



Katedra za farmakologiju, toksikologiju
i kliničku farmakologiju
Medicinski Fakultet
Univerzitet u Novom Sadu



Uloga budućih propisivača antibiotika u pristupu Jedno Zdravlje u vezi sa antibakterijskom rezistencijom – perspektive u Srbiji

Prof. dr Olga Horvat

**XIV Nedelja bolničke kliničke farmakologije 24-25 decembar 2022.
Sekcija za kliničku farmakologiju "Dr Srdjan Djani Marković"
Srpsko lekarsko društvo**

Srbija je država sa dugom tradicijom visoke i neracionalne upotrebe antibiotika (Kažić, 2001).



Godina	Srbija					
	2004	2005	2006	2007	2008	2009
J01 (DDD/1000st/dan)	38.18	39.73	33.13	45.42	46.41	36.96

Agencija za lekove i medicinska sredstva, Beograd.



Are There Striking Differences in Outpatient Use of Antibiotics Between South Backa District, Serbia, and Some Scandinavian Countries?

Olga Horvat*, Vesna Mijatović, Boris Milijasević, Ana Tomas, Milica Paut Kusturica, Zdenko Tomić and Ana Sabo

Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

DU 90% issued with prescription						DU 90% bought without prescription					
No	ATC	INN	DDD/1000 inh/day		cost (euro) /DDD	No	ATC	INN	DDD/1000 inh/day		cost (euro) /DDD
			N	%					N	%	
1	J01CA04	amoxicilin	4.12	21.45	0.21	1	J01CA04	amoxicilin	1.59	20.56	0.21
2	J01DB01	cefalexin	2.75	14.32	0.70	2	J01AA02	doxycyclin	1.48	19.20	0.12
3	J01AA02	doxycyclin	1.61	8.38	0.12	3	J01DB01	cefalexin	0.82	10.60	0.70
4	J01FA10	azitromycin	1.43	7.44	1.52	4	J01CA01	ampicillin	0.76	9.84	0.31
5	J01EE01	co-trimoxazole	1.23	6.40	0.24	5	J01EE01	co-trimoxazole	0.63	8.18	0.24
6	JO1CE02	phenoxymethylpenicillin	1.19	6.19	0.65	6	J01MB04	pipemidic acid	0.58	7.52	0.58
7	J01GB03	gentamicin	1.13	5.88	1.15	7	J01MA02	ciprofloksacine	0.31	4.05	1.52
8	J01MA02	ciprofloxacin	1.08	5.62	1.52	8	J01FA10	azitromycin	0.29	3.74	1.52
9	J01DD08	cefiksime	1.02	5.31	2.16	9	J01CR02	amoxicilin+clavulanic acid	0.20	2.53	0.83
10	J01CR02	amoxicilin+clavulanic acid	0.95	4.95	0.83	10	JO1CE02	phenoxymethylpenicillin	0.15	1.96	0.65
11	J01FA09	clarithromycin	0.72	3.75	0.86	11	J01CE30	procaine benzylpenicillin	0.10	1.29	0.31
12	J01FA06	roxithromycin	0.43	2.24	0.80	12	J01DC04	cefakor	0.09	1.22	0.80
Within DU90% (1-12)			17.66	91.93	0.90	Within DU90% (1-12)			6.99	90.70	0.65
13-29 (from 0.15 to 3.15 euro/DDD)			1.55	8.07	1.05	others 13-30 (from 0.15 to 3.97 euro/DDD)			0.72	9.30	1.56
TOTAL			19.21	100.00	0.97	TOTAL			7.71	100.00	1.10

28,5% !!!

ANTIBIOTICS IN SERBIAN HOUSEHOLDS: A SOURCE OF POTENTIAL HEALTH AND ENVIRONMENTAL THREATS?

Milica Paut Kusturica¹, Zdenko Tomić¹, Zoran Bukumirić², Olga Horvat¹, Nebojša Pavlović¹, Momir Mikov¹, Ana Sabo¹

¹Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

²Institute of Medical Statistics and Informatics, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Table 3 The most common groups of POMs bought without prescription

ATC therapeutic subgroup	Number of packages (n)	Percentage
M01 Anti-inflammatory and antirheumatic products	377	41.5
M01AE01 ibuprofen	230	25.3
M01AB05 diclofenac	105	11.6
M01AX17 nimesulide	31	3.4
M01AC06 meloxicam	3	0.3
M02AA10 ketoprofen	3	0.3
Other	4	0.2
J01 Antibacterials for systemic use	113	12.4
J01DB01 cephalixin	29	3.2
J01AA02 doxycycline	21	2.3
J01EE01 co-trimoxazole	20	2.2
J01CA04 amoxicillin	18	2.0
J01CR02 amoxicillin and enzyme inhibitor	6	0.6
Other	19	2.1
N02 Analgesics	56	6.2
N02BB02 metamizole	56	6.2
A02 Drugs for acid related disorders	49	5.4
A02BA02 ranitidine	49	5.4
D06 Antibiotics and chemotherapeutics for dermatological use	44	4.8
D06AX05 bacitracin	24	2.6
D06BB03 acyclovir	9	1.0
Other	11	1.2
Other	270	29.7
Total	909	100.0

Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe

Ann Versporten, Ganna Bolokhovets, Lilit Ghazaryan, Vafa Abilova, Galina Pyshnik, Tijana Spasojevic, Irma Korinteli, Lul Raka, Baktygul Kambalaliyeva, Lidija Cizmovic, Angela Carp, Vesela Radonjic, Nargis Maqsudova, Hatice Demet Celik, Marina Payerl-Pal, Hanne Bak Pedersen, Nina Sautenkova, Herman Goossens, on behalf of the WHO/Europe-ESAC Project Group

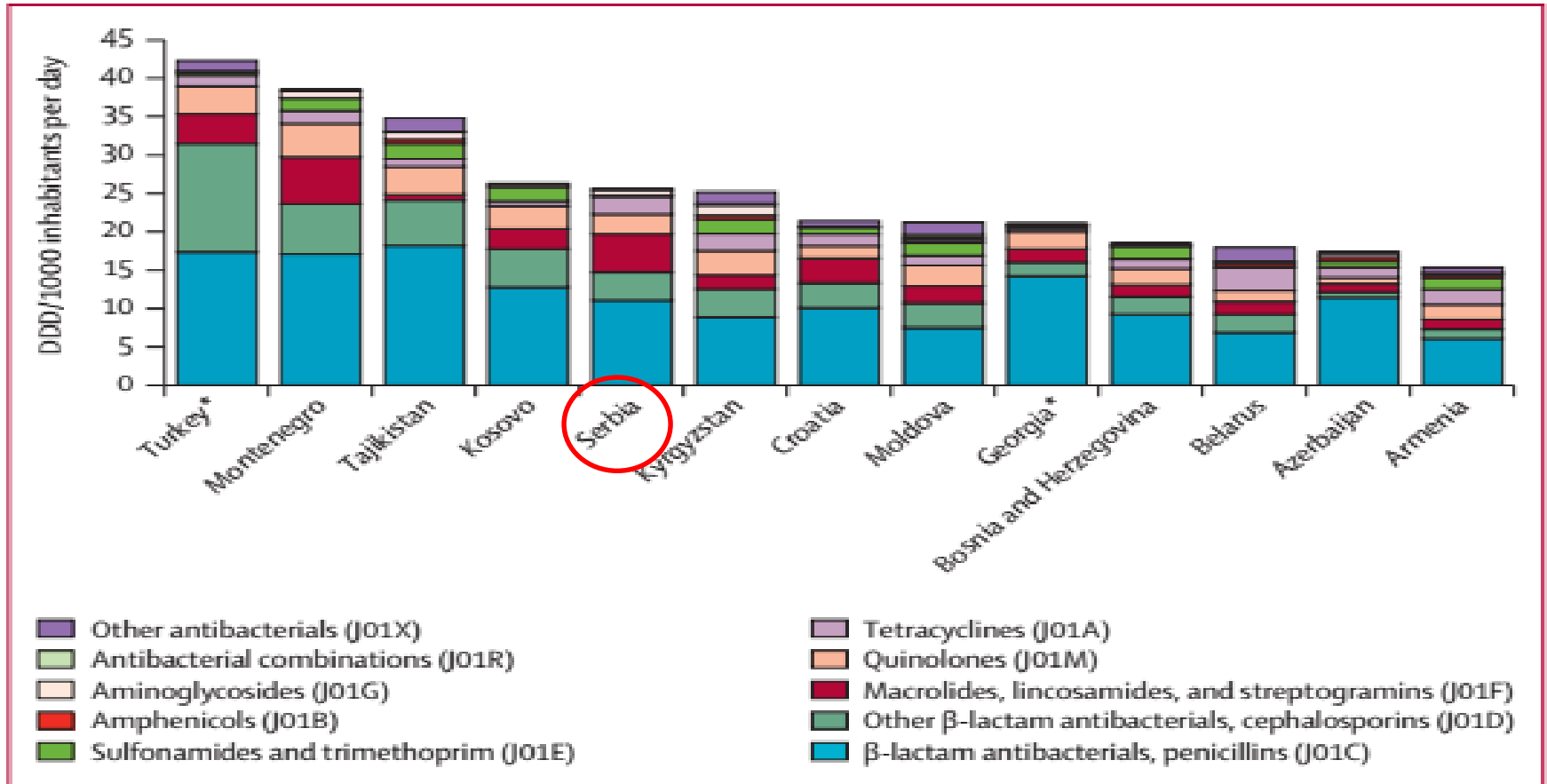


Figure 1: Total antibiotic use in 12 European countries and Kosovo, 2011

The category (WHO anatomical therapeutic chemical subgroup) "Other β-lactam antibacterials, cephalosporins" includes carbapenems and monobactams. "Other antibacterials" includes glycopeptide antibacterials, polymyxins, fusidic acid, imidazole derivatives, nitrofurans, and other antibacterials. DDD=defined daily doses.

* Reported only outpatient antibiotic use.

Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe

One of the main problems in the countries included in this study is the widespread practice of selling antibiotics over the counter. Outdated (2001) data are available for eight newly independent states, showing that on average 21.8% of the adult population purchased medicines without a prescription.¹⁶ However, according to a survey done in 2012 among the WHO/Europe-ESAC project group members, more than 50% of antibiotics are sold over the counter in most of their countries. There are



Srbija od 2013. godine uključena u CAESAR program*

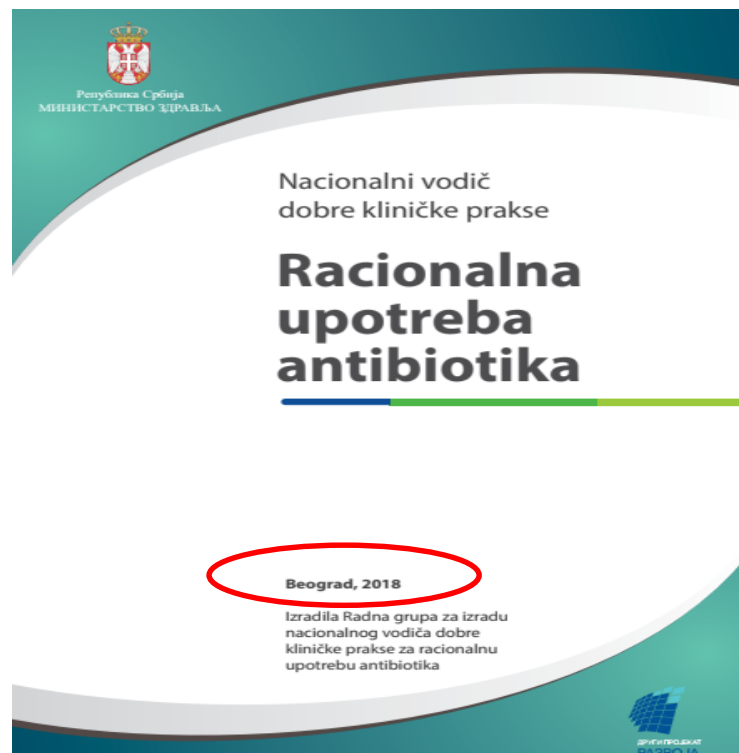
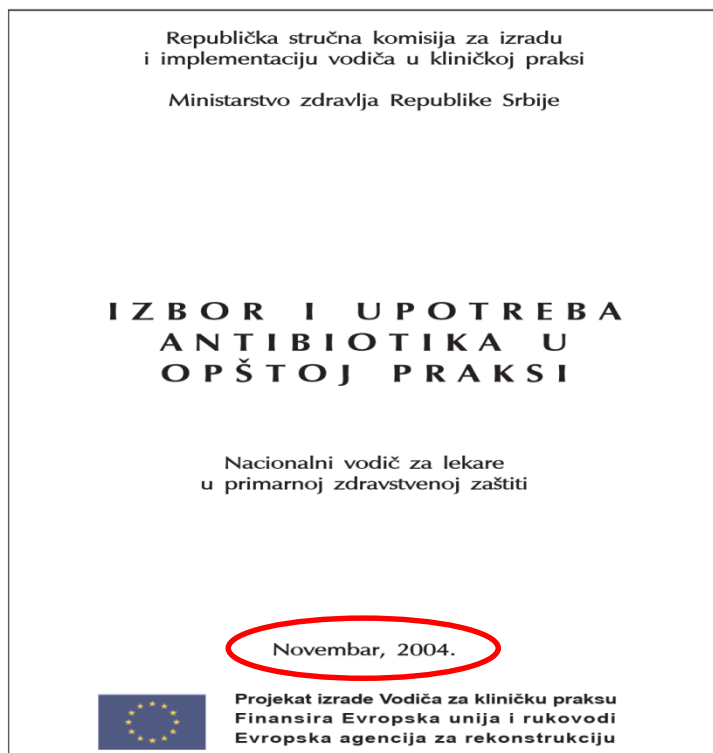
Srbija se nalazi među evropskim zemljama sa najvišim procentima rezistentnih izolata .

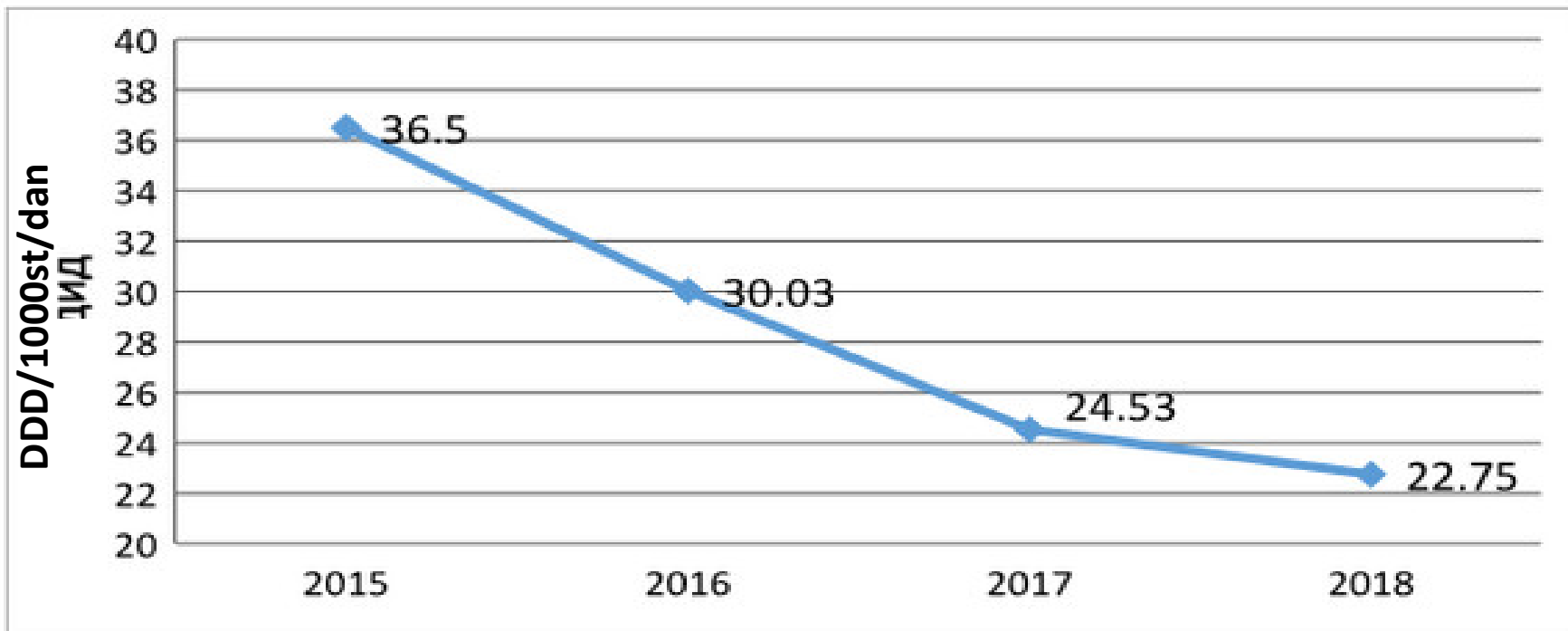
✓ Nacionalna referentna laboratoriji za registrovanje i praćenje rezistencije bakterijskih sojeva na antimikrobna sredstva- Centar za mikrobiologiju Institut za Javno zdravlje Vojvodine

Centralnoazijska i evropska mreža za nadzor antimikrobne rezistencije*

World Health Organization. Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance. Annual report. p.26. 2014.

- **Kampanje za racionalnu upotrebu antibiotika - u periodu od 2016. do 2019. godine:**
- **novi Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika, objavljen novembra 2018. godine.**





2019- 28,77 DDD/1000st/dan

2020- 27,44 DDD/1000st/dan

2021- 32,89 DDD/1000st/dan

Vrcelj-Jovanović S. (2020) Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u 2019. godini. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije.

WHO report on surveillance of antibiotic consumption: Antimicrobial Medicines Consumption Network.

2016-2018 early implementation. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

<https://serbia.un.org/en/11820-consumption-antibiotics-serbia-reduced-382>

- **Nacionalni program za kontrolu rezistencije bakterija na antibiotike za period 2019-2021** - zaustavljanje širenje rezistencije bakterija na antibiotike u medicini i veterini.

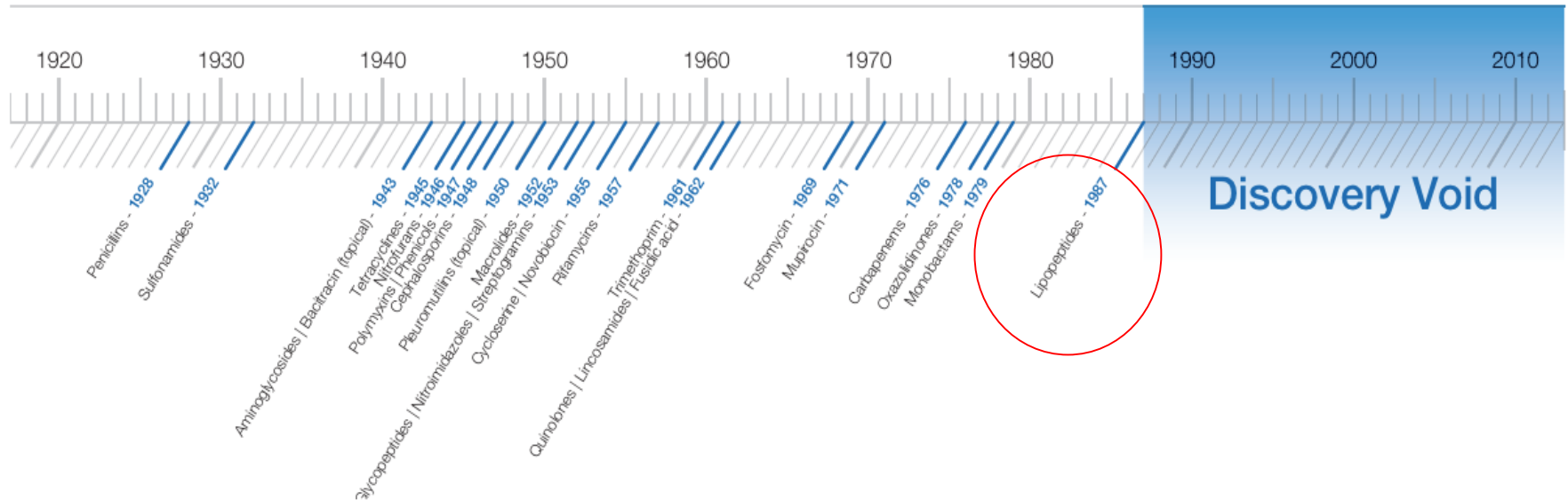
Dva glavna pokretača rezistencije na antimikrobne lekove su:

- ✓ Upotreba antibiotika, koja vrši ekološki, selektivni pritisak na mikroorganizme i doprinosi pojavi i selekciji rezistentnih jedinki u populaciji mikroorganizama
- ✓ Širenje i prenos rezistentnih mikroorganizama među ljudima, među životinjama i između ljudi, životinja i spoljne sredine.



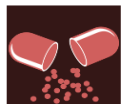
Nema novih grupa antibiotika !

The discovery dates of distinct classes of antibiotics. No new classes have been discovered since 1987.



World Economic Forum

- Dva glavna područja kontrole i prevencije rezistencije na antibiotike su:
 - ✓ Racionalna upotreba antibiotika
 - ✓ Higijenske mere za kontrolu prenosa rezistentnih bakterija (kontrola infekcija)
- **Koncept Jedno zdravlje (One Health)**-multisektorski pristup!



Article

Survey of the Knowledge, Attitudes and Practice towards Antibiotic Use among Prospective Antibiotic Prescribers in Serbia

Olga Horvat ¹, Ana Tomas Petrović ^{1,*} , Milica Paut Kusturica ¹, Dragica Bukumirić ², Bojana Jovančević ¹ and Zorana Kovačević ³ 

¹ Faculty of Medicine, Department of Pharmacology Toxicology and Clinical Pharmacology, University of Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia

² Institute of Public Health “Dr Milan Jovanovic Batut”, 11000 Belgrade, Serbia

³ Faculty of Agriculture, Department of Veterinary Medicine, University of Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia



Istraživanje je sprovedeno kod studenata završnih godina medicinskih nauka Univerziteta u Novom Sadu u periodu od 01.01. do 28.02.2019.

Ispitanici su zamoljeni da popune upitnik nakon dobijenog pismenog informisanog pristanka [Buke i sar., 2003].

	broj studenata
Medicina	200
Stomatologija	100
Veterinarska medicina	100
UKUPNO	400



Sociodemografske i akademske karakteristike studenata

		Medicina		Stomatolog.		Veterina		χ^2	<i>p</i>	U	
		N	%	N	%	N	%			N	%
Pol	Muški	75	37,5	26	26	49	49	11,285	0,004	150	37,5
	Ženski	125	62,5	74	74	51	51			250	62,5
Prosečna ocena	6,00-7,99	21	10,5	8	8	39	39	46,031	0,001	68	17
	8,00-10,00	179	89,5	92	92	61	61			332	83
Mesto stanovanja	Sa roditeljima	64	32	43	43	38	38	17,568	0,007	145	36,3
	Studentski dom	33	16,5	7	7	14	14			54	13,5
	Iznajmljeni stan	67	33,5	32	32	43	43			142	35,5
	Sopstveni stan	36	18	18	18	5	5			59	14,8
Broj poseta lekaru opšte prakse u poslednjih 12 meseci	Niti jedna	109	54,5	46	46	39	39,8	4,467	0,107	194	48,7
	1-4 puta	82	41	52	52	57	58,2			191	48
	5-10 puta	7	3,5	2	2	2	2			11	2,8
	>10 puta	2	1	0	0	0	0			2	0,5
Ispitanici koji u porodici imaju člana zdravstvenog radnika	Da	70	35	38	38	26	26	3,636	0,162	134	33,5
	Ne	130	65	62	62	74	74			266	66,5

Znanje studenata o upotrebi antibiotika

	Medicina		Stomatolog.		Veterina		χ^2	p	U	
	N	%	N	%	N	%			N	%
Antibiotici se koriste za snižavanje temperature	174	87	91	91	75	75	11,234	0,004	340	85
Antibiotici se koriste protiv bolova	190	95	95	95	88	88	5,839	0,054	373	93,3
Antibiotici se koriste protiv slabosti i umora	197	98,5	97	97	97	97	1,023	0,501	391	97,8
Antibiotici se koriste za lečenje prehlade	171	85,5	91	91	63	63	30,474	<0,001	325	81,3
Lečenje antibioticima se započinje antibiotikom koji imate kod kuće da se ne gubi vreme	180	90	95	95	94	94,9	3,551	0,169	369	92,5
Lečenje antibioticima se započinje nakon posete lekaru uz dobijen lekarski recept	194	97	97	97	97	97	0,125	1	388	97
Lečenje antibioticima se započinje na osnovu saveta farmaceuta	171	85,5	79	79	67	67	13,88	<0,001	317	79,3
Antibiotici se uzimaju do nestanka simptoma	167	83,5	88	88	75	75	6,13	0,047	330	82,5
Antibiotici se uzimaju dok se ne potroši celo pakovanje	136	68	65	65	55	55	4,98	0,084	256	64
Antibiotici se uzimaju onoliko dugo koliko je lekar propisao	194	97	97	97	96	96	0,239	0,933	387	96,8
Uzimanje leka dva puta na dan podrazumeva uzimanje leka nakon buđenja i pre odlaska na spavanje	136	81,5	80	80	64	64	12,231	0,002	307	76,8
Često i nepravilno uzimanje antibiotika je štetno i opasno	194	97	98	98	95	95	1,511	0,501	387	96,8

N / % studenata koji su odgovorili tačno na tvrdnju

Ponašanje i stavovi studenata u vezi sa upotrebom antibiotika

	Medicina		Stomatologija		Veterina		χ^2	P	U	
	N	%	N	%	N	%			N	%
Koliko često uzimate antibiotike?										
Nikada	7	3,5	3	3	5	5	2,292	0,318	15	3,8
Jednom u 2-3 godine	101	50,5	47	47	38	38			186	46,5
Jednom godišnje	59	29,5	38	38	38	38			135	33,8
2-3 puta godišnje	28	14	8	8	13	13			49	12,3
Više od 3 puta godišnje	5	2,5	4	4	6	6			15	3,8
Da li ste ikada koristili antibiotike da se ne razbolite?										
Ne	200	200	100	100	100	100	1	400	100	
Da li ste ikada sami započeli lečenje antibioticima kada ste bolesni?										
Da	75	37,5	37	37	32	32	0,933	0,627	144	36
Da li ste ikada nepravilno uzimali antibiotike propisane od strane lekara?										
Da	42	21	21	21	34	34	6,9	0,032	97	24,3
Šta radite kada mislite da su antibiotici koje uzimate neefikasni?										
Prestanem da ih uzimam i odem kod lekara	36	18	22	22	43	43	32,444	<0,001	101	25,3
Prestanem da ih uzimam i odem kod drugog lekara	8	4	1	1	6	6			15	3,8
Uzimam ih kako je preporučeno	144	72	65	65	43	43			252	63
Drugo	12	6	12	12	8	8			32	8
Kako ste koristili antibiotike tokom poslednje infekcije?										
Dok se ne isprazni pakovanje	38	19	27	27	22	22	9,634	0,047	87	21,8
Dok ne nestanu simptomi	13	6,5	12	12	15	15			40	10
Kako je preporučeno od strane lekara	149	74,5	61	61	63	63			273	68,5
Po čijoj preporuci ste poslednji put koristili antibiotike?										
Koristio sam antibiotike preporučene od strane porodice i prijatelja	5	2,5	8	8	5	5	8,354	0,392	18	4,5
Koristio sam antibiotike prethodno propisane od strane lekara	17	8,5	4	4	9	9			30	7,5
Posetio sam lekara i koristio antibiotike koji su mi propisani	144	72	73	73	69	69			286	71,5
Pitao sam i koristio antibiotike preporučene od strane farmaceuta	8	4	4	4	2	2			14	3,5



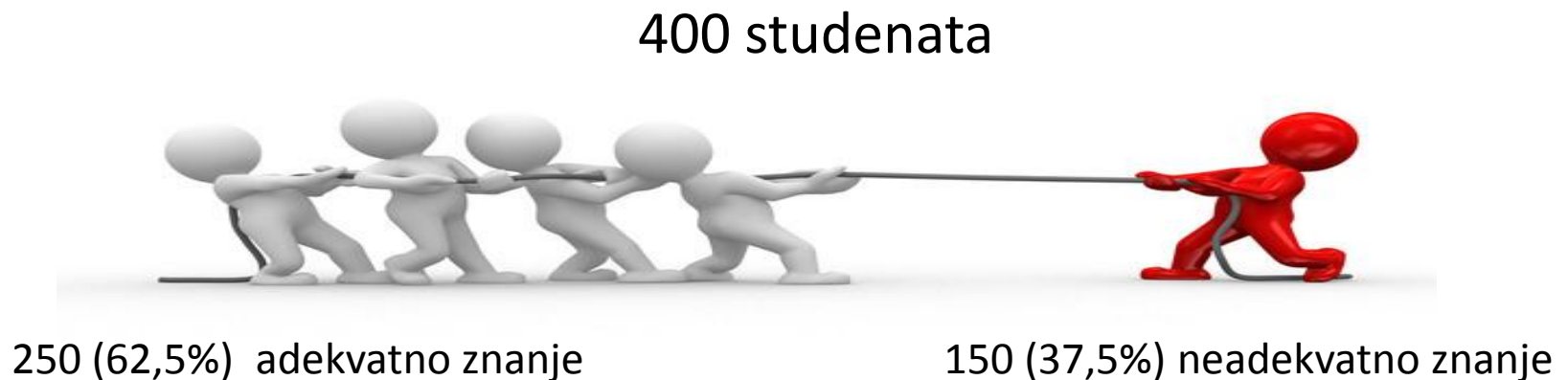


- Dve varijable su formirane:
 - ✓ status znanja antibiotika (adekvatno - neadekvatno)
 - ✓ samomedikacija (da-ne).

Skor znanja je određen dajući jedan poen za svaki tačan odgovor i maksimalan skor je bio 12.

Studenti medicine i stomatologije imali su značajno viši skor znanja u poređenju sa studentima veterine ($p < 0,001$).

Medijana znanja studenata medicine bila je 11 (interkvartilni raspon, 10 - 12), medijana znanja studenata stomatologije bila je 11 (interkvartilni raspon, 10 - 12), dok je medijana znanja studenata veterine iznosila 10 (interkvartilni raspon, 9 - 11)



Multivarijantna logistička regresija sa adekvatnim znanjem o antibioticima kao zavisnom varijablom

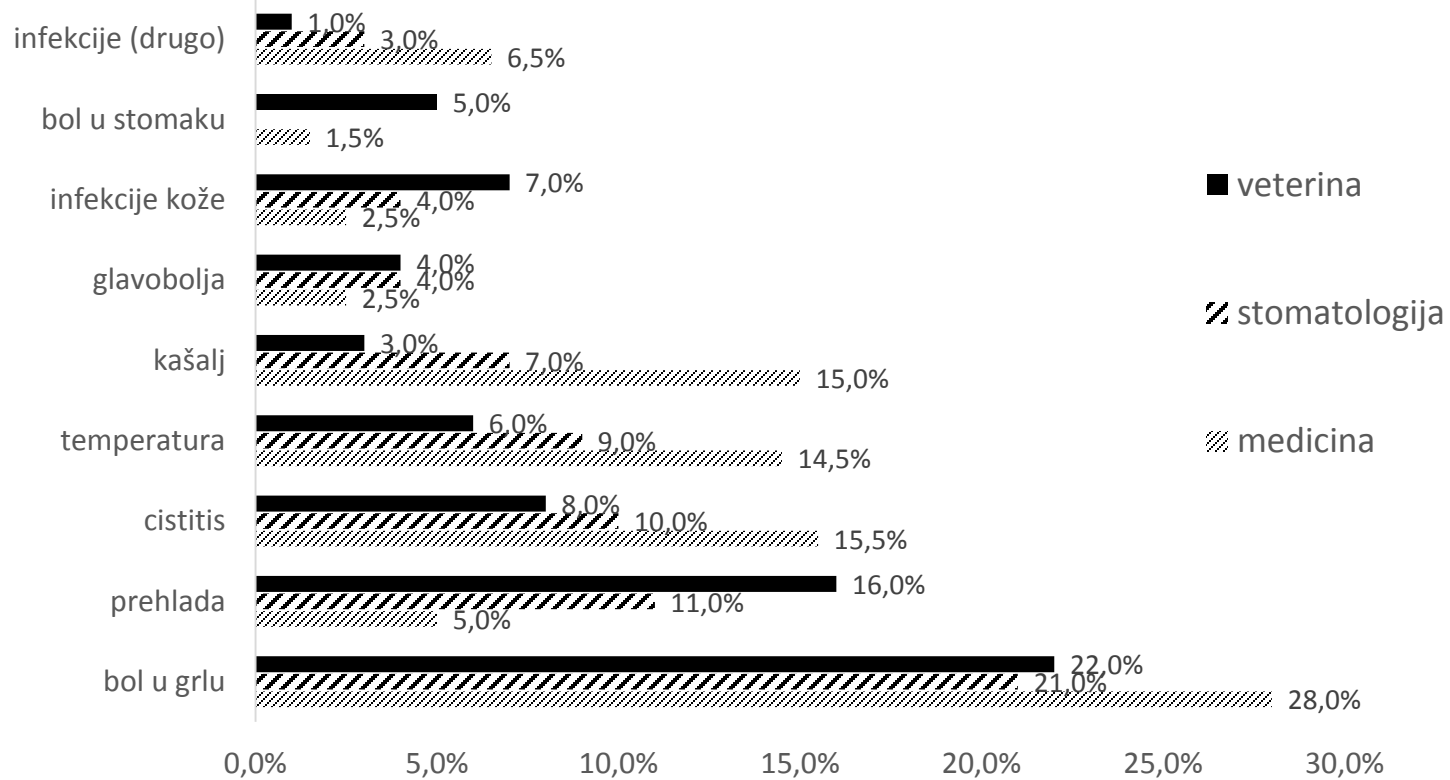
Nezavisne varijable	B	p	OR	95% intervali poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
Muški pol	Referentna kategorija				
Ženski pol	0,571	0,02	1,8	1,095	0,571
Studije veterine	Referentna kategorija				
Studije medicine	0,082	0,006	2,23	1,25	3,96
Studije stomatologije	0,769	0,026	2,16	1,09	4,24
Koliko često uzimate antibiotike	-0,214	0,132	0,087	0,611	1,07
Prosečna ocena	1,204	<0,001	3,332	1,77	6,28
Da li ste ikada nepravilno uzimali antibiotike propisane od strane lekara	-0,376	0,174	0,687	0,39	1,18
Kako ste koristili antibiotike tokom poslednje infekcije?					
Dok ne nestanu simptomi	Referentna kategorija				
Onoliko dugo koliko je preporučio lekar	1,964	<0,001	7,13	3,01	16,83
Dok se ne potroši celo pakovanje	0,974	0,036	2,649	1,06	6,58

SAMOMEDIKACIJA

NE
57,25%

DA
42,75%





Razlozi uzimanja antibiotika na svoju ruku.

Multivarijantna logistička regresija sa samomedikacijom kao zavisnom varijablom

Nezavisne varijable	B	p	OR	95% intervali poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
Koliko često uzimate antibiotike	0,587	<0,001	1,798	1,35	2,38
Da li ste ikada nepravilno uzimali antibiotike prepisane od strane lekara	0,719	0,007	2,052	1,21	3,47
Kako ste koristili antibiotike tokom poslednje infekcije?					
Onoliko dugo koliko je preporučio lekar	Referentna kategorija				
Dok se ne isprazni pakovanje	1,01	<0,001	2,746	1,62	4,65
Dok ne nestanu simptomi	2,142	<0,001	8,514	3,33	21,76



Zaključci



- Znanje studenata nije u korelaciji sa ponašanjem
- Visok procenat samomedikacije antibioticima
- Ponovna evaluacija nastavnog plana i programa koji se odnosi na upotrebu antibiotika i antimikrobnu rezistenciju.



**XIV Nedelja bolničke kliničke farmakologije
24-25 decembar 2022.
Sekcija za kliničku farmakologiju "Dr Srdjan
Djani Marković"
Srpsko lekarsko društvo**



Hvala na pažnji.