

Stavovi i znanja liječnika obiteljske medicine o propisivanju antibiotske terapije pacijentima oboljelim od COVID-19 infekcije

Šitum, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:171:402581>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-01**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Šitum

**STAVOVI I ZNANJA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE O PROPISIVANJU
ANTIBIOTSKE TERAPIJE PACIJENTIMA OBOLJELIM OD COVID-19
INFEKCIJE**

Diplomski rad

Akadska godina

2021./2022.

Mentor:

doc. dr. sc. Marion Tomičić, dr. med.

Split, srpanj 2022.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Šitum

**STAVOVI I ZNANJA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE O PROPISIVANJU
ANTIBIOTSKE TERAPIJE PACIJENTIMA OBOLJELIM OD COVID-19
INFEKCIJE**

Diplomski rad

Akadska godina

2021./2022.

Mentor:

doc. dr. sc. Marion Tomičić, dr. med.

Split, srpanj 2022.

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Antibiotici | 2 |
| 1.1.1. Povijesni razvoj antibiotika | 2 |
| 1.1.2. Vrste i mehanizam djelovanja antibiotika | 4 |
| 1.1.3. Smjernice za propisivanje antibiotika | 10 |
| 1.1.4. Rezistencija na antibiotike | 10 |
| 1.2. COVID-19 | 11 |
| 1.2.1. Kronologija i epidemiologija | 11 |
| 1.2.2. Patofiziologija | 12 |
| 1.2.3. Klinička slika i dijagnoza | 13 |
| 1.2.4. COVID-19 u Republici Hrvatskoj | 14 |
| 1.2.5. Smjernice za liječenje | 15 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA | 20 |
| 3. ISPITANICI I POSTUPCI | 22 |
| 3.1. Ustroj istraživanja | 23 |
| 3.2. Anketni upitnik | 23 |
| 3.3. Statistička obrada podataka | 24 |
| 4. REZULTATI | 25 |
| 4.1. Demografski podaci o ispitanicima | 26 |
| 4.2. Propisivanje antibiotske terapije pacijentu s nekomplikiranom COVID-19 bolesti .. | 27 |
| 4.3. Propisivanje antibiotske terapije pacijentima oboljelim od COVID 19 koji imaju teže simptome bolesti i/ili pneumoniju, ali bez kriterija za tešku pneumoniju | 28 |
| 4.4. Propisivanje antibiotske terapije pacijentima oboljelim od COVID 19 koji imaju tešku (bilateralnu) pneumoniju uz još jedan rizik za smrtni ishod bolesti | 30 |
| 4.5. Kriteriji temeljem kojih su LOM donosili odluke o propisivanju antibiotske terapije oboljelima od COVID 19 bolesti | 31 |
| 5. RASPRAVA | 36 |

| | | |
|----|------------------|----|
| 6. | ZAKLJUČCI | 40 |
| 7. | LITERATURA | 42 |
| 8. | SAŽETAK | 47 |
| 9. | SUMMARY | 50 |

Zahvale

Najljepše hvala mojoj mentorici, doc. dr. sc. Marion Tomičić na svim pruženim savjetima i pomoći prilikom pisanja ovog rada.

Hvala mojim roditeljima, sestri i bratu koji su mi uvijek bili podrška i prolazili sa mnom sva razočaranja i uspjehe.

Hvala dragom Bogu jer je uvijek bio tu.

1. UVOD

1.1. Antibiotici

Antibiotici su moćni lijekovi koji se primjenjuju za liječenje bakterijskih infekcija i sprječavanje razvijanja sekundarnih bakterijskih infekcija i njihovih komplikacija. Ova skupina lijekova je selektivno toksična za bakterije u ljudskom organizmu, ali nerijetko izazivaju i nuspojave kod ljudi. Djeluju na način da ili zaustavljaju razmnožavanje bakterija ili ih uništavaju. Preosjetljivost i nuspojave koje uzrokuju antibiotici mogu se predvidjeti znajući skupinu antibiotika koja se propisuje te se kliničari nerijetko odluče za propisivanje terapije unatoč mogućnosti razvoja određene nuspojave (1). Otkriće i prvotne uporabe antibiotika su bile revolucionarne prvenstveno zato što su uvedeni u vrijeme kada su za liječenje kompliciranih bakterijskih infekcija bili dostupni samo kirurška drenaža i mogućnost spontanog izlječenja infekcije (2).

U današnje vrijeme, većina bakterijskih infekcija se još uvijek može izliječiti antibioticima ili kombinacijom više vrsta antibiotika koji su dostupni zdravstvenim sustavima diljem svijeta, ali u budućnosti to više neće biti tako. Kontinuirani rad i zalaganje znanstvenika i farmaceuta da se sintetiziraju i otkriju snažniji antibiotici tijekom posljednjih pet desetljeća nažalost neće biti dovoljno za borbu protiv bakterijskih infekcija jer će se otpornost bakterija razvijati zbog neracionalnog propisivanja antibiotika (3).

1.1.1. Povijesni razvoj antibiotika

Zbog nedostatka znanja o zaraznim bolestima i infekcijama, čovječanstvo je često gubilo bitku od zaraznih bolesti jer se nisu postavljala pitanja o njihovom uzroku i liječenju. Tisućama godina ljudi su se bespomoćno inficirali i umirali od raznih vrsta infekcija te su nastajale brojne epidemije koje su odnijele živote milijuna ljudi (4). U staroj Grčkoj, Egiptu i Kini narod je koristio pljesnivi kruh za liječenje kožnih infekcija, a Egipćani su prvi zabilježeni narod koji je koristio mast i med za zamatanje i liječenje rana (5). Nedavno se pokazalo i da anglosaksonski recept od prije 1000 godina, za čiju su izradu bili potrebni luk, češnjak i dijelovi kravljeg želuca, djelomično ubija MRSA (*Staphylococcus aureus* otporan na meticilin) (6).

Prekretnica u povijesti istraživanja antibiotika i borbi protiv dotad smrtonosnih infekcija započela je s uporabom mikroskopa za proučavanje različitih mikroorganizama te "slučajnim" otkrićem antimikrobnih učinaka plijesni (4). Od tada je bilo moguće izolirati i

uzgajati bakterije te ih identificirati kao moguće uzročnike bolesti i kao proizvođače bioaktivnih metabolita.

Bacillus pyocyaneusa (danas poznat kao *Pseudomonas aeruginosa*) prvi je mikrobnii metabolit koji je pokazao antimikrobnii aktivnost. Slučajno je otkriven od strane njemačkog liječnika E. de Freudenreicha 1888. godine kada je primijetio da je plavi pigment iz bakterije zaustavio rast nekih drugih vrsta bakterija u epruveti koju je promatrao. Paul Ehrlich je 1910. godine sintetizirao arsfenamin poznat i kao *Salvarsan*, kemijsku otopinu koju nazivaju “tvar 606“. Važnost tog otkrića je u tome da je to prvi kemijski spoj koji liječi sifilis, kojeg je početkom četrdesetih godina prošlog stoljeća zamijenio penicilin (5).

Najrevolucionarniji događaj u povijesti antibiotika se rezultat je istraživanja škotskog liječnika i znanstvenika Alexandera Fleminga koji je poznat po otkriću penicilina. Njegovo otkriće spasilo je milijune života i donijelo mu, zajedno s Howardom Floreyjem i Ernstom Chainom, koji su osmislili metodu za masovnu izolaciju i proizvodnju penicilina, 1945. godine Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu. Fleming je, kao i mnogi znanstvenici tog doba, 1928. godine vršio razne eksperimente i ispitivanja sa bakterijama porodice *Staphylococcus*. Ostavivši nepokrivenu Petrijevu zdjelicu pored otvorenog prozora vidio je sloj plijesni koji je kontaminirao kolonije bakterija koje je uzgajao. Bakterije u koloniji koje su bile najbliže kolonijama plijesni su polako odumirale na što je upućivalo otapanje te čišćenje okolnog agar gela. Uspio je izolirati i identificirati plijesan kao pripadnicu roda *Penicillium*. Tada su njegova istraživanja dobila zamah te je utvrdio da je novootkriveni antibiotik učinkovit protiv svih gram-pozitivnih patogena koji su bili odgovorni za bolesti poput šarlaha, upale pluća, gonoreje, meningitisa i difterije. Usprkos sjajnom otkriću, znanstvena zajednica je pozdravila njegov rad s malo početnog entuzijazma i interesa. Fleming nije uspio izolirati penicilin u većim količinama do 1940. godine kada su se dva znanstvenika, Howard Florey i Ernst Chain, zainteresirala za penicilin i njegovu masovnu proizvodnju. Njihov rad i Flemingovo otkriće spasili su brojne živote tijekom Drugog svjetskog rata, kada započinje era masovne proizvodnja penicilina i antibiotika koja je vrhunac doživjela sredinom 1950-ih godina (7).

Gerhard Domagk, bakteriolog koji je radio u Bayeru, 1935. godine je otkrio sulfonamidni predlijek zvan *Prontosil* koji je zamijenio dotad najčešće korišteni *Salvarsan*. Upotrijebio ga je kako bi spasio ruku svoje kćeri od amputacije. Sulfonamidi su bili prvi

istinski učinkoviti antimikrobni lijekovi širokog spektra djelovanja u kliničkoj upotrebi koji se koriste još danas, ali ih je otkriće i razvoj penicilina zamijenilo.

Kada je Dorothy Hodgkin razriješila beta-laktamsku strukturu penicilina i zaključila dotad postojeću raspravu između Roberta Robinsona, koji je favorizirao tiazolidin-oksazolonsku strukturu i drugih značajnih znanstvenika i kemičara uključujući Chaina, Abrahamsa i Woodwarda koji su vjerovali da je u pitanju beta-laktam, dogodio se važan napredak u eri antibiotika. Tada je omogućen polusintetski razvoj derivata koji bi zaobišli otpornost na penicilin i tako se proširio spektar izrade antibiotika (7).

1.1.2. Vrste i mehanizam djelovanja antibiotika

Postoje razne podjele na vrste antibiotika ovisno o tome jesu li dobiveni prirodnim putem kao proizvod metabolizma bakterija, gljivica ili plijesni te jesu li dobiveni u laboratoriju pa se klasificiraju kao polusintetički i sintetički spojevi (8).

Ovisno o tome djeluju li na rast i uzgoj bakterija ili utječu na njihovo preživljavanje, antibiotici se također dijele na bakteriostatike i baktericide. Većina antibiotika djeluje na oba načina te je teško odrediti granicu koji su antibiotici bakteriostatski, a koji baktericidni (9). Razlikujemo antibiotike i na osnovi njihovog antimikrobnog spektra. Antibiotici uskog spektra djeluju samo na jednu bakterijsku vrstu kao npr. izoniazid koji djeluje samo na mikobakterije tuberkuloze. Široki antibakterijski spektar imaju antibiotici koji djeluju na većinu gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija kao npr. tetraciklini (8).

Po mehanizmu djelovanja antibiotike dijelimo u više skupina (10):

1. Antibiotici koji ometaju sintezu ili djelovanje folata
2. Beta-laktamski antibiotici
3. Antibiotici koji djeluju na sintezu bakterijskih proteina
4. Antibiotici koji djeluju na topoizomerazu.

Antibiotici koji ometaju sintezu ili djelovanje folata

Ovoj skupini antibiotika pripadaju sulfonamidi koji se danas rijetko propisuju jer je njihova učinkovitost postala niska zbog razvoja sve veće bakterijske rezistencije. Danas se i dalje koriste kao sistemski antibakterijski lijekovi sulfametoksazol i sulfasalazin. Spadaju u

skupinu bakteriostatskih antibiotika. Sulfametoksazol se koristi često u kombinaciji sa trimetoprimom za liječenje mokraćnih infekcija, a sulfasalazin se koristi za liječenje ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti zbog svoje slabe apsorpcije u gastrointestinalnom traktu (10).

Za mehanizam djelovanja sulfonamida važno je da je sulfanilamid, aktivni produkt sulfonamida, strukturni analog p-aminobenzojeve kiseline. P-aminobenzojeva kiselina je esencijalni prekursor u sintezi folne kiseline koja je potrebna za sintezu DNK i RNK u bakterijama (11). Sulfonamidi se natječu s p-aminobenzojevom kiselinom za enzim dihidropteroat sintetazu, a učinak sulfonamida se može prevladati dodavanjem viška p-aminobenzojeve kiseline. Većina sulfonamida se daje oralno te se svi dobro apsorbiraju i široko distribuiraju u tijelu, osim sulfasalazina. Postoji rizik od razvoja preosjetljivosti ili alergijskih reakcija kada se ovi lijekovi daju lokalno (10).

Ovoj skupini antibiotika pripada i trimetoprim koji je kemijski sličan lijeku protiv malarije pirimetaminu te su oba antagonisti folne kiseline. Strukturno podsjeća na pteridinski dio folata i ta je sličnost dovoljna da zavara bakterijsku dihidrofolat reduktazu koja je mnogo osjetljivija na trimetoprim nego na odgovarajuće enzime u ljudskom tijelu. Spada u skupinu bakteriostatskih antibiotika te se koristi za liječenje raznih urinarnih, plućnih i drugih infekcija (12). Ponekad se daje zajedno sa sulfametoksazolom kao ko-trimoksazol budući da sulfonamidi inhibiraju različiti stadij na istom metaboličkom putu bakterija pa na taj način mogu potencirati djelovanje trimetoprima. Lijek se najbolje apsorbira kada se primjenjuje oralno. Budući da lijek inhibira sintezu folata, postoji mogućnost razvijanja posljedične megaloblastične anemije uslijed dugotrajne primjene trimetoprima. Ostale neželjene posljedice uključuju mučninu, povraćanje i osip (10).

Beta-laktamski antibiotici

Najvažniji antibiotik iz ove skupine je penicilin, antibiotik širokog spektra djelovanja koji nažalost gubi svoju sposobnost prilikom susreta sa bakterijskom amidazom i beta-laktamazom. Svi beta-laktamski antibiotici djeluju na način da ometaju sintezu bakterijske stanične stijenke peptidoglikana. Nakon vezanja na bakterijske proteine, inhibiraju enzim transpeptidazu koja spaja peptidne lance pričvršćene za okosnicu peptidoglikana. Konačni baktericidni događaj je inaktivacija autolitičkih enzima u staničnoj stijenci bakterija što posljedično dovodi do lize i uništenja bakterija (13).

Postoje razne vrste penicilina ovisno o spektru djelovanja te načinu sinteze lijeka. Prvi penicilini bili su prirodno dobiveni benzilpenicilin (penicilin G) i njegovi srodnici uključujući fenoksimetilpenicilin (penicilin V). Penicilin G je antibiotik širokog spektra te je lijek izbora za mnoge kliničke infekcije poput bakterijskog meningitisa, infekcija kože i mekog tkiva te endokarditisa. Glavni nedostatak mu je loša apsorpcija u gastrointestinalnom traktu i pretjerana osjetljivost na bakterijske beta-laktamaze. Penicilin V se primjenjuje kod faringitisa uzrokovanog *Streptococcus pyogenes*-om (13).

U polusintetske peniciline, koji uključuju različite bočne lance vezane za jezgru penicilina, spadaju penicilini otporni na beta-laktamazu kao npr. meticilin, flukloksacilin i penicilini širokog spektra djelovanja kao npr. ampicilin i amoksicilin. Penicilini proširenog spektra djelovanja kao npr. tikarcilin i piperacilin doveli su do suzbijanja ozbiljnih kliničkih infekcija uzrokovanih bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* zbog svoje antipseudomonalne aktivnosti. Oralna apsorpcija penicilina varira ovisno o njihovoj stabilnosti u kiselinu i adsorpciji na hranu u crijevima. Mogu se davati intravenski te intramuskularno. Postoje i intramuskularni pripravci sa sporim oslobađanjem kao što je benzatin benzilpenicilin koji je koristi za liječenje sifilisa, jer se uzročnik sifilisa, *Treponema pallidum*, vrlo sporo dijeli u organizmu. Glavni neželjeni učinci ovih lijekova su reakcije preosjetljivosti uzrokovane produktima razgradnje penicilina koji se spaja s proteinima domaćina i postaje antigen. Najčešće se javljaju kožni osip i groznica, a odgođeni tip serumske bolesti se javlja rijetko. Također, akutni anafilaktički šok koji se rijetko javlja može završiti smrću (10).

Cefalosporini i cefamicini su također betalaktamski antibiotici koji su prvi izolirani iz gljivica. Svi imaju isti mehanizam djelovanja kao i penicilini. Koriste se za liječenje infekcija uzrokovanih osjetljivim organizmima. Liječenje se često započinje empirijski, a koriste se za liječenje različitih vrsta kliničkih infekcija uključujući septikemiju (npr. cefuroksim, cefotaksim), upala pluća, meningitis (npr. ceftriakson, cefotaksim), infekcije žučnih vodova, infekcije mokraćnog sustava te sinusitis (npr. cefadroksil). Većinom se primjenjuju parenteralno, intramuskularno ili intravenski. Od neželjenih reakcija najčešće su reakcije preosjetljivosti koje su vrlo slične onima kod penicilina. Oko 10 % osoba osjetljivih na penicilin će imati alergijske reakcije na cefalosporin te to govori u prilog križna preosjetljivosti (13).

Karbapenemi i monobaktami su lijekovi koji su razvijeni za borbu protiv Gram-negativnih organizama koji proizvode beta-laktamazu koja je otporna na peniciline.

Imipenem, predstavnik karbapenema, djeluje na isti način kao i ostali beta-laktamski antibiotici. Antibiotik je širokog antimikrobnog djelovanja te je učinkovit protiv mnogih aerobnih i anaerobnih Gram-pozitivnih i Gram-negativnih mikroorganizama. Međutim, zbog porasta rezistencije i pojavljivanja rezistentnih sojeva bakterija, slabije su učinkoviti protiv MRSA i nekih sojeva *P. aeruginosa*. Neželjeni učinci slični su onima koji se javljaju kod drugih beta-laktamskih antibiotika, a najčešće su to mučnina i povraćanje (10).

Glavni predstavnik monobaktama je aztreonam koji je učinkovit protiv većine beta-laktamaza. Ovaj lijek ima neobičan spektar djelovanja te je učinkovit samo protiv Gram-negativnih aerobnih bacila poput *Pseudomonas sp.*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*. Nema učinak na Gram-pozitivne mikroorganizme i anaerobe. Neželjeni učinci slični su kao i kod ostalih beta-laktamskih antibiotika, ali ne izaziva alergijske reakcije u osoba osjetljivih na penicilin te to govori protiv moguće križne reakcije (14).

Glikopeptidi su zadnja skupina koja spada u beta-laktamske antibiotike. Njihovi predstavnici su vankomicin i teikoplanin koji je sličan vankomicinu, ali duže traje u organizmu. Vankomicin inhibira sintezu stanične stijenke te je djelotvoran uglavnom protiv Gram-pozitivnih bakterija. Koristi se za liječenje infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile* te se daje oralnim putem. Za sustavne primjene daje se intravenski te ima poluvijek života u plazmi od oko osam sati. Glavna klinička primjena vankomicina je liječenje MRSA infekcija te teških stafilokoknih infekcija u bolesnika alergičnih na peniciline i cefalosporine. Neželjeni učinci ovog lijeka uključuju groznicu, kožni osip i lokalni flebitis na mjestu injekcije. Mogu se javiti ototoksičnost i nefrotoksičnost, a povremeno se uočavaju i reakcije preosjetljivosti (10).

Antibiotici koji djeluju na sintezu bakterijskih proteina

Tetraciklini spadaju u skupinu antibiotika širokog spektra djelovanja. Ovoj skupini antibiotika pripadaju tetraciklin, oksitetraciklin, demeklociklin, limeciklin, doksiciklin, minociklin i tige ciklin. Nakon primjene antibiotika kod osjetljivih mikroorganizama, djeluju bakteriostatski inhibirajući sintezu proteina. Spektar antimikrobnog djelovanja tetraciklina je vrlo širok i uključuje Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije, mikoplazme, rikecije, klamidije, spirohete i neke protozoe poput amebe (15). Minociklin je specifičan jer je učinkovit protiv infekcije uzrokovane bakterijom *Neisseria meningitidis* i koristi se za iskorjenjivanje ovog organizma iz nazofarinksa nositelja. U posljednje vrijeme porasla je

rezistencija bakterija na ovu skupinu antibiotika. Rezistencija se uglavnom prenosi plazmidima i problem stvara to što su geni koji kontroliraju otpornost na tetracikline usko povezani za otpornost na druge antibiotike. Posljedično se može razviti otpornost na mnoge lijekove istovremeno. Način primjene može biti oralan ili parenteralan, a apsorpciju lijekova smanjuju prisutnost mliječnih proizvoda, neki antacidi i preparati željeza. Najčešći neželjeni učinci su gastrointestinalne smetnje uzrokovane u početku izravnom iritacijom, a kasnije promjenom crijevne mikroflore. Također, može se javiti deficit kompleksa vitamina B i razne superinfekcije (10).

Idući lijek koji inhibira bakterijske proteine je kloramfenikol koji je izvorno izoliran iz kultura *Streptomyces*. Inhibira bakterijsku sintezu proteina vezanjem za 50S ribosomsku podjedinicu. Kloramfenikol ima širok spektar antimikrobnog djelovanja uključujući Gram-pozitivne i Gram-negativne mikroorganizme i riketije. Na većinu mikroorganizama djeluje bakteriostatski osim na *Haemophilus influenzae* na koju djeluje baktericidno. Rezistencija se javlja stvaranjem kloramfenikol aciltransferaze čiji je posrednik plazmid. Najvažnija neželjeni učinak kloramfenikola je teška, idiosinkratična depresija koštane srži koja rezultira pancitopenijom. Također, primjena u djece može dovesti do "sindroma sivog djeteta". Ovaj sindrom je karakteriziran simptomima poput povraćanja, teških proljeva, padom mišićnog tonusa, niskom tjelesnom temperaturom i pepeljasto-sivom obojenosti kože. Smrtnost je oko 40 % (10).

Aminoglikozidi su skupina antibiotika kompleksne kemijske strukture nalik jedni drugima u antimikrobnoj aktivnosti, toksičnosti i farmakokinetičkim karakteristikama. Glavni predstavnici ove skupine su gentamicin, streptomycin, amikacin, tobramicin i neomicin. Njihovo prodiranje kroz staničnu membranu bakterije i posljedično djelovanje na sintezu proteina ovisi dijelom o aktivnom transportu putem poliaminskog sustava nosača i imaju minimalno djelovanje protiv anaerobnih mikroorganizama (16). Učinak aminoglikozida je baktericidan i pojačan je sredstvima koji ometaju sintezu stanične stijenke (npr. penicilini). Rezistencija na aminoglikozide je u porastu te se odvija preko raznih mehanizama, a najvažnija je inaktivacija mikrobnim enzimima. Učinkoviti su protiv mnogih aerobnih Gram-negativnih i nekih Gram-pozitivnih mikroorganizama. Najčešće se koriste protiv Gram-negativnih crijevnih mikroorganizama i kod sepse. Najčešće korišteni aminoglikozid je gentamicin. Amikacin ima najširi spektar antimikrobnog djelovanja i može biti učinkovit kod infekcija s mikroorganizmima otpornim na gentamicin i tobramicin. Najčešće se primjenjuju

intravenski ili intramuskularno. Toksični učinci ovisni o dozi mogu se povećati kako liječenje napreduje, a najopasnije posljedice su ototoksičnost i nefrotoksičnost (10).

Makrolidi su dobili naziv po strukturi koju čini višočlani laktonski prsten na koji je vezan jedan ili više deoksi šećer. Glavni predstavnici ove skupine su eritromicin, klaritromicin i azitromicin. Makrolidi inhibiraju bakterijsku sintezu proteina učinkom na ribosomsku translukaciju. Vežu se za 50S podjedinicu bakterijskog ribosoma kao kloramfenikol i klindamicin (17). Antimikrobni spektar eritromicina vrlo je sličan onome penicilina, a predstavlja sigurnu i učinkovitu alternativu pacijentima alergičnima na penicilin. Eritromicin je učinkovit protiv Gram-pozitivnih bakterija i spiroheta, ali ne i protiv većine Gram-negativnih organizama. Azitromicin je manje učinkovit protiv Gram-pozitivnih bakterija od eritromicina, ali je učinkovitiji protiv *Haemophilus influenzae* i *Legionella*. Klaritromicin je dvostruko učinkovitiji protiv bakterije *Haemophilus influenzae* od eritromicina i također se može koristiti u liječenju infekcije s *Mycobacterium avium*. Primjenjuju se oralno ili parenteralno, iako intravenska primjena može dovesti do razvoja lokalnog tromboflebitisa. Od neželjenih učinaka najčešći su gastrointestinalni poremećaji. Također mogu se javiti kožni osip, groznica, prolazni poremećaji sluha te kolestatska žutica. Zabilježene su i oportunističke infekcije gastrointestinalnog trakta ili vagine (18).

Antibiotici koji djeluju na topoizomerazu

Kinoloni su skupina antibiotika širokog spektra djelovanja kojoj pripadaju ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin, norfloksacin i moksifloksacin, kao i nalidiksična kiselina koja je lijek uskog spektra djelovanja koji se koristi kod infekcija mokraćnog sustava. Većina ovih lijekova je fluorirana (fluorokinoloni). Djeluju na način da inhibiraju topoizomerazu 2 (vrsta bakterijske DNK giraze), enzim koji proizvodi negativnu superzavojnicu DNK i na taj način omogućuje transkripciju ili replikaciju. Klinički gledano, fluorokinoloni su indicirani za liječenje infekcija uzrokovanih aerobnim Gram-negativnim bacilima i kokcima (10). Ciprofloksacin je lijek koji je najčešće korišten iz ove skupine antibiotika. Spada u antibiotike širokog spektra djelotvornosti protiv Gram-pozitivnih i Gram-negativnih mikroorganizama, uključujući *Enterobacteriaceae* te mnoge mikroorganizme otporne na peniciline, cefalosporine i aminoglikozide. Koriste se kod infekcija mokraćnog sustava (norfloksacin i ofloksacin), plućnim infekcijama uzrokovanih *Pseudomonas aeruginosa* kod oboljelih od cistične fibroze, gonoreje (norfloksacin, ofloksacin), bakterijski prostatitis (norfloksacin), cervicitis (ofloksacin) te antraksa. Vrlo se dobro apsorbiraju oralno

te jedino ofloksacin prelazi krvno-moždanu barijeru. Od neželjenih učinaka treba spomenuti superinfekciju sa bakterijom *Clostridium difficile*. Najčešće manifestacije su gastrointestinalni poremećaji i kožni osip (19).

1.1.3. Smjernice za propisivanje antibiotika

Svaka infekcija zahtijeva posebnu antimikrobnu terapiju te je nužno poznavanje osnovnih principa antibiotske kemoterapije, nuspojava i neželjenih učinaka antibiotika kao i poznavanje uzročnika određene infekcije. U Republici Hrvatskoj, kao tijelo pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, postoji Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA). Zadaća ove sekcije je praćenje razvoja rezistencije na antibiotike, edukacija medicinskog osoblja i građana o potrebi za propisivanjem antibiotika te praćenje potrošnje istih.

Smjernice su osmišljene kako bi se olakšao rad liječnika obiteljske medicine i drugih specijalista koji rade u bolnicama i ustanovama primarne zdravstvene zaštite. Predstavljaju hrvatsku zdravstvenu strategiju za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike koju je usvojilo Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Prve smjernice su publicirane 2004. godine, i to za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava kod odraslih.

Također, na službenoj stranici ISKRA smjernica možemo pronaći i smjernice za dijagnostički i terapijski pristup kod liječenja grlobolje, antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava, prevencije, kontrole i liječenja infekcija koje uzrokuje meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), za dijagnostiku i liječenje prostatitisa te smjernice o antimikrobnoj profilaksi u kirurgiji (20).

1.1.4. Rezistencija na antibiotike

Mnogi se mikroorganizmi, kao i bakterije, prilagođavaju novonastalim uvjetima i okolnostima koje negativno utječu na njihov rast i razvoj. Posljedično tomu sve češće neracionalno propisivanje antibiotika, dovodi do porasta rezistencije na antibiotike kod niza bakterija te neuspjeha u liječenju infekcija (21).

Bakterije mogu steći otpornost mutacijama u vlastitom genomu ili serijama različitih mutacija te putem plazmida, tzv. „infektivnim“ širenjem. Postoje različiti mehanizmi razvoja rezistencije i stjecanja okolnosti poput promjene ciljnog mjesta djelovanja antibiotika,

povećanje nepropusnosti staničnog zida bakterije, pojačano izbacivanje antibiotika iz stanice te sinteza enzima koji razgrađuje ili izmjenjuje te inhibira antibiotike (22).

Razlog za brigu zdravstvenom sustavu pojava se sve češćih kliničkih infekcija koje se više ne mogu izliječiti dostupnom antibiotskom terapijom koja je ranije bila djelotvorna. Za povećanje rezistencije na antibiotike najčešće su zaslužni liječnici koji ih neracionalno propisuju svojim pacijentima. Najčešći razlozi neracionalnog propisivanja, a time i porasta bakterijske rezistencije, su izdavanje pogrešnih vrsta antibiotika, davanje neopravdanih kombinacija antibiotika, propisivanje antibiotika pri svakom povišenju tjelesne temperature neovisno o etiologiji infekcije, nedovoljno dugo davanje lijeka ili preniske doze antibiotske terapije te neosnovana profilaksa sekundarnih bakterijskih infekcija kod virusnih bolesti (21).

Preko 90% antibiotika se propisuje u izvanbolničkim ustanovama, a većinu propisuju liječnici obiteljske medicine. Najčešće se propisuju za liječenje akutnih respiratornih infekcija te infekcija mokraćnog sustava. (22). Široki spektar infekcija i stanja zbog kojih liječnici propisuju antibiotike razlog je potrebi održavanja redovitih edukacija te na taj način osnažiti liječnike što bi dovelo do smanjenja neracionalnog propisivanja antibiotika. Edukacijom moraju biti obuhvaćeni i pacijenti, kako bi se smanjio broj neopravdanih zahtjeva za propisivanjem antibiotika.

1.2. COVID-19

1.2.1. Kronologija i epidemiologija

U prosincu 2019. godine pojavila se nova bolest dišnog sustava koju uzrokuje virus teškog akutnog respiratornog sindroma Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Proglašena je pandemija koja se smatra najvažnijom globalnom zdravstvenom katastrofom 21. stoljeća te najvećim izazovom s kojim se čovječanstvo susrelo od Drugog Svjetskog rata (24). Postoji više tipova koronavirusa s kojima se ljudska rasa susretala kroz povijest. Dokazano najteže posljedice su ostavili SARS virus te MERS-CoV. Tijekom 2002. i 2003. godine, od posljedica SARS virusa oboljelo je više od 8000 ljudi, a život izgubilo njih 774. MERS-CoV infekcija je 2012. godine imala kao posljedicu gubitak 858 ljudskih života na 2494 zaražene osobe (24).

Prvi poznati slučaj nove bolesti zabilježen je u prosincu 2019. godine. Budući da je većina prvih slučajeva COVID-19 infekcije povezana s područjem tržnice Huanan u gradu

Wuhanu, kineskoj pokrajini Hubei, smatra se da je na ovom mjestu bio prisutan životinjski izvor zaraze. Poznato je da su šišmiši primarni rezervoar životinja za koronavirus te na taj način mogući prenosioci infekcije. U prilog ovoj činjenici ukazuje i sličnost molekule SARS-CoV-2 virusa šišmišjem SARS-CoV sličnom koronavirusu-2 (25). Širenje zaraze se pogoršavalo iz dana u dan, u potpunosti prijenosom s čovjeka na čovjeka, te je Svjetska zdravstvena organizacija 30. siječnja 2020. godine koronavirusnu infekciju proglasila javnozdravstvenim hitnim slučajem od svjetske važnosti. Kako je rastao broj prijavljenih slučajeva u zemljama diljem svijeta, 11. ožujka 2020. godine proglašeno je stanje pandemije (26). Do današnjeg dana zabilježeno je 535 239 741 slučajeva COVID-19 infekcije, a od posljedica infekcije umrlo je 6 320 147 ljudi diljem svijeta (27).

Prijenos SARS-CoV-2 virusa odvija se prvenstveno putem respiratornih kapljica, kontaktom licem u lice i u manjoj mjeri preko kontaminiranih površina. Može doći i do širenja aerosolom te se procjenjuje da 48-62 % prijenosa se može dogoditi preko asimptomatskih nositelja (28).

1.2.2. Patofiziologija

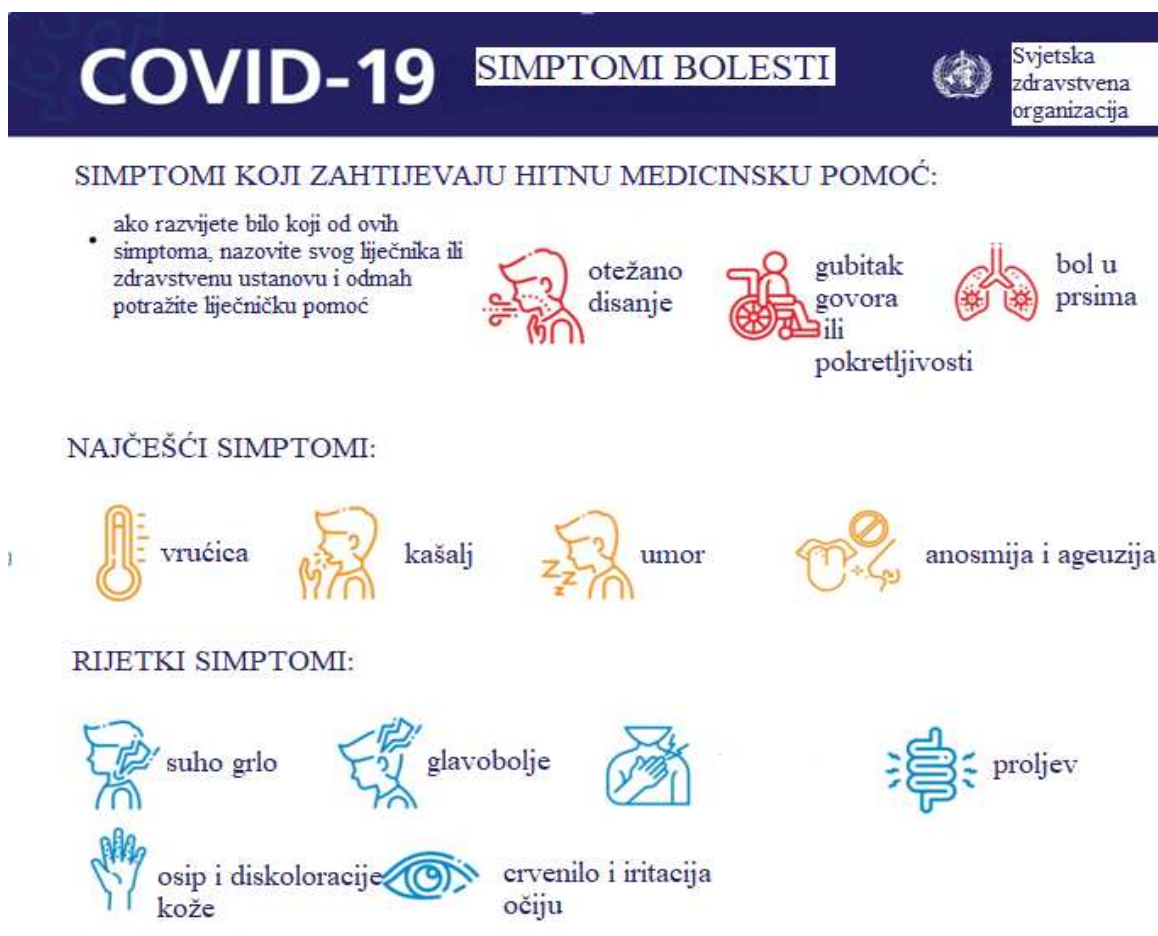
SARS-CoV-2 molekula ima promjer od 60-140 nm te karakteristične šiljke (engl. *spikes*) veličine 9-12 nm. U ranoj fazi infekcije prvo su zahvaćene epitelne stanice nosa, bronha i pneumociti preko proteina virusnog strukturnog šiljka (protein S) koji se veže za receptor angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE2). Transmembranska serinska proteaza 2 (TMPRSS2) koja je prisutna u stanici domaćina potiče unos virusa cijepanjem ACE2 i aktiviranjem proteina S, čija je zadaća ulazak koronavirusa u stanice domaćina (29). Opisani proces potiče ubrzanje virusne replikacije te sistemsko širenje infekcije.

Kako infekcije napreduje, u kasnijoj fazi se narušava integritet epitelno-endotelne barijere u stanicama. Osim epitelnih stanica, SARS-CoV-2 napada i endotelne stanice plućnih kapilara što za posljedicu ima upalni odgovor preko monocita i neutrofila. Posljedično se stvara intersticijski mononuklearni upalni infiltrati i edem koji se na kompjutoriziranoj tomografiji opisuju poput zamućenja brušenog stakla. Nastaje edem pluća koji ispunjava alveolarne prostore stvaranjem hijalinskih membrana te posljedično disfunkcionalni prijenos kisika i smanjen kapacitet difuzije kisika u alveolama. Ovi događaji su odgovorni za tipičnu kliničku sliku COVID-19 infekcije (30). Kod teških infekcija razvija se prokoagulantno stanje u organizmu i pretjerana potrošnja faktora zgrušavanja. Razlog tomu pripisuje se upaljenom plućnom parenhimu i endotelnim stanicama koji rezultiraju stvaranjem mikrotromba te

visokoj incidenciji trombotičkih komplikaciju u organizmu poput duboke venske tromboze, plućne embolije i trombotičkih arterijskih komplikacija (npr. ishemijski moždani udar, infarkt miokarda, ishemijske bolesti ekstremiteta) (31).

1.2.3. Klinička slika i dijagnoza

Klinička slika oboljelih od COVID-19 je raznolika te oboljeli mogu razviti različite stupnjeve težine bolesti. Razdoblje inkubacije je otprilike 2-7 dana (32). Najčešći simptomi uključuju povišenu tjelesnu temperaturu, kašalj i otežano disanje (slika 1). Također, mogu biti prisutni i simptomi poput slabosti, mialgije, umora, mučnine, povraćanja, proljeva te karakterističnog gubitka okusa i mirisa (33, 34).



Slika 1. Simptomi COVID-19 infekcije, preuzeto i prilagođeno prema: Who.int. [citirano 13. srpnja 2022.]. Dostupno na: https://www.who.int/images/default-source/searo---images/countries/indonesia/infographics/covid19_symptoms.jpg?sfvrsn=b599a602_5

Komplikacije bolesti uključuju oštećenu funkciju srca, mozga, pluća, jetre, bubrega i koagulacijskog sustava. Navede komplikacije očituju se stanjima poput miokarditisa,

novonastalih kardiomiopatije, ventrikularnih aritmija i hemodinamske nestabilnosti (35). Uz teške oblike bolesti mogu se razviti akutne cerebrovaskularne bolesti i encefalitis. Venski i arterijski tromboembolijski događaji javljaju se u 10-25% hospitaliziranih pacijenata s COVID-19 infekcijom (31). Kao najopasnija komplikacija među kritično bolesnim pacijentima spominje se citokinska oluja i sindrom aktivacije makrogafa (sekundarna hemofagocitozna limfohistiocitoza).

Prisutnost virusa dokazujemo iz obriska nosa koristeći reakciju lančane polimeraze (PCR) te brzi antigenski test. Zbog stope lažno negativnih rezultata PCR testiranja SARS-CoV-2 infekcije, za postavljanje konačne dijagnoze mogu se koristiti zajedno klinički, laboratorijski i slikovni nalazi oboljelih. Tipičan raspon laboratorijskih abnormalnosti uočen u oboljelih od COVID-19 infekcije uključuje povišenu razinu C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu kod više od 60% pacijenata, povišena razina laktat dehidrogenaze (LDH) u otprilike 50-60% pacijenata. Otprilike 75% pacijenata imalo je niske vrijednosti albumina (36). Najčešća hematološka abnormalnost je limfopenija koja je prisutna u 83% hospitaliziranih pacijenata s COVID-19. U kombinaciji s koagulopatijom javlja se i umjereno produljenje protrombinskog vremena u oko 5% oboljelih, blaga trombocitopenija u oko 30% oboljelih te povišene vrijednosti D-dimera koje su prisutne u 43-60% oboljelih (31). Serološka testiranja razine protutijela u krvi mogu pomoći prilikom određivanja stadija COVID-19 infekcije. Važno je napomenuti da prisutnost protutijela ne mora nužno značiti valjani imunitet jer nisu sva protutijela proizvedena kao odgovor na infekciju neutralizirajuća. Također, nije poznato mijenja li prisutnost protutijela osjetljivost na kasniju infekciju ili koliko dugo traje zaštita protutijela. IgM protutijela se mogu otkriti unutar pet dana od infekcija, dok se porast IgG protutijela bilježi približno 14 dana nakon pojave simptoma. Veći titar protutijela javlja se kod bolesti sa težom kliničkom slikom (37).

1.2.4. COVID-19 u Republici Hrvatskoj

Prvi potvrđeni slučaj oboljelog od COVID-19 infekcije u Republici Hrvatskoj od strane Nacionalnog kriznog stožera i Kriznog stožera Ministarstva zdravstva objavljen je dana 25.02.2020. godine u Zagrebu. Prva oboljela osoba je bio mlađi muškarac u dobi od 25 godina koji je 20.02.2020. godine doputovao iz talijanske pokrajine Lombardije, grada Milana. To područje je bilo zahvaćeno epidemijom COVID-19 od 21. veljače 2020. godine kada je zabilježeno naglo povećanje broja oboljelih osoba posebice u dvije regije - Lombardija i Veneto (38). Ovaj događaj nije bio neočekivan s obzirom na ubrzano širenje virusa po svijetu

i povećani broj oboljelih u Europi te su Nacionalni krizni stožer i Krizni stožer Ministarstva zdravstva već imali pripremljen protokol, sa svim potrebnim mjerama za otkrivanje i testiranje oboljelih sa sumnjom na infekciju COVID-19. Provedene su brojne epidemiološke mjere, sve u cilju smanjenja mogućnosti širenja virusa u populaciji, uz naglasak na medijsko obavještavanje i informiranje javnosti. U Republici Hrvatskoj zabilježeno je 1 138 046 slučajeva oboljelih od COVID-19 infekcije, oporavljenih je 1 120 157, a preminulih nažalost 15 998 osoba zaključno s 5. lipnja 2022. godine (39).

S rastom broja oboljelih i umrlih diljem svijeta, znanstvenici su radili na razvoju cjepiva koje bi pomoglo u suzbijanju bolesti ali i u sprječavanju razvoja teških kliničkih slika i smrtnog ishoda kod oboljelih.. U Hrvatskoj cijepljenje je započelo 27. prosinca 2020. godine, a cjepivo koje se koristilo je tvrtke Pfizer-BioNTech. Postoji vrlo malo kontraindikacija za nemogućnost cijepljenja protiv COVID-19. Jedina kontraindikacija za cijepljenje je preosjetljivost na sastojke cjepiva, uz naravno akutnu febrilnu bolest i tešku nuspojava na primjenu prethodne doze tog cjepiva. U Republici Hrvatskoj do današnjeg dana utrošeno je 5 254 182 doza cjepiva protiv COVID-19, 2 244 187 ljudi je cijepljeno s dvije doze, a 2 314 763 ljudi je cijepljeno s barem jednom dozom.

1.2.5. Smjernice za liječenje

S trajanjem pandemije COVID-19 a sukladno novim spoznajama i medicinom utemeljenom na dokazima mijenjali su se stavovi i upute o liječenju i postupanju s oboljelima od COVID-19 infekcije. Na mrežnim stranicama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo redovito su objavljivane najnovije upute i preporuke, kako bi se olakšalo postupanje zdravstvenih radnika te kako bi ljudi bili upoznati sa svim donesenim mjerama i upozorenjima koja su se odnosila na njih.

Liječnici obiteljske medicine prva su linija u dijagnosticiranju i simptomatskom liječenju COVID-19 infekcije. Oboljeli bi se javljali svojim LOM s informacijom o kontaktima s oboljelima ili s razvijenom kliničkom slikom, odnosno simptomima koje imaju. Pri postavljanju sumnje na COVID 19 bolest a ovisno o težini kliničke slike upućivali su bolesnike na testiranje, dodatnu dijagnostičku obradu ili na bolničko liječenje. Ovisno o prostoru, neki timovi uspjeli su osigurati odgovarajući prostor za klinički pregled osoba sa simptomima vjerojatne COVID-19 infekcije, a ostali su naručivali oboljele čiji simptomi zahtijevaju pregled na kraju radnog vremena.

Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima je važna kako bi se odredila razina zdravstvene zaštite potrebna za pacijenta. Ona se određuje u svakog pacijenta s bolesti COVID-19 te usmjerava liječnike za njihovo daljnje liječenje (40) .

| KLINIČKI OBLIK BOLESTI | DEFINICIJA |
|---|--|
| Asimptomatska infekcija | Osoba bez kliničkih simptoma i znakova bolesti kod koje je infekcija virusom SARS-CoV-2 potvrđena laboratorijski (pozitivnim specifičnim molekularnim testom). |
| Blagi oblik bolesti (bez komplikacija) | Bolesnik sa simptomima nekomplikirane infekcije dišnog sustava koji može imati vrućicu, opću slabost, glavobolju, mialgije, hunjavicu, grlobolju i/ili kašalj. U bolesnika nisu prisutni znakovi dehidracije, sepse ili otežanog disanja (nedostatka zraka). (MEWS score ^{**} : ≤ 2) Dijete s akutnom infekcijom gornjih dišnih puteva. |
| Srednje teški oblik bolesti | Odrasli bolesnik s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tešku pneumoniju, bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom (SpO ₂ > 93 % na sobnom zraku). (MEWS score: ≤ 2) Dijete s pneumonijom, bez kriterija za tešku bolest. |
| Teški oblik bolesti | Odrasli bolesnik s teškom (bilateralnom) pneumonijom uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja > 30 udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom (SpO ₂ ≤ 93 % na sobnom zraku). (MEWS score: 3–4) Dijete s teškom pneumonijom uz prisutan jedan od znakova: centralna cijanoza ili SpO ₂ ≤ 90 %, izražena dispneja, poremećaj općeg stanja, promjene svijesti, konvulzije. |
| Kritični oblik bolesti | Odrasli bolesnik ili dijete s kriterijima za ARDS, odnosno sepsu, septični šok, sa/bez akutne disfunkcije drugih organskih sustava (šok, zatajenje bubrega, koagulopatija, poremećaj svijesti) (MEWS score: ≥ 5) |

Slika 2. Procjena težine bolesti COVID-19 oboljelih prema kliničkim kriterijima,

preuzeto s: Preporuke HDOD-HLZ za ambulantno liječenje oboljelih od COVID-19

[Internet]. eMed. [citirano 5. lipnja 2022.]. Dostupno na:

<https://www.hdod.emed.hr/novosti/120/preporuke-hdod-hlz-za-ambulantno-lijecenje-oboljelih-od-covid-19/>

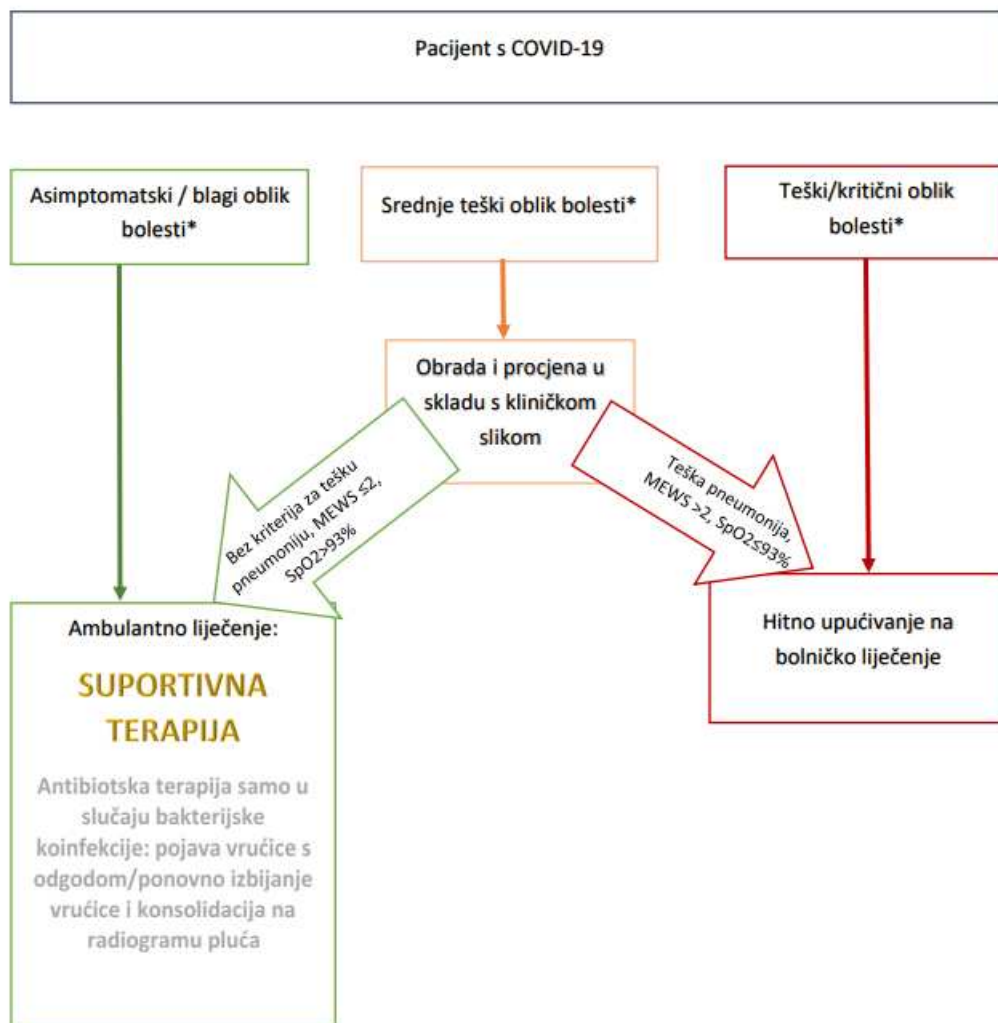
U kliničkim kriterijima se spominje *Modified Early Warning Score* (MEWS). MEWS je klinička ljestvica koja ukazuje na težinu kliničke slike kod COVID-19 oboljelih, a sastoji se od parametara poput respiratorne frekvencije, srčane frekvencije, sistoličkog tlaka, tjelesne temperature te neuroloških simptoma (AVPU ljestvica) (41).

| Bodovi | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|------|---------|--------|-----------|-----------------|----------------|------------------------|
| Respiratorna frekvencija (udisaja/minuti) | | < 9 | | 9–14 | 15–20 | 21–29 | ≥ 30 |
| Srčana frekvencija (puls/minuti) | | ≤ 40 | 41–50 | 51–100 | 101–110 | 111–129 | ≥ 130 |
| Sistolički tlak (mmHg) | < 70 | 71–80 | 81–100 | 101–199 | | ≥ 200 | |
| Tjelesna temperatura (°C) | | ≤ 35 °C | | 35,1–38,4 | | ≥ 38,4°C | |
| Neurološki simptomi (AVPU) | | | | Budan | Odgovor na glas | Odgovor na bol | Bez odgovora (GCS < 9) |

Slika 3. *Modified Early Warning Score* (MEWS) ljestvica za određivanje težine kliničkog stanja COVID-19 oboljelih,

preuzeto s: Bfm.hr. [citirano 5. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://bfm.hr/wp-content/uploads/2020/08/COVID-19-preporuke-za-lijecenje-v.2.-24.04.2020-1.pdf>

U ambulantnom liječenju COVID-19 oboljelih prednost se daje supurativnoj terapiji. Ona uključuje antipiretike za snižavanje tjelesne temperature, preporuke za adekvatnu hidraciju, mirovanje te po potrebi uzimanje analgetika i antitusika. Nema visoko kvalitetnih podataka o tome kako bi suplementacija vitaminom C, vitaminom D ili cinkom mogla smanjiti težinu bolesti u pacijenata, ali se i oni preporučuju oboljelima na kućnom liječenju (41).



Slika 4. Obrada pacijenta s COVID-19 infekcijom prema težini kliničkog stadija bolesti,

preuzeto s: Preporuke HDOD-HLZ za ambulantno liječenje oboljelih od COVID-19 [Internet]. eMed. [citirano 5. lipnja 2022.]. Dostupno na:

<https://www.hdod.emed.hr/novosti/120/preporuke-hdod-hlz-za-ambulantno-lijecenje-oboljelih-od-covid-19/>

Važnost ovog istraživanja se temelji na tome da akutna respiratorna virusna infekcija uzrokovana SARS-CoV-2 sama po sebi ne zahtijeva antibiotsko liječenje, kao ni druge akutne respiratorne virusne infekcije. S obzirom na učestalo mutiranje virusa i posljedične različite prezentacije kliničkih slika oboljelih dolazilo je do učestalih izmjena preporuka za liječenje u nastojanju što bolje skrbi i suzbijanja bolesti. Upravo je navedeno dovelo do različitih stavova i (ne)znanja prilikom ambulantnog liječenja ove nove infekcije.

Propisivanje antibiotika u odsutnosti znakova i sumnje na bakterijsku koinfekciju (pojava vrućice s odgodom ili ponovno izbijanje vrućice te konsolidacijske promjene na radiogramu pluća) kod COVID-19 oboljelih nije opravdano jer pridonosi razvoju rezistencije na dostupnu antibiotsku terapiju (41).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovog istraživanja bio je ispitati upoznatost liječnika obiteljske medicine Splitsko-dalmatinske županije s najrecentnijim smjernicama za ambulantno liječenje COVID-19 infekcije te ispitati njihove stavove o korištenju i propisivanju antimikrobne terapije u liječenju COVID-19 infekcije.

Specifični ciljevi ovog istraživanja bili su:

1. Utvrditi postoji li povezanost između dobi liječnika, specijalističkog statusa i broja pacijenata u ordinaciji LOM-a i terapijske odluke o propisivanju antibiotika ovisno o kliničkoj slici pacijenta.
2. Utvrditi ovisi li odabir vrste antibiotika i trajanje antibiotskog liječenja o specijalizaciji, dobi liječnika i broju pacijenata u ordinaciji LOM-a.
3. Utvrditi postoji li povezanost između broja pacijenata u ordinaciji LOM-a i učestalosti propisivanja antibiotika.
4. Utvrditi postoji li povezanost između dobi liječnika, specijalističkog statusa i broja pacijenata u ordinaciji LOM-a i odluke o propisivanju ili preporučivanju nadomjesne terapije vitaminom D.

Postavljene su sljedeće hipoteze:

1. Liječnici opće/obiteljske medicine neracionalno propisuju antibiotike za liječenje COVID-19 infekcije.
2. Liječnici starije životne dobi propisivali su manje antibiotika neovisno o težini kliničke slike pacijenta.
3. Specijalisti obiteljske medicine propisivali su manje antibiotika neovisno o težini kliničke slike pacijenta.
4. Odluka o propisivanju ili preporučivanju nadomjesne terapije vitaminom D u pacijenata oboljelih od COVID-19 infekcije ne ovisi o dobi liječnika, specijalističkom statusu i broju pacijenata u ordinacijama liječnika obiteljske medicine.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ustroj istraživanja

Provedeno je presječno istraživanje u svrhu ispitivanja stavova liječnika obiteljske medicine Splitsko-dalmatinske županije o propisivanju antibiotske terapije pacijentima oboljelim od COVID-19 infekcije u ordinacijama liječnika obiteljske medicine. Upitnik je osmislila grupa istraživača koja se sastojala od studenata i specijalista obiteljske medicine. Nakon prve usuglašene verzije, u cilju validacije upitnika, upitnik je poslan na više adresa LOM-ova koji su ukazali na neka nedovoljno jasna pitanja. Potom je upitnik prepravljen i ponovno poslan na testiranje, da bi po završetku istog bila formirana zadnja verzija upitnika koja je korištena u istraživanju (Prilog 1).

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije.

Poziv za sudjelovanje u istraživanju upućen je svim liječnicima obiteljske medicine zaposlenima u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Ispitanici su pozivani putem službene elektronske pošte te putem društvenih mreža.

Poziv na sudjelovanje u istraživanju ponovljen je 2 puta, u svibnju 2022. godine, tijekom kojeg je provedeno istraživanje. U istraživanje je uključeno 115 liječnika obiteljske medicine Splitsko-dalmatinske županije. Na početku anketnog upitnika nalazi se obavijest za ispitanike u kojoj je objašnjeno kako je sudjelovanje u istraživanju u potpunosti anonimno i dobrovoljno te se može prekinuti u bilo kojem trenutku bez objašnjenja. Ispunjavanje upitnika smatrano je dobrovoljnim pristankom ispitanika na sudjelovanje u istraživanju. Eventualne upite o anketnom upitniku i cijelom istraživanju sudionici su mogli uputiti putem priloženih adresa elektroničke pošte.

3.2. Anketni upitnik

U istraživanju je korišten upitnik koji se sastoji od tri dijela.

U prvom dijelu ispitivani su opći demografski podaci te upoznatost sa zadnjim smjernicama za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti COVID-19 (verzija 5 od 8. veljače 2022. godine) izdane od Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. To je uključivalo pitanja o spolu i dobi ispitanika, tituli (doktor medicine ili specijalist obiteljske medicine), radno mjesto (grad, prigradsko mjesto ili otok) te broj pacijenata u skrbi. Također, u ovom

dijelu ispitanici su se izjasnili o upoznatosti sa zadnjim smjernicama za liječenje oboljelih od COVID-19 bolesti.

U drugom dijelu ispitivani su stavovi o liječenju COVID-19 bolesti u pacijenata s različitim kliničkim slikama bolesti i laboratorijskim nalazima uz primjenu petero stupanjske Likertove skale (od u potpunosti se slažem, do u potpunosti se ne slažem). Također, ispitivani su i stavovi o propisivanju antibiotske terapije tim pacijentima.

U posljednjem dijelu ispitivani su razlozi za propisivanje antibiotske terapije pacijentima oboljelim od COVID-19 infekcije ukoliko su ih liječnici propisivali, te vrste antibiotika koje su propisivali. Također, u ovom dijelu upitnika ispitivani su stavovi liječnika o propisivanju i preporučivanju nadomjesne terapije vitaminom D pacijentima oboljelim od COVID-19 infekcije. Za kraj, ispitanici su mogli izraziti svoj stav o tome koliko su smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti COVID-19 (verzija 5 od 8.veljače 2022. godine) olakšale njihov rad, također pomoću petero stupanjske Likertove skale (ne smatram i smatram u potpunosti). Na kraju upitnika, u komentaru su mogli napisati što bi voljeli promijeniti ili nadodati ako nisu bili zadovoljni dostupnim smjernicama.

3.3. Statistička obrada podataka

Analiza je rađena u statističkom softveru STATISTICA 12, Tibco, Kalifornija. Strukture prikupljenih podataka prema promatranim karakteristikama su prezentirane u grafičkom i tabelarnom obliku u kojima se koriste apsolutne i relativne frekvencije. Numeričke vrijednosti su prezentirane upotrebom metoda deskriptivne statistike. Ispitivanje zavisnosti u sklonosti propisivanja antibiotske terapije pacijentima različitih kliničkih prezentacija kao i odabiru i duljini trajanja antibiotske terapije te preporučivanju/propisivanju nadomjesne terapije vitaminom D s obzirom na dob, specijalistički status i broj pacijenata u ordinaciji LOM-a izvršena je primjenom Hi-kvadrat testa. U ovoj studiji statistički značajna se smatrala vrijednost $P < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Demografski podaci o ispitanicima

U istraživanju je sudjelovalo 115 liječnika obiteljske medicine Splitsko-dalmatinske županije od kojih je bilo 55 (47,8%) specijalista, 7 (6,1%) specijalizanata i 53 (46,1%) doktora medicine. Od ukupnog broja liječnika bilo je 97 (84,3%) žena i 18 (15,7%) muškaraca. Najviše liječnika (72,2%) radi u gradu, a najmanje na otoku (9,6%). Većina ispitanika je u skupini starosne dobi od 31-50 godina. Najveći broj liječnika (46,49%) skrbi za tim veličine 1500-2000 pacijenata, a 36,84% liječnika skrbi za tim manji od 1500 pacijenata. Ovi podaci su prikazani u tablici 1.

Tablica 1. Opći demografski podaci ispitanika.

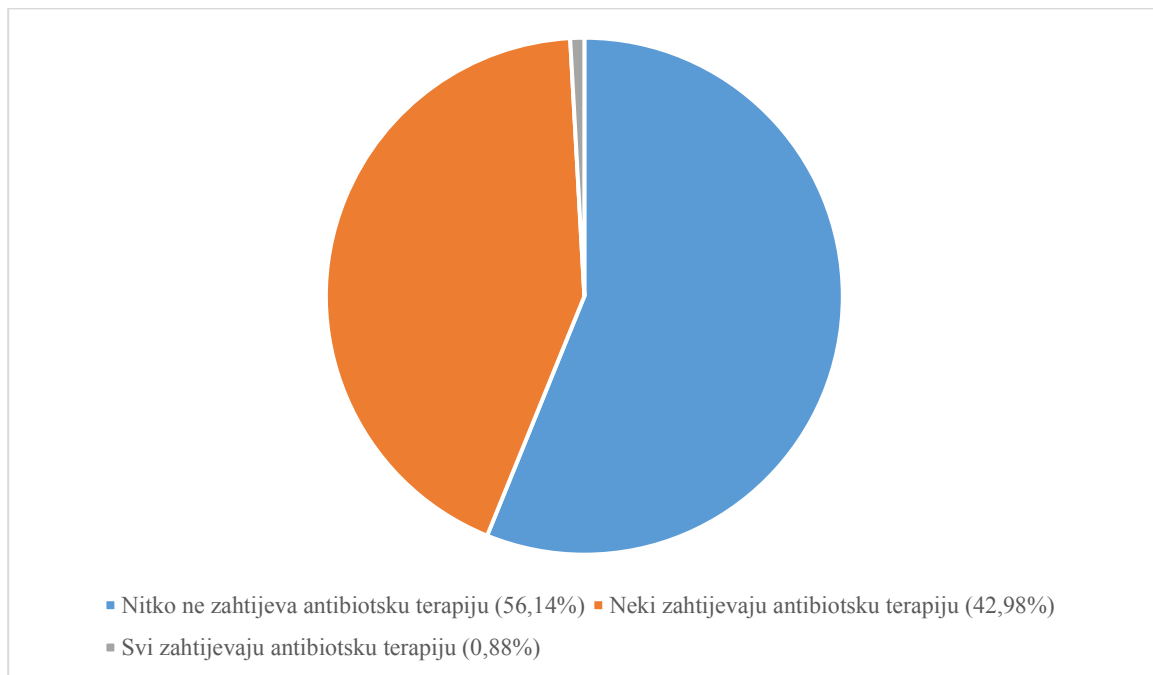
| Parametar | N (%) | | | |
|------------------------|--------------|----------------|------------------|------------|
| Dob | <30 godina | 31-50 godina | 51-60 godina | >60 godina |
| | 22 (19,13) | 43 (37,39) | 34 (29,57) | 16 (13,91) |
| Spol | Ženski | Muški | | |
| | 97 (84,35) | 18 (15,65) | | |
| Broj pacijenata | <1500 | 1500-2000 | >2000 | |
| | 42 (36,84) | 53 (46,49) | 19 (16,67) | |
| Specijalistički status | Specijalisti | Specijalizanti | Doktori medicine | |
| | 55 (47,83) | 7 (6,09) | 53 (46,09) | |
| Mjesto rada | Grad | Prigradsko | Otok | |
| | 83 (72,17) | 21(18,26) | 11 (9,57) | |

Podaci su prikazani kao cijeli broj (postotak)

Sa zadnjim smjernicama za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti COVID-19 (verzija 5 od 8. veljače 2022. godine) upoznato je 100 (87%) liječnika. Njih 88 (77,2%) se u potpunosti slaže s preporukom da je osnova liječenja COVID-19 infekcije ublažavanje simptoma, sprječavanje komplikacija i progresije bolesti te simptomatsko i suportivno liječenje.

4.2. Propisivanje antibiotske terapije pacijentu s nekomplikiranom COVID-19 bolesti

Na pitanje o primjeni antibiotske terapije kod bolesnika s nekomplikiranom COVID-19 infekcijom 64 (56,14 %) LOM smatra da nitko ne treba dobiti antibiotik, 49 (42,98 %) smatra da neki trebaju dobiti antibiotik, a 1 (0,88%) smatra da svi oboljeli trebaju dobiti antibiotik. Ovi podaci su prikazani na slici 5.



Slika 5. Dijagram koji prikazuje stavove LOM-a o propisivanju antibiotske terapije pacijentima s nekomplikiranom COVID-19 bolesti

Nije uočena povezanost u stavovima LOM-a u primjeni antibiotske terapije kod bolesnika s nekomplikiranom infekcijom dišnog sustava s obzirom na dob ($P=0,400$) i specijalistički status liječnika ($P=0,424$). Ovi podaci su prikazani u tablici 2.

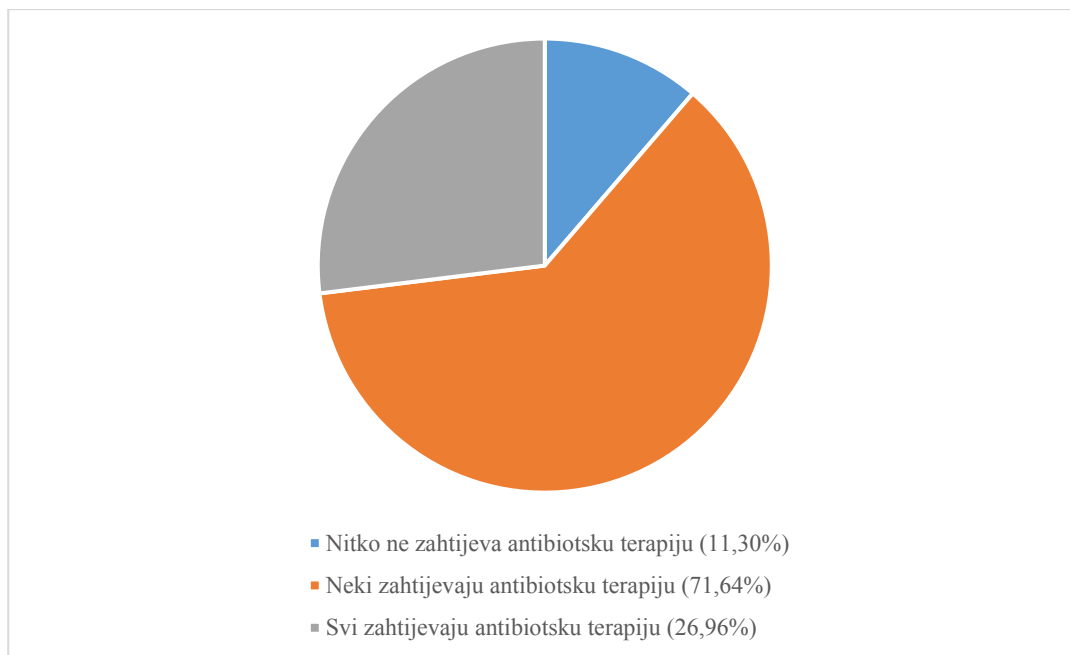
Tablica 2. Primjena antibiotske terapije kod bolesnika s nekomplikiranom infekcijom dišnog sustava s obzirom na dob liječnika i specijalizaciju.

| Dob liječnika | Nitko | | Neki | | Svi | | <i>p</i> * |
|-----------------|-------|--------|------|--------|-----|-------|------------|
| | n | % | N | % | n | % | |
| <30 | 16 | 72,73% | 6 | 27,27% | 0 | 0,00% | 0,400 |
| 31-50 | 22 | 51,16% | 20 | 46,51% | 1 | 2,33% | |
| 51-60 | 16 | 47,06% | 18 | 52,94% | 0 | 0,00% | |
| >60 | 10 | 66,67% | 5 | 33,33% | 0 | 0,00% | |
| Specijalizacija | | | | | | | |
| Da | 30 | 55,56% | 23 | 42,59% | 1 | 1,85% | 0,424 |
| Ne | 28 | 52,83% | 25 | 47,17% | 0 | 0,00% | |
| Specijalizant | 6 | 85,71% | 1 | 14,29% | 0 | 0,00% | |

* χ^2 test

4.3. Propisivanje antibiotske terapije pacijentima oboljelim od COVID 19 koji imaju teže simptome bolesti i/ili pneumoniju, ali bez kriterija za tešku pneumoniju

Na pitanje o primjeni antibiotske terapije kod bolesnika oboljelih od COVID-19 infekcije koji imaju teže simptome bolesti i/ili pneumoniju, ali bez kriterija za tešku pneumoniju, 13 (11,30 %) LOM smatra da nitko ne treba dobiti antibiotik, 71 (61,74 %) smatra da neki trebaju dobiti antibiotik, a 31 (26,96%) smatra da svi oboljeli trebaju dobiti antibiotik. Ovi podaci su prikazani na slici 6.



Slika 6. Dijagram koji prikazuje stavove liječnika o propisivanju antibiotске terapije pacijentima s kompliciranom COVID-19 bolesti, ali bez kriterija za tešku pneumoniju.

Nije uočena povezanost u primjeni antibiotске terapije kod bolesnika sa težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom s obzirom na dob ($P=0,037$) i specijalistički status liječnika ($P=0,982$). Ovi podaci su prikazani u tablici 3.

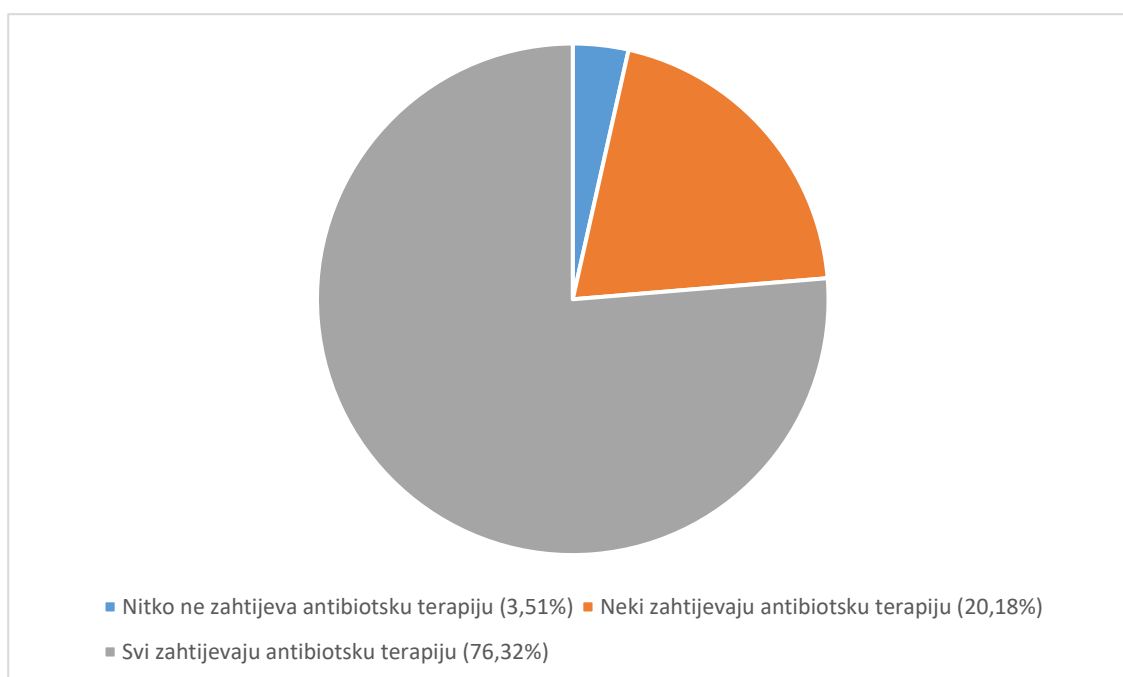
Tablica 3. Primjena antibiotске terapije kod bolesnika sa težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom u ovisnosti o dobi liječnika i specijalizaciju.

| | Nitko | | Neki | | Svi | | P* |
|------------------------|-------|--------|------|--------|-----|--------|-----------|
| | n | % | N | % | n | % | |
| Dob liječnika | | | | | | | |
| <30 | 4 | 18,18% | 14 | 63,64% | 4 | 18,18% | 0,037 |
| 31-50 | 5 | 11,63% | 30 | 69,77% | 8 | 18,60% | |
| 51-60 | 0 | 0,00% | 21 | 61,76% | 13 | 38,24% | |
| >60 | 4 | 25,00% | 6 | 37,50% | 6 | 37,50% | |
| Specijalizacija | | | | | | | |
| Da | 5 | 9,09% | 34 | 61,82% | 16 | 29,09% | 0,982 |
| Ne | 7 | 13,21% | 32 | 60,38% | 14 | 26,42% | |
| Specijalizant | 1 | 14,29% | 5 | 71,43% | 1 | 14,29% | |

* χ^2 test

4.4. Propisivanje antibiotske terapije pacijentima oboljelim od COVID 19 koji imaju tešku (bilateralnu) pneumoniju uz još jedan rizik za smrtni ishod bolesti

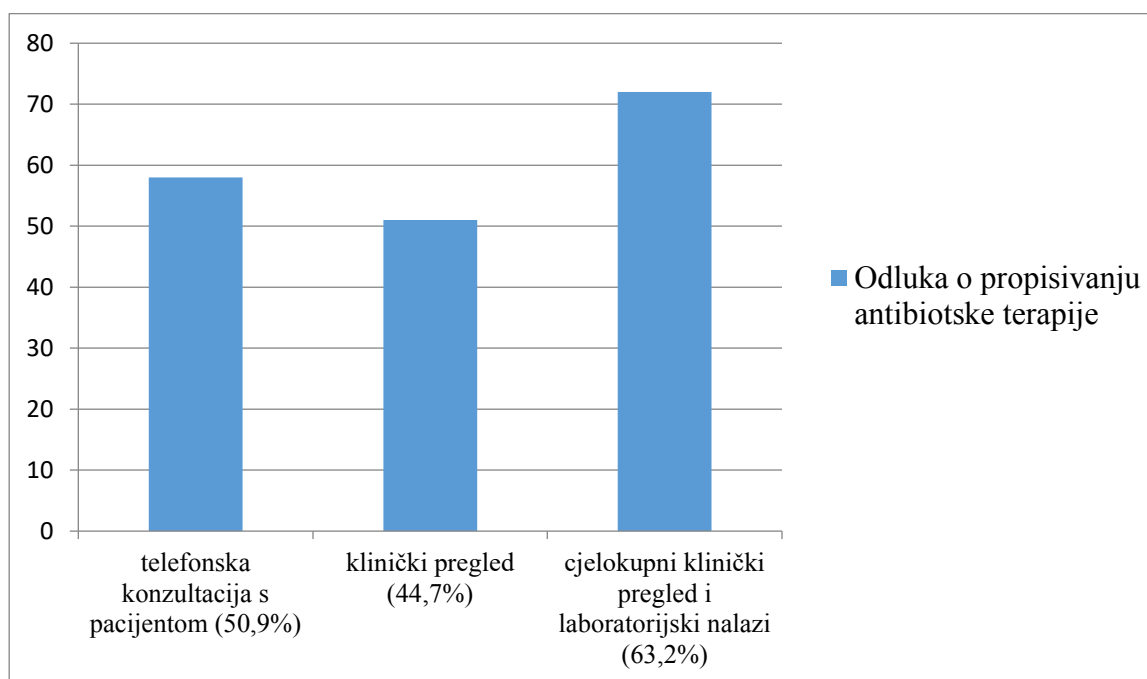
Na pitanje o primjeni antibiotske terapije kod bolesnika oboljelih od COVID-19 infekcije koji imaju tešku (bilateralnu) pneumoniju uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja >30 udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom ($SpO_2 \leq 93\%$ na sobnom zraku) 4 (3,51 %) LOM smatra da nitko ne treba dobiti antibiotik, 23 (20,18 %) smatra da neki trebaju dobiti antibiotik, a 87 (76,32%) smatra da svi oboljeli trebaju dobiti antibiotik. Ovi podaci su prikazani na slici 7.



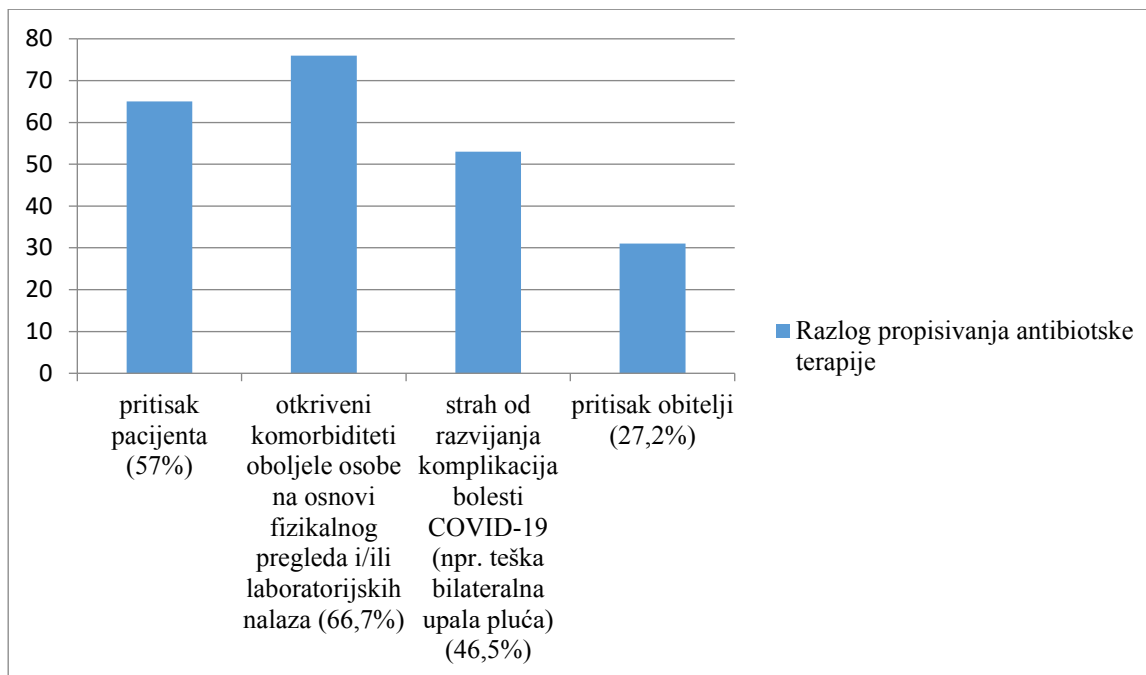
Slika 7. Dijagram koji prikazuje stavove liječnika o propisivanju antibiotske terapije pacijentima s teškom (bilateralnom) pneumonijom uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja >30 udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom ($SpO_2 \leq 93\%$ na sobnom zraku)

4.5. Kriteriji temeljem kojih su LOM donosili odluke o propisivanju antibiotske terapije oboljelima od COVID 19 bolesti

Na pitanje o kriterijima temeljem kojih su LOM propisali antibiotsku terapiju bilo je moguće dati više odgovora. Najveći broj LOM (63,2%) izjavilo je da su odluku o propisivanju antibiotske terapije donijeli nakon cjelokupnog kliničkog pregleda i uvida u laboratorijske nalaze pacijenata. Međutim dio liječnika, njih 58 (50,9%), povremeno je propisivalo antibiotsku terapiju nakon telefonske konzultacije sa pacijentom oboljelim od COVID-19 infekcije. Kao najčešći razlog propisivanja antibiotske terapije pacijentima s COVID-19 bolesti navedeni su pritisak pacijenta (57%), otkriveni komorbiditeti (66,7%) na osnovi fizikalnog pregleda i/ili laboratorijskih nalaza, strah od razvijanja komplikacija (46,5%), ali i pritisak obitelji (27,2%) (slike 8 i 9).

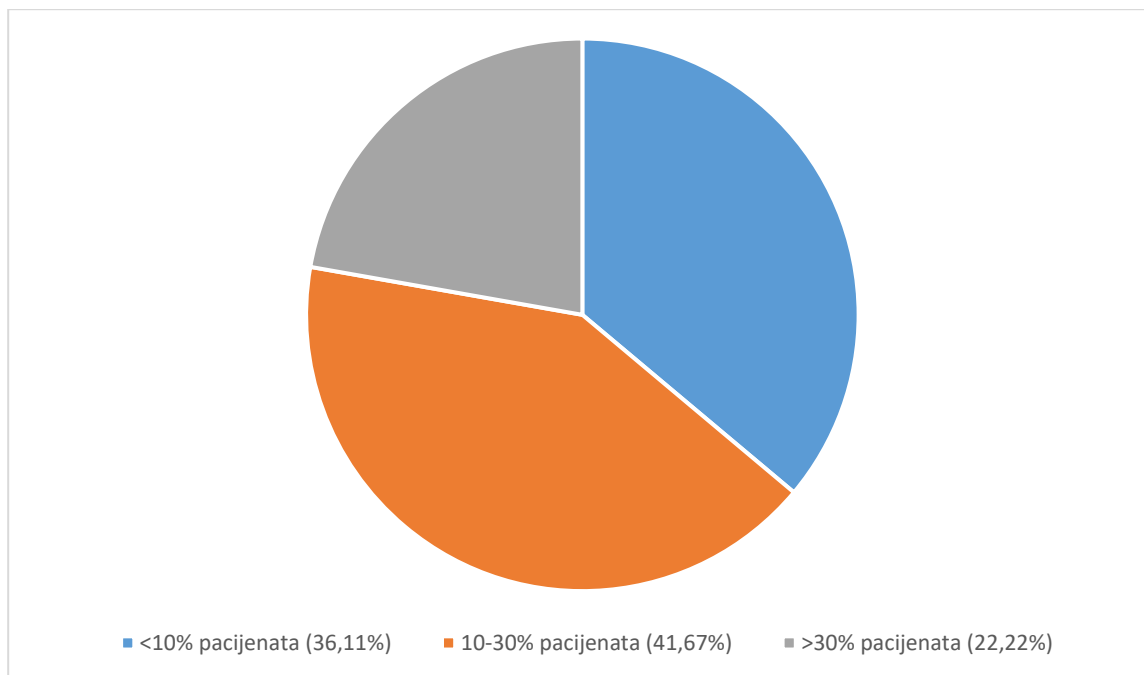


Slika 8. Kriteriji temeljem kojih su LOM donosili odluku o uključenju antibiotske terapije pacijentima s nekomplikiranom COVID 19 infekcijom.



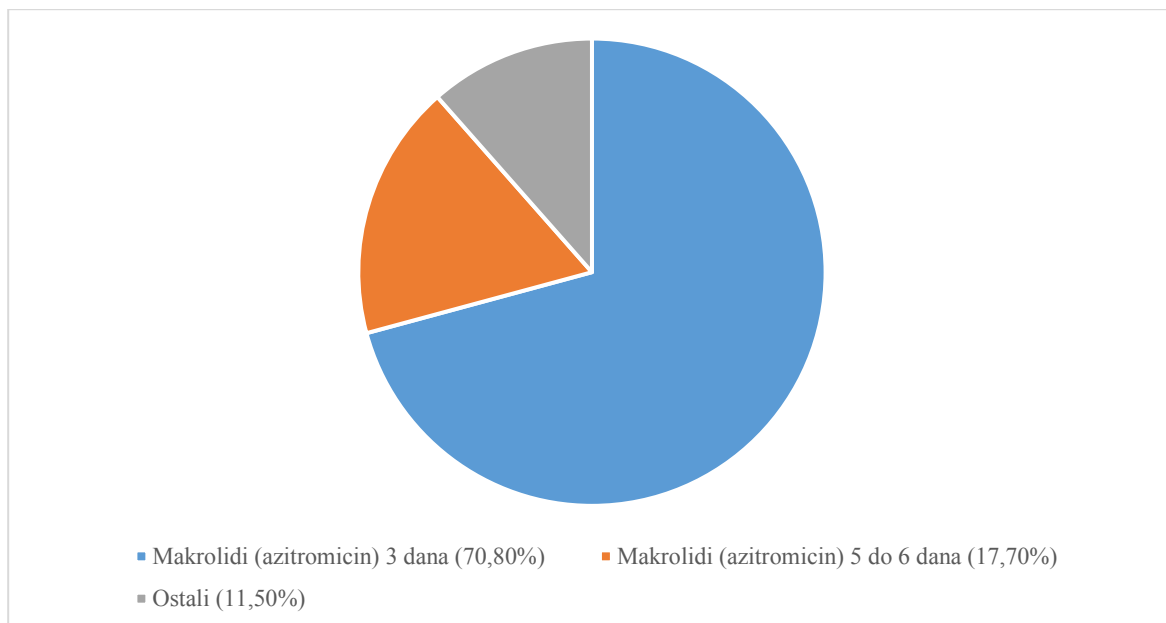
Slika 9. Najčešći razlozi za propisivanje antibiotičke terapije pacijentima s nekomplikiranom COVID 19 infekcijom.

Na pitanje o udjelu COVID-19 pozitivnih pacijenata koji su dobili antibiotičku terapiju 39 (36,11%) LOM je odgovorilo da je <10% njihovih pacijenata dobilo antibiotičku terapiju, 45 (41,67%) je odgovorilo da je 10%-30% njihovih pacijenata dobilo antibiotičku terapiju, a 24 (22,22%) je odgovorilo da je >30% njihovih pacijenata dobilo antibiotičku terapiju. Ovi podaci su prikazani na slici 10.



Slika 10. Dijagram prikazuje udio COVID-19 pozitivnih pacijenata koji su dobili antibiotsku terapiju

Na pitanje o izboru i trajanju antibiotske terapije kod COVID-19 pozitivnih pacijenata 80 (70,80%) LOM bi se odlučilo na makrolide (azitromicin) u trajanju od 3 dana, njih 20 (17,70%) na makrolide (azitromicin) u trajanju od 5 do 6 dana, a 13 (11,50%) LOM bi se odlučilo na neku drugu skupinu antibiotika. Ovi podaci su prikazani na slici 11.



Slika 11. Dijagram prikazuje odabir vrste i trajanja antibiotske terapije kod COVID-19 pacijenata

Na pitanje o odabiru i trajanju antibiotske terapije u liječenju COVID-19 bolesti nije uočena povezanost između LOM-ova s obzirom na dob ($P=0,182$) i specijalistički status LOM-a ($P=0,650$). Ovi podaci prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Odabir i trajanje antibiotske terapije s obzirom na dob i specijalistički status LOM

| | Makrolidi (azitromicin) u trajanju od 3 dana | | Makrolidi (azitromicin) u trajanju od 5 do 6 dana | | ostalo | | <i>p</i> * |
|------------------------|--|--------|---|--------|--------|--------|------------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Dob liječnika | | | | | | | |
| <30 | 18 | 90,00% | 2 | 10,00% | 0 | 0,00% | |
| 31-50 | 28 | 65,12% | 8 | 18,60% | 7 | 16,28% | |
| 51-60 | 23 | 67,65% | 8 | 23,53% | 3 | 8,82% | |
| >60 | 11 | 68,75% | 2 | 12,50% | 3 | 18,75% | 0,182 |
| Specijalizacija | | | | | | | |
| Da | 37 | 67,27% | 10 | 18,18% | 8 | 14,55% | |
| Ne | 38 | 74,51% | 9 | 17,65% | 4 | 7,84% | |
| Specijalizant | 5 | 71,43% | 1 | 14,29% | 1 | 14,29% | 0,650 |

* χ^2 test

Od ukupnog broja liječnika, njih 111 (97,4%) je upoznato sa činjenicom da se u vremenu pandemije COVID-19 povećalo propisivanje/preporučivanje nadomjesne terapije vitaminom D, a 57 (49,6%) liječnika je svojim pacijentima oboljelim od COVID-19 infekcije propisivalo ili preporučivalo nadomjesnu terapiju vitaminom D.

Liječnici starosne dobi 51-60 godina najčešće su propisivali/preporučivali nadomjesnu terapiju vitaminom D svojim pacijentima oboljelima od COVID-19 infekcije, dok su to najmanje radili liječnici stariji od 60 godina. Nije utvrđena povezanost u propisivanju/preporučivanju nadomjesne terapije vitaminom D u LOM-ova s obzirom na dob liječnika ($P=0,142$).

Liječnici specijalizanti su najčešće propisivali/preporučivali nadomjesnu terapiju vitaminom D svojim pacijentima oboljelima od COVID-19 infekcije (54,55%). Ispitivanjem nije utvrđena povezanost u propisivanju/preporučivanju nadomjesne terapije vitaminom D u LOM-ova s obzirom na specijalistički status liječnika ($P=0,469$).

5. RASPRAVA

Liječnici obiteljske medicine Splitsko-dalmatinske županije su dobro upoznati sa smjernicama za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti COVID-19 (verzija 5 od 8.veljače 2022. godine). Unatoč tome odlučili su se na propisivanje antibiotika u velikom broju slučajeva. Uz samu infekciju SARS-CoV-2, povećanje incidencije antimikrobne rezistencije predstavlja kolateralnu štetu trenutnom statusu pandemije. Došlo je do brzog porasta organizama otpornih na više lijekova zbog visokih stopa korištenja antimikrobnih sredstava kod pacijenata s COVID-19 s relativno niskom stopom ko- ili sekundarne bakterijske infekcije (42,43). Odgovarajuće propisivanje i optimizirana uporaba lijekova u skladu s načelima propisivanja antimikrobne terapije i smjernicama, kao i kvalitetna dijagnoza te agresivne mjere za kontrolu infekcije mogu pomoći u sprječavanju pojave sve više organizama rezistentnih na lijekove (44). Iz ovog valja zaključiti kako liječnici nepoštivanjem danih smjernica za liječenje doprinose razvitku antibiotske rezistencije, što u budućnosti može dovesti do razvijanja novih smrtonosnih infekcija koje će biti posljedica rezistencije bakterija na dostupne antibiotike.

Najčešće propisivan antibiotik je bio iz skupine makrolida (azitromicin), a većina ispitanika ga je propisivala bolesnicima s blažom kliničkom slikom COVID 19 bolesti. Taj podatak ukazuje na činjenicu da se liječnici ne pridržavaju danih kriterija za propisivanje antibiotika. Mogući razlozi su nedostaci dijagnostičkih i laboratorijskih testova koji su dostupni LOM, ali i strah od razvijanja komplikacija bolesti. Propisivanjem antibiotika bez utvrđenih parametara sekundarne bakterijske infekcije doprinosi neracionalnom korištenju antibiotika, moćnog oružja, koje u vremenu pandemije polako gubi svoju moć. Rasoul i sur. su u svom istraživanju predložili provođenje šireg spektra dijagnostičkih testova koji bi uključivao i provođenje testova bakterijske osjetljivosti kako bi se spriječilo stvaranje antimikrobne rezistencije i samim time neuspjeh u liječenju zbog mogućih bakterijskih koinfekcija (45).

Ovo istraživanje je pokazalo da se razlike u edukaciji i starosnoj dobi liječnika koja upućuje na iskustvo nisu pokazale presudnima prilikom donošenja odluke o propisivanju antimikrobne terapije. Specijalisti obiteljske medicine bi očekivano trebali manje propisivati antibiotsku terapiju na neosnovanim sumnjama za sekundarnu bakterijsku infekciju za razliku od svojih kolega na specijalizaciji i ostalih doktora medicine zbog šireg spektra znanja i iskustva, ali u ovom istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika koja bi upućivala na to. Langford i sur. su proveli randomizirano kontrolirano ispitivanje kohortne studije sa serijom slučajeva preko 10 pacijenata te je procjenjivao propisivanje antibiotika COVID-19 pozitivnim pacijentima. Prevalencija propisivanja antibiotika u istraživanju bila je 74,6%, a procijenjena učestalost bakterijske koinfekcije samo 8,6% (46). Kako je stopa propisanih antibiotika značajno veća od procijenjene prevalencije bakterijske koinfekcije jasno je da na taj način raste neracionalna i neopravdana primjena antibiotika kod pacijenata s COVID-19 infekcijom. Stoga je potrebno izraditi smjernice namijenjene liječnicima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, poštujući specifične vremenske i organizacijske elemente kao što su dostupnost laboratorijskih i dijagnostičkih pretraga.

Zabrinjava podatak da se čak 58 (50,9%) liječnika u nekom trenutku odlučilo za propisivanje antibiotske terapije nakon telefonske konzultacije sa pacijentom oboljelim od COVID-19 bolesti. Prilikom odluke o propisivanju antimikrobne terapije za liječenje akutne virusne infekcije poput koronavirusne bolesti prednost bi se trebalo dati cjelokupnom kliničkom pregledu i pristiglim laboratorijskim nalazima i markerima upale (sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein), kao i nalazima radiološke dijagnostike. U periodu za koji su podatci prikupljeni (studeni 2021. – ožujak 2022. godine) LOM mogli su uputiti oboljelog na RTG snimak prsnih organa te u medicinsko-biokemijski laboratorij u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Seid Getahun Abdela i sur. su u svom istraživanju proveli retrospektivnu kohortnu studiju koja je uključivala simptomatske, hospitalizirane COVID-19 pacijente te su promatrali razloge propisivanja antibiotske terapije ovim pacijentima. Od cjelokupnog uzorka od 481 pacijenta, njih 347 (72,1%) je dobilo antibiotik prije ili tijekom prijema. Problem se javlja u tome što niti jednom od pacijenata u svojoj obradi nije uzet uzorak za bakterijsku kultivaciju te im nisu bili ispitivani upalni markeri, poput sedimentacije eritrocita i C-reaktivnog proteina (47). Ovakvi rezultati se slažu sa postupcima i stavovima liječnika iz našeg istraživanja te potvrđuju činjenicu kako se u vremenu pandemije neracionalno propisivala antibiotska terapija često na neosnovanim sumnjama i bez čvrstih dokaza o sekundarnoj bakterijskog infekciji koja zahtijeva liječenje.

Vitamin D ima imunomodulacijsku ulogu koju izražava lučenjem antivirusnih peptida te na taj način povećava imunitet što poboljšava obranu sluznice od raznih patogena. Povezanost propisivanja ili preporučivanja nadomjesne terapije vitaminom D u ovom istraživanju nije statistički povezana sa edukacijom niti starosnom dobi liječnika, a gotovo polovina LOM je savjetovala uzimanje ili je propisala vitamin D. Nurshad Ali je u svom istraživanju istraživao ulogu vitamina D u smanjenju rizika od COVID-19 infekcije i ostalih akutnih virusnih infekcija respiratornog sustava. Ispitivana je korelacija razine vitamina D u COVID-19 pozitivnih osoba i u smrtnim slučajevima te nije pronađena statistički značajna povezanost ($p=0.033$) što potvrđuje rezultate našeg istraživanja o podijeljenim mišljenjima doktora o korisnosti i primjeni vitamina D (48). S obzirom na ulogu vitamina D u poboljšavanju imuniteta i obrani organizma od različitih patogena te na broj liječnika koji istu propisuju, još bi trebalo istražiti povoljne učinke ovog suplementa na ljudski organizam i način na koji djeluje.

Provedeno istraživanje ima ograničenja zbog toga što se nije uzimao u obzir panel dijagnostičkih pretraga i laboratorijskih nalaza koje su liječnici imali na uvid prilikom propisivanja antimikrobne terapije. Također, nismo imali na uvid ni medicinske kartone pacijenata koji su mogli doprinijeti odluci liječnika o propisivanju antimikrobne terapije ovisno o komorbiditetima i obiteljskoj anamnezi pacijenata. Moguće je da su razlike u stavovima i znanjima liječnika s obzirom na edukaciju i starosnu dob veće od prikazanih, ali zbog nedovoljno velikog uzorka ispitanika teško je bilo s pouzdanjem dobiti statistički značajnu razliku koja bi govorila tome u prilog.

6. ZAKLJUČCI

1. Najrecentnije smjernice za liječenje koronavirusne bolesti nisu u potpunosti prilagođene za rad liječnika obiteljske medicine te trebaju biti prilagođenije uvjetima rada u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.
2. Većina liječnika Splitsko-dalmatinske županije su svojim pacijentima oboljelim od COVID-19 infekcije propisivali antibiotsku terapiju neovisno o specijalističkom statusu i starosnoj dobi.
3. Liječnici Splitsko-dalmatinske županije kao prvi izbor antibiotske terapije biraju makrolid (azitromicin) neovisno o specijalističkom statusu i starosnoj dobi.
4. Odluka o propisivanju ili preporučivanju nadomjesne terapije vitaminom D pacijentima oboljelim od COVID-19 infekcije ne ovisi o specijalističkom statusu i starosnoj dobi.

7. LITERATURA

1. Gladtko E. Tolerable and intolerable side effects of antibiotic therapy. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1984;132:760–4.
2. Zinner SH. Antibiotic use: present and future. *New Microbiol.* 2007;30:321–5.
3. Lieberman JM. Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:1143–51.
4. Mohr KI. History of antibiotics research. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;398:237–72.
5. Department of microbiology and immunology [Internet]. Medical School - University of Minnesota. 2018 [citirano 12. travnja 2022.]. Dostupno na : <https://med.umn.edu/microbiology>
6. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019;51:72–80.
7. Sy T, Tatsumura YA. Discoverer of penicillin. *Singapore Med J.* 2015;56:366–7.
8. Linčir I. Farmakologija za stomatologe. 3. izdanje. Zagreb Medicinska naklada; 2011.
9. Bedenić B. Medicinska mikrobiologija Zenica: Štamparija Fojnica d. Uzunović-Kamberović S. 2009.
10. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale's Pharmacology, International Edition. 8. izdanje. Churchill Livingstone; 2014.
11. Murray CA. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10:266–78.
12. Cox G, Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int J Med Microbiol.* 2013;303:287–92.
13. Coates AR, Halls G, Hu Y. Novel classes of antibiotics or more of the same? *Br J Pharmacol.* 2011;163:184–94.
14. 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;340.

15. Watson R. Multidrug resistance responsible for half of deaths from healthcare associated infections in Europe. *BMJ*. 2008;336:1266-77.
16. Shimada J, Hori S. Adverse effects of fluoroquinolones. *Prog Drug Res*. 1992;38:133-43.
17. Vázquez-Laslop N, Mankin AS. How macrolide antibiotics work. *Trends Biochem Sci* . 2018;43:668–84.
18. Svetlov MS, Koller TO, Meydan S, Shankar V, Klepacki D, Polacek N, i sur. Context-specific action of macrolide antibiotics on the eukaryotic ribosome. *Nat Commun*. 2021;12:2803.
19. Chu X-M, Wang C, Liu W, Liang L-L, Gong K-K, Zhao C-Y, i sur. Quinoline and quinolone dimers and their biological activities: An overview. *Eur J Med Chem*. 2019;161:101–17.
20. ISKRA smjernice. *Bfm.hr*. [citirano 28. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://iskra.bfm.hr/iskra-smjernice/>
21. Bradarić N. Antibiotici: opće napomene. U: Rumboldt Z. Odabrana poglavlja iz terapije. 4. izdanje. Split: KBC Split, Jedinica za znanstveni rad; 1992. str. 45-7.
22. Kalenić S, Plečko V. Antimikrobni lijekovi. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E, i sur. *Medicinska bakteriologija i mikologija*. 2. izd. Zagreb: Merkur A.B.D; 2005. str. 77- 102.
23. Soldo D, Katić M. Hrvatsko društvo obiteljskih doktora. Racionalno propisivanje antibiotika u obiteljskoj medicini – prevencija rezistencije. Zagreb. 2012. Dostupno na: http://www.hdod.net/rad_drustva/Rac_propis_antib_u_OM.pdf
24. Chakraborty I, Maity P. COVID-19 outbreak: Migration, effects on society, global environment and prevention. *Sci Total Environ* . 2020;728:138882.
25. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26:450–2.
26. - World Health Organization Geneva: WHO; 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51.

27. COVID live - Coronavirus statistics - worldometer. Worldometers.info. [citirano 15. svibnja 2022]. Dostupno na: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
28. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill.* 2020;25.
29. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565–74.
30. Xu Z, Shi L, Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-422.
31. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7:e438-e440.
32. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020;172:577-582.
33. Mao L, Jin H, Wang M. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:1-9.
34. Mao R, Qiu Y, He JS. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:667-678.
35. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1504–7.
36. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623.
37. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323:2249–51.

38. COVID-19 – Priopćenje prvog slučaja. Hzzjz.hr. [citirano 4. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.hzzjz.hr/priopcenja-mediji/covid-19-priopcenje-prvog-slucaja/>
39. Službena stranica Vlade za pravodobne i točne informacije o koronavirusu. koronavirus.hr. [citirano 28. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/>
40. de Waard T. What's new? *Vakbl Soc Werk* . 2016 [citirano 25. svibnja 2022.];17:5–5.
41. Hzzjz.hr. [citirano 25. svibnja 2022.]. Dostupno na: https://www.hzzjz.hr/wp-content/uploads/2020/03/Smjernice_COVID_19_27_11_2020.pdf
42. Tiri B., Sensi E., Marsiliani V., Cantarini M., Priante G., Vernelli C. Antimicrobial stewardship program, COVID-19, and infection control: spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in ICU COVID-19 patients. What did not work? *J Clin Med*. 2020;9:E2744.
43. Li J., Wang J., Yang Y., Cai P., Cao J., Cai X. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9:153.
44. Lai C-C, Chen S-Y, Ko W-C, Hsueh P-R. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57:106324.
45. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, i sur. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life* 2020;72:2097–111.
46. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy J-PR, Westwood D. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:520–31.
47. Abdela SG, Liesenborghs L, Tadese F, Abegaz SH, Bayuh FB, Asmamaw EA. Antibiotic overuse for COVID-19: Are we adding insult to injury? *Am J Trop Med Hyg*. 2021;105:1519–20.
48. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. 2020;13:1373–80.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Glavni cilj ovog istraživanja bio je procijeniti stavove i znanja liječnika obiteljske medicine Splitsko-dalmatinske županije o propisivanju antibiotske terapije COVID-19 oboljelim pacijentima, te upoznatost sa najrecentnijim smjernicama za liječenje koronavirusne bolesti i nadomjesnom terapijom vitaminom D.

ISPITANICI I METODE: Provedeno je istraživanje u svrhu ispitivanja stavova i znanja liječnika obiteljske medicine Splitsko-dalmatinske županije o upotrebi antibiotske terapije kod COVID-19 pozitivnih osoba. Podaci su prikupljeni pomoću anketnog upitnika kojem se pristupalo putem Google forms internetske aplikacije tijekom svibnja 2022. Upitnik se sastojao od 23 pitanja. Za analizu podataka korišten je statistički software STATISTICA 12, Tibco, Kalifornija.

REZULTATI: Sa zadnjim smjernicama za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti (verzija 5 od 8.veljače 2022. godine) je poznato 100 (87%) liječnika obiteljske medicine. Od 115 liječnika, njih 88 (77,2%) se u potpunosti slaže sa preporukom da je osnova liječenja COVID-19 infekcije ublažavanje simptoma, sprječavanje komplikacija i progresije bolesti te simptomatsko i suportivno liječenje. Najveći broj LOM smatra da su propisali antibiotsku terapiju za 10-30% oboljelih (41,67%). Na pitanje o izboru i trajanju antibiotske terapije kod COVID-19 pozitivnih pacijenata 80 (70,80%) LOM bi se odlučilo na makrolide (azitromicin) u trajanju od 3 dana, njih 20 (17,70%) na makrolide (azitromicin) u trajanju od 5 do 6 dana, a njih 13 (11,50%) bi se odlučilo na neku drugu skupinu antibiotika. Ispitivanjem nije utvrđena povezanost između odabira i trajanja antibiotske terapije s obzirom na dob ($P=0,182$) i specijalistički status liječnika ($P=0,650$). Ispitivanjem je utvrđena statistički značajna razlika u zastupljenosti stava liječnika kako nitko iz skupine pacijenata sa nekomplikiranom infekcijom koji može imati vrućicu, opću slabost, glavobolju, mialgiju, hunjavicu, grlobolju i/ili kašalj ne treba dobiti antibiotik ($P<0,001$). Najčešći razlog propisivanja antibiotske terapije pacijentima su bili pritisak pacijenta (57%) i otkriveni komorbiditeti na osnovi fizikalnog pregleda i/ili laboratorijskih nalaza (66,7%). Ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike u propisivanju ili preporučivanju nadomjesne terapije vitaminom D s obzirom na životnu dob liječnika ($P=0,142$) ni na specijalistički status ($P=0,199$).

ZAKLJUČCI: Studijom je pokazano da liječnici Splitsko-dalmatinske županije u velikoj mjeri propisuju antibiotsku terapiju svojim pacijentima oboljelim od koronavirusne bolesti,

neovisno o specijalstičkom statusu, starosnoj dobi ili broju pacijenata u timu. Također, potrebno je unaprijediti smjernice kako bi se olakšao rad liječnika obiteljske medicine i kako bi se smanjilo neopravdano propisivanje antibiotske terapije.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Attitudes and knowledge of family medicine doctors on prescribing antibiotic therapy to patients suffering from COVID-19 infection

OBJECTIVES: The main goal of this research was to assess the attitudes and knowledge of family medicine doctors in the Split-Dalmatia County regarding the prescription of antibiotic therapy to patients with COVID-19, as well as their familiarity with the most recent guidelines for the treatment of coronavirus disease and vitamin D replacement therapy.

PATIENTS AND METHODS: A study was conducted to examine the attitudes and knowledge of family medicine doctors in the Split-Dalmatia County regarding the use of antibiotic therapy in COVID-19 positive patients. The data was collected by solving a questionnaire via the Google forms internet application during May 2022. The questionnaire consisted of 23 questions. The statistical software STATISTICA 12, Tibco, California, was used for data analysis.

RESULTS: The majority of family medicine doctors, 100 (87%), are familiar with the latest guidelines for the treatment of patients with the coronavirus disease (version 5 of February 8, 2022). Out of 115 doctors, 88 of them (77.2%) fully agree with the recommendation that the basis of the treatment of the COVID-19 infection is the alleviation of symptoms, complications and progression of the disease, as well as symptomatic and supportive treatment. The largest number of LOMs believe that they prescribed antibiotic therapy for 10-30% of patients (41.67%). When asked about the choice and duration of antibiotic therapy in COVID-19 positive patients, 80 (70.80%) LOM would decide on a macrolide (azithromycin) for 3 days, 20 of them (17.70%) on a macrolide (azithromycin) in lasting from 5 to 6 days, and 13 of them (11.50%) would have opted for another group of antibiotics. The examination did not establish a connection between the selection and duration of antibiotic therapy with regard to age ($P=0.182$) and specialist status of the doctor ($P=0.650$). The examination revealed a statistically significant difference in the representation of the physician's opinion that no one from the group of patients with an uncomplicated infection who may have fever, general weakness, headache, myalgia, wheezing, sore throat and/or cough should receive antibiotics ($P<0.001$). The most common reason for prescribing antibiotic therapy to patients was patient pressure (57%) and detected comorbidities based on physical examination and/or laboratory findings (66.7%). The study did not establish the presence of statistically significant differences in prescribing or recommending vitamin D replacement therapy with regard to the doctor's age ($P=0.142$) or specialist status ($P=0.199$).

CONCLUSIONS: The study showed that doctors in the Split-Dalmatia County largely prescribe antibiotic therapy to their patients suffering from the coronavirus disease, regardless of specialist status, age or the number of patients in the team. Also, it is necessary to improve the guidelines in order to facilitate the work of the family doctors and to reduce the unjustified prescription of antibiotic therapy.