



ИЗВЈЕШТАЈ

*о оцјени подобности студента, теме и испуњеност услова за
менторство за израду докторске дисертације / докторског
умјетничког рада¹*

1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију: Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенат Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 17.06.2025. год.

Број одлуке: 18/3.456/25

Чланови комисије²:

- | | | |
|----|---|---------------------|
| 1. | Вучићевић др Катарина | Редовни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Фармакокинетика и клиничка фармација | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Фармацеутски факултет Универзитета у Београду | Предсједник |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 2. | Топић Вученовић др Валентина | Доцент |
| | Презиме и име | Звање |
| | Фармакокинетика и клиничка фармација | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Универзитета у Бањалуци | Члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 3. | Шкрбић др Ранко | Редовни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Универзитета у Бањалуци | Члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 4. | Травар др Маја | Ванредни професор |
| | Презиме и име | Звање |

¹ У даљем тексту „дисертација / умјетнички рад“.

² Чланови Комисије морају испуњавати минималне услове у складу са чланом 31 [Правила студирања на трећем циклусу студија од септембра 2022. године](#) и чланом 3 [Правила о измјенама и допунама Правила студирања на трећем циклусу студија од фебруара 2023. године](#).

Микробиологија и имунологија	
Научно поље и ужа научна/умјетничка област	
Медицински факултет Универзитета у Бањалуци	Члан
Установа у којој је запослен/а	Функција у комисији
5. Ковачевић др Пеђа	Ванредни професор
Презиме и име	Звање
Интерна медицина	
Научно поље и ужа научна/умјетничка област	
Медицински факултет Универзитета у Бањалуци	Члан
Установа у којој је запослен/а	Функција у комисији

2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ					
Име, име једног родитеља, презиме: Ведрана (Душан) Баришић					
Датум рођења: 16.03.1988.					
Мјесто и држава рођења: Ријека, Хрватска					
2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије					
Година уписа:	2007	Година завршетка:	2014	Просјечна оцјена током студија:	8,22
Универзитет: Универзитет у Бањалуци					
Факултет/Академија: Медицински факултет					
Студијски програм: Фармација					
Стечено звање: Магистар фармације					
2.2. Студије другог циклуса или мастер студије					
Година уписа:		Година завршетка:		Просјечна оцјена током студија:	
Универзитет:					
Факултет/Академија:					
Студијски програм:					
Назив завршног рада другог циклуса или мастер тезе, датум одбране:					
Ужа научна/умјетничка област завршног рада другог циклуса или мастер тезе:					
Стечено звање:					

2.3. Студије трећег циклуса					
Година уписа:	2021	Број ECTS бодова остварених до сада:	300	Просјечна оцјена током студија:	8,93
Факултет/Академија: Медицински факултет					
Студијски програм: Биомедицинске науке					
2.4. Приказ научних, стручних односно умјетничких радова студента					
Р. б.	Основни подаци о научном раду			Цитатна база	
Навести појединачно радове, уколико их студент има, са навођењем DOI бројева, односно концерте / снимљена дјела.					
Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци у 2.4.					
1.	Barišić V , Kovačević T, Travar M, Golić Jelić A, Kovačević P, Milaković D, Škrbić R. A Retrospective Study of the Impact of the COVID-19 Pandemic on the Utilization and Quality of Antibiotic Use in a Tertiary Care Teaching Hospital in Low-Resource Settings. <i>Antibiotics</i> (Basel). 2025 May 23;14(6):535. doi: 10.3390/antibiotics14060535. PMID: 40558125; PMCID: PMC12189705.			Web of Science Core Collection	
2.	Barišić V , Kovačević T, Kovačević P, Dragić S, Milaković D, Momčičević D, Zlojutro B. and Škrbić R. Medication Discrepancies in Patients After Transition of Care from Intensive Care Unit to Ward and At Hospital Discharge: A Pilot Study. <i>Lat. Am. J. Pharm.</i> 43 (5): (2024). <i>ISSN 0326-2383</i>			Други извори	
3.	Kovačević, T, Savić Davidović, M, Barišić, V , Fazlić, E, Miljković, S, Djajić, V, Miljković, B, Kovačević, P. The Role of a Clinical Pharmacist in the Identification of Potentially Inadequate Drugs Prescribed to the Geriatric Population in Low-Resource Settings Using the Beers Criteria: A Pilot Study. <i>Pharmacy</i> 2024, 12, 84. https://doi.org/10.3390/pharmacy12030084 .			Web of Science Core Collection	
4.	Milaković D, Kovačević T, Kovačević P, Barišić V , Avram S, Dragić S, Zlojutro B, Momčičević D, Miljković B, Vučićević K. Population Pharmacokinetic Model of Linezolid and Probability of Target Attainment in Patients with COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome on Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Step toward Correct Dosing. <i>Pharmaceutics</i> . 2024 Feb 8;16(2):253. doi: 10.3390/pharmaceutics16020253. PMID: 38399307; PMCID: PMC10892643.			Web of Science Core Collection	
5.	Kovacevic P, Milakovic D, Kovacevic T, Barisic V , Dragic S, Zlojutro B, Miljkovic B, Vucicevic K, Rizwan Z. Thrombocytopenia risks in ARDS COVID-19 patients treated with high-dose linezolid during vvECMO therapy: an observational study. <i>Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.</i> 2024 Oct;397(10):7747-7756. doi: 10.1007/s00210-024-03136-1. Epub 2024 May 7. PMID: 38713258.			Web of Science Core Collection	
Оцјена релевантности научне, стручне односно умјетничке активности студента за предложену тему дисертације / умјетничког рада:					

Да ли студент испуњава прописане услове?

☒ ДА

☐ НЕ

3. ПОДАЦИ О ПРВОМ МЕНТОРУ

Име и презиме: Тијана Ковачевић

Академско звање: Ванредни професор

Научно поље и ужа научна/умјетничка област: Фармакокинетика и клиничка фармација

Матична институција стицања избора у звање: Медицински факултет Универзитета у Бањалуци

Биографија (до 300 ријечи):

Лични подаци:

Тијана Ковачевић, Кордунашка 10 Бања Лука
Тел: +387 51 3423097
Е-мејл: tijana.kovacevic@kc-bl.com
Националност: српска, Република Српска, БиХ
Датум рођења: 10.12.1977.

Радно искуство:

- 25.09.2004.-27.02.2005. – Фармацеут, Апотека „Звјезда“, Бања Лука
- 27.02.2005.-27.04.2005. – Фармацеут, Апотекарска установа, Бањалука
- 27.04.2005-01.06.2006. – Фармацеут, Апотека 1. мај, Хемофарм.д.о.о., Бања Лука
- 01.06.2006.-01.03.2007. - Шеф апотеке, Апотека „Здравље“, Хемофарм.д.о.о., Бања Лука
- 01.03.2007.-траје - Клинички фармацеут и предсједник Комисије за лијекове УКЦ-а, Универзитетски Клинички центар Републике Српске, Бањалука
- 01.12.2012.-траје - Ментор за клиничку праксу, Катедра за фармакокинетiku и клиничку фармацију, постдипломске студије-специјализација из клиничке фармације, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду
- 01.05.2015.-27.02.2020. - Виши асистент, Катедра за фармакокинетiku и клиничку фармацију, Медицински факултет, Студијски програм фармација, Универзитет у Бањој Луци
- 27.02.2020. – 2025. – Доцент, Катедра за фармакокинетiku и клиничку фармацију, Медицински факултет, Студијски програм фармација, Универзитет у Бањој Луци
- 2025. – траје – Ванредни професор, Катедра за фармакокинетiku и клиничку фармацију, Медицински факултет, Студијски програм фармација, Универзитет у Бањој Луци.

Остале активности: Почасни члан Фармацеутског друштва Републике Српске, Члан Фармацеутске коморе Републике Српске, Члан Европског удружења клиничких фармацеута, члан Етичког комитета у Министарству здравља и социјалне заштите Републике Српске, члан Комисије за лијекове Фонда здравственог осигурања Републике Српске.

Едукација:

- 1984.-1992. Основна школа Мирко Вишњић, Бања Лука
- 1992.-1996. Класична гимназија, Бања Лука
- 1997.-2004. Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду- Магистар фармације
- 2005.-2007. Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду - Специјалиста фармацеутске здравствене заштите
- 2008.-2009. School of pharmacy, University of London, Master of science (clinical pharmacy)
- 2014.-11.04.2016. Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци - Доктор фармацеутских наука
- 2015.-2018. Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду - Специјалиста клиничке фармације

Матерњи језик: српски

Други језици: енглески (читање-точно, писање-точно, говор-точно), италијански и њемачки (читање-пасивно, писање-пасивно, говор-пасивно)

Рад на рачунару: Windows XP, MS Office Word 2003, MS Office Excel 2003, Outlook Express, Internet Explorer, SPSS		
Радови из научне/умјетничке области којој припада приједлог теме дисертације / умјетничког рада:		
Р. б.	Навести појединачно радове, са навођењем DOI бројева, односно концерте / снимљена дјела. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Цитатна база
1.	Kovačević, T. ; Savić Davidović, M.; Barišić, V.; Fazlić, E.; Miljković, S.; Djajić, V.; Miljković, B.; Kovačević, P. The Role of a Clinical Pharmacist in the Identification of Potentially Inadequate Drugs Prescribed to the Geriatric Population in Low-Resource Settings Using the Beers Criteria: A Pilot Study. <i>Pharmacy</i> 2024 , <i>12</i> , 84. https://doi.org/10.3390/pharmacy12030084 .	Web of Science Core Collection
2.	Kovacevic, P., Milakovic, D., Kovacevic, T. et al. Thrombocytopenia risks in ARDS COVID-19 patients treated with high-dose linezolid during vvECMO therapy: an observational study. <i>Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol</i> (2024). https://doi.org/10.1007/s00210-024-03136-1 .	Web of Science Core Collection
3.	Milaković, D.; Kovačević, T. ; Kovačević, P.; Barišić, V.; Avram, S.; Dragić, S.; Zlojutro, B.; Momčičević, D.; Miljković, B.; Vučićević, K. Population Pharmacokinetic Model of Linezolid and Probability of Target Attainment in Patients with COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome on Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation—A Step toward Correct Dosing. <i>Pharmaceutics</i> 2024 , <i>16</i> , 253. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020253	Web of Science Core Collection
4.	Urbańczyk K, Guntschnig S, Antoniadis V, Falamic S, Kovacevic T , Kurczewska-Michalak M, Miljković B, Olearova A, Sviestina I, Szucs A, Tachkov K, Tiszai Z, Volmer D, Wiela-Hojeńska A, Fialova D, Vlcek J, Stuhlec M, Hogg A, Scott M, Stewart D, Mair A, Ravera S, Lery F-X and Kardas P (2023), Recommendations for wider adoption of clinical pharmacy in Central and Eastern Europe in order to optimise pharmacotherapy and improve patient outcomes. <i>Front. Pharmacol.</i> 14:1244151. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1244151	Web of Science Core Collection
5.	Kovacevic T , Miljkovic B, Kovacevic P, Dragic S, Momcicevic D, Jovanovic M, Vucicevic K. Population Pharmacokinetic Model of Vancomycin based on Therapeutic Drug Monitoring Data in Critically Ill Septic Patients. <i>J Crit Care.</i> 2020 Feb;55:116-121. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.10.012.	Web of Science Core Collection
Да ли ментор испуњава прописане услове? ³		☒ ДА ☐ НЕ

4. ПОДАЦИ О ДРУГОМ МЕНТОРУ
Име и презиме: Ана Голић Јелић
Академско звање: Доцент
Научно поље и ужа научна/умјетничка област: Социјална фармација и фармацеутска пракса
Матична институција стицања избора у звање: Медицински факултет Универзитета у Бањалуци
Биографија другог ментора (до 300 карактера): Лични подаци:

³ У складу са члановима 29 и 30 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

Ана Голић Јелић, Степе Степановића 181Д Бања Лука

Тел: 065 671 109

Е-мејл: ana.golic@med.unibl.org

Датум рођења: 14.12.1985. године

Образовање:

- 2023 - Фармацеутски факултет, Универзитета у Београду - Специјалиста фармације
- 2022 - Фармацеутски факултет, Универзитета у Београду - Доктор медицинских наука – фармација, ужа научна област Социјална фармација и истраживање фармацеутске праксе
- 2010 - Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци - Магистар фармације
- 2004 - Гимназију завршила у Српцу са Вуковом дипломом

Запослење:

- 2022-тренутно: Универзитет у Бањој Луци, Медицински факултет - доцент на Катедри за социјалну фармацију и фармацеутску праксу
- 2017-2024: ЗУ апотеке „Др Голић“ - замјеник директора
- 2018-2022: Универзитет у Бањој Луци, Медицински факултет - виши асистент на Катедри за Фармакологију и токсикологију
- 2012-2018: Универзитет у Бањој Луци, Медицински факултет - асистент на Катедри за Фармакологију и токсикологију
- 2011-2017: ЗУ апотеке „Др Голић“- руководилац

ОСТАЛО

2013-2014: Стипендиста Министарства науке и технологије РС

2016-2017: Члан комисије за израду новог плана и програма за одсјејек Фармација на Медицинском факултету у Бањој Луци.

2017-2023: Предавач по позиву за специјализанте. Значај информационах технологија у савременом фармацеутском пословању, Фармацеутски факултет, Београд.

2021: Предавач по позиву на 24. симпозијуму фармацеута РС са међународним учешћем, Теслић

2020: Члан Фармацеутске коморе и Фармацеутског друштва РС

2020 и 2025: Главни организатор годишњег стручног скупа (Дермоестетика и фармација) за магистре фармације и докторе медицине

2019: Завршен тренинг за истраживаче ИЦХ Е6 (Р2) ГЦП

2019-2020: Члан радне групе за израду нове верзије документа Добра апотекарска пракса.

2021-2024: Члан радне групе за израду документа “Оквир компетенција магистара фармације Републике Српске”

2022- Рецензент у часопису Скрипта Медица

2023: Предавач по позиву – Пливина школа љекарничке скрби у Сплиту

2024: Члан Комисије за контролу резистенције на антимикробне лијекове Републике Српске

2025: Члан радне групе за израду Стратегије у области лијекова за период 2025-2032

2025: Предавач по позиву на међународном симпозијуму

„Рационална употреба анитибиотика и антимикробна резистенција“

Радови из научне/умјетничке области којој припада приједлог теме докторске дисертације:

Р. б.	Навести појединачно радове са навођењем DOI бројева, односно концерте / снимљена дјела. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Цитатна база
1.	Bednarčuk N, Golić Jelić A , Stoisavljević Šatara S, Stojaković N, Marković Peković V, Stojiljković MP, Popović N, Škrbić R. Antibiotic Utilization during COVID-19: Are We Over-Prescribing? Antibiotics (Basel). 2023 Feb 2;12(2):308. doi: 10.3390/antibiotics12020308.	Web of Science Core Collection
2.	Kalinić D, Škrbić R, Vulić D, Stoisavljević-Šatara S, Stojaković N, Stojiljković MP, Marković-Peković V, Golić Jelić A , Pilipović-Broćeta N, Divac N. Eleven-Year Trends in Lipid-Modifying Medicines Utilisation and Expenditure in a Low-Income Country: A Study from the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> . 2023;15:513-523. doi: 10.2147/CEOR.S410711.	Web of Science Core Collection

3.	Sono, T. M., Yeika, E., Cook, A., Kalungia, A., ... Golić J A , ...& Meyer, J. C. (2023). Current rates of purchasing of antibiotics without a prescription across sub-saharan Africa; rationale and potential programmes to reduce inappropriate dispensing and resistance. Expert Review of Anti-infective Therapy, (just-accepted, https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2259106).	Web of Science Core Collection
4.	Sono, T. M., Mboweni, V., Jelić, A. G., Campbell, S. M., Marković-Peković, V., Ramdas, N., Schellack, N., Kumar, S., Godman, B., & Meyer, J. C. (2025). Pilot study to evaluate patients' understanding of key terms and aspects of antimicrobial use in a rural province in South Africa findings and implications. <i>Advances in Human Biology</i> , 15(1), 108-112. https://doi.org/10.4103/aihb.aihb_119_24	Web of Science Core Collection
5.	Golić J A , Tasić L, Škrbić R, Marinković V, Šatara SS, Stojaković N, Peković V.M, Godman B. Pharmacists' clinical knowledge and practice in the safe use of contraceptives: real knowledge vs. self-perception and the implications. BMC Medical Education 21, no. 1 (2021); 1-11; doi: 10.1186/s12909-021-02864-9.	Web of Science Core Collection
Да ли други ментор испуњава прописане услове? ⁴		☒ ДА ☐ НЕ

5. ПРЕДСТАВЉАЊЕ ТЕМЕ И ПРОГРАМА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ / УМЈЕТНИЧКОГ РАДА⁵

Орган који је именовао комисију: Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенат Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 17.06.2025. год.

Број одлуке: 18/3.456/25

Навести титулу, име и презиме, институција чланова комисије

1. Проф. др Катарина Вучићевић, Фармацеутски факултет Универзитета у Београду (предсједник комисије);
2. Доц. др Валентина Топић Вученовић, Медицински факултет Универзитета у Бањалуци, члан;
3. Проф. др Ранко Шкрбић, Медицински факултет Универзитета у Бањалуци, члан;
4. Проф. др Маја Травар, Медицински факултет Универзитета у Бањалуци, члан;
5. Проф. др Пеђа Ковачевић, Медицински факултет Универзитета у Бањалуци, члан.

Јавном представљању присуствовао први и/или други ментор⁶

☒ ДА

☐ НЕ

6. ОЦЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

6.1. Формулација назива дисертације / умјетничког рада: (наслова)

Утицај болничке употребе антибиотика на развој антимикробне резистенције

Да ли је наслов дисертације / умјетничког рада: подобан?

☒ ДА

☐ НЕ

⁴ У складу са чланом 29 или 30 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

⁵ У складу са чланом 32 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

⁶ У складу са чланом 32 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

6.2. Научно поље и ужа научна/умјетничка област

Фармакокинетика и клиничка фармација

Да ли су научно поље и ужа научна/умјетничка област исти као код првог ментора/другог ментора?

☒ ДА

☐ НЕ

6.3. Предмет истраживања

Предмет истраживања ове докторске дисертације је анализа утицаја пандемије COVID-19 на нивое антимикробне резистенције (AMP) најзначајнијих болничких патогена, као и на обрасце употребе антибиотика у терцијарној здравственој установи. Истраживање обухвата праћење резистенције инвазивних изолата бактерија, као и најзначајнијих изолата из урина, током десетогодишњег периода (2015-2024), са посебним освртом на разлике у резистенцији прије, током и након пандемије. Посебна пажња посвећена је употреби антибиотика из различитих АТЦ и AWARe група, као и корелацији између њихове употребе и пораста резистенције, посебно у јединицама интензивне његе.

Овим истраживањем се жели утврдити да ли је пандемија COVID-19 допринијела погоршању ситуације са AMP-ом у овој универзитетској болници, као и идентификовати кључне факторе који могу допринијети развоју будућих стратегија рационалне употребе антибиотика и јачање антимикробне контроле у болничком окружењу.

Да ли је предмет истраживања релевантан и у складу са предложеним насловом?

☒ ДА

☐ НЕ

6.4. Релевантност и савременост коришћених референци и литературе са списком литературе

Употреба антибиотика у хоспиталним условима и модалитети процјене њихове употребе

Антимикробни лијекови, који укључују антибиотике, антивиротике, антифунгалне лијекове и антипаразитике, су лијекови који се користе у превенцији и лијечењу инфективних обољења код људи, животиња и биљака.¹ Антибиотици су врста антимикробних лијекова који се користе за лијечење и превенцију бактеријских инфекција дјелујући бактерицидно и/или бактериостатски.

До данас, у свим здравственим системима антибиотици су снизили преваленцу заразних обољења и представљају лијекове првог избора.² Међутим, упркос значајном развоју и великом броју антимикробних молекула битка још увијек није добијена. Године 2019. први пут је урађена глобална процјена броја смртних случајева узрокованих инфекцијама. Тада је процијењено да 13,7 милиона људи годишње умре од инфекције, узимајући у обзир све инфективне агенсе, од чега се 7,7 милиона смртних случајева везује за бактеријске инфекције узроковане са 33 различите бактерије.³

Пријемом пацијента у болницу повећава се ризик од инфекција узрокованих болничким сојевима бактерија, као и пренос мултирезистентних сојева, што доводи до повећане употребе антибиотика. Vincent и сарадници⁴ су показали да је у јединицама интензивне његе 70% (10 640/15 165) пацијената у профилакси или терапији добило најмање један антибиотик, а код 54% (8135/15 165) се сумњало или су имали доказану бактеријску инфекцију.⁴

Озбиљност коју носе инфекције узроковане мултирезистентним Грам-негативним бактеријама, заједно са недостатком и спорим проналаском нових антибиотика, довели су до тога да Свјетска здравствена организација (СЗО) направи глобалну листу бактерија које је подијелила у три групе према приоритету. Мултирезистентне Грам-негативне бактерије су управо бактерије означене као критичне, односно представљају највећи приоритет за проналаске нових опција лијечења, а то су карбапенем-резистентни *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacterales* резистентни на карбапенеме и цефалоспорине треће генерације.^{5,6} У другу групу, означену као високо-приоритетни патогени, уврштени су ванкомицин резистентан *Enterococcus faecium* (енг. *vancomycin-resistant Enterococcus*, VRE), карбапенем-резистентан *Pseudomonas aeruginosa*, метицилин-резистентан *Staphylococcus*

aureus (енг. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, *MRSA*), флуорохинолон-резистентна *Salmonella Typhi*, флуорохинолон-резистентна *Shigella spp*, флуорохинолон-резистентна не-тифоидна *Salmonella* и *Neisseria gonorrhoeae* резистентна на цефалоспорине треће генерације и флуорохинолоне, док су у трећу групу, патогене мањег приоритета уврштени *Streptococci* групе А резистентне на макролиде, *Streptococcus pneumoniae* резистентна на макролиде, ампицилин-резистентан *Haemophilus influenzae* и *Streptococci* групе Б резистентне на пеницилине.⁶

Европско друштво клиничке микробиологије и инфективних болести (енг. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *ESCMID*) објавило је смјернице за лијечење Грам-негативних инфекција које су засноване на систематичном прегледу клиничких истраживања. Као прву линију терапије сепсе узроковане *Enterobacterales* резистентних на цефалоспорине треће генерације препоручује карбапенеме (меропенем или имипенем), док су аминогликозиди прва линија за лијечење компликованих уринарних инфекција без септичког шока изазваних овим сојевима. С друге стране, препорука за терапију сепсе узроковане карбапенем-резистентним *Enterobacterales* јесу меропенем-ваборбактам или цефтазидим-авибактам, а код компликованих уринарних инфекција аминогликозиди, док су аминогликозиди у водичима Америчког друштва за инфективне болести (енг. *Infectious Diseases Society of America*, *IDSA*) друга линија за лијечење уринарних инфекција, а прва су сулфаметоксазол-триметоприм, ципрофлоксацин или левофлоксацин. *ESCMID* за карбапенем-резистентне *Enterobacterales* који су *in vitro* осјетљиви на полимиксине, аминогликозиде, тигециклин или ванкомицин препоручује комбиновану терапију овим лијековима. Инфекције изазване карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii* који је осјетљив на сулбактам се лијече ампицилин-сулбактамом, али због недостатка доказа за терапију сојева резистентних и на сулбактам не може се препоручити префериран антибиотик за лијечење инфекција изазваних овим патогеном. Препорука је да се инфекције изазване овим сојевевима лијече колистином или високим дозама тигециклина у случају *in vitro* осјетљивости. За лијечење инфекција карбапенем-резистентног *Acinetobacter baumannii* *IDSA* препоручује комбинацију сулбактам-дурлобактам са карбапенемима или високу дозу ампицилин-сулбактама заједно са још једним антибиотиком (колистин, миноциклин, тигециклин или цефидерокол). Прва линија терапије мултирезистентног *Pseudomonas aeruginosa* према водичу су β-лактамски антибиотици (пиперацилин-тазобактам, цефтазидим, цефепим, азтреонам) и карбапенеме, с тим да су β-лактами пожељнија опција.⁷

Грам-позитивне бактерије које, такође, могу изазвати животно-угрожавајуће инфекције предствљају велики здравствени проблем, нарочито уколико се ради о инфекцији изазваној мултирезистентним бактеријама као што су *MRSA*, *VRE* и *Streptococcus pneumonia* резистентан на бета-лактаме.⁸

Неправилна примјена системских антибиотика је један од главних проблема у болницама. Избјегавање непотребног прописивања и адекватна администрација лијекова може допринијети смањењу степена антимикробне резистенције (AMP) и бољим исходима лијечења.⁹ Једна од мјера која се користи за процјену употребе лијекова јесте стандардна мјерна јединица позната као дефинисана дневна доза (ДДД) коју одређује и ажурира Центар за статистичку методологију лијекова СЗО са крајњим циљем правилне употребе лијекова.¹⁰ СЗО дефинише ДДД као: „претпостављену просјечну дневну дозу лијека који се користи у главним (основним) индикацијама, у одраслих“.¹¹

Количина употребљених лијекова се обично изражава у ДДД на 1000 или 100 болесничких дана што омогућава болницама да пореде тренд сопствене употребе лијекова као и сопствену употребу са употребом других болница без обзира на различите болничке водиче и разлику у сензитивности микроорганизама на антибиотике.^{9,12} Стандардизација мјерних јединица за поређење података у здравству се обично означава као „упоредна анализа“ (енг. *benchmarking*)¹³ и развој ДДД методологије је имао значајан допринос у промоцији стандардизованих поређења.¹⁴

Као недостатак ове мјерне јединице може се навести чињеница да прописана доза може значајно варирати према клиничкој индикацији, карактеристикама пацијената и дози коју прописују

појединачни прописивачи.¹⁵ Стога, ДДД не одражава нужно препоручену или прописану дневну дозу.¹⁶

Усвајање програма адекватног управљања антибиотикима (енг. *Antimicrobial stewardship*) у јединицама интензивне његе је посебан изазов због учестале примјене антибиотика услед инфекција изазваних болничким сојевима бактерија, посебно мултирезистентних, као и честе потребе за емпиријском антибиотском терапијом. Иако је ДДД једна од широко кориштених мјерних јединица, за процјену и праћење употребе антибиотика у јединици интензивне његе можда није идеална, с обзиром да просјечно прописана дневна доза за критично обољеле пацијенте углавном не одговара дефинисаној дневној дози, тако да праћење постаје непоуздано.¹⁷

Европски центар за контролу и спречавање болести (енг. *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*) у склопу мреже за надзор над употребом антимикробних лијекова (енг. *The European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net)*) пружа референтне податке о годишњој употреби антибиотика која је изражена у ДДД, чији је циљ смањење укупне употребе антибиотика до 2030. године. У 2023. години средња вриједност употребе антибиотика у земљама Европске уније износила је 20 ДДД/1000 становника дневно, од чега на болничку употребу отпада 1,6 ДДД/1000 становника дневно. Употреба је за 1% већа него 2019. године и 4,1 ДДД/1000 становника дневно већа од циља који је постављен за 2030. годину. Укупна употреба антибиотика у болницама у 2023. години се не разликује статистички од 2019. године, међутим, средња вриједност употребе резервних антибиотика је статистички значајно већа (5,4%; распон од 0,7-15,9% зависно од државе) у 2023. у односу на 2019. Такође, кроз године је уочен пораст употребе и осталих широко-спектралних антибиотика (гликопептида, цефалоспорина 3. и 4. генерације, карбапенема, флуорохинолона, пиперацилина са ензимским инхибиторима) у болницама, а у 2023. години износила је 40,1% (у распону од 14,2% – 65,0%). Од свих земаља које су у склопу мреже у 2023. години једино је у Финској достигнут циљ смањења употребе антибиотика који је постављен за 2030.¹⁸

Пандемија коронавируса-2 и примјена антибактеријских лијекова

Велики терет на здравствене системе широм свијета наметнула је појава корона вируса 2 (*SARS-CoV-2*) чије је постојање први пут доказано у децембру 2019. године. Клиничка неизвјесност код обољелих од болести изазваном вирусом корона (*COVID-19*), као и недостатак ефикасних лијекова против *SARS-CoV-2* били су главни разлози широке употребе антибиотика у раној фази пандемије.¹⁹ Студије су показале да је више од 70% хоспитализованих пацијената са *COVID-19* било лијечено антибиотикима углавном због бојазни од бактеријске инфекције.²⁰ Међутим, детаљном анализом података закључено је да је само око 6% хоспитализованих пацијената са *COVID-19* имало микробиолошки доказано присуство бактеријске инфекције.²¹ Антибиотици који су се највише користили током пандемије су углавном били из групе лијекова који се користе за лијечење ванболнички стечене пнеумоније, укључујући тетрациклине, макролиде и цефалоспорине,²² а дошло је и до значајног повећања примјене карбапенема који је према СЗО сврстан у групу антибиотика који се примјењују под надзором (енг. *Watch*).^{23,24} Највећа стопа примјене антибиотика забиљежена је код пацијената са тешким облицима *COVID-19*, са глобалним просјеком од 81%.²⁴

Више од половине *COVID-19* пацијената у болницама широм Србије је узимало антибиотике прије хоспитализације, од којих је трећина узимала више од једног антибиотика. Великом броју (72,2%) ових пацијената је прописан антибиотик и по пријему у болницу упркос веома малом броју потврђених бактеријских инфекција и недостатка доказа о клиничком бенефиту.²⁵

За вријеме пандемије *COVID-19* дошло је масовне примјене антибиотика азитромицин заједно са хидроксихлорокином, иако ова терапија није била одобрена изван клиничких испитивања.²⁶ Француски истраживачи су у марту 2020. године испитивали ефикасност хидроксихлорокина код хоспитализованих пацијената са потврђеном *SARS-CoV-2* инфекцијом, када је 20 испитаника добило овај лијек. Из ове студије произишао је чланак који је истог мјесеца и објављен, међутим, након извјесног времена чланак је повучен због забринутости о његовој вјеродостојности.²⁷ Такође, мета анализа која укључује 7 рандомизованих испитивања која је испитивала утицај азитромицина на

клинички исход код *COVID-19* пацијената показује да овај лијек нема утицај на степен морталитета и дужину боравка у болници, односно нема бенефита за ове пацијенте.²⁸ С друге стране, многе студије су показале испољавање нежељених ефеката приликом примјене хидроксихлорокина и азитромицина. Хидроксихлорокин, како су показале студије, доводио је до пролонгације QT-интервала и аритмија код *COVID-19* пацијената.^{29,30,31}

Емпиријска антибиотска терапија представља иницијално лијечење антибиотцима највјероватнијег узрочника инфекције на основу локалних података о осјетљивости патогена или доступним научним доказима.³² Примјена емпиријске антибиотске терапије у вријеме пријема болесника у болницу повећава ризик од суперинфекција микроорганизмима резистентних на антибиотике.³³ Једна студија је показала да примјена антибиотика у прва два дана од пријема болесника са *COVID-19* у болницу представља значајан ризик од суперинфекције.³⁴ Неправилно прописивање антибиотика је идентификовано код 43,8% пацијената и било је повезано са повећањем АМР и нежељеним реакцијама на лијекове.³⁵ Генерално емпиријска антибиотска терапија се бира на основу локалних/болничких микробиолошких мапа, озбиљности болест, највјероватнијег извора инфекције као и специфичних карактеристика пацијента.

Упркос добро дефинисаним препорукама од стране СЗО, у вријеме пандемије, да се антибиотици користе само код хоспитализованих пацијената са *COVID-19* којима је потврђено присуство бактеријске инфекције, дошло је до неоправдане примјене антибиотика код *COVID-19* пацијената, посебно са благом до умјереном клиничком сликом без манифестних знакова и симптома бактеријске инфекције. Антибиотици могу имати терапијске бенефите код *COVID-19* пацијената са дијагностификованом бактеријском инфекцијом, код имунокомпромитованих и пацијената са продуженом хоспитализацијом због повећаног ризика од бактеријске инфекције и смрти.³⁶ Ипак, знаци и симптоми бактеријски узроковане сепсе не могу се лако разликовати од тешког облика *SARS-CoV-2* инфекције па су ови пацијенти често емпиријски добијали антибиотике. Једна од најранијих студија током пандемије, је открила да је у Кини више од 90% фаталних случајева *COVID-19* пацијената добијало антибиотике без извођења микробиолошких анализа.³⁷

Неправилна примјена антибиотика нарочито током прве фазе пандемије *COVID-19* изазвала је забринутост у погледу њихове прекомјерне употребе и могућег ширења мулти-резистентних бактерија (енг. *MDR – multi drug-resistant*).³⁸ Извјештаји о употреби антибиотика током пандемије, нарочито током првих мјесеци, су се низали и упоређивани су са употребом у периоду прије пандемије,^{39,40} а затим и са употребом после пандемије.⁴¹ Такође, постоје студије и системски прегледи који представљају утицај примјене антибиотика током пандемије на степен АМР.⁴²⁻⁴⁴ Мултирезистентне су бактерије резистентне на најмање један лијек из три или више класа антибиотика. Поред *MDR*, постоје и бактерије са већом резистенцијом попут оних које су резистентне на најмање један лијек из свих класа антибиотика осим двије или мање (енг. *XDR – extensively drug-resistant*) и оне резистентне на све тренутно доступне антибиотике (енг. *PDR – pandrug-resistant*).⁴⁵ Све већа је преваленција мултирезистентних бактерија, које узрокују инфекције које је јако тешко лијечити, што представља растући проблем здравственом систему глобално, а посебно за лијечење пацијената у интензивним његама,^{46,47} због чега постоји огроман интерес за развој нових агенаса за лијечење таквих инфекција.⁴⁸

У 2023. години забиљежен је пораст броја пријављених изолата *Streptococcus pneumoniae* у поређењу са 2022. годином, што се такође десило и у 2022. у односу на 2021. Овај тренд би се могао приписати све већој циркулацији респираторних инфекција у заједницама усљед прекида изолације становништва током касних фаза пандемије *COVID-19*.⁴⁹

Све у свему, употреба антибиотика није довела до побољшања клиничких исхода код пацијената са *COVID-19*, штавише, могла би да буде штетна код пацијената без бактеријске инфекције у поређењу са онима који не примају антибиотике.⁵⁰

Класификација антибактеријских лијекова према СЗО

Програм адекватног управљања антибиотикима је системски приступ едукацији и подршци здравственим радницима у циљу адекватног прописивања и издавања ових лијекова на основу медицине засноване на доказима. Едукација здравствених радника, као прва линија у очувању ефикасности антимикробних лијекова, је од кључног значаја. Једна од најисплативијих интервенција на националном нивоу јесте израда програма за адекватно управљање антибиотикима како би се, поред правилне примјене, побољшали исходи пацијената, смањила АМР и број болничких инфекција.¹

У циљу оптималне примјене антибиотика СЗО је 2017. године класификовала све антибактеријске лијекове у три групе: они који се примјењују без ограничења (енг. *Access*), који се примјењују под надзором (енг. *Watch*) и који се примјењују уз одређена ограничења-резервни (енг. *Reserve*), на основу њиховог спектра дејства, очекиваног ризика од развоја резистенције, ризика од токсичности и клиничке користи.²⁴ Класификација AWARe (настала као акроним ријечи *Access*, *Watch* и *Reserve*) као алат се користи за праћење употребе, адекватно управљање и прописивање антибиотика са крајњим циљем што веће контроле над АМР-ом и ажурира се сваке двије године. Главни задатак посљедњег СЗО радног програма јесте да на државном нивоу од укупне потрошње антибиотика најмање 60% буде из групе који се примјењују без ограничења.⁵¹ У GLASS (енг. *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System*) извјештају из 2022. године, који укључује 109 држава или територија, наводи се да 65% земаља који достављају податке испуњава овај циљ.⁵²

Антибиотици из групе који се примјењују без ограничења су они који дјелују против великог броја осјетљивих бактерија са мањим потенцијалом за развој резистенције од друге двије групе. Лијекови из ове групе се прописују као прва или друга линија емпиријске антимикробне терапије. Антибиотици из групе који се примјењују под надзором имају већи потенцијал за развој АМР, подразумевају већину лијекова с највећим приоритетом међу клинички значајним антибиотикима за примјену у хуманој медицини⁵³ и значајни су за праћење адекватног прописивања и управљања антибиотикима. Прописују се као прва или друга линија емпиријске терапије за ограничени број инфекција. Антибиотици из групе који се примјењују уз одређена ограничења се прописују за лијечење микробиолошки потврђене или инфекције за коју се сумња или претпоставља да је узрокована MDR бактеријама и третирају се као лијекови „задњег избора“.⁵¹

Антимикробна резистенција

Антимикробна резистенција представља појаву када микроорганизам постане резистентан на дјеловање антимикробног лијека. Као резултат АМР имамо неефикасност терапије уз веома тешко или чак немогуће излечење од инфекције, повишен ризик за пренос узрочника инфекције, тешког обољење и смрти. Такође, инфекције отпорне на антибиотике утичу на здравље животиња и биљака, смањују продуктивност на фармама и угрожавају сигурност хране.¹

АМР је природни процес који се дешава током времена услед генетских промјена патогена. Међутим, њена појава и ширење је највише убрзано утицајем људског фактора, углавном прекомерном употребом и злоупотребом антимикробних лијекова за лијечење, превенцију или контролу инфекција код људи, животиња и биљака.¹

Поред утицаја на здравље, АМР доводи до значајних трошкова за здравствене системе и националну економију, јер доводи до повећане потребе за много скупљом интензивном његом, продужава хоспитализацију али и штети пољопривредној продуктивности. АМР је проблем за све земље без обзира на степен прихода. Фактори који могу допринијети њеном развоју укључују недостатак приступа чистој води, адекватним санитарним условима како за људе тако и за животиње, лоша превенција и контрола инфекција и болести у домовима, здравственим установама и фармама, недоступност квалитетних вакцина, дијагностичких средстава и лијекова, недостатак свијести и знања, као и недостатак адекватне легислативе. Становништво које живи у ниско развијеним земљама посебно је под утицајем покретача и посљедица АМР.¹

Сваке године, на свјетском нивоу, око 700 000 људи умре од инфекције услед резистенције бактерија на антибиотици, а предвиђања су да ће до 2050. године тај број да се повећа на 10 милиона.⁵⁴ У земљама Европске Уније ова бројка за сада износи више од 35 000 смртних случајева годишње.⁵⁵ Међутим, ови подаци се, углавном, односе на богате земље које их прикупљају и приказују док су за земље у развоју ови подаци веома оскудни или се уопште не прикупљају. Услед недостатка нових антимикробних лијекова правилна и ограничена примјена већ постојећих представља кључ у очувању њихове ефикасности и спречавању и контроли АМР.

Антимикробна резистенција у свијету и код нас

Према GLASS извјештају у 2020. години уочен је пораст АМР за више од 15% у односу на 2017. годину за патогене *Escherichia coli* (*E. coli*) на лијекове меропенем и цефалоспорине треће генерације, *Salmonella spp.* на лијек ципрофлоксацин и *gonorrhoea* на лијек азитромицин.⁵² Што се тиче Европе у 2021. години 33% земаља, а у 2023. години 36% земаља, које су у склопу CAESAR (енг. *Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance*) мреже пријавило је резистенцију *Klebsiella pneumoniae* на карбапенеме од 25% и више, с тим да је резистенција у јужним и источним дијеловима Европе већином једнака или већа од 50%. Од земаља у нашем окружењу једно је у Србији резистенција *Klebsiella pneumoniae* на карбапенеме 65%, док је у осталим земљама мања од 50%, а у нашој земљи износи 45% у 2023. години. Такође, пријављени су и високи проценти резистенције *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* на карбапенеме. Резистенцију *Acinetobacter spp.* на карбапенеме која је једнака или већа од 50% пријавило је 18 (43%) од 42 земље, а то су већином земље из јужних и источних дијелова Европе. У земљама окружења (Србија, Хрватска, Македонија), као и нашој земљи, резистенција *Acinetobacter spp.* на карбапенеме је већа од 95%, док је у Црној Гори 94%, Мађарској 46% а Словенији 23%. У 2023. години резистенцију *E. coli* на флуорохинолоне од 25% и више пријавиле су 23 (52%) земље, док је резистенцију од 50% и више пријавило 6 (14%) од 44 земље, међу којима је, од земаља окружења, Македонија са 65% и Црна Гора са 51%. Ова резистенција је највећа у источним земљама Европе. Исте године резистенцију *E. coli* на цефалоспорине 3. генерације у проценту од 50% и већем пријавило је 6 (14%) земаља, док је 10 (23%) пријавило резистенцију на карбапенеме у проценту већем од 1%. У Македонији и Црној Гори резистенција *E. coli* на цефалоспорине 3. генерације износи преко 50%, док је у осталим земљама окружења мања, а у нашој износи 22% у 2023. години.^{49,56,57}

Што се тиче резистенције *Pseudomonas aeruginosa* на карбапенеме уочена је велика разлика у процентима међу Европским регијама, гдје су 2 (5%) од 43 земље пријавиле резистенцију мању од 5% а 7 (16%) резистенцију једнаку или већу од 50%, у које спадају Србија и Македонија од земаља окружења. У нашој земљи ова резистенција износи 37% у 2023. години.^{49,57}

У 2023. години само двије (5%) земље су пријавиле проценат MRSA-е изнад 50%. У земљама окружења овај проценат је мањи, а у нашој земљи износи 21,6% за 2023. годину. Исте године резистенцију *Enterococcus faecium* на ванкомицин у проценту једнаком и већем од 50% пријавило је 5 (13%) од 40 земаља међу којима је и наша земља заједно са Македонијом од осталих земаља окружења.^{49,57}

Према подацима из CAESAR мреже *E. coli*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* су најчешће пријављивани изолати у 2021., 2022. и 2023. години. У 2023. години у поређењу са 2019. највећи пораст у укупној броју пријављених изолата је био за *Enterococcus faecium* (+59%), *Klebsiella pneumoniae* (+57%), *Enterococcus faecalis* (+48%) и *Staphylococcus aureus* (+34%).⁴⁹

Највећу забринутост представља висок проценат резистенције *Klebsiella pneumoniae* на цефалоспорине треће генерације и карбапенеме, као и резистенције *Acinetobacter spp.* на карбапенеме, што указује на ширење резистентних сојева унутар здравствених установа и озбиљна ограничења у погледу доступности различитих опција лијечења пацијената са инфекцијама узрокованим горе наведеним патогенима.⁴⁹

Утицај антимикробне резистенције на глобално здравље, сигурност хране и економију

Према СЗО, антимикробна резистенција је тренутно једна од најозбиљнијих пријетњи глобалном здрављу, сигурности хране али и велико економско оптерећење. Иако се резистенција јавља као природна појава злоупотреба антибиотика у лијечењу људи и животиња је увелико убрзала овај процес.⁴⁶

Утицај антимикробне резистенције на глобално здравље

Пораст броја бактеријских инфекција, попут туберкулозе, пнеумоније, салмонелозе и гонореје постаје све теже лијечити управо због њихове повећане отпорности на антибиотике. Извјештај *GLASS* из 2022. године наводи да је бактерија *E. coli* најчешћи патоген који је узроковао двије најчешће пријављиване инфекције, сепсу и инфекцију уринарног тракта. Оно што забрињава јесте пријава веома високог нивоа резистентних бактерија које изазивају сепсу. Цефалоспорини треће генерације представљају лијекове првог избора у емпиријској терапији сепсе. Резистенција на цефалоспорине треће генерације најчешћих узрочника сепсе *E. coli* и *MRSA*-е износи 41,8%, односно 34,7%. Такође, пријављен је веома висок ниво резистенције на цефалоспорине треће (59-64,7%, зависно од лијека) и четврте (57,4%) генерације од стране *Klebsiella pneumoniae*, трећег по реду најчешћег узрочника сепсе. Животно-угрожавајуће инфекције, попут сепсе, резистентне на ове лијекове доводе до повећане употребе карбапенема као лијекова „задњег избора“, што као резултат доводи до резистенције на њих и лошег исхода лијечења. Такође, резистенција *Klebsiella pneumoniae* на лијек сулфаметоксазол-триметоприм је изразито висока (61,3%). Резистенција *Acinetobacter spp*, као водећег узрочника сепсе у болничким условима, на карбапенеме износи 69-73,4% (зависно од лијека) а на аминокликозиде 56-56,3%. Резистенција *E. coli* у уринарном тракту на лијекове првог избора као што су ампицилин и сулфаметоксазол-триметоприм и другу линију флуорохинолоне већа је од 20% што, такође, изазива велику забринутост на глобалном нивоу.⁵²

Тренутно доступни антибиотици, у неким случајевима, за лијечење уобичајених бактеријских инфекција постају неефикасни. У многим земљама је показано да више од 50% пацијената са инфекцијом узрокованом *Klebsiella pneumoniae* не реагује на дјеловање карбапенема.⁵⁸ Такође, резервни антибиотици колистин и ванкомицин постају неефикасни против мултирезистентних *Enterobacteriaceae* (нпр. *Klebsiella* и *E.coli*) и ванкомицин резистентог *Staphylococcus aureus*.⁵⁹ Недостатак терапијских опција доводи до повећаног морталитета, продужене хоспитализације и већих трошкова лијечења.⁶⁰

Утицај антимикробне резистенције на сигурност хране

Антибиотици се широко користе у производњи животиња, попут пилића, свиња, говеда и рибе. У неким земљама, попут Вијетнама, преко 70% од укупно произведених антибиотика се примјењује у животињској индустрији, углавном за промоцију раста и превенцију болести.⁶¹ Предвиђа се да ће до 2030. године примјена антибиотика у пољопривредном сектору порастати на 67% у одређеним земљама у развоју.⁶² Овако широка примјена антибиотика у сточарству сматра се да је дјелимично одговорна за брзи развој АМР и уколико се не редукује може значајно угрозити јавно здравље. АМР се може пренијети са животиња на људе на разне начине, као што су директан контакт са фармерима, прехранбеним производима, животињским излучевинама и на тај начин загађеном животном средином. Пренос резистентних бактерија са узгајаних животиња на људе први пут је пријављен прије 40 година када је пронађена висока инциденца резистенције на антибиотике у њиховом микробиому цријева. Преко 90% антибиотика који се примјењују код животиња бива излучено путем урина и фецеса, а затим се преноси подземним водама и земљиштем утичући на микробиом животне средине. Као резултат тога, прехранбени производи од животиња могу бити контаминирани АМР-ом и генима резистенције, а присутни су и у земљишту и води.⁶³

Током производње одређених прехранбених производа, из техничких разлога, се намјерно додају пробиотици, културе за ферментацију, бактериофаги и микророрганизми за биоконзервацију.⁶⁴ Неке пробиотске културе, као што су *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* и *Pediococcus* се углавном користе за ферментацију и биоконзервацију. Скоро сви пробиотици садрже гене резистенције који

се могу пренијети на друге бактерије.⁶⁵ Многе *Lactobacillus* и *Enterococcus* врсте посједују преносиве гене AMP, као што су *tet*, *cat*, *blaZ* и *ermB* што указује на већи ризик од преноса на људе, док је неколико студија и показало пренос *erm* и *tet* гена резистенције *Bifidobacteria* на људе.⁶⁶

Важну улогу у хоризонталном преносу гена антимикуробне резистенције, поред антибиотика, има и присуство тешких метала у окружењу. Јони метала промовишу хоризонтални пренос гена резистенције проузрокујући производњу реактивних облика кисеоника у ћелијама доводећи до оксидативног стреса и повећане пермеабилности ћелијске мембране бактерија. Велики број студија је показало да је обogaћивање гена резистенције у директној вези са концентрацијом метала.^{67,68}

Економски утицај антимикуробне резистенције

Економски утицај AMP је огроман и у константном расту. У Сједињеним Америчким Државама лијечење пацијената са инфекцијама отпорним на антибиотике креће се у распону од 18 588 - 29 069 долара по пацијенту. Директни економски губици од око 20 и 42 милијарде долаза као резултат такве инфекције забиљежени су у САД-у и Кини, што представља друштвени економски терет од 35, односно 77 милијарди долара годишње.⁶⁰ У Европи, AMP представља економски терет од 1,5 милијарди евра, са преко 900 милиона евра у болничком сектору. Процењује се да ће до 2050. године друштвени трошкови достићи 569 милиона додатних болничких дана годишње.⁶⁹ Као резултат AMP годишњи глобални бруто приход до 2050. годишње ће опасти за 3,8% у високо-развијеним земљама и за 1% у земљама у развоју, а глобално економско оптерећење AMP износиће око 120 билиона долара до 2050. године.⁶⁰

Литература:

1. WHO Newsroom, Fact sheets, Detail, Antimicrobial resistance, 2023. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Приступљено 07.08.2024.
2. Jabeen, N., Ullah, W., Khalid, J. *et al.* Estimating antibiotics consumption in a tertiary care hospital in Islamabad using a WHO's defined daily dose methodology. *Antimicrob Resist Infect Control* 12, 132 (2023).
3. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022 Dec 17;400(10369):2221-2248.
4. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, Finfer S, Pelosi P, Brazzi L, Aditianingsih D, Timsit JF, Du B, Wittebole X, Máca J, Kannan S, Gorordo-Delsol LA, De Waele JJ, Mehta Y, Bonten MJM, Khanna AK, Kollef M, Human M, Angus DC; EPIC III Investigators. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1478-1487.
5. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, de Waele J, Daikos GL, Akova M, Harbarth S, Pulcini C, Garnacho-Montero J, Seme K, Tumbarello M, Lindemann PC, Gandra S, Yu Y, Bassetti M, Mouton JW, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr;28(4):521-547.
6. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024.
7. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2024 Aug 7:ciae403.
8. Asokan, G.V.; Ramadhan, T.; Ahmed, E.; Sanad, H. WHO Global Priority Pathogens List: A Bibliometric Analysis of Medline-PubMed for Knowledge Mobilization to Infection Prevention and Control Practices in Bahrain. *Oman Med. J*. 2019, 34, 184–193.
9. Gagliotti C, Ricchizzi E, Buttazzi R, Tumietto F, Resi D, Moro ML. Hospital statistics for antibiotics: defined versus prescribed daily dose. *Infection*. 2014 Oct;42(5):869-73.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2024. Oslo, 2024. Доступно на: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/. Приступљено 07.08.2024.
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Definition and general considerations, 2024. Oslo, 2024. Доступно на: https://atcddd.fhi.no/ddd/definition_and_general_considera/. Приступљено 07.08.2024.
12. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44(5):664-70.

13. Bhavnani SM. Benchmarking in health-system pharmacy: current research and practical applications. *Am J Health Syst Pharm*. 2000 Oct 15;57 Suppl 2:S13-20.
14. Natsch, S., Hekster, Y.A., de Jong, R. *et al*. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 17, 20–24 (1998).
15. Muller A, Monnet DL, Talon D, Hénon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 May;61(5):585-91.
16. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK. Executive Summary: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016 May 15;62(10):1197-1202.
17. Nunes PHC, Moreira JPL, Thompson AF, Machado TLDS, Cerbino-Neto J, Bozza FA. Antibiotic Consumption and Deviation of Prescribed Daily Dose From the Defined Daily Dose in Critical Care Patients: A Point-Prevalence Study. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 16;13:913568.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2023. Stockholm: ECDC; 2024. Доступно на: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-eueea-esac-net-annual-epidemiological-report-2023>. Приступљено 07.12.2024.
19. Henig O, Kehat O, Meijer SE, Chikly A, Weiss-Meilik A, Egoz E, Ben-Ami R, Paran Y. Antibiotic Use during the COVID-19 Pandemic in a Tertiary Hospital with an Ongoing Antibiotic Stewardship Program. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Aug 31;10(9):1056.
20. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, Daneman N, MacFadden DR. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr;27(4):520-531.
21. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):266-275.
22. Rose AN, Baggs J, Wolford H, Neuhauser MM, Srinivasan A, Gundlapalli AV, Reddy S, Kompaniyets L, Pennington AF, Grigg C, Kabbani S. Trends in Antibiotic Use in United States Hospitals During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jun 3;8(6):ofab236.
23. Hussein RR, Rabie ASI, Bin Shaman M, Shaaban AH, Fahmy AM, Sofy MR, Lattyak EA, Abuelhana A, Naguib IA, Ashour AM, Aldeyab MA. Antibiotic consumption in hospitals during COVID-19 pandemic: a comparative study. *J Infect Dev Ctries*. 2022 Nov 29;16(11):1679-1686.
24. Sulis G, Sayood S, Katukoori S, Bollam N, George I, Yaeger LH, Chavez MA, Tetteh E, Yarrabelli S, Pulcini C, Harbarth S, Mertz D, Sharland M, Moja L, Huttner B, Gandra S. Exposure to World Health Organization's AWaRe antibiotics and isolation of multidrug resistant bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Sep;28(9):1193-1202.
25. Despotović A, Barać A, Cucanić T, Cucanić K, Stevanović G. Antibiotic (Mis)Use in COVID-19 Patients before and after Admission to a Tertiary Hospital in Serbia. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jun 24;11(7):847.
26. Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ*. 2020 Jul 1;98(7):442-442A.
27. Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ*. 2020 Jul 1;98(7):442-442A.
28. Kamel AM, Monem MSA, Sharaf NA, Magdy N, Farid SF. Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Med Virol*. 2022 Jan;32(1):e2258.
29. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2041-52.
30. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA* 2020.
31. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, Fois E, Lepeule R, Szwebel TA, Lescure FX, Schlemmer F, Matignon M, Khellaf M, Crickx E, Terrier B, Morbieu C, Legendre P, Dang J, Schoindre Y, Pawlotsky JM, Michel M, Perrodeau E, Carlier N, Roche N, de Lastours V, Ourghanlian C, Kerneis S, Ménager P, Mouthon L, Audureau E, Ravaud P, Godeau B, Gallien S, Costedoat-Chalumeau N. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020 May 14;369:m1844.
32. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A practical toolkit. Geneva: World Health Organization; 2019.
33. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gallagher JC, Gandhi RT, Muller WJ, Nakamura MM, O'Horo JC, Shafer RW, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Infectious*

- Diseases Society of America **2023**; Version 11.0.0. Доступно на: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Приступљено 12.08.2024.
34. Smith L, Karaba SM, Amoah J, et al. Hospital-acquired infections among adult patients admitted for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect Control Hosp Epidemiol* **2021**; 1-4.
 35. Calderon-Parra J, Muino-Miguez A, Bendala-Estrada AD, et al. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLoS One* **2021**; 16(5): e0251340.
 36. Ul Mustafa Z, Salman M, Aldeyab M, Kow CS, Hasan SS. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(8):1691-1695.
 37. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, Wang X, Hu C, Ping R, Hu P, Li T, Cao F, Chang C, Hu Q, Jin Y, Xu G. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1;201(11):1372-1379.
 38. Sibani M, Canziani LM, Tonolli C, Armellini M, Carrara E, Mazzaferrri F, Conti M, Save Working Group, Mazzariol A, Micheletto C, Dalbeni A, Girelli D, Tacconelli E. Antimicrobial Stewardship in COVID-19 Patients: Those Who Sow Will Reap Even through Hard Times. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jun 4;12(6):1009.
 39. Grau S, Hernández S, Echeverría-Esnal D, Almendral A, Ferrer R, Limón E, Horcajada JP; Catalan Infection Control and Antimicrobial Stewardship Program (VINCat-PROA). Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Aug 4;10(8):943.
 40. Murgadella-Sancho A, Coloma-Conde A, Oriol-Bermúdez I. Impact of the strategies implemented by an antimicrobial stewardship program on the antibiotic consumption in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022 Sep;43(9):1292-1293.
 41. Durà-Miralles X, Abelenda-Alonso G, Bergas A, Laporte-Amargós J, Sastre-Escalà E, Padullés A, Carratalà J, Gudiol C. An Ocean between the Waves: Trends in Antimicrobial Consumption in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Jan 5;13(1):55.
 42. Bauer KA, Puzniak LA, Yu KC, Klinker KP, Watts JA, Moise PA, Finelli L, Ai C, Gupta V. A Multicenter Comparison of Prevalence and Predictors of Antimicrobial Resistance in Hospitalized Patients Before and During the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Oct 17;9(11):ofac537.
 43. Langford BJ, Soucy JR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, Bertagnolio S, Raybardhan S, MacFadden DR, Daneman N. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2023 Mar;29(3):302-309.
 44. Boccabella L, Palma EG, Abenavoli L, Scarlata GGM, Boni M, Ianiro G, Santori P, Tack JF, Scarpellini E. Post-Coronavirus Disease 2019 Pandemic Antimicrobial Resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Feb 29;13(3):233.
 45. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268-81.
 46. Li T, Wang Z, Guo J, de la Fuente-Nunez C, Wang J, Han B, Tao H, Liu J, Wang X. Bacterial resistance to antibacterial agents: Mechanisms, control strategies, and implications for global health. *Sci Total Environ*. 2023 Feb 20;860:160461.
 47. van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: Trends and Lessons Learned. *Infect Dis Clin North Am*. 2016 Jun;30(2):377-390.
 48. de la Fuente-Nunez C, Torres MD, Mojica FJ, Lu TK. Next-generation precision antimicrobials: towards personalized treatment of infectious diseases. *Curr Opin Microbiol*. 2017 Jun;37:95-102.
 49. European Centre for Disease Prevention and Control and WHO Regional Office for Europe. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2023 data: executive summary. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2024.
 50. WHO News, WHO reports widespread overuse of antibiotics in patients hospitalized with COVID-19, 2024. Доступно на: <https://www.who.int/news/item/26-04-2024-who-reports-widespread-overuse-of-antibiotics-in-patients--hospitalized-with-covid-19>. Приступљено 07.08.2024.
 51. Web Annex C. WHO AWaRe (access, watch, reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023. In: The selection and use of essential medicines 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24 – 28 April 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/MHP/HPS/EML/2023.04). Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04>. Приступљено 15.08.2024.
 52. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.
 53. Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision. Geneva: World Health Organization; 2019. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>. Pristupljeno 15.08.2024.
 54. Jim O'Neill. The review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally. Final report and recommendations, 2016.

55. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. Stockholm: ECDC; 2022. Доступно на: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria-2016-2020> Приступљено 15.08.2024
56. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023.
57. World Health Organization Regional Office for Europe (WHO/Europe). AMR Dashboard. Copenhagen: WHO/Europe; 2024. Dostupno na: <https://worldhealthorg.shinyapps.io/WHO-AMR-Dashboard/>. Pristupljeno 17.01.2025.
58. Wang M, Earley M, Chen L, Hanson BM, Yu Y, Liu Z, Salcedo S, Cober E, Li L, Kanj SS, Gao H, Munita JM, Ordoñez K, Weston G, Satlin MJ, Valderrama-Beltrán SL, Marimuthu K, Stryjewski ME, Komarow L, Luterbach C, Marshall SH, Rudin SD, Manca C, Paterson DL, Reyes J, Villegas MV, Evans S, Hill C, Arias R, Baum K, Fries BC, Doi Y, Patel R, Kreiswirth BN, Bonomo RA, Chambers HF, Fowler VG Jr, Arias CA, van Duin D; Multi-Drug Resistant Organism Network Investigators. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* complex among patients from different global regions (CRACKLE-2): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Mar;22(3):401-412.
59. Gogry FA, Siddiqui MT, Sultan I, Haq QMR. Current Update on Intrinsic and Acquired Colistin Resistance Mechanisms in Bacteria. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 12;8:677720.
60. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, Nisar MA, Alvi RF, Aslam MA, Qamar MU, Salamat MKF, Baloch Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018 Oct 10;11:1645-1658.
61. Van TTH, Yidana Z, Smooker PM, Coloe PJ. Antibiotic use in food animals worldwide, with a focus on Africa: Pluses and minuses. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Mar;20:170-177.
62. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, Teillant A, Laxminarayan R. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 May 5;112(18):5649-54.
63. Que M, Cao W, Zhang H, Shi L, Ye L. The prevalence, antibiotic resistance and multilocus sequence typing of colistin-resistant bacteria isolated from *Penaeus vannamei* farms in earthen ponds and HDPE film-lined ponds in China. *J Fish Dis*. 2022 Sep;45(9):1289-1299.
64. Verraes C, Van Boxtael S, Van Meervenne E, Van Coillie E, Butaye P, Catry B, de Schaetzen MA, Van Huffel X, Imberechts H, Dierick K, Daube G, Saegerman C, De Block J, Dewulf J, Herman L. Antimicrobial resistance in the food chain: a review. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Jun 28;10(7):2643-69.
65. Li T, Teng D, Mao R, Hao Y, Wang X, Wang J. A critical review of antibiotic resistance in probiotic bacteria. *Food Res Int*. 2020 Oct;136:109571.
66. Wang N, Hang X, Zhang M, Liu X, Yang H. Analysis of newly detected tetracycline resistance genes and their flanking sequences in human intestinal bifidobacteria. *Sci Rep*. 2017 Jul 24;7(1):6267.
67. Zhang Y, Gu AZ, Cen T, Li X, He M, Li D, Chen J. Sub-inhibitory concentrations of heavy metals facilitate the horizontal transfer of plasmid-mediated antibiotic resistance genes in water environment. *Environ Pollut*. 2018 Jun;237:74-82.
68. Zhang F, Zhao X, Li Q, Liu J, Ding J, Wu H, Zhao Z, Ba Y, Cheng X, Cui L, Li H, Zhu J. Bacterial community structure and abundances of antibiotic resistance genes in heavy metals contaminated agricultural soil. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018 Apr;25(10):9547-9555.

Да ли су коришћена литература и референце релевантне у погледу обима, садржаја и савремености.



ДА



НЕ

6.5. Циљеви истраживања

- Анализирати трендове годишње употребе антибиотика код хоспитализованих пацијената у УКЦ РС у периоду од 2015-2024. године,
- Анализирати трендове годишње употребе антибиотика по клиникама код хоспитализованих пацијената у УКЦ РС у периоду од 2015-2024. године,
- Анализирати трендове годишње употребе антибиотика класификованих према *AWaRe* класификацији СЗО код хоспитализованих пацијената у УКЦ РС у периоду од 2015-2024. године,
- Упоредити годишњу употребу антибиотика код хоспитализованих пацијената у УКЦ РС у три временска периода: прије пандемије *COVID 19* (2015-2019), током пандемије *COVID 19* (2020-2022) и након пандемије *COVID 19* (2023-2024),

- Анализирати трендове степена антимикробне резистенције код најважнијих болничких патогена у УКЦ РС у периоду од 2015-2024. године, уз поређење два временска периода: прије и након пандемије <i>COVID 19</i>, - Анализирати утицај годишње употребе хемијских класа антибиотика у периоду од 2015-2024. године на промјену степена антимикробне резистенције појединачних микроорганизама у УКЦ РС, - Анализирати трендове степена антимикробне резистенције код најважнијих болничких патогена у јединици интензивне његе у периоду од 2015-2024. године.		
Да ли су циљеви истраживања јасно дефинисани и усклађени са предметом истраживања?	☒ ДА	☐ НЕ
6.6. Хипотеза истраживања: главна и помоћне хипотезе⁷		
- Током последњих десет година употреба антибиотика у Универзитетском клиничком центру Републике Српске је сваке године расла а пандемија <i>COVID-19</i> је имала утицај на значајно повећање употребе. - Повећана употреба антибиотика остала је на истом нивоу или се додатно повећала у периоду након пандемије <i>COVID-19</i> у односу на период прије пандемије. - Повећана употреба антибиотика у директној је корелацији са повећањем антимикробне резистенције најважнијих болничких сојева бактерија у овој установи.		
Да ли је хипотеза истраживања јасно дефинисана?	☒ ДА	☐ НЕ
6.7. Очекивани резултати		
С обзиром да антимикробна резистенција смањује ефикасност превенције и лијечења великог броја инфекција, извјештаји о њиховој употреби на локалном и националном нивоу од изузетног су значаја. Такође, промоција рационалне примјене антимикробних лијекова представља једну од кључних карика у лијечењу пацијената, због чега би се потрошња и тренд потрошње антибиотика у склопу једне болнице и/или здравственог система требала пратити. Познавање тренда потрошње антибиотика у болници једна је од главних препорука у водичима за правилно управљање антимикробним лијековима. Усљед недостатка нових антимикробних лијекова правилна и ограничена примјена већ постојећих представља кључ у очувању њихове ефикасности и спрјечавању и контроли антимикробне резистенције. Прави избор ефикасног антибиотика је најсигурнији начин смањења ризика од лошег исхода као посљедице тешке инфекције. Подаци о употреби антибактеријских лијекова и антимикробној резистенцији на свјетском нивоу углавном се односе на богате земље које их прикупљају и приказују док су за земље у развоју, као што је наша, ови подаци веома оскудни или се уопште не прикупљају. Резултати овог истраживања би имали велики значај за лијечење пацијената у УКЦ РС, адекватан избор емпиријске антибиотске терапије, као и израду нових или измјену већ постојећих водича за антимикробну терапију. Такође, прави избор емпиријске антибиотске терапије значајно би утицао на степен и контролу АМР у овој установи, нарочито мултирезистентних болничких сојева који ће бити предмет истраживања.		
Да ли је образложен научни/ умјетнички значај и/или потенцијална примјена очекиваних резултата?	☒ ДА	☐ НЕ

⁷ Попуњава се само за научни докторат.

6.8. План рада и временска динамика

Истраживање ће бити спроведено у Универзитетском клиничком центру Републике Српске у складу са описаном методологијом рада. Период истраживања од седам мјесеци (01.06.2025-31.01.2026.) биће подијељен у три фазе. У првој фази ће се прикупљати подаци о потрошњи антибиотика на годишњем нивоу од 2015. до 2024. године помоћу КИС-а. Прикупиће се информације о потрошњи антибиотика који ће бити подијељени у групе према њиховој хемијској структури. Такође, подаци о потрошњи антибиотика ће се прикупити и сортирати према свакој клиници УКЦ-а РС. С друге стране, микроорганизми за које ће се пратити проценат АМР кроз године биће добијени на основу микробиолошких налаза Завода за клиничку микробиологију УКЦ-а РС. Сви подаци ће се објединити у *Excel* табелу а предвиђено трајање прве фазе износи 3 мјесеца. Друга фаза подразумијева анализу и обраду добијених података у *Microsoft® Excel* и *IBM® SPSS®* статистички програм дескриптивним и компаративним статистичким методама, а резултати ће бити приказани текстуално, табеларно и графички. Трајање ове фазе ће износити мјесец дана. У трећој фази приступиће се изради докторске дисертације за коју је предвиђен временски период од 3 мјесеца.

Да ли су предложени одговарајући план рада и временска динамика израде дисертације?

☒ ДА

☐ НЕ

6.9. Материјал и методологија рада

Подаци о употреби антибиотика биће прикупљени употребом клиничког информационог система (КИС). Помоћу КИС-а ће се добити информације о броју издатих ампула сваког антибиотика појединачно по годинама. У зависности од броја милиграма, односно грама, у свакој ампули, за сваки лијек се број ампула преводи у укупан број грама лијека потрошен за годину дана који се затим преводи у број ДДД у складу са СЗО препорукама. У студију ће бити укључени сви пацијенти примљени у болницу независно од година, пола или коморбидитета и неће бити потребе за информисаним пристанком с обзиром да подаци који би се прикупљали неће садржати информације о пацијенту. Сви подаци ће бити заштићени у складу са Законом о заштити личних података Босне и Херцеговине.

Вриједности за ДДД сваког лијека преузеће се из АТС/ДДД индекса. За сваки антибиотик ДДД је изражена као количина активне супстанце у грамима (г) или интернационалним јединицама (и.ј.).

Укупан број грама сваког лијека се дијели са ДДД за дати лијек чиме се добија процјена броја дана антибиотске терапије. Финално годишња употреба антибиотика се изражава у ДДД на 100 болесничких дана.

Вриједности ДДД/100 болесничких дана (БД) су израчунате на основу формуле:

$$\text{ДДД}/100 \text{ БД} = \text{ДДД}/\text{број БД} \times 100$$

док се број болесничких дана (БД) израчунава на основу формуле:

$$\text{БД} = \text{број кревета у болници за дати период} \times \text{проценат заузетости за дати период} \times 365$$

Подаци о броју кревета и проценту заузетости за све године ће се потражити од Економско-финансијске службе УКЦ-а РС.

Сви антибиотици ће бити сврстани у групу којој припадају према хемијској структури. Након израчунавања годишње употребе антибиотика за све године вршиће се поређење и видјети промјена потрошње кроз године, како појединачних тако и између група антибиотика. Затим ће се упоредити потрошња у три временска периода: прије (2015-2019), током (2020-2022) и након пандемије *COVID-19* (2023-2024). Такође, вршиће се процјена годишње потрошње антибиотика по клиникама и издвојити 10 са највећом потрошњом.

Класификација AWaRe

Антибиотици ће бити подијељени у три групе према СЗО AWaRe класификацији: они који се примјењују без ограничења (енг. *Access*), који се примјењују под надзором (енг. *Watch*) и који се примјењују уз одређена ограничења-резервни (енг. *Reserve*)⁵¹ и вршиће се поређење годишње потрошње све три групе по годинама.

Степен антимикробне резистенције

Подаци о AMP ће се потражити од Завода за клиничку микробиологију УКЦ-а РС који ове податке обрађује на годишњем нивоу, а затим ће се степен AMP поредити између различитих година. Такође, процентуално ће бити изражен број изолованих бактерија по годинама (укупно и појединачно) и упоређиван пораст, односно пад, броја изолованих бактерија. Степен AMP ће се посматрати у два временска периода, прије и после пандемије COVID-19. Након тога ће се анализирати утицај примјене антибиотика у изабраном периоду на степен AMP појединачних бактерија. Бактерије од интереса за ово истраживање су изоловане из инвазивних култура, крви и цереброспиналне течности (ликвор), као и из урина, које су рутински прегледане на Заводу за клиничку микробиологију током периода истраживања.

Осам патогена је изабрано за надзор AMP: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*.

Одређиваће се резистенција за сваки патоген на следеће групе антибиотика по угледу на CAESAR и GLASS мрежу:

1. *Escherichia coli* – аминопеницилини, флуорохинолони, цефалоспорини треће генерације, карбапенеми и аминогликозиди;
2. *Klebsiella pneumonia* - цефалоспорини треће генерације, карбапенеми, флуорохинолони и аминогликозиди;
3. *Pseudomonas aeruginosa* – флуорохинолони, карбапенеми, цефалоспорини треће генерације, аминогликозиди и пиперацилин-тазобактам;
4. *Acinetobacter spp* - флуорохинолони, карбапенеми и аминогликозиди;
5. *Staphylococcus aureus* - метицилин (MRSA);
6. *Streptococcus pneumonia* - флуорохинолони, пеницилини и макролиди,
7. *Enterococcus faecalis* - гентамицин (висок ниво),
8. *Enterococcus faecium* - ванкомицин, гентамицин (висок ниво) и пеницилини.

Такође, од укупног броја изолованих бактерија по клиникама анализираће се и приказати број изолованих само у клиникама интензивне медицине (Клиника интензивне медицине за нехируршке гране и Клиника за анестезију и интензивно лијечење).

3.4.3. Статистичка обрада података

Подаци ће се биљежити и анализирати у Microsoft® Excel -у и IBM® SPSS® статистичком програму (верзија 26.0; енгл. SPSS - Statistical Package for Social Sciences). Потрошња антибиотика ће се анализирати дескриптивним и компаративним статистичким методама. За континуиране варијабле резултати ће бити презентовани као средња вриједност (енгл. *mean*) са стандардном девијацијом и средишња вриједност (медијана) уз интерквартални опсег (енгл. *IQR - interquartile range*), а за категоријске варијабле као апсолутни бројеви односно проценти. Користиће се параметарски (*Student T test*, параметарска ANOVA) односно еквивалентни непараметарски тестови (*Mann–Whitney U* и *Kruskal–Wallis*). *Student T test*, *Mann–Whitney U* и ANOVA тест ће се користити за поређење вриједности континуираних варијабли док ће се χ^2 тестом или *Fischer-exact* тестом вршити поређење категоријских варијабли. Ниво значајности ће бити постављен на 5% за све тестове ($p < 0,05$). Резултати ће бити приказани текстуално, табеларно и графички.

Да ли су предвиђени материјал и методологија рада одговарајући?	☒ ДА	☐ НЕ
6.10. Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад⁸		
Није примјенљиво.		
Да ли су предвиђени одговарајуће мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад?	☐ ДА	☒ НЕ
Да ли је планирана сарадња са другим институцијама у земљи и иностранству?	☐ ДА	☒ НЕ
Да ли је тема подобна?	☒ ДА	☐ НЕ

6. ЗАКЉУЧАК		
Да ли студент испуњава прописане услове?	☒ ДА	☐ НЕ
Да ли је тема подобна?	☒ ДА	☐ НЕ
Да ли први ментор испуњава прописане услове?	☒ ДА	☐ НЕ
Да ли други ментор испуњава прописане услове?	☒ ДА	☐ НЕ

Мјесто и датум: Бања Лука, 28.07.2025.

др Катарина Вучићевић, редовни
професор, Фармацеутски факултет
Универзитета у Београду, с.р.

Предсједник комисије

др Валентина Топић Вученовић, доцент,
Медицински факултет Универзитета у
Бањалуци, с.р.

Члан

др Ранко Шкрбић, редовни професор,
Медицински факултет Универзитета у
Бањалуци, с.р.

Члан

⁸ Попуњава се само за научни докторат.

др Маја Травар, ванредни професор,
Медицински факултет Универзитета у
Бањалуци, с.р.

Члан

др Пеђа Ковачевић, ванредни професор,
Медицински факултет Универзитета у
Бањалуци, с.р.

Члан

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије дужан је да у извјештај унесе образложење, то јест разлоге због којих не жели да потпише извјештај.

У прилогу извјештаја доставити:

1. Одлука Умјетничко-научно-наставног / научно-наставног вијећа чланице Универзитета о именовању комисије за оцјену подобности студента, теме и испуњеност услова за менторство;
2. Одлука Умјетничко-научно-наставног / научно-наставног вијећа чланице Универзитета о усвајању извјештаја комисије за оцјену подобности студента, теме и испуњеност услова за менторство;
3. Пријава приједлога теме докторске дисертације – Образац 1;
4. Извјештај комисије за оцјену подобности студента, теме и испуњеност услова за менторство – Образац 2.