

# Znanje i stavovi liječnika i ljekarnika o antimikrobnoj otpornosti

---

Ilić, Mislav

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:956963>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-02-29**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mislav Ilić**

**ZNANJE I STAVOVI LIJEČNIKA I LJEKARNIKA O ANTIMIKROBNOJ  
OTPORNOSTI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Joško Božić**

**Split, srpanj 2021.**

**SVUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mislav Ilić**

**ZNANJE I STAVOVI LIJEČNIKA I LJEKARNIKA O ANTIMIKROBNOJ  
OTPORNOSTI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Joško Božić**

**Split, srpanj 2021.**

## SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
1.1.	Antimikrobna otpornost .....	3
1.1.1.	Genetska osnova antimikrobne otpornosti .....	3
1.1.2.	Biokemijski mehanizmi antibiotske otpornosti .....	4
1.2.	Čimbenici koji utječu na antimikrobnu otpornost .....	6
1.3.	Međunarodni naponi u borbi protiv antimikrobne otpornosti .....	11
1.4.	Kontrola otpornosti na antibiotike u Hrvatskoj .....	12
1.5.	Hrvatski nacionalni program za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike 2017.-2021 .....	12
1.6.	Znanje zdravstvenih radnika o antimikrobnoj otpornosti .....	14
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA .....	16
3.	ISPITANICI I POSTUPCI .....	18
3.1.	Ustroj istraživanja .....	19
3.2.	Ispitanici .....	19
3.3.	Anketni upitnik .....	19
3.4.	Statistički postupci .....	20
4.	REZULTATI .....	21
5.	RASPRAVA .....	34
6.	ZAKLJUČCI .....	38
7.	POPIS CITIRANE LITERATURE .....	40
8.	SAŽETAK .....	49
9.	SUMMARY .....	51
10.	ŽIVOTOPIS .....	53

*Zahvaljujem se dragom mentoru, izv. prof. dr. sc. Jošku Božiću, na prijateljskom pristupu, pomoći i savjetovanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Puno hvala mami i tati na bezuvjetnoj ljubavi, pomoći i podršci koju su mi uvijek pružali tijekom života.*

*Hvala i cijeloj mojoj obitelji.*

*Hvala mojim prijateljima koji su sve zajedničke trenutke, i sretne i stresne, učinili ljepšima.*

*Kao šećer na kraju želim zahvaliti Petri i Heleni, koje moju sreću čine većom, moje dane ljepšima, a moj život savršenim.*

## **1. UVOD**

Infektivne bolesti su početkom 20. stoljeća bile vodeći uzrok smrtnosti u svijetu (1, 2). Bolesti koje je danas lako izliječiti, poput upale pluća, gripe, tuberkuloze, infektivnih proljeva i enteritisa, početkom prošlog stoljeća bile su uzrok trećine svih smrtnih slučajeva u svijetu (1-5). Prekretnica se dogodila 1928. godine kada je Alexander Fleming otkrio penicilin (4, 6). Idući veliki korak naprijed u borbi protiv bakterijskih infekcija dogodio se 1935. godine kada je Gerhard Domagk sintetizirao prvi sulfonamid Prontosil (4). Otkriće penicilina, uz otkriće i kliničku primjenu sulfonamida 1930-ih godina, nagovještava početak antibiotske ere (4, 7). Zbog razvoja i upotrebe velikog broja novih skupina antibiotika, razdoblje između pedesetih i sedamdesetih godina prošlog stoljeća smatra se „zlatnim dobom“ razvoja antibiotika (4, 7). Antibiotici su doveli do revolucije moderne medicine omogućujući sigurnije porode, kirurške zahvate, transplantacije organa te lakše liječenje infekcija i sepse. Poboljšanje kanalizacijskih sustava u gradovima je uz antibiotike odigralo ključnu ulogu u smanjenju smrtnosti uzrokovanu infekcijama, što je dovelo do produljenja očekivanog životnog vijeka u 20. stoljeću (1, 5, 8). Napredak u dijagnostici, liječenju i prevenciji infektivnih bolesti doveo je do nade da će se one potpuno iskorijeniti do kraja stoljeća.

Nažalost, sve veća upotreba antibiotika u posljednjih 50 godina pogodovala je preživljenju i razmnožavanju otpornih sojeva, od kojih su mnogi otporni na više od jednog antibiotika, zbog selektivnog pritiska na osjetljive bakterije (9-12). Iako je antimikrobna otpornost pronađena u bakterijama starim više tisuća godina, tek u prošlom desetljeću prepoznata je kao globalna prijetnja zdravlju i modernoj medicini (13-17). Usprkos velikom napretku u antimikrobnom liječenju i razvoju cjepiva, infektivne bolesti su i dalje jedan od vodećih uzroka smrtnosti u svijetu, a antimikrobna otpornost uzrokuje oko 700 000 smrtnih slučajeva u svijetu, uključujući i 25 000 – 33 000 smrtnih slučajeva u Europi (18). Organizacija za gospodarsku suradnju i razvoj (engl. *Organisation for Economic Co-operation and Development*, OECD), prognozira da će, bez poduzimanja učinkovitih mjera, svaka peta infekcija u zemljama Europske unije (EU) biti prouzročena otpornim patogenima te da će zbog antimikrobne otpornosti svake godine do 2050. potrošiti do 1,1 milijarde eura (19). Kombinacija različitih čimbenika pod ljudskom kontrolom poput neprimjerenog propisivanja i prodaje antibiotika, manjak edukacije javnosti o upotrebi antibiotika, prodaja antibiotika bez recepta u nekim državama, gomilanje preostalih antibiotika, zloupotreba antibiotika u stočarstvu zbog promicanja rasta životinja, velike količine antibiotika u otpadnim vodama te manjak ulaganja farmaceutske industrije u istraživanje i razvoj novih vrsta antibiotika, dovela je do razvoja antimikrobne otpornosti (2, 13, 20).

## **1.1. Antimikrobna otpornost**

Antimikrobna otpornost je izraz za sposobnost organizma da suzbije lijekove koji se koriste za liječenje infekcija razvijanjem mehanizama koji ih čine otpornima i omogućavajući im prijenos otpornih genetskih svojstava na druge organizme (14, 20). Otpornost na antibiotike može biti svojstvena, stečena ili prilagodljiva (20, 21).

Svojstvena otpornost definira se kao otpornost zbog vlastitih svojstava bakterije. Primjer svojstvene bakterijske otpornosti uključuje otpornost Gram-negativnih bakterija na glikopeptide zbog nepropusnosti vanjske membrane prisutne u ovojnicama tih bakterija (20).

Stečena otpornost definira se kao otpornost prethodno osjetljivih bakterija zbog točkaste mutacije ili dobivanjem novog genetičkog materijala iz drugih bakterija horizontalnim genskim prijenosom (20, 22, 23).

Prilagodljiva otpornost definira se kao otpornost na jedan ili više antibiotika potaknuta određenim okolišnim signalom (npr. stres, stanje rasta, pH, koncentracije iona, hranjivi uvjeti i subinhibitorne razine antibiotika) (20). Za razliku od svojstvene i stečene otpornosti, prilagodljiva otpornost je prolazna i uobičajeno se vraća u izvorno stanje nakon uklanjanja okolišnog signala (21, 24-27). Čini se da je prilagodljiva otpornost rezultat modulacije u ekspresiji gena kao odgovor na promjene u okolišu. Te epigenetske promjene ne proizvode nove fenotipove za razliku od genetskih promjena. Metilacija DNK DAM-metilazom odgovorna je za prisutnost različitih genetskih profila u bakterijskoj populaciji i pruža heterogenost i epigenetsko nasljeđe genske ekspresije zaslužne za pojavu prilagodljive otpornosti (25, 26). Konačno, sposobnost bakterijskih populacija da se razmnožavaju u prisutnosti subinhibitornih razina antibiotika putem prilagodljive otpornosti može na kraju dovesti do razvoja trajnih i učinkovitijih mehanizama otpornosti (24, 26).

### **1.1.1. Genetska osnova antimikrobne otpornosti**

Tijekom replikacije na bakterijskoj se DNK događaju točkaste mutacije, ali one nisu od značaja za preživljavanje sve dok se bakterija ne nađe pod selektivnim pritiskom. Mutacije koje dovode do otpornosti na određene antibiotike omogućavaju rast bakterijskih klonova s tom mutacijom u prisutnosti tog antibiotika, dok bakterije bez mutacije umiru. Tako rezistentni soj postaje dominantna bakterijska flora. Također, bakterije mogu dobiti novi



genetički materijal iz drugih bakterija horizontalnim genskim prijenosom putem tri glavna mehanizma: konjugacija, transdukcija i transformacija (20, 28, 29).

Konjugacija je najvažniji mehanizam horizontalnog genskog prijenosa i on uključuje prijenos genetskog materijala s jedne bakterije na drugu direktnim fizičkim kontaktom između stanica. Kružna dvolančana DNK, koja se naziva plazmid, često nosi gen za otpornost. Plazmid kodira formiranje pilusa na vanjskoj površini bakterije donora te se kroz njega prenosi plazmidska DNK na bakteriju primatelja. Geni koji kodiraju višestruku otpornost na lijekove se uglavnom nalaze na jednom plazmidu tako da se oni lako prenose samo jednom konjugacijom (20, 28, 29).

Transdukcija je prijenos između bakterije donora i primatelja putem bakterijskih virusa, tzv. bakteriofaga (28).

Transformacija je vrsta genetske rekombinacije u kojoj slobodni DNK fragmenti iz mrtvih bakterija ulaze u bakteriju primatelja, pri čemu se nova DNK ugrađuje u genom primatelja. Slobodna DNK koja je sposobna ugraditi se u kromosom primateljske bakterije naziva se transpozon (20, 28, 29).

Sposobnost bakterija da razmijene svoju DNK daje im prednost u preživljavanju omogućavajući im brzo prilagođavanje na njihov okoliš. Pod selekcijskim pritiskom produženog antibiotskog liječenja samo je pitanje vremena kada će se pojaviti otporne bakterije (28).

### **1.1.2. Biokemijski mehanizmi antibiotske otpornosti**

Otpornost na antibiotike tipično je rezultat razgradnje ili modifikacije antibiotika, smanjene koncentracije antibiotika u bakteriji zbog smanjene propusnosti ili povećanog izljeva i promjena ciljnog mjesta vezivanja antibiotika. Također, antibiotska otpornost može biti rezultat globalne prilagodbe bakterijske stanice (promjene u regulaciji stanice) za razliku od pojedinačnih promjena (20, 28, 29).

#### ***Razgradnja ili modifikacija antibiotika***

$\beta$ -laktamaze su najbolji primjer otpornosti na antibiotike posredovane razgradnjom molekule antibiotika. Mnoge bakterije sintetiziraju jedan ili više enzima nazvanih  $\beta$ -

laktamaze koje inaktiviraju antibiotik kidanjem amidne veze u  $\beta$ -laktamskom prstenu. Do danas je zabilježeno preko 1000  $\beta$ -laktamaza koje proizvode različite bakterije i smatraju se najčešćim mehanizmom otpornosti među gram-negativnim bakterijama. Aktivnost  $\beta$ -laktamaza prenose prvenstveno plazmidi i transposoni. Postoji više vrsta, one koje prvenstveno razgrađuju peniciline, druge prvenstveno razgrađuju cefalosporine ili karbenicilin, neke bakterije su sposobne stvarati  $\beta$ -laktamaze koje se zovu karbapenemaze, a mogu inaktivirati imipenem i meropenem,  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra (engl. *extended spectrum  $\beta$ -lactamase*, ESBL) koje lako razgrađuju većinu cefalosporina te  $\beta$ -laktamaze otporne na klavulanat. Gram-negativni bacili stvaraju širi spektar  $\beta$ -laktamaza nego gram-pozitivne bakterije. Postoje i druge enzimske modifikacije antibiotika koje pomoću hidrolizacije, fosforilacije ili adenilacije inaktiviraju antibiotike. Tako se eritromicin lako inaktivira pomoću esteraze, kloramfenikol se inaktivira pomoću kloramfenikolske acetiltransferaze i acetiltransferaze mogu inaktivirati aminoglikozide (20, 28, 29).

### ***Smanjenje koncentracije antibiotika u bakteriji***

Gram-negativne bakterije sadrže vanjsku lipidnu ovojnici koja ometa penetraciju hidrofилnih supstanci, kao što su antibiotici. Niska propusnost bakterijske vanjske ovojnice za neke antibiotike je odgovorna za svojstvenu otpornost nekih gram-negativnih bakterija na njih. Štoviše, promjene na propusnosti vanjske ovojnice može pridonijeti razvoju stečene otpornosti (30). Prolazak hidrofилnih antibiotika (kao što su  $\beta$ -laktami, fluorokinoloni, tetraciklini, kloramfenikol) omogućava postojanje porina, malih kanala u staničnom zidu koji dopuštaju prolazak ioniziranih molekula. Vrsta i broj porina izraženih na vanjskoj membrani utjecat će na osjetljivost bakterijske stanice na hidrofилne antibiotike (27). Mutacije koje utječu na ekspresiju ili funkciju porina, kao što su gubitak porina, promjene veličine ili vodljivosti porina te smanjena ekspresija porina, mogu smanjiti penetraciju antibiotika i uzrokovati antibiotsku otpornost. Promjene u ekspresiji porina obično dovode do niske razine otpornosti. Međutim, uobičajeno je da u bakterijskim sojevima učinak smanjene ekspresije porina pojačan postojanjem drugih mehanizama otpornosti, kao što efluks pumpe ili enzimi za razgradnju antibiotika što rezultira visokom razinom otpornosti (27). Efluks pumpe su energetski ovisne pumpe na citoplazmatskoj membrani bakterija koje mogu aktivno ispumavati otrove molekule iz stanice. Većina efluks pumpi mogu prenositi više nepovezanih tvari, što dovodi do višestruke otpornosti na antibiotike, iako postoje i neki primjeri efluks pumpi specifičnih za lijek (20, 28, 29).

## ***Promjena ciljnog mjesta vezivanja antibiotika***

Otpornost na antibiotike nastaje zbog promjena prekursora stanične stijenke, promjene ciljnih enzima ili zbog promjena veznih mjesta na ribosomu. Za vezivanje vankomicina i teikoplanina potreban je D-alanin-D-alanin na završetku peptidoglikanskog prekursora stanične stijenke gram-pozitivnih bakterija. Otporni sojevi *Enterococcus faecalis* i *E. faecium* sadrže vanA - plazmidom kodiran protein koji sintetizira D-alanin-D-laktat na završetku peptidoglikanskog prekursora što značajno smanjuje vezivanje vankomicina i teikoplanina. Penicilini i cefalosporini se vežu za specifične proteine stanične stijenke koji se nazivaju penicilin-vezujući proteini (engl. *penicillin binding proteins*, PBP). Otporne bakterije imaju smanjen broj PBP ili imaju PBP niskog afiniteta. Mutacija ciljnog enzima dihidropteroat sintaze uzrokuje otpornost na sulfonamide, a mutacija dihidrofolat reduktaze otpornost na trimetoprim. Mnogi geni otpornosti kodiraju enzime koji demetiliraju adeninske ostatke na ribosomskoj RNK bakterije što sprječava vezivanje antibiotika na ribosom (28).

### **1.2. Čimbenici koji utječu na antimikrobnu otpornost**

Antimikrobna otpornost je jako složen problem, a budući da se zarazni patogeni neprestano razvijaju i razvijaju mehanizme otpornosti, neophodno je ispitati i razumjeti ključne čimbenike koji pridonose porastu prevalencije antimikrobne otpornosti u svijetu, kako bi riješili prijetnju koju ona predstavlja na globalnoj razini. Svijet mikroba je kroz skoro 4 milijarde godina evolucije prikupio ogromnu raznolikost metaboličkih i zaštitnih mehanizama otpornosti koji se mogu pokrenuti kao odgovor na vanjske prijetnje uključujući i antimikrobne lijekove (15-17, 31). Evolucijski odgovor na selektivni pritisak antimikrobnih lijekova je temelj brzog razvoja otpornosti u bakterija i virusa, jer odgovarajući na ovaj selektivan pritisak, Darwinovim procesom prirodne selekcije, mogu preživjeti, razmnožiti se i stvoriti otporno potomstvo koje će postepeno zamijeniti izvornu osjetljivu populaciju (14). Zapravo, antimikrobna otpornost postala je nezaobilazan rezultat krhke ravnoteže između bakterija i lijekova. Bakterije imaju beskrajno više prilika za stjecanje otpornih gena nego što ljudi imaju prilika za stvaranje novih antimikrobnih lijekova zbog njihovog vrlo kratkog generacijskog vremena (32). Primjerice, jedna bakterija *Staphylococcus aureus* može se kopirati u 10 generacija u manje od 12 sati, a svaki bakterijski replikacijski ciklus omogućava nastanak *de novo* mutacija koje mogu pridonijeti antimikrobnoj otpornosti (9, 14).

Unatoč tome što prirodno prisutni čimbenici otpornosti doprinose antimikrobnoj otpornosti, upotreba antibiotika podupire njihov nastanak i širenje, stoga ljudsko djelovanje igra važnu ulogu u evoluciji antimikrobne otpornosti (18). Problem nije ograničen samo na ljude, jer su različiti radovi pokazali da i drugi ekosustavi, uključujući i životinje, tlo i vodu, doprinose nastanku, širenju i održavanju antimikrobne otpornosti. Također, važno je i uočiti razliku između glavnih čimbenika koji doprinose nastanku antimikrobne otpornosti u zemljama u razvoju i razvijenim zemljama zbog njihovih socioekonomskih i političkih različitosti. Glavni čimbenici koji doprinose antimikrobnoj otpornosti u zemljama u razvoju su manjak nadzora nad razvojem otpornosti, loša kvaliteta dostupnih antibiotika i loša kontrola kakvoće, kriva upotreba antibiotika zbog loše dijagnoze i pretjerana dostupnost antibiotika. U razvijenim zemljama glavni čimbenici koji doprinose antimikrobnoj otpornosti su loša regulacija upotrebe antibiotika u bolnicama i pretjerana upotreba antibiotika u proizvodnji hrane, a manjak istraživanja i razvoja novih antibiotika podjednako pogađa sve države (2, 13).

Zbog usklađivanja nadzora nad antimikrobnom otpornosti, Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) je pokrenula 2015. Globalni sustav nadzora antimikrobne otpornosti (engl. *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*, GLASS). GLASS je prvi globalni sustav koji uključuje službene nacionalne podatke nadzora antimikrobne otpornosti u ljudi (praćenje otpornosti i primjene antimikrobnih lijekova), prehrambenom lancu i okolišu. Sadrži rutinske i usmjerene nadzorne aktivnosti te nekoliko istraživanja i studija, a komunikacija, usklađivanje i koordinacija između međunarodnih, regionalnih i nacionalnih organizacija ključni su prioriteti za uspjeh sustava (33). Od svog osnutka GLASS se proširio u opsegu nadzora i obuhvatu, a od svibnja 2021. godine 107 zemalja je uključeno u sustav. Hrvatska je član GLASS-a od 2018. godine i prema posljednjim dostupnim podacima ima 37 nadzornih mjesta, odnosno 13 laboratorija u bolnicama i 24 laboratorija izvan bolnica (34).

Iako je neophodno održavati pravilan nadzor razvoja otpornosti na antibiotike, u većini zemalja u razvoju nadzor je slab ili uopće ne postoji zbog nedostatka resursa i potrebne infrastrukture. Svjetska zdravstvena organizacija je 2014. godine objavila prvo izvješće o antimikrobnoj otpornosti, u kojem su prikupili nacionalne podatke o devet kombinacija bakterijskih infekcija i antibiotika koje su najvažnije za globalno zdravlje. Izvještaj nije samo naglasio visoku razinu otpornosti na antibiotike na globalnoj razini, već i nedostatak koordinacije te značajne mane u nadzoru, posebno u mnogim zemljama u razvoju odakle nisu dobiveni nacionalni podaci (35).

Nadalje, mnoge zemlje u razvoju nemaju potrebne mehanizme kontrole kakvoće kako bi osigurale da su antibiotici kojim ih opskrbljuju visoko kvalitetni. Zbog odstupanja od preporučenih uvjeta skladištenja i prijevoza, kao i zbog utjecaja svjetla, topline i vlage u nekim tropskim zemljama, može doći do raspada i gubitka kvalitete lijekova (36, 37). Također, upotreba lijekova pri kraju roka trajanja uz upotrebu krivotvorenih lijekova, koji imaju vrlo malo ili nemaju aktivnih sastojka, dovodi do povećanog razvoja otpornosti zbog subinhibitornih razina antibiotika (2, 37, 38).

Klinička pogrešna dijagnoza i zlouporaba antibiotika također doprinose antimikrobnoj otpornosti zbog pretjerane upotrebe antibiotika kada to nije klinički indicirano. Pokazalo se da se pri liječenju infekcija često ne koriste odgovarajuće dijagnostičke metode te se stoga antibiotici propisuju kada to nije potrebno. U mnogim zemljama u razvoju rijetko se rade mikrobiološke bakterijske kulture i testovi osjetljivosti na lijekove, a ostali dijagnostički testovi koji se koriste za potvrđivanje infekcije su nepouzdana pa se stoga mnogi kliničari oslanjaju samo na kliničke znakove i simptome (39, 40). Slijedom toga, povećana je upotreba antibiotika širokog spektra što zauzvrat potiče razmnožavanje otpornih organizama unutar normalne crijevne flore koji su inače bezopasni, ali mogu prenijeti gene otpornosti na buduće patogene infekcije (41). Studije su također pokazale da je klinička zlouporaba antibiotika češća među privatnim liječnicima nego u javnom sektoru te nedovoljna regulacija privatnog sektora dovodi do nepropisnog propisivanja antimikrobnih lijekova (2, 38, 42).

U većini zemalja u razvoju malo je propisa o maloprodaji lijekova, a jednostavnost dostupnosti antibiotika vjerojatno je jedan od najvećih čimbenika koji doprinose otpornosti na antibiotike. Antibiotici su često dostupni bez liječničkog recepta, što pridonosi prekomjernoj upotrebi antibiotika zbog samoliječenja i propisivanja recepata nekvalificiranih zdravstvenih radnika (2, 43-45). Nekvalificirani zdravstveni radnici i iscjelitelji često slabo ili nimalo ne razumiju posljedice neregulirane upotrebe antibiotika, a u ruralnim područjima nedostaje kvalificiranih liječnika i zdravstvenih radnika koji su educirani za dijagnozu i liječenje bolesti (38, 46). Čak i u razvijenim zemljama poput Sjedinjenih Američkih Država (SAD), mnogi neosigurani pojedinci i oni koji žive ispod granice siromaštva dobivaju antibiotike iz nepouzdatih izvora ili iz stranih zemalja (2, 47, 48).

Dok su slični čimbenici poput lakoće dostupnosti antibiotika iz nepouzdatih izvora prisutni i u razvijenim zemljama, postoje i drugi različiti čimbenici koji više doprinose razvoju otpornosti u istima. Bolničke infekcije su jedan od glavnih izvora infekcija otpornih na antibiotike u razvijenim zemljama (2). Antibiotici se intenzivno koriste u bolnicama ne

samo za liječenje bolesnika s bakterijskim zaraznim bolestima, već i profilaktički kako bi se smanjio rizik infekcija tijekom postupaka i operacija. Statistički podaci pokazuju da stope otpornosti na bolničke infekcije rastu, a glavni čimbenici koji tome doprinose su neregulirana prekomjerna upotreba antibiotika i međusobni prijenos između pacijenata, što je često posljedica rijetkog pranja ruku i rukavica za ruke (49). Iako su intervencije poput obveznog pranja ruku između pacijenata, postavljanja alkoholnih dezinficijensa za ruke i obveznog korištenja rukavica prilikom pregleda pacijenta smanjile prijenos već otpornih organizama, one nisu imale utjecaja na brzinu razvoja otpornosti na antibiotike koja se javlja uslijed neprikladne prakse propisivanja antibiotika (49). Kako bi riješili taj problem mnoge bolnice ulažu znatan napor usmjeren na neprikladnu upotrebu antibiotika, uključujući i uvođenje programa za nadzor korištenja antimikrobnih lijekova koji nastoje optimizirati odabir antibiotika te smanjiti neprimjerenu upotrebu antibiotika širokog spektra (18). Takvi programi uključuju suradnju infektologa, epidemiologa i farmaceuta koji su educirani o upravljanju antimikrobnim lijekovima te oni, prema lokalnim podacima o osjetljivosti, razvijaju lokalne smjernice za liječenje, uvode reviziju i pregled nakon izdavanja recepta, provode edukaciju i praktičnu obuku osoblja, prate upotrebu antimikrobnih lijekova i epidemiologiju bolesti (18, 50, 51). Studije su pokazale da takvi programi za nadzor korištenja antibiotika poboljšavaju kliničke ishode, smanjuju broj nuspojava, snižavaju troškove i stope otpornosti u bolnicama (2, 52, 53).

Uporaba antibiotika u proizvodnji hrane je još jedan čimbenik koji znatno doprinosi antimikrobnoj otpornosti (54, 55). Poznato je da neodgovorna i pretjerana upotreba antibiotika za kontrolu infekcija kod životinja, u kombinaciji s primjenom subterapijskih doza kao profilaksa ili za poticanje rasta kod zdravih životinja, putem hrane ili vode, su kroz godine doprinijele povećanju otpornosti nekih patogena koji se mogu širiti na ljude (14). Zapravo, mnoga istraživanja provedena na globalnoj razini potvrdila su povezanost između upotrebe antibiotika kod životinja koje proizvode hranu i prisutnosti bakterijskih vrsta otpornih na antibiotike kod mesnih proizvoda tih životinja te kod ljudi koji ih konzumiraju (54-56). Također, istraživanja su dokazala da je korištenje svinjskog izmeta kao gnojiva na usjevima povezano s povećanom incidencijom sojeva meticilin rezistentnog *Staphylococcus aureus*-a (MRSA) u zajednici i zdravstvenom sustavu (57, 58). Otkriće da je nevjerojatnih 80% svih antimikrobnih sredstava namijenjeno životinjama za proizvodnju hrane, a ne ljudima, potaknulo je nekoliko poziva na agresivniji nadzor poljoprivredne i veterinarske prakse (55, 59, 60). Utjecaj upotrebe antibiotika u poljoprivredi na ljudsko zdravlje doveo je do niza

odgovora, tako je Europska unija 2006. godine uvela zabranu neterapijskog hranjenja domaćih životinja antibioticima, a u SAD-u Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) je objavila Konačni pravilnik o izvještavanju prodaje i distribucije antimikrobnih lijekova za životinje (engl. *Final Rule: Antimicrobial Animal Drug Sales and Distribution Reporting*) kojim obvezuje proizvođače antimikrobnih lijekova za životinje da podnose godišnja izvješća o prodanim količinama kako bi se poboljšala transparentnost njihove upotrebe (18, 61). Zemlje u regijama Istočne i Jugoistočne Azije i Južne Amerike povećavaju potrošnju mesa, dok većina nema uspostavljen mehanizam za nadzor antimikrobne primjene u životinja, a kamoli zabrane neterapijske primjene (32).

Još jedan čimbenik koji doprinosi antimikrobnoj otpornosti je prisutnost bezbrojnih farmaceutskih ostataka, uključujući antimikrobna sredstva, u izvorima pitke vode i otpadnim vodama (9, 62-64). Antibiotici se široko koriste u visoko industrijaliziranim zemljama i zemljama u razvoju, a mogu se pronaći u otpadnim vodama, tlu i površinskim vodama. Proces industrijalizacije i urbanizacije prati kontaminacija okoliša pojavom onečišćujućih tvari kao antibiotika (65). Daljnji razvoj zemalja povezan je s ispuštanjem mnogih onečišćenja u otpadne vode i vodeni okoliš, uslijed industrijskih aktivnosti, rasta stanovništva i poljoprivrednih aktivnosti (62-66).

Unatoč činjenici da je antimikrobna otpornost u porastu, istraživanje i razvoj novih antimikrobnih lijekova je u padu (2). Na primjer, FDA je odobrila 16 antibiotika između 1983. i 1987. godine, dok su samo 2 odobrena od 2008. do 2012. godine i ukupno 5 antimikrobnih lijekova od kraja 2012, a od 1987. godine nije otkrivena nijedna nova skupina antibiotika (18, 31). U desetogodišnje istraživanje i razvoj potrebnih za uspješno stavljanje jednog antimikrobnog lijeka na tržište treba uložiti oko milijardu dolara, stoga su mnogi u farmaceutskoj industriji dali prednost lijekovima sa širim tržištem i indikacijama za dugotrajnu uporabu (32, 67). Zbog financijske neisplativosti i zahtjevnih regulativa, koje su glavne prepreke za razvoj novih antibiotika, 15 od 18 velikih farmaceutskih kompanija je napustilo područje antimikrobnih lijekova (68). Ograničeno trajanje liječenja, relativno niske cijene po dozi, potencijal za brzu pojavu otpornosti (što rezultira nesigurnom dugovječnošću na tržištu) i programi nadzora korištenja antimikrobnih lijekova su neki od čimbenika zbog kojih su ulaganja u nove antimikrobne lijekove smanjena (18). WHO je u rujnu 2017. objavio izvješće u kojem tvrdi da antibiotici koji su trenutno u kliničkom razvoju nisu dovoljni za suzbijanje rastuće antimikrobne otpornosti, posebno patogena s najvećom prijetnjom za ljude (69). Zbog toga bi trebalo poticati javno-privatna partnerstva kako bi se potaknula suradnja

među stručnjacima iz industrije i akademske zajednice i olakšalo otkrivanje antimikrobnih sredstava. Regulatori će morati ažurirati postojeći sustav za odobrenje i prodaju i financijsku potporu korištenjem posebnih instrumenata u istraživanju i razvoju novih antibiotika (14). Također, razvojem cjepiva koji, osim što smanjuju upotrebu antimikrobnih sredstava i sprječavaju infekcije, mogu pomoći u ograničavanju potencijala antimikrobne otpornosti bakterija uz pomoć novih tehnologija (20).

### **1.3. Međunarodni naponi u borbi protiv antimikrobne otpornosti**

Antimikrobna otpornost danas je glavni globalni zdravstveni problem i postaje prioritet u javnom zdravstvu te su nužni koordinirani zajednički naponi svih država kako bi se pronašlo rješenje ovog rastućeg problema. Globalni akcijski plan o antimikrobnoj otpornosti svjetski je nacrt za borbu protiv pojave i širenja antimikrobne otpornosti, koja prijeti mnogim globalnim ciljevima održivog razvoja uključujući zdravlje, sigurnosti hrane, dobrobit okoliša i društveno-ekonomski razvoj. Plan je jednoglasno usvojen u svibnju 2015. na 68. zasjedanju Svjetske zdravstvene skupštine, a izradila ga je Svjetska zdravstvena organizacija, uz podršku Organizacije za hranu i poljoprivredu (engl. *The Food and Agriculture Organisation*, FAO) i Svjetske organizacije za zdravlje životinja (engl. *World Organisation for Animal Health*, OIE). Opći cilj akcijskog plana je osigurati što je duže moguće sposobnost učinkovitog liječenja i sprječavanja zaraznih bolesti učinkovitim i sigurnim lijekovima koji imaju osiguranu kvalitetu, upotrebljavaju se na odgovoran način i dostupni su svima koji ih trebaju. Za ostvarenje Globalnog akcijskog plana postavljeno je pet strateških ciljeva:

1. poboljšati svijest i razumijevanje antimikrobne otpornosti učinkovitim komunikacijom, obrazovanjem i obukom
2. ojačati znanje i bazu dokaza putem nadzora i istraživanja
3. smanjiti učestalost infekcija učinkovitim sanitarnim, higijenskim i preventivnim mjerama
4. optimizirati uporabu antimikrobnih lijekova u ljudi i životinja
5. razviti ekonomski okvir za održivo ulaganje koji uzima u obzir potrebe svih zemalja i povećati ulaganje u nove lijekove, dijagnostičke alate, cjepiva i druge intervencije

Ovaj akcijski plan naglašava potrebu za učinkovitim pristupom „jednog zdravlja“ koji uključuje koordinaciju između brojnih međunarodnih sektora i pojedinaca, uključujući ljudsku i veterinarsku medicinu, poljoprivredu, financije, okoliš i dobro informirane



potrošače. Akcijski plan prepoznaje promjenjive resurse koje države imaju u borbi protiv antimikrobne otpornosti i ekonomske čimbenike koji obeshrabruju razvoj zamjenskih proizvoda od strane farmaceutske industrije te daje rješenja tim problemima (70, 71).

#### **1.4. Kontrola otpornosti na antibiotike u Hrvatskoj**

U Hrvatskoj je praćenje otpornosti na antibiotike na nacionalnoj razini počelo 1996. godine osnutkom Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike pri Kolegiju za javno zdravstvo Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH). Od 2003. godine pri Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" djeluje Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi za praćenje otpornosti bakterija na antibiotike, koji usko surađuje s Odborom AMZH na zajedničkom programu prikupljanja podataka o osjetljivosti rutinski izoliranih bakterijskih izolata u pojedinim regijama Hrvatske. Pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi 2006. godine osnovana je Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) u skladu s preporukama Europske unije. ISKRA usklađuje sve aktivnosti na području praćenja otpornosti bakterija na antibiotike, praćenja potrošnje antibiotika, promicanja dobre kliničke prakse u primjeni antibiotika, edukacije o racionalnoj primjeni antibiotika, kontrole širenja bolničkih infekcija i kontrole širenja otpornih sojeva, unaprjeđenja informatizacijske tehnologije, znanstvenih istraživanja i međunarodne suradnje u izmjeni informacija o otpornosti bakterija na antibiotike (72).

Hrvatske nacionalne smjernice za primjenu antimikrobnih lijekova dostupne su na internetskim stranicama ISKRA-e: Smjernice za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup, Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava, Smjernice za prevenciju, kontrolu i liječenje infekcija koje uzrokuje MRSA, Smjernice o antimikrobnoj profilaksi u kirurgiji te Smjernice za dijagnostiku i liječenje prostatitisa (73).

#### **1.5. Hrvatski nacionalni program za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike 2017.-2021.**

Nacionalni program za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike 2017. – 2021. je nastavak započetih aktivnosti koje su predviđene kao kontinuirani programi praćenja otpornosti na antibiotike, praćenja potrošnje antibiotika, propagiranja racionalne uporabe

antibiotika u sklopu edukacije svih stručnih profila (doktora medicine i veterine, ljekarnika i dr.), ali i građana, potencijalnih korisnika antibiotika. Ovaj dokument su izradili stručnjaci, članovi ISKRA-e, sukladno Nacionalnoj strategiji razvoja zdravstva 2012.-2020. te njegova provedba ovisi o aktivnoj suradnji brojnih stručnih društava i institucija te svih pojedinaca koji sudjeluju u propisivanju i izdavanju antibiotika. Planirane aktivnosti su u skladu s rezolucijom Svjetske zdravstvene organizacije iz 2001. godine, rezolucijom Vijeća Europske unije 1999. godine te globalnim akcijskim planom Svjetske zdravstvene organizacije iz 2015. godine i planom Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti 2014 – 2020, a sukladan je i s ciljevima iz Programa održivog razvoja do 2030. godine Ujedinjenih naroda (74).

Republika Hrvatska se ubraja u zemlje s potrošnjom antibiotika iznad europskog prosjeka što ukazuje da se znatni naponi moraju uložiti u edukaciju svih profesionalnih djelatnika koji antibiotike propisuju i izdaju, ali i svih građana koji antibiotike konzumiraju, jer je poznato da na potrošnju antibiotika uvelike utječu socijalni i kulturološki čimbenici. Nacionalnim programom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike 2017. - 2021. utvrđeni su ciljevi, područje i plan djelovanja koji se u Republici Hrvatskoj trebaju provoditi kako bi se zaustavilo širenje otpornosti bakterija na antibiotike u humanoj i veterinarskoj medicini (74).

Svrha Nacionalnog programa za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike 2017. - 2021. je unaprjeđenje i zaštita zdravlja hrvatskog stanovništva osiguravanjem kvalitetne zdravstvene skrbi uz očuvanje djelotvornosti antibiotika. Ciljevi Nacionalnog programa su:

1. Pratiti potrošnju antimikrobnih lijekova i otpornost bakterija na antibiotike u području humane i veterinarske medicine u Republici Hrvatskoj kako bi se uočavali negativni ili pozitivni trendovi te omogućila usporedba s ostalim državama Europske unije
2. Podići svjesnost o štetnosti prekomjerne uporabe antibiotika kod onih koji antibiotike propisuju, izdaju i konzumiraju
3. Spriječiti pojavu i kontrolirati širenje infekcija
4. Optimizirati primjenu antimikrobnih lijekova u humanoj i veterinarskoj medicini
5. Održavati dobru međunarodnu suradnju s institucijama koje se bave problemom otpornosti na antibiotike, prvenstveno s Europskim centrom za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC), Svjetskom zdravstvenom organizacijom (WHO) te Svjetskom organizacijom za zdravlje životinja (OIE)

Ovi ciljevi će se ostvarivati kroz šest osnovnih područja djelovanja: praćenje otpornosti bakterija na antibiotike, praćenje potrošnje antimikrobnih lijekova, promicanje odgovorne uporabe antimikrobnih lijekova, sprječavanje i kontrola širenja infekcija, podizanje svjesnosti o štetnosti prekomjerne uporabe antimikrobnih lijekova, podupiranje znanstvenih istraživanja na području rezistencije bakterija na antibiotike (74).

U svrhu podizanja svijesti, razumijevanja i unaprjeđenju edukacije o antimikrobnoj otpornosti uz već postojeće aktivnosti održavanja tečajeva i stručnih sastanaka, razvijanja nacionalnih smjernica i provođenja nacionalne kampanje širenja svjesnosti o antibioticima odlučeno je da je potrebno intenzivno raditi i na unaprjeđenju edukacije o praktičnoj primjeni antibiotika u nastavi na medicinskim, veterinarskim i farmaceutskim školama i fakultetima. To zahtjeva prilagodbu nastavnih programa za sveučilišne, specijalističke i stručne studije u području biomedicine i zdravstva usmjeravanjem edukacije o praktičnoj primjeni antibiotika u najčešćim kliničkim indikacijama u skladu sa nacionalnim i internacionalnim smjernicama. Također treba razvijati programe rukovođenja antimikrobnom terapijom u bolnicama i uspostaviti timove za rukovođenje antimikrobnom terapijom. Kontinuirana edukacija i informiranost građana, o svrsi i naravi antimikrobne terapije, jedno je od značajnih područja rada (74).

## **1.6. Znanje zdravstvenih radnika o antimikrobnoj otpornosti**

Za dobru kontrolu antimikrobne otpornosti važni su kontinuirani napori edukacije ljudi o razumnoj upotrebi antibiotika, a ponajprije medicinskih radnika koji propisuju i izdaju lijekove, tj. liječnika i ljekarnika. U literaturi se navodi da je do 50% antibiotika propisanih u bolnicama nepotrebno ili neprikladno (53). Rezultati su pokazali da je znanje važan čimbenik koji utječe na racionalnu upotrebu antibiotika, stoga su kontinuirano obrazovanje i ciljano osposobljavanje, posebno u bolnicama bitno za promicanje znanja liječnika (75-77). Važno je naglasiti da liječnici i zdravstveni radnici vjeruju da edukacija može pridonijeti smanjenju antimikrobne otpornosti (78, 79).

Ljekarnici vjeruju da bi programi antimikrobnog upravljanja trebali biti ugrađeni u ljekarne u zajednici, ali da to zahtijeva da prođu više obuke i da bi trebali biti odgovarajuće nadoknađeni. Većina ljekarnika (više od 70%) vjeruje da oni igraju ključnu ulogu u pomaganju u kontroli upotrebe antibiotika i smatraju obrazovne kampanje jednom od najvažnijih strategija koje se mogu usvojiti u borbi protiv antimikrobne otpornosti.

Farmaceuti mogu obeshrabriti nepotrebne posjete liječnicima i pružiti savjete o samopomoći kad je to moguće. Neke nedavne studije pokazale su da još uvijek postoje ljekarnici nesvjesni antimikrobnih programa upravljanja, neki imaju zablude o razvoju antimikrobne otpornosti, a neki čak prijavljuju davanje antimikrobnih sredstava bez valjanog recepta (80).

Nedavno izvješće WHO naglasilo je da je obrazovanje studenata medicine i farmacije o razboritom propisivanju antimikrobnih sredstava također važan dio upravljanja antimikrobnom otpornošću, a obrazovanje o razboritom propisivanju antibiotika u nastavnim programima medicinskih škola zahtijeva predanost medicinskih fakulteta na nacionalnoj razini (81). Iako studenti uglavnom imaju dobro teorijsko znanje, oni se često ne ponašaju u skladu s naučenim i loše poznaju smjernice za pravilno korištenje antibiotika (82-84). U jednoj studiji provedenoj u SAD-u 92% studenata medicine složilo se da je dobro poznavanje antimikrobnih sredstava važno u njihovoj karijeri, a 90% je reklo da bi željelo više edukacije o odgovarajućem propisivanju antibiotika (85). Slično tome, u Velikoj Britaniji studija je pokazala da studenti medicine žele više obrazovanja usredotočenog na propisivanje antimikrobnih sredstava (86).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je procijeniti i usporediti znanja i stavove liječnika i ljekarnika o antimikrobnoj otpornosti.

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. Liječnici i ljekarnici se neće razlikovati u znanju i stavovima o antimikrobnoj otpornosti.
2. Liječnici obiteljske medicine i pedijatri se neće razlikovati u znanju i stavovima o antimikrobnoj otpornosti.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Ovo istraživanje je po svom ustroju presječno anketno istraživanje. Istraživanje je provedeno anonimno, a ispitanici su dobrovoljno pristali na ispunjavanje ankete. Anketa nije prikupljala informacije koje bi mogle otkriti identitet liječnika ili ljekarnika, niti bilo kakve druge osobne informacije osim obrazovanja i godina radnog staža.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

### **3.2. Ispitanici**

U našem istraživanju sudjelovalo je ukupno 127 ispitanika. Ispitanici koji su uključeni u ovo istraživanje su liječnici obiteljske medicine, pedijatri i ljekarnici koji su zaposleni u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Prema vrsti, uzorak ovog istraživanja je bio prigodni.

### **3.3. Anketni upitnik**

Za procjenu znanja i stavova o antimikrobnoj otpornosti korišten je anketni upitnik koji se sastojao od dvije glavne cjeline. Prva cjelina anketnog upitnika ispitivala je demografske karakteristike liječnika i ljekarnika (spol, obrazovanje, godine radnog staža) uz očuvanje anonimnosti. Druga cjelina je ispitivala stavove o uporabi antimikrobnih lijekova, antimikrobnoj otpornosti te zadovoljstvo liječnika i ljekarnika dosadašnjim obrazovanjem o te dvije teme. Znanja i stavove o antimikrobnoj otpornosti ispitanici su stupnjem slaganja s 15 tvrdnji vrednovanim Likertovom-ljestvicom od pet stupnjeva na kojoj brojevi 1 i 5 označavaju suprotne krajeve skale. Anketa je ujedno ispitala i spremnost postupanja liječnika i ljekarnika u situacijama povezanim s antimikrobnom terapijom i otpornosti, izvore informacija o antimikrobnoj terapiji i otpornosti, mišljenja o potencijalnim uzrocima otpornosti i o tome tko najviše pridonosi antimikrobnoj otpornosti. Među postupcima za ljekarnike su izbačena pitanja o tumačenju antibiograma, odabiru najbolje terapije za infekcije i započinjane antimikrobne terapije jer se od ljekarnika to u praksi ne očekuje, a dodatno je uvršteno pitanje o temama koje prolaze s pacijentima prilikom izdavanja antimikrobnog lijeka.



### **3.4. Statistički postupci**

Prije analize stavova odgovori su kondenzirani u 3 kategorije (u potpunosti se slažem i slažem se, nisam siguran, ne slažem se i u potpunosti se ne slažem). Statistička analiza je provedena koristeći statistički paket MedCalc Statistical Software verzija 19.1.2. (MedCalc Software, Ostend, Belgija; 2016). Normalnost distribucije rezultata je ispitana Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kvalitativne varijable su uspoređene hi-kvadrat testom, odnosno Fischerovim egzaktnim testom. Kvantitativne varijable su analizirane t-testom za nezavisne uzorke odnosno jednosmjernom analizom varijance (ANOVA) s post-hoc testom gdje je to primjenjivo. Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi i postotci, odnosno kao srednja vrijednost i standardna devijacija za zbir znanja. Razina statističke značajnosti je postavljena na  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

U našem istraživanju sudjelovalo je ukupno 127 ispitanika. Od toga je bilo 60 ljekarnika magistara farmacije, a samo njih 2 (3,3%) je imalo završen specijalistički studij. Među njima je bilo 7 (11,7%) muškaraca i 53 (88,3%) žene.

Nadalje, u istraživanju je sudjelovalo i 67 liječnika, od čega je 33 (49,3%) specijalista i 34 specijalizanta (50,7%), a među njima je bilo 14 (20,9%) muškaraca i 53 (79,1%) žene. Od toga je bilo 4 (6,0%) magistra znanosti, 2 (3,0%) doktora znanosti, 6 (6,0%) docenata i 2 (3,0%) profesora.

Promatrajući samo liječnike, u istraživanju je sudjelovalo 24 liječnika obiteljske medicine, od čega je 11 (45,8%) specijalista i 13 (54,2%) specijalizanta, a među njima je bilo 4 (16,7%) muškarca i 20 (83,3%) žena. Od toga je bio samo 1 (4,2%) doktor znanosti i 1 (4,2%) docent. Nadalje, istraživanje je uključilo 43 pedijatra, od čega je 22 (51,2%) specijalista i 21 (48,8%) specijalizanta, a među njima je bilo 10 (23,3%) muškaraca i 33 (76,7%) žena. Među njima je bilo 4 (9,3%) magistra znanosti, 1 (2,3%) doktor znanosti, 4 (9,3%) docenta i 2 (4,7%) profesora. Godine radnog staža ljekarnika, liječnika obiteljske medicine i pedijatara prikazani su u Tablici 1.

**Tablica 1.** Prikaz godina ranog staža ljekarnika i liječnika

<b>Godine radnog staža</b>	<b>Ljekarnici (N=60)</b>	<b>Liječnici (N=67)</b>	<b>LOM (N=24)</b>	<b>Pedijatri (N=43)</b>
<b>0-5</b>	12 (20,0%)	27 (40,3%)	10 (41,7%)	17 (39,5%)
<b>6-10</b>	14 (23,3%)	11 (16,4%)	7 (29,2%)	4 (9,3%)
<b>11-20</b>	21 (35,0%)	7 (10,4%)	3 (12,5%)	4 (9,3%)
<b>21-30</b>	9 (15,0%)	11 (16,4%)	2 (8,3%)	9 (20,9%)
<b>31+</b>	4 (6,7%)	11 (16,4%)	2 (8,3%)	9 (20,9%)

Podatci su prikazani kao N(%)

Kratice: LOM – liječnici obiteljske medicine

Većina ljekarnika i liječnika se slaže s tvrdnjom da je široko znanje o antimikrobnim lijekovima važno u njihovoj karijeri. Također, slažu se i da neprikladna uporaba antimikrobnih lijekova uzrokuje antibiotsku otpornost te da se antimikrobni lijekovi prekomjerno koriste. Većina ljekarnika i liječnika su tvrdili da žele više obrazovanja o prikladnoj uporabi antimikrobnih lijekova i o antimikrobnoj otpornosti te su se složili s tvrdnjom da formalno obrazovanje studenata zdravstvenog usmjerenja o pravilnoj uporabi antimikrobnih lijekova može smanjiti fenomen antimikrobne otpornosti. Nadalje, da je učinkovitost bolja što je antimikrobni lijek noviji i skuplji značajno češće su smatrali liječnici nego ljekarnici (22,4% vs. 6,7%;  $P=0,012$ ). Usporedba znanja i stavova liječnika i ljekarnika o antimikrobnoj terapiji i otpornosti nalazi se u Tablici 2.

**Tablica 2.** Liječnici i ljekarnici koji se slažu i u potpunosti slažu s tvrdnjama o antimikrobnoj otpornosti

	<b>Ljekarnici (N=60)</b>	<b>Liječnici (N=67)</b>	<b>P*</b>
<b>Široko znanje o antimikrobnim lijekovima je važno u mojoj karijeri.</b>	58 (96,7%)	65 (97,0%)	0,509
<b>Antimikrobni lijekovi se prekomjerno koriste.</b>	56 (93,3%)	60 (89,6%)	0,638
<b>Neprikladna uporaba antimikrobnih lijekova uzrokuje antibiotsku otpornost.</b>	58 (96,7%)	65 (97,0%)	0,509
<b>Bolja uporaba antimikrobnih lijekova će smanjiti problem otpornih organizama.</b>	51 (85,0%)	61 91,0%)	0,470
<b>Antimikrobna otpornost će klinički biti veći problem kasnije u mojoj profesionalnoj karijeri nego je danas.</b>	53 (88,3%)	59 (88,1%)	0,188
<b>Propisivanje antibiotika širokog spektra ako su dostupni jednako djelotvorni antibiotici užeg spektra povećava antimikrobnu otpornost.</b>	49 (81,7%)	59 (88,1%)	0,539
<b>Propisivanje neprikladnih ili bespotrebnih antimikrobnih lijekova nije profesionalno etično.</b>	55 (91,7%)	63 (94,0%)	0,178
<b>Formalno obrazovanje studenata zdravstvenog usmjerenja o pravilnoj uporabi antimikrobnih lijekova može smanjiti fenomen antimikrobne otpornosti.</b>	54 (90,0%)	63 (94,0%)	0,177
<b>Želio bih više obrazovanja o prikladnoj uporabi antimikrobnih lijekova.</b>	53 (88,3%)	63 (94,0%)	0,413
<b>Želio bih više obrazovanja o antimikrobnoj otpornosti.</b>	53 (88,3%)	57 (85,1%)	0,523
<b>Antimikrobna otpornost utječe na mene i na zdravlje moje obitelji.</b>	45 (75,0%)	49 (73,1%)	0,072
<b>Antimikrobni lijekovi koje propisujem/izdajem doprinose problemu otpornosti</b>	37 (61,7%)	40 (59,7%)	0,876
<b>Pravilna uporaba antimikrobnih lijekova može uzrokovati antimikrobnu otpornost.</b>	21 (35,0%)	18 (26,9%)	0,584
<b>Učinkovitost je bolja što je antimikrobni lijek noviji i skuplji.</b>	4 (6,7%)	15 (22,4%)	0,012
<b>Antimikrobna otpornost ne predstavlja značajan problem.</b>	9 (15,0%)	8 (11,9%)	0,792

\*hi-kvadrat test

Nadalje, većina liječnika obiteljske medicine i pedijatara se slaže s tvrdnjom da je široko znanje o antimikrobnim lijekovima važno u njihovoj karijeri. Također, većina liječnika obiteljske medicine i pedijatara misle da neprikladna uporaba antimikrobnih lijekova uzrokuje antibiotsku otpornost te da se antimikrobni lijekovi prekomjerno koriste. Većina liječnika obiteljske medicine i pedijatara se slaže da propisivanje antibiotika širokog spektra ako su dostupni jednako djelotvorni antibiotici užeg spektra povećava antimikrobnu otpornost te da propisivanje neprikladnih ili bespotrebnih antimikrobnih lijekova nije profesionalno etično. I liječnici obiteljske medicine i pedijatri izrazili su želju za više obrazovanja o prikladnoj uporabi antimikrobnih lijekova i o antimikrobnoj otpornosti. Nadalje, pedijatri su smatrali da je učinkovitost bolja što je antimikrobni lijek noviji i skuplji značajno češće nego liječnici obiteljske medicine (32,6% vs 4,2%;  $P=0,026$ ). Usporedba znanja i stavova liječnika obiteljske medicine i pedijatara o antimikrobnoj terapiji i otpornosti nalazi se u Tablici 3.

**Tablica 3.** Liječnici obiteljske medicine i pedijatri koji se slažu i u potpunosti slažu s tvrdnjama o antimikrobnoj otpornosti

	<b>LOM (N=24)</b>	<b>PED (N=43)</b>	<b>P*</b>
<b>Široko znanje o antimikrobnim lijekovima je važno u mojoj karijeri.</b>	23 (95,8%)	42 (97,7%)	0,308
<b>Antimikrobni lijekovi se prekomjerno koriste.</b>	23 (95,8%)	37 (86,0%)	0,360
<b>Neprikladna uporaba antimikrobnih lijekova uzrokuje antibiotsku otpornost.</b>	23 (95,8%)	42 (97,7%)	0,673
<b>Bolja uporaba antimikrobnih lijekova će smanjiti problem otpornih organizama.</b>	22 (91,7%)	39 (90,7%)	0,991
<b>Antimikrobna otpornost će klinički biti veći problem kasnije u mojoj profesionalnoj karijeri nego je danas.</b>	22 (91,7%)	37 (86,0%)	0,679
<b>Propisivanje antibiotika širokog spektra ako su dostupni jednako djelotvorni antibiotici užeg spektra povećava antimikrobnu otpornost.</b>	20 (83,3%)	39 (90,7%)	0,503
<b>Propisivanje neprikladnih ili bespotrebnih antimikrobnih lijekova nije profesionalno etično.</b>	24 (100,0%)	39 (90,7%)	0,305
<b>Formalno obrazovanje studenata zdravstvenog usmjerenja o pravilnoj uporabi antimikrobnih lijekova može smanjiti fenomen antimikrobne otpornosti.</b>	22 (91,7%)	41 (95,3%)	0,876
<b>Želio bih više obrazovanja o prikladnoj uporabi antimikrobnih lijekova.</b>	23 (95,8%)	40 (93,0%)	0,521
<b>Želio bih više obrazovanja o antimikrobnoj otpornosti.</b>	20 (83,3%)	37 (86,0%)	0,906
<b>Antimikrobna otpornost utječe na mene i na zdravlje moje obitelji.</b>	22 (91,7%)	27 (62,8%)	0,360
<b>Antimikrobni lijekovi koje propisujem doprinose problemu otpornosti.</b>	15 (62,5%)	25 (58,1%)	0,807
<b>Pravilna uporaba antimikrobnih lijekova može uzrokovati antimikrobnu otpornost.</b>	5 (20,8%)	13 (30,2%)	0,074
<b>Učinkovitost je bolja što je antimikrobni lijek noviji i skuplji.</b>	1 (4,2%)	14 (32,6%)	0,026
<b>Antimikrobna otpornost ne predstavlja značajan problem.</b>	2 (8,3%)	6 (14,0%)	0,738

\*hi-kvadrat test

Kratice: LOM – liječnici obiteljske medicine, PED – pedijatri

Dobro ili odlično spremnima za razumijevanje osnova antimikrobne otpornosti smatrali su se 45 (75,0%) ljekarnika i 51 (76,1%) liječnik. Većina liječnika je navela dobru ili odličnu spremnost na tumačenje antibiograma (95,5%), kao i za izabiranje najbolje antimikrobne terapije za specifičnu infekciju (86,6%). Nadalje, liječnici su smatrali da su značajno spremniji na pronalaženje pouzdanih izvora informacija za liječenje infekcija od ljekarnika (95,5% vs 76,7%;  $P=0,006$ ). Također, značajno spremnijima za opis točnog spektra različitih antimikrobnih lijekova smatrali su se liječnici u odnosu na ljekarnike (62,7% vs 41,7%;  $P=0,032$ ). Ljekarnika koji su naveli da su dobro ili odlično spremni na korigiranje doze antibiotika bilo je 46 (76,6%). Usporedba spremnosti ljekarnika i liječnika u situacijama povezanima s antimikrobnom terapijom nalazi se u Tablici 4.

**Tablica 4.** Liječnici i ljekarnici koji su dobro ili odlično spremni na navedene postupke povezane s antimikrobnom terapijom u praksi

<b>Postupak</b>	<b>Ljekarnici (N=60)</b>	<b>Liječnici (N=67)</b>	<b><i>P</i>*</b>
<b>Razumijevanje osnova antimikrobne otpornosti</b>	45 (75,0%)	51 (76,1%)	0,609
<b>Tumačenje antibiograma</b>	n/p	64 (95,5%)	n/p
<b>Pronalaženje pouzdanih izvora informacija za liječenje infekcija</b>	46 (76,7%)	64 (95,5%)	0,006
<b>Opis točnog spektra različitih antimikrobnih lijekova</b>	25 (41,7%)	42 (62,7%)	0,032
<b>Započinjanje antimikrobne terapije u opravdanoj situaciji</b>	n/p	62 (92,5%)	n/p
<b>Postupanje s pacijentom koji zahtijeva antimikrobni lijek</b>	51 (85,0%)	57 (85,1%)	0,201
<b>Korigiranje doze antibiotika</b>	46 (76,7%)	n/p	n/p
<b>Izabiranje najbolje antimikrobne terapije za specifičnu infekciju</b>	n/p	58 (86,6%)	n/p

\*hi-kvadrat test, n/p – nije primjenjivo



Liječnici obiteljske medicine smatrali su se značajno spremnijima za razumijevanje osnova antimikrobne otpornosti od pedijatara (91,7% vs 67,4%; P=0,014). Nadalje, većina liječnika obiteljske medicine i pedijatara je navela da su dobro ili odlično spremni na tumačenje antibiograma te na pronalaženje pouzdanih izvora informacija za liječenje infekcija. Također, većina ih se smatrala spremnima na započinjanje antimikrobne terapije u opravdanoj situaciji i na izabiranje najbolje antimikrobne terapije za specifičnu infekciju bez statistički značajne razlike između skupina. Usporedba spremnosti liječnika obiteljske medicine i pedijatara u situacijama povezanim s antimikrobnom terapijom nalazi se u Tablici 5.

**Tablica 5.** Liječnici obiteljske medicine i pedijatri koji su dobro ili odlično spremni na navedene postupke povezane s antimikrobnom terapijom u praksi

<b>Postupak</b>	<b>LOM (N=24)</b>	<b>PED (N=43)</b>	<b>P*</b>
<b>Razumijevanje osnova antimikrobne otpornosti</b>	22 (91,7%)	29 (67,4%)	0,014
<b>Tumačenje antibiograma</b>	24 (100,0%)	40 (93,0%)	0,189
<b>Pronalaženje pouzdanih izvora informacija za liječenje infekcija</b>	23 (95,8%)	41 (95,3%)	0,927
<b>Opis točnog spektra različitih antimikrobnih lijekova</b>	15 (62,5%)	27 (62,8%)	0,816
<b>Započinjanje antimikrobne terapije u opravdanoj situaciji</b>	24 (100,0%)	38 (88,4%)	0,221
<b>Postupanje s pacijentom koji zahtijeva antimikrobni lijek</b>	20 (83,3%)	37 (86,0%)	0,215
<b>Izabiranje najbolje antimikrobne terapije za specifičnu infekciju</b>	21 (87,5%)	37 (86,0%)	0,751

\*hi-kvadrat test

Kratice: LOM – liječnici obiteljske medicine, PED – pedijatri

Ljekarnici su značajno češće navodili uporabu antibiotika kraće od preporučenog, prekomjernu uporabu antibiotika u uzgoju životinja i empirijsku uporabu antibiotika kao izrazito ili umjereno važne potencijalne uzroke otpornosti od liječnika. Usporedba navedenih potencijalnih uzroka otpornosti između liječnika i ljekarnika nalazi se u Tablici 6.

**Tablica 6.** Liječnici i ljekarnici koji su naveli da su navedeni potencijalni uzroci otpornosti izrazito ili umjereno važni

Potencijalni uzrok otpornosti	Ljekarnici (N=60)	Liječnici (N=67)	<i>P</i> *
Uporaba antibiotika kraće od preporučenog	59 (98,3%)	59 (88,1%)	0,025
Neuklanjanje žarišta infekcije (npr. katetera)	55 (91,7%)	61 (91,0%)	0,901
Prekomjerna uporaba antibiotika u uzgoju životinja	58 (96,7%)	57 (85,1%)	0,026
Uporaba antibiotika za samoograničavajuće bakterijske infekcije	54 (90,0%)	60 (89,6%)	0,934
Empirijska uporaba antibiotika	57 (95,0%)	53 (79,1%)	0,009

\*hi-kvadrat test

Nadalje, liječnici obiteljske medicine i pedijatri nisu se statistički značajno razlikovali u mišljenjima o izrazito ili umjereno važnim potencijalnim uzrocima otpornosti. Usporedba navedenih potencijalnih uzroka otpornosti između liječnika obiteljske medicine i pedijatara nalazi se u Tablici 7.

**Tablica 7.** Liječnici obiteljske medicine i pedijatri koji su naveli da su navedeni potencijalni uzroci otpornosti izrazito ili umjereno važni

Potencijalni uzrok otpornosti	LOM (N=24)	PED (N=43)	<i>P</i> *
Uporaba antibiotika kraće od preporučenog	23 (95,8%)	36 (83,7%)	0,146
Neuklanjanje žarišta infekcije (npr. katetera)	23 (95,8%)	38 (88,4%)	0,309
Prekomjerna uporaba antibiotika u uzgoju životinja	20 (83,3%)	37 (86,0%)	0,767
Uporaba antibiotika za samoograničavajuće bakterijske infekcije	23 (95,8%)	36 (83,7%)	0,146
Empirijska uporaba antibiotika	19 (79,2%)	34 (79,1%)	0,993

\*hi-kvadrat test

Kratice: LOM – liječnici obiteljske medicine, PED – pedijatri

Kao izvor informacija o antimikrobnoj terapiji i otpornosti ljekarnici su najčešće navodili sažetak opisa svojstava lijeka (95,0%), službene smjernice (85,0%) i tečajevu trajne izobrazbe (85,0%), a liječnici službene smjernice (92,5%), tečajevu trajne izobrazbe (91,0%) i kolege (86,6%). Udžbenicima ili nastavnim materijalima te aplikacijama pametnih telefona su se značajno češće koristili liječnici. Nadalje, liječnici su češće navodili da kao izvore informacija o antimikrobnoj terapiji i otpornosti koriste kolege (86,6% vs 75,0%;  $P=0,098$ ) i medicinske časopise (82,1% vs 68,3%;  $P=0,073$ ) ali bez statistički značajne razlike u odnosu na ljekarnike. Usporedba navedenih izvora informacija između liječnika i ljekarnika o antimikrobnoj terapiji i otpornosti nalazi se u Tablici 8.

**Tablica 8.** Liječnici i ljekarnici koji su naveli da često ili ponekad koriste navedene izvore informacija o antimikrobnoj terapiji i otpornosti

<b>Izvor informacija</b>	<b>Ljekarnici (N=60)</b>	<b>Liječnici (N=67)</b>	<b>P*</b>
<b>Kolege</b>	45 (75,0%)	58 (86,6%)	0,098
<b>Medicinski časopisi</b>	41 (68,3%)	55 (82,1%)	0,073
<b>Udžbenici ili nastavni materijali</b>	40 (66,7%)	58 (86,6%)	0,008
<b>Službene smjernice</b>	51 (85,0%)	62 (92,5%)	0,177
<b>Aplikacije pametnih telefona</b>	27 (45,0%)	48 (71,6%)	0,002
<b>Tečajevi trajne izobrazbe/kongresi</b>	51 (85,0%)	61 (91,0%)	0,294
<b>Sažetak opisa svojstava lijeka/Uputa o lijeku</b>	57 (95,0%)	58 (86,6%)	0,106

\*hi-kvadrat test

Svi liječnici obiteljske medicine (N=24; 100%) su naveli da koriste službene smjernice kao izvor informacija o antimikrobnoj terapiji i otpornosti. Također, često su navodili tečajeve trajne izobrazbe (95,8%) i sažetak opisa svojstava lijeka (91,7%). Pedijatri su kao izvor informacija o antimikrobnoj terapiji i otpornosti najčešće navodili kolege (90,7%), službene smjernice (88,4%) te tečajeve trajne izobrazbe (88,4%). Usporedba navedenih izvora informacija između liječnika obiteljske medicine i pedijatara o antimikrobnoj terapiji i otpornosti nalazi se u Tablici 9.

**Tablica 9.** Liječnici obiteljske medicine i pedijatri koji su naveli da često ili ponekad koriste navedene izvore informacija o antimikrobnoj terapiji i otpornosti

<b>Izvor informacija</b>	<b>LOM (N=24)</b>	<b>PED (N=43)</b>	<b>P*</b>
<b>Kolege</b>	19 (79,2%)	39 (90,7%)	0,188
<b>Medicinski časopisi</b>	20 (83,3%)	35 (81,4%)	0,844
<b>Udžbenici ili nastavni materijali</b>	21 (87,5%)	37 (86,0%)	0,868
<b>Službene smjernice</b>	24 (100,0%)	38 (88,4%)	0,085
<b>Aplikacije pametnih telefona</b>	20 (83,3%)	28 (65,1%)	0,115
<b>Tečajevi trajne izobrazbe/kongresi</b>	23 (95,8%)	38 (88,4%)	0,309
<b>Sažetak opisa svojstava lijeka/Uputa o lijeku</b>	22 (91,7%)	36 (83,7%)	0,364

\*hi-kvadrat test

Kratice: LOM – liječnici obiteljske medicine, PED – pedijatri

Ljekarnici i liječnici su najčešće navodili da pacijenti i liječnici obiteljske medicine imaju najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti. Nadalje, liječnici su značajno češće navodili da specijalisti imaju najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti u odnosu na ljekarnike. Usporedba mišljenja o tome tko ima najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti između ljekarnika i liječnika nalazi se u Tablici 10.

**Tablica 10.** Mišljenja liječnika i ljekarnika o tome tko ima najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti

<b>Najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti</b>	<b>Ljekarnici (N=60)</b>	<b>Liječnici (N=67)</b>	<b>P*</b>
<b>Pacijenti</b>	38 (63,3%)	35 (52,2%)	0,209
<b>Ljekarnici</b>	3 (5,0%)	5 (7,5%)	0,570
<b>LOM</b>	34 (56,7%)	32 (47,8%)	0,318
<b>Specijalisti</b>	3 (5,0%)	18 (26,9%)	0,001

\*hi-kvadrat test

Kratice: LOM – liječnici obiteljske medicine

Nadalje, liječnici obiteljske medicine su najčešće navodili da pacijenti imaju najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti, a pedijatri su najčešće smatrali da liječnici obiteljske medicine imaju najveći doprinos. Usporedba mišljenja o tome tko ima najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti između liječnika obiteljske medicine i pedijatarata nalazi se u Tablici 11.

**Tablica 11.** Mišljenja liječnika obiteljske medicine i pedijatarata o tome tko ima najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti

<b>Najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti</b>	<b>LOM (N=24)</b>	<b>PED (N=43)</b>	<b>P*</b>
<b>Pacijenti</b>	16 (66,7%)	19 (44,2%)	0,080
<b>Ljekarnici</b>	3 (12,5%)	2 (4,7%)	0,245
<b>LOM</b>	8 (33,3%)	24 (55,8%)	0,080
<b>Specijalisti</b>	8 (33,3%)	10 (23,3%)	0,346

\*hi-kvadrat test

Kratice: LOM – liječnici obiteljske medicine, PED – pedijatri

Najviše ljekarnika je navelo da često s pacijentima razgovaraju o točnom doziranju antibiotika, čak njih 56 (93,3%). Nadalje, 51 (85,0%) ljekarnik je naveo da preporučuje korištenje probiotika, 25 (41,7%) naglašava važnost nedijeljenja, 23 (38,3%) objasne pacijentu kako postupiti s ostatkom antibiotika te 18 (30,0%) razgovara s pacijentom o tome zašto antibiotik nije propisan. S tvrdnjom da će izdati antibiotik ako pacijent inzistira jer će ga lako dobiti u drugoj ljekarni se nije složio niti jedan ljekarnik (N=0), a čak 54 (90%) ljekarnika se slaže ili u potpunosti slaže da bi izdavanje antibiotika bez recepta trebalo više nadzirati. Na pitanje o situacijama u kojima su skloniji izdati antibiotik bez recepta najviše ljekarnika je navelo da nikad nisu izdali antibiotik bez recepta, njih 45 (75,0%), 4 (6,7%) ljekarnika kada žele zadržati povjerenje pacijenta, 3 (5,0%) ljekarnika na nalaz specijalista, 3 (5,0%) ljekarnika na posudbu i 1 (1,7%) ako se radi o pedijatrijskom pacijentu. Kao druge razloge 1 (1,7%) ljekarnik je naveo da je izdati antibiotik bez recepta u dogovoru s liječnikom, 1 (1,7%) ako je pacijent na terapiji antibiotikom, a zaboravio ga je ponijeti na put, 1 (1,7%) kada osoba ide na put, 1 (1,7%) na nalaz i usmenu potvrdu liječnika i 1 (1,7%) ako procijeni da je antibiotik neophodan. Nadalje, 1 (1,7%) ljekarnik je naveo da će izdati antibiotik liječnicima, (1,7%) 1 obitelji i prijateljima u hitnim situacijama te 1 (1,7%) prijateljima.

Čak 11 (45,8%) liječnika obiteljske medicine i 27 (62,8%) pedijatara su kao glavni razlog za izdavanje antimikrobnog lijeka kada možda nije potreban naveli u slučaju dvojbe oko virusnog ili bakterijskog podrijetla infekcije. Samo 7 (29,2%) liječnika obiteljske medicine i 14 (32,6%) pedijatara je navelo da propisuju antibiotik na izričitu indikaciju. Kao ostale razloge zašto izdaju antimikrobni lijek kad možda nije potreban liječnici su naveli ako se radi o pedijatrijskom pacijentu, ako je kraj radnog vremena i ako ne mogu dogovoriti ponovni susret s pacijentom. Niti jedan liječnik nije izdao antimikrobni lijek kako bi zadržao povjerenje pacijenta ili ako nisu imali vremena objasniti.

Liječnici i ljekarnici se nisu značajno razlikovali u znanju o antimikrobnoj otpornosti ( $3,82 \pm 0,89$  vs  $3,65 \pm 1,07$ ;  $P=0,136$ ). Također, liječnici obiteljske medicine i pedijatri se nisu značajno razlikovali u prosječnom zbiru znanja o antimikrobnoj otpornosti ( $3,79 \pm 0,88$  vs  $3,84 \pm 0,90$ ;  $P=0,960$ ).

## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju smo procijenili i usporedili znanja i stavove liječnika i ljekarnika te liječnika obiteljske medicine i pedijatara o antimikrobnoj terapiji i otpornosti. Gotovo svi liječnici i ljekarnici su se složili da je široko znanje o antimikrobnim lijekovima važno u njihovoj karijeri. Nadalje, slažu se i da neprikladna uporaba antimikrobnih lijekova uzrokuje antibiotsku otpornost te da se antimikrobni lijekovi prekomjerno koriste što je u skladu s dosada provedenim istraživanjima (53). Većina ljekarnika i liječnika su tvrdili da žele više obrazovanja o prikladnoj uporabi antimikrobnih lijekova i o antimikrobnoj otpornosti te su se složili s tvrdnjom da formalno obrazovanje studenata zdravstvenog usmjerenja o pravilnoj uporabi antimikrobnih lijekova može smanjiti fenomen antimikrobne otpornosti što su potvrdile i dosadašnje studije (78, 79, 87). Guan i sur. su ukazali da znanje liječnika značajno utječe na racionalnu uporabu antimikrobnih lijekova (76). Istraživanje Baija i sur. ukazuje da liječnici koji se kontinuirano obrazuju o pravilnoj uporabi antibiotika imaju veći prosječan zbir znanja od onih liječnika koji se ne obrazuju (88). Istraživanje provedeno u 30 zemalja Europske unije navodi da su liječnici najčešće točno odgovarali na sva pitanja vezana za antimikrobnu terapiju i otpornost od svih zdravstvenih radnika, a nakon njih ljekarnici (88). Unatoč jako dobrom znanju o antimikrobnoj otpornosti i prethodno istraživanje i naši rezultati pokazuju da samo 61,7% ljekarnika i 59,5% liječnika misle da antibiotici koje oni izdaju ili propisuju doprinose problemu otpornosti. Također, istraživanje provedeno nad pedijatrima u Kini je pokazalo da iako imaju dobro teoretsko znanje o antimikrobnoj terapiji i otpornosti, čak trećina njih smatra da su antibiotici protuupalni lijekovi i da su propisivali antibiotike za urinarne infekcije kada nisu indicirani (89). Smieszek i sur. su ukazali da liječnici obiteljske medicine u Engleskoj 23,1% antibiotika nepravilno propisuju (90).

Nadalje, treba naglasiti važnost pridržavanja lokalnih smjernica za upotrebu antibiotika koje su razvijene kako bi se infekcije u lokalnim zajednicama što učinkovitije i bolje liječile izuzevši bespotrebnu uporabu antibiotika širokog spektra. Labricciosa i sur. ukazuju da je samo 66,3% kirurga izjavilo je da prima periodična izvješća o lokalnim podacima antimikrobne otpornosti, a među njima ih je samo 56,2% pogledalo te podatke kako bi odabrali antibiotik u prethodnom mjesecu (91). Istraživanje u Kineskoj pedijatrijskoj bolnici navodi neprimjerenu i prekomjernu uporabu antibiotika (92). Alothman i sur. ukazuju da pridržavanjem lokalnih smjernica, kontinuiranom edukacijom i drugim praktičnim intervencijama se može ublažiti teret antimikrobne otpornosti (78).

U našem istraživanju liječnici su se smatrali značajno spremnijima na pronalaženje pouzdanih izvora informacija za liječenje infekcija od ljekarnika (95,5% vs 76,7%;  $P=0,006$ )



te su kao izvore informacija češće navodili aplikacije pametnih telefona, medicinske časopise i udžbenike ili nastavne materijale od ljekarnika. Meta-analiza Kyaw i sur. ukazuje da primjena mobilnih i internetskih oblika digitalnog obrazovanja o upravljanju antibioticima su učinkovitije i isplativije od tradicionalnih oblika obrazovanja te bi se trebali češće primjenjivati kao sredstvo u sprječavanju antimikrobne otpornosti (93). Također, Helou i sur. navode da se aplikacije pametnih telefona mogu koristiti za poboljšanje znanja o upravljanju antimikrobnim lijekovima, za pristup antimikrobnim smjernicama i time poboljšanje važnih aspekata zdravstvene zaštite (94). Liječnici propisuju antibiotike mnogim pacijentima s akutnim nekomplikiranim infekcijama donjeg respiratornog trakta, koje su među najčešćim akutnim oblicima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, iako je većina ovih infekcija virusna, a studija Little i sur. pokazuje da online vježbe pomažu u smanjenju propisivanja antibiotika za takve infekcije (95). Prema studiji Napolitano i sur. većina ljekarnika (79,3%) osjećala je potrebu za dodatnim informacijama o otpornosti na antibiotike (96).

U našem istraživanju ljekarnici su značajno češće navodili uporabu antibiotika kraće od preporučenog, prekomjernu uporabu antibiotika u uzgoju životinja i empirijsku uporabu antibiotika kao izrazito ili umjereno važne potencijalne uzroke otpornosti od liječnika. Saznali smo da samo 41,7% ljekarnika naglašava važnost nedijeljenja, 38,3% objasne pacijentu kako postupiti s ostatkom antibiotika te 30,0% razgovara s pacijentom o tome zašto antibiotik nije propisan. Edukacija pacijenta od strane ljekarnika može smanjiti očekivanja pacijenta o primanju antibiotika. Ljekarnici bi češće trebali rješavati zabrinutosti pacijenta zbog nuspojava lijeka, komunicirati o trajanju liječenja, pravilnom odlaganju i naglašavati važnost nedijeljenja. Lee i sur. navode da obrazovne kampanje koje ciljaju samo medicinske radnike i odrasle pacijente imaju ograničene uspjehe te naglašavaju da bi za što bolji uspjeh takvih kampanja trebalo ciljati i na obrazovanje djece o antimikrobnoj otpornosti (75).

Nadalje, ljekarnici su u našem istraživanju naveli da su skloniji izdati antibiotik bez recepta kada žele zadržati povjerenje pacijenta, na nalaz specijalista, na posudbu i ako se radi o pedijatrijskom pacijentu. Ovakva praksa izdavanja antibiotika bi trebala biti bolje nadzirana, s čime se slaže 90% ispitanih ljekarnika, jer pridonosi problemu antimikrobne otpornosti.

Postoji više mogućih razloga zašto su ljekarnici i liječnici najčešće navodili da pacijenti (63,3% vs 53,3%;  $P=0,209$ ) pa liječnici obiteljske medicine (56,7% vs 47,8%;  $P=0,318$ ) imaju najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti. Kao prvo, studija Gonzalez-Gonzalez navodi da su strah i liječnička percepcija pacijentovih očekivanja zbog napora da održe dobar odnos liječnika i pacijenta glavni čimbenici koji utječu na povećano propisivanje

nepotrebnih antibiotika (97). Nadalje, istraživanja navode da su pacijenti upoznati s antimikrobnom otpornošću, ali imaju nepotpuno razumijevanje, pogrešne percepcije o njoj i njezinim uzrocima i ne vjeruju da oni doprinose njenom razvoju (98). Burstein i sur. navode da je multidisciplinarni pristup može biti najučinkovitiji u promjeni perspektive pacijenta i smanjenju propisivanja antibiotika te da bi buduće intervencije trebale uzeti u obzir laičke i medicinske zajednice za podizanje svijesti o antimikrobnoj otpornosti (99).

Ovo istraživanje je provedeno na prigodnom uzorku te se rezultati ne mogu poopćiti na populaciju. Također, među ispitanim liječnicima je bilo najviše mladih liječnika koji su imali do 5 godina ranog staža što je jedan od ograničavajućih čimbenika ovog istraživanja. Nadalje, liječnici koji su uključeni u ovo istraživanje su bili liječnici obiteljske medicine i pedijatri te bi iduća istraživanja trebala uključiti i liječnike ostalih specijalizacija jer i oni utječu na antimikrobnu otpornost, a njihova znanja i stavovi bi se mogli razlikovati od naših ispitanika. Još jedno od ograničenja ovog istraživanja je da smo tražili samoprocjenu spremnosti na postupke u praksi od strane ljekarnika i liječnika te ona predstavlja samopouzdanje više nego stvarnu spremnost i pripremljenost. Nadalje, oblik nekih tvrdnji može navoditi ispitanika na pristranost. Ne očekujemo da su ispitanici davali društveno poželjne odgovore jer je anketa bila anonimna, a sudjelovanje dobrovoljno. Unatoč ograničenjima istraživanja, naši rezultati su u skladu s prijašnjim istraživanjima te podupiru zaključak da glavni čimbenici koji utječu na antimikrobnom otpornošću trebaju biti više istraženi.

Liječnici i ljekarnici u našem istraživanju su pokazali vrlo dobro znanje o antimikrobnoj otpornosti i nisu se značajno razlikovali međusobno. Također, liječnici obiteljske medicine i pedijatri se nisu značajno razlikovali u prosječnom zbiru znanja o antimikrobnoj otpornosti. Za rješavanje rastućeg problema antimikrobne otpornosti potreban je multidisciplinarni pristup koji uključuje obrazovanje svih zdravstvenih djelatnika i javnozdravstvene kampanje koje će obrazovati javnost o rizicima antimikrobne terapije i opasnostima otpornosti.

## **6. ZAKLJUČCI**

Zaključci ovog istraživanja su:

1. Liječnici i ljekarnici se nisu značajno razlikovali u prosječnom zbiru znanja o antimikrobnoj otpornosti.
2. Liječnici obiteljske medicine i pedijatri se nisu značajno razlikovali u prosječnom zbiru znanja o antimikrobnoj otpornosti.
3. Liječnici su smatrali da su značajno spremniji na pronalaženje pouzdanih izvora informacija za liječenje infekcija i za opis točnog spektra različitih antimikrobnih lijekova od ljekarnika.
4. Ljekarnici su značajno češće smatrali da su uporaba antibiotika kraće od preporučenog, prekomjerna uporaba antibiotika u uzgoju životinja i empirijska uporaba antibiotika izrazito ili umjereno važni potencijalni uzroci otpornosti od liječnika.
5. Kao izvor informacija o antimikrobnoj terapiji i otpornosti ljekarnici su najčešće koristili sažetak opisa svojstava lijeka, dok su se liječnici najčešće koristili službenim smjernicama. Liječnici su se značajno češće koristili udžbenicima ili nastavnim materijalima i aplikacijama pametnih telefona kao izvorima informacija od ljekarnika.
6. Iako se ljekarnici i liječnici slažu da pacijenti i liječnici obiteljske medicine imaju najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti, liječnici su značajno češće smatrali da specijalisti imaju najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti u odnosu na ljekarnike.
7. Liječnici obiteljske medicine su najčešće smatrali da pacijenti imaju najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti, dok su pedijatri najčešće smatrali da liječnici obiteljske medicine imaju najveći doprinos.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in public health, 1900-1999: Control of infectious diseases [Internet]. 1999. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm#fig2>.
2. Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D, Horng H. Global contributors to antibiotic resistance. *J Glob Infect Dis*. 2019;11:36-42.
3. Krieger N. *Epidemiology and the people's health: theory and context*. Oxf Uni Press; 2011;1:96.
4. Mohr KI. History of antibiotics research. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;398:237-72.
5. De Flora S, Quaglia A, Bennicelli C, Vercelli M. The epidemiological revolution of the 20th century. *Faseb J*. 2005;19:892-7.
6. Boyd NK, Teng C, Frei CR. Brief overview of approaches and challenges in new antibiotic development: a focus on drug repurposing. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:684515.
7. Conly J, Johnston B. Where are all the new antibiotics? The new antibiotic paradox. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16:159-60.
8. Mackenbach JP, Looman CW. Life expectancy and national income in europe, 1900-2008: an update of preston's analysis. *Int J of Epidemiol*. 2013;42:1100-10.
9. Summers AO. Generally overlooked fundamentals of bacterial genetics and ecology. *Clin Inf Dis*. 2002;34:85-92.
10. Arason VA, Sigurdsson JA, Erlendsdottir H, Gudmundsson S, Kristinsson KG. The role of antimicrobial use in the epidemiology of resistant pneumococci: a 10-year follow up. *Microb Drug Resist*. 2006;12:169-76.
11. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014;14:1471-2334.
12. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2010;18.
13. Tillotson GS, Zinner SH. Burden of antimicrobial resistance in an era of decreasing susceptibility. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15:663-76.
14. Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P, Giaccone V. Antimicrobial resistance: a global emerging threat to public health systems. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57:2857-76.

15. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, i sur. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477:457-61.
16. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, i sur. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One*. 2012;7:e34953.
17. Hall BG, Salipante SJ, Barlow M. Independent origins of subgroup bl + b2 and subgroup b3 metallo-beta-lactamases. *J Mol Evol*. 2004;59:133-41.
18. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial resistance. *Jama*. 2016;316:1193-204.
19. Vijeće europske unije. Zaključci vijeća o sljedećim koracima koje treba poduzeti kako bi eu postao regija s najboljom praksom za borbu protiv antimikrobne otpornosti. *Službeni list Europske unije*. 2019;C214/1-7.
20. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial resistance in bacteria: Mechanisms, evolution, and persistence. *J Mol Evol*. 2020;88:26-40.
21. Lee JH. Perspectives towards antibiotic resistance: from molecules to population. *J Microbiol*. 2019;57:181-4.
22. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, i sur. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*. 2016;387:176-87.
23. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4.
24. Fernández L, Breidenstein EBM, Hancock REW. Creeping baselines and adaptive resistance to antibiotics. *Drug Resist Upd*. 2011;14:1-21.
25. Motta SS, Cluzel P, Aldana M. Adaptive resistance in bacteria requires epigenetic inheritance, genetic noise, and cost of efflux pumps. *PLoS One*. 2015;10:e0118464.
26. Rizi K, Ghazvini K, Kouhi Noghondar M. Adaptive antibiotic resistance: overview and perspectives. *J Inf Dis & Ther*. 2018;06.
27. Fernández L, Hancock REW. Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. *Clin Micro Rev*. 2012;25:661-81.
28. Southwick F. *Infektivne bolesti - kratki klinički tečaj*. 1. izdanje. Split: PLACEBO d.o.o; 2017. str. 2-4.
29. Morrison L, Zembower TR. Antimicrobial resistance. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30:619-35.
30. Nikaido H. Outer membrane barrier as a mechanism of antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:1831-6.

31. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010;1:134.
32. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, Cosgrove S, Goossens H, Holmes A, i sur. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 world healthcare-associated infections forum. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013;2:31.
33. World health organisation. Global antimicrobial resistance surveillance system (glass) [Internet]. 2021. Dostupno na: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/global-antimicrobial-resistance-surveillance-system-glass>.
34. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (glass) report 2021. Geneva: World health organization; 2021. Licence: Cc by-nc-sa 3.0 igo.
35. World health organization. (2014). Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. [Internet]. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.
36. Obodozie O, Mustapha K, Ebeshi B, Inyang U. A comparative study on the prevalence of substandard ampicillin/cloxacillin preparations in the nigerian market: mid 1990's and present. *J of Phytomedicine Ther.* 2009;11.
37. Ogunshe A, Adinmonyema P. Evaluation of bacteriostatic potency of expired oral paediatric antibiotics and implications on infant health. *Pan Afr Med J.* 2014;19:378.
38. Okeke IN, Lamikanra A, Edelman R. Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerg Infect Dis.* 1999;5:18-27.
39. Hu S, Liu X, Peng Y. Assessment of antibiotic prescription in hospitalised patients at a chinese university hospital. *J Infect.* 2003;46:161-3.
40. Islam MR, Nuzhat S, Fahim SM, Palit P, Flannery RL, Kyle DJ, i sur. Antibiotic exposure among young infants suffering from diarrhoea in bangladesh. *J Paediatr Child Health.* 2021;57:395-402.
41. Dancer SJ. The problem with cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48:463-78.
42. Ab Rahman N, Teng CL, Sivasampu S. Antibiotic prescribing in public and private practice: a cross-sectional study in primary care clinics in malaysia. *BMC Infect Dis.* 2016;16:208.
43. Dooling KL, Kandeel A, Hicks LA, El-Shoubary W, Fawzi K, Kandeel Y, i sur. Understanding antibiotic use in minya district, egypt: physician and pharmacist prescribing and the factors influencing their practices. *Antibiotics.* 2014;3:233-43.
44. Kashyap RS, Husain AA. Over-the-counter drug distribution and tuberculosis control in india. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:1208-9.



45. Koji EM, Gebretekle GB, Tekle TA. Practice of over-the-counter dispensary of antibiotics for childhood illnesses in addis ababa, ethiopia: a simulated patient encounter study. *Antimicrob Resis Infect Control*. 2019;8:119.
46. Mohanan M, Vera-Hernández M, Das V, Giardili S, Goldhaber-Fiebert JD, Rabin TL, i sur. The know-do gap in quality of health care for childhood diarrhea and pneumonia in rural india. *JAMA Pediatr*. 2015;169:349-57.
47. Planta MB. The role of poverty in antimicrobial resistance. *J Am Board Fam Med*. 2007;20:533-9.
48. Macias EP, Morales LS. Crossing the border for health care. *J Health Care Poor Underserved*. 2001;12:77-87.
49. Weinstein RA. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:188-92.
50. Anderson DJ, Watson S, Moehring RW, Komarow L, Finnemeyer M, Arias RM, i sur. Feasibility of core antimicrobial stewardship interventions in community hospitals. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e199369.
51. Resman F. Antimicrobial stewardship programs; a two-part narrative review of step-wise design and issues of controversy part i: step-wise design of an antimicrobial stewardship program. *Ther Adv Infect Dis*. 2020;7:204.
52. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1223-30.
53. Schuts EC, Hulscher M, Mouton JW, Verduin CM, Stuart J, Overdiek H, i sur. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:847-56.
54. Vieira AR, Collignon P, Aarestrup FM, McEwen SA, Hendriksen RS, Hald T, i sur. Association between antimicrobial resistance in escherichia coli isolates from food animals and blood stream isolates from humans in europe: an ecological study. *Foodborne Pathog Dis*. 2011;8:1295-301.
55. Collignon P, Aarestrup FM, Irwin R, McEwen S. Human deaths and third-generation cephalosporin use in poultry, europe. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1339-40.
56. Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Rep*. 2012;127:4-22.

57. van Loo I, Huijsdens X, Tiemersma E, de Neeling A, van de Sande-Bruinsma N, Beaujean D, i sur. Emergence of methicillin-resistant staphylococcus aureus of animal origin in humans. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1834-9.
58. Casey JA, Curriero FC, Cosgrove SE, Nachman KE, Schwartz BS. High-density livestock operations, crop field application of manure, and risk of community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus infection in pennsylvania. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1980-90.
59. Kessler DA. Antibiotics and the meat we eat [Internet]. *New York Times: New York Times*; 2013. Dostupno na: <https://www.nytimes.com/2013/03/28/opinion/antibiotics-and-the-meat-we-eat.html>.
60. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, i sur. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:5649-54.
61. Us food and drug administration. Final rule:Antimicrobial animal drug sales and distribution reporting [Internet]. 2016. Dostupno na: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/05/11/2016-11082/antimicrobial-animal-drug-sales-and-distribution-reporting>.
62. Xu J, Xu Y, Wang H, Guo C, Qiu H, He Y, i sur. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant and its effluent-receiving river. *Chemosphere.* 2015;119:1379-85.
63. Yi X, Lin C, Ong EJJ, Wang M, Zhou Z. Occurrence and distribution of trace levels of antibiotics in surface waters and soils driven by non-point source pollution and anthropogenic pressure. *Chemosphere.* 2019;216:213-23.
64. Burke V, Richter D, Greskowiak J, Mehrtens A, Schulz L, Massmann G. Occurrence of antibiotics in surface and groundwater of a drinking water catchment area in germany. *Water Environ Res.* 2016;88:652-9.
65. Hubeny J, Harnisz M, Korzeniewska E, Buta M, Zieliński W, Rolbiecki D, i sur. Industrialization as a source of heavy metals and antibiotics which can enhance the antibiotic resistance in wastewater, sewage sludge and river water. *PLoS One.* 2021;16:e0252691.
66. Deblonde T, Cossu-Leguille C, Hartemann P. Emerging pollutants in wastewater: a review of the literature. *Int J Hyg Environ Health.* 2011;214:442-8.
67. Monnet D. Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry. *Int J Risk Saf Med.* 2005;17:133-45.

68. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P t.* 2015;40:277-83.
69. WHO. Antibacterial agents in clinical development: An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017. Contract No.: WHO/EMP/IAU/2017.11.
70. Eurosurveillance. Who member states adopt global action plan on antimicrobial resistance. *Euro Surveill.* 2015;20:21137.
71. World health organisation. Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. 2015. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>.
72. Tambić-Andrašević A. Kontrola rezistencije bakterija na antibiotike u hrvatskoj. *Infektološki glasnik.* 2009.
73. Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (iskra). Hrvatske nacionalne smjernice. [Internet]. 2021. Dostupno na: <https://iskra.bfm.hr/iskra-smjernice/>.
74. Ministarstvo zdravstva RH. Nacionalni program za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike 2017. – 2021. Zagreb, 2017.
75. Lee C-R, Lee JH, Kang L-W, Jeong BC, Lee SH. Educational effectiveness, target, and content for prudent antibiotic use. *Biomed Res Int.* 2015;2015:214021.
76. Guan X, Tian Y, Song J, Zhu D, Shi L. Effect of physicians' knowledge on antibiotics rational use in china's county hospitals. *Soc Sci Med.* 2019;224:149-55.
77. Nicholson A, Tennant I, White L, Thoms-Rodriguez CA, Cook L, Johnson S, i sur. A national survey of the knowledge, attitudes and prescribing practices of doctors regarding antibiotic resistance in a caribbean country. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:23.
78. Alothman A, Algwizani A, Alsulaiman M, Alalwan A, Binsalih S, Bosaeed M. Knowledge and attitude of physicians toward prescribing antibiotics and the risk of resistance in two reference hospitals. *Infect Dis.* 2016;9:33-8.
79. Firouzabadi D, Mahmoudi L. Knowledge, attitude, and practice of health care workers towards antibiotic resistance and antimicrobial stewardship programmes: a cross-sectional study. *J Eval Clin Pract.* 2020;26:190-6.
80. Rusic D, Bukić J, Seselja Perisin A, Leskur D, Modun D, Petric A, i sur. Are we making the most of community pharmacies? Implementation of antimicrobial stewardship measures in community pharmacies: a narrative review. *Antibiotics.* 2021;10.

81. World health organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action [Internet]. 2014. Dostupno na: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf).
82. Scaioli G, Gualano MR, Gili R, Masucci S, Bert F, Siliquini R. Antibiotic use: A cross-sectional survey assessing the knowledge, attitudes and practices amongst students of a school of medicine in italy. *PLoS One*. 2015;10:e0122476.
83. Hu Y, Wang X, Tucker JD, Little P, Moore M, Fukuda K, i sur. Knowledge, attitude, and practice with respect to antibiotic use among chinese medical students: a multicentre cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15.
84. Nogueira-Uzal N, Zapata-Cachafeiro M, Vázquez-Cancela O, López-Durán A, Herdeiro MT, Figueiras A. Does the problem begin at the beginning? Medical students' knowledge and beliefs regarding antibiotics and resistance: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9:172.
85. Abbo LM, Cosgrove SE, Pottinger PS, Pereyra M, Sinkowitz-Cochran R, Srinivasan A, i sur. Medical students' perceptions and knowledge about antimicrobial stewardship: how are we educating our future prescribers? *Clin Infect Dis*. 2013;57:631-8.
86. Heaton A, Webb DJ, Maxwell SR. Undergraduate preparation for prescribing: The views of 2413 uk medical students and recent graduates. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:128-34.
87. Salsgiver E, Bernstein D, Simon MS, Eiras DP, Greendyke W, Kubin CJ, i sur. Knowledge, attitudes, and practices regarding antimicrobial use and stewardship among prescribers at acute-care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39:316-22.
88. Ashiru-Oredope D, Hopkins S, Vasandani S, Umoh E, Oloyede O, Nilsson A, i sur. Healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviours with respect to antibiotics, antibiotic use and antibiotic resistance across 30 eu/eea countries in 2019. *Euro Surveill*. 2021;26.
89. Ye D, Yan K, Zhang H, Liu S, Yang C, Jiang M, i sur. A survey of knowledge, attitudes and practices concerning antibiotic prescription for upper respiratory tract infections among pediatricians in 2018 in shaanxi province, china. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18:927-36.
90. Smieszek T, Pouwels KB, Dolk FCK, Smith DRM, Hopkins S, Sharland M, i sur. Potential for reducing inappropriate antibiotic prescribing in english primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:36-43.

91. Labricciosa FM, Sartelli M, Correia S, Abbo LM, Severo M, Ansaloni L, i sur. Emergency surgeons' perceptions and attitudes towards antibiotic prescribing and resistance: a worldwide cross-sectional survey. *World J Emerg Surg.* 2018;13:27.
92. Miao R, Wan C, Wang Z, Zhu Y, Zhao Y, Zhang L, i sur. Inappropriate antibiotic prescriptions among pediatric inpatients in different type hospitals. *Medicine.* 2020;99:e18714.
93. Kyaw BM, Tudor Car L, van Galen LS, van Agtmael MA, Costelloe CE, Ajuebor O, i sur. Health professions digital education on antibiotic management: systematic review and meta-analysis by the digital health education collaboration. *J Med Internet Res.* 2019;21:e14984.
94. Helou RI, Foudraine DE, Catho G, Peyravi Latif A, Verkaik NJ, Verbon A. Use of stewardship smartphone applications by physicians and prescribing of antimicrobials in hospitals: a systematic review. *PLoS One.* 2020;15:e0239751.
95. Little P, Stuart B, Francis N, Douglas E, Tonkin-Crine S, Anthierens S, i sur. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1175-82.
96. Napolitano F, Della Polla G, De Simone C, Lambiase C, Pelullo CP, Angelillo IF. The knowledge, attitudes, and practices of community pharmacists in their approach to antibiotic use: a nationwide survey in italy. *Antibiotics.* 2019;8.
97. Gonzalez-Gonzalez C, López-Vázquez P, Vázquez-Lago JM, Piñeiro-Lamas M, Herdeiro MT, Arzamendi PC, i sur. Effect of physicians' attitudes and knowledge on the quality of antibiotic prescription: a cohort study. *PLoS One.* 2015;10:e0141820.
98. McCullough AR, Parekh S, Rathbone J, Del Mar CB, Hoffmann TC. A systematic review of the public's knowledge and beliefs about antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:27-33.
99. Burstein VR, Trajano RP, Kravitz RL, Bell RA, Vora D, May LS. Communication interventions to promote the public's awareness of antibiotics: a systematic review. *BMC Public Health.* 2019;19:899.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je procijeniti i usporediti znanja i stavove liječnika i ljekarnika o antimikrobnoj otpornosti.

**Ispitanici i postupci:** U ovo presječno anketno istraživanje uključeno je 127 liječnika obiteljske medicine, pedijatar i ljekarnika koji su zaposleni u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Za procjenu znanja i stavova liječnika i ljekarnika o antimikrobnoj otpornosti korišten je anketni upitnik koji se sastojao od dvije glavne cjeline. Istraživanje je provedeno anonimno, a ispitanici su dobrovoljno pristali na ispunjavanje ankete.

**Rezultati:** Liječnici i ljekarnici se nisu značajno razlikovali u znanju o antimikrobnoj otpornosti ( $3,82 \pm 0,89$  vs  $3,65 \pm 1,07$ ;  $P=0,136$ ). Također, liječnici obiteljske medicine i pedijatri se nisu značajno razlikovali u prosječnom zbiru znanja o antimikrobnoj otpornosti ( $3,79 \pm 0,88$  vs  $3,84 \pm 0,90$ ;  $P=0,960$ ). Liječnici su smatrali da su značajno spremniji na pronalaženje pouzdanih izvora informacija za liječenje infekcija i za opis točnog spektra različitih antimikrobnih lijekova od ljekarnika. Ljekarnici su značajno češće smatrali da su uporaba antibiotika kraće od preporučenog, prekomjerna uporaba antibiotika u uzgoju životinja i empirijska uporaba antibiotika izrazito ili umjereno važni potencijalni uzroci otpornosti od liječnika. Kao izvor informacija o antimikrobnoj terapiji i otpornosti ljekarnici su najčešće koristili sažetak opisa svojstava lijeka, dok su se liječnici najčešće koristili službenim smjernicama. Liječnici su se značajno češće koristili udžbenicima ili nastavnim materijalima i aplikacijama pametnih telefona kao izvorima informacija od ljekarnika. Iako se ljekarnici i liječnici slažu da pacijenti i liječnici obiteljske medicine imaju najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti, liječnici su značajno češće smatrali da specijalisti imaju najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti u odnosu na ljekarnike. Liječnici obiteljske medicine su najčešće smatrali da pacijenti imaju najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti, dok su pedijatri najčešće smatrali da liječnici obiteljske medicine imaju najveći doprinos.

**Zaključci:** Zaključak ovog istraživanja je da se liječnici i ljekarnici značajno ne razlikuju u prosječnom zbiru znanja o antimikrobnoj otpornosti, ali su se razlikovali u nekim stavovima o potencijalnim uzrocima otpornosti, izvorima informacija o antimikrobnoj terapiji i otpornosti te o tome tko ima najveći doprinos antimikrobnoj otpornosti. Liječnici obiteljske medicine i pedijatri se također nisu značajno razlikovali u prosječnom zbiru znanja o antimikrobnoj otpornosti.

## **9. SUMMARY**



**Diploma thesis title:** Knowledge and attitudes of physicians and pharmacists about antimicrobial resistance.

**Aim of the study:** The aim of this study is to evaluate and compare the knowledge and attitudes of physicians and pharmacists about antimicrobial resistance.

**Subjects and methods:** 127 primary care physicians, pediatricians and pharmacists employed in the Split-Dalmatia County were included in this cross-sectional survey. A survey questionnaire consisting of two main sections was used to assess the knowledge and attitudes of physicians and pharmacists about antimicrobial resistance. The survey was conducted anonymously, and respondents voluntarily agreed to complete the survey.

**Results:** Physicians and pharmacists did not differ significantly in their knowledge of antimicrobial resistance ( $3.82 \pm 0.89$  vs  $3.65 \pm 1.07$ ;  $P = 0.136$ ). Also, primary care physicians and pediatricians did not differ significantly in the average sum of knowledge about antimicrobial resistance ( $3.79 \pm 0.88$  vs  $3.84 \pm 0.90$ ;  $P = 0.960$ ). Physicians felt they were significantly more ready to find reliable sources of information to treat infections and to describe the exact spectrum of different antimicrobial drugs than pharmacists. Pharmacists were significantly more likely to consider shorter use of antibiotics than recommended, overuse of antibiotics in animal husbandry and empirical use of antibiotics as markedly or moderately important potential causes of resistance than physicians. As a source of information regarding antimicrobial therapy and resistance, pharmacists most often used a summary of product characteristics, while physicians most often used official guidelines. Physicians were significantly more likely to use textbooks or teaching materials and smartphone applications as sources of information than pharmacists. Although pharmacists and physicians agree that patients and primary care physicians have the greatest contribution to antimicrobial resistance, physicians were significantly more likely to believe that specialists had the greatest contribution to antimicrobial resistance compared to pharmacists. Primary care physicians most often considered patients as the greatest contributors to antimicrobial resistance, while pediatricians most often considered primary care physicians as the greatest contributors.

**Conclusion:** The conclusion of this study is that physicians and pharmacists do not differ significantly in the average sum of knowledge about antimicrobial resistance, but differed in some attitudes regarding potential causes of resistance, sources of information on antimicrobial therapy and resistance and the greatest contributors to antimicrobial resistance. Primary care physicians and pediatricians also did not differ significantly in the average sum of knowledge about antimicrobial resistance.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: Mislav Ilić

Datum i mjesto rođenja: 14. rujna 1993.godine, Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Ulica Hrvatske Mornarice 1, Split

Telefon: +385989116898

E-mail adresa: mislavilic93@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2000. – 2008. Osnovna škola Spinut, Split

2008. – 2012. V. opća gimnazija „Vladimir Nazor“

2012. – 2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, studij medicine

2014. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

## **OSOBNNA ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno služenje engleskim i talijanskim jezikom

Vozačka dozvola B kategorije

Dobro služenje računalom i MS Office programom

Član futsal ekipe MEFST-a od 2015.-2021.g. (osvojeno Sveučilišno prvenstvo 2018.g. i Humanijada 2018.g.)