (154). Ови налази су у складу са недавно објављеном студијом која истражује промене у употреби антимикуробних лекова у болници пре и током пандемије ковида 19 (155). Наши резултати такође указују на повећање издавања исте групе антибиотика током ковида 19. Статистички значајан тренд повећања употребе *Watch* антибиотика забележен је и у Републици Србији током десетогодишњег периода (2010-2019) (93). Ови резултати указују на потребу за опрезнијим прописивањем антибиотика од стране клиничара како би се ограничио даљи развој АМР.

Чини се да је образац издавања антибиотика током пандемије ковида 19 другачији у Републици Србији у поређењу са Великом Британијом где су први месеци пандемије били повезани са високим нивоом укупног броја преписаних антибиотика, који је брзо пао испод очекиваног нивоа током националног карантина, и сугерисано је да овај пад указује на смањену посету установама примарне здравствене заштите (домовима здравља) (156). Према једном недавном европском интернационалном поређењу лекова прописиваних пре и током пандемије ковида 19, дошло је до значајног смањења издатих количина антибиотика за системску примену у свим проучаваним земљама/регионима (Чешка, Немачка, Ромања (Италија), Литванија, Словенија, Каталонија (Шпанија), Шведска и Шкотска (Уједињено Краљевство)) (157). У Јапану је такође откривено смањење употребе антимикуробних лекова 2020. године током пандемије ковида 19 у поређењу са претходним годинама, слично резултатима ове студије (158).

Конечно, резултати ове студије указују на значајну промену у пракси издавања антибиотика у Републици Србији пре и током пандемије ковида 19. Међутим, анализирани су и друге околности како би се сагледао целокупно оптерећење болести у Републици Србији, са посебним освртом на заразне болести као потенцијалне факторе који утичу на праксу издавања антибиотика. Национални здравствени статистички извештаји наводе број случајева заразних болести у одговарајућем периоду: (1) у 2018. години, 11960; (2) у 2019. години, 46081 (методолошка промена у поређењу са 2018. годином, укључена дијагноза грипа, и представља 89,13% од укупног броја случајева); (3) у 2020. години, 268998 (78,93% случајева ковида 19); (4) у 2021. години, 687257 (99,57% случајева ковида 19) (159-162). Ови подаци показују значајне разлике у оптерећењу заразним болестима у 2018/19 и 2020/21, када су доминирали случајеви ковида 19. Штавише, оптерећење другим заразним болестима је смањено 2021. године у односу на претходне године, вероватно због препорука о социјалној дистанци издатих током пандемије.

### ***Предности и слабости студије***

Најважнија снага ове студије је методологија које је коришћена. *ITS*, познат као најјачи, квази-експериментални приступ за процену лонгитудиналних ефеката интервенција (129), коришћен је за процену укупног утицаја пандемије ковида 19 (тренутни и дугорочни утицаји ковида 19) на тренд издавања антибиотика у јавним апотекама. Наши резултати одражавају праксу издавања антибиотика у целој земљи, јер је апотекарска установа извора података имала добру географску покривеност и обухватала је бројне апотеке које се налазе широм земље. Поред тога, успели смо да проценимо сезонску варијацију пошто постоје подаци о издавању по месецу, што је од интереса за анализу, посебно током периода ковида 19.

Ограничење студије је било то што је спроведено користећи само број паковања антибиотика по подацима *INN*-а без икаквих клиничких информација на нивоу пацијента. Стога је потрага за факторима у вези са употребом антибиотика била ограничена на дескриптивну анализу. Постојала је могућност да су на једном рецепту била прописана два паковања антибиотика, па смо у таквој ситуацији избројали два пацијента уместо једног и то је дало лажно позитиван резултат. Међутим, ова врста грешке је била присутна у свим анализираним годинама, па је промена удела пацијената са издаваним антибиотцима из године у годину одражавала релевантне промене у пракси издавања.

### 5.3 Препоруке за унапређење рационалне употребе антибиотика

Глобални напори у виду мрежа за праћење употребе антибиотика и АМР, водича, програма, кампања, препорука се предузимају да би се обезбедила рационална употреба антибиотика и смањила АМР. На нивоу ЕУ, Фармацеутска група Европске уније (енгл. *The Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU)*) даје неколико препорука институцијама ЕУ, државама чланицама и широј јавности у циљу максимизирања потенцијалног доприноса који фармацеути у апотекама-апотекари могу дати у борби против АМР и подстицању опрезне употребе антимикуробних средстава (163). *PGEU* је удружење које представља фармацеуте у апотекама у 32 европске земље- (163). Ове препоруке су следеће:

- Структурно укључити и подржати фармацеута у апотекама у АМР акционим плановима развијеним на европском, националном, регионалном и локалном нивоу;
- Осигурати адекватну подршку пацијентима да помогну у борби против АМР у примарној заштити ширењем и награђивањем услуга апотека у заједници које имају за циљ:
  - Интегрисана превенција инфекција и промоција здравља;
  - Одговорно управљање лакшим болестима;
  - Правовремено тестирање на месту збрињавања
  - Референтно и рационално прописивање, употреба и одлагање антибиотика.
- Изградити нове пословне моделе који би могли стимулисати развој нових антибиотика;
- Подржати повећану сарадњу и комуникацију између фармацеута у апотекама, других здравствених радника, регулатора, индустрије, пацијената и јавности у борби против АМР, посебно за постизање следећег:
  - Веће коришћење апотека за подизање свести и побољшање приступа вакцинацији;
  - Рецепти за антимикуробне лекове да увек јасно наводе индикације;
  - Већа употреба електронске здравствене и/или заједничке евиденције о лековима;
  - Преписивање и издавање антимикуробних средстава у паковању према трајању лечења.
- Гарантовати сигурност снабдевања постојећим антимикуробним лековима стављајући потребе пацијената на прво место при развоју пословних политика, националних закона и стратегија које могу утицати на правовремено и адекватно снабдевање антимикуробним лековима.
- Борити се против онлајн продаје антимикуробних средстава ван ЕУ тако што ће се охрабрити употреба апотека „од цигле и малтера“ (енгл. *“bricks and mortar”*) и бољом промоцијом заједничког логотипа ЕУ за онлајн апотеке (163).



У периоду 2013-2014, *PGEU* је активно допринела консултацијама *ECDC*-а о развоју алата за самолечење антибиотиком у сарадњи са Одбором европских лекара (163). Ово је резултирало скупом материјала доступних на свим језицима ЕУ који се по потреби могу прилагодити како би се подигла свест о опасностима самолечења антибиотицима и њиховој неефикасности против прехладе и сезонског грипа (163).

Један од примера доприноса *PGEU* чланова борби против АМР је Ирска где апотеке нуде тестирање параметара инфекција на лицу места како би подржале диференцијацију вирусних и бактеријских инфекција (164). Ова услуга укључује процену клиничких симптома и тестирање, и у случају вирусне инфекције препоручују се лекови који се издају без рецепта, док у случају бактеријске инфекције, пацијент се упућује лекару (164). Фармацеути су структурално укључени и учествују у локалним или националним ревизијама за побољшање квалитета за употребу антимикуробних средстава (164).

Следећи пример доприноса *PGEU* чланова борби против АМР је Шпанија где фармацеути-апотекари такође играју битну улогу у овој борби, као што је то описано за ситуацију у Ирској. Шпанија је иначе земља чији су подаци о употреби антибиотика и АМР део компаративне анализе ове докторске дисертације и забележене резистенције у овој земљи су знатно ниже у односу на већину осталих земаља укључене у ову анализу. Можда су покренуте иницијативе против АМР које ће у наставку бити описане један од разлога за ове ниске вредности АМР. Наиме, након консултације са пацијентом, апотекари се придржавају протокола за издавање лекова и протокола о лакшим болестима када процењују здравствени проблем пацијента и по потреби га упућују лекару (164). Неки лекови који се издају без рецепта могу да се издају у складу са протоколом за лечење малих тегоба да би се ублажили симптоми пацијената (164). У неким случајевима, ово може бити довољно (чиме се избегава хипотетичко издавање антибиотика и појава АМР), у другим случајевима се упућује директно лекару на основу симптома које фармацеути виде у апотеци (164). У свим случајевима фармацеут врши процену и у недостатку рецепта, антибиотици се не издају (164). Генерални фармацеутски савет Шпаније је у фебруару 2018. године потписао споразум о сарадњи са Шпанском агенцијом за лекове у циљу промовисања одговорне употребе антибиотика и на тај начин борбе против АМР (164). Овај споразум је подразумевао могућност сарадње у размени информација од интереса и заједничког развоја научних и техничких активности које промовишу објективне и ригорозне информације о лековима и доприносе њиховој одговорнијој употреби (164). Ове две значајне институције сарађују у развоју акција у оквиру Националног плана против АМР, укључујући кампање здравственог образовања (164). Резултати ове сарадње укључују развој информативне кампање међу становништвом, спроведене 2021. године, у којој је пренета серија порука из јавних апотека да се смањи потрошња лекова и оптимизује њихова рационална употреба, користећи материјале које су заједнички развиле обе институције (164).

Следећи пример је Република Србија где од јануара 2022. године фармацеути пружају стандардизовану услугу приликом издавања антибиотика која укључује усмене и писмене информације у вези са дозом, применом, трајањем терапије, интеракцијама, нежељеним реакцијама, између осталог (164). Тренутно 570 магистара фармације из 400 јавних апотека на територији Републике Србије учествује у посебном програму АМР (164). До сада је 297 фармацеута испунило одговарајуће критеријуме по броју пружених услуга и стекло звање „Саветник за антибиотике“, а преко Пријаве за фармацеутске услуге евидентирано је преко 11000 пружених услуга (164). Ова иницијатива је добра и неопходно је пратити ефекте ове

услуге у пракси и допринос фармацеута у унапређењу рационалне употребе антибиотика и терапијских исхода код пацијената.

Један од примера програма за опрезну употребу антибиотика је мултимедијална кампања „*Under the weather*“ спроведена у Ирској која таргетира пацијенте у примарном нивоу здравствене заштите и јавност (163). Ова кампања је посебно усмерена на родитеље старости између 20 и 40 година због њихове велике потражње за антибиотцима и њихове пријемчивости за здравствене поруке у „првом родитељству“, као и према онима који прописују антибиотике, као што су лекари опште праксе и стоматолози (163). Као део акције, развијене су смернице засноване на доказима (165) за прописивање антимицробних лекова које су доступне као онлајн ресурс који пружа једноставан приступ лечењу мање озбиљних обољења који се јављају зими (163). Заинтересоване стране су признале да кампања о опрезној употреби антибиотика мора да се води више узастопних година да би имала ефекат (163). Међутим, већ су уочена одређена побољшања у квалитету прописивања антибиотика (163). „*Under the weather*“ је дизајниран да едукује пацијенте о томе када су антибиотици корисни за лечење инфекција и како да безбедно самолече уобичајене болести и небактеријске инфекције код куће (163). Ова кампања користи почетну поруку са позитивним приступом за ширење савета о томе како да се носи са уобичајеним болестима, а не иницијалну поруку да се не узимају антибиотици за уобичајене болести (163). Све информације о кампањи могу се наћи на веб страници [www.undertheweather.ie](http://www.undertheweather.ie). Веб страница има за циљ да оснажи људе да се брину о себи или вољеној особи кроз низ порука које покривају болест, подржавају основну здравствену писменост и како спречити људе да непотребне и скупе посете ординација опште праксе и одељења хитне помоћи (163). Кампања такође има за циљ да смањи потражњу за непотребним рецептима за антибиотике и да обезбеди подршку јавности (а посебно младим породицама) да се брину о себи код куће и да појачају поруку да није потребан антибиотик за опоравак од прехладе, грипа и низ других свакодневних болести (163). Неколико лекара опште праксе и фармацеута из целе земље појављује се у кратким видео снимцима дајући једноставне савете за самопомоћ и када треба да потраже савет лекара (163). Кампања обухвата радио оглашавање, онлајн оглашавање, промоцију на друштвеним мрежама, интерну комуникацију између здравствених професионалних организација, постере, летке и налепнице на вратима за ординације опште праксе и апотеке (163).

Описан ирски модел кампање је добар пример модела за опрезну примену антибиотика, а самим тим и смањење АМР, који може да се искористи као модел за спровођење сличне кампање и у нашој земљи која би трајала неколико година и укључивала и пацијенте и ширу јавност и пружаоце здравствених услуга, и лекаре и фармацеуте.

Што се тиче акција које се спроводе у Шпанији, фармацеути у овој земљи већ годинама улажу велике напоре у борби против АМР (164). Генерални фармацеутски савет Шпаније учествује у свим здравственим кампањама које Министарство здравља организује за борбу против АМР, и сарађују такође са Шпанском агенцијом за лекове и медицинска средства и регионалним здравственим установама у виду учешћа у информативним програмима за становништво и стручним комисијама (164). Поред националних, шпански фармацеути такође сарађују и у међународним кампањама, као што је Европски дан свести о антибиотцима (164). Кампања усмерена на опрезну употребу антибиотика, „Не играј се антибиотцима“ је успешно спроведена (164). Ове акције укључују техничке извештаје фармацеутима и летке за становништво са индикацијама како да користе антибиотике (164).

Описан шпански модел иницијатива и кампања за борбу против АМР нам показује да је улога фармацеута-апотекара и добра међуинституционална сарадња (Министарства здравља, Агенција за лекове и медицинска средства, регионалне здравствене установе, итд.) важна и неопходна за успешно спровођење претходно договорених акција међу становништом са циљем смањења АМР. Студије из Шпаније указују на кључну улогу фармацеута у обезбеђивању придржавања прописаних антимикробних режима, на пример, до 60% антимикробних терапија се не узима према упутствима лекара. Ово је посебно релевантно у случају када пацијенти прекину терапију антибиотика пре времена (када почну да се осећају боље), чиме се подстиче колонизација резистентних бактерија (и њихово ширење) (163).

У неколико апотека у Холандији су увели самотестирање на полно преносиве болести, хламидију и гонореју (166). Пацијенти могу анонимно приступити самотестирању преко робота који је доступан изван апотеке (163). Холандија је земља чији су подаци о употреби антибиотика и АМР део компаративне анализе ове докторске дисертације, изабрана је као пример земље са ниском употребом антибиотика и АМР и нашом анализом то је и потврђено, забележене су најнижи нивои и употребе антибиотика и резистенције у односу на остале земље укључене у ову анализу. Стога, Холандија је прави пример земље рационалне употребе антибиотика и смањене појаве АМР и њене моделе контроле потрошње антибиотика и АМР би требало узети као пример и имплементирати у нашој земљи.

Холандски фармацеути и лекари опште праксе су континуирано укључени и од 1990. године се редовно састају на локалном нивоу да разговарају о поштовању смерница за прописивање лекова (163). Ови такозвани састанци ревизије фармакотерапије су прилика за склапање споразума о фармакотерапији у складу са националним смерницама за унапређење прописивања и издавања лекова у пракси (163). Студија је показала да добро спроведени састанци ревизије фармакотерапије дају позитиван допринос укупном квалитету прописивања и посебно доводе до прописивања већег броја антибиотика првог избора (167). Да би се мапирала амбулантна употреба антибиотика у Холандији, Холандска радна група за политику антибиотика ради заједно са Холандском фондацијом за фармацеутску статистику чији је домаћин Краљевско удружење холандских фармацеута и пружа информације о системској употреби антибиотика (*J01*) на основу издавања лекова из јавних апотека у Холандији (163). Подаци о употреби које прикупља Холандска радна група за политику антибиотика и Холандска фондација за фармацеутску статистику годишње тумачи Холандска радна група за политику антибиотика за употребу антибиотика и објављује да буду јавно доступни (163). Од 2019. године, могуће је видети употребу антибиотика по регионима, регионалну АМР (163).

Разултати компаративне анализе потрошње антибиотика и АМР у Републици Србији и осам одабраних европских земаља су показали да наша земља заузима високо место и у потрошњи антибиотика и АМР, а међу земљама које имају једну од најнижих потрошњи и АМР су управо Холандија и Шпанија чији примери препорука су овде детаљно описани. Стога, описани примери препорука, иницијатива и кампања за унапређење рационалне употребе антибиотика у Ирској, Шпанији и Холандији представљају добре моделе који би могли да се искористе и имплементирају у нашој земљи и могли би да укључе активнију улогу фармацеута у апотекама и међуинституционалну сарадњу (Министарства здравља, Агенција за лекове и медицинска средства, регионалне здравствене установе, итд.).

## 5.4 Будућност антибиотика и алтернативне терапије

Притисци АМР у комбинацији са недостатком иновација и посвећености развоју терапија следеће генерације представља егзистенцијалну претњу модерне медицине (168). Све је више аутора који се у својим научним истраживањима баве будућношћу антибиотика и начином лечења бактеријских инфекција и превазилажењу појаве АМР (25, 168, 169).

Алтернативне терапије које су тренутно у пракси или се испитују укључују употребу антибиотика у комбинацији или са адјувансима, терапију бактериофагама, употребу антимикуробних пептида, фотодинамичку терапију, антибактеријска антитела, фитохемикалије и наночестице као антибактеријска средства (170, 171).

Антибиотици у комбинацији су тестирани као метод лечења од стране бројних истраживача јер је могућност да патоген развије резистенцију на комбинацију два лека много мања него на један лек, додатно, синергистички ефекат комбинованих антибиотика је већи од ефекта појединачног антибиотика (75).

Адјуванси су молекули који имају мало или нимало сопствене антимикуробне активности (172), али инхибирају механизам резистенције повећањем уноса антибиотика кроз бактеријску мембрану, блокирајући ефлукс пумпе, и променом физиологије резистентних ћелија (173, 174). Најпопуларнији адјуванси су инхибитори бета-лактамазе, док је најновији адјуванс тестиран за обнављање активности меропенема, ваборбактам, који инхибира активност карбапенемазе *Klebsiella pneumoniae* (175).

Главна предност фага у односу на антибиотике је њихова способност да мутирају барем једнако брзо као и њихови домаћини, омогућавајући им да развију нову инфективност и тако поново добијају предност над бактеријама (176). С друге стране, једно од ограничења фага је њихова стабилност и правилна примена како би се дошло до места деловања (75).

Антимикуробни пептиди представљају потенцијалну алтернативу за борбу против развоја резистенције због свог капацитета да ступају у интеракцију са ћелијском мембраном бактерије и на тај начин изазивају ћелијску лизу (177). Додатно, они физички оштећују бактеријску ћелију путем електростатичких интеракција, што отежава бактеријама да развију резистенцију на антимикуробне пептиде (178). Међутим, темељно разумевање њихове структуре и интеракција како са бактеријским тако и са ћелијама домаћина је и даље потребно да би се превазишли изазови у развоју безбедног, стабилног и ефикасног комерцијалног производа (75).

Антимикуробна светлосна терапија, сама или у комбинацији са фотосензибилизатором, резултира одговором на фотооксидативни стрес који доводи до микробне смрти (75). Антимикуробна фотодинамичка терапија се широко користи за лечење инфекција зуба, коже и меких ткива (75). Међутим, потребна су даља истраживања о испитивању токсичности и биокомпатибилности различитих комбинација за њихово превођење у клиничку праксу (75).

Наночестице метала имају широку примену у биомедицини као антимикуробна средства због својих јединствених и хемисјких својстава (179). Наночестице сребра показале су обећавајућу антибактеријску активност јер могу да доведу до оштећења структуре патогена, као што је ћелијски зид, ћелијска мембрана, ћелијска ДНК и/или протеини (180). Упркос употреби наночестица сребра као потенцијалног терапеутског агенса, истраживање

литературе указује на мали број података добијених из *in vivo* студија спроведених ради тестирања токсичности, ефикасности, фармакокинетики и њиховог имуномодуларног одговора (75).

Постоји велика потреба за новим антибиотицима (181) како би се превазишла растућа АМР, поготово *ESKAPE* патогена. Поред значајног пораста интересовања научне заједнице за коришћењем алтернативних агенаса као што су бактериофаге, антимикиробни пептиди, металне наночестице и фотодинамична светлост, постоје ограничења која се огледају у стабилности и токсичности терапеутског агенса, његове циљане испоруке на месту инфекције или имуном одговору који развија домаћин против терапеутског агенса (75). Текућа истраживања су стога довела до даљег развоја или модификације ових нових терапеутских агенаса или терапија како би се превазишла ограничења, као и да се превазиђу баријере АМР (75).

## 6 Закључак

Резултати добијени истраживањима спроведеним у оквиру ове дисертације указују на промене и обим промена у укупној употреби антибактеријских лекова за системску примену у Републици Србији током посматраног периода, од 2006. до 2020. године. Током посматраног пентаестогодишњег периода анализе, забележени су различити трендови употребе у свим испитиваним антимикуробним групама. Највећи пораст у потрошњи у 2020. години у односу на 2006. годину је уочен за цефалоспорине, III генерације. Међутим, што се тиче потрошње укупних антибактеријских лекова за системску примену забележено је смањење употребе за 17,1% у 2020. години у односу на 2006. годину, посматрано у *DDD* на 1000 становника дневно, а такође тренд потрошње током посматраног периода је био стабилан. Додатно, у 2020. години у односу на 2006. годину је дошло до пада у потрошњи тетрациклина, бета лактам антибактеријских лекова, пеницилина, цефалоспорина, I генерације, цефалоспорина, II генерације и аминокликозида.

Резултати ове докторске дисертације указују такође на промене и обим промена АМР-а код *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* у Републици Србији. Растући тренд за резистенцију на пиперацилин/тазобактам, цефтазидим и флуорохинолоне код *Pseudomonas aeruginosa* примећен је током целог проучаваног периода. Следствено, примену пиперацилина/тазобакама, цефтазидима и флуорохинолона треба пажљиво пратити у клиничкој пракси због повећане резистенције код *Pseudomonas aeruginosa*. Насупрот томе, за меропенем и аминокликозиде, ниво резистенције *Pseudomonas aeruginosa* је био стабилан. С друге стране, за резистенцију на све проучаване антибиотике (цефалоспорине, III генерације, карбанепеме, аминокликозиде и флуорохинолоне) примењене у терапији инфекција чији је узрочник *Klebsiella pneumoniae* примећен је стабилан тренд током целог периода. Различити обрасци флукутирајућих трендова употребе антибиотика и истовремене варијације у нивоу резистенције *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* су уочени у анализи ове дисертације. У истом периоду (2018-2020) забележен је значајно повећан тренд употребе цефтазидима и одговарајућа пријављена резистенција на *Pseudomonas aeruginosa*. Утврђено је истовремено смањење употребе аминокликозида у периоду 2006-2018, и смањење резистенције међу изолатима *Pseudomonas aeruginosa*.

Да би се анализирани трендови у Републици Србији сместили у шири европски контекст, подаци о потрошњи антибиотика и АМР *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* у Србији упоређени су са осам европских земаља. Добијени резултати указују да је ниво употребе антибиотика и АМР код *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* и даље висок у Србији у поређењу са другим европским земљама. Континуирано праћење употребе антибиотика и пратећих резистенција је неопходно како би се открили ефекти свих активности које су предузете до сада и које ће бити предузете у будућности, ради креирања релевантних будућих мера и акција усмерених ка што рационалнијој употреби антибиотика и смањењу АМР. Сврха и значај описане упоредне анализе, јесте постављање хипотезе за будућа истраживања која би се, употребом релевантних статистичких тестова за доказивање узрочно-последичних веза, могло указати на повезаност између високе употребе одређених антибиотика и АМР код *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* у Републици Србији. Иако су за већину проучаваних антибиотика за Републику Србију забележени трендови смањења или стабилизације употребе, укупни ниво употребе је и даље висок у поређењу са другим европским земљама. Било би

корисно за будућа истраживања да се испитају трендови у коришћењу антибиотика и АМР одвојено на примарном и секундарном/терцијарном нивоу здравствене заштите, по регионима земље, по болницама и установама у заједници и по покрићу трошкова из националног фонда здравственог осигурања, како би се информисали о даљим акцијама које би биле добро прилагођене стварним потребама.

Додатно, наша студија је истакла значајан утицај пандемије ковид 19 на трендове издавања антибиотика у Републици Србији. Примећена је промена у обрасцу потрошње антибиотика због ковида 19 и препознати су антибиотици који би у пракси требало да се примењују са додатним опрезом. Антибиотици које у пракси треба примењивати са опрезом су *Watch* антибиотици, цефалоспорини, III генерације, макролиди, а посебно азитромицин, јер је примећен дугорочни тренд повећања њихове употребе. Потребне су даље студије, укључујући информације о пацијентима, индикацијама и клиничким исходима како би се проценило у којој мери је прописивање антибиотика у складу са локалним смерницама како би се додатно оптимизовала њихова употреба и ограничила АМР.

Као мере за унапређење рационалне употребе антибиотика препознаје се активније укључивање фармацеута у апотекама у Републици Србији у борби против АМР и за рационалну употребу антибиотика. Потребне су кампање које би помогле у овој континуираној борби. Описани модели у Ирској, Шпанији и Холандији представљају добре примере модела за опрезну примену антибиотика, а самим тим и смањење АМР, који могу да се искористе као модели за спровођење сличних кампања и иницијатива и у нашој земљи. Изузетно је важно да се правилно користе антибиотици да би се спречиле компликоване последице, као што је АМР, али откриће и развој нових једињења са антибактеријским деловањем је пожељно како би се могућност настанка АМР svelo на минимум. Ова анализа даје значајан допринос у области фармакоепидемиолошких студија о потрошњи антибиотика и АМР у Србији, као и о утицају пандемије ковид 19, с обзиром да је број публикованих радова у овој области са подацима из Републике Србије релативно мали, и да Србија у Европи и даље заузима високо место у потрошњи антибиотика и АМР упркос локалним напорима и иницијативама да се оптимизује употреба антибиотика и ограничи АМР спроведених претходних година у Србији.

## 7 Литература

1. Strom BL, Pharmacoepidemiology. 4th ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, 2005.
2. Geiling EMK, Cannin PR. Pathogenic effects of elixir of sulfanilimide (diethylene glycol) poisoning. *JAMA* 1938;**111**: 919-26.
3. Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK, *et al.* Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA* 1969; **208**: 2045-50.
4. Meyler L. *Side Effects of Drugs*. Amsterdam: Elsevier, 1952.
5. Lenz W. Malformations caused by drugs in pregnancy. *Am J Dis Child* 1966; **112**: 99-106.
6. Lee JAH, Draper PA, Weatherall M. Prescribing in three English towns. *Milbank Mem Fund Q* 1965; **43**: 285-90.
7. Muller C. Medical review of prescribing. *J Chronic Dis* 1965; **18**: 689-96.
8. Meade TW. Prescribing of chloramphenicol in general practice. *BMJ* 1967; **1**: 671-4.
9. Joyce CRB, Last JM, Weatherall M. Personal factors as a cause of differences in prescribing by general practitioners. *Br J Prev Soc Med* 1968; **22**: 170-7.
10. Muller C. Outpatient drug prescribing related to clinic utilization in four New York City hospitals. *Health Serv Res* 1968; **3**: 142-54.
11. WHO Expert Committee. *The Selection of Essential Drugs*, technical report series no. 615. Geneva: World Health Organization, 1977.
12. Stolar MH. Drug use review: operational definitions. *Am J Hosp Pharm* 1978; **35**: 76-8.
13. Scheckler NE, Bennet JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. *JAMA* 1970; **213**: 264
14. Roberts WA, Visconti AJ. The rational and irrational use of systematic antimicrobial drugs. *Am J Hosp Pharm* 1972; **29**: 828-34.
15. Castle M, Wilfert CM, Cate TR, Osterhout S. Antibiotic use at Duke University Medical Center. *JAMA* 1977; **237**: 2819-22.
16. Naqvi SH, Dunkle LM, Timmerman KJ, Reichley RM, Stanley DL, O'Connor D. Antibiotic usage in a pediatric medical center. *JAMA* 1980; **242**: 1981-4.
17. Bergman U. Pharmacoepidemiology-from description to quality assessment. A Swedish perspective. *Nor J Epidemiol* 2001; **11**:31-6.
18. Dukes MNG, ed. *Drug Utilization Studies: Methods and Uses*, European series no. 45. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 1993.
19. World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2024. Oslo, Norway, 2023. Доступно: [https://atcddd.fhi.no/filearchive/publications/1\\_2024\\_guidelines\\_final\\_web.pdf](https://atcddd.fhi.no/filearchive/publications/1_2024_guidelines_final_web.pdf). Приступљено: 09.05.2024.



20. Gulbinovic J, Myrback K-E, Bytautiene J, *et al.* A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002; **8**: 278-82.
21. Радна група за израду националног водича добре клиничке праксе за рационалну употребу антибиотика, Министранство здравља Републике Србија. Национални водич добре клиничке праксе рационалну употребу антибиотика. Београд; 2018. Доступно: [https://www.zdravlje.gov.rs/view\\_file.php?file\\_id=527&cache=sr](https://www.zdravlje.gov.rs/view_file.php?file_id=527&cache=sr). Приступљено: 30.10.2023.
22. Katz L, Baltz RH: Natural product discovery: past, present, and future. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2016, 43:155-176.
23. Gould IM, Bal AM. New antibiotic agents in the pipeline and how they can overcome microbial resistance. *Virulence*. 2013;4(2):185–191.
24. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis. *Pharm Ther*. 2015; 40(4):277-83.
25. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019 Oct;51:72-80.
26. Microbiology society. The history of antibiotics. Доступно: <https://microbiologysociety.org/membership/membership-resources/outreach-resources/antibiotics-uneearthed/antibiotics-and-antibiotic-resistance/the-history-of-antibiotics.html#:~:text=The%20word%20%27antibiotics%27%20was%20first%20used.> Приступљено: 28.04.2024.
27. Gelpi A, Gilbertson A, Tucker JD: Magic bullet: Paul Ehrlich, Salvarsan and the birth of venereology. *Sex Transm Infect* 2015, 91:68-69.
28. Riethmiller, S. From Atoxyl to Salvarsan: Searching for the magic bullet. *Chemotherapy* 2005, 51, 234–242.
29. Christensen, S.B. Drugs That Changed Society: History and Current Status of the Early Antibiotics: Salvarsan, Sulfonamides, and  $\beta$ -Lactams. *Molecules* 2021, 26, 6057.
30. Waksman, S.A. What is an antibiotic or an antibiotic substance? *Mycologia* 1947, 39, 565–569.
31. Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol*. 2013 Mar 12;4:47.
32. Clardy, J.; Fischbach, M.A.; Currie, C.R. The natural history of antibiotics. *Curr. Biol*. 2009, 19, R437–R441.
33. Waksman SA, Schatz A, Reynolds DM: Production of antibiotic substances by actinomycetes. *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1213:112-124.
34. Fleming, A. (1929). Classics in infectious diseases: on the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br.J.Exp.Pathol*. 10, 226–236.
35. Aminov RI (2010) A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol* 1: 134.
36. Chopra, I., Hesse, L., and O'Neill, A. (2002). "Discovery and development of new anti-bacterial drugs, in *Pharmacochemistry Library*, Vol. 32, Trends in Drug Research III, ed. H. van der Goot (Amsterdam: Elsevier), 213–225.

37. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017 Jul-Sep;33(3):300-305.
38. Pandey N, Cascella M. Beta-Lactam Antibiotics. 2023 Jun 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31424895.
39. Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:943-50.
40. Ozturk H., Ozkirimli E., Ozgur A. Classification of Beta-lactamases and penicillin binding proteins using ligand-centric network models. *PLoS One*. 2015;10:e0117874.
41. Yan Y. H., Li G., Li G. B. Principles and current strategies targeting metallo-beta-lactamase mediated antibacterial resistance. *Med. Res. Rev.* 2020;40:1558–1592.
42. Kim D, Kim S, Kwon Y, *et al.* Structural Insights for  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *Biomol Ther (Seoul)*. 2023 Mar 1;31(2):141-147.
43. Džidic S, Šuškovac J, Kos B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Biochemical and genetic aspects. *Food Technol Biotechnol* 2008;46:11-21.
44. Zeng D, Debabov D, Hartsell TL, *et al.* Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Dec 1;6(12):a026989.
45. Yoneyama H, Katsumata R. Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006;70:1060-75.
46. Vannuffel P, Cocito C. Mechanism of action of streptogramins and macrolides. *Drugs* 1996;51 Suppl 1:20-30.
47. Johnston NJ, Mukhtar TA, Wright GD. Streptogramin antibiotics: Mode of action and resistance. *Curr Drug Targets* 2002;3:335-44.
48. Veysier P, Bryskier A. Aminocyclitol aminoglycosides. In: Bryskier A, editor. *Antimicrobial agents*. ASM Press; Washington, DC: 2005. pp. 453–469.
49. Lambert PA. Bacterial resistance to antibiotics: Modified target sites. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57:1471-85.
50. Bozdogan B, Appelbaum PC. Oxazolidinones: Activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:113-9.
51. Jakovljevic M, Lazarevic M, Milovanovic O, *et al.* The new and old Europe: east-west split in pharmaceutical spending. *Front Pharmacol*. 2016;7:18.
52. Tacconelli E, Pezzani MD. Public health burden of antimicrobial resistance in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):4-6.
53. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the European Union and the European Economic Area, 2016-2020. Stockholm: ECDC, 2022. Доступно: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria-2016-2020>. Приступљено: 31.10.2023.
54. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014 Jan 9;14:13.

55. WHO, 2014. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. World Health Organization.
56. Pulingam, T., Thong, K.L., Appaturi, J.N., *et al*, 2020. Synergistic antibacterial actions of graphene oxide and antibiotics towards bacteria and the toxicological effects of graphene oxide on human epidermal keratinocytes. *Eur. J. Pharm. Sci.* 142, 105087.
57. Pulingam T, Parumasivam T, Gazzali AM, *et al*. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *Eur J Pharm Sci.* 2022 Mar 1;170:106103.
58. Suda KJ, Kim KC, Hernandez I, *et al*. The global impact of COVID-19 on drug purchases: A cross-sectional time series analysis. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2022 May-Jun;62(3):766-774.e6.
59. Knight GM, Glover RE, McQuaid CF, *et al*. Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications. *Elife*. 2021 Feb 16;10:e64139.
60. Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin Microbiol Rev.* 2013 Apr;26(2):185-230.
61. Nowbuth, A.A.; Asombang, A.W.; Alaboud, K.; *et al*. Gamification as an educational tool to address antimicrobial resistance: A systematic review. *JAC Antimicrob. Resist.* 2023, 5,dlad130.
62. Blair, J.M.A.;Webber, M.A.; Baylay, A.J.; *et al*. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat. Rev.Microbiol.* 2015, 13, 42–51.
63. Loh, B.; Chen, J.; Manohar, P.; *et al*. A biological inventory of prophages in *A. baumannii* genomes reveal distinct distributions in classes, length, and genomic positions. *Front. Microbiol.* 2020, 11, 579802.
64. Huemer M, Mairpady Shambat S, *et al*. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020 Dec 3;21(12):e51034.
65. Džidic S, Šuškovc J, Kos B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Biochemical and genetic aspects. *Food Technol Biotechnol* 2008;46:11-21.
66. G.D. Wright, Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57 (2005) 1451–1470.
67. Davies, J., 1994. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 264, 375–382.
68. Wright, G.D., 2005. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 57, 1451–1470.
69. P.A. Lambert, Bacterial resistance to antibiotics: Modified target sites, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57 (2005) 1471–1485.
70. Li, X.-Z., Plésiat, P., Nikaido, H., 2015. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* 28, 337–418.
71. A. Kumar, H.P. Schweizer, Bacterial resistance to antibiotics: Active efflux and reduced uptake, *Adv. Drug Deliv. Rev.*57 (2005) 1486–1513.
72. S. Mobashery, E.F. Azucena: Bacterial Antibiotic Resistance. In: *Encyclopedia of Life Sciences*, Nature Publishing Group, London, UK (1999) (<http://www.els.net>).

73. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm, 2023. Доступно: [Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data.pdf \(europa.eu\)](#). Приступљено: 31.01.2024.
74. World Health Organization. Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance. CAESAR Annual report, 2019. Доступно: [https://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0003/418863/53373-WHO-CAESAR-annual-report-2019.pdf](https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0003/418863/53373-WHO-CAESAR-annual-report-2019.pdf). Приступљено: 31.10.2023.
75. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, *et al.* Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front Microbiol.* 2019 Apr 1;10:539.
76. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.* 2008 Apr 15;197(8):1079-81.
77. Kerr KG, Snelling AM. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. *J Hosp Infect.* 2009 Dec;73(4):338-44.
78. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 28;17(17):6278.
79. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2013 May;12(5):371-87.
80. Li XZ, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs.* 2004;64(2):159-204.
81. Breijyeh, Z.; Jubeh, B.; Karaman, R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules* 2020, 25, 1340.
82. Ruiz-Garbajosa P, Cantón R. Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30 Suppl 1:8-12.
83. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2015. Доступно: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>. Приступљено: 09.05.2024.
84. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A practical toolkit. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
85. Davey P, Brown E, Charani E, *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;4:CD003543. Update in Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 9;2:CD003543.
86. Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW2, *et al.* Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:847–56.
87. Stemming the superbug tide: just a few dollars more. Paris: OECD; 2018.
88. Cox JA, Vlieghe E, Mendelson M, *et al.* Antibiotic stewardship in low- and middle-income countries: the same but different? *Clin Microbiol Infect.* 2017 Nov;23(11):812–8. doi: [http:// dx .doi .org/ 10 .1016/ j .cmi .2017 .07 .010](http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.010)

89. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Geneva: World Health Organization; 2022. Доступно: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>. Приступљено: 09.05.2024.
90. World Health Organization (WHO). WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021. Geneva: WHO; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.04). Доступно: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>. Приступљено: 02.11.2023.
91. Earnshaw S, Mancarella G, Mendez A, *et al*. European antibiotic awareness day technical advisory committee. European antibiotic awareness day collaborative group european antibiotic awareness day: a five-year perspective of Europe-wide actions to promote prudent use of antibiotics. *Euro Surveill*. 2014;19(41):20928.
92. National antibiotic resistance control programme for the period 2019-2021. Доступно: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/serbia\\_national-antibiotic-resistance-control-programme-2019-2021.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/serbia_national-antibiotic-resistance-control-programme-2019-2021.pdf). Приступљено: 30.05.2024.
93. Tomas A, Pavlović N, Stilinović N, *et al*. Increase and Change in the Pattern of Antibiotic Use in Serbia (2010–2019). *Antibiotics* 2021, 10, 397.
94. Kusturica MP, Tomic Z, Bukumiric Z, *et al*. Home pharmacies in Serbia: an insight into self-medication practice. *Int J Clin Pharm*. 2015 Apr;37(2):373-8.
95. Tomas A, Kusturica, MP, Tomić Z, *et al*. Self-medication with antibiotics in Serbian households: a case for action? *Int J Clin Pharm* 39, 507–513 (2017).
96. Terzic D, Tadic I, Lakic D, *et al*. Self-medication with antibiotics among nursing students in Serbia: pilot study. *Ser J Exp Clin Res* 2022; 23(3):229-235.
97. World Health Organization. Republic of Serbia: National Antibiotic Resistance Control Programme for the Period 2019–2021; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2019. Приступљено: 31.10.2023.
98. Medic D, Bozic Cvijan B, Bajcetic M. Impact of Antibiotic Consumption on Antimicrobial Resistance to Invasive Hospital Pathogens. *Antibiotics* 2023, 12, 259. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020259>.
99. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). TESSy, The European Surveillance System – Antimicrobial consumption (AMC) reporting protocol 2023 – European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) surveillance data for 2022. Stockholm: ECDC; 2023. Доступно: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/esac-net-reporting-protocol-2023>. Приступљено: 31.10.2023.
100. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Доступно: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/364996/9789240062702-eng.pdf?sequence=1>. Приступљено: 30.05.2024.
101. European Centre for Disease Prevention and Control (2020) Antimicrobial Consumption: Annual Epidemiological Report for 2019. Antimicrobial consumption in the EU and EEA: Annual Epidemiological Report 2019 (europa.eu). Приступљено: 31.10.2023.

102. Jinks T, Lee N, Sharland M, *et al.* A time for action: antimicrobial resistance needs global response. *Bull World Health Organ.* 2016;94(8):558-558A.
103. Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Dec 23;16(1):27.
104. Majumder MAA, Rahman S, Cohall D, *et al.* Antimicrobial Stewardship: Fighting Antimicrobial Resistance and Protecting Global Public Health. *Infect Drug Resist.* 2020 Dec 29;13:4713-4738.
105. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, *et al.* Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 3;71(9):2459-2468.
106. Wright GD (1999) Aminoglycoside-modifying enzymes. *Curr Opin Microbiol* 2: 499-503.
107. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, *et al.* (2020) Antimicrobial stewardship program, COVID-19, and infection control: spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in ICU COVID-19 patients. What did not work? *J Clin Med* 9: 1-9.
108. Al Sulayyim HJ, Ismail R, Al Hamid A, *et al* (2022) Antibiotic resistance during COVID-19: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 19: 11931.
109. World Health Organisation (2020) Antibiotic resistance. Доступно: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. Приступљено: 02.11.2023.
110. Despotović A, Barać A, Cucanić T, *et al.* Antibiotic (Mis)Use in COVID-19 Patients before and after Admission to a Tertiary Hospital in Serbia. *Antibiotics (Basel).* 2022 Jun 24;11(7):847.
111. Godman B, Egwuenu A, Haque M, *et al.* Strategies to Improve Antimicrobial Utilization with a Special Focus on Developing Countries. *Life (Basel).* 2021 Jun 7;11(6):528.
112. Rodríguez-Álvarez M, López-Vidal Y, Soto-Hernández JL, *et al.* COVID-19: Clouds Over the Antimicrobial Resistance Landscape. *Arch Med Res.* 2021 Jan;52(1):123-126.
113. World Health Organization (2021) Living guidance for clinical management of COVID-19- November 2021. Доступно: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>. Приступљено: 31.10.2023.
114. АЛИМС. Публикације о промету и потрошњи лекова за употребу у хуманој медицине у Републици Србији. Доступно: <https://www.alims.gov.rs/ciril/o-agenciji/publikacije/>. Приступљено: 02.11.2023.
115. World Health Organization. Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance. CAESAR Manual, Version 3, 2019. Доступно: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/418479/WHO-CAESAR-Manual-2019.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/418479/WHO-CAESAR-Manual-2019.pdf). Приступљено: 02.11.2023.
116. Извештаји о резистенцији инвазивних бактеријских изолата на антимикробне лекове Института за јавно здравље Војводине. Доступно: <http://www.izjzv.org.rs/>. Приступљено: 02.11.2023.
117. World Health Organization. Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance. Annual report. 2018. Доступно:

<https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/324806/9789289053860-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Приступљено: 02.11.2023.

118. World Health Organization. Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance. Annual report. 2020. Доступно: WHO-EURO-2020-3469-43228-60585-eng.pdf. Приступљено: 02.11.2023.

119. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Доступно: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289056687>. Приступљено: 02.11.2023.

120. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Hrvatske. Доступно: <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Potrosnja-lijekova/Izvjesca-o-prometu-lijekova/>. Приступљено: 02.11.2023.

121. European Centre for Disease Prevention and Control. Latest surveillance data on antimicrobial consumption. Antimicrobial consumption dashboard (ESAC-Net). AMC | European Centre for Disease Prevention and Control (europa.eu). Доступно: [AMC | European Centre for Disease Prevention and Control \(europa.eu\)](https://www.amc.europa.eu/). Приступљено: 03.11.2023.

122. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Country summaries - antimicrobial resistance in the EU/EEA 2019. Stockholm: ECDC; 2020.

123. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2020. Country summaries - antimicrobial resistance in the EU/EEA 2020. Stockholm: ECDC; 2022.

124. Izvještaji o potrošnji lijekova za humanu upotrebu, Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore. Доступно: <https://www.cinmed.me/>. Приступљено: 02.11.2023.

125. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, *et al.* Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2000 Feb 15;19(3):335-51.

126. Dragomirescu I, Llorca J, Gómez IA, *et al.* A join point regression analysis of trends in mortality due to osteoporosis in Spain. *Sci Rep.* 2019;9(1):4264.

127. Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, *et al.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011 Dec;66 Suppl 6:vi13-23.

128. Davey P, Ferech M, Ansari F, *et al.* Outpatient antibiotic use in the four administrations of the UK: cross-sectional and longitudinal analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Dec;62(6):1441-7.

129. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, *et al.* Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther.* 2002 Aug;27(4):299-309.

130. Silva TM, Estrela M, Gomes ER, *et al.* The Impact of the COVID-19 Pandemic on Antibiotic Prescribing Trends in Outpatient Care: A Nationwide, Quasi-Experimental Approach. *Antibiotics* 2021, 10, 1040.

131. Zivanovic V, Bukarica LG, Scepanovic R, *et al.* Differences in antimicrobial consumption, prescribing and isolation rate of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* on surgical and medical wards. *PLoS ONE.* 2017;12(5):e0175689.

132. Djordjevic ZM, Folic MM, Jankovic SM. Previous antibiotic exposure and antimicrobial resistance patterns of *Acinetobacter* spp and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with nosocomial infections. *Balkan Med J.* 2017;34:527–33.
133. Weiner LM, Fridkin SK, Aponte-Torres Z, *et al.* Vital signs: preventing antibiotic-resistant infections in hospitals - United States, 2014. *Am J Transp.* 2016;16(7):2224–30.
134. Mancini A, Verdini D, La Vigna G, *et al.* Retrospective analysis of nosocomial infections in an Italian tertiary care hospital. *New Microbiol.* 2016;39(3):197–205.
135. Goel N, Wattal C, Oberoi JK, *et al.* Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi. *India J Antimicrob Chemother.*
136. Velickovic-Radovanovic R, Stefanovic N, Damnjanovic I, *et al.* Monitoring of antibiotic consumption and development of resistance by enterobacteria in a tertiary care hospital. *J Clin Pharm Ther.* 2015; 40(4): 426±430.
137. Lee HS, Loh YX, Lee JJ, *et al.* Antimicrobial consumption and resistance in five Gramnegative bacterial species in a hospital from 2003 to 2011. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015; 48(6):647±654.
138. European centre for disease prevention and control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018. Доступно: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AMR%202017\\_Cover%2BInner-web\\_v3](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AMR%202017_Cover%2BInner-web_v3). Приступљено: 20.12.2021.
139. European centre for disease prevention and control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. Доступно: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>. Приступљено: 20.12.2021.
140. Mladenovic-Antic S, Kocic B, Velickovic-Radovanovic R, *et al.* Correlation between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital setting: a 10-year study. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(5):532–7.
141. European centre for disease prevention and control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2018. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2019. Доступно: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>. Приступљено: 20.12.2021.
142. Peñalva G, Högberg LD, Weist K, *et al.* Decreasing and stabilising trends of antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in segmented regression analysis, European Union/European Economic Area, 2001 to 2018. *Euro Surveill.* 2019;24(46):1900656.
143. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study (2020) GBD 2019 results. Доступно: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Приступљено: 20.11.2023.



144. Horvat O, Mijatović V, Milijasević B, T *et al.* (2018) Are there striking differences in outpatient use of antibiotics between South Backa District, Serbia, and some Scandinavian countries? *Front Public Health* 6: 91.
145. Petrović MS, Antonić RA, Bagi BI, *et al.* (2019) Inappropriate prescribing of antibiotics to patients with acute bronchitis. *Vojnosanit. Pregl* 76: 684-689.
146. Kamel AM, Monem MSA, Sharaf NA, *et al.* (2022) Efficacy and safety of azithromycin in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Med Virol* 32: e2258.
147. Norman C, Svensson M, Schmidt I, *et al.* (2022) Reduced dispensing of prescribed antibiotics during the COVID-19 pandemic has not increased severe complications from common infections. *BMC Public Health* 22: 252.
148. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, *et al.* (2012) Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 68: 479-503.
149. Pani A, Lauriola M, Romandini A, *et al.* (2020) Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents* 56: 106053.
150. Mangkuliguna G, Glenardi, Natalia, Pramono LA (2021) Efficacy and safety of azithromycin for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 84: 299-316.
151. Gautret P, Lagier JC, Parola P, *et al.* (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 56: 105949.
152. Chen Y, Li MX, Lu GD, *et al.* (2021) Hydroxychloroquine/chloroquine as therapeutics for COVID-19: truth under the mystery. *Int J Biol Sci* 17: 1538-1546.
153. Dauner DG, Dauner KN (2021) Summary of adverse drug events for hydroxychloroquine, azithromycin, and chloroquine during the COVID-19 pandemic. *J Am Pharm Assoc* 61: 293-298.
154. Cong W, Stuart B, Alhusein N, *et al.* (2022) Antibiotic use and bacterial infection in COVID-19 patients in the second phase of the SARS-CoV-2 pandemic: a scoping review. *Antibiotics (Basel)* 11: 991.
155. Hussein RR, Rabie ASI, Bin Shaman M, *et al.* (2022) Antibiotic consumption in hospitals during COVID-19 pandemic: a comparative study. *J Infect Dev Ctries* 16: 1679-1686.
156. Rezel-Potts E, L'Esperance V, Gulliford MC (2021) Antimicrobial stewardship in the UK during the COVID-19 pandemic: a population-based cohort study and interrupted time-series analysis. *Br J Gen Pract* 71: e331-e338.
157. Selke Krulichová I, Selke GW, Bennie M, *et al.* (2022) Comparison of drug prescribing before and during the COVID-19 pandemic: a cross-national European study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 31: 1046-1055.
158. Ono A, Koizumi R, Tsuzuki S, Asai Y, *et al.* (2022) Antimicrobial use fell substantially in Japan in 2020 - the COVID-19 pandemic may have played a role. *Int J Infect Dis* 119: 13-17.

159. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут” (2018) Здравствено-статистички годишњак Републике Србије 2018. Доступно: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2018.pdf>. Приступљено: 16.03.2023.
160. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут” (2019) Здравствено-статистички годишњак Републике Србије 2019. Доступно: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2019a.pdf>. Приступљено: 16.03.2023.
161. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут” (2020) Здравствено-статистички годишњак Републике Србије 2020. Доступно: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2020.pdf>. Приступљено: 16.03.2023.
162. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут” (2021) Здравствено-статистички годишњак Републике Србије 2021. Доступно: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2021a.pdf>. Приступљено: 16.03.2023.
163. Pharmaceutical Group Of European Union. The Community Pharmacy Contribution to Tackling Antimicrobial Resistance (AMR). Доступно: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2020/11/PGEU-Best-Practice-Paper-on-AMR-2020-web-2.pdf>. Приступљено: 01.06.2024.
164. Pharmaceutical Group Of European Union. PGEU Position Paper on Antimicrobial Resistance. Доступно: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2023/06/2023-PGEU-Position-Paper-AMR.pdf>. Приступљено: 01.06.2024.
165. Antimicrobial prescribing guidelines for primary care in Ireland. Доступно: [Antimicrobial prescribing guidelines for primary care in Ireland - HSE.ie](https://www.hse.ie/eng/health/antimicrobial-prescribing-guidelines-for-primary-care-in-ireland). Приступљено: 01.06.2024.
166. Farma Magazine. Доступно: <https://farma-magazine.nl/soa-testen-een-succes-bij-apothekers/>. Приступљено: 01.06.2024.
167. Eimers, M., van der Aalst, A., Pelzer, B. *et al.* Leidt een goed FTO tot beter voorschrijven?. *HUWE* 51, 340–345 (2008).
168. Cook MA, Wright GD. The past, present, and future of antibiotics. *Sci Transl Med.* 2022 Aug 10;14(657):eabo7793.
169. Wang CH, Hsieh YH, Powers ZM, *et al.* Defeating Antibiotic-Resistant Bacteria: Exploring Alternative Therapies for a Post-Antibiotic Era. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 5;21(3):1061.
170. Mandal, S. M., Roy, A., Ghosh, A. K., *et al.* (2014). Challenges and future prospects of antibiotic therapy: from peptides to phages utilization. *Front. Pharmacol.* 5:105.
171. Kaur, I. (2016). Novel strategies to combat antimicrobial resistance. *J. Infect. Dis. Ther.* 4:292.
172. González-Bello, C. (2017). Antibiotic adjuvants – a strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27, 4221–4228.
173. Kalan, L., and Wright, G. D. (2011). Antibiotic adjuvants: multicomponent anti-infective strategies. *Expert Rev. Mol. Med.* 13:e5.
174. Bernal, P., Molina-Santiago, C., Daddaoua, A., *et al.* (2013). Highlight Antibiotic adjuvants: identification and clinical use. *Microb. Biotechnol.* 6, 445–449.

175. Jorgensen, S. C. J., Rybak, M. J. (2018). Meropenem and vaborbactam: stepping up the battle against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Pharmacotherapy* 38, 444–461.
176. Pirnay, J. P., Verbeken, G., Ceysens, P. J., *et al.* (2018). The magistral phage. *Viruses* 10:64.
177. Berglund, N. A., Piggot, T. J., Jefferies, D., *et al.* (2015). Interaction of the antimicrobial peptide polymyxin B1 with both membranes of *E. coli*: a molecular dynamics study. *PLoS Comput. Biol.* 11:e1004180.
178. Pfalzgraff, A., Brandenburg, K., Weindl, G. (2018). Antimicrobial peptides and their therapeutic potential for bacterial skin infections and wounds. *Front. Pharmacol.* 9:281.
179. Beyth, N., Houry-Haddad, Y., Domb, A., *et al.* (2015). Alternative antimicrobial approach: nano-antimicrobial materials. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2015:246012.
180. Siddiqi, K. S., Husen, A., Rao, R. A. K. (2018). A review on biosynthesis of silver nanoparticles and their biocidal properties. *J. Nanobiotechnol.* 16:14.
181. Projan, S.J., D.M. Shlaes. 2004. Antibacterial drug discovery: is it all downhill from here? *Clin. Microbiol. Infect.*10(Suppl 4): 18–22.

## 8 Прилози

### 8.1 Прилог 1: Листа скраћеница и ознака

САД - Сједињене америчке државе

СЗО - Светска здравствена организација

**DDD** - дефинисана дневна доза (енгл. *defined daily dose*)

**АТС** - систем анатомске терапијске хемијске класификације (енгл. *Anatomical Therapeutic Chemical*)

**INN** - међународни незаштићени назив лека (енгл. *International Nonproprietary Name*)

**АМР** - антимикуробна резистенција

**ПВП** - пеницилин везујући протеини

**ДНК** - дезоксирибонуклеинска киселина (енгл. *Deoxyribonucleic Acid*)

**EARS-Net** - Европска мрежа за надзор АМР (енгл. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network- EARS-Net*)

ЕУ - Европска унија

ЕЕП - Европско економски простор

**ковид 19** - корона вирус 2019 (енгл. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*)

**СМ** - спољна мембрана

**ДХФР** - дихидрофолат редуктазе

**ДХПС** - дихидроптероат синтазе

**CAESAR** - Централноазијска и европска мрежа за надзор антимикуробне резистенције (енгл. *Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (network)*)

**ESKAPE** - акроним који садржи научна имена шест високо вирулентних бактерија (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, и *Enterobacter spp*)

**ОЕСП** - Организације за економску сарадњу и развој (енгл. *Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)*)

**AWaRe** - *Access, Watch, Reserve*

**ECDC** - Европски центар за превенцију и контролу болести (енгл. *European Centre for Disease Prevention and Control*)

**EAAD** - Европски дан свести о антибиотицима (енгл. *European Antibiotic Awareness Day*)

**ESAC-Net** - Европска надзорна мрежа потрошње антимикуробних лекова (енгл. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*)

***DDD*** - *DDD* на 1000 становника дневно

***INN*** - међународни незаштићени назив лека (енгл. *International Nonproprietary Name*)

**$\chi^2$** - Хи-квадрат теста

***ITS*** - анализа прекинутих временских серија (енгл. *Interrupted time series analysis*)

**АЛИМС** - Агенција за лекове и медицинска средства Србије

***APC*** - годишња процентуална промена (енгл. *annual percentage change*)

***CI*** - интервал поузданости (енгл. *confidence interval*)

***AAPC*** - просек годишње процентуалне промене (енгл. *average annual percentage change*)

***ARIMA*** - ауторегресивни интегрисани покретни просек (енгл. *Autoregressive integrated moving average*)

***PGEU*** - Фармацеутска група Европске уније (енгл. *The Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU)*)

## 8.2 Прилог 2: Списак табела

**Табела 1.** Врсте доступних података о употреби лекова

**Табела 2.** Бактерицидни и бактериостатски антибиотици.

**Табела 3.** Антибиотици укључени у анализу представљени у групама

**Табела 4.** Учешће антиинфективних лекова за системску примену у укупном промету свих лекова који имају *ATC* код у Републици Србији по годинама.

**Табела 5.** Годишњи *DDD* на 1000 становника дневно по антимикумној групи, разлика 2020:2006, 2006-2020

**Табела 6.** *Joinpoint* регресиона анализа трендова: просечна употреба антибиотика у Србији, изражена у *DDD* на 1000 становника дневно, по антимикумној групи, 2006–2020

**Табела 7.** *Joinpoint* регресиона анализа трендова: проценти резистенције *Pseudomonas aeruginosa* на деловање антимикумног лекова, 2013–2020

**Табела 8.** *Joinpoint* регресиона анализа трендова: проценти резистенције *Klebsiella pneumoniae* на деловање антимикумног лекова, 2013–2020

**Табела 9.** Потрошња аминогликозида и флуорохинолона у Србији и одабраним европским земљама, 2015-2020.

**Табела 10.** Проценти изолата *Pseudomonas aeruginosa* резистентних на деловање пиперацилин-тазобактама, цефтазидима, карбапенема, аминогликозида и флуорохинолона (%R) у Србији и одабраним европским земљама, 2015-2020.

**Табела 11.** Проценти резистенције *Klebsiella pneumoniae* на деловање цефалоспорине, III генерације, карбапенеме, аминогликозиде и флуорохинолоне (%R) у Србији и одабраним европским земљама, 2015-2020.

**Табела 12.** Издавање антибиотика у апотекама, Србија, 2018–2021.

**Табела 13.** Удео антибиотика издатих на годишњем нивоу у Србији, 2018 - 2021.

**Табела 14.** Упоредна анализа издавања антибиотика пре и после појаве ковида 19.

**Табела 15.** Месечна упоредна анализа издавања антибиотика изражена као број паковања, Србија, пре и после појаве ковида 19, 2018-2021.

**Табела 16.** Анализа прекинутих временских серија издавања антибиотика изражена као број паковања антибиотика, Србија, јануар 2018-децембар 2021.

### 8.3 Прилог 3: Списак слика

**Слика 1.** Механизам деловања антибиотика.

**Слика 2.** Процењени број смртних случајева изазваних резистенцијом на антибиотике до 2050. године за различите регионе света.

**Слика 3.** Уобичајени механизми резистенције бактерија на антибиотике, укључујући смањен унос антибиотика, инактивацију антибиотика механизмима измене антибиотика, заобилажење циља антибиотика кроз производњу алтернативног протеина и активацију ефлуксних пумпи.

**Слика 4.** Биохемијски и генетски аспекти антимикуробне резистенције.

**Слика 5.** Поређење ћелијског зида Грам–позитивних и Грам–негативних бактерија.

**Слика 6.** Примери покретача нерационалне употребе антибиотика у Европи међу општом популацијом и пружаоцима здравствених услуга.

**Слика 7.** Употреба тетрациклина (*J01A*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента, б) модел са једним сегментом

**Слика 8.** Употреба бета лактам антибактеријских лекова, пеницилина (*J01C*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента, б) модел са једним сегментом

**Слика 9.** Употреба пиперацилин/тазобактама (*J01CR05*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента, б) модел са једним сегментом

**Слика 10.** Употреба осталих бета лактам антибактеријских лекова (*J01D*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента, б) модел са једним сегментом

**Слика 11.** Употреба цефалоспорина, I генерације (*J01DB*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента, б) модел са једним сегментом

**Слика 12.** Употреба цефалоспорина, II генерације (*J01DC*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента, б) модел са два сегмента

**Слика 13.** Употреба цефалоспорина, III генерације (*J01DD*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

модел са три сегмента

**Слика 14.** Употреба цефтазидима (*J01DD02*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента, б) модел са два сегмента

**Слика 15.** Употреба карбапенема (*J01DH*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом

**Слика 16.** Употреба меропенема (*J01DH02*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом

**Слика 17.** Употреба макролида, линкозамида и стрептограмина (*J01F*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом

**Слика 18.** Употреба аминогликозида (*J01G*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом

**Слика 19.** Употреба хинолонских антибактеријских лекова (*J01M*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом

**Слика 20.** Употреба флуорохинолона (*J01MA*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом

**Слика 21.** Употреба осталих антибактеријских лекова (*J01X*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом

**Слика 22.** Употреба антибактеријских лекова за системску примену (*J01*), међу становништвом Србије, 2006-2020.

а) модел са три сегмента , б) модел са једним сегментом

**Слика 23.** Резистенција *Pseudomonas aeruginosa* на пиперацилин/тазобактам (*J01CR05*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.

**Слика 24.** Резистенција *Pseudomonas aeruginosa* на цефтазидим (*J01DD02*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.

**Слика 25.** Резистенција *Pseudomonas aeruginosa* на меропенем (*J01DH02*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.

**Слика 26.** Резистенција *Pseudomonas aeruginosa* на аминогликозидне антибактеријске лекове (*J01G*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.

**Слика 27.** Резистенција *Pseudomonas aeruginosa* на флуорохинолоне (*J01MA*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.

**Слика 28.** Резистенција *Klebsiella pneumoniae* на цефалоспорине, III генерације (*J01DD*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.

**Слика 29.** Резистенција *Klebsiella pneumoniae* на карбапенеме (*J01DH*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.

**Слика 30.** Резистенција *Klebsiella pneumoniae* на аминогликозидне антибактеријске лекове (*J01G*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.



**Слика 31.** Резистенција *Klebsiella pneumoniae* на флуорохиолоне (*J01MA*), укључујући детектоване сегменте тренда, 2013–2020.

**Слика 32.** Промене у месечном издавању укупних антибиотика пре и после појаве ковида 19 (март 2020).

**Слика 33.** Промене у месечном издавању *Watch* антибиотика пре и после појаве ковида 19 (март 2020).

**Слика 34.** Промене у месечном издавању пеницилина пре и после појаве ковида 19 (март 2020).

**Слика 35.** Промене у месечном издавању цефалоспорина, III генерације пре и после појаве ковида 19 (март 2020).

**Слика 36.** Промене у месечном издавању макролида пре и после појаве ковида 19 (март 2020).

**Слика 37.** Тренд издавања укупних и *Watch* антибиотика за период јануар 2018-децембар 2021.

**Слика 38.** Тренд издавања пеницилина, цефалоспорина III генерације и макролида за период јануар 2018-децембар 2021.

## **8.4 Прилог 4 - Објављени и саопштени радови који чине саставни део докторске дисертације**

Радови објављени у међународним часописима (M23):

Tomic T, Henman M, Tadic I, Antic Stankovic J, Santric Milicevic M, Maksimovic N, Odalovic M. Antimicrobial utilization and resistance in *Pseudomonas aeruginosa* using segmented regression analysis: a comparative study between Serbia and eight European Countries. *Int J Clin Pharm*. 2023 Aug;45(4):989-998. (ИФ 2,4)

Tomic T, Henman M, Tadic I, Antic Stankovic J, Santric Milicevic M, Bukumiric Z, Lakic D, Odalovic M. Immediate and long-term effects of COVID-19 on antibiotic dispensing: increasing use of Watch antibiotics. *J Infect Dev Ctries*. 2024 Apr 30;18(4):504-512. (ИФ 1,9)

## 9 Биографија аутора

Тања Томић је рођена 11.11.1987. године у Београду. Огледну основну школу „Владислав Рибникар“, нижу музичку школу „Јосиф Маринковић“ и Трећу београдску гимназију завршила је у Београду са одличним успехом. Фармацеутски факултет Универзитета у Београду уписала је школске 2006/07. године и дипломирала је 2011. године са просечном оценом 8,87. Током студирања је била добитник стипендије Министарства просвете, науке и технолошког развоја, Владе Републике Србије. Додатно, била је добитник Еразмус Мундус стипендије за двогодишњи мастер „*Edamus*“-„Одрживо управљање квалитетом хране“ (2012-2014). Током мастера је студирала на Фармацеутском факултету у Монпељеу, Медитеранском агрономском институту у Зарагоси (шп. *Instituto Agronómico Mediterráneo de Zaragoza-International Centre for Advanced Mediterranean Agronomic Studies-IAMZ-CIHEAM*), праксе је обавила у лабораторији Универзитета у Цукуби (Јапан) и у Француској агенцији за безбедност хране, животне средине и здравља на раду (фр. *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail-ANSES*) (Париз). Након одбране завршног рада стекла је дуплу мастер диплому. Положила је државни испит након обављеног приправничког стажа за фармацеуте-медицинске биохемичаре. Ради у фармацеутској индустрији шест година у области фармаковигиланце, на глобалној позицији. Докторанд је на катедри за Социјалну фармацију и истраживање фармацеутске праксе Фармацеутског факултета у Београду од 2015. године. Током својих докторских студија два пута је била добитник Еразмус+ стипендије за шестомесечну размену на Катедри за превентивну медицину и јавно здравље, Медицинског факултета, Универзитету у Гранади, Шпанија,. Поред матерњег, течно говори енглески, француски и немачки језик, и служи се шпанским и италијанским језиком.

## 10 Изјаве