

# Komparativna analiza nacionalnih akcijskih planova za suzbijanje antimikrobne rezistencije

---

Mesarić, Tajana

Master's thesis / Diplomski rad

2025

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:314081>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-05**

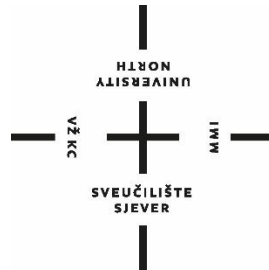


Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE SJEVER  
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



DIPLOMSKI RAD br. 399/SDD/2025

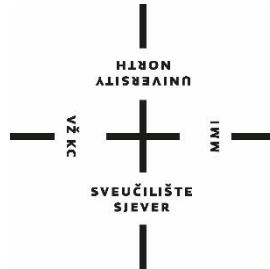
**Komparativna analiza nacionalnih akcijskih  
planova za suzbijanje antimikrobne rezistencije**

Tajana Mesarić

Varaždin, veljača 2025.



**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**  
**Studij Sestrinstvo-menadžment u sestrinstvu**



DIPLOMSKI RAD br. 399/SDD/2025

**Komparativna analiza nacionalnih akcijskih  
planova za suzbijanje antimikrobne rezistencije**

Student:  
Tajana Mesarić

Mentor:  
Izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović

Varaždin, veljača 2025

# Prijava diplomskog rada

## Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za sestrinstvo		
STUDIJ	diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo - menadžment u sestrinstvu		
PRISTUPNIK	Tajana Mesarić	MATIČNI BROJ	0336028899
DATUM	14.2.2025.	KOLEGIJ	Infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi
NASLOV RADA	Komparativna analiza nacionalnih akcijskih planova za suzbijanje antimikrobne rezistencije		
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Comparative analysis of national action plans for combating antimicrobial resistance		
MENTOR	izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović	ZVANJE	Izvanredni profesor; viši znanstveni suradnik
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. doc. dr. sc. Sonja Obranić, predsjednica Povjerenstva		
	2. izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović, mentor		
	3. izv. prof. dr. sc. Marijana Neuberg, članica		
	4. doc. dr. sc. Ivana Živoder, zamjenski član		
	5. _____		

## Zadatak diplomskog rada

BROJ: 399/SDD/2025

OPIS

Antimikrobni lijekovi se koriste za liječenje i prevenciju bakterijskih infekcija te predstavljaju stup moderne medicine zbog značajnog doprinosa napretku zdravstvene zaštite. Međutim, njihova zlouporaba i nepravilna primjena dovode do razvoja antimikrobne rezistencije, koja nastaje kada bakterije, virusi, gljive i paraziti postanu otporni na antimikrobne tretmane kod ljudi i životinja, omogućujući time preživljavanje patogenih mikroorganizama unutar domaćina. Navedeno danas predstavlja globalni javnozdravstveni problem. Problem se dodatno pogoršava primjenom antimikrobnih sredstava u stočarstvu i prehrambenoj industriji. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) 2015. godine donijela je Globalni akcijski plan za suzbijanje ovog problema, pozivajući sve države da razviju i provedu nacionalne strategije u skladu s globalnim smjernicama. Iako su mnoge zemlje izradile nacionalne akcijske planove s definiranim ciljevima i strategijama, izazovi u njihovoj provedbi i učinkovitosti variraju ovisno o kontekstu svake države. Ovaj diplomski rad će analizirati i usporediti nacionalne akcijske planove osam država: Hrvatske, Crne Gore, Danske, Norveške, Njemačke, Kine, Nigerije i Kenije. Cilj je identificirati ključne sličnosti, razlike i izazove u implementaciji strategija za smanjenje antimikrobne rezistencije. Unatoč različitim pristupima, sve analizirane zemlje dijele zajednički cilj – smanjenje antimikrobne rezistencije i očuvanje učinkovitosti antibiotika.

ZADATAK URUČEN 24.02.2025.



## **Predgovor**

Želim zahvaliti svojem mentoru, izv. prof. dr. sc. Tomislavu Meštroviću, na prihvaćenom mentorstvu, pomoći i usmjeravanju. Hvala Vam na izdvojenom vremenu i uvijek srdačnom pristupu. Također Vam se želim zahvaliti što ste mi omogućili pisanje o ovoj temi.

Profesore, hvala Vam!

Hvala svim profesorima Sveučilišta Sjever na pruženom znanju.

Hvala svim mojim prijateljima i kolegama.

Najveće hvala mojoj obitelji na podršci, ljubavi i motiviranju. Bez vas ništa od ovoga ne bi bilo ostvarivo!

## Sažetak

Antibiotici su lijekovi koji djeluju na bakterije te su namijenjeni liječenju i prevenciji bakterijskih infekcija. Imamo baktericidne antibiotike koji "ubijaju" bakterije i bakteriostatske antibiotike koji "sprječavaju rast" bakterija. Antibiotike također dijelimo prema spektru njihovog djelovanja, kemijskoj strukturi i mehanizmu djelovanja. Antimikrobni lijekovi mogu biti prirodni proizvodi mikroorganizama ili sintetski proizvodi. Antibiotici su stupovi moderne medicine i znatno su pridonijeli napretku zdravstvene zaštite. Svaka zlouporaba i kriva primjena antibiotika, dovodi do antimikrobne rezistencije. Antimikrobna rezistencija (AMR) javlja se kada bakterije, virusi, gljivice i paraziti ne reagiraju na antibiotike, odnosno na antimikrobne tretmane kod ljudi i životinja, te se time omogućava preživljavanje mikroorganizama unutar domaćina. Antimikrobna rezistencija također se širi i zbog upotrebe antimikrobnih sredstva u hrani za stoku i općenito u prehrambenoj industriji. Kako bi se spriječio rast antimikrobne rezistencije potrebne su međunarodne suradnje i suradnje svih vladinih i ne vladinih agencija. Antimikrobna rezistencija veliki je javnozdravstveni problem na globalnoj razini. 2015- te godine Svjetska zdravstvena organizacija odobrila je izradu Globalnih akcijskih planova o antimikrobnoj rezistenciji, te je time pozvala sve zemlje da naprave i provedu nacionalne akcijske planove za AMR. Svjetska zdravstvena organizacija izradila je priručnik sa smjernicama za održivu provedbu nacionalnih akcijskih planova. Države diljem svijeta izradile su planove, naveli su svoje ciljeve i strategije, no pojedine države suočavaju se sa problemima vezanih uz realizaciju ciljeva i strategija.

Ovaj rad uspoređuje osam država i njihovih Nacionalnih planova o otpornosti bakterija na antibiotika. To su planovi: Hrvatske, Crne Gore, Danske, Norveške, Njemačke, Kine, Nigerije i Kenije. Sve zemlje imaju jedan zajednički cilj – smanjiti antimikrobnu rezistenciju.

**Ključne riječi:** antibiotici, antimikrobna rezistencija, nacionalni plan

## Summary

Antibiotics are bacteria-acting medicines designed to treat and prevent bacterial infections. We have bactericidal antibiotics that “kill” bacteria and bacteriostatic antibiotics that “prevent the growth” of bacteria. Antibiotics are also distributed according to their spectrum of activity, chemical structure and mechanism of action. Antimicrobials can be natural products of microorganisms or synthetic products. Antibiotics are pillars of modern medicine and have contributed significantly to the progress of health care. Any abuse and misuse of antibiotics leads to antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance (AMR) occurs when bacteria, viruses, fungi and parasites do not respond to antibiotics, or antimicrobial treatments in humans and animals, allowing the survival of microorganisms within the host. Antimicrobial resistance also spreads due to the use of antimicrobials in feed and in the food industry in general. International cooperation and cooperation between all governmental and non-governmental agencies is needed to prevent the growth of antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance is a major public health problem globally. In 2015, the World Health Organization approved the development of global antimicrobial resistance action plans, inviting all countries to develop and implement national AMR action plans. The World Health Organization has developed a guide manual for the sustainable implementation of national action plans. Countries around the world have drawn up plans, stated their goals and strategies, but some countries face problems related to the realisation of goals and strategies.

This paper compares eight countries and their national plans on antibiotic resistance. These are plans: Croatia, Montenegro, Denmark, Norway, Germany, China, Nigeria and Kenya. All countries have one common goal: to reduce antimicrobial resistance.

**Key words:** antibiotics, antimicrobial resistance, national plan



## **Popis korištenih kratica**

**AMR** – antimikrobna rezistencija (eng. Antimicrobial resistance)

**AUC** - površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (eng. antibiotic area under the curve)

**AMZH** - Akademiji medicinskih znanosti Hrvatske

**C<sub>MAX</sub>** - vršna koncentracija u plazmi (eng. peak serum level)

**C<sub>MIN</sub>** - najniža koncentraciju prije slijedeće doze (eng. lowest concentration of a drug)

**DNA** - deoksiribonukleinska kiselina

**EARSS** - Europski sustav nadzora antimikrobne rezistencije (eng. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)

**ECDC**- Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (eng. European Centre for Disease Prevention and Control)

**EU** - Europska unija (eng. European Union)

**HIV**- virus humane imunodeficijencije

**ISKRA** - Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike

**MBK** – minimalna baktericidna koncentracija (eng. minimum bactericidal concentration)

**MDR** – rezistentnost na više lijekova (eng. Multidrug-resistant bacteria)

**MIC** - minimalne inhibitorne koncentracije (eng. minimum inhibitory concentration)

**OIE**- Svjetska organizacija za zdravlje životinja (eng. World Organisation for Animal Health)

**PDR** - rezistentnost na sve lijekove (eng. Pandrug-resistant bacteria)

**RNA** - ribonukleinska kiselina

**WHO** – svjetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organization)

**XDR** – ekstenzivna otpornost na lijekove (eng. Extensively drug-resistant bacteria)

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Imunost – otpornost organizma na infekciju.....	3
3. Bakterije.....	4
3.1. Bakterijska stanica – građa.....	6
4. Antibiotici .....	7
4.1. Djelovanje antibiotika na bakterijsku stanicu .....	9
4.2. Farmakokinetika i farmakodinamika antibiotika .....	11
4.3. Mehanizmi rezistencije na antibiotike.....	12
5. Testiranja osjetljivosti na antibiotike .....	14
5.1. Metode testiranja osjetljivosti bakterija na antibiotike .....	15
6. Antimikrobna rezistencija .....	16
6.1. Rezistencija bakterija u Hrvatskoj.....	19
7. Glavni patogeni rezistentni na antibiotike .....	21
7.1. Gram- pozitivne bakterije.....	21
7.2. Gram – negativne bakterije .....	22
8. Prijenos antimikrobne rezistencije kroz hranu.....	23
9. Smjernice WHO za izradu nacionalnih programa za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike.....	24
10. Usporedba Nacionalnih programa za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike .....	25
10.1. Analiza situacije u zemljama.....	25
10.2. Glavne aktivnosti nacionalnih planova.....	27
10.3. Indikatori praćenja uspješnosti.....	30
10.4. Rasprava.....	32
10.5. Prijedlog preporuka za smanjenje AMR-a.....	37
10.6. Općeniti nedostaci u nacionalnim planovima .....	38
10.7. Grafički prikaz bakterijske rezistencije.....	40
11. Uloga medicinskih sestara i tehničara kod antimikrobne rezistencije .....	44
12. Zaključak .....	45
13. Literatura .....	47
14. Popis slika i tablica.....	51

## 1. Uvod

Nizozemski znanstvenik i poduzetnik Antonie van Leeuwenhoek prvi je otkrio i opisao mikroorganizme (bakterije) kao živa bića koje je okarakterizirao kao „male životinje“. Koristeći mikroskope sa jednom lećom napravljene za vlastita privatna istraživanja, uspio je vidjeti i nacrtati mikrobe po prvi put u povijesti biomedicinskih znanosti. Kao rezultat otkrića, kasnije je prozvan „ocem mikrobiologije“ [1]. Alexander Fleming bio je škotski liječnik i znanstvenik. 1928. godine Fleming je započeo niz eksperimenata. Nepokrivena Petrijeva zdjelica koja je stajala pokraj otvorenog prozora postala je kontaminirana sporama plijesni. Fleming je primijetio da bakterije u blizini kolonija plijesni umiru, što je dokazano otapanjem i čišćenjem okolnog agar gela. Uspio je izolirati plijesan i identificirao je kao pripadnika roda *Penicillium*. Otkrio je da je učinkovit protiv svih Gram-pozitivnih patogena, koji su odgovorni za razne bolesti. Primijetio je da nije sama plijesan već neki „sok“ koji je proizvela, taj koji je ubio bakterije. On je "sok plijesni" nazvao penicilin. Flemingu je bilo teško izolirati ovaj dragocjeni 'sok plijesni' u velikim količinama. Tek 1940. godine, kad je razmišljao o umirovljenju, dva su se znanstvenika, Howard Florey i Ernst Chain, zainteresirala za penicilin. S vremenom su ga uspjeli masovno proizvesti za korištenje tijekom Drugog svjetskog rata [2]. Antibiotici se smatraju kamenom temeljcem moderne medicine i njihovo otkriće nudi rješenje problema zaraznih bolesti. Tisućama godina ljudi su bili bespomoćni pred ogromnim valovima epidemija, poput kolere, velikih boginja, kuge, tifusa, malarije, tuberkuloze, gube i sifilisa. Situacija se počela popravljati s otkrićem ljekovitog djelovanja mikroorganizama koji proizvode antibiotici. Otkriće antibiotika bilo je ključno za nastavak moderne medicine. Danas su antibiotici, uz opsežna znanja o uzročnicima bolesti, održavanju higijenskih mjera i kontroli zaraznih bolesti, povećali kvalitetu života i životni vijek. Međutim, pretjerana uporaba antibiotika u cijelom svijetu stvorila je kritičan javnozdravstveni problem, a otpornost bakterija povezana s neučinkovitošću antibiotika još uvijek nije riješena. Otkriće antibiotika u vrijeme kada je čovječanstvo bilo zahvaćeno raznim zaraznim bolestima predstavljalo je čudesan medicinski čin. Od tada su antibiotici ostali u fokusu istraživača iz različitih medicinskih područja zbog višestruke bitne uloge koju ti spojevi imaju u borbi protiv različitih patogena koji ugrožavaju ljudsko zdravlje. Razvoj rezistentnih bakterija na gotovo sve postojeće antibiotike postao je globalna prijetnja i problem od velike zabrinutosti. Štoviše,

zlouporaba i pretjerana uporaba antibiotika, zajedno s ozbiljnim nuspojavama povezanim s antibioticima, jasni su signali za otkrivanjem novih terapijskih pristupa [3]. Mikrobi su razvili stečenu antimikrobnu rezistenciju (AMR) na mnoge lijekove zbog sve veće upotrebe i zlouporabe antibiotika tijekom godina. Također jedan od čimbenika koji je doprinio širenje AMR je zbog neograničene uporabe antimikrobnih sredstava u hrani za stoku. Prevalencija bakterija otpornih na antimikrobne lijekove dosegla je neprimjerenu razinu diljem svijeta i prijeti globalnom javnom zdravstvu kao tiha pandemija, zahtijevajući hitnu intervenciju. Postepeni razvoj AMR-a tijekom prethodna dva desetljeća stvorio je ozbiljan rizik za globalno javno zdravstvo i sada se procjenjuje kao najveća opasnost po zdravlje u 21. stoljeću, ozbiljno ograničavajući mogućnosti liječenja. Borba protiv AMR-a zahtijeva poboljšane i koordinirane globalne napore svih međunarodnih vladinih i nevladinih agencija uz snažnu političku potporu. Suradnja između, istraživača, stručnjaka za javno zdravstvo, farmaceutskih tvrtki, bolničkog kadra, čelnika poljoprivredne industrije i članova javnosti važni su u sprječavanju i usporavanju daljnje AMR [4].

## 2. Imunost – otpornost organizma na infekciju

Ljudsko tijelo može se oduprijeti gotovo svim vrstama organizama ili toksina. To se naziva *imunost*. Razlikujemo stečenu (adaptivnu) imunost, te prirođenu imunost. Stečena imunost razvija se kada tijelo prvi put napadne bakterija, virus ili toksin. Kod stečene imunosti sudjeluje posebni imunosni sustav koji proizvodi protutijela i aktivira limfocite. Oni napadaju specifične organizme koji prodiru u jedinku te uklanjaju toksine. Zbog toga je imunizacija vrlo važna kod zaštite ljudskih bića od bolesti i toksina [5].

U prirođenu imunost ubraja se:

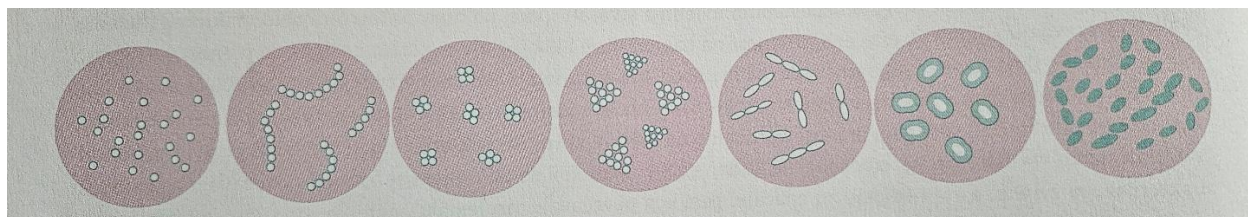
- fagocitoza bakterija i drugih štetnih čimbenika, koju obavljaju leukociti i stanice sustava tkivnih makrofaga,
- otpornost kože na djelovanje štetnih organizama,
- kiselim želučanim sekretom i samim probavnim enzimima uništava se progutali organizam,
- prisutnost kemijskih sastojaka i stanica u krvi koji se spajaju sa stranim organizmima i toksinima te ih na posljetku uništavaju [5]

Prirođena imunost daje ljudskom tijelu otpornost na neke bolesti, primjerice na paralitičke virusne infekcije životinja, svinjsku i goveđu kugu, štenećak. Također je vrlo bitna i imunizacija kojom se postiže stečena imunost protiv određenih bolesti. Osoba se može imunizirati ubrizgavanjem mrtvih uzročnika, no oni više ne uzrokuju bolest, ali još sadrže neke od svojih kemijskih antigena. Tim postupkom se postiže zaštita od tifusa, hripavca, difterije te drugih bakterijskih bolesti. Protiv toksina se također postiže imunost obrađenim kemijskim sredstvima, toksična svojstva nestanu, a antigeni koji su potrebni za poticanje imunosti ostaju sačuvani. Primjenjuje se kod imunizacije protiv tetanusa, botulizma. Također mikroorganizmi mogu biti uzgojeni na posebnim podlogama ili su presađivani iz životinje u životinju sve dok nisu toliko oslabljeni da više ne uzrokuju bolest. To je imunizacija živih ali „oslabljenih“ mikroorganizama. Takav se postupak primjenjuje kod zaštite od velikih boginja, dječje paralize, žute groznice [5].

### 3. Bakterije

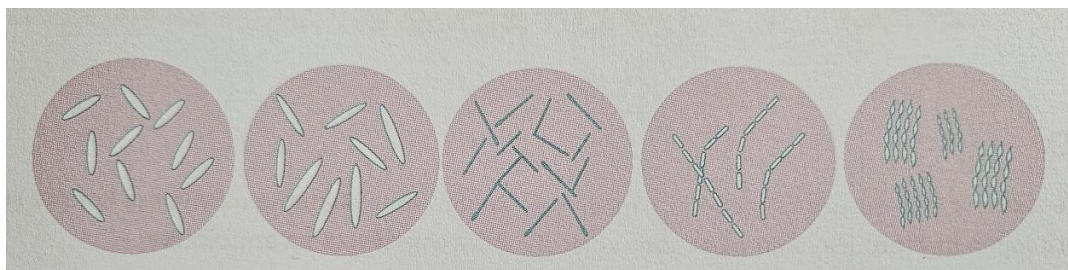
Bakterije su jednostanični organizmi. Većina bakterija sposobna je za samostalan metabolički život i rast. Njihova veličina varira od velikih stanica do vrlo malih stanica. Bakterije imaju karakteristične oblike. Uobičajene mikroskopske morfologije su koki (okrugle ili elipsoidne stanice); štapići, duge, nitasto razgranate stanice i stanice u obliku zarezova i spiralne stanice [6].

Koki su okrugle bakterije mogu biti i ovalnog oblika i kao zrna kave ili graha. Oni koji su izduljenog oblika, nazivamo ih kokobacilima. Njihove stanice se mogu potpuno razdvojiti ili formirati različite formacije: po dva (diplokokci) u duljim ili kraćim lancima te se mogu formirati u obliku grozda [7].



Slika 3.1. Koki i kokobacili, izvor: S. Kalenić i sur. Medicinska mikrobiologija, Zagreb, 2019

Štapićaste bakterije različitih promjera i duljina nazivamo bacili. Krajevi mogu biti ravni, zaobljeni i zašiljeni. Bacili mogu biti pojedinačni ili ostati u različitim formacijama [7].



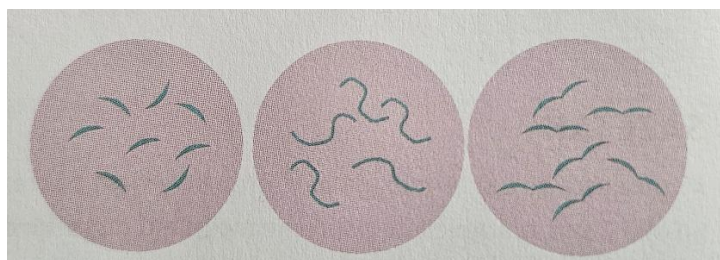
Slika 3.2. Bacili, izvor: S. Kalenić i sur. Medicinska mikrobiologija, Zagreb, 2019

Spiralne bakterije vrlo su tanke, a zavoji im mogu biti pravilni ili nepravilni, te mogu biti više ili manje udaljene jedna od druge [7].



Slika 3.3. Spiralne bakterije, izvor: S. Kalenić i sur. Medicinska mikrobiologija, Zagreb, 2019

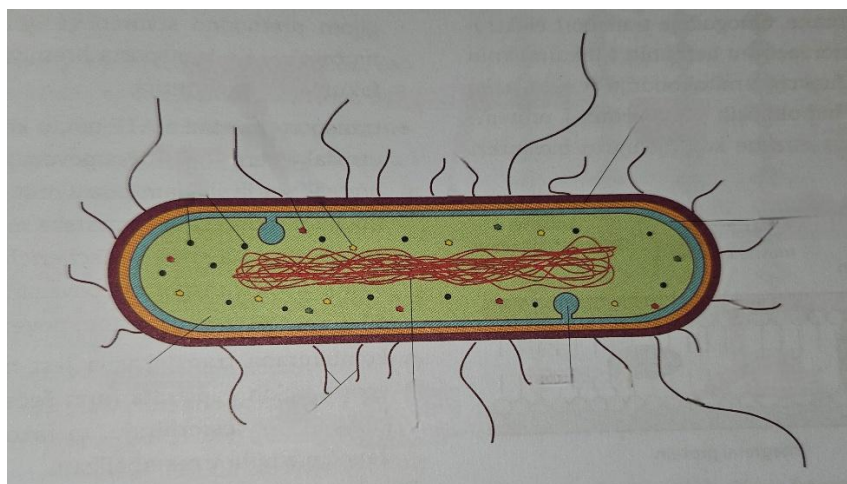
Zavinute bakterije također su štapići koji nisu ravni, mogu biti poredani u obliku slova S ili izgledati kao galebova krila [7].



Slika 3.4. Zavinute bakterije, izvor: S. Kalenić i sur. Medicinska mikrobiologija, Zagreb, 2019

### 3.1. Bakterijska stanica – građa

Bakterijska stanica je prokariotska stanica, što bi značilo da nema pravu jezgru, nego nukleoid, odnosno strukturu sličnu jezgri eukariotske stanice. Citoplazma čini najveći dio mase bakterije. Polutekuće je konzistencije, 70% je voda, te su u njoj otopljene različite organske i anorganske tvari, hranjive i otpadne tvari i enzimi. Citoplazma je omeđena citoplazmatskom membranom koju čine lipidi i proteini te se na nju nastavlja stanična stijenka. Nukleoid nije odijeljen membranom od drugih dijelova citoplazme, nego je uklopljen u citoplazmu. U citoplazmi mnoge bakterije imaju plazmide. Oni su veće ili manje kružne ili linearne molekule DNA. Postoji i 30 kopija plazmida u pojedinoj bakterijskoj stanici, a to je značajno ako plazmid nosi gene rezistencije na antibiotike. Geni smješteni na plazmidima mogu donijeti bakteriji određena svojstva, koja im pomažu u preživljavanju, npr. geni rezistencije na antibiotike. Prokariotska stanica ima ribosome. RNA kod ribosoma temeljna je za klasifikaciju bakterija. Njihova kemijska struktura je nešto drugačija, što čini podlogu za mogućnost selektivnog djelovanja antibiotika koji sprječavaju sintezu proteina na ribosomima [7].



Slika 3.1.1. Građa bakterijske stanice, izvor: S. Kalenić i sur. Medicinska mikrobiologija, Zagreb,



## 4. Antibiotici

Antibiotici su lijekovi koji se koriste u modernoj zdravstvenoj skrbi. Oduvijek su ljudi tražili načine za liječenje zaraženih osoba. Antibiotici su spojevi koji ciljano djeluju na bakterije i stoga su namijenjeni liječenju i prevenciji bakterijskih infekcija. Farmakologija koja stoji iza antibiotika uključuje uništavanje bakterijske stanice sprječavanjem stanične reprodukcije ili promjenom potrebne stanične funkcije ili procesa unutar stanice. Antimikrobna sredstva se klasično grupiraju u dvije glavne kategorije na temelju njihovog učinka na bakterije: baktericidne i bakteriostatske. Obično se objašnjava da baktericidni antibiotici "ubijaju" bakterije, a bakteriostatski antibiotici "sprječavaju rast" bakterija [8].

Bakteriostatski:

- Gliciciklini
- Tetraciklini
- Linkozamidi
- Makrolidi
- Oksazolidinoni
- Sulfonamidi [8]

Baktericidni:

- Aminoglikozidi
- Beta- laktami (penicilini, cefalosporini, karbapenemi)
- Fluorokinoloni
- Glikopeptidi
- Ciklički lipopeptidi
- Nitroimidazoli [8]

Antibiotike dijelimo prema spektru njihovog djelovanja, kemijskoj strukturi i mehanizmu djelovanja [9]. Antimikrobni lijekovi mogu biti prirodni proizvodi mikroorganizama ili sintetski proizvodi. U posljednjih 70 godina većina antimikrobnih lijekova koji se koriste u kliničke svrhe kod liječenja infektivnih bolesti kod ljudi su prirodni antimikrobni lijekovi koje proizvode bakterije ili plijesni. Antimikrobni lijekovi imaju usko, prošireno ili široko antimikrobno djelovanje. Zbog toga se antimikrobni lijekovi uskog spektra djelovanja primjenjuju za točno određene vrste gram-pozitivnih ili gram-negativnih bakterija. Antimikrobno djelovanje antimikrobnih lijekova proširenog spektra koristi se u suzbijanju gram-pozitivnih bakterija i točno određenih vrsta gram-negativnih bakterija. Antimikrobni lijekovi širokog spektra koriste se u suzbijanju i gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterijskih vrsta. Prema kemijskoj strukturi antimikrobne lijekove svrstavamo u  $\beta$ -laktame, aminoglikozide, tetracikline, makrolide, poliene, peptide. Prema mehanizmu djelovanja antimikrobne lijekove svrstavamo u četiri skupine odnosno one: koji inhibiraju sintezu stanične stijenke ( $\beta$ -laktami i bacitracin), koji oštećuju citoplazmatsku membranu (polimiksini i polienski antimikrobni lijekovi), koji inhibiraju sintezu proteina (aminoglikozidi, tetraciklini, kloramfenikol, makrolidi, linkozamidi, streptogramini, oksasolidinoni i glicilicini) i koji inhibiraju sintezu nukleinskih kiselina (sulfonamidi i kinoloni). Kod bakterijskih infekcija i vrlo snažnog antimikrobnog djelovanja, te vrlo niske toksičnosti beta – laktami su najraširenija skupina antimikrobnih lijekova. Beta – laktami dijele se u tri skupine: penicilin, cefalosporin i monobaktam. Penicilini se dobivaju iz filtrata kulture plijesni *Penicillium notatum* i *Penicillium chrysogenum*, a cefalosporini iz filtrata kulture aktinomiceta (*Cephalosporium acremonium*) [10].

#### 4.1. Djelovanje antibiotika na bakterijsku stanicu

Mjesto djelovanja	Antibiotici
<b>stanična stjenka</b>	<p>β- laktamski antibiotici:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• penicilini</li><li>• cefalosporini</li><li>• karbapenemi</li><li>• monobaktami</li></ul> <p>inhibitori β- laktamaza</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• glikopeptidi i lipoglikopeptidi:</li><li>• vankomicin</li><li>• teikoplanin</li><li>• telavancin</li></ul> <p>bacitracin</p>
<b>citoplazmatska membrana</b>	<p>polimiksini</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• kolistin</li></ul>
<b>sinteza proteina</b>	<p>aminoglikozidi</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• gentamicin</li><li>• netilmicin</li><li>• amikacin</li></ul> <p>tetraciklini i glicilciklini</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• tetraciklin</li><li>• doksicin</li><li>• monocikli</li></ul> <p>makrilidi, linkozammidi</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eritromicin</li> <li>• azitromicin</li> <li>• klaritromicin</li> <li>• klindamicin</li> </ul> <p>oksazolidinoni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• linezolid</li> <li>• tedizolid</li> </ul>
<b>sintheza nukleinskih kiselina</b>	<p>fluorokinoloni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciprofloksacin</li> <li>• levofloksacin</li> <li>• moksifloksacin</li> </ul> <p>rifampicin</p> <p>metronidazol</p> <p>nitrofurantoin</p>

Tablica 4.1. Djelovanje antibiotika na bakterijsku stanicu, izvor: S. Kalenić i sur. Medicinska mikrobiologija, Zagreb, 2019

## 4.2. Farmakokinetika i farmakodinamika antibiotika

Važno je poznavanje farmakokinetike i farmakodinamike te razumijevanje njihovog međudjelovanja. Farmakokinetički parametri definiraju koncentracijsko-vremenski tijek i temelje se na principima apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije (odnos između primljene doze i promjene u koncentraciji lijeka ovisno o vremenu). Farmakodinamika opisuje odnos između koncentracije lijeka i njegovo djelovanje. Najvažniji farmakokinetički parametri uključuju površinu ispod krivulje koncentracije u plazmi – vrijeme (AUC 0-24 h), vršnu koncentraciju u plazmi (C<sub>max</sub>) i najnižu koncentraciju prije nadolazeće doze (C<sub>min</sub>). Ovi parametri, zajedno s odgovarajućim strategijama doziranja i fizikalno-kemijskim karakteristikama, odredit će koncentracije lijeka u serumu i naposljetku koncentraciju u tjelesnim tekućinama i tkivima [11]. Farmakodinamika označava farmakološke učinke lijeka za određenu izloženost, dok farmakokinetika ovisi o čimbenicima bolesnika [12]. Ovi procesi opisuju kako se antibiotik kreće kroz tijelo od trenutka kada uđe u tijelo do uklanjanja lijeka. Baktericidno djelovanje ovisi ili o koncentraciji ili o vremenu. Ako antibiotik pokazuje „ubijanje“ ovisno o koncentraciji učinkovitost ubijanja, bakterija raste kako se povećava koncentracija antibiotika. Nakon što se antibiotik apsorbira, raspodjela utječe na opseg antimikrobne aktivnosti. Ukupna količina lijeka u tijelu prema koncentraciji u serumu je volumen distribucije. Razina vezanja proteina utječe na dostupnost aktivnog lijeka na mjestu infekcije. Ako je antibiotik u velikoj mjeri vezan za proteine, bit će manje slobodnog lijeka dostupnog za antimikrobni učinak. Mjesto infekcije ključno je zabilježiti jer neki antibiotici nisu prikladni za liječenje određenih infekcija [8].

### 4.3. Mehanizmi rezistencije na antibiotike

Antibiotici su spasili ljudsku populaciju od raznih bakterijskih infekcija no posebno u razvijenim zemljama prevalencija rezistencije drastično je porasla. Ovu krizu dodatno je zakomplicirala pojava rezistentnosti na više lijekova (MDR), ekstenzivna rezistentnost na lijekove (XDR) te rezistentnost na sve lijekove (PDR). MDR se definira kao stečena rezistencija na najmanje jedan agens iz tri ili više antimikrobnih kategorija, XDR je stečena rezistencija na najmanje jedan agens iz svih osim dvije ili manje antimikrobnih kategorija, PDR je definiran kao stečena rezistencija na sve antimikrobne kategorije. Moramo razumjeti mehanizam djelovanja antibiotika, kako bismo razumjeli kako dolazi do rezistencije. Postoje 5 glavnih načina djelovanja, a to su: interferencija enzima potrebnih za biosintezu peptidoglikana, sintezu nukleinske kiseline, sintezu proteina i metabolizam i dezorganizaciju citoplazmatske membrane. Antibiotik djeluje pomoću jednog ili više ovih mehanizama. Putem načina na koji agens djeluje, patogeni postižu otpornost na antibiotike. Pojava rezistencije općenito ovisi o vrsti, prirodi lijeka i njegovom ciljnom mjestu. Kada antibiotik poremeti određeni put, mikroorganizam će aktivirati sofisticirani alternativni mehanizam kako bi izbjegao bakteriostatsku ili baktericidnu aktivnost agensa. Rezistentne bakterijske stanice proizvode enzime gdje će aktivnu molekulu antibiotika učiniti neaktivnom. Strategije za deaktiviranje molekula antibiotika uključuju hidrolizu, prijenos skupine i redoks proces. Inaktivacije hidrolize je uništavanje  $\beta$ -laktamskog prstena penicilina, cefaloporina i karbapenema bakterijama koje proizvode  $\beta$ -laktamazu, primjerice *E. coli*, *K. pneumoniae* i *Enterobacter* spp i enzime kao što je aciltransferaza, fosfotransferaze i tioltransferaze. Inaktivacija kroz oksidaciju ili redukciju molekule lijeka naziva se redoks proces. Bakterije su se tako razvile da ograniče prodor antibiotika kroz smanjenu propusnost stanične membrane. Prodiranje hidrofilnih lijekova ovisi o porinskim kanalima te je prodiranje preko mikobakterijskog porina sporije jer postoji u niskim koncentracijama. Stanična stjenka mikobakterija stvara propusnu barijeru prema antibioticima što dovodi do prirodne otpornosti na različite antibiotike. Efluks pumpe su transportni protein koji se nalazi u membrani bakterijske stanične stjenke koji prenosi hranjive tvari i istiskuje toksične spojeve iz stanične okoline. Antibiotici za koje je poznato da se izlučuju intrinzičnim bakterijskim efluksnim pumpama su makrolidi,  $\beta$ -laktami, fluorokiniloni, oksazolidoni, cefalosporini i karbapenemi četvrte generacije. Horizontalni prijenos gena ili lateralni prijenos mehanizam je otpornosti na

antibiotike. Može se dogoditi između dva različita prokariota ili između prokariota i eukariota. Mehanizmom konjugacije, transformacije ili transdukcije vrši se prijenos rezistentnih gena između različitih genoma. Preko konjugacijskog mosta od donora do primatelja konjugacijom, odnosno prolaznom fuzijom između dviju bakterija prenosi se genski materijal, uključujući gene koji kodiraju otpornost na antibiotike. Mehanizam transformacije uključuje preuzimanje slobodnog genetskog materijala oslobođenog iz bakterije davatelja od strane bakterije primatelja. Transdukcija je mehanizam prijenosa gena posredovan bakteriofagima i integronima (sustav za hvatanje gena), ovaj se prijenos rezistentnih gena često događa putem transpozona ili plazmida. Gen koji daje otpornost na meticilin, *mecA*, obično se širi konjugacijom, transformacijom ili transdukcijom u *S. aureusu* osjetljivom na *meticilin* i dovodi do pojave MRSA. MRSA dobiva gene otporne na vankomicin putem konjugacije iz enterokoka otpornih na vankomicin (VRE) tijekom koinfekcije. Najvažniji globalni uzročnici nozokomijalnih infekcija u svijetu su MRSA i VRE [13].

## 5. Testiranja osjetljivosti na antibiotike

Zbog sve veće otpornosti bakterija na antibiotike i zbog sve češćih neuspješnih liječenja infekcija potrebno je utvrditi temeljan uzrok ovog problema i tražiti način da se poboljša učinkovitost terapije protiv infekcija. Jedan od najčešćih problema neuspješnog liječenja je pogrešan odabir lijekova, te davani u pogrešnim, odnosno premalim dozama, što dovodi do preživljavanja rezistentne bakterijske populacije ili se dogodi rezistencija na antibiotike. Stoga je vrlo važno antibiotike koristiti kod pravih bakterijskih infekcija i u točnim dozama. U početnim fazama infekcija, posebice onih teških, provodi se empirijska terapija, gdje se antibiotik odabire ovisno o mjestu infekcije, kliničkom stanju bolesnika, terapijskoj anamnezi, popratnim bolestima. Antibiotik bi trebao biti učinkovit protiv patogena, čija učestalost izolacije i osjetljivost na lijek treba biti poznata iz epidemioloških podataka dobivenih analizom rezultata više mikrobioloških testiranja. Kad god je to moguće, primjena antibiotika u empirijskoj terapiji treba prethoditi uzimanjem uzoraka za mikrobiološke pretrage, a rezultati tih pretraga trebaju biti temelj za provjeru valjanosti terapijskih odluka i primjenu ciljane terapije. Dakle, kako u empirijskoj tako i kod ciljane terapije, rezultati mikrobioloških pretraga služe kao snažna potpora izboru optimalnog antibiotika [14]. Antibiogramom ispituje se osjetljivost bakterija na veći broj antibiotika na istoj krutoj hranjivoj podlozi [15]. Antibiogram pomaže u izboru lijeka za koji se smatra da će biti učinkovit kod bakterijskih infekcija. Antibiogrami sadrže kvalitativnu procjenu osjetljivosti ili rezistencije soja na antibiotike kao i informacije o otkrivenim mehanizmima rezistencije. Kod mnogih infekcija takvi su parametri dovoljni da se u slučaju rezistencije soja prestane s primjenom već primijenjenih antibiotika i da se zamijeni lijekom na koji je soj osjetljiv [14]. MIK je najmanja koncentracija antibiotika koja bakteriju zaustavlja u rastu, a MBK je minimalna baktericidna koncentracija antibiotika koja ubija bakteriju [7].



## **5.1. Metode testiranja osjetljivosti bakterija na antibiotike**

### **Dilucijska metoda**

Kvantitativna ili dilucijska metoda se provodi tako da se standardna količina bakterija stavi u dodir (na krutom ili tekućem mediju) s različitim koncentracijama antibiotika. Zbog zahtjevnosti ova se metoda ne izvodi često, već se uglavnom provodi za bakterije izolirane iz likvora i hemokultura [7].

### **Difuzijska metoda**

Semikvantitativna metoda ili difuzijska izvodi se tako da se na krutu podlogu nasadi određena količina bakterije i na tako nasađeni soj odmah nanese papirnati diskovi sa točno određenom količinom antibiotika. Ako je bakterija rezistentna na antibiotik, porasti će do diska s antibiotikom, a ako je osjetljiva na antibiotik onda neće porasti oko diska [7].

### **E- test**

Kombinacija difuzijske i dilucijske tehnike nazivamo E- test. Na papirnatu vrpce nanese se različite koncentracije antibiotika, na krutu podlogu nasadi se određena količina bakterije i na taj sloj se stavi trakica E-testa. Ovisno o koncentraciji, antibiotik difundira različito daleko, te sprječava u rastu osjetljivu bakteriju [7].

### **Molekularne metode**

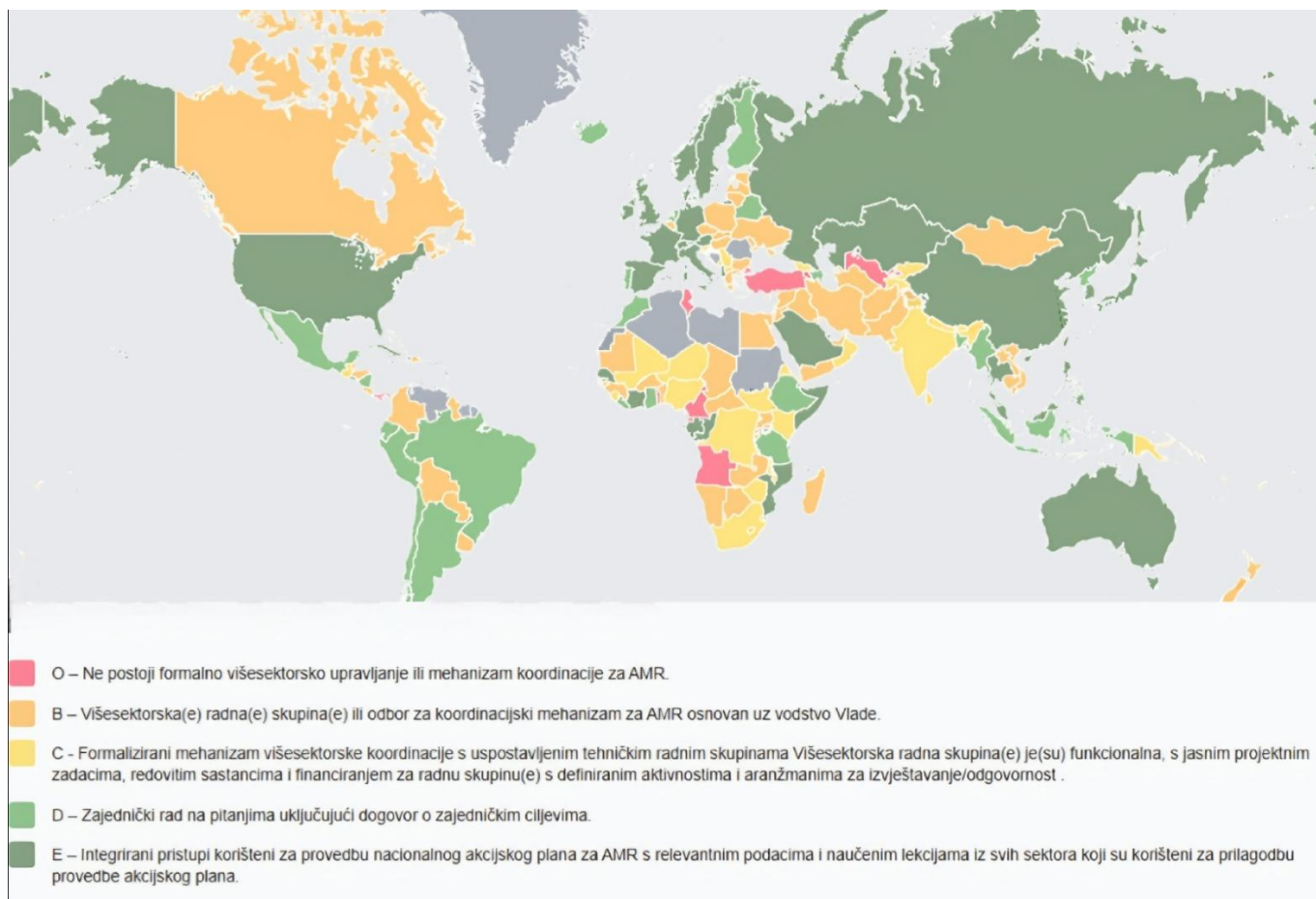
Kod ovih metoda treba naglasiti da specifičnim testovima otkrivamo samo onaj gen koji tražimo. Možemo negativan rezultat kod bakterije, koji je nastao daljnjom promjenom gena pa je bakterija i dalje rezistentna, proglasiti negativnim te tako rezistentnu bakteriju proglasiti osjetljivom [7].

## 6. Antimikrobna rezistencija

AMR pojavila se kao kronični javnozdravstveni problem na globalnoj razini. Pretpostavlja se da će do 2050- te godine rezultirati sa 10 milijuna smrtnih slučajeva godišnje na globalnoj razini. AMR se javlja kada bakterije, virusi, gljivice i paraziti ne reagiraju na antibiotike odnosno na antimikrobne tretmane kod ljudi i životinja te se time omogućava preživljavanje mikroorganizama unutar domaćina. Jedan od glavnih uzroka ove krize je prekomjerna zlouporaba sredstava, posebno neodgovarajuća uporaba antibiotika te se time samo povećava globalni teret antimikrobne rezistencije. Globalna potrošnja i uporaba antibiotika stoga se cijelo vrijeme pomno prati. Antimikrobna rezistencija i dalje je glavna globalna javnozdravstvena dilema 21. stoljeća. Ova tema već dobiva značajan politički doprinos zemalja G7 i nastavlja biti na dnevnom redu brojnih političkih konferencija. Ako se adekvatno ne pristupi rješavanju ovog problema, posljedice AMR- a su velike. Toliko su velike da bi se mogli vratiti u eru prije antibiotika gdje bi svakodnevne infekcije povezane s porodom, operacijama i otvorenim prijelomima mogle biti potencijalno opasne po život. Prema globalnim procjenama, broj smrtnih slučajeva koji su izravno povezani s AMR-om porastao je na više od 1,2 milijuna u 2019. godini. Nekoliko globalnih zdravstvenih organizacija i vlada poduzelo je mjere za borbu protiv AMR- a. Uveden je “ *One Health Approach* ” koji zahtijeva globalnu suradnju kako bi se uključilo niz različitih disciplina poput Organizacija za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih naroda i Svjetska organizacija za zdravlje životinja, kako bi se osiguralo da svaka agencija radi unutar svoje specijalnosti i surađuje sa drugim agencijama, te time smanjio potencijalne učinke AMR-a. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) uspostavila je Globalni akcijski plan za upravljanje AMR-om. Uslijedilo je pokretanje globalnog sustava nadzora otpornosti i uporabe antimikrobnih lijekova kako bi se kontinuirano uklanjale postojeće praznine i kako bi se postigao cilj. Unutar većine ovih novopredloženih mjera, jedan od najučinkovitijih pristupa je povećanje javne svijesti o pandemiji AMR-a kao preventivne strategije [16]. Rezistencija odnosno otpornost bakterija na antibiotike podrazumijeva da antibiotici u koncentracijama koje se mogu postići u ljudskom organizmu, ne djeluje na bakterije. Rezistencija na antibiotike može biti primarna ili urođena te sekundarna ili stečena. Primarna rezistencija podrazumijeva da je bakterija otporna na neki antibiotik koja nema mjesto djelovanja tog antibiotika. Primjerice bakterije bez stanične stijenke primarno su rezistentne na antibiotike koji djeluju na razini

stanične stjenke. Sekundarna ili stečena rezistencija nastaje bez utjecaja antibiotika kao proces prirodnih mutacija bakterijskog genoma i slučajnog nastanka gena rezistencije [7]. Prirodna rezistencija događa se zbog nedostatka ciljnog mjesta za vezanje antibiotika odnosno nemogućnosti ulaska lijeka u bakterijsku stanicu, pojačanog izbacivanja lijeka iz bakterijske stanice zbog kromosomski kodiranih aktivnih efluksnih pumpi ili urođene proizvodnje enzima koji inaktiviraju antimikrobni lijek. Stečena rezistencija predstavlja veći problem jer nastaje naknadno, često pod pritiskom antimikrobnih lijekova, mutacijom postojećih ili stjecanjem novih gena [17]. DNK bakterije također se može promijeniti i samim time promijeniti proizvodnju proteina. To dovodi do različitih bakterijskih komponenti i receptora zbog kojih antibiotik ne prepozna bakterije. Bakterije mogu dijeliti genetske komponente s drugim bakterijama i prenijeti rezistentnu DNK horizontalnim prijenosom gena. Važno je prepoznati da je antimikrobna rezistencija u kliničkoj praksi problem visoke složenosti. Edukacija pacijenata ključna je kako bi se smanjile stope otpornosti na antibiotike. To uključuje podizanje svijesti o štetnim učincima antibiotika kao i mogućim posljedicama nepotrebne uporabe antibiotika. Antibiotici su snažni lijekovi koji se koriste u borbi protiv smrtonosnih bolesti. Kao i svaki lijek, antibiotici imaju širok raspon nuspojava. Odgovarajuća uporaba takvih sredstava ima visok učinak. Međutim, kada se antibiotici nepotrebno koriste, pacijenti nemaju nikakve koristi dok je njihova osjetljivost na nuspojave i dalje prisutna. Antibiotici remete sastav infektivnog agensa, što dovodi do bakterijske prilagodbe ili mutacija, što rezultira novim sojevima koji su otporni na trenutni antibiotski tretman. Neodgovarajuća uporaba antibiotika kod jednog pacijenta može razviti rezistentan soj koji se širi na druge pacijente koji ne koriste antibiotike, što ovaj problem čini hitnim javnozdravstvenim problemom. U SAD- u 2015 godini 30% ambulantno propisanih antibiotika bilo je nepotrebno, a 50% uporaba antibiotika koristila se kod akutnih respiratornih infekcija. Otpornost na antibiotike javlja se kada bakterije evoluiraju kako bi izbjegle učinak antibiotika kroz više različitih mehanizama [18]. Stručnjaci tvrde da smo blizu vrhunca antimikrobne rezistencije, te da nam prijeti doba neučinkovitih antibiotika. Od kasnih 1990-tih godina razvoj antibiotika je usporen. Zbog suše novih antibiotika i povlačenja nekih velikih farmaceutskih kompanija s područja antimikrobnih lijekova, WHO je nedavno izdala novo upozorenje u vezi s globalnom prijetnjom AMR-a. Razina ulaganja u istraživanje i razvoj nedostatna je za zadovoljenje globalnih zdravstvenih potreba.

Upravljanje antimikrobnim lijekovima definira se kao organizacijski pristup ili pristup na razini zdravstvenog sustava za poticanje i praćenje razumne upotrebe antimikrobnih sredstava kako bi se očuvala njihova učinkovitost. Multidisciplinarni tim koji se sastoji od mikrobiologa, infektologa, farmaceuta, medicinskih sestara, laboranata i stručnjaka za kontrolu infekcija čini upravljanje antimikrobnim lijekovima mogućim. Edukacija o AMR-u trebala bi biti dostupna zdravstvenim radnicima kao program kontinuirane medicinske edukacije kako bi se dobile aktualne informacije utemeljene na dokazima o racionalnom i primjerenom propisivanju lijekova. Temeljna načela prepisivanja antibiotika (kao i svakog drugog lijeka) su: pravi lijek (antibiotik), za pravu dijagnozu, pravi pacijent u pravo vrijeme sa pravom dozom, sa pravim načinom i trajanjem terapije. Ova načela bi se morala strogo poštivati [19].



Slika 6. Prikaz suradnje/koordinacije više sektora u zemljama svijeta protiv AMR-a, izvor:

<https://amrcountryprogress.org/#/map-view>

## 6.1. Rezistencija bakterija u Hrvatskoj

Problem antimikrobne rezistencije uvidjeli su stručna društva, vlade mnogih zemalja, a posebice članice Europske unije. Globalni akcijski plan Svjetske zdravstvene organizacije je praćenje rezistencije na nacionalnoj i internacionalnoj razini, te je obveza svih članica Europske unije. 1996. godine u Hrvatskoj je počelo praćenje rezistencije na antibiotike u okviru programa Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike pri Akademiji medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH). Stvorena je i mreža mikrobioloških laboratorija koja se priključila u europski projekt European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) osnovan 1998. godine. 2010. godine EARSS je postao program EARS-Net Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti. Referentni centar Ministarstva zdravstva za praćenje rezistencije na antibiotike pruža punu podršku laboratorijima za praćenje rezistencije. Centar je osnovan 2003. godine u klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević [20].

2019- te godine u Hrvatskoj zabilježeno je 5333 smrtnih slučajeva povezani sa nekim infektivnim sindromom. Što nam pokazuje da je bakterijska rezistencija igrala veliku ulogu u smrtnosti. 4160 smrtnih slučajeva uzrokovali su bakterijski patogeni koji imaju antimikrobnu otpornost. Pet patogena su dominirali kod smrtnih slučajeva povezanih sa AMR- om, a to su: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Ovi patogeni pronađeni su u više od 200 smrtnih slučajeva. Od 2015. godine stope MRSA- e ponovno su počele rasti i dosegle su 16% u 2019. *A. baumannii* je otporna na karbapeneme, i dosegla je visokih 90% u 2019 godini. Najmanje otpornosti je pokazala *S. pneumoniae* upotrebom visokovalentnih pneumokoknih cjepiva, koja su značajno smanjila prevalenciju sojeva rezistentnih na više lijekova, a zauzvrat stopu invazivne pneumokokne bolesti. Otporni sojevi *K. pneumoniae* zauzeli su četvrto mjesto u ukupnoj procjeni opterećenja povezanog s AMR-om. U ustanovama za dugotrajnu njegu, prvenstveno kod osoba s infekcijama mokraćnog sustava i onih s urinarnim kateterima zabilježeno je širenje sojeva *K. pneumoniae* rezistentnih na karbapenem. *K. pneumoniae* bili su odgovorni za 43 smrti. U Hrvatskoj su gram- negativne bakterije dominirale otpornošću. U Hrvatskoj na 12 uroloških odjela pokazalo se da su fluorokinoloni najčešće propisivana skupina antibiotika (84% recepata). AMR nije zaobišla ni Hrvatsku, stoga je potrebno i dalje praćenje rezistencije, jer bez daljnjeg praćenja, AMR postat će velika prijetnja zdravlju ljudi [21].



Slika 6.1. Prikaz suradnje/ koordinacije više sektora u Republici Hrvatskoj, izvor:

<https://amrcountryprogress.org/#/map-view>

## 7. Glavni patogeni rezistentni na antibiotike

### 7.1. Gram- pozitivne bakterije

*Staphylococcus aureus* je gram – pozitivna bakterija koja uzrokuje infekcije od onih blagih do onih opasnih po život. Ovaj mikroorganizam vrlo je važan ljudski patogen iz razloga jer je vrlo zarazan i sposoban je izazvati dugotrajne kronične infekcije te zbog velike sposobnosti da razvije otpornost na antibiotike. Tri godine nakon otkrića penicilina pojavio se *S. aureus* otporan na penicilin koji nosi beta-laktamaze kodirane plazmidom sposobne hidrolizirati  $\beta$ -laktamski prsten penicilina. 1959. uveden je meticilin, polusintetski penicilin, protiv infekcija uzrokovanih bakterijama otpornim na penicilin, no 1961. identificiran je prvi soj *S. aureus* otporan na meticilin. Meticilin i drugi  $\beta$ -laktamski antibiotici inhibiraju rast *S. aureusa* vezanjem na proteine koji vežu penicilin. *S. aureus* postao je otporan na meticilin (MRSA) putem horizontalnog prijenosa gena. MRSA je jedan od glavnih uzročnika bolničkih infekcija [22]. U Hrvatskoj prevalencija MRSA sojeva je u porastu i iznosi 16% [20]. Otpornost nastaje zbog mutacija različitih proteina koje rezultiraju smanjenim vezanjem lijeka na ciljno mjesto. Klindamicin se pokazao dobar u liječenju MRSE. Međutim pokazalo se da već nekoji sojevi MRSA-e pokazuju otpornost na klindamicin [22].

Enterokoki su gram – pozitivni koki, komenzali sposobni preživjeti u zahtjevnim uvjetima. Postoji više od 50 različitih vrsta enterokoka, no samo dvije vrste uzrokuju najviše infekcija kod čovjeka, a to su *E. faecalis* i *E. faecium*. Enterokoki postaju sve više otporni na antimikrobna sredstva zbog velike upotrebe antibiotika širokog spektra poput penicilina i cefalosporina [22].

*E. faecalis* vrlo je patogena vrsta. *E. faecium* otpornija je na mnoge antimikrobne agense. *E. faecium* uzrokuje ozbiljan morbiditet i mortalitet, a posebice kod imunokompromitiranih osoba. *E. faecium* smatra se bakterijom rezistentnom na puno antimikrobnih lijekova [22]. U Hrvatskoj prevalencija na vankomicin rezistentni *E. faecium* sojeva iznosi 17% [20].

## 7.2. Gram – negativne bakterije

*Acinetobacter baumannii* gram – negativni bacil koji pripada skupini patogena pod nazivom „ESKAPE“: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter species*. Ove bakterije imaju sposobnost izbjegavanja baktericidnog djelovanja antibiotika. Karbapenemi su bili najučinkovitiji kod liječenja infekcija bakterijom *A. baumannii*. Kombinacija ampicilin + sulbaktam + karbapenem je najbolja terapija za liječenje *A. baumannii* bakterijemije. No sve češće se izoliraju sojevi koji su otporni na ove antibiotike [22].

*Pseudomonas aeruginosa* gram negativna je bakterija. Jedna je od najčešćih patogena odgovornih za niz akutnih i kroničnih nozokomijalnih infekcija. Glavni mehanizmi rezistencije kod ove bakterije su: prekomjerna ekspresija efluksnih pumpi, smanjenje propusnosti vanjske membrane i mutacija gena za rezistenciju koji kodiraju proteine koji kontroliraju pasivnu difuziju antibiotika kroz vanjsku membranu. Rezistencija na lijekove *P. aeruginosa* uspješno se liječi fosfomicinom u kombinaciji s aminoglikozidima, cefalosporinima i penicilinima [22].

*Klebsiella pneumoniae* uzrokuje različite vrste bolničkih infekcija, infekcije mokraćnog sustava, upalu pluća i infekcije na mjestu kirurških rana. Bakterija se ne širi zrakom nego kontaktno, s osobe na osobu. *Klebsiella* je postala vrlo otporna na antibiotike. Karbapenemi su često posljednja linija obrane protiv gram-negativnih infekcija, a otpornost ove bakterije na njih predstavlja veliku prijetnju [22].



## 8. Prijenos antimikrobne rezistencije kroz hranu

Bakterije otporne na antibiotike mogu se naći u tlu, vodi i fekalnom materijalu ljudi i životinja. Proizvodi životinjskog podrijetla također mogu sadržavati bakterije otporne na antibiotike. Proizvodi se mogu kontaminirati ako dođu u dodir sa fekalijama prilikom klanja, biljni proizvodi mogu biti kontaminirani ako se za navodnjavanje koristi nečista voda. Kod proizvodnje pojedinih prehrambenih proizvoda, namjerno se dodaju mikroorganizmi koji mogu sadržavati gene za antimikrobnu rezistenciju. Kako bi se potaknula fermentacija dodaju se starter mikrobiološke kulture, najčešće su to: *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* i *Pediococcus*. Mogu se pronaći u fermentiranoj hrani npr. jogurtu, kiselom kupusu. Probiotici su živi mikroorganizmi koji se dodaju namirnicama radi njihovog pozitivnog djelovanja na organizam čovjeka. Da bi se produljio rok trajanja hrane, također se dodaju bakterije. Takve bakterije mogu inhibirati ili deaktivirati organizme kvarenja i patogene jer se natječu za hranjive tvari [23]. Potrošnja mesa sve više raste i očekuje se da će do 2050. dosegnuti između 460 i 570 milijuna tona godišnje. Meso i mesni proizvodi važan su izvor bjelančevina, vitamina i minerala u ljudskoj prehrani. U mesu se nalaze izvori proteina, željeza, cinka i vitamina B12 i D. Unutar stočarske industrije, uzgoj i konzumacija svinjskog mesa vrlo su porasli jer je svinjsko meso visokokvalitetan i jeftin životinjski protein. Zbog neodgovarajuće uporabe antimikrobnih lijekova, svinje se smatraju jednim od najvećih rezervoara AMR-a. U nekim zemljama se antimikrobna sredstva koriste za poticanje rasta životinja. Kod proizvoda svinjskog mesa otkriveni su geni antimikrobne otpornosti na ampicilin, kloramfenikol, klindamicin, gentamicin, kanamicin, nitrofurantoin, kinolon, streptomycin, tetraciklin, trimetoprim i tilozin. Također se geni otporni na antimikrobne tvari mogu pronaći u piletini i govedini [24].

## **9. Smjernice WHO za izradu nacionalnih programa za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike**

2015- te godine Svjetska zdravstvena organizacija odobrila je izradu Globalnih akcijskih planova o antimikrobnoj rezistenciji. WHO je pozvala sve zemlje da naprave i provedu nacionalne akcijske planove za AMR. Kod većine zemalja nije bio problem napraviti nacionalne planove, veći je problem nastao kod provedbe plana temeljena na utvrđivanju prioriteta aktivnosti utemeljenom na dokazima, sustavnom praćenju napretka i osiguravanju održivosti napora. WHO je izdala priručnik za provedbu nacionalnih akcijskih planova o antimikrobnoj rezistenciji. U priručniku su objavili smjernice odnosno, 6 koraka za održivu provedbu nacionalnih akcijskih planova:

1. Ojačati upravljanje – uspostaviti funkcionalnu multisektorsku koordinaciju između različitih skupina s jasnim projektnim zadatkom i proračunom
2. Odrediti prioritete – odrediti prioritete i procjene temeljene na trenutnim situacijama i raspoloživih resursa
3. Trošak plana – razviti troškove i proračun operacijskog plana i navesti izvore financija
4. Mobilizirati resurse – izraditi plan postojećih i potencijalnih financija, planovi proračuna financiranja (preko vlade, drugih izvora prihoda)
5. Provesti prioritetne aktivnosti - rad s unutarnjim i vanjskim suradnicima za održivu provedbu prioritetne aktivnosti
6. Nadzor i evaluacija – pratiti i procjenivati napredak u provedbi i aktivnosti plana, te bilježiti napredak [25].

Navedene su šest smjernica za izradu akcijskih planova, kojih se zemlje moraju pridržavati, ali također mogu promijeniti i izmijeniti prioritete na temelju svojih praćenja i aktivnosti u svojim državama [25].

## 10. Usporedba Nacionalnih programa za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike

### 10.1. Analiza situacije u zemljama

U ovom diplomskom radu opisujem i uspoređujem nacionalne programe iz nekoliko zemalja, a to su: Hrvatska, Crna Gora, Danska, Norveška, Njemačka, Kina, Nigerija, Kenija. Odlučila sam se za ove zemlje, jer sam željela usporediti nacionalne programe i vidjeti kakva je situacija sa antimikrobnom rezistencijom u vrlo razvijenim zemljama i kako to izgleda u slabije razvijenim zemljama.

Antimikrobna rezistencija postala je jedan od glavnih javnozdravstvenih problema 21. stoljeća. Posljednjih nekoliko desetljeća bakterije koje uzrokuju uobičajene ili teške infekcije razvile su otpornost na antibiotike. Ovaj problem ne samo da zahvaća medicinu, nego je problem cijelog državnog sustava, jer se zbog povećane rezistencije dovodi i do povećanja troškova vezanih uz nove i skuplje antibiotike, specijaliziranu opremu, duži boravak u bolnici i postupke izolacije pacijenata. U Europi se ukupni grubi ekonomski teret rezistencije na antibiotike procjenjuje na najmanje 1,5 milijardi eura, od čega više od 900 milijuna eura otpada na bolničke troškove. Gubitak produktivnosti zbog odsutnosti s posla ili smrti od infekcije čini 40% ukupnih procijenjenih troškova [26].

Republika Hrvatska se po potrošnji antibiotika ubraja u zemlje koje su iznad europskog prosjeka. Više od 20% antibiotika potroši se na izvanbolnički na blage i samoograničavajuće bolesti. Najpoznatija otporna bakterija u RH je meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA). U RH najveći problem predstavlja *Acinetobacter baumannii* otporan na karbapeneme, te enterobakterije otporne na karbapeneme, pogotovo *Klebsiella pneumoniae* koja proizvodi KPC enzim. U Republici Hrvatskoj su prvi sojevi KPC *K. pneumoniae* uočeni 2011. godine i za sada su prisutni u sjeverozapadnoj Hrvatskoj. Međutim udio im je još uvijek ispod 1% [27]. U Crnoj Gori također je jedna od najvećih prijetnji meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus* (MRSA) i sojevi *E.coli* otporni na treću generaciju cefalosporina. U 2010 godini 59% sojeva *Staphylococcus aureus* izolirano je iz različitih uzoraka (briseva rana, tubusa, intravaskularnih katetera). 28% sojeva izoliranih iz urina bila je *E.coli* rezistentna na treću generaciju cefalosporina [28]. U Norveškoj posebno zabrinjava porast rezistencije među gram- negativnim

bakterijama, dok učestalost *Staphylococcus aureus* (MRSA) otpornih na meticilin u stalnom je porastu. 2006 godine *E. coli* pronađena je u norveškoj peradi i otporna je na beta laktamske antibiotike. Pošto se takve bakterije prenose i između ljudi i životinja, nedugo nakon identificirane su i kod norveških pacijenata. *Staphylococcus aureus* osim kod ljudi identificirani su i kod pasa [29]. U Njemačkoj stope MRSA-e kontinuirano su rasle između 1999. i 2004. godine. Zatim su ostale konstantne na 20%. Od 2011 godine bilježi se pad i dosegnuo je 12,8%. MRSA se uglavnom u Njemačkoj širi u zajednici, što bi značilo da se širi u obiteljskom okruženju oboljelih pacijenata. U Njemačkoj se sve češće otkrivaju infekcije uzrokovanih *Clostridium*. Ovaj patogen uzrokuje proljeve povezanih sa upotrebom antibiotika i upalu debelog crijeva. Rezistencija na *C. difficile* još nije prijeteća, ali infekcije se javljaju sve češće i progresija je sve teža [30]. Kenija doživljava sve veću razinu antimikrobne rezistencije. Rezistencija je zabilježena kod *Staphylococcus aureus* rezistentnog na meticili, također otporne na sve više lijekova su *Salmonella typhimurium* i *Vibrio cholerae*. S povećanjem rezistencije na fluorokinolone, zabilježeno je izbijanje tifusa, što otežava liječenje ovih infekcija. U sektoru stočarstva, izolati *E. coli* iz govedine i peradi pokazali su se otpornima na tetraciklin, kotrimoksazol, streptomycin, ampicilin, kinolone i cefalosporine treće generacije. Ključni patogeni koji se prenose hranom otporni na antimikrobne lijekove (*E. coli*, *Salmonella enterica* i *Campylobacter spp*) pojavljuju se sve češće kao uzročnici bolesti. Kenija smatra da se pod nadzor moraju staviti i antimikrobni lijekovi koji se koriste za liječenje HIV-a, malarije i tuberkuloze [31]. Nigerija je najgušće naseljena zemlja u Africi sa 182 milijuna stanovnika. AMR je rezultirao tome da je liječenje infekcija izrazito skupo, teško čak i nemoguće. Zarazne bolesti u Nigeriji uzrokovale su 66% smrtnih slučajeva u 2015 godini. Najviše smrtnih slučajeva prouzročile su malarija, akutne respiratorne infekcije, ospice, tuberkuloza, HIV/AIDS. U zdravstvenim ustanovama prevalencija infekcija mokraćnog sustava kreće se od 3,4% - 88,5%, a povezani rezistentni organizmi su *Pseudomonas*, *E. coli*, *Klebsiella* i *Staphylococcus*. *Staphylococcus aureus* otporan na meticilin MRSA i otporan na karbapeneme. *Acinetobacter sp.* *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* odgovorni su za morbiditet i mortalitet u Nigeriji unatoč dostupnosti cjepiva [32].

Od osam zemalja koje uspoređujem samo Danska i Kina u svojim nacionalni planovima nisu naveli trenutnu situaciju glavnih patogena u zemlji. Također je vidljivo da u svih 6 zemalja glavni rezistentni uzročnici su *Staphylococcus aureus* MRSA i *E.coli*. Kenija i Nigerija zbog

oslabljenog zdravstvenog sustava imaju veliku stopu antimikrobne rezistencije, te su im velike prijetnje bolesti HIV, tuberkuloza, malarija.

## **10.2. Glavne aktivnosti nacionalnih planova**

### **Republika Hrvatska:**

1. Pratiti potrošnju antimikrobnih lijekova i otpornost bakterija na antibiotike u području humane i veterinarske medicine u RH, te usporedba sa ostalim članicama EU
2. Podići svjesnost o štetnosti prekomjerne uporabe antibiotika kod onih koji antibiotike propisuju, izdaju i konzumiraju
3. Spriječiti pojavu i kontrolirati širenje infekcija
4. Optimizirati primjenu antimikrobnih lijekova u humanoj i veterinarskoj medicini
5. Održavati dobru međunarodnu suradnju s institucijama koje se bave problemom otpornosti na antibiotike, prvenstveno s Europskim centrom za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC), Svjetskom zdravstvenom organizacijom (WHO) te Svjetskom organizacijom za zdravlje životinja (OIE) [27]

### **Crna Gora:**

1. Jačanje intrasektorske suradnje i izrada jasnih nacionalnih planova uz koordinaciju različitih sektora
2. Unaprjeđenje dijagnostike, radi bržeg dobivanja rezultata kako bi se pravovremeno mogli uključiti odgovarajući antibiotici, što bi doprinijelo racionalizaciji upotrebe antibiotika
3. Unapređenje nadzora nad rezistencijom bakterija na antibiotike, unapređenje nacionalnog sistema nadzora, prikupljanja, analiziranja i izvještavanja podataka radi praćenja kretanja rezistencije
4. Promoviranje racionalne upotrebe antibiotika i jačanje nadzora
5. Jačanje nadzora nad infekcijama i nadzora nad bolničkim infekcijama: prevencija i kontrola bolničkih infekcija
6. Prevencija razvoja rezistencije bakterija na antibiotike u veterini

7. Jačanje svijesti o sigurnosti pacijenata, edukativne kampanje populacije o štetnosti nepravilne upotrebe antibiotika [28]

**Norveška:**

1. Smanjiti ukupno upotrebu antibiotika
2. Prikladnija upotreba antibiotika
3. Informirati ljude o tome što pokreće razvoj i širenje rezistencije na antibiotike
4. Biti pokretač u međunarodnoj suradnji u razvoju novih antibiotika i odgovorne uporabe [29]

**Njemačka:**

1. Jačanje pristupa „One Health“ na nacionalnoj i međunarodnoj razini
2. Prepoznavanje promjena u rezistenciji u ranoj fazi
3. Poboljšanja u terapiji
4. Rano razbijanje lanaca infekcije i sprječavanje infekcija
5. Podizanje svijesti i jačanje vještina
6. Podrška u istraživanju i razvoju [30]

**Kenija:**

1. Poboljšati svijest i razumijevanje antimikrobne rezistencije
2. Ojačati bazu znanja i istraživanja o AMR-u
3. Smanjiti učestalost infekcija učinkovitim sanitarnim, higijenskim i preventivnim kontrolnim uvjetima
4. Optimizirati upotrebu antimikrobnih sredstva za zdravlje ljudi, životinja i biljaka
5. Povećati ulaganja u nove lijekove i dijagnostičke alate [31]

**Nigerija:**

1. Povećanje svijesti i znanja o AMR-u

2. Izgradnja sustava nadzora AMR-a „One Health“
3. Intenzivnije prevencije i kontrole infekcija
4. Promicanje racionalnog pristupa antibioticima i upravljanje antimikrobnim lijekovima
5. Ulaganje u istraživanja i razvoj [32]

**Danska:**

1. Pravilna upotreba antibiotika za smanjenje rezistencije
2. Veći napori za sprječavanje infekcija
3. Poboljšati znanje kako bi se mogle poboljšati ciljane mjere
4. Informacije i smjernice o rezistenciji i samom prijenosu
5. Snažna međunarodna suradnja kako bi se razvoj otpornosti na antibiotike sve na minimum [33]

**Kina:**

1. Izraditi 1-2 nova inicijativna antibakterijska sredstva i 5-10 novih dijagnostičkih instrumenata i reagensa
2. Udio prodaje antibakterijskih sredstava na recept u maloprodajnim ljekarnama u osnovi će se ostvariti u cijeloj zemlji s punom pokrivenošću. Udio prodaje s veterinarskim propisom antibakterijskih sredstava u životinjskom sektoru bit će ostvaren u 50%
3. Optimizirati mreže nadzora potrošnje antibakterijskih sredstava i antimikrobne rezistencije u zdravstvenom sektoru, uspostaviti referentne laboratorije za antimikrobnu rezistenciju i banke bakterijskih sojeva; uspostaviti sustav evaluacije upotrebe antimikrobnih sredstava i kontrole antimikrobne rezistencije u zdravstvenom sustavu i stočarstvu
4. Uspostaviti program upravljanja antimikrobnim sredstvima u bolnicama sekundarne i tercijarne razine. Učinkovito kontrolirati rastući trend glavnih bakterija otpornih na antimikrobna sredstva u zdravstvenom sustavu
5. Učinkovito kontrolirati rastući trend glavnih bakterija otpornih na antimikrobna sredstva životinjskog podrijetla

6. Razviti i provoditi edukativne radionice kako bi se osiguralo da medicinsko osoblje, veterinari i proizvođači dobiju informacije i obuku o racionalnoj uporabi antibakterijskih sredstava. Provesti edukaciju i obuku o racionalnoj uporabi antibakterijskih sredstava u osnovnim i srednjim školama. Uspostaviti tjedan promidžbe racionalne uporabe antimikrobnih sredstava [34].

Svih osam zemalja imaju podjednake ciljeve. Prvenstveno im je da se smanji antimikrobna rezistencija. Što i ne začuđuje jer su postotci AMR-a zabrinjavajući. Također se kroz ciljeve vidi da žele poboljšati znanje o antimikrobnoj rezistenciji. Ne samo kod medicinskih djelatnika, nego i općenito kod opće populacije. Ciljevi su im poboljšati suradnje, one međunarodne i one u samoj državi. Suradnja sa veterinarima, proizvođačima hrane. Od svojih Vlada traže financijske potpore za što veća i uspješnija istraživanja, za razvoj novih lijekova, nove tehnologije, za kampanje protiv AMR-a. Ciljevi su kod svih osam zemalja jasni i konkretno definirani. Njemačka, Norveška i Danska imaju razvijene zdravstvene sustave, što im omogućava lakšu koordinaciju nacionalnih strategija za antimikrobnu rezistenciju. Zdravstvena infrastruktura omogućuje bolji nadzor i efikasno provođenje preventivnih mjera. I sve tri zemlje aktivno surađuju sa međunarodnim organizacijama. Nigerija se suočava s izazovima vezanih uz resurse, pa je implementacija plana AMR ograničena, posebno u ruralnim područjima. Kina ima velike resurse, pa je njihova strategija usmjerena na opsežno praćenje otpornosti i regulaciju prodaje antibiotika, uz nacionalne kampanje edukacije. Kenija se oslanja na kampanje za podizanje svijesti i edukaciju, ali im resursi otežavaju širenje tih inicijativa, te se više oslanjaju na vanjsku pomoć i suradnju. U Hrvatskoj i Crnoj Gori, edukacija i podizanje svijesti se razvijaju, no zbog ograničenih resursa i financijske podrške, sve se odvija postepeno.

### **10.3. Indikatori praćenja uspješnosti**

U Republici Hrvatskoj 2006. godine osnovana je ISKRA (Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike) ona koordinira sve nacionalne aktivnosti usmjerene na ograničavanje širenja otpornosti na antibiotike. Uloga ove sekcije je da nadzire, primjenjuje i usmjerava zacrtane aktivnosti te da izvješćuje Ministarstvo zdravstva o provedenim aktivnostima i postignutim rezultatima. RH je u svome nacionalnom planu navela da će imati dva sastanka godišnje o potrošnji antimikrobnih lijekova i otpornosti bakterija. Što se tiče indikatora uspješnosti, kroz nacionalni program provlače se isti indikatori: smanjenje potrošnje antibiotika,



smanjenje ili stagniranje stopa otpornosti bakterija na antibiotike, smanjenje ili stagniranje potrošnje antibiotika, promoviran program rukovođenja antimikrobnom terapijom [27]. Crna Gora ima malo kreativnije ideje/indikatore. Oni će također imati godišnje izvještaje o potrošnji antibiotika i o rezistenciji. Kod edukacija o AMR-u će imati listu sudionika i imati će evaluacijske testove, organizirati će stručne sastanke, zdravstveni djelatnici će gostovati na tv i radio emisijama, školama, vrtićima. Izraditi će plakate, mlade će pokušati educirati preko Facebooka [28]. Norveška će uvesti sustav koji će pratiti izdavanje svih antibiotika u ljekarnama uz recept, napraviti će sustav za povratne informacije o antibioticima liječnicima opće prakse i stručnu podršku te da se taj isti sustav konstantno ažurira, te uključiti nadležna tijela u zemlji da čim više sudjeluju u edukacijama protiv AMR-a. Provoditi će županijske konferencije o kontroli infekcija kod liječnika opće medicine i provoditi stvarni nadzor nad poslodavcem i zaposlenima u sektorima gdje se propisuju antibiotici [29]. Njemački plan protiv antimikrobne rezistencije zove se DART. Njemačka će razviti projekt za napredno osposobljavanje medicinskog osoblja, pratit će se učinkovitost mjera osnivanjem radnih skupina za istraživanje antibiotika, Njemačka želi biti vodeća članica G7 koja se bori za razvoj novih antibiotika, razvijaju nove dijagnostičke planove, te će pratiti i sprječavati prijenos patogena i drugih otpornih bakterija u proizvodnji i preradi hrane [30]. U Keniji će raditi godišnje izvješće i evaluacija protiv AMR-a. Godišnje izvješće biti će predstavljeno od strane glavnih i odgovornih za zdravstvo i poljoprivredne sektore [31]. Nigerija će redovito pratiti antimikrobnu rezistenciju, zbog boljeg razumijevanja problema i kako bi mogli vidjeti napredak. Prikupljati će, uspoređivati, analizirati i upravljati podacima iz sektora za zdravlje ljudi i životinja, kao i sektorima hrane, poljoprivrede i zaštite okoliša [32]. Danska će nastaviti suradnje s drugim zemljama u borbi protiv rezistencije na antibiotike na globalnoj razini. Danska intenzivno radi na razmjeni danskih iskustava s drugim zemljama, a također podupire i provodi međunarodne strategije i akcijske planove [33]. U Kini će nadležna tijela redovito provjeravati godišnje stanje, upotrebu antimikrobnih sredstva u zdravstvu i poljoprivredi, te prodaju antibiotika u ljekarnama – obavezno uz propisani recept [34].

Svih osam zemalja ima jako slične indikatore a to su: godišnje skupštine, nadzori raznih sektora i edukacija populacije o antimikrobnoj rezistenciji. Po indikatorima praćenja uspješnosti ističe se Norveška jer je predložila sustav koji prati izdavanje antibiotika u ljekarnama, smatram da je ovo jako dobar potez i da bi sve zemlje to trebale uvesti. Također sustav koji predlažu da se uvede

lijječnicima opće prakse i stručnu podršku. Smatram da je to jako korisno jer će time smanjiti nepotrebno propisivanje antibiotika.

#### **10.4. Rasprava**

Republika Hrvatska se ubraja u zemlje sa velikom potrošnjom antibiotika, većom i od europskog prosjeka. 18. studenog je proglašen Europskim danom svjesnosti o antibioticima. Mi smo dobro poznati po tome da koristimo antibiotike na vlastitu odgovornost, odnosno one koji nisu potrošeni u prijašnjoj terapiji, a najčešće ih koristimo za virusne infekcije. Kroz nacionalni program navode se i predlažu raznovrsne mjere kako poboljšati dijagnostiku i smanjiti antimikrobnu rezistenciju [27]. U Hrvatskoj otpornost na karbapeneme u *Pseudomonas aeruginosa* (20 %) i *Acinetobacter baumannii* (87 %) predstavlja najveći problem u primjeni antimikrobne terapije. Glavni čimbenik razvoja rezistencije je neracionalna primjena antibiotika, no kontrola i prevencija ključni su za ograničavanje širenja rezistentnih sojeva. Moramo prihvatiti veću stručnu odgovornost kod propisivanja i primjene antibiotika te očuvati njihovu djelotvornost [20]. Od 1. siječnja 2016 godine u Crnoj Gori je uspostavljena mreža za prikupljanje podataka o rezistenciji na antibiotike. Podaci se prikupljaju po metodi CAESAR mreže koju je osmislila Svjetska zdravstvena organizacija [28]. U Crnoj Gori zlouporaba i prekomjerna uporaba antimikrobnih lijekova glavni je okidač za razvoj antimikrobne rezistencije. Rezultati praćenja potrošnje lijekova pokazali su da je Crna Gora jedan od najvećih potrošača antimikrobnih lijekova u Europi. Potrošnja u 2021. godini iznosila je 31,66 DDD/1000/dan, što je gotovo dvostruko više u odnosu na prosječnu potrošnju u EU/EEA populaciji za 2021. godinu, koja je iznosila 16,4 DDD/1000/dan. Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti za 2023. godinu navodi da stopa rezistencije *Klebsiella pneumoniae* na cefalosporine treće generacije u Crnoj Gori u 2021. godini iznosila je 87,5%, a na karbapeneme 37,5%. 2021. godini najčešće izolirana bakterija u krvi i cerebrospinalnoj tekućini bila je *Acinetobacter* sp. rezistentan na karbapeneme u 97,4% slučajeva, odnosno rezistentan na kombinaciju karbapenema, aminoglikozida i fluorokinolona u 87,7% slučajeva. U Crnoj Gori postoje zakoni i propisi za dostupnost antibiotika samo na recept, ali izdavanje antimikrobnih lijekova nije dobro kontrolirano. Nacionalni podaci o potrošnji antimikrobnih lijekova i rezistenciji pokazuju da je Crnoj Gori potrebna racionalizacija u potrošnji antimikrobnih lijekova. U Crnoj Gori su 2022. godine proveli istraživanje o stavovima i znanju opće populacije u vezi s primjenom antibiotika. Sudjelovalo je 532 sudionika i poražavajuća činjenica je bila to da je ukupno 41,7% bilo onih koji su uvjereni da su antibiotici učinkoviti protiv prehlade. Zaključili su

da su glavni ciljevi crnogorskih antimikrobnih programa dosljednija provedba propisa za izdavanje antibiotika i osmišljavanje kampanje sa snažnom porukom pogotovo usmjerena prema mlađoj populaciji [35]. Norveška kroz svoj nacionalni program opisuje kako se rizici povezani sa antimikrobnom rezistencijom ne mogu eliminirati, ali se stope otpornosti moraju smanjiti. Primjerice, veća procijepljenost protiv gripe, među zdravstvenim radnicima i među ranjivim skupinama, mogla bi smanjiti broj slučajeva. Samim time, manje će oboljelih od gripe dobiti bakterijske komplikacije (koje se moraju liječiti antibioticima) i biti će sve manje netočnih dijagnoza gripe. Jer u većini slučajeva se za gripu propisuju antibiotici, jer se pogrešno definira dijagnoza. Vlada namjerava postići bolje razumijevanje situacije kod ljudi. U bolnicama i staračkim domovima poboljšati higijenu, te postići samo jedno, a to je da se antibiotici pravilno koriste. Pristup antibioticima samo kada je to potrebno, kada je izoliran patogen. Norveška je navela da su državna tijela zadužena za razumijevanje i uporabe antimikrobnih sredstva. Liječnici, stomatolozi, veterinari odgovorni su za kliničku dijagnozu i procjenu jeli potreban antibiotik ili ne. Također moraju preuzeti odgovornost za objašnjenja pacijentima kada i zašto se antibiotici ne smiju koristiti. Široj javnosti moraju se pružiti bolje i konkretnije informacije o antimikrobnoj rezistenciji [29]. Otpornost na antibiotike prati se putem Norveškog sustava za izvještavanje o zaraznim bolestima (MSIS), Norveškog sustava za nadzor rezistencije mikroba na antibiotike (NORM) i Europskog sustava za nadzor rezistencije na antibiotike (EARSS). U Norveškoj učestalost rezistencije na antibiotike je niska u usporedbi s drugim zemljama. Patogeni koji su prisutni u Norveškoj populaciji su meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomicin-rezistentni enterokoki (VRE), pneumokoki sa smanjenom osjetljivošću na penicilin i gram-negativne štapićaste bakterije s posebno širokim spektrom beta-laktamaza. U Norveškoj imaju cilj usredotočiti se na dobru laboratorijsku dijagnostiku, racionalnu upotrebu antibiotika i učinkovite mjere kontrole infekcija [36]. U Njemačkoj su stope otpornosti na karbapeneme manje od 1%. Njemačka ima srednju do nisku potrošnju antibiotika u ambulantnim sektorima. U usporedbi sa drugim zemljama antibiotici širokog spektra se prepisuju više u njemačkim ambulantama. Kako bi se podržala provedba Globalnog akcijskog plana SZO-a, u okviru Globalnog plana za zdravstvenu sigurnost, uspostavljen je akcijski paket "Antimikrobna otpornost". Njemačka je, zajedno s Ujedinjenim Kraljevstvom, Švedskom, Nizozemskom i Kanadom, "vodeća zemlja" ovog akcijskog paketa. Savezni centar za zdravstveno obrazovanje na svojim internetskim stranicama pruža informacije o različitim aspektima teme rezistencije na

antibiotike. Osim toga, nudi javne informacije o MRSA-i na šest različitih jezika. Pacijenti mogu saznati o kvaliteti higijene u pojedinim bolnicama u godišnjim izvješćima o kvaliteti bolnica [30]. Poznato je da temperatura, koja se može povećati zbog klimatskih promjena, ima učinak na rast i razmnožavanje bakterija, optimalna temperatura rasta za mnoge bakterije je iznad 30°C. Otkriveno je da je AMR kod uobičajenih patogena kao što su *S. aureus*, *E. coli* i *K. pneumoniae* porasla s porastom temperature. Veze između AMR-a i klimatskih promjena zahtijevaju znatno više pažnje. Potrebne su daljnje detaljnije studije s lokalnim podacima o vremenskim uvjetima, situaciji otpornosti, zaraznim bolestima kako bi se bolje razumjeli putovi i učinci ovih povezanosti. Njemačka također ima samo jedan cilj, a to je da su potrebna ulaganja u istraživanje i razvoj novih antimikrobnih lijekova [37]. U Keniji ljudi su izloženi mikroorganizmima otpornim na antimikrobna sredstva koja se prenose sa čovjeka na čovjeka, životinje i one u hrani. Antimikrobna sredstva dostupna su bez recepta, te ih ljudi lako nabavljaju za sebe i životinje. To se događa zato što postoji veliki nedostatak osviještenosti o antimikrobnoj otpornosti. Nedostatak znanja nije samo kod opće populacije nego i kod zdravstvenih djelatnika i djelatnika u poljoprivredi i veterini. Potrebno je razviti i financirati programe usmjerene prema različitoj publici i različitim sektorima. Nedostatak integriranog sustava i slabi laboratorijski kapaciteti ograničavaju dostupnost materijala za potporu donošenja odluka [31]. Socioekonomski razvoj u Keniji ukupno je poboljšao kvalitetu života, no pogoršao je nejednakost između različitih regija i demografskih kultura. Socioekonomski razvoj duboko utječe na način života i ponašanje pojedinaca, na kvalitetu i dostupnost zdravstvene skrbi. Visoke temperature, loše administrativno upravljanje, veća urbanizacija i sve veći izdaci za zdravstvo utječu na antimikrobnu rezistenciju. Kenija se suočava sa ograničenim resursima, lošim sanitarnim uvjetima, sigurnosti hrane i velikom gustoćom naseljenosti. U Keniji su ključni pokretači AMR-a istaknuti u prekomjernoj upotrebi antibiotika u medicini, veterini i poljoprivredi. Kenija je razvila nacionalnu strategiju koja nadopunjuje nacionalni plan o antimikrobnoj rezistenciji. Strategija je imala za cilj ojačati prikupljanje podataka, uspostaviti nacionalne baze podataka i biobanke, pratiti AMR trendove i informirati o smjernicama kliničkog liječenja. Kenijski institut za medicinska istraživanja primarno vodi generiranje podataka o AMR-u, uz potporu središnjih referentnih laboratorija, nacionalnih bolnica i nadzornih mjesta. Kenija ima deset ustanova, uključujući pet lokacija za nadzor i pet zdravstvenih ustanova, koje sudjeluju u nacionalnom sustavu nadzora. Kenija je uložila velike napore u borbi protiv antimikrobne rezistencije. Razvila

je politički okvir koji nadmašuje brojne regionalne partnere. Detaljan nacionalni plan i suradnja između vlade i drugih organizacija, pokazuje koliko su ozbiljni o namjeri smanjena AMR-a [38]. U Nigeriji je prisutna slaba svijest i koordinacija aktivnosti protiv AMR-a od strane vlade i partnera. Nedostaju im nacionalna tijela za koordinaciju prevencije i kontrole infekcija u privatnom i javnom sektoru. Loš nadzor bolesti nad ljudima i životinjama, te loša financijska podrška [32]. Nigerija je suočena s teretom siromaštva i lošim ekološkim uvjetima kao što su nedostatak pitke vode i sanitarnih uvjeta te neadekvatna kontrola infekcija. Svaki četvrti od pet hospitaliziranih pacijenata primit će antibiotik kao kiruršku profilaksu ili za infekciju stečenu u zajednici. Korištenje antibiotika kod hospitaliziranih pacijenata u Nigeriji kreće se između 65-79%, što je više nego u većini zemalja. Zlouporaba i prekomjerna uporaba antimikrobnih sredstava glavni je izvor antimikrobne rezistencije u Nigeriji. U Nigeriji su nužno potrebne promjene, formiranje timova i podizanje svijesti o AMR-u [39]. U Danskoj nadzor rezistencije na antibiotike i njihova potrošnja, dugi je niz godina prioritet u Danskoj. Za praćenje rezistencije 1995. godine izradili su program DANMAP. U Danskoj se izdaju antibiotici samo na recept i to od strane određenih liječnika i veterinarara. Danska ima umjerenu upotrebu antibiotika u usporedbi sa drugim zemljama, ali se također vidi porast rezistentnih bakterija. Danska je 2015. godine bila na 8. mjestu po najnižoj potrošnji antibiotika od 25 europskih zemalja. Mnoge rezistentne bakterije u Dansku su unijeli ljudi, životinje i prehrambeni proizvodi koji prelaze granicu. Danska je preuzela inicijativu za donošenje Nordijske deklaracije o antimikrobnoj otpornosti [33]. DANMAP (Danski integrirani program praćenja i istraživanja antimikrobne rezistencije) prikuplja i prikazuje podatke o potrošnji antimikrobnih sredstava i pojavi rezistencije bakterija, zoonoza i patogenih bakterija životinja, hrane i ljudi. Danski su osmislili da osobe koje imaju MRSA-u da kod sebe imaju „MRSA kartice“ koja se mora pokazati pri svakom kontaktu s pružateljima zdravstvenih usluga kako bi se osiguralo pravilno liječenje i spriječio daljnji prijenos. Kako bi se bolje pratila nova situacija s MRSA-om u Danskoj i kako bi se olakšala provedba kontrolnih mjera u vezi s izbijanjem bolesti, prijavljivanje slučajeva MRSA-e je obavezno od 1. studenog 2006. DANMAP je suradnja između veterinarskih i zdravstvenih pružatelja usluga, čime se nudi širok raspon gledišta i stručnjaka. DANMAP je podigao svijest kod ljudi o antimikrobnoj rezistenciji [40]. Jedna od glavnih zemalja za proizvodnju i upotrebu antibakterijskih sredstava je Kina. Antimikrobna rezistencija sve je izraženija zbog nedovoljnih istraživačkih i razvojnih kapaciteta, novih antimikrobnih sredstava, prodaje antibiotika bez

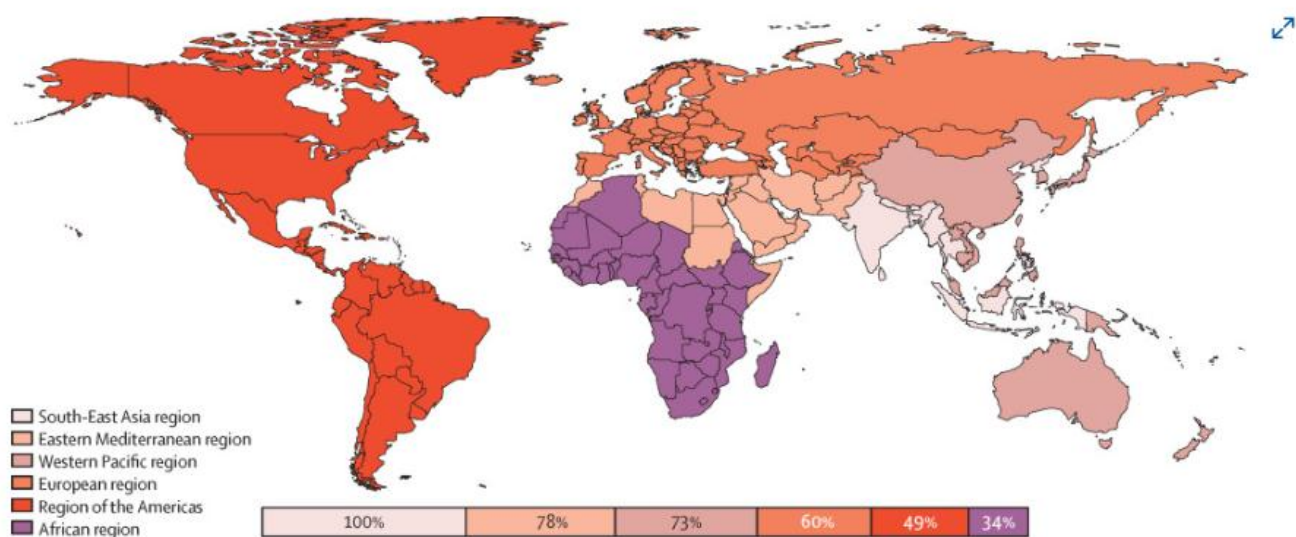
receptata u ljekarnama i neracionalno korištenje. AMR donosi velike prijetnje biološkoj sigurnosti, onečišćuje okoliš, ograničava gospodarski razvoj i ima štetne učinke na ljudsko zdravlje [34]. U Kini podatke o bakterijskoj rezistenciji prikuplja Kineski sustav za nadzor antimikrobne rezistencije (CARSS). U 2016. godini prikupljeno je ukupno 2727605 sojeva iz 1273 bolnice. *Acinetobacter baumannii* otporan na imipenem porastao je s 45,8% u 2012. na 59,2% u 2016. Stopa otpornosti bakterije *Escherichia coli* na imipenem i cefalosporine treće generacije se smanjila s 2,2 i 69,7% u 2012. na 1,2 i 56,3% u 2016. Od 2012. do 2016. stopa rezistencije *Klebsiella pneumoniae* fluktuirala je uz rastući trend, dosegnuvši 34,5 odnosno 8,7% u 2016. na karbapeneme. U 2016. prevalencija *Pseudomonas aeruginosa* otporne na karbapeneme, *Staphylococcus aureus* (MRSA) otporne na meticilin i *Enterococcus faecium* otporne na vankomicin bila je 22,3%, 34,4 odnosno 2,0%. *Acinetobacter* otporan na karbapenem, od kojih je preko 90% bio *A. baumannii*, porastao je s 31 na 71,4%, a 60% je rezistentno na više lijekova. Razvoj tehnologije sekvenciranja cijelog gena može pomoći istraživačima u učinkovitijem predviđanju antimikrobne rezistencije, čime pomaže u kliničkoj dijagnozi i donošenju odluka o liječenju. Kineska vlada pridaje veliku važnost pitanju antimikrobne rezistencije i poduzima brojne mjere za jačanje antimikrobnog upravljanja [41].

## **10.5. Prijedlog preporuka za smanjenje AMR-a**

Smatram da trebamo uvesti promjene i u zdravstveni sustav i u škole i u samu edukaciju ljudi. Trebao bi se svakako povećati nadzor liječnika primarne zdravstvene zaštite kod propisivanja antibiotika. Napraviti sustav gdje će biti onemogućeno propisivanje antibiotika ako nije potvrđen patogen. Prilikom izdavanja antibiotika u ljekarnama, trebao bi biti priložen nalaz gdje je potvrđen patogen za koji se izdaje antibiotik. Mjesečno bi se trebalo kontrolirati liječnike, posebno primarne zdravstvene zaštite, te pregledavati nalaze na temelju kojih je izdan antibiotik. Ukoliko je antibiotik propisan preventivno, primjerice za virusnu infekciju, uvesti novčane kazne. Također moramo sve više ulagati u sredstva za razvijanje brze i točne dijagnostike. Bolnice bi trebale uspostaviti timove koji bi na mjesečnoj bazi kontrolirali potrošnju antibiotika. Ti isti timovi, mjesečno bi pisali izvješća o intrahospitalnim infekcijama i pratili njihov porast. Također bi provodili nenajavljene kontrole po odjelima, gdje će provjeravati čistoću i higijenu. U bolnicama treba uvesti obaveznu edukaciju zdravstvenih djelatnika o antimikrobnoj rezistenciji i na kraju provesti provjeru znanja. Jer educirane medicinske sestre mogu pacijentima i njihovim obiteljima objasniti benefite i štetnosti antibiotika. Također povećati broj plakata za 5 trenutaka higijene ruku. Postaviti plakate po bolnicama sa upadljivim sloganom, npr. Antibiotici – mogu ti spasiti život, ali te i ubiti, usudi se uzeti me! Infekcije se ne šire samo po bolnicama. Također svaki Zavod za hitnu medicinu treba imati tim koji će pratiti širenje infekcija u izvanbolničkoj hitnoj medicinskoj pomoći. Prilikom transporta kod sanitetskih prijevoza. Svaka županija trebala bi mjesečno organizirati sjednice gdje bi se pratili podaci o padu ili porastu antimikrobne rezistencije. Na razini svake županije trebali bi se oformiti timovi odnosno volonteri, koji su educirani o antimikrobnoj rezistenciji i antibioticima, te održavati radionice po srednjim medicinskim školama, fakultetima, trgovima. Profesori u srednjim medicinskim školama, moraju obavezno educirati djecu o štetnostima zlouporabe antibiotika, kroz nastavu, radionice ili izborni predmet. I na preddiplomske i diplomske studije Sestrinstva obavezno dodati izborne kolegije ili radionice vezane uz antimikrobnu rezistenciju. Povećati nadzor i kontrolu korištenja antibiotika u veterinarskom sektoru i u prehrambenoj industriji. Te također uvesti novčane kazne i u veterinarskom i prehrambenom sektoru ukoliko se dokaže da je nepotrebno primijenjen antibiotik.

## 10.6. Općeniti nedostaci u nacionalnim planovima

Trenutni teret bakterijske antimikrobne rezistencije veći je od mnogih velikih bolesti poput HIV-a i malarije, a najviše je zahvaćena podsaharska Afrika. Ne može se učinkovito odgovoriti na ovaj problem iz razloga jer nemaju sve zemlje jednake resurse, zbog nedostataka i neuspjeha u provedbi i zbog problema koji su vezani uz razvoj novih lijekova i dijagnostike. 122 (64%) od 192 zemlje imaju nacionalne planove.



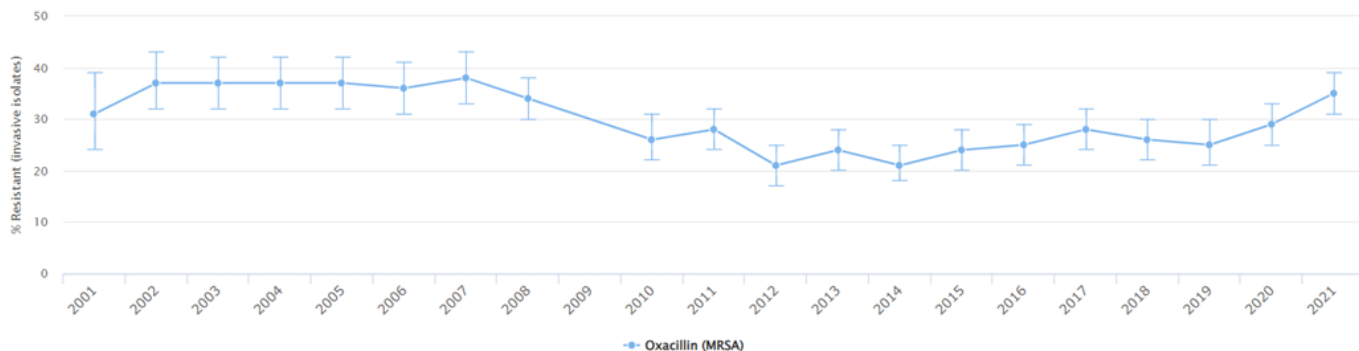
Slika 10.4.1 Dostupnost nacionalnih akcijski planova po regijama SZO-a 2022, izvor: An analysis of existing national action plans for antimicrobial resistance—gaps and opportunities in strategies optimising antibiotic use in human populations Charani, Esmita et al. The Lancet Global Health, Volume 11, Issue 3, e466 – e474

Evidentirane su zajedničke praznine u mnogim nacionalnim planovima oko definiranja trenutnog kapaciteta ljudskih resursa za postizanje postavljenih ciljeva, financijske obveze za olakšavanje uspješne provedbe i mjerljivih pokazatelja za procjenu ishoda. Ni u jednom nacionalnom planu ne postoje predložene strategije za rješavanje problema pristupa lijekovima i nestašice. U

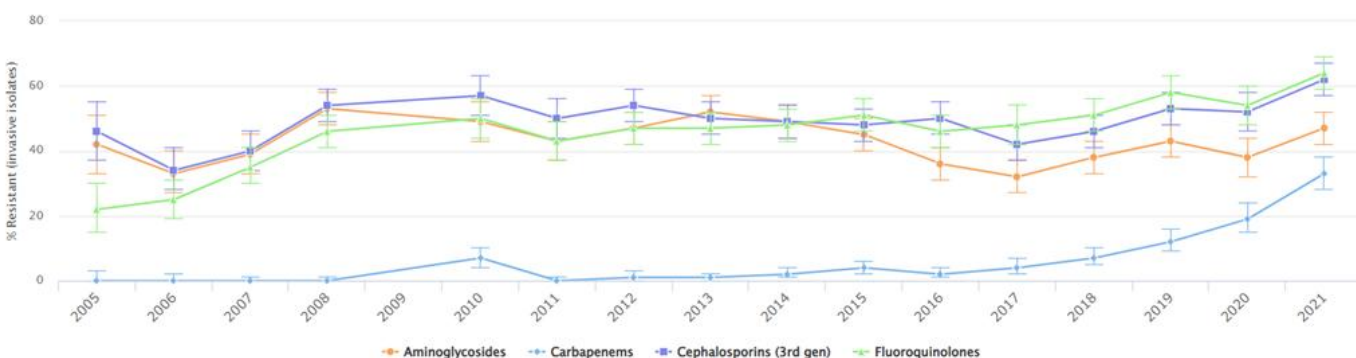


nacionalnim planovima nisu priloženi strateški dokazi o tome kako povećati ciljana istraživanja i inovacije kako bi se bolje razumjelo kako se tehnologije mogu usvojiti i prikladno prilagoditi različitim okruženjima. Napori za podizanje svijesti uglavnom se usmjeravaju kroz obrazovanje i poučavanje, uključujući korištenje društvenih medija i platformi za vijesti. Promjena trenutnog ponašanja bila je prepoznat cilj u nacionalnim planovima, no u kontekstu javnih edukacija i kampanja podizanja svijesti. U nacionalnim planovima se ne raspravlja o razlikama u dostupnim ljudskim resursima unutar zemalja u ruralnom, urbanom te javnom i privatnom sektoru. Nedostaje povezivanje realnih rokova za postizanje ciljeva i strategije za transparentne mehanizme za praćenje napretka. Najvažniji nedostatak je nepostojanje mjerljivih pokazatelja za praćenje napretka. Svi nacionalni planovi prepoznali su potrebu za provedbom učinkovitih strategija za prevenciju i kontrolu infekcije no, nisu pružene mjerljive strategije za praćenje napretka. Osim podizanja svijesti, potrebno je uložiti veće napore u procjenu javnozdravstvenih strategija i njihove učinkovitosti u komuniciranju na smislen i utjecajan način. Pojedine zemlje obvezale su se izraditi nacionalne akcijske planove, no samo njihovo postojanje nije dovoljno [42].

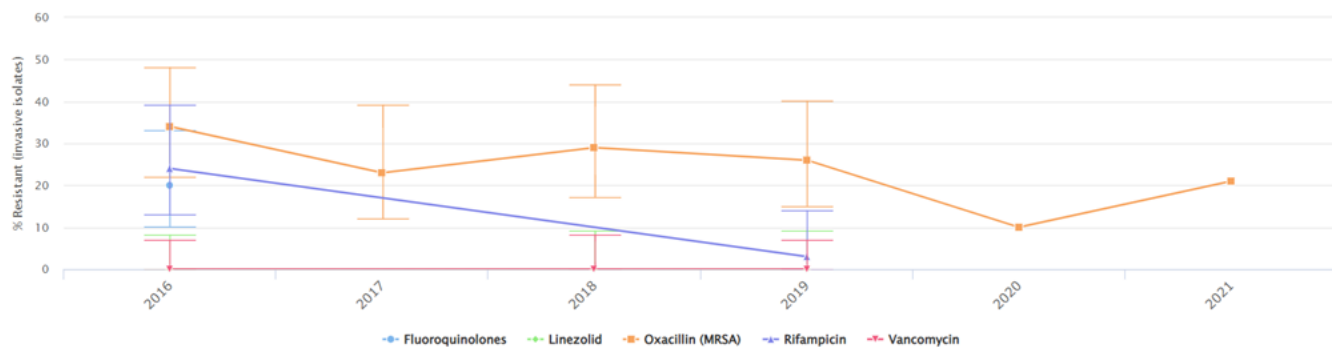
## 10.7. Grafički prikaz bakterijske rezistencije



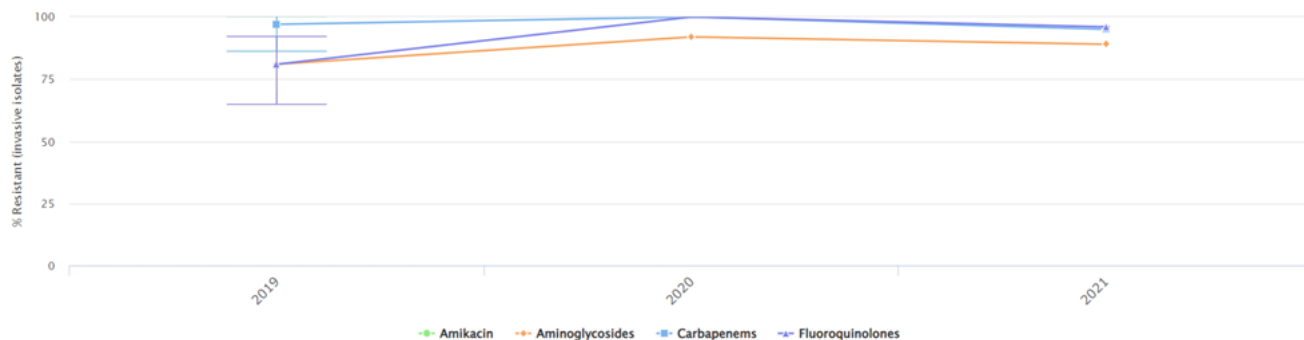
Slika 10.6.1. Antibiotička rezistencija *Staphylococcus aureus* u Hrvatskoj, izvor: <https://resistancemap.onehealthtrust.org/CountryPage.php?countryId=6&country=Croatia>



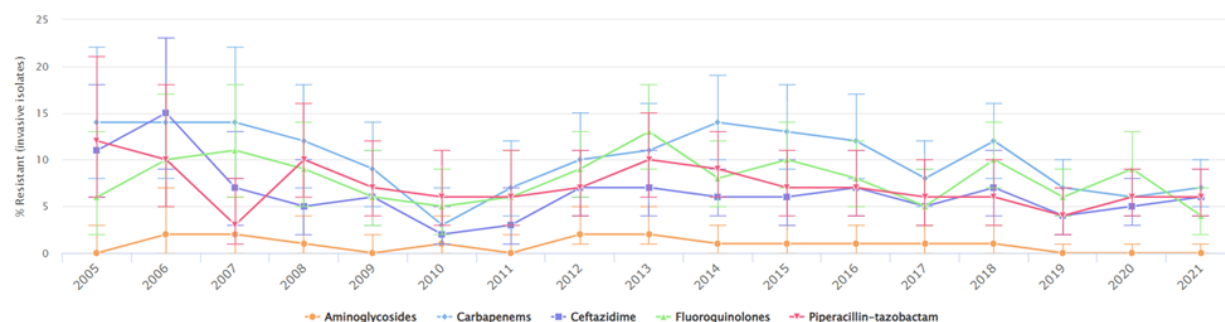
Slika 10.6.2. Antibiotička rezistencija *Klebsiella pneumoniae* u Hrvatskoj, izvor: <https://resistancemap.onehealthtrust.org/CountryPage.php?countryId=6&country=Croatia>



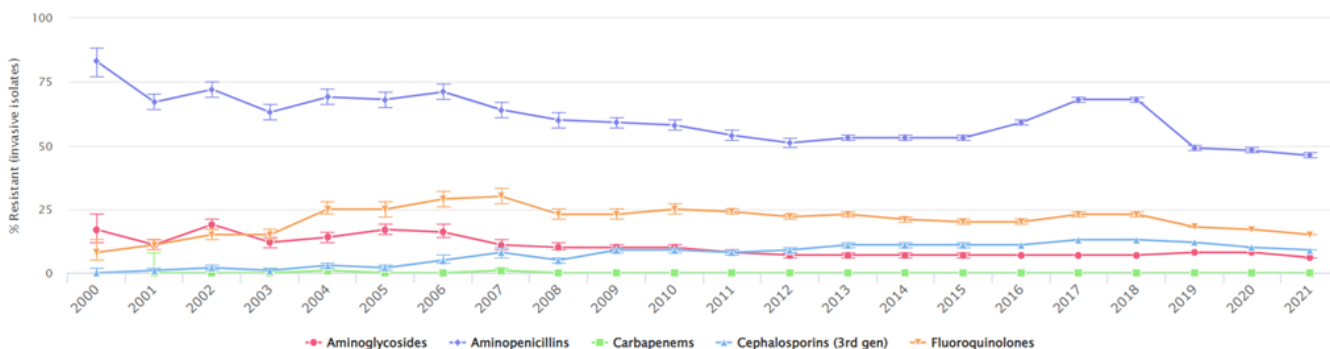
Slika 10.6.3. Antimikrobna rezistencija *Staphylococcus aureus* u Crnoj Gori, izvor: <https://resistancemap.onehealthtrust.org/CountryPage.php?countryId=110&country=Montenegro>



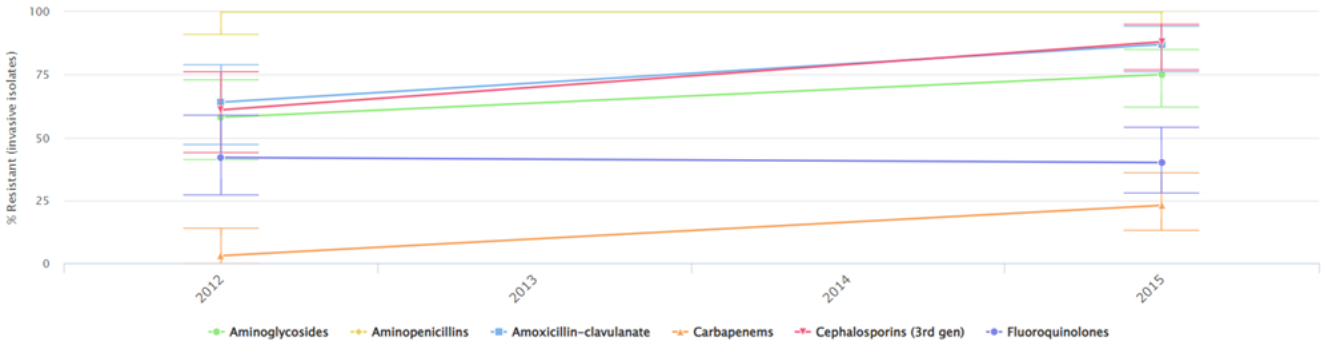
Slika 10.6.4. Antimikrobna rezistencija *Acinetobacter baumannii* u Crnoj Gori, izvor: <https://resistancemap.onehealthtrust.org/CountryPage.php?countryId=110&country=Montenegro>



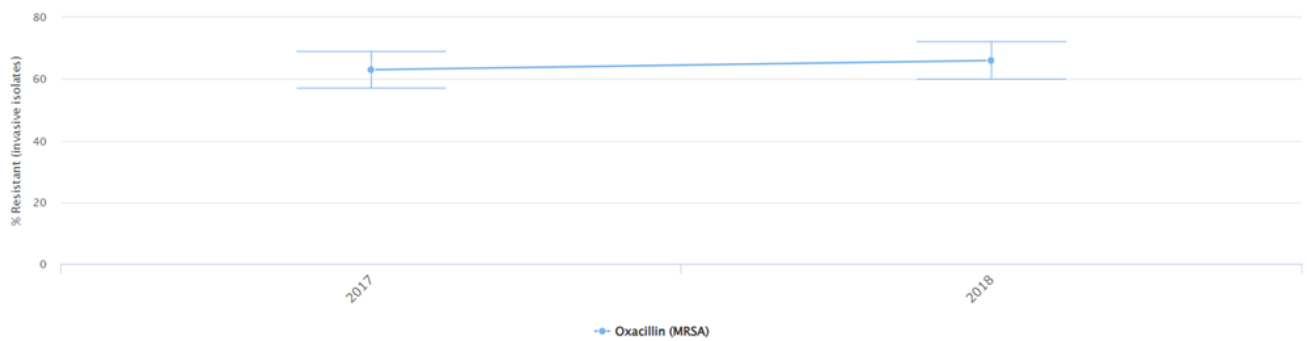
Slika 10.6.5. Antimikrobna rezistencija *Pseudomonas aeruginosa* u Norveškoj, izvor: <https://resistancemap.onehealthtrust.org/CountryPage.php?countryId=27&country=Norway>



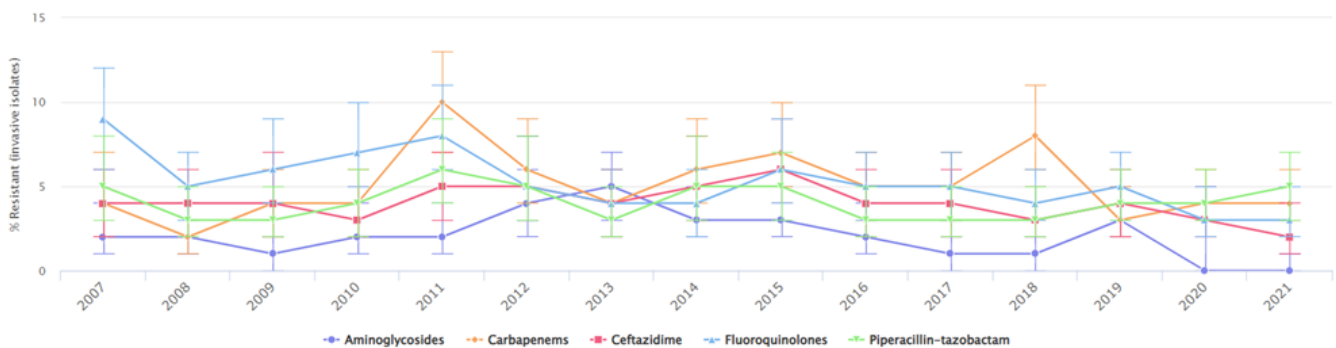
Slika 10.6.6. Antimikrobna rezistencija *Escherichia coli* u Njemačkoj, izvor: <https://resistancemap.onehealthtrust.org/CountryPage.php?countryId=13&country=Germany>



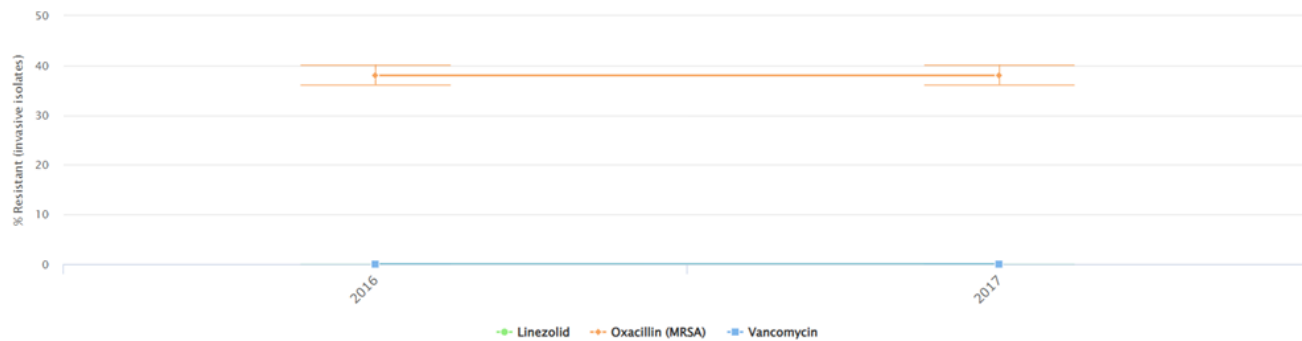
Slika 10.6.7. Antimikrobna rezistencija *Klebsiella pneumoniae* u Keniji, izvor: <https://resistancemap.onehealthtrust.org/CountryPage.php?countryId=20&country=Kenya>



Slika 10.6.8. Antimikrobna rezistencija *Staphylococcus aureus* u Nigeriji, izvor: <https://resistancemap.onehealthtrust.org/CountryPage.php?countryId=111&country=Nigeria>



Slika 10.6.9. Antimikrobna rezistencija *Pseudomonas aeruginosa* u Danskoj, izvor: <https://resistancemap.onehealthtrust.org/CountryPage.php?countryId=9&country=Denmark>



Slika 10.6.10. Antimikrobna rezistencija *Staphylococcus aureus* u Kini, izvor: <https://resistancemap.onehealthtrust.org/CountryPage.php?countryId=70&country=China>

## 11. Uloga medicinskih sestara i tehničara kod antimikrobne rezistencije

Medicinske sestre i tehničari su prve osobe koje pacijenti vide i sa kojima uspostavljaju prvi kontakt. Tijekom cijelog boravka u bolnici, medicinska sestra je u središtu komunikacije sa doktorima, ljekarnom, laboratorijima. S obzirom na to da će između 25% i 50% pacijenata dobiti antibiotik tijekom bilo kojeg boravka u bolnici i da će više od 2 milijuna ljudi godišnje dobiti infekciju otpornu na antibiotike, svaka medicinska sestra će se izravno suočiti s posljedicama trenutne krize otpornosti na antibiotike. Odgovarajuće uzimanje uzoraka za kulturu prva je karika u lancu koji vodi do mikrobiološke dijagnoze i određivanja antimikrobne osjetljivosti, terapijskih lijekova, antimikrobne prilagodbe i deeskalacije antimikrobne terapije, te na kraju izravno do utjecaja na otpust pacijenta i duljinu boravka. Kao najveća pojedinačna skupina pružatelja zdravstvenih usluga, medicinske sestre trebaju biti uključene u napore protiv antimikrobne rezistencije. Međutim, edukacija o upravljanju antimikrobnim lijekovima posebno je važna za medicinske sestre, koje se možda ne identificiraju kao „propisivači“ antibiotika i stoga ne vide svoju važnost kao doprinos upravljanju antimikrobnim lijekovima. Medicinske sestre podučavaju mikrobiologiju čak i farmakologiju, kao čistu, a ne kao primijenjenu znanost. Medicinska sestra je ta koja će zaprimiti narudžbu antibiotika, predati je u ljekarnu, dati lijek, bilježiti dozu i vrijeme davanja lijeka, te nuspojave. Stoga je edukacija sestara jako bitna [43]. Angažman medicinskih sestara predstavlja značajnu ali trenutno nedovoljno iskorištenu priliku u borbi protiv antimikrobne rezistencije. Medicinske sestre imaju karakteristike upravitelja, stoga postoje značajne mogućnosti za medicinske sestre da daju svoj doprinos praksi, obrazovanju, istraživanju i političkim naporima usmjerenim na smanjenje antimikrobne rezistencije. Proširenje znanja i sve veće uključivanje medicinskih sestara ključno je da se ograniče i kontroliraju problemi antimikrobne rezistencije [44].

## 12. Zaključak

Antibiotici koji su promijenili cijelu medicinu najvažnije su otkriće 20. stoljeća. Spašeni su milijuni života od zaraznih bolesti, a mogli bi nam postati najveći neprijatelji. Njihova nesavjesna upotreba i korištenje doveli su do antimikrobne rezistencije. Antimikrobna rezistencija se javlja onda kada bakterije virusi i paraziti više ne reagiraju na antimikrobne lijekove. Antimikrobna rezistencija veliki je javnozdravstveni problem 21. stoljeća. Svjetska zdravstvena organizacija napravila je smjernice za izradu Nacionalnih programa za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike, za sve države svijeta. Države su izradile nacionalne programe, ali je upitna njihova provedba smjernica i ciljeva koje su si zadali. U ovom radu uspoređuju se osam nacionalnih planova: Hrvatske, Crne Gore, Danske, Norveške, Njemačke, Kine, Nigerije, Kenije. Kroz ovih osam nacionalnih programa, zanimalo me kakva je situacija u visoko razvijenim zemljama i u onima slabije razvijenim. Republika Hrvatska se ubraja u zemlje sa velikom potrošnjom antibiotika, ima dobro razvijen zdravstveni sustav, no mora se poraditi na edukacijama ljudi i postrožiti kontrola nad propisivanjima antibiotika. Vrlo slična je i Crna Gora gdje postoje zakoni i propisi za dostupnost antibiotika samo na recept, ali izdavanje antimikrobnih lijekova nije dobro kontrolirano. Norveška zbog dobrog nadzora nad antibioticima ima nisku rezistenciju na antibiotike u usporedbi sa drugim zemljama. Njemačka je razvila ambiciozan plan za smanjenje upotrebe antibiotika. Ima razvijen zdravstveni sustav i dobre resurse. Kenija se oslanja na kampanje za podizanje svijesti i edukaciju, ali im resursi otežavaju širenje tih inicijativa. U Nigeriji je jako teška situacija zbog loših socioekonomskih uvjeta, pa im je teško provesti realizaciju plana. Danska jako shvaća ozbiljnost antimikrobne situacije. Međusektorska suradnja u Danskoj dobro funkcionira, iz tog razloga Danska je jedna od zemalja po najnižoj potrošnji antibiotika od europskih zemalja. Kina ima velike resurse, pa dobro prati antimikrobnu situaciju. Kineska vlada pridaje veliku važnost pitanju antimikrobne rezistencije i poduzima brojne mjere za jačanje antimikrobnog upravljanja. Vrlo je važna i međunarodna suradnja, jer se zajedničkim snagama i naporima može smanjiti antimikrobna rezistencija. Kroz čitanje nacionalnih planova, dobila sam dojam da su pojedine stvari, pa čak i cijeli programi napisani samo zato jer su „morali“ biti napisani. Ne shvatimo li ovu situaciju dovoljno ozbiljno, uskoro će nas dovesti u eru prije antibiotika. Što bi u 21. stoljeću bilo pogubno. U vremenu smo kada sve napreduje pa tako i grane medicine, a prema antimikrobnoj rezistenciji se ponašamo kao da je to tuđi problem.

Vrijeme je da prestanemo zanemarivati i odgađati ovaj problem, jer doslovce živimo na samom rubu antimikrobne rezistencije.



### 13. Literatura

- [1] U. Kutschera, (2023). Antonie van Leeuwenhoek (1632–1723): Master of Fleas and Father of Microbiology. *Microorganisms*, 11(8), 1994. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081994>
- [2] SY. Tan , Y. Tatsumura. Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J.* 2015 Jul;56(7):366-7. doi: 10.11622/smedj.2015105. PMID: 26243971; PMCID: PMC4520913.
- [3] D.F. Pancu, et. al. (2021). Antibiotics: Conventional Therapy and Natural Compounds with Antibacterial Activity—A Pharmacotoxicological Screening. *Antibiotics*, 10(4), 401. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040401>
- [4] MA Salam, et.al . Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare (Basel)*. 2023 Jul 5;11(13):1946. doi: 10.3390/healthcare11131946. PMID: 37444780; PMCID: PMC10340576.
- [5] Guyton i Hall, *Medicinska fiziologija*, 14. izdanje, Medicinska naklada 2022, Zagreb
- [6] MRJ. Salton, KS. Kim Structure. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8477/>
- [7] S. Kalenić i sur. *Medicinska mikrobiologija*, Medicinska naklada, Zagreb, 2019.
- [8] P. Patel, HR. Wermuth, C. Calhoun, et al. Antibiotics. [Updated 2023 May 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535443/>
- [9] A. Markotić, i L. Cvetko-Krajinović, (2011). Protuupalno djelovanje antibiotika. *Infektološki glasnik*, 31 (1), 41-48. <https://hrcak.srce.hr/66765>
- [10] B. Solomun Kolanović, N. Bilandžić, M. Đokić, I. Varenina, i M. Sedak, (2011). Mehanizam djelovanja, biosinteza i identifikacija beta-laktamskih antimikrobnih lijekova. *Croatian journal of food science and technology*, 3 (2), 65-75. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/76163>
- [11] P. Póvoa, P. Moniz, J.G. Pereira, & L. Coelho, (2021). Optimizing Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients. *Microorganisms*, 9(7), 1401. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071401>
- [12] KJ. Downes, A. Hahn, J. Wiles, JD. Courter, AA. Vinks, Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Mar;43(3):223-30. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.11.006. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24389079; PMCID: PMC3965635.

- [13] T. Pulingam, T. Parumasivam, et. al. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *Eur J Pharm Sci.* 2022 Mar 1;170:106103. doi: 10.1016/j.ejps.2021.106103. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34936936.
- [14] B. Kowalska-Krochmal, R. Dudek-Wicher, The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens.* 2021 Feb 4;10(2):165. doi: 10.3390/pathogens10020165. PMID: 33557078; PMCID: PMC7913839.
- [15] <https://www.enciklopedija.hr/clanak/antibiogram> - dostupno 01.02.2025.
- [16] KWK. Tang, BC. Millar, JE. Moore, Antimicrobial Resistance (AMR). *Br J Biomed Sci.* 2023 Jun 28;80:11387. doi: 10.3389/bjbs.2023.11387. PMID: 37448857; PMCID: PMC10336207
- [17] M. Abram, I. Škrobonja, D. Ambrožić, D. Repac-Antić, i M. Bubonja Šonje, (2018). ESKAPE – bakterije koje su uzbunile svijet. *Medicina Fluminensis*, 54 (3), 242-253. [https://doi.org/10.21860/medflum2018\\_203547](https://doi.org/10.21860/medflum2018_203547)
- [18] Y. Habboush, N. Guzman Antibiotic Resistance. [Updated 2023 Jun 20.]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island FL): StatPearls Publishing; 2025. siječnja-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513277/>
- [19] MAA, Majumder, S. Rahman, et. al. Antimicrobial Stewardship: Fighting Antimicrobial Resistance and Protecting Global Public Health. *Infect Drug Resist.* 2020 Dec 29;13:4713-4738. doi: 10.2147/IDR.S290835. PMID: 33402841; PMCID: PMC7778387.
- [20] A. Tambić Andrašević, S. Lucić, i T. Tambić, (2018). 'Rezistencija na antibiotike u Hrvatskoj', *Medicina Fluminensis*, 54(3), str. 312-321. [https://doi.org/10.21860/medflum2018\\_203562](https://doi.org/10.21860/medflum2018_203562)
- [21] T. Meštrović, KS. Ikuta, et. al. The burden of bacterial antimicrobial resistance in Croatia in 2019: a country-level systematic analysis. *Croat Med J.* 2023 Aug 31;64(4):272-283. doi: 10.3325/cmj.2023.64.272. PMID: 37654039; PMCID: PMC10509683.
- [22] G. Mancuso, A. Midiri, E. Gerace, C. Biondo, Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens.* 2021 Oct 12;10(10):1310. doi: 10.3390/pathogens10101310. PMID: 34684258; PMCID: PMC8541462.
- [23] C. Verraes, S. Van Boxstael, E. Van Meervenne et. al. Antimicrobial resistance in the food chain: a review. *Int J Environ Res Public Health.* 2013 Jun 28;10(7):2643-69. doi: 10.3390/ijerph10072643. PMID: 23812024; PMCID: PMC3734448.
- [24] S. Conceição, MC. Queiroga, M. Laranjo, Antimicrobial Resistance in Bacteria from Meat and Meat Products: A One Health Perspective. *Microorganisms.* 2023 Oct 17;11(10):2581. doi: 10.3390/microorganisms11102581. PMID: 37894239; PMCID: PMC10609446.

- [25] WHO implementation handbook for national action plans on antimicrobial resistance Guidance for the human health sector - <https://www.who.int/publications/i/item/9789240041981#cms> - dostupno 01.02.2025.
- [26] F. Prestinaci, P. Pezzotti, A. Pantosti, Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health.* 2015;109(7):309-18. doi: 10.1179/2047773215Y.0000000030. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26343252; PMCID: PMC4768623.
- [27] <https://www.who.int/publications/m/item/croatia-national-control-program-for-antimicrobial-resistance-2017-2021> - dostupno 03.02.2025
- [28] <https://www.who.int/publications/m/item/republic-of-montenegro-national-strategy-for-control-of-resistance-to-antibiotics> - dostupno 03.02.2025
- [29] <https://www.who.int/publications/m/item/norway-national-strategy-against-antibiotic-resistance> - dostupno 03.02.2025
- [30] <https://www.who.int/publications/m/item/germany-fighting-antibiotic-resistance-for-the-good-of-both-humans-and-animals> - dostupno 03.02.2025
- [31] <https://www.who.int/publications/m/item/kenya-national-action-plan-on-prevention-and-containment-of-antimicrobial-resistance> - dostupno 03.02.2025
- [32] <https://www.who.int/publications/m/item/nigeria-national-action-plan-for-antimicrobial-resistance> - dostupno 03.02.2025
- [33] <https://www.who.int/publications/m/item/denmark-one-health-strategy-against-antimicrobial-resistance> - dostupno 03.02.2025
- [34] [https://www.who.int/publications/m/item/china-national-action-plan-to-contain-antimicrobial-resistance-\(2016-2020\)](https://www.who.int/publications/m/item/china-national-action-plan-to-contain-antimicrobial-resistance-(2016-2020)) - dostupno 03.02.2025
- [35] M. Raicevic, S. Labovic Barjaktarovic, et. al. Public knowledge, attitudes, and practices regarding antibiotics use and resistance in Montenegro. *Eur J Public Health.* 2025 Jan 20:ckae213. doi: 10.1093/eurpub/ckae213. Epub ahead of print. PMID: 39833135.
- [36] GS. Simonsen, Overvåking og forekomst av antibiotikaresistens i Norge [Surveillance and prevalence of antimicrobial resistance in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2009 Mar 26;129(7):623-7. Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.08.0012. PMID: 19337330.
- [37] A. Meinen, S. Tomczyk, et. al. Antimicrobial resistance in Germany and Europe - A systematic review on the increasing threat accelerated by climate change. *J Health Monit.* 2023 Jun 1;8(Suppl 3):93-108. doi: 10.25646/11404. PMID: 37342428; PMCID: PMC10278373.

- [38] A. Sohaili, J. Asin, PPM. Thomas, The Fragmented Picture of Antimicrobial Resistance in Kenya: A Situational Analysis of Antimicrobial Consumption and the Imperative for Antimicrobial Stewardship. *Antibiotics* 2024;13(3):197. doi: 10.3390/antibiotics13030197.
- [39] CO. Iheanacho, UIH. Eze, Antimicrobial resistance in Nigeria: challenges and charting the way forward. *Eur J Hosp Pharm.* 2022 Mar;29(2):119. doi: 10.1136/ejhpharm-2021-002762. PMID: 35190457; PMCID: PMC8899635.
- [40] AM. Hammerum, OE. Heuer OE, et.al. Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research program. *Emerg Infect Dis.* 2007 Nov;13(11):1632-9. doi: 10.3201/eid1311.070421.
- [41] J. Qu, Y. Huang, X. Lv, Crisis of Antimicrobial Resistance in China: Now and the Future. *Front Microbiol.* 2019 Sep 27;10:2240. doi: 10.3389/fmicb.2019.02240. PMID: 31611863; PMCID: PMC6777638.
- [42] Charani, Esmita et. al., An analysis of existing national action plans for antimicrobial resistance—gaps and opportunities in strategies optimising antibiotic use in human populations. *The Lancet Global Health*, Volume 11, Issue 3, e466 - e474
- [43] RN. Olans, RD. Olans, A. Jr. DeMaria, The Critical Role of the Staff Nurse in Antimicrobial Stewardship--Unrecognized, but Already There. *Clin Infect Dis.* 2016 Jan 1;62(1):84-9. doi: 10.1093/cid/civ697. Epub 2015 Aug 11.
- [44] M. Danielis, D. Regano et. al., What are the nursing competencies related to antimicrobial stewardship and how they have been assessed? Results from an integrative rapid review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022 Dec 6;11(1):153. doi: 10.1186/s13756-022-01189-6. PMID: 36474301; PMCID: PMC9727984.

## 14. Popis slika i tablica

Slika 3.1. Koki i kokobacili

Slika 3.2. Bacili

Slika 3.3. Spiralne bakterije

Slika 3.4. Zavinute bakterije

Slika 3.1.1. Građa bakterijske stanice

Slika 6. Prikaz suradnje/ koordinacije više sektora u zemljama svijeta protiv AMR-a

Slika 6.1. Prikaz suradnje/ koordinacije više sektora u Republici Hrvatskoj

Slika 10.4.1 Dostupnost nacionalnih akcijski planova po regijama SZO-a 2022

Slika 10.6.1. Antibiotička rezistencija *Staphylococcus aureus* u Hrvatskoj

Slika 10.6.2. Antibiotička rezistencija *Klebsiella pneumoniae* u Hrvatskoj

Slika 10.6.3. Antimikrobna rezistencija *Staphylococcus aureus* u Crnoj Gori

Slika 10.6.4. Antimikrobna rezistencija *Acinetobacter baumannii* u Crnoj Gori

Slika 10.6.5. Antimikrobna rezistencija *Pseudomonas aeruginosa* u Norveškoj

Slika 10.6.6. Antimikrobna rezistencija *Escherichia coli* u Njemačkoj

Slika 10.6.7. Antimikrobna rezistencija *Klebsiella pneumoniae* u Keniji

Slika 10.6.8. Antimikrobna rezistencija *Staphylococcus aureus* u Nigeriji

Slika 10.6.9. Antimikrobna rezistencija *Pseudomonas aeruginosa* u Danskoj

Slika 10.6.10. Antimikrobna rezistencija *Staphylococcus aureus* u Kini

Tablica 4.1. Djelovanje antibiotika na bakterijsku stanicu



### IZJAVA O AUTORSTVU

Završni/diplomski/specijalistički rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navodenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, TAJANA MESARIĆ (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog/specijalističkog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom KOMPARATIVNA ANALIZA NACIONALNIH AKCIJSKIH PLANOVA ZA SUZBIJANJE ANTITRGOVINE NEUSTANJE (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

Tajana Mesarić  
(vlastoručni potpis)

Sukladno članku 58., 59. i 61. Zakona o visokom obrazovanju i znanstvenoj djelatnosti završne/diplomske/specijalističke radove sveučilišta su dužna objaviti u roku od 30 dana od dana obrane na nacionalnom repozitoriju odnosno repozitoriju visokog učilišta.

Sukladno članku 111. Zakona o autorskom pravu i srodnim pravima student se ne može protiviti da se njegov završni rad stvoren na bilo kojem studiju na visokom učilištu učini dostupnim javnosti na odgovarajućoj javnoj mrežnoj bazi sveučilišne knjižnice, knjižnice sastavnice sveučilišta, knjižnice veleučilišta ili visoke škole i/ili na javnoj mrežnoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice, sukladno zakonu kojim se uređuje umjetnička djelatnost i visoko obrazovanje.