

JZU INSTITUT ZA JAVNO ZDRAVSTVO REPUBLIKE SRPSKE

# Potrošnja lijekova J01 grupe u Republici Srpskoj za 2020. godinu

Doc. dr sc. med. Mirjana Đermanović





- 11.3.2020. ***proglašenje pandemije izazvane novim koronavirusom***
- Koronavirus (SARS-CoV-2) je novi virus i postoji veoma malo naučnih dokaza za primjenu farmakoterapije u liječenju oboljelih
- <https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/Kratki%20protokol%20III.pdf>
- Preporuke u ovom dokumentu bazirane su na dokazima iz literature koji su dostupni do danas (i podložne su promjeni sa generisanjem novih dokaza).

# SMJERNICE ZA LIJEČENJE PACIJENATA SA COVID-19 INFEKCIJOM

Treće izdanje

## Oblik 1.

### Asimptomatska klinička slika.

Bolesnici sa potvrđenom COVID-19 infekcijom (RT-PCR) bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije bez respiratornih smetnji. Kućno liječenje, samoizolacija.

## KUĆNO LIJEČENJE - Izolacija

**Vitaminska th:** Vitamin C tbl. 500 mg 2x1; **Vitamin D3** tbl. ili kapi 1000 ij 2x1; **Cink** (Zn++) tbl. 100 mg  
**Simptomatska th:** Alfa lipoinjska kiselina tbl. 1x200mg, antipiretici, analgetici, dekongestivi  
*\*Napomena: U ovom stadijumu bolesti NE DAVATI ANTIBIOTIKE*

## Oblik 2.

**Blaga klinička slika sa potvrđenom COVID-19 infekcijom.** Bolesnici bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije (hospitalizovani pacijenti sa početnim znacima pneumonije, sa ili bez znakova hipoksije).

## HOSPITALIZACIJA

**Antikoagulantna th:** Niskomolekulrni heparin (LMWH)  
**Antivirusna th:** (započeti najkasnije do 5. dana od početka tegoba):  
**favipiravir** tbl. 1600 mg na 12 h, prvi dan, zatim 600 mg na 12h još 4 dana) ili **remdesivir** amp. 200 mg i.v. prvi dan, zatim 100 mg i.v./dan još 9 dana.  
**Vitaminska th:** Vitamin D3 1000 ij 2x1, Vitamin C 1x2g

## Oblik 3.

**Umjereno teška klinička slika sa potvrđenom COVID-19 infekcijom.** Bolesnici sa ili bez komorbiditeta i sa umjereno teškim oblikom infekcije (pneumonija sa znacima hipoksije).

**Antikoagulantna th:** Niskomolekulrni heparin (LMWH) **Vitaminska th:** Vitamin D3 1000 ij 2x1, vitamin C 1x2g **Oksigenoterapija:** nazalni kateter ili maska (O<sub>2</sub> 10-15 L/min) **Antibiotska th:** prema vodiču za racionalnu primjenu antibiotika  
**Antivirusna th:** **favipiravir** tbl. 1600 mg na 12 h, prvi dan, zatim 600 mg na 12h još 4 dana) ili **remdesivir** amp. 200 mg i.v. prvi dan, zatim 100 mg i.v./dan još 9 dana.  
**Kortikosteroidna terapija** (vidi dole) ili **tocilizumab** 8 mg/kg i.v.

## Oblik 4.

**Teška klinička slika.** Svi bolesnici sa komorbiditetima sa teškim oblikom infekcije, sa obimnijom pneumonijom, teška hipoksija, febrilnost, multiple opacifikacije na RTG-u pluća.

**Antikoagulantna th:** Niskomolekulrni heparin (LMWH) **Vitaminska th:** Vitamin D3 1000 ij 2x1, vitamin C 1x2g **Oksigenoterapija:** nazalni kateter ili maska (O<sub>2</sub> 10-15 L/min) **Antibiotska th:** prema vodiču za racionalnu primjenu antibiotika  
**Antivirusna th:** (ako je prošlo manje od 5. dana od početka tegoba) Ukoliko izostane terapijski odgovor nakon primjene antivirusne th. ≥5 dana od početka tegobe, može se razmotriti primjena **plazme rekonvalescenata** (unutar 2 nedelje od početka tegoba), započeti **kortikosteroidnu terapiju** (vidi dole) ili **tocilizumab** 8 mg/kg i.v.

## Oblik 5.

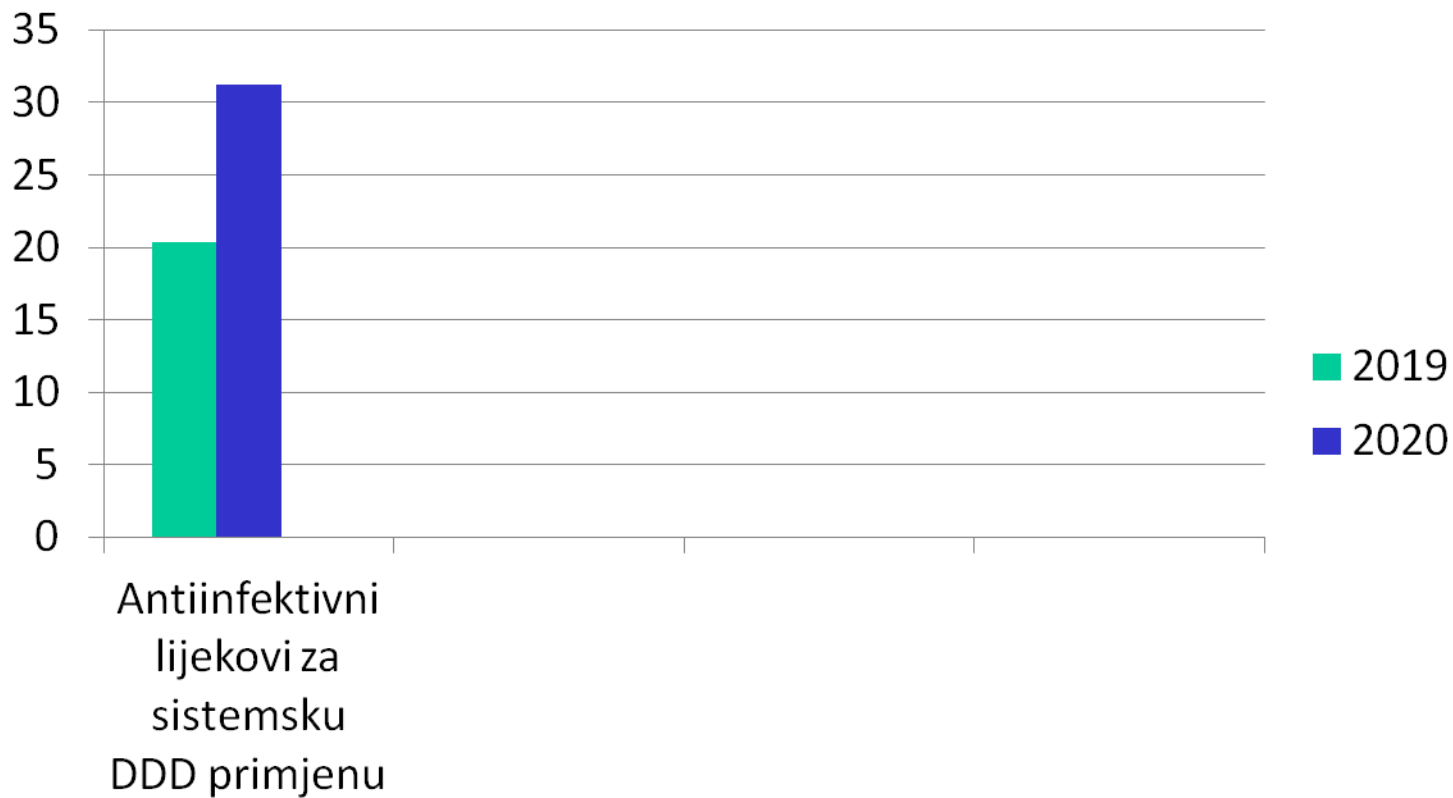
### Veoma teška klinička slika.

**Kritično oboljeli** pacijenti kojima je neophodno liječenje u JIM-u uz primjenu svih dostupnih mjera intenzivnog liječenja.

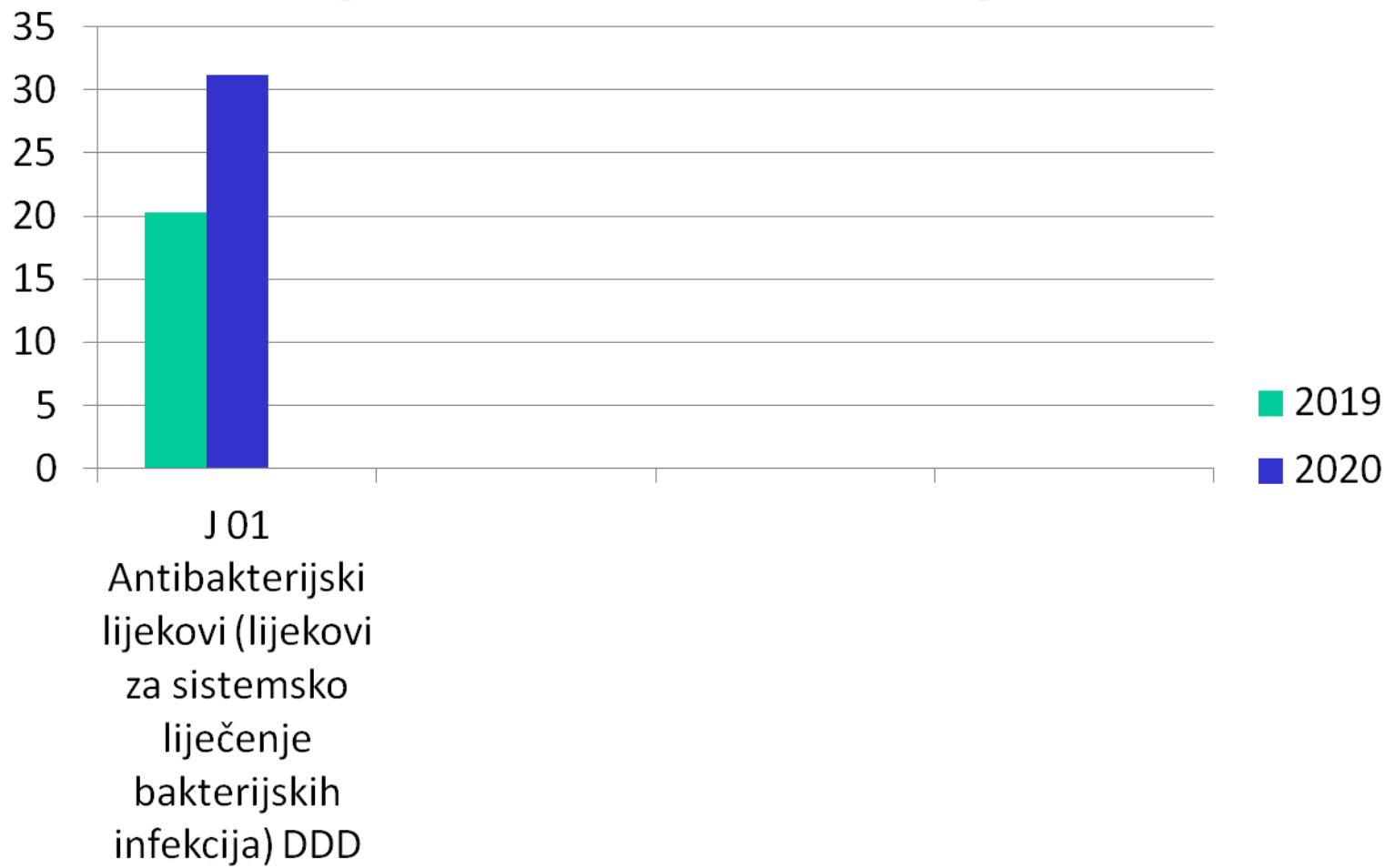
**Početak razvoja ARDS-a**

**ARDS:** Primjeniti sve dostupne mjere/kombinacije intenzivnog liječenja. **Oksigenoterapija.**  
**Kortikosteroidna th:** Uvođenje kortikosteroida kod pacijenata koji imaju ARDS srednje i teške kategorije (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> manji od 200) i kod pacijenata koji imaju ARDS i šok. **Deksametazon** 6 mg/dan ili **metilprednizolon** 40 mg jedanput dnevno u trajanju do 10 dana. Ako dominiraju znaci septičnog šoka dati **hidrokortizon** 3x 100 mg i.v. do hemodinamske stabilizacije.  
**Antikoagulantna th:** **heparin / LMWH**  
**Citokinska oluja** (visok nivo IL-6, skok nivoa fibrinogena, D-dimera i CRP-a: razmotriti terapiju **tocilizumab**-om 8 mg/kg i.v. u jednoj dozi (maks. do 800 mg po dozi). Ukoliko nema kliničkog poboljšanja može se dati druga doza od 8mg/kg i.v. (max 800mg) 12h nakon prve doze.

# Potrošnja lijekova J grupe, prvi nivo ATC klasifikacije



# Potrošnja lijekova J01, drugi nivo ATC klasifikacije



# Treći nivo ATC klasifikacije



J01C	Beta-laktamski antibiotici, penicilini	17.11568	10.61061	1.613073
J01D	Ostali beta-laktamski antibiotici	5.928941	2.67803	2.213919
J01F	Makrolidi, linkozamidi i streptogamini	3.479242	2.232406	1.558517
J01M	Hinolonski antibiotici	2.220786	2.046963	1.084918
J01A	Tetraciklini	1.128162	1.154778	0.976952
J01E	Sulfonamidi i trimetoprim	0.86409	1.038526	0.832035
J01X	Ostali antibakterijski lijekovi	0.35568	0.429187	0.82873
J01G	Aminoglikozidni antibiotici	0.037878	0.050041	0.756931

# Četvrti nivo ATC klasifikacije



J01CA	<b>Penicilini širokog spektra</b>	13.30447	6.751402	1.970624
J01DB	<b>Cefalosporini, prva generacija</b>	4.77256	1.599286	2.984182
J01FA	<b>Makrolidi</b>	3.40641	2.141207	1.590883
J01CR	<b>Kombinacije penicilina, uključujući i kombinacije sa inhibitorima beta-laktamaze</b>	3.243949	2.99469	1.083234
J01MA	<b>Fluorohinoloni</b>	2.220737	1.99854	1.11118
J01AA	Tetraciklini	1.128162	1.154778	0.976952
J01EE	Kombinacije sulfonamida i trimetoprima, uključujući derivate	0.86409	1.038526	0.832035
J01DD	Cefalosporini, treća generacija	0.633052	0.46347	<b>1.365897</b>
J01CE	Penicilini osjetljivi na beta-laktamazu	0.567261	0.864514	0.656162
J01DC	Cefalosporini, druga generacija	0.522222	0.613164	0.851685

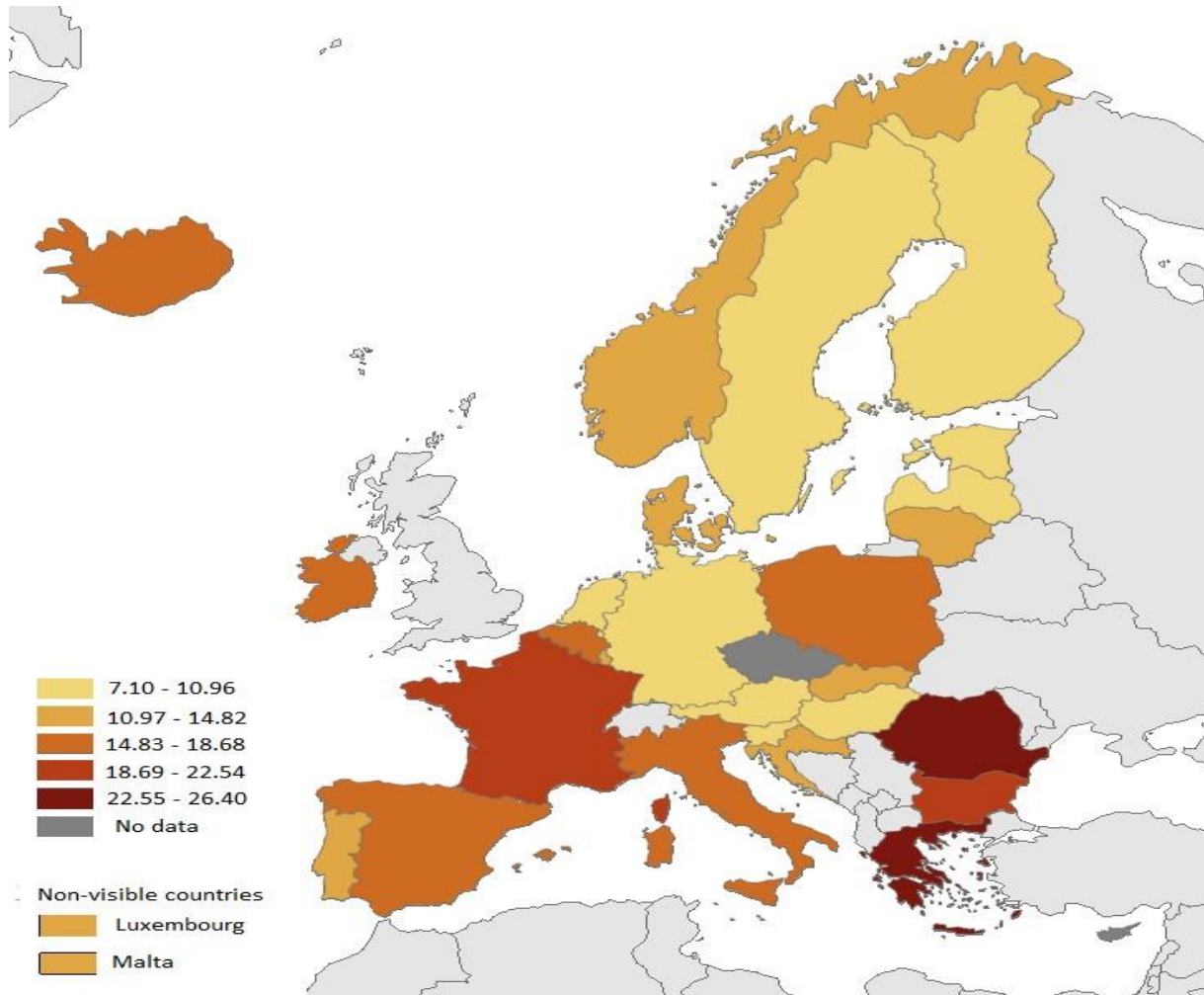
## Peti nivo ATC klasifikacije



		2020	2019	Index
J01CA04	amoksicilin	13.21078	6.602744	2.000801
J01DB01	cefaleksin	4.772482	1.599158	2.984372
J01CR02	amoksicilin, klavulanska kiselina	3.243935	2.99469	1.083229
J01FA10	azitromicin	2.789909	1.283134	2.174292
J01MA02	ciprofloksacin	1.327253	1.454712	0.912382
J01AA02	doksiciklin	1.128048	1.149028	0.981741
J01EE01	sulfametoksazol, trimetoprim	0.86409	1.038526	0.832035
J01MA12	levofloksacin	0.646566	0.320754	2.015768
J01CE02	fenoksimetilpenicilin	0.552749	0.841419	0.656925
J01DC02	cefuroksim	0.505622	0.580492	0.871022
J01FA09	klaritromicin	0.406026	0.491274	0.826475
J01DD08	cefiksim	0.383677	0.239772	1.600176
J01XD01	metronidazol	0.341216	0.411021	0.830168
J01XE01	nitrofurantoin	0.232573	0.154848	1.501949
J01DD04	ceftriakson	0.196698	0.180146	1.09188
J01FA01	eritromicin	0.193932	0.337636	0.574381
J01MA06	norfloksacin	0.165212	0.186695	0.884929
J01CA01	ampicilin	0.093695	0.148658	0.630273
J01MA14	moksifloksacin	0.081707	0.036379	2.246013
J01DD13	cefpodoksim	0.052657	0.043379	1.213879
J01FF01	klindamicin	0.046515	0.041476	1.121479



	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2019	2020
<b>Ukupna potrošnja (DDD)</b>	663.3	746.6	731.5	764.3	841.7	855.13	1009.8	1178.8	1244.9
<b>J01 (DDD)</b>	18.04	17.88	15.88	18.63	15.74	16.96	19.88	20.24	31.13
<b>J01 (%)</b>	2.71	2.39	2.17	2.43	1.87↓	1.98	1.96	1.7↓	2.5



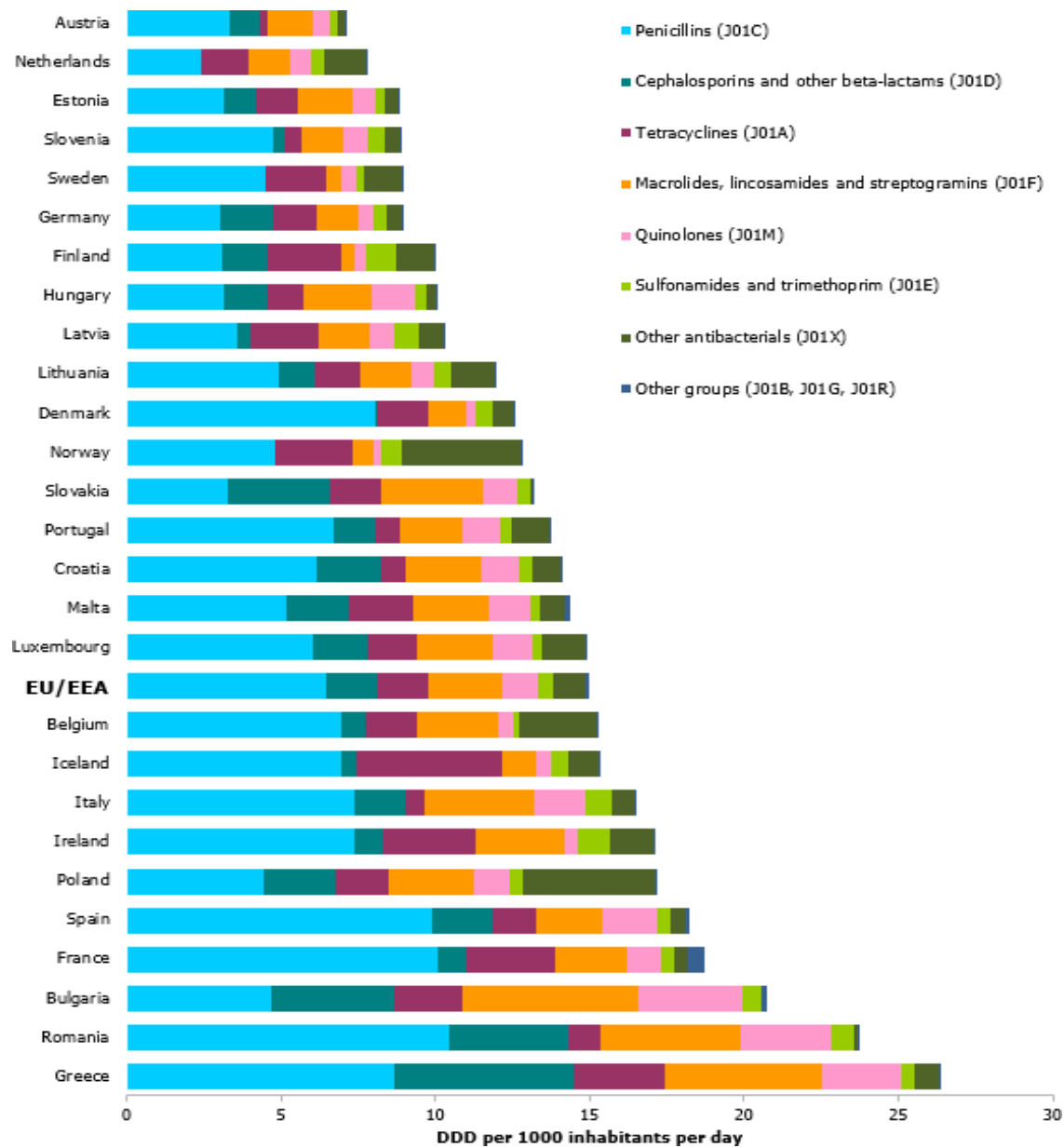
**Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community, EU/EEA countries, 2020  
 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)**

Community consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) at ATC group level 3, by country, EU/EEA, 2020  
(expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)



Country	Tetra-cyclines (J01A)	Beta-lactams, penicillins (J01C)	Other beta-lactam antibacterials (J01D)	Sulfonamides and trimethoprim (J01E)	Macrolides, lincosamides and streptogramins (J01F)	Quinolones (J01M)	Other antibacterials (J01X)	Other groups (J01B, J01G, and J01R)*	Total (ATC group J01)
Austria	0.3	3.3	1.0	0.2	1.4	0.6	0.3	0.0	7.1
Belgium	1.6	7.0	0.8	0.2	2.6	0.5	2.5	0.0	15.3
Bulgaria	2.2	4.7	4.0	0.6	5.7	3.3	0.0	0.2	20.7
Croatia	0.8	6.2	2.1	0.4	2.4	1.2	0.9	0.0	14.0
Denmark	1.7	8.1	0.0	0.5	1.2	0.3	0.6	0.0	12.5
Estonia	1.4	3.2	1.0	0.3	1.8	0.7	0.4	0.0	8.8
Finland	2.4	3.1	1.5	1.0	0.4	0.4	1.2	0.0	10.0
France	2.9	10.1	0.9	0.5	2.3	1.1	0.4	0.6	18.7
Germany	1.4	3.1	1.7	0.4	1.3	0.5	0.5	0.0	8.9
Greece	3.0	8.7	5.8	0.4	5.1	2.6	0.8	0.1	26.4
Hungary	1.2	3.2	1.4	0.4	2.2	1.4	0.3	0.0	10.0
Iceland	4.7	7.0	0.5	0.5	1.1	0.5	1.0	0.0	15.3
Ireland	3.0	7.4	1.0	1.0	2.9	0.4	1.4	0.0	17.1
Italy	0.6	7.4	1.7	0.8	3.6	1.7	0.7	0.1	16.5
Latvia	2.2	3.6	0.4	0.8	1.7	0.8	0.8	0.0	10.2
Lithuania	1.5	4.9	1.2	0.5	1.7	0.7	1.4	0.0	11.9
Luxembourg	1.6	6.0	1.8	0.3	2.5	1.3	1.4	0.0	14.8
Malta	2.1	5.2	2.0	0.3	2.4	1.4	0.8	0.2	14.4
Netherlands	1.5	2.4	0.0	0.5	1.4	0.6	1.3	0.0	7.8
Norway	2.5	4.8	0.1	0.7	0.7	0.2	3.8	0.0	12.8
Poland	1.8	4.4	2.3	0.4	2.8	1.1	4.3	0.0	17.1
Portugal	0.8	6.7	1.4	0.4	2.0	1.2	1.3	0.0	13.7
Romania	1.0	10.5	3.9	0.7	4.5	3.0	0.1	0.1	23.7
Slovakia	1.7	3.3	3.3	0.4	3.3	1.1	0.1	0.0	13.2
Slovenia	0.5	4.7	0.4	0.5	1.3	0.8	0.5	0.0	8.8
Spain	1.5	9.9	1.9	0.4	2.1	1.8	0.5	0.2	18.2
Sweden	1.9	4.5	0.1	0.3	0.5	0.5	1.2	0.0	8.9
<b>EU/EEA</b>	<b>1.6</b>	<b>6.5</b>	<b>1.7</b>	<b>0.5</b>	<b>2.4</b>	<b>1.2</b>	<b>1.0</b>	<b>0.1</b>	<b>15.0</b>

Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community, by country and ATC group level 3, EU/EEA, 2020 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)



Trends in consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community, by country, EU/EEA. 2010–2019 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)

Country	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Trends in antimicrobial consumption, 2010–2019	CAGR Compound annual growth rate (%)	Trend
Netherlands	10.0	10.1	10.1	9.6	9.4	9.5	9.2	8.9	8.9	8.7		-1.6%	↓
Austria	13.1	12.7	12.2	14.2	12.1	12.1	11.4	11.9	10.4	9.9		-3.1%	↓
Estonia	9.8	10.7	10.3	10.3	10.2	10.5	10.4	9.9	10.2	10.2		0.5%	
Sweden	13.8	13.9	13.7	12.7	12.5	11.9	11.7	11.3	10.8	10.3		-3.1%	↓
Germany	13.4	13.1	13.7	14.5	13.4	13.1	12.8	12.6	11.7	11.4		-1.8%	↓
Slovenia	11.8	11.9	11.8	11.9	11.6	11.9	11.5	11.6	11.7	11.5		-0.3%	↓
Latvia	9.9	10.8	11.0	11.3	10.6	11.1	11.1	12.1	11.5	12.0		2.1%	↑
Finland	17.0	18.6	18.0	16.9	16.6	15.8	15.0	13.6	13.2	12.6		-3.3%	↓
Hungary	13.6	13.8	13.0	13.4	14.0	14.7	13.3	13.4	13.7	13.3		-0.3%	
Denmark	15.9	16.7	15.7	15.7	15.2	15.3	15.2	14.3	13.6	13.4		-1.8%	↓
Lithuania	14.4*	15.5*	13.3	15.1	13.1	13.6	13.5	13.6	13.3	13.4		0.1%	
Norway	15.4	16.1	16.5	15.8	15.5	15.4	14.9	14.4	14.0	13.6		-1.4%	
United Kingdom	16.5	16.5	17.7	18.3	18.5	17.9	17.5	17.0	16.3	15.6††		-0.6%	
Czechia	16.0	16.5	15.7	16.9	17.1	17.4				16.9*		N/A	
Croatia	17.2	16.5	18.3	17.6	17.8	18.0	17.1	16.8	17.0	16.9		-0.2%	
Portugal	18.6	19.2	18.7	16.1	16.6	17.3	17.5	16.4	17.7	17.9		-0.4%	↓
<b>EU/EEA</b>	<b>18.9</b>	<b>19.1</b>	<b>19.1</b>	<b>19.6</b>	<b>19.3</b>	<b>19.7</b>	<b>19.0</b>	<b>18.5</b>	<b>18.3</b>	<b>18.0</b>		-0.5%	
Slovakia		21.4	17.9	21.1	18.9	22.0	21.3	18.5	20.2	18.0		-2.1%	
Malta	18.1	20.1	19.5	20.7	20.5	18.8	18.4	19.8	18.6	18.7		0.4%	
Bulgaria	15.8	17.0	16.1	17.3	18.6	18.8	17.6	18.9	19.4	19.1		2.1%	↑
Iceland	19.8*	19.8*	19.7*	19.4*	17.1	17.6	18.2	18.8	20.4	19.5		2.7%	↑
Luxembourg	23.2	23.3	23.1	23.1	21.6	21.8	21.4	20.9	20.7	19.8		-1.8%	↓
Belgium	23.1	23.6	23.9	22.6	22.4	22.8	22.5	21.1	20.7	19.8		-1.7%	↓
Italy	23.0	23.1	22.5	23.3	22.6	22.4	21.8	19.0	19.5	19.8		-1.7%	↓
Ireland	17.4	19.2	19.5	20.0	19.5	21.3	20.4	19.4	20.9	21.0		2.1%	↑
Poland	18.0	18.2	19.9	20.5	19.9	22.8	20.7	23.8	23.0	22.2		2.4%	↑
Spain	16.2†	16.6†	15.7†	16.2†	17.1†	17.5†	25.6	25.0	24.6	23.1		-3.4%	↓
France	23.2	23.4	24.0	24.1	23.1	23.8	23.9	23.0	23.6	23.3		0.1%	
Romania		26.5*	25.9*	26.8*	26.6*	28.0*	24.4*	24.5*	25.1*	24.0		N/A	
Cyprus	26.3*	26.9*	25.1*	23.9*	22.2*	26.6*	28.4*	28.9*	28.0	30.1*		1.5%	
Greece	35.6*	31.6	28.2	28.0	29.2	31.3	31.0	32.1	32.5	32.4		0.3%	↑



- **Globalna otpornost na antibiotike** porasla je usljed njihove aktivne upotrebe tokom liječenja pacijenata oboljelih od kovida 19, predstavnik Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) Melita Vujnović
- Istakla da je potrebno nastaviti istraživanje kako bi se pomoglo svijetu da se izbori sa epidemijom, da razvije fleksibilan pristup i pojednostavi borba protiv epidemija koje će se pojaviti u budućnosti
- Korišćenje antibiotika tokom pandemije COVID- 19 kod oko 25 odsto ljudi koji su ih uzimali sistemski, a morali su da ih uzimaju po protokolu liječenja kovod infekcije, razvili su **neželjena dejstva**
- Česta je polipragmazija, odnosno nesvrishodno propisivanje većeg broja lijekova. To neminovno povećava rizik od neželjenih dejstava i **interakcija**

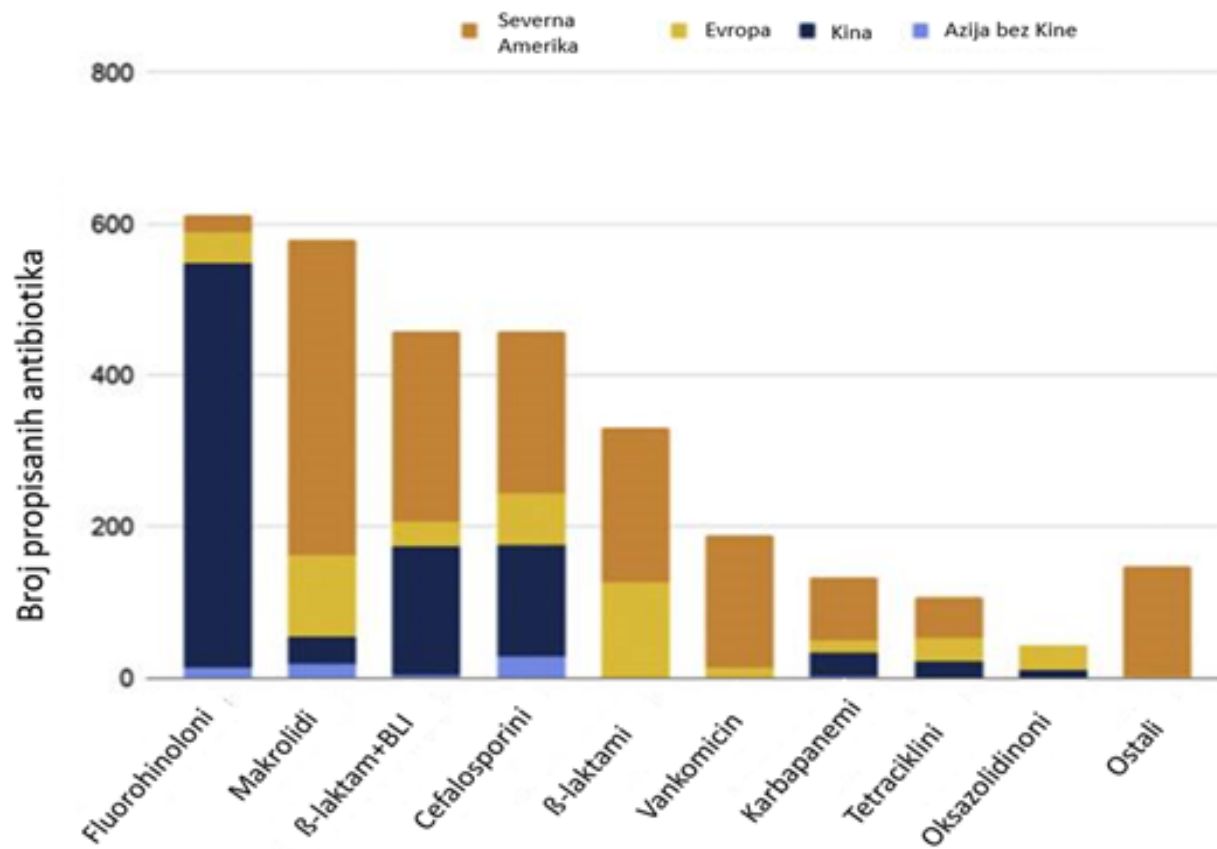


- U meta-analizi koja je obuhvatila 154 studije (januar-april 2020.) sa 30 623 pacijenta, cilj je bio utvrditi prevalencu pacijenata sa COVID-19, kojima je propisan antibiotik
- Ispitanici su analizirani prema geografskom području, težini bolesti i starosnoj dobi
- Od navedenog broja pacijenata, 19 102 (62.4%) je primalo bar jedan antibiotik
- U studiji je ustanovljeno da je gotovo 3/4 (74,6 %) pacijenata dobilo antibiotsku terapiju, što je znatno više u odnosu na procijenjenu bakterijsku superinfekciju koja se kretala između 6,1% i 8,0%
- Od deset proučavanih klasa antibiotika, najčešće propisivane bile su:
  - fluorohinoloni (n = 612, 20,0%)
  - makrolidi (n = 579, 18,9%)
  - inhibitori  $\beta$ -laktama / $\beta$  -laktamaza (n = 459, 15,0%) i
  - cefalosporini (n = 459, 15,0%)



- Propisivanje antibiotika je bilo povećano u **starijim** starosnim grupama **pacijentima sa težom** kliničkom slikom (pacijenti na mehaničkoj ventilaciji i pacijenti sa fatalnim ishodom infekcije)
- Postojao je trend smanjenja propisivanja antibiotika tako da su studije u januaru pokazale najveću prevalencu propisivanja antibiotika 85,8%, a studije završene u aprilu najmanju prevalencu 62,6%
- Autori naglašavaju potrebu za jasnim i konzistentnim protokolima koji bi pacijentima sa COVID-19 dali najveću korist primjenom empirijske antibiotske terapije i kod kojih bi korist od njihove primjene prevazišla rizik
- Neophodne su prospektivne studije koje bi procijenile uvođenje antibiotika u terapiju kod teško oboljelih pacijenata od COVID-19 kao i identifikovanje odgovarajućih parametara za njihovo sigurno isključivanje iz terapije





BLI-β laktamaza inhibitori

# Uticaј COVID 19 pandemije

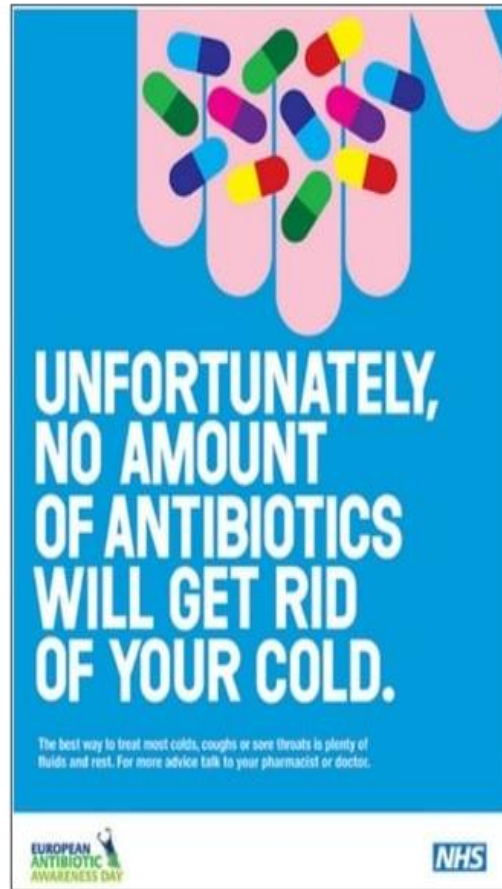
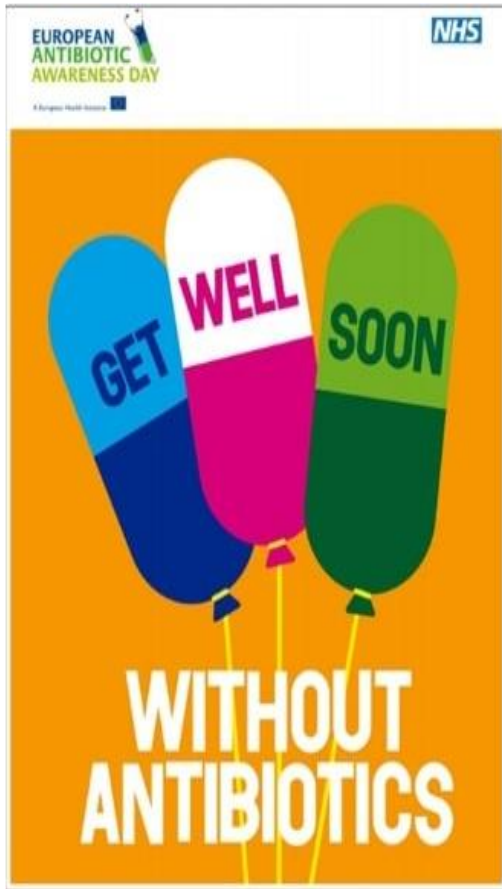
1. Povećana svijest o prenosu infekcije, higijena
  2. Uspostavljeni protokoli za prevenciju i kontrolu infekcija
  3. Edukacija zdr.radnika i stanovništva
1. Preopterećeni zdravstveni kapaciteti
  2. Laboratorije samo za PCR detekciju korona virusa, druge procedure a u vezi AMR nisu radjene
  3. Povećana empirijska upotreba antibiotika

- Tokom protekle dvije decenije, brojni napori da se optimizuje upotreba antimikrobnih sredstava kao sredstva za rješavanje AMR
- AMR se smatra jednom od najvećih prijetnji javnom zdravlju
- Smanjenje nepotrebne i neodgovarajuće upotrebe antimikrobnih sredstava je prioritet javnog zdravlja
- Upotreba antimikrobnih sredstava jedan je od glavnih pokretača pojave i širenja AMR
- Pozitivne veze između nacionalnog procenta rezistencije prijavljenih Evropskoj mreži za nadzor rezistencije na antimikrobne lijekove (EARS-Net) i nacionalnih stopa potrošnje antimikrobnih sredstava prijavljenih ESAC-Netu naglašavaju potrebu da se promoviše odgovorna upotreba antibiotika za rješavanje AMR

- Neupitno je da je u cijelom svijetu nužno poboljšati racionalnu upotrebu antibiotika.
- Da bi se to postiglo, nužno je pratiti potrošnju antibiotika i osigurati trajnu edukaciju zdravstvenih radnika i stanovništva, te učvrstiti saradnju svih zdravstvenih radnika (propisivanje, izdavanje...)

## Model za ciklus zaštite od AMR na nivou javnog zdravstva





**Hvala za pažnju**

[mirjana.djermanovic@phi.rs.ba](mailto:mirjana.djermanovic@phi.rs.ba)