

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ –
ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА**

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

На седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета, одржаној 16.05.2024. године, одлука број 1153/2, именовани су чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата маг. фарм. мед. биохем. Тање Томић, под насловом „Анализа потрошње антибиотика и антимицробне резистенције у Републици Србији: непосредни и продужени утицај ковида 19“.

Ментор

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

Чланови комисије

1. Др сц. Душанка Крајновић, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
2. Др сц. Наташа Максимовић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет
3. Др сц. Зоран Букумирић, ванредни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет
4. Др сц. Јелена Антић Станковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

прегледала је приложену дисертацију и подноси Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета следећи извештај:

ИЗВЕШТАЈ

1. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација под називом „Анализа потрошње антибиотика и антимикробне резистенције у Републици Србији: непосредни и продужени утицај ковида 19“ садржи седам поглавља: 1. Увод, 2. Циљеви, 3. Материјал и методе, 4. Резултати 5. Дискусија, 6. Закључци и 7. Литература. Докторска дисертација укључује сажетак на српском и енглеском језику, као и одговарајуће прилоге: Списак публикованих и саопштених радова који чине део докторске дисертације, Кратка биографија кандидата, и потписане изјаве кандидата о ауторству, истоветности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације (лиценца *CC BY-NC-ND*).

Дисертација је написана на укупно 99 страна (почевши од Увода, закључно са пописом литературних навода), јасним и прегледним стилем и садржи 16 табела, 38 слика/графичких приказа и 177 литературних навода цитираних ванкуверским стилем.

Увод садржи преглед савремених литературних података о оптимизацији употребе антибиотика, са нагласком на опису мера за оптимизацију употребе антибиотика и смањењу антимикробне резистенције (АМР) на глобалном и локалном нивоу. Такође, представљени су разлози и механизми настанка АМР, и повезаности са нерационалном употребом антибиотика. У оквиру поглавља 1.1, дат је детаљан опис фармакоепидемиологије као методолошког приступа из епидемиологије која истражује употребу и ефекте лекова на великом броју људи. Описане су све врсте фармакоепидемиолошких студија, као и студије безбедности лекова (енгл. *drug safety studies*) које се баве истраживањем ефикасности и безбедности лекова, и студије употребе лекова (енгл. *drug utilization studies*) које се баве истраживањем употребе лекова. Такође је описана методологија дефинисане дневне дозе (енгл. *defined daily dose (DDD)*) као јединица мере за потрошњу лекова која омогућава између осталог поређење потрошње различитих антибиотика, као и поређење потрошње антибиотика између различитих земаља. Приказан је систем анатомске терапијске хемијске (енгл. *Anatomical Therapeutic Chemical – ATC*) класификације који се генерално користи у комбинацији са *DDD* методологијом. Представљена је класификација антиинфективних лекова за системску примену, са посебним фокусом на значају и подели антибиотика. Описане су две Грам-негативне бактерије, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, чести узрочници инвазивних, болничких инфекција, код којих су последњих година у Србији забележене високе пропорције вишеструке резистенције. Коначно, представљени су подаци о употреби антибиотика у свету и у Србији, као и у периоду пандемије обољења корона вируса 2019 (ковид 19). Србија у Европи заузима високо место у коришћењу антибиотика и АМР. Додатно, пандемија ковида 19 утицала је на употребу антибиотика широм света. Међутим, подаци из Србије су ограничени.

Циљеви истраживања су јасно дефинисани и подељени на пет целина:

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

Материјали и методе обухватају две научно-истраживачке студије.

Прва истраживачка студија је подразумевала 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 АМР 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 праћена су довољно дуго како би се уочиле потенцијалне промене тренда помоћу предложене тренд анализе. Период за анализу тренда потрошње *J01* групе лекова је обухватао 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). С друге стране, период за анализу тренда резистенција обухватао је период од када је Република Србија део *CAESAR* мреже (јануар 2013) до проглашења епидемије ковид 19 (2020. година). Други део ове студије обухватао је компаративну анализу употребе антибиотика и АМР код *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* у Републици Србији и осам других европских земаља (Грчке, Шпаније, Холандије, Финске, Хрватске, Румуније, Црне Горе и Бугарске).

Друга истраживачка студија је пратила анализу тренда издавања антибиотика у селектованом узорку јавних апотека у периоду пре и након проглашења епидемије ковид 19 у Републици Србији. 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 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*) да би се проценио утицај болести 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. Целокупна обрада података у овој студији је била обављена употребом *SPSS* програма (*SPSS 28.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA*). Као извор података у другој студији су били коришћени подаци о издавању антибиотика за оралну употребу одабране апотекарске установе који су били у агрегираном облику, без података о личности, тј. били су коришћени подаци о укупном броју издатих паковања антибиотика према *INN*-у.

Резултати и дискусија докторске дисертације су прегледно груписани у две главне целине на две научно-истраживачке студије, које прате претходно описане фазе и садрже 32 слике и 13 табела. У овом поглављу су на свеобухватан и јасан начин текстуално и графички приказани оригинални резултати, а дискусија је обухватила анализу и разматрање добијених резултата са критичким освртом на резултате сличних истраживања.

Закључци докторске дисертације садржи сажето приказане најважније закључке проистекле из резултата истраживања, а који су у складу са претходно постављеним циљевима.

У оквиру поглавља **Литература** наведено је 177 референци.

Биографија садржи кратку биографију кандидата.

2. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

Први циљ

Резултати у оквиру првог циља ове докторске дисертације су указали 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 антимицробним 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, праћено 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.

Други циљ

Резултати у оквиру другог циља ове докторске дисертације су указали 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/тазобақтама, 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) код *Klebsiella pneumoniae* примећен је стабилан тренд током целог периода. Различити обрасци флукутирајућих трендова употребе антибиотика и истовремене варијације у нивоу резистенције код *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*.

Трећи циљ

Резултати у оквиру трећег циља ове докторске дисертације су указали 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.

Четврти циљ

Резултати у оквиру четвртог циља ове докторске дисертације су истакли значајан утицај епидемије ковид 19 на трендове издавања антибиотика у Србији. Примећена је промена у обрасцу потрошње антибиотика због ковида 19. У одабраном ланцу апотека, удео пацијената са издатим антибиотицима варирао је током посматраног периода, 5% (2018), 4,8% (2019), 4,8% (2020) и 5,6% (2021) ($p<0,05$). 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)).

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

Пети циљ

Резултати у оквиру петог циља ове докторске дисертације су указали на промену у обрасцу потрошње антибиотика због ковида 19. *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 ($p<0,05$). Значајан дугорочни ефекат и повећање издавања забележени су за азитромицин. 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 ($p=0,05$).

3. УПОРЕДНА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА ДИСЕРТАЦИЈЕ СА ПОДАЦИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Подаци о употреби антимикуробних лекова и АМР у популацији у Србији упоређени су са подацима из литературе на нивоу Србије и света. Према студији спроведеној у једној болници у 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 антибиотици остају примарни лекови избора за емпиријски третман пнеумоније стечене у заједници (1). Опадајући тренд употребе аминогликозида описан у овој студији у последњих 15 година могао би да буде охрабрујући сигнал позитивних ефеката локалних иницијатива за управљање потрошњом антимикуробних лекова у Србији. С друге стране, 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 (2, 3) и широм света (4–6). Сходно томе, резистенције на цефтазидим, пиперацилин/тазобактам и флуорохинолоне код *Pseudomonas aeruginosa* представљају претњу широм света. Што се тиче обима резистентних изолата *Klebsiella pneumoniae* у овој студији, вредности су биле 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 (7) и у болници на Тајвану (8), где је *Pseudomonas aeruginosa* била чешће изолована бактерија од *Klebsiella pneumoniae*. Највећи проценат резистентних изолата *Pseudomonas aeruginosa* у Европској унији (ЕУ) и Европском економском простору (ЕЕП) у 2017. години је био забележен је за флуорохинолоне (20,3%), као и у Србији, где су забележене више него дупле вредности (56,1%) (9). Значајно више вредности су примећене 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 аминогликозиде (13,2% у популацији ЕУ/ЕЕА наспрам 54,4% у Србији) (9). Током проучаваног периода, резултати ове дисертације су показали тренд раста у погледу резистенције *Pseudomonas aeruginosa*, са статистичком значајношћу за три од пет проучаваних антибиотика, пиперацилин/тазобактам, цефтазидим и флуорохинолони. Супротно, за све антимикуробне групе под редовним надзором, проценат резистентних изолата ЕУ/ЕЕА значајно је смањен између 2014. и 2017. године (9). Поред тога, према годишњем извештају Европске мреже за надзор АМР (енгл. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network- EARS-Net*) из 2015-те године, 2018-те године 13,7% изолата *Pseudomonas aeruginosa* је било резистентно најмање на три антимикуробне групе и 5,5% на свих пет антимикуробних група које су под надзором *EARS-Net* (10). Штавише, висока резистенција и прекомерна употреба антибиотика забележени су у једној десетогодишњој студији у спроведеној у болници у Србији (11). 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 антимикуробних група, при чему је најчешћи фенотип резистенције била комбинована резистенција на флуорохинолоне, цефалоспорине, III генерације и аминогликозиде (10, 12).

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. одражава традиционални тренд раста потрошње антибиотика у Србији, што је у складу са резултатима студије која је показала повећање са 23,91 *DDD* (*DDD* на 1000 становника дневно) у 2018. до 28,65 *DDD* у 2019. години, на националном нивоу (13). Према другој српској студији, амоксицилин је био најкоришћенији антибиотик у Србији 2008. године (14), 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 (13). Поред тога, он је најчешће коришћени антибиотик у самолечењу и користи се у случају прехладе, кашља, фарингитиса и зубобоље (15). С друге стране, удео употребе азитромицина у Србији у 2019. години износио је око 10% свих антибиотика (13). 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 (16). Пад издавања већине антибиотика, укључујући амоксицилин 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 (17). 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 која се примењују ради ублажавања пандемије ковида 19 (18).

Макролиди су бактериостатски антибиотици и поседују антиинфламаторна и имуномодулаторна дејства која превазилазе њихову антибактеријску активност (19). Из тог разлога, макролиди су предложени као опција за вирусне респираторне инфекције, укључујући ковид 19, које представљају инфламаторну основу (20). Азитромицин није довео до супериорног клиничког побољшања код пацијената са ковидом 19 (21). Упркос пријављеним корисним ефектима политерапије хидроксихлорокина са азитромицином (22), 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 (23-25). Према прегледу студија између јуна 2020. и марта 2021. о глобалној употреби антибиотика код пацијената са ковидом 19, седам најчешће преписиваних антибиотика су сви били *Watch* антибиотици (26). Ови налази су у складу са недавно објављеном студијом која истражује промене у употреби антимикуробних лекова у болници пре и током пандемије ковида 19 (27). Резултати ове дисертације такође указују на повећање издавања исте групе антибиотика током ковида 19. Статистички значајан тренд повећања употребе *Watch* антибиотика забележен је и у Србији током десетогодишњег периода 2010 -2019 (13).

Чини се да је образац издавања антибиотика током пандемије ковида 19 другачији у 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) (28). Према једном недавном европском интернационалном поређењу лекова прописиваних пре и током пандемије ковида 19, дошло је до

значајног смањења издатих количина антибиотика за системску употребу у свим проучаваним земљама/регионима (Чешка, Немачка, Ромања (Италија), Литванија, Словенија, Каталонија (Шпанија), Шведска и Шкотска (Уједињено Краљевство)) (29). У Јапану је такође откривено смањење употребе антимикробних лекова 2020. године током пандемије ковида 19 у поређењу са претходним годинама, слично резултатима ове студије (30).

Коначно, резултати ове студије су указали на значајну промену у пракси издавања антибиотика у Србији пре и током епидемије ковида 19. Међутим, анализирани су и друге околности како би се сагледао целокупно оптерећење болести у 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) 2018, 11.960; (2) 2019, 46.081 (методолошка промена у поређењу са 2018. годином, укључена дијагноза грипа, и представља 89,13% од укупног броја случајева); (3) 2020, 268.998 (78,93% случајева ковида 19); (4) 2021, 687.257 (99,57% случајева ковида 19) (31-34). Ови подаци су показали 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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*.
7. 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.
8. 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.
9. 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. Приступљено: 20.12.2021.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. Horvat O, Mijatović V, Miličević B, et al. Are There Striking Differences in Outpatient Use of Antibiotics Between South Backa District, Serbia, and Some Scandinavian Countries? *Front Public Health*. 2018 Mar 29;6:91.
15. 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.
16. Petrović MS, Antić RA, Bađi BI, et al. Inappropriate prescribing of antibiotics to patients with acute bronchitis. *Vojnosanit. Pregl* 76: 684-689. doi: 10.2298/VSP170731153P.
17. Kamel AM, Monem MSA, Sharaf NA, et al. Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Med Virol*. 2022 Jan;32(1):e2258.
18. Norman C, Svensson M, Schmidt I, et al. Reduced dispensing of prescribed antibiotics during the Covid-19 pandemic has not increased severe complications from common infections. *BMC Public Health*. 2022 Feb 8;22(1):252.
19. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, et al. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 May;68(5):479-503.
20. Pani A, Lauriola M, Romandini A, et al. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Aug;56(2):106053.
21. Mangkuliguna G, Glenardi, Natalia, et al. Efficacy and Safety of Azithromycin for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2021 Oct;84(4):299-316.
22. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jul;56(1):105949.
23. 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. Приступљено: 30.10.2023.
24. Chen Y, Li MX, Lu GD, et al. Hydroxychloroquine/Chloroquine as Therapeutics for COVID-19: Truth under the Mystery. *Int J Biol Sci*. 2021 Apr 10;17(6):1538-1546.
25. Dauner DG, Dauner KN. Summary of adverse drug events for hydroxychloroquine, azithromycin, and chloroquine during the COVID-19 pandemic. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2021 May-Jun;61(3):293-298.
26. Cong W, Stuart B, Alhusein N, et al. Antibiotic Use and Bacterial Infection in COVID-19 Patients in the Second Phase of the SARS-CoV-2 Pandemic: A Scoping Review. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jul 23;11(8):991.
27. Hussein RR, Rabie ASI, Bin Shaman M, et al. Antibiotic consumption in hospitals during COVID-19 pandemic: a comparative study. *J Infect Dev Ctries*. 2022 Nov 29;16(11):1679-1686.

28. Rezel-Potts E, L'Esperance V, Gulliford MC. Antimicrobial stewardship in the UK during the COVID-19 pandemic: a population-based cohort study and interrupted time-series analysis. *Br J Gen Pract.* 2021 Apr 29;71(706):e331-e338.
29. Selke Krulichová I, Selke GW, Bennie M, et al. Comparison of drug prescribing before and during the COVID-19 pandemic: A cross-national European study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022 Oct;31(10):1046-1055.
30. Ono A, Koizumi R, Tsuzuki S, et al. Antimicrobial Use Fell Substantially in Japan in 2020-The COVID-19 Pandemic May Have Played a Role. *Int J Infect Dis.* 2022 Jun;119:13-17.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.

4. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДИСЕРТАЦИЈЕ

Радови објављени у часописима међународног значаја (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. IF (2022) = 2,4; *Pharmacology & Pharmacy* (197/278) M23

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. IF (2022) = 1,9; *Infectious Diseases* (82/96) M23

5. ЗАКЉУЧАК - ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу детаљне анализе приложене докторске дисертације, чланови Комисије закључују да приказани резултати, дискусија и закључци представљају значајан допринос у области фармакоепидемиолошких студија о потрошњи антибиотика и АМР у Србији, као и о утицају епидемије ковид 19, с обзиром да су подаци из Србије ограничени, 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.

Приказано је да је ниво употребе антибиотика и АМР код *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* висок у Србији у поређењу са другим европским земљама. 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. Такође, 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 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.

6. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу извештаја о провери оригиналности докторске дисертације коришћењем програма iThenticate регистровано подударање текста 4%. Овај степен подударности последица је претходно публикованих резултата истраживања докторанда, цитата, личних имена, општих места и података, што је у складу са чланом 9. Правилника.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујемо да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

7. ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу прегледа докторске дисертације маг. фарм. мед. биохем. Тање Томић под називом **„Анализа потрошње антибиотика и антимикробне резистенције у Републици Србији: непосредни и продужени утицај ковида 19“**, Комисија закључује да је кандидат испунила постављене циљеве и да резултати приказани у дисертацији представљају оригиналан и значајан научни допринос, што је потврђено њиховим објављивањем у облику два рада у међународним часописима. Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију маг. фарм. мед. биохем. Тање Томић и предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета Универзитета у Београду да прихвати извештај о завршеној докторској дисертацији и упути га Већу научних области медицинских наука Универзитета у Београду, ради добијања сагласности за јавну одбрану докторске дисертације маг. фарм. мед. биохем. Тање Томић.

13.06.2024.

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације

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

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

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

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