

**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
СКОПЈЕ**



**Употреба на антибиотици и евалуација на бактериска
резистенција кај хоспитализирани деца
- Докторска дисертација –**

Д-р Искра Печијарева Садикаријо

Ментор: Проф. д-р Трајан Балканов

Скопје, 2020

Сите работи во животот се случуваат со некоја причина. Докторската дисертација е заокружување на еден од моите животни циклуси, кој несомнено ми отвори нови видици кон професионалниот напредок, но уште поважно, во текот на изработката ме втурна во ситуации на борба, докажување, дисциплина, преиспитување, самоизолиција, заклучување.

Овој докторски труд ми овозможи да работам со едни од најголемите доктори, професионалци и експерти во својата област кои покрај стручното усовршување со личните квалитети ме поттикнаа на трпеливост, упорност и истрајност.

Голема благодарност на мојот ментор проф. д-р Трајан Балканов за неговата несебична соработка и поддршка.

Посебно благодарам на проф. д-р Милена Петровска за довербата и пренесеното знаење, за драгоцените смерници, за конструктивните сугестии, советите и за моралната поддршка.

И изразувам голема благодарност на проф. д-р Катарина Ставриќ за прифатената соработка, за искрената поддршка и ангажирање во текот на истражувањето и за селектирањето на голем дел од пациентите вклучени во истражувањето.

Благодарам на проф. д-р Никола Лабачевски и проф.д-р Димче Зафиров од Институтот за фармакологија и токсикологија за пружената поддршка и соработка.

Им благодарам на сите оние кои по патот на изработката на докторската дисертација беа дел од моето секојдневие и се радуваа на секој мој напредок и чекор.

На крај, неизмерна благодарност кон моите родители и моето семејство кои длабоко веруваа во моите квалитети, несебично пружајќи ми поддршка и поттик за изработка на оваа докторската дисертација, на кои и им ја посветувам.

Искра Печијарева Садикаријо

Содржина

Резиме.....	5
Abstract.....	6
1. ВОВЕД	8
1.1 Потрошувачка на антибиотици	9
1.1.1 Потрошувачка на антибиотици во регионот	12
1.1.2 Потрошувачка на антибиотици во Република Северна Македонија	13
1.2 Бактериска резистенција	15
1.2.1 Резистенција и мултирезистенција на најчесто изолирани бактерии	17
1.2.2 Антимикробна резистенција во глобални рамки	19
1.2.3 Антимикробна резистенција во регионот	21
1.2.4 Антимикробна резистенција во Република Северна Македонија.....	22
1.2.4.1 Антимикробна резистенција во Република Северна Македонија во споредба со AMP во ЕУ во 2018 година.....	23
2. МОТИВ И ЦЕЛИ.....	26
2.1 Цели	26
2.1.1 Примарна цел.....	26
2.1.2 Секундарни цели.....	26
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ.....	27
3.1 Податоци од испитаници	33
3.2 Изведување на испитувањето	33
4. РЕЗУЛТАТИ	34
4.1 Обем на употребата на антибиотици по годишни периоди и болнички одделенија	35
4.2 Обем на употреба на антибиотици по Оддели	41
4.2.1 Оддел за гастроентерохепатологија.....	41
4.2.2 Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза	44
4.2.3 Оддел за ендокринологија и генетика	49
4.2.4 Оддел за имунологија	52
4.2.5 Оддел за интензивна нега и терапија	56
4.2.6 Оддел за кардиологија со ревматологија.....	61
4.2.7 Оддел за неврологија	66
4.2.8 Оддел за неонатологија	69
4.2.9 Оддел за нефрологија.....	73
4.2.10 Оддел за пулмологија- ПУЛМО А	76
4.2.11 Оддел за пулмоалергологија и токсикологија – ПУЛМО Б.....	80
4.2.12 Оддел за хемато-онкологија	84
4.2.12.1 Одделение за онкологија	84
4.2.12.2 Одделение за хематологија	89
4.3 Степен на бактериската резистенција и мултирезистенција на антибиотици кај хоспитализирани деца во ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести во Скопје	94
4.4 Бактериска резистенција по возраст, пол, вид на материјали и период во година	101

4.4.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	101
4.4.1.1 По вид на материјал.....	101
4.4.1.2 По пол.....	103
4.4.1.3 По возраст.....	103
4.4.1.4 По оддел.....	104
4.4.1.5 Резистенција.....	105
4.4.1.6 Профил на резистенција и мултирезистенција.....	108
4.4.1.7 Резистенција по групи на антибиотици.....	110
4.4.2 Метицилин резистентен <i>Staphylococcus aureus</i>	111
4.4.3 Коагулаза негативен <i>Staphylococcus</i>	112
4.4.4 <i>Escherichia coli</i>	113
4.4.4.1 По вид на материјал.....	113
4.4.4.2 По пол.....	114
4.4.4.3 По возраст.....	115
4.4.4.4 По оддел.....	115
4.4.4.5 Резистенција.....	117
4.4.4.6 Профил на резистенција.....	120
4.4.4.7 Резистенција по групи на антибиотици.....	123
4.4.5 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	124
4.4.5.1 По вид на материјал.....	124
4.4.5.2 По пол.....	125
4.4.5.3 По возраст.....	126
4.4.5.4 По оддел.....	126
4.4.5.5 Резистенција.....	128
4.4.5.6 Профил на резистенција.....	131
4.4.5.7 Резистенција по групи на антибиотици.....	133
4.4.6 <i>Klebsiella sp</i>	134
4.4.6.1 По пол.....	134
4.4.6.2 По возраст.....	135
4.4.6.3 По оддел.....	136
4.4.6.4 Резистенција.....	136
4.4.6.5 Профил на резистенција.....	138
4.4.6.6 Резистенција по групи на антибиотици.....	140
4.4.7 <i>Acinetobacter sp</i>	141
4.4.7.1 По пол.....	142
4.4.7.2 По возраст.....	143
4.4.7.3 По оддел.....	143
4.4.7.4 Резистенција.....	144
4.4.7.5 Профил на резистенција мултирезистенција.....	146
4.4.7.6 Резистенција по групи на антибиотици.....	147
4.5 Корелација на податоците за обемот на употреба на антибиотици и состојбата со бактериската резистенција во педијатриски оддели.....	148

4.6 Корелација на податоците за обемот на употреба на антибиотици и состојбата со бактериската резистенција во педијатриски оддели по вид на бактерија	155
4.6.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	155
4.6.1.1 Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза	155
4.6.1.2 Оддел за интензивна нега и терапија	155
4.6.1.3 Оддел за неонатологија	156
4.6.1.4 Одделение за онкологија	156
4.6.2 <i>Escherichia coli</i>	157
4.6.2.1 Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза	157
4.6.2.2 Оддел за интензивна нега и терапија	157
4.6.2.3 Оддел за нефрологија	158
4.6.2.4 Оддел за неонатологија	159
4.6.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	159
4.6.3.1 Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза	159
4.6.3.2 Оддел за интензивна нега и терапија	160
4.6.3.3 Оддел за неонатологија	160
4.6.3.4 Одделение за онкологија	161
5. ДИСКУСИЈА	162
5.1 Потрошувачка на антибиотици	162
5.2 Потрошувачка на антибиотици по однос на сезони	165
5.3 Потрошувачка на антибиотици по однос на оддели	166
5.4 Следење на бактериската резистенција	169
5.4.1 <i>S. aureus</i>	171
5.4.2 MRSA	172
5.4.3 Коагулаза негативен <i>Staphylococcus spp</i>	173
5.4.4 <i>E. coli</i>	174
5.4.5 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	175
5.4.6 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	177
5.4.7 <i>Acinetobacter spp</i>	178
5.5 Фенотипско прикажување на мултирезистенцијата преку профил на резистенција	180
5.6 Корелација на податоците за обемот на употреба на антибиотици и состојбата со бактериската резистенција во педијатриски оддели	182
5.7 Корелација на податоците за обемот на употреба на антибиотици и состојбата со бактериската резистенција во педијатриски оддели по вид на бактерија	184
5.7.1 Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза	184
5.7.2 Оддел за интензивна нега и терапија	185
5.7.3 Оддел за нефрологија	186
5.7.4 Оддел за неонатологија	186
6. ЗАКЛУЧОЦИ	188
7. ЛИТЕРАТУРА	191

Кусо резиме

Антибиотиците се лекови кои се користат за превенција и лекување на бактериски инфекции. Резистенцијата на бактериите е природен биолошки феномен во нивната борба за опстанок и се појавува или како вродена (природна) резистенција или настанува кога бактеријата ќе се промени како одговор на употреба на одреден антибиотик (стекната резистенција). Во глобалната анализата на Светската здравствена организација (СЗО) од 2015 година, за состојбата на бактериска резистенција, се укажува на слаб одговор на борбата против антимикробната резистенција (АМР). Бактериската резистенција е глобален проблем кој мора да се решава на локално ниво. Обемот на податоци за употребата на антибиотици и феноменот на бактериската резистенција во Република Северна Македонија е ограничен, а постоечките податоци се опсолентни, особено кога станува збор за бактериската резистенција кај хоспитализирани деца.

Целта на оваа студија беше да се корелираат податоците за обемот на употреба на антибиотици и состојбата со бактериската резистенција кај педијатриски пациенти хоспитализирани на ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести во Скопје.

Материјал и методи: Проспективна обсервациона фармакоепидемиолошка студија се изведе во ЈЗУ УК за детски болести во Скопје (здравствена установа на терцијарно ниво со 177 болнички кревети) во период од една година. Потрошувачката на антибиотици се обработуваше преку статистичката единица ДДД/100ИБД, која претставува степен на обемот на употреба на анализираниот антибиотик на квартално ниво. Се следеше состојбата на резистенција и мултирезистенција на микроорганизмите на поедини антибиотици и групи на антибиотици и статистички се обработи преку софтверот WHONET кој е развиен од страна на СЗО и служи за пратење на антимикробната резистенција.

Резултати: Вкупната употреба на антибактериските лекови со АТЦ код Ј01 за една година изнесува 30,03 ДДД/100ИБД. Најголема примена имаат антибиотиците од групата на цефалоспорини (16,36 ДДД/100ИБД) и тоа парентералните цефалоспорини од трета генерација (14,76 ДДД/100ИБД), потоа аминогликозиди (3,58 ДДД/100ИБД) и карбапенеми (3,45 ДДД/100ИБД). Половина од вкупната порошувачка на антибиотици (50%) се должи на антибиотици од групата на цефалоспорини. Најчесто употребуван лек е цефтриаксон со 11,46 ДДД/100ИБД, потоа амикацин (3,39 ДДД/100ИБД) и меропенем (2,65 ДДД/100ИБД). Сите три антибиотици се употребуваат парентерално. Во зимскиот период бројот на употребени антибиотици е за 25% повисок од летниот период. Најголема потрошувачка на антибиотици е на Одделот за пулмологија, Одделот за интензивна нега и терапија и Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза. Најзастапени бактерии според микробиолошките наоди се: *Staphylococcus aureus* (20,8%), *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* (19,6%), *Klebsiella sp.* (10,2%) и *Acinetobacter* (4,5%). Од примероците на хемокултура најчесто е изолирана коагулаза негативен *Staphylococcus spp*, од респираторниот тракт *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, а од урина - *E.coli*. *S. aureus* покажа резистенција кон пеницилините (94%) и цефалоспорините во интервал од 37,5%- 45,4% (цефтриаксон - 45,4%, цефотаксим - 45% и цефокситин - 37,5%). MRSA се 8%. *E. coli* е резистентна кон пеницилини (96%), цефутоксим (71%), цефтриаксон (65%), цефтазидим (63%) и цефепим (61%). Резистенцијата кон бета-лактамите со инхибитор на бета-лактамаза е 69%. *Escherichia coli* ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase) продуцирачки изолирана е во 38 примероци. *Pseudomonas spp* покажува резистенција кон карбапенемите од 55%. Коагулаза негативниот *Staphylococcus spp* е 100% резистентен на пеницилини и 88,2% на флулоксацилин, на цефалоспорини (цефотаксим - 90,9%, цефтриаксон - 84,6%, цефокситин - 80%), кларитромицин (64,3%), еритромицин (72,2%),

азитромицин (69,2%). *Klebsiella spp* имаат статистички значајна резистенција кон пеницилините од 98% (ампицилин и амоксицилин), на цефуроксим 79%, цефтриаксон 74%, цефтазидим 73% и цефепим 66%, гентамицинот 57% и пиперацилин/тазобактам 54%. *Acinetobacter spp* е со висок степен на мултирезистентност: кон пеницилините (96%), цефалоспорини (79%) и над 50% на карбапенеми. Профилот на резистенција на ЈЗУ УК за детски болести во Скопје укажува на најчеста идентификација на мултирезистентни соеви на *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp* и *E. coli*.

Кај најчесто употребуваниот антибиотик (цефтриаксон) постои многу јака позитивна корелација ($r = 0.93$) помеѓу потрошувачката изразена во ДДД/100ИБД и појавата на резистенцијата (R%). Со зголемување на потрошувачката расте и резистенцијата. Се покажува дека постои директна взаемна врска помеѓу резистенцијата на изолираните бактерии кон цефтриаксон и обемот на неговата употреба. Може да се заклучи дека честата употреба на овој антибиотик влијае на појавата на зголемена резистенција кон истиот. Студијата укажува дека е потребно континуирано следење на обемот на употребата на антибиотиците и бактериската резистенција, што овозможува пропишување на најсоодвена терапија и утврдување и дефинирање на понатамошните чекори и постапки за идентификување и коригирање на факторите кои влијаат на бактериската резистенција и намалување на трошоците за болничко лекување.

Клучни зборови: хоспитализирани деца, употреба на антибиотици, бактериска резистенција.

Abstract

Antibiotics are drugs used to prevent and treat bacterial infections. Resistance of the bacteria is a natural biological phenomenon in their struggle for survival and occurs either as an inherent (natural) resistance or occurs when the bacterium changes in response to the use of a particular antibiotic (acquired resistance). In a global WHO analysis of 2015, the state of bacterial resistance suggests a weak response to the fight against antimicrobial resistance (AMR). Bacterial resistance is a global issue that needs to be addressed locally. The volume of data on the use of antibiotics and the phenomenon of bacterial resistance in the Republic of North Macedonia is limited, and the existing data is obsolete, especially when it comes to bacterial resistance in hospitalized children.

The aim of this study is to correlate the data on the scope of antibiotic use and the condition of bacterial resistance in hospitalized pediatric patients. A prospective observational pharmacoepidemiological study was carried out in the PHI UK for Children's Diseases in Skopje (a tertiary healthcare facility with 177 hospital beds) over a period of one year. Consumption of antibiotics is processed through the statistical unit DDD / 100IBD, which is a degree of the scope of use of the analyzed antibiotic at quarterly level. The state of resistance and multi-resilience of microorganisms to particular antibiotics and classes of antibiotics is monitored and statistically processed through the WHONET software developed by the WHO and used to monitor antimicrobial resistance.

The total consumption of antibacterial drugs with ATC code J01 for one year is 30.03 DDD/100OBD. The most commonly used antibiotics in the cephalosporin group are 16.36 DDD/100OBD, and third generation parenteral cephalosporins with 14.76 DDD/100OBD, followed by aminoglycosides 3.58 DDD /100OBD and carbapenem 3.45 DDD/100OBD. Half of the total antibiotic consumption (50%) is due to antibiotics from the cephalosporin group. The most commonly used medication is ceftriaxone with 11.46 DDD/100OBD, then amikacin with 3.39 DDD/100OBD and meropenem 2.65 DDD/100OBD. All

three antibiotics are used parenterally. The number of antibiotics used in winter is 25% higher than in summer. The largest consumption of antibiotics is in the department of pulmonology, intensive care and infant department, metabolism and cystic fibrosis. The most common bacteria in the microbiological findings are: *Staphylococcus aureus* (20.8%). *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* (19.6%) *Klebsiella sp.* (10.2%) and *Acinetobacter spp.* (4.5%). From hemoculture specimens, most commonly isolated coagulase negative *Staphylococcus spp.*, from respiratory tract - *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and from urine - *E.coli*. *S. aureus* is resistant to penicillin 94% and to cephalosporins in the interval of 37.5% - 45.4%. (Ceftriaxone 45.4%, cefotaxime 45% and ceftazidime 37.5%) The MRSA is 8%. *E. coli* is resistant to penicillins (96%), cefuroxime 71%, ceftriaxone 65%, ceftazidime 63% and cefepime 61%. Beta lactam / inhibitor has 69% resistance. *Escherichia coli* ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase) producers is isolated in 38 samples. *Pseudomonas spp* is resistant to carbapenem 55%. Coagulase negative *Staphylococcus spp* resistance to penicillins 100% and fluoxacillin 88.2%. Cephalosporins: cefotaxime 90.9%, ceftriaxone 84.6%, ceftazidime 80%. Clarithromycin 64.3%, Erythromycin 72.2%, azithromycin 69.2%. *Klebsiella spp* have statistically significant resistance to penicillins of 98% (ampicillin and amoxicillin), cefuroxime 79%, ceftriaxone 74%, ceftazidime 73% and cefepim 66%, gentamycin 57%, piperacillin / tazobactam 54%. *Acinetobacter spp* with a high degree of multi-resistance: resistance to penicillins (96%) cephalosporins (79%) and over 50% carbapenem resistance. The resistance profile of PHI UK for children's diseases in Skopje indicates the most common identification of multidrug-resistant strains of *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp* and *E. coli*. In the most commonly used antibiotic (ceftriaxone) there is a very strong positive correlation ($r = 0.93$) between the consumption expressed in DDD / 100IBD and the occurrence of resistance (R%). As consumption increases, so does the resistance. It has been shown that there is a direct correlation between the resistance of isolated bacteria to ceftriaxone and the extent of its use. It can be concluded that frequent use of this antibiotic affects the appearance of increased resistance to it. The relationship between antibiotic resistance to the most commonly isolated bacteria correlates with the extent of use of the most commonly used antibiotics (ceftriaxone, amikacin and meropenem). The study indicates that continuous monitoring of the scope of antibiotic use and bacterial resistance is needed, enabling prescribing the most appropriate therapy and identifying and defining further steps and procedures for identifying and correcting the factors affecting bacterial resistance and bacterial resistance.

Keywords: hospitalized children, use of antibiotics, bacterial resistance.

1. ВОВЕД

Антибиотиците се лекови кои се користат за превенција и лекување на бактериски инфекции. Резистенцијата на бактериите е природен биолошки феномен во нивната борба за опстанок и се појавува како вродена (природна) резистенција или настанува со генетска мутација, кога бактеријата ќе се адаптира на присуството на антибиотикот, односно ќе се промени како одговор на употреба на одреден антибиотик (стекната резистенција).

Здравствената и научната јавност во светот придава големо значење на следењето на стекнатата резистенција на различни соеви на бактерии. Во студијата за антимикуробна резистенција (AMP) објавена во ноември 2018 година од страна на Европскиот центар за контрола и превенција на болестите (European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC) се укажува дека секоја година во Европа 33 000 луѓе умираат како директна последица од инфекции предизвикани од бактерии резистентни на антибиотици. Во 39% од случаите, бактериите се резистентни на карбапенеми или колистин, кои се т.н. резервни антибиотици и се користат како последна линија на терапија. Загрижува фактот што во случаите кога овие антибиотици не покажуваат ефикасност, исклучително е тешко, дури невозможно, да се третираат бактериските инфекции¹.

Бактериската резистенција води кон зголемување на трошоците за лекување, пролонгирана хоспитализација и зголемен морталитет. Се проценува дека од 25% до 50% од хоспитализираните пациенти примаат антибиотик, а 30% од болничките трошоци за лекови отпаѓаат на антибиотици^{2,3}. Пациентите кои се заболени од инфекции предизвикани од резистентни бактерии имаат потреба од поголема медицинска нега и се со зголемен ризик од компликации, полош клинички исход и смрт.

Антимикуробната резистенција претставува сериозна закана по општото здравје која делумно е предизвикана од несоодветна употреба на антибиотици^{4,5,6}. Неколку студии од понов датум покажуваат дека индикациите за третман, изборот и времетраењето на терапијата со антибиотици се несоодветни во 30% до 50% од случаите^{7,8,9}.

Најзагрозена популација, со најголема инциденца на акутни инфективни болести се децата. Колективното сместување (градинки, училишта), недоволно развиен имун систем, нерационално и неосновано давање на антибиотици (особено кај вирусни инфекции) се наведуваат како причини за често заболување на децата од бактериски инфекции^{10,11,12,13,14}.

1.1 Потрошувачка на антибиотици

Денес, глобална обврска на сите земји е мониторирање и пријавување на резистенцијата на бактериите. Секако, неопходно е постојано следење на потрошувачката на антибиотици кое е во тесна врска со бактериската резистенција.

АТЦ/ДДД системот е стандардна метода за мерење на потрошувачката на лековите што овозможува анализирање и споредување на потрошувачката помеѓу различни земји, региони и здравствени установи^{15,16}. Анатомско-терапевтско-хемиската (АТЦ) класификација е систем на класификација на лековите во 14 категории со 5 поднивоа. Секоја АТЦ ознака се состои од 7 буквено-бројчани знаци со кои се означуваат главната анатомска и терапевтска група, хемиско-терапевтско-фармаколошката подгрупа и генеричкото име на лекот.

Табела бр.1 Приказ на Анатомско Терапевтска Хемиска (АТХ) класификација

Пример:
ceftriaxone = J01DD04
Прво ниво: главна анатомска група = J – антиинфективи за системска употреба
Второ ниво: тераписка подгрупа = J01 – антибактериски лекови за системска употреба (антибиотици)
Трето ниво: фармаколошка подгрупа = J01D – останати бета-лактамски антибиотици
Четврто ниво: хемиска подгрупа = J01DD трета генерација цефалоспорици
Петто ниво: хемиска супстанција = J01DD04 ceftriaxone (DDD=2000mg)

Дневно дефинирана доза (ДДД) е арбитрирано одбрана техничка единица за мерење на потрошувачката на лекови која се определува од страна на Нордискиот совет за лекови (Nordic Council on Medicines -NLN). Тоа е статистичка единица за следење на употребата на лековите која ја изразува просечната утврдена дневна доза на одредениот лек за најчестата индикација за која се употребува и е независна од цената на лекот, големината на пакувањето, заштитеното име на лекот и производителот. Истата се изразува во тежински единици на активната супстанција (mg, g, IE).

Потрошувачката на лековите во болниците се изразува со статистичката единица ДДД/100ИБД (дневно дефинирани дози на 100 искористени болнички денови) каде потрошените лекови во болнички услови изразени во дневно дефинирани дози се ставаат во корелација со бројот на искористени болнички денови (кревет/ден) во одреден временски период. Борбата против отпорноста на бактериите кон антибиотиците се вбројува во приоритетите на Светската здравствена организација, која покрај осатнатите алатки има и развиен софтвер (WHONET) кој служи за следење на антимицробната резистенција.

Вкупната употреба на антибиотици, како и употребата на различни групи на антибиотици во болниците во Европа значајно варира. Земјите со ниска стапка на

резистенција кон антибиотици имаат генерално пониска употреба на антимикробни средства и аналогно на тоа, во земјите со повисок степен на резистенција се користат многу повеќе антибиотици.

Според опсежното истражување за употреба на антибактериски лекови за системска примена (АТЦ група J01) во 2001 година, кое опфатило 139 болници од 30 европски земји - медијаната на употреба изнесувала 49,6 ДДД/100ИБД, додека во југоисточна Европа 42,3 ДДД/100ИБД¹⁷.

Резултатите од истражувањето на Голди и Луис кое се базира на податоците од ESAC-Net (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network) за периодот од 2000 до 2014 година, покажуваат дека потрошувачката на антибиотици најмногу пораснала во Велика Британија, Белгија, Ирска и Грција. Но, студијата укажува дека трендовите на потрошувачка не се постојани и стабилни и истите се менуваат во текот на нивното следење¹⁸.

Степенот на употреба на антибиотичите во болнички и вонболнички услови варира помеѓу различни држави поради следните причини: различната политика на употреба на антибиотици, нивото на едукација на пропишувачите, очекувањата на пациентите, различната преваленција на резистенцијата и разликите во мерењето на употребата на антибиотичите¹⁹.

Информациите добиени од базата на податоци за болници и општа пракса во рамките на проектот SACAR (Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance)²⁰, покажуваат постоење на сезонски варијации при пропишување на антибиотичите. Употребата на антибиотичите во зимскиот период е за околу 15% поголема во однос на летниот период. Овие разлики меѓу одделни годишни времиња најмалку се изразени во северните земји на Европската Унија (ЕУ), а најмногу во источно-европските земји каде и употребата на антибиотичите била значително поголема^{20,21}. Од друга страна, во САД е направена ретроспективна петгодишна студија за употребата на системски антибиотици која укажува на 24,5% поголема потрошувачката во зимските месеци во однос на летото²².

Иако бактерицидното дејство на пеницилините е сè уште релативно добро зачувано, нивната употреба во болниците во многу европски земји е мала²³. Во литературата можат да се најдат податоци кои укажуваат дека преваленцата на вистинска алергија кон пеницилинот е многу ниска (околу 0,01%-0,05%)²⁴. Во студијата на Бен-Шошан објавена во 2017 година се тврди дека од децата кај кои е пријавена пеницилинска алергија од страна на родителите, само 20% навистина ја имале²⁵.

Студијата спроведена на Универзитетот во Калифорнија, Сан Франциско²⁶, потврдува дека од 16 групи на антибактериски лекови кои се употребувале, 5 групи се сметаат за безбедни за педијатриска употреба: бета-лактами/инхибитор, перорални и парентерални цефалоспорини, макролиди и аминокликозиди. Слични резултати се опишани и после испитувањето спроведено во Кина во периодот 2002 – 2006 година, каде

е утврдено дека најчесто употребувани антибиотици во пет детски болници се амоксицилин/клавуланска киселина и парентерални цефалоспорини²⁷. Резултатите од двомесечната студија на Универзитетската клиника во Бари, Италија, покажале дека кај деца до двегодишна возраст најмногу биле користени амикацин и комбинација на ампицилин/сулбактам²⁸.

Во литературата постојат различни податоци кои се однесуваат на обемот на употреба на антибиотици на различни оддели. Едни студии укажуваат дека најчеста е употребата на антибиотици кај респираторните инфекции на одделенијата за пулмологија^{10,29,30}. Резултатите од мултицентричната мултинационална студија спроведена во рамките на проектот ARPEC (Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children) во септември 2011 година, во која се обработени еднодневни податоци за употребата на антимикробни лекови кај хоспитализирани деца во 73 болници во светот, укажува на висок обем на употреба на антибиотици на одделенијата за детска хематологија/онкологија³¹. Друга пак студија спроведена во три Универзитетски болници во Естонија, Шведска и Шпанија покажала дека употребата на антибиотици на хируршките одделенија е за 30-50% поголема во однос на останатите одделенија³².

Во неодамнешна студија изведена во земја со низок степен на АМР како што е Норвешка, следена е потрошувачката на антибиотици во универзитетски и регионални болници. Потрошувачката во универзитетските болници била повисока одколку во регионалните. Интерсен е фактот дека за третман на пневмонија само во половина од случаите лекарите се воделе според Упатствата за медицина базирана на докази, односно користеле антибиотици со тесен спектар (пеницилин G, макролиди и ванкомицин) за сметка на бета-лактамските пеницилини (еритромицин, аминопеницилини и сулфаметоксазол/триметоприм)³³.

Согласно литературните податоци, најупотребувани антибиотици се парентерални и перорални цефалоспорини, комбинации на бета-лактами/инхибитор (клавуланска киселина), макролиди и аминогликозиди. Просечната употреба на антибиотици во текот на летниот период е помала за околу 15% во споредба со зимскиот период³⁴. Земјите во јужна Европа имаат посилно изразена корелација помеѓу потрошувачката на антибиотици и појавата на резистенција од другите региони во Европа. Зголемената потрошувачка на антибиотици не само што може да предизвика зголемена резистенција на индивидуално ниво на пациент, но исто така може да предизвика зголемена резистенција на ниво на заедница, земја и регион³⁵.

1.1.1 Потрошувачка на антибиотици во регионот

Следење на употребата на антибиотици во Хрватска е организирано на државно ниво преку организацијата ИСКРА (Интердисциплинарна секција за контрола на резистенција на антибиотици) која ги собира и обработува податоците. Во табелите се прикажани податоците за годишната потрошувачка по класа на антибиотик и вкупната потрошувачка на антибиотици во период од 2010 до 2017 година изразена во ДДД/100ИБД:

Табела бр.2 Податоци за годишна потрошувачка по класа на антибиотици во Хрватска

класа	година							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
J01A	1,12	1,51	1,27	1,05	0,91	0,88	0,8	0,83
J01C	13,16	14,45	13,71	12,29	12,87	12,92	13,55	13,04
J01D	12,13	12,93	12,55	11,56	12,27	12,6	12,21	13,6
J01E	1,16	1,21	1,06	1,05	1,17	0,93	0,88	0,83
J01F	3,26	3,36	3,2	2,97	3,02	3,23	3,38	3,62
J01G	2,65	2,67	2,58	2,34	2,16	2,07	2,07	2,04
J01M	5,62	5,26	4,66	5,00	5,15	5,26	5,67	6,15
J01X	2,66	2,95	2,82	3,05	3,49	3,79	4,04	4,88

Табела бр.3 Податоци за вкупната потрошувачка на антибиотици во период од 2010 до 2017 година во Хрватска

година	ДДД/100ИБД
2010	41,76
2011	44,34
2012	41,96
2013	40,10
2014	41,00
2015	41,67
2016	42,59
2017	45,30

Резултатите добиени преку организацијата ИСКРА укажуваат дека годишната потрошувачка на антибиотици во Хрватска во периодот од 2010 до 2017 година се зголемува, со средна вредност од 42,34 ДДД/100ИБД. Податоците за болничка потрошувачка на антибиотици за 2017 година се движат од 26,5 до 139,5 ДДД/100ИБД. Најчесто употребувани антибиотици се од групата на цефалоспорини $13,23 \pm 0,75$ ДДД/100ИБД, проследена со групата на пеницилини со просек од $12,34 \pm 0,47$ ДДД/100ИБД, макролиди $3,17 \pm 0,15$ ДДД/100ИБД и аминогликозиди $2,41 \pm 0,26$ ДДД/100ИБД³⁶.

На Клиниката за педијатрија во Нови Сад, Србија за период од една година (2010 година) вкупната употреба на антибиотици била 35,48 ДДД/100ИБД. Најголема потрошувачка имале парентералните цефалоспорини (9,89 ДДД/100ИБД), меѓу кои најмногу цефтриаксон (4,88 ДДД/100ИБД). Следеле макролиди (4,75 ДДД/100ИБД) и комбинација на бета-лактами со инхибитор (4,07 ДДД/100ИБД)^{37,38}.

Најновите резултати за употреба на антибиотици, публикувани на 10 мај 2018 година, на неонатолошко одделение (со 44 болнички кревети) во терциерна болница во Солун, Грција укажуваат дека употребата на антибиотици се движи во опсег од 21,2 до 24,8 ДДД/100ИБД за периодот од 2002 до 2016 година. Најголема потрошувачка имале: ампицилин (9,9 ДДД/100ИБД), аминогликозиди (4 ДДД/100ИБД), трето и четвртогенерациски цефалоспорини (4,3 до 1,8 ДДД/100ИБД)³⁹.

Резултатите добиени од студија извршена во болници во кантонот Сараево во Босна и Херцеговина, покажуваат дека потрошувачката на антимикробни лекови во 2016 година била 41,13 ДДД/100ИБД и се зголемила на 45,55 ДДД/100ИБД во 2017 година. Вкупната употреба на антибиотици просечно изнесувала 43,34 ДДД/100ИБД. Антибиотиците од прва генерација на цефалоспорини имале најголема потрошувачка⁴⁰.

Во студијата направена во Клиничко болничкиот центар Бежанијска коса во Србија за периодот од 2008-2012 година следена е употребата на антибиотици. Најмногу се применувале цефалоспорини, особено трето генерацискиот цефтриаксон. По нив следат групите на флуорокинолони, пеницилини и аминогликозиди⁴¹.

1.1.2 Потрошувачка на антибиотици во Република Северна Македонија

Во Република Северна Македонија (PCM) не постои системско собирање на податоците за потрошувачка на лекови во болниците, главно заради самостојни набавки на секоја здравствена установа, недостаток на добро изградена инфраструктурна информатичка технологија и човечки капацитети⁴². Според годишниот извештај на Фондот за здравствено осигурување (ФЗОМ), во 2017 година има зголемување од 13% на вкупната потрошувачка на лекови во однос на претходната година⁴³.

Во студија (Point-Prevalence Survey-PPS), изведена во 2017 година на 12 Универзитетски клиници во Скопје се укажува дека најчесто употребуван антибиотик е цефтриаксон (41,7%), додека останатите антибиотици биле застапени со помалку од 8% (ципрофлоксацин, клиндамицин, амикацин, метронидазол, цефотаксим, ванкомицин, котримоксазол, гентамицин)⁴⁴.

Во изминатиот период правени се анализи за потрошувачката на антибиотици во примарна здравствена заштита и на вонболничко ниво. Сите податоци кои ќе бидат прикажани подолу во текстот се однесуваат на употреба на антибиотици во вонболнички услови.

Во проектот со едукација за родители во градинки спроведен од страна на Агенција за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) во 2014 година се покажува дека иако родителите знаат за антиминобната резистенција и се свесни за несаканите ефекти на антибиотиците (>92%), сепак 75% од нивните деца биле лекувани со антибиотик и тоа најчесто за настинка и бронхит. Родителите најмногу ги загрижува болка во грло и кашлица. Од испитаните, 4,7% дале антибиотик од домашна аптека без консултација со лекар⁴⁵.

Во извршената студија во Р. Северна Македонија, преку прашалник во врска со начинот на добивање антибиотска терапија, свесноста за важноста на земањето на антибиотици според дадениот режим и информации за ефикасноста на антибиотиците, се укажува дека 73,64% од пациентите користат антибиотик по препорака на лекар, додека 13,39% практикуваат самомедикација⁴⁶.

Студија направена во нашата земја во 2013 година за издавање на антибиотици со и без рецепт укажува дека најпропишуван лек истата година е комбинацијата на амоксицилин со клавуланска киселина. На второ место е ципрофлоксацин кој не кореспондира со препораките на СЗО⁴⁷.

На ниво на примарната здравствена заштита (ПЗЗ) во 2014 година е спроведено истражување во кое 58% од пациентите со акутни респираторни инфекции биле лекувани со антибиотик (55% од горнореспираторни инфекции и 67% од долнореспираторни инфекции). Најчесто застапена возрасна група биле деца на возраст од 0-10 години (44%), а најчести акутни респираторни инфекции: настинка, тонзилофарингит и бронхит. Најголем број на антибиотици се пропишани за следните состојби: тонзилофарингит (88%) и бронхит (68%). Од антибиотиците, најпропишуван лек е амоксицилин/клавуланска киселина, потоа амоксицилин, цефалоспорин и антибиотици од групата на макролиди⁴⁸.

По спроведена едукативна интервенција кај специјалисти по семејна медицина, пропишувањето на антибиотици кај матичните лекари покажало намалување за 2,2% и за 13,6% кај специјалисти по семејна медицина (2014 во споредба со 2015 година)⁴⁹.

Во Р. Северна Македонија, според податоците на ФЗОМ, во периодот од 2012-2018 година, потрошувачката на антиминобни лекови на рецепт во примарната здравствена заштита се движела од околу 17 до 20 ДДД на 1000 осигуреници, што е приближно до потрошувачката во ЕУ (21,9 ДДД/1000 жители), но сеуште многу повеќе од Холандија која има најниска потрошувачка (10,4 ДДД/1000 жители)^{42,43,50}. Како што се објаснува во студијата кој ја следела потрошувачката на антибиотици во петгодишниот период, со овој број не се опфатени антибиотиците кои пациентите сами ги купувале⁵¹.

1.2 Бактериска резистенција

Постојат повеќе механизми со кои микроорганизмите се спротиставуваат на делувањето на антибактериските лекови:

1. **Производство на ензими кои ги деградираат лековите** (пр.стафилококите произведуваат бета-лактамаза која го разорува пеницилинот G; Грам (-) бактерии кои се резистентни на аминокликозидите имаат способност да произведат голем број на ензими кои вршат аденилација, фосфатација или ацетилација на лекот).
2. **Промена на пермеабилноста спрема лекот** (пр. тетрациклините се концентрираат во внатрешноста на бактериската клетка, но кај резистентните бактерии нема способност да навлезе во големи концентрации; слична е ситуацијата и со полимиксините)
3. **Промена на рецепторите за кои лекот се врзува** (хромозомската резистенција према аминокликозидите е резултат на губење или промена на специфичниот протеин на 30 S бактериската рибозомска поединица, додека пак резистенцијата кон еритромицинот е условена од промената на 50 S бактериската рибозомска поединица; резистенцијата кон пеницилините и цефалоспорините се објаснува со губење или промена на протеините кои преставуваат врзиви места за овие антибиотици)
4. **Промена на метаболните патишта на бактериската клетка** (бактериите се во состојба да развијат нов, алтернативен метаболчки пат кој го заобиколува оној по кој антибиотикот делува. Бактериите резистентни на сулфонамидите не користат ПАВА во својот метаболизам, туку како и повеќето еукариотски клетки користат фолна киселина)
5. **Развој на алтернативни форми на ензими** (пр. резистенција кон сулфонамиди).

Резистенцијата има генетска причина (хромозомска или екстрахромозомска). Постои и вкрстана резистенција (бактерии резистентни кон одреден лек, може да манифестираат резистентност и кон други сродни лековити супстанции на кои воопшто не ни биле изложени; пр.тетрациклини)

Развојот на нови и различни антибиотици е многу значаен чекор во обезбедувањето на третман на резистентните видови на микроорганизми кои биле суспектни на постарите генерации на антибиотици. Начините за спречување на резистенцијата опфаќаат рационална употреба на антибиотите, пред се во профилактички цели, правилно дозирање и дефиниран временски период на терапија и комбинирање на лекови со различни механизми на делување, во услови кога постои индикативна оправданост за ваков тип на терапија.

Еден од предусловите за оптимално делување на антибиотите е пред почетокот на терапијата да се земе примерок од пациентите за микробиолошка анализа и од него да се

изолира причинителот на инфекцијата. Некои автори тврдат дека антибиотиците со резистенција поголема од 15% не треба емпириски да се употребуваат за третман на бактериски инфекции⁵².

Поради сериозноста на ситуацијата во поглед на развојот на бактериската резистенција инициран е развој на глобален акционен план за борба против антимикробната резистенција^{53,54}. На европско ниво, првите чекори кон заедничко делување против АМР се официјализирани во септември 2011 година, кога земјите членки на ЕУ/ЕАА го усвоија Европскиот стратешки план за антимикробна резистенција⁵⁵ (2011-2020). По него следеа Глобалниот акциски план за АМР⁵⁶ (Global action plan on antimicrobial resistance 2015) и Акцискиот план за едно здравје против АМР усвоено од Европската Комисија во 2017⁵⁴ (A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance 2017). Како што е потенцирано во овие акциски планови, неопходно е опсежно истражување на овој феномен, континуирано следење на ширењето на бактериската резистенција и објавување на резултатите^{10,57,58,59}. Овие податоци може да се користат како основа за креирање на стратегија за борба против АМР и дефинирање на приоритети⁶⁰.

Р. Северна Македонија од 2013 година активно учествува во CAESAR (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance) програмата за следење на антимикробна резистенција на СЗО^{61,62,63}.

Постојат изразени географски варијации^{64,65,66,67}, како во учеството на поедини резистентни соеви кои се предизвикувачи на бактериските инфекции, така и во обемот на пропишување на антибактериските лекови^{68,69}. Децата многу почесто се изложени на употреба на антибиотици, па оттука и почестата појавата на резистентни и мултирезистентни соеви во детската возраст^{20,70,71,72,73,74}. Според литературните податоци, бактериите изолирани во биолошки примероци од деца до двегодишна возраст покажуваат поголем процент на резистентност на антибиотици во однос на бактериите изолирани кај постари деца^{75,76}.

Изолираните бактерии во болниците имаат повисоко ниво на резистенција од оние во примарната здравствена заштита^{75,77,78,79}. Болниците најчесто се сметаат за жаришта за појава на резистенција и мултирезистенција⁵⁷. Податоците од литературата укажуваат дека бактериската резистенцијата во една болничка установа не е секогаш иста и зависи од одделението од кое е изолиран материјалот, како и од видот на примерокот^{80,81}. Комплексноста на решавање на бактериската резистенција е особено изразена на универзитетските клиници каде доаѓаат пациенти од други регионални болници кои веќе примале некаква антибактериска терапија, што ја зголемува можноста за појава на резистентни и мултирезистентни бактериски соеви^{82,83}.

1.2.1 Резистенција и мултирезистенција на најчесто изолирани бактерии

Escherichia coli или *E. coli* припаѓа на фамилијата *Enterobacteriaceae* (заедно со *Klebsiella*, *Enterobacter* и уште други родови). Како дел од нормалната цревна флора на секој поединец, главно е безопасна, но одредени цревнопатогени видови може да предизвика цревни заболувања. Дел од цревниот микробиом се специфичните уропатогени видови, па оттаму таа е најчест предизвикувач на инфекции во уринарниот тракт. Ризикот за резистенција на *E. coli* во болниците се должи на фактот што таа од сопственото место на живеење (дигестивниот тракт) може да биде внесена во крвта или во другите ткива при различни инвазивни постапки. Исто така може да биде пренесена преку директен контакт (раце). Таа може да предизвика широк спектар на инфекции, како што се инфекции на уринарниот тракт, пневмонии, септикемии и инфекции во хирургијата.

Повеќе литературни податоци од понов датум покажуваат дека се во пораст инфекциите предизвикани од *E. coli* која истовремено е резистентна на повеќе антибиотици, вклучувајќи ги флуорокинолоните и трето-генерациските цефалоспорини^{84,85,86,87,88,89}. Едногодишна проспективна студија спроведена во Анкара, Турција покажала дека *E. coli* изолирана при уринарни инфекции била резистентна на цефтриаксон кај околу 30% од случаите, а кон ампицилин 74,2%⁹⁰. Многу автори сметаат дека вака високиот процент на резистенција на *E. coli* е последица на нерационална, профилактиска и преобемна употреба на антибиотици во општата пракса^{85,90,91,92}.

Во четиригодишна студија изведена во Шпанија се следеле најчестите причинители на инфекциите на уринарниот тракт кај деца под две годишна возраст и се евалуирала ефикасноста на најчесто употребуваните антибиотици. *E. coli* била најчесто изолирана бактерија во болнички услови. Во студијата се заклучува дека амоксицилин/клавуланска киселина, цефалоспорини, гентамицин и сулфаметоксазол/триметоприм не терба да се препорачуваат за емпириски третман на инфекциите на уринарниот тракт поради нивната намалена ефикасност⁸⁴.

Како што наведуваат повеќе автори, зголемувањето на резистенцијата кон антибиотиците се зголемува со нивна честа употреба^{86,87,93,94}, а ова особено се однесува на третман на инфекциите на уринарниот тракт.

Кај децата, само во исклучителни случаи на третман на мултирезистентни соеви, како на пример бактерии што произведуваат бета-лактамаза, се оди кон примена на антибиотици од групата на карбапенеми. Овие антибиотици не се препорачуваат како линија на прв избор кај децата заради ризикот од рапидно зголемување на карбапенемаза продуцирачки бактерии⁹⁶.

S. aureus е бактерија присутна на кожата и мукозата кај 20-30% од здравата хумана популација. Внесена во телото, може да предизвика инфекција на различни ткива и органи. Типични инфекции за *S. aureus* се инфекции на кожа и рани, но може да

предизвика и инфекции на белите дробови, инфекции по хируршка интервенција, септикемија, инфекции на коските и други инванзивни инфекции.

Соевите на *Staphylococcus aureus* кои се резистентни кон метицилинот се нарекуваат *Meticillin-Resistant Staphylococcus aureus* или MRSA. Типично, MRSA кои се среќаваат во болниците (интрахоспиталните соеви) се резистентни не само кон метицилинот, туку и кон многу други антибиотици кои имаат поинаков механизам на дејство (макролиди, кинолони, аминогликозиди). Цефалоспорините и флуорокинолоните често се идентификуваат како ризик фактори за појавата на инфекции предизвикани од метицилин резистентниот *Staphylococcus aureus*⁹⁷. Болничките MRSA соеви, според студии кои го проучуваат геномот на бактериска резистенција, се развиваат поради нерационална употреба на кинолони⁹⁸. Врз основа на резултатите од петгодишна ретроспективна студија спроведена во 300 болници ширум САД, утврден е пораст на метицилин-резистентен *S. aureus* (MRSA) изолиран од брис на грло (11,8% во 2001, 28,1% во 2006 год.)⁹⁹.

Коагулаза негативен *Staphylococcus spp* е дел од нормалната микрофлора на кожата и ретко предизвикува инфекции, главно кај имунокомпромитирани и хоспитализирани пациенти. Според литературните податоци изолатите од хумани инфекции се високо резистентни и мултирезистентни, за што, повторно како причина се наведува неадекватна употреба на антибиотици¹⁰⁰ и колонизацијата на кожата со вакви резистентни соеви. Оваа бактерија најчесто е изолирана од примероци од крв и брисеви од катетер. Осетливоста на мултирезистентниот коагулаза негативниот *Staphylococcus* е сочувана единствено кон ванкомицин и теикопланин. На фузидинска киселина забележана е резистенција од околу 30%. Исто така, изолати од болнички материјал покажале значителна резистентност на оваа бактерија кон линкозамин и макролиди¹⁰¹.

Klebsiella pneumoniae која како причинител на сепса кај новороденчиња¹⁰² предизвикува сериозни компликации особено во земјите во развој, покажала висок процент на резистенција на многу групи на антибиотици: цефотаксим (повеќе од 50%), ампицилин и гентамицин (повеќе од 70%), што е нотирано во студиите спроведени во Азија, Африка и Јужна Америка¹⁰¹. Изолатите од хемокултури на оваа бактерија покажале значително голема резистенција кон аминогликозиди³⁷. Според резултатите од студијата спроведена во Анкара, Турција, изолатите на *K. pneumoniae* од примероци од урина покажале резистентност и на инхибитори на синтеза на фолат, во околу 35% од случаите¹⁰³.

Pseudomonas aeruginosa е чест причинител на болнички инфекции¹⁰⁴. Оваа бактерија покажува 100% резистентност на инхибиторите на синтеза на фолат и на цефтриаксон¹⁰⁵. Исто така, покажува висока резистентност (околу 90%) на антибиотици кои вообичаено се пропишуваат во општата пракса како што се: амоксицилин, нитрофурантоин и

цефалексин¹⁰⁶. Во друга студија, 60% од изолатите биле осетливи единствено на кинолони³⁷.

Acinetobacter spp исто така се покажал високорезистентен на повеќето испитувани антибиотици, а добри резултати од лечењето се постигнати со комбинација на бета-лактамски антибиотик и аминокликозид¹⁰⁷. Мултирезистенцијата на Грам-негативните бактерии претставува голем проблем во болниците, бидејќи лесно се пренесува преку контакт, а ширењето на резистенцијата погодува голем број болни на мал простор, особено кај имунолошки компромитирани пациенти¹⁰⁸.

Enterobacter spp во земјите во развој е чест причинител на бактериемии и сериозни компликации кај новороденчиња, каде се јавува кај 4,2% до 12% од позитивните примероци од крв¹⁰¹. Показува висок процент на резистентности кон пеницилини и цефалоспорини, што е последица на продукција на бета-лактамаза. Во студија изведена кај возрасни пациенти во Шведска, оваа бактерија покажала резистентност на цефотаксим кај 20 – 33% од случаите¹⁰⁹.

Enterococcus spp зазема се позначајно место меѓу причинителите на болнички инфекции¹¹⁰. Изолатите од примероци од урина покажале најнизок процент на мултирезистенција (околу 36%), додека кај изолатите од ГИТ, крв и брисеви од катетери резистенцијата е далеку поголема (околу 88%) на сите испитувани групи на антибиотици¹¹¹. Според резултатите на меѓународниот проект SENTRY (The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program), кој вклучил околу 70 микробиолошки лаборатории ширум светот, во периодот од 1997 до 1999 година утврден е поголем процент на резистенција на оваа бактерија на гентамицин (48 – 66,7%)¹¹².

Согласно литературните податоци, најчесто изолирани бактерии се: *E. coli*, *S. aureus*, коагулаза негативен *Staphylococcus spp*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*, *Enterococcus spp* и *Enterobacter spp*. Мултирезистентност е потврдена кај скоро сите изолати на *Enterobacter spp* и *Acinetobacter spp*. Кај останатите изолати, кај кои е докажано присуство на *P. aeruginosa* или *Enterococcus spp.*, потврдена е резистентност кај повеќе од 50% од изолатите. Незначителна мултирезистентност е идентификувана и кај *E.coli* и *S. aureus*³⁴.

1.2.2. Антимикробна резистенција во глобални рамки

Податоците од 22 земји на повеќе од 500 000 биолошки примероци од првиот извештај од јануари 2018 година на Глобалниот систем за следење на АМР при СЗО - GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System), покажуваат дека најчесто изолирани резистентни бактерии се: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus*

aureus, *Streptococcus pneumoniae*, и *Salmonella spp*¹¹³ (WHO's Global Antimicrobial Resistance Surveillance System 2016-2017).

Резултатите презентирани од Европската мрежа за следење на АМР - European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) базиран на инвазивни изолати пријавени од 30 земји од ЕУ и ЕЕА во 2019 година за период од 2015 до 2018 година укажува дека половина од изолатите на *Escherichia coli* и една третина од изолатите на *Klebsiella pneumoniae* биле резистентни најмалку на една класа на антибиотици. Резистенција на карбапенеми е пријавена на *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species* и *Klebsiella pneumoniae*. Во однос на претходните години, намален е број на MRSA, но тој сепак останува важен патоген со високи вредности во поедини земји и комбинирана резистенција со други групи на антибиотици. Зголемен е бројот на ванкомицин резистентни соеви на *Enterococcus faecium* од 10,5% во 2015 на 17,3% во 2018 година¹¹⁴.

Меѓу болестите кои се прогласени за „алармантна закана“ се тешки форми на дијареа предизвикани од *Clostridium difficile*, инфекции предизвикани од *Neisseria gonorrhoeae*, но најсериозни според податоците се ентеробактериите кои предизвикуваат релативно нови и ретки, но смртоносни инфекции, а се отпорни на антибиотите-карбапенеми. За таквите инфекции се наведува дека не можат да бидат излечени ниту со т.н. “резервни антибиотици“. Борбата против бактериските соеви дополнително е отежната од фактот дека веќе подолг временски период не е синтетизиран ниту еден нов антибиотик^{108,115,116}.

На глобално ниво, најчести примероци за бактериолошка анализа се примероците од крв (хемокултури). Најчесто изолирана бактерија од хемокултурите е коагулаза негативен *Staphylococcus spp.*, која вообичаено е нормално присутна на кожноста флора на човекот. Затоа, многу е важна правилна интерпретација на бактериолошки позитивниот наод¹⁰¹. Студијата спроведена на неонатолошки одделение во Велика Британија, во периодот од 1992 до 2005 година, покажала пораст за 112% на изолирани коагулаза негативни *Staphylococcus spp.* во примероци од крв, што делумно било објаснето со зголемената употреба на централни васкуларни катетери во тој период²⁰.

Во студија спроведена во тригодишен период (2001 - 2004 год.) во болницата во Хјустон (САД), во примероци од респираторен тракт, опишан е двојно зголемен број на изолати со *S. aureus* (771/1562), што се должи на зголемената вируленција на оваа бактерија¹¹⁷.

E. coli, која е најчест причинител на инфекции на уринарниот тракт, била најчесто изолирана бактерија од примероци на урина^{85,90}. Резултатите од ретроспективната студија спроведена во болница во Каракас, Венецуела од 1997 до 2003 година покажуваат присуство на *Pseudomonas aeruginosa* кај 7% од позитивните примероци од ГИТ¹¹⁸.

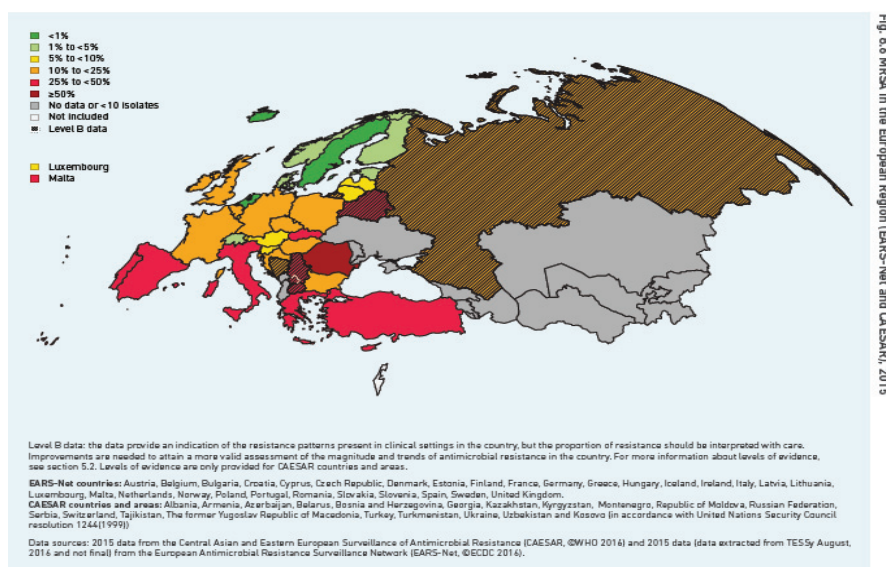
Високите нивоа на антимицробна резистенција на неколку важни бактериски соеви пријавени за 2018 година во EARS-мрежата покажуваат дека резистенцијата на бактериите

останува сериозен предизвик во ЕУ/ЕЕА и покрај глобалната заложба на јавно здравствените сектори на сите земји¹¹⁴.

1.2.3 Антимикробна резистенција во регионот

На географските карти во прилог се прикажани дел од бактериите кои се предмет на редовно известување од страна на CAESAR⁶¹ (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance) мрежата при СЗО, како проценти на резистентни соеви во однос на вкупно изолираните инвазивни соеви. Може да се заклучи дека бактериската резистенција е поголема во југоисточните и медитерански земји во Европа, а најмала во скандинавските земји.

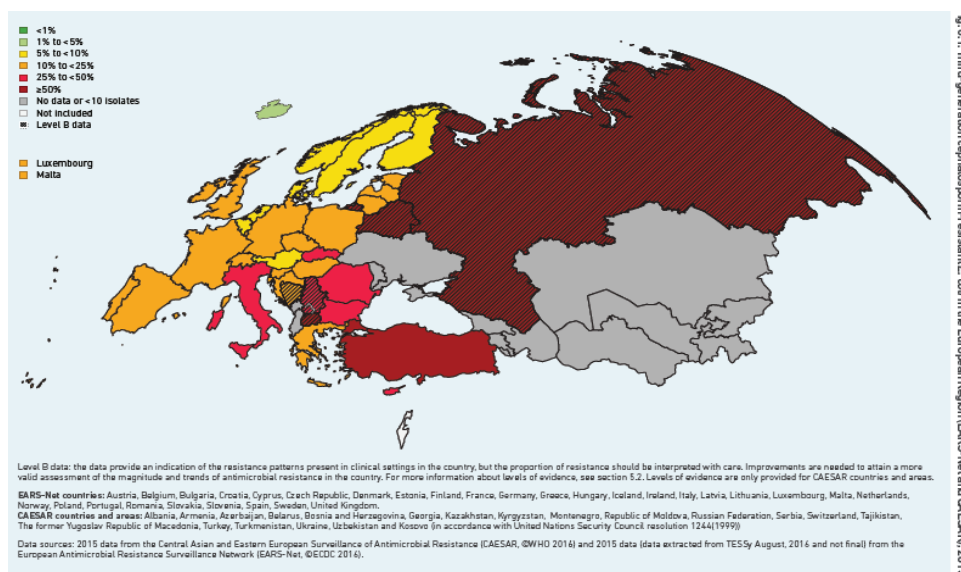
Процентите на резистенција на инвазивните соеви на Балканот и во Р. Северна Македонија се сигнификантно повисоки од просечните во ЕУ и се слични со резистенцијата во земјите на Јужна и Југоисточна Европа⁵¹.



Слика 1. Процент на изолирани инвазивни MRSA, во однос на вкупно изолирани стафилококи во Европскиот регион (EARS-Net и CAESAR).¹

Инвазивните соеви изолирани во Србија, Босна и Херцеговина и Косово покажуваат многу сличен процент на резистенција со оние во Р. Северна Македонија. Кај нив посебно се издвојува високиот процент на ванкомицин-резистентен ентерокок (60-65%). Од друга страна Грција и Србија покажуваат високи проценти на карбапенем-резистентна *Klebsiella*, што не е карактеристика за другите земји во опкружувањето.

¹ Легенда на Сл. 1: Темноцрвена боја значи дека над 50% од изолатите се резистентни на антибиотикот, црвената боја дека резистенцијата е меѓу 25-50%, темножолтата 10-25%, жолтата 5-10%, темнозелената 1-5%, и светлозелената помалку од 1%.



Слика 2. Процент на изолирана инвазивна *Escherichia coli* резистентна на третогенерациски цефалоспорини (EARS-Net и CAESAR)²

На сликите со коси линии се прикажани земјите од категорија Б, што значи дека добиените податоци за антимикробна резистенција не се сосема реални, поради малиот број на примероци и изолати од нив. Како и неколку земји во регионот, Република Северна Македонија е во категорија Б, заради недоволно земање и анализа на хемокултури и примероци од ликвор, како последица од селективно земање примероци, а со тоа и селектирање на резистентни соеви во хемокултури со позитивни наоди^{61,119}.

1.2.4 Антимикробна резистенција во Република Северна Македонија

Од јануари 2013 година во Р. Северна Македонија е воведен е систем за следење на AMP согласно методологијата на СЗО т.н. Централно-азиско и Источно-европско следење на антимикробната резистенција (CAESAR), која е компатибилна со методологијата на Европска мрежа за следење на антимикробната резистенција (EARS-Net). CAESAR мрежата обезбедува сеопфатен систем за следење на преваленцата и трендовите на антимикробна резистенција на целна група инвазивни бактерии кои се изолирани од примарно стерилни примероци (крв и ликвор). На тој начин Р. Северна Македонија е поврзана со останатите земји членки со што се обезбедуваат лесно споредливи податоци за антимикробната резистенција. Преку CAESAR мрежата се следат

²Легенда на Сл. 2: Темноцрвена боја значи дека над 50% од изолатите се резистентни на антибиотикот, црвената боја дека резистенцијата е меѓу 25-50%, темножолтата 10-25%, жолтата 5-10%, темнозелената 1-5%, и светлозелената помалку од 1%.

следните изолати: *Staphylococcus aureus* (MRSA); *Streptococcus pneumoniae* (Pen R - PRP); *Escherichia coli* (ESBL+, карбапенемаза+); *Klebsiella pneumoniae* (ESBL+, карбапенемаза+); *Enterococcus faecium* и *faecalis* (VRE); *Pseudomonas aeruginosa* (мултирезистентен); *Acinetobacter spp.* (мултирезистентен).

Сите овие години (2013-2018 година), бројот на обработени хемокултури/ликвори во Р. Северна Македонија е мал и скоро константен и се движи околу 6 000-7 000 примероци, од кои се изолираат 189 до 255 бактерии (189 соеви во 2013, 218 во 2014, 217 во 2015, 269 во 2016 и 255 во 2017 година) (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. CAESAR). Иако испратените лабораториски резултати се напoлно веродостојни, поради малиот број на примероци кои се испраќаат на анализа, резултатите укажуваат дека податоците не се репрезентативни за популацијата на која се однесуваат (категиорија Б)⁶¹. Според пресметката наведена во Националната стратегија за AMP на РСМ (2019-2023 година), доколку би се следел европскиот тренд, во Р. Северна Македонија би требало да се изолираат околу 745 инвазивни бактерии годишно¹²⁰.

Извештаите за состојбата со AMP секоја година се објавуваат од страна на СЗО^{121,122}. Податоците од последниот CAESAR извештај за 2018 година укажува дека во Република Северна Македонија има висок процент на резистенција на *E. coli* и *K. pneumoniae* кон третогенерациските цефалоспорини (цефотаксим/цефтиаксон и цефтазидим), аминогликозиди (гентамицин/тобрамицин) и флуорокинолоните (ципрофлоксацин/ левофлоксацин /офлоксацин). Иако базирано на мал број изолати, резистенцијата кон *P. aeruginosa* е релативно висока. Бројот на MRSA е повисок во однос на соседните земји. Постои висока резистенција на *Acinetobacter spp.* и *Enterococcus faecium*⁶¹.

1.2.4.1 Антимикробна резистенција (AMP) во Република Северна Македонија во споредба со земјите од Европска Унија во 2018 година

Според последниот извештај од CAESAR⁶¹ (програмата за следење на антимикробната резистенција во Европа на изолати добиени од крв и ликвор), во 2018 година во Република Северна Македонија резистенцијата на *Staphylococcus aureus* била: кон кинолони 16%, ванкомицин 0%, рифампицин 7%, линезолид 0%, MRSA 54%. Истата година, просечниот процент за MRSA во ЕУ бил 16,4% (од 0% во Исланд до 43% во Романија).

Во Европа, просечниот процент на резистенција на *E. coli* кон аминопеницилини е 57,4% (Финска 35,3-Ирска 67,6); кон третогенерациски цефалоспорини 15,1% (од 6,8% во Норвешка до 38,7% Бугарија), а во РСМ е 33%; кон флуорокинолони 25,3% (од 11,4% во Финска до 42,4% во Кипар), а 27% во РСМ; кон аминогликозиди 11,1% (од 4,3 во Финска до 28,4% во Бугарија), а 18% во РСМ (поточно: гентамицин и тобрамицин 36%, а амикацин

0%); и кон карбапенемите 0,1% (0% Данска- 2% Кипар). Резултатите од РСМ се добиени врз база на мал број примероци (под 30) и истите треба да се толкуваат со резерва.

Што се однесува до резистенцијата на *P. aeruginosa*, во Европската унија просечниот процент на резистентен *P. aeruginosa* кон пиперацилин-тазобактам бил 18,3% (од 0% во Исланд до 49,3% во Романија), а 38% во РСМ; кон цефтазидим 14,1% (од 0% во Исланд до 46,7% во Романија), а во РСМ 63%; кон флуорокинолони 19,7% (од 0% во Малта до 52,4% во Словачка), а 74% во РСМ; кон аминогликозиди 11,8% (од 0% во Малта до 50,7% во Романија), а 29% во РСМ (поточно: гентамицин и тобрамицин 51%, а амикацин 6%), и кон карбапенеми 17,2% (од 0% во Исланд до 55,1% во Романија) и податок за 4% резистенција во РСМ. И во овој случај бројот на изолирани соеви во Република Северна Македонија е под 30 изолати на годишно ниво. Затоа препораката е овие проценти да се разгледуваат со резерва.

По последните податоци од 2018 година, просечниот процент на резистентна *K. pneumoniae* кон третогенерациски цефалоспорини во ЕУ бил 31,7% (од 0% во Исланд до 77,6% во Бугарија), а во РСМ 93%; кон флуорокинолони 31,6% (од 0% во Исланд до 68,2% во Полска), а во РСМ 87%; кон аминогликозиди во ЕУ бил 22,7% (од 0% во Исланд до 59,2% во Бугарија), а 47% во РСМ (поточно: гентамицин и тобрамицин 89%, а амикацин 5%), и кон карбапенеми 7,5% (од 0% во неколку скандинавски и балтички земји до 63,9% во Грција), а во РСМ 21%.

Опсегот на резистенција на *Acinetobacter* кон флуорокинолони во ЕУ во 2018 година бил помеѓу 0% во Норвешка, Ирска, Финска, Луксембург до 96,1% во Хрватска, со просек 36,2%, а во Република Северна Македонија 96%; кон аминогликозиди во ЕУ просек 31,9% (од 0% во Луксембург и Норвешка до 91,5% во Хрватска), а 83% во РСМ (поточно: гентамицин и тобрамицин 98% а амикацин 68%) и кон карбапенеми во просек 31,9% (од 0% во Финска и Норвешка до 95,5% во Хрватска), а 78% во РСМ.

Просекот на ванкомицин-резистентен *Enterococcus faecium* во ЕУ бил 17,3% (од 0% во Исланд, Луксембург и Словенија до 59,1% во Кипар) а во РСМ 57%⁶¹.

За петгодишниот период (2013-2017 година) на активно учество на земјата во CAESAR мрежата, резистенцијата на *E. coli* се движи од 0% за карбапенеми и ертапенем до 93% за аминопеницилини, со мултирезистентност во 46% од изолатите. Резистенцијата на *K. pneumoniae* е 13% за карбапенеми, а мултирезистентност во 58% од случаите. Кај *Acinetobacter spp.* има 78% резистенција кон амикацин и мултирезистентност од 74%. Од изолатите на *S. aureus* 48% се MRSA. Степенот на резистенција на инвазивните соеви

изолирани во Р. Северна Македонија е значително повисок од просекот во ЕУ и сличен на оние во земјите од југоисточна Европа⁶¹.

Бактериската резистенција е глобален проблем кој мора да се решава на локално ниво. Следењето на обемот на употребата на антибиотиците и бактериската резистенција е од големо значење, бидејќи обезбедуваат адекватни податоци за ефикасноста на антибиотиците, што придонесува за рационална употреба на истите²³. Обемот на податоци за употребата на антибиотици и феноменот на бактериската резистенција во Република Северна Македонија е ограничен, а постоечките податоци се опсолентни, особено кога станува збор за бактериската резистенција кај хоспитализирани деца.

2. МОТИВ И ЦЕЛИ

Бактериската резистенција е еден од најголемите проблеми на денешницата кој за последица има зголемена смртност од банални инфекции. Согласно препораките на Светската здравствена организација, рационалната употреба на антибиотици и константното следење на степенот на резистенција на бактериите е должност на секоја држава. Особен предизвик е следењето на употребата на антибиотици и резистенцијата на бактериите во болнички услови и кај педијатриска популација.

Во глобалната анализата за состојбата на бактериска резистенција од страна на СЗО, се укажува на слаб одговор на борбата против антиминобната резистенција, каде само неколку земји имаат детален национален план за детектирање на отпорноста кон антиминобните лекови. Може да се најдат податоци од мултицентрични европски студии за бактериската резистенција во кои е вклучена Република Северна Македонија^{23,62,62.123}. Правени се анализи за потрошувачката на антибиотици во примарна здравствена заштита и на вонболничко ниво^{46,47,51,124,125,126,127}. Но, Република Северна Македонија е една од земјите во кои нема јасна слика за употребата на антибиотиците и бактериската резистенција кај хоспитализираните пациенти, особено децата.

2.1 Цели

2.1.1 Примарна цел:

Да се корелираат податоците за обемот на употреба на антибиотици и состојбата со бактериската резистенција во педијатриски оддели.

2.1.2 Секундарни цели:

- Да се утврди обемот на употребата на антибиотиците кај педијатриски пациенти хоспитализирани на ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести во Скопје према болнички одделенија и годишни периоди.
- Да се одреди степенот на бактериската резистенција и мултирезистенција на антибиотици кај хоспитализирани деца.
- Да се утврди разликата на бактериска резистенција по возраст, пол, видот на материјали и периодот во годината.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Проспективна опсервациона фармакоепидемиолошка студија се спроведе во ЈЗУ УК за детски болести во Скопје во период од една година (1.12.2018 до 30.11.2019 година).

Јавната здравствена установа Универзитетска клиника за детски болести во Скопје е здравствена установа на терцијарно ниво со 177 болнички кревети која ги опфаќа следните оддели:

- Оддел за хемато-онкологија (одделение за хематологија и одделение за онкологија)
- Оддел за пулмологија
- Оддел за пулмоалергологија и токсикологија
- Оддел за ендокринологија и генетика
- Оддел за имунологија
- Оддел за неонатологија
- Оддел за гастроентерохепатологија
- Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза
- Оддел за кардиологија со ревматологија
- Оддел за нефрологија
- Оддел за неврологија
- Оддел за интензивна нега и терапија

Табела бр.3 Приказ на Клиниката за детски болести по оддели и број на легла

hem	Оддел за хематологија	12 легла
onk	Оддел за онкологија	14 легла
pul	Оддел за пулмологија	14 легла
pul	Оддел за пулмоалергологија и токсикологија	12 легла
end	Оддел за ендокринологија и генетика	12 легла
imu	Оддел за имунологија	14 легла
neo	Оддел за неонатологија	17 легла
gas	Оддел за гастроентерохепатологија	12 легла
doe	Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза	14 легла
kar	Оддел за кардиологија со ревматологија	14 легла
nef	Оддел за нефрологија	12 легла
nev	Оддел за неврологија	12 легла
int	Оддел за интензивна нега и терапија	18 легла

Месечно се собираа податоци за:

1. Ординирани антибиотици од болничка аптека (според вид и обем, одделенија и генеричко име на лек)
2. Вкупно искористени болнички денови (кревет/ден)
3. Изолираните соеви на патогени бактерии, осетливоста на причинителите на бактериска инфекција и степенот на резистенција

Од точките 1 и 2 се формира база на податоци која го прикажува обемот на употреба на антибиотици односно потрошувачката на антибиотиците во болницата (ДДД/100ИБД) со примена на анатомско-тераписко-хемиската (АТЦ) и ДДД класификација на лекови^{128,129,130}.

Пресметувањето на потрошувачката на антибиотиците во болницата (ДДД/100ИБД) се изврши по следната формула:

$$\frac{\text{Број на потрошени единици антибиотик (мг)}}{\text{ДДД (мг) x бр. на ден. x бр.на кревети}} \times \frac{100 \text{ кревети}}{\text{Индекс на окупирани кревети}}$$

Од бројот на потрошени скатули на одреден лек се одредува бројот на единици на антибиотик која се дели со производот од дневно дефинираните дози за тој лек, бројот на денови и бројот на болнички кревети. Добиениот резултат се множи со количникот од сто и индексот на окупирани болнички кревети. Во студијата се следеше потрошувачката на системските антибиотици кои по АТЦ класификацијата се означени со J01 - антибиотици за системска употреба.

За проценка на фармакотераписката пракса се употреби *drug utilization* 90% (DU90%) – односно се проценуваа и анализираа само оние антибиотици чија употреба надминува над 10% од вкупниот обем на употреба. Уште во 1998 година, еден од основачите на АТЦ/ДДД методологијата Проф. Улф Бергман, укажал дека оваа методологија треба да се примени за проценка на фармакотераписката пракса. Се смета дека лековите кои се користат во обем помал од 10% од вкупната потрошувачка не укажуваат на фармакотераписката пракса на одредена средина^{131,132,133,134,135}. Употребата на антибиотици во ЈЗУ УК за детски болести во Скопје е изразена во ДДД/100ИБД додека во дискусијата за фармакотераписката пракса се користеше критериумот *drug utilization* 90% (DU90%).

Од добиените резултати за извршените микробиолошки испитувања на хоспитализираните деца се утврдуваше осетливоста на причинителите кон антибиотици. Степенот на резистенција и следењето на состојбата со резистенција и мултирезистенција од точка 3 се изврши преку WHONET 5.6 софтвер за пратење на антимицробната резистенција, кој е развиен од страна на СЗО и се користи за следење на состојбите на резистенција на микроорганизмите на поедини антибиотици и групи на антибиотици, како и за статистичка обработка на бактериската резистенција/мултирезистенција. Мултирезистентен сој на бактерии се смета оној кој истовремено е резистентен на најмалку 3 групи на антибиотици^{75,136,137,138,139,140,141}. Добиените резултати од микробиолошките наоди се внесуваа во базата на WHONET по претходно кодирање, согласно EUCAST методологијата и барањата на софтверот. Податоците прво беа внесувани во *Excel* документ кој со помош на програмата *BackLink* е подготвуван за користење во WHONET 5.6 програмата. Во табела бр.4 се прикажани анализираните видови на антибиотици:

Табела бр.4 Видови на антибиотици, кодот според WHONET и АТЦ класификација

Код	Антибиотици	АТЦ код
AMK_ED30	Amikacin_EUCST_Disk_30ug	J01GB06
AMC_ED20	Amoxicillin/Clavulanic acid_EUCST_Disk_2	J01CR02
AMP_ED10	Ampicillin_EUCST_Disk_10ug	J01CA01
AMP_ED2	Ampicillin_EUCST_Disk_2ug	J01CA01
AMX_ED10	Amoxicillin_EUCST_Disk_10ug	J01CA04
AZM_ED15	Azithromycin_EUCST_Disk_15ug	J01FA10
CAZ_ED10	Ceftazidime_EUCST_Disk_10ug	J01DD02
CFR_ED30	Cefadroxil_EUCST_Disk_30ug	J01BD05
CIP_ED5	Ciprofloxacin_EUCST_Disk_5ug	J01MA02
CLI_ED2	Clindamycin_EUCST_Disk_2ug	J01FF01
CLR_ED15	Clarithromycin_EUCST_Disk_15ug	J01FA09
COL_ED10	Colistin_EUCST_Disk_10ug	J01XB01
CPD_ED10	Cefpodoxime_EUCST_Disk_10ug	J01DD13
CRO_ED30	Ceftriaxone_EUCST_Disk_30ug	J01DD04
CTX_ED5	Cefotaxime_EUCST_Disk_5ug	J01DD01
CXM_ED30	Cefuroxime_EUCST_Disk_30ug	J01DC02
ERY_ED15	Erythromycin_EUCST_Disk_15ug	J01FA01
ETP_ED10	Ertapenem_EUCST_Disk_10ug	J01DH03
FEP_ED30	Cefepime_EUCST_Disk_30ug	J01DE01
FLC_ED	Flucloxacillin_EUCST_Disk_	J01CF05
FOX_ED30	Cefoxitin_EUCST_Disk_30ug	J01DC01

GEN_ED10	Gentamicin_EUCST_Disk_10ug	J01GB03
GEN_ED30	Gentamicin_EUCST_Disk_30ug	J01GB03
IPM_ED15	Imipenem_EUCST_Disk_15ug	J01DH51
LEX_ED30	Cephalexin_EUCST_Disk_30ug	J01DB01
LNZ_ED10	Linezolid_EUCST_Disk_10ug	J01XX08
LVX_ED5	Levofloxacin_EUCST_Disk_5ug	J01MA12
MEM_ED10	Meropenem_EUCST_Disk_10ug	J01DH02
MFX_ED5	Moxifloxacin_EUCST_Disk_5ug	J01MA14
NIT_ED100	Nitrofurantoin_EUCST_Disk_100ug	J01XE01
NOR_ED10	Norfloxacin_EUCST_Disk_10ug	J01MA06
OFX_ED5	Ofloxacin_EUCST_Disk_5ug	J01MA01
PEN_ED1	Penicillin G_EUCST_Disk_1unit	J01CE01
RIF_ED5	Rifampin_EUCST_Disk_5ug	J04AB02
SXT_ED1_2	Trimethoprim/Sulfamethoxazole_EUCST_Disk	J01EE01
TZP_ED30	Piperacillin/Tazobactam_EUCST_Disk_30/6u	J01CR05
VAN_ED5	Vancomycin_EUCST_Disk_5ug	J01XA01

Соодветно на АТЦ класификацијата, антибиотиците се сместени во групата J - антиинфективи за системска употреба, во подгрупата J01 - антибактериски лекови за системска употреба. Во склоп на J01 се систематизирани подгрупи на тетрациклини J01A, аминокениколи J01B, бета-лактамски пеницилини J01C, други бета-лактамски антибиотици, цефалоспорини J01D, група на сулфонамиди и триметоприм J01E, макролиди и линкозамиди J01F, аминогликозиди J01G, кинолони J01M, и група на други антибактериски лекови J01X.

Во WHONET програмата, антибиотиците се поделени во групите наведени во табела бр.5.

Табела бр.5 Поделба на антибиотици по групи согласно WHONET програмата

Класа на антибиотик	ознака на класата
Пеницилини	PEN
Парентерални цефалоспорини	CEF
Перорални цефалоспорини	CEO
Аминогликозиди	AMG
Инхибитори на синтеза на фолати	FPI
Комбинација на бета-лактами и инхибитор	BLI
Макролиди	MAC
Кинолони	HIN
Фениколи	PHE
Линкозамиди	LKZ
Фузидини	FUS
Пенеми	PNM
Гликопептиди	GLP

Во базата на податоци кодирани се бактериите наведени во табела бр.6.

Табела бр.6. Бактерија и шифра според која се кодира во WHONET програмата

Бактерија	Код
<i>Acinetobacter species</i>	ac-
<i>Burkholderia cepacia</i>	pce
<i>Burkholderia species</i>	buk
<i>Campylobacter coli</i>	cco
<i>Campylobacter jejuni</i>	caj
<i>Chryseobacterium species</i>	chm
<i>Enterobacter aerogenes</i>	eae
<i>Enterobacter aerogenes</i> (ESBL позитивна)	eae
<i>Enterobacter cloacae</i>	ecl
<i>Enterobacter cloacae</i> (ESBL позитивна)	ecl
<i>Enterobacter species</i>	en-
<i>Enterococcus</i>	ent
<i>Enterococcus faecium</i>	efm
<i>Enterococcus vancomycin</i> резистентен (VRE)	ent
<i>Escherichia coli</i>	eco
<i>Escherichia coli</i> (ESBL позитивна)	eco
<i>Haemophilus influenzae</i>	hin
<i>Klebsiella oxytoca</i>	kox
<i>Klebsiella pneumoniae v. pneumoniae</i>	kpn
<i>Klebsiella pneumoniae v. aerogenes</i>	eae
<i>Klebsiella pneumoniae v. aerogenes</i> (ESBL позитивна)	kpn
<i>Klebsiella species</i>	kl-
<i>Micrococcus spp.</i>	mic
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	bca
<i>Morganella morganii</i>	mmo
Недиференцирани Грам негативни бацили	esc
<i>Proteus mirabilis</i>	pmi
<i>Proteus vulgaris</i>	pvu
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	pae
<i>Salmonella gr.D S.enteritidis</i>	grd
<i>Serratia marcescens</i>	sma
<i>Shigella boydii</i>	shc
<i>Staphylococcus aureus</i>	sau
<i>Staphylococcus aureus</i> метицилин резистентен (MRSA)	sau
<i>Staphylococcus</i> коагулаза негативен	scn
<i>Staphylococcus</i> коагулаза негативен метицилин резистентен	scn
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	sep
<i>Streptococcus agalactiae</i> (бета хемолитичен стрептокок од гр. B)	scg
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	spn
<i>Streptococcus pyogenes</i> (бета хемолитичен стрептокок од гр. A)	spy
<i>Yersinia enterocolitica</i>	yen

Во базата на WHONET се внесени резултатите добиени од поединечните биолошки примероци од Табела бр.7.

Табела бр.7 Биолошки примероци за бактериолошки испитувања и шифра за кодирање по WHONET

Примерок	Код	шифра во WHONET
Брис од канила	cp	cateter permanent
Брис од катетер	ca	cateter
Брис од грло	th	throat
Брис од кожа	sk	skin
Брис од нос	no	nose
Брис од очи	ey	eyes
Брис од папче	us	umbilicus
Брис од рана	wd	wound
Брис од тубус	tr	tracheal
Врв од катетер	cs	cateter peripheral
Дел од катетер	ch	cateter site
Крв за хемокултура	bl	blood
Ликвор	sf	cerbrospinal fluid
Пунктат	ps	pus
Спутум	sp	sputum
Трахеален аспират	ta	tracheal aspirate
Урина	ur	urine
Фецес	st	stool

Осетливоста на изолираните бактерии на антимикробните лекови е одредувана со мерење на зоната на инхибиција на растот и толкувана според EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) стандардот за секој антибиотик поединечно (*Kirby-Bauer* диск дифузиона метода) и комбинации/сетови на антибиотици соодветни на бактерискиот вид, индивидуализирани во секоја лабораторија. Резултатите се добиени од две овластени микробиолошки лаборатории кои работат по EUCAST програмата.

Статистичката обработка на податоците се изврши со употреба на параметриски статистички тест (Pearson Chi Square test). За сите измерени параметри вредноста за $p < 0,05$ се сметаа за статистички значително т.е. пресметките на интервалот на доверливост CI (confidence interval) се вршени при 95%.

3.1 Податоци од испитаници

Во студијата се користени податоци од болничката аптека на ЈЗУ УК за детски болести во Скопје за ординирани антибиотици на хоспитализирани пациенти во период на една календарска година (1.12.2018 до 30.11.2019 година). Исто така се користени и резултатите од микробиолошките испитувања за лежечките пациенти, во кои е утврдена осетливоста на бактериските изолати и степенот на резистенција.

Од сите пациенти/родители/старатели добиена е Информирана согласност за учество во студијата. Староста и полот на пациентите се собираа и се прикажани без податоци за идентитетот на пациентот.

3.2 Изведување на испитувањето

Податоците за ординираните системски антибиотици (независно од индикацијата за која се применуваат - профилакса или терапија) се собираа од Болничката аптека која е составен дел на ЈЗУ УК за детски болести во Скопје. Истата располага со електронски систем за водење на евиденција на лагерот на антибиотици во аптеката, како и издавањето и потрошувачката на лековите по одделение.

Податоците за искористени болнички денови (кревет/ден) ИБД - односно број на хоспитализации по денови во тек на одреден временски период се прибираа на месечно ниво од Клиниката.

Потрошувачката на антибиотици се обработуваше преку статистичката единица ДДД/100ИБД, која претставува степен на обемот на употреба на анализираниот антибиотик и е прикажана на месечно, квартално и годишно ниво.

Податоците од микробиолошките испитувања се обработуваа на месечно ниво по пациент, изолат и по одделение. Состојбата на резистенција и мултирезистенција на микроорганизмите на поедини антибиотици и групи на антибиотици се следеше и статистички обработувааше преку софтверот WHONET 5.6 кој служи за следење на антимицробната резистенција и е развиен од страна на СЗО за вакви епидемиолошки анализи.

Корелацијата помеѓу потрошувачката на најпроминентно користените антибиотици и нивна резистенција се обработуваше со употреба на параметриски статистички тест (Pearson Chi Square test).

4. РЕЗУЛТАТИ

За едногодишниот период (01.12.2018 до 30 11.2019 година) во ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести во Скопје извршени се 6 105 приеми.

Табела бр.8 Табеларен приказ на број на хоспитализирани пациенти по оддели во период од една година

Оддели	број на приеми
Оддел за интензивна нега и терапија	166
Оддел за онкологија	181
Оддел за хематологија	499
Оддел за кардиологија со ревматологија	466
Оддел за ендокринологија и генетика	1198
Оддел за пулмологија со алергологија - пулмо А	465
Оддел за пулмологија со алергологија - пулмо Б	453
Оддел за имунологија	472
Оддел за гастроентерохепатологија	518
Оддел за доенче и метаболизам и цистична фиброза	442
Оддел за неврологија	522
Оддел за неонатологија	426
Оддел за нефрологија	297
ВКУПНО	6105

Просечната искористеност на капацитетот на годишно ниво во ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести во Скопје е 72,29. Во анализите на потрошувачка на антибиотици користени се поединечните вредности за искористеност на капацитетите согласно одделот и месецот во кој е искористен, а не просечната искористеност на капацитетот на клиниката. Одделот за ендокринологија се издвојува со голем број на хоспитализирани пациенти што се должи на едnodневни приеми на деца со хронично заболување (дијабет, нарушување на растот и друго) за ординирање на терапија. Во Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза во едногодишниот испитуван период, на болничко лекување со дијагноза цистична фиброза биле 89 деца (просечно 7,5 деца во месец) од кои 15 се пациенти на возраст над 18 години (просечно 1,25 деца во месец). Болните од цистична фиброза во Р. Северна Македонија без оглед на возраста се лекуваат на Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза.

Табела бр. 9 Искористеност на капацитет на одделите по месеци во ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести во Скопје

Искористеност на капацитет на оддел по месеци												
Оддели	јануари	февруари	март	април	мај	јуни	јули	август	септември	октомври	ноември	декември
Интензивна нега и терапија	65,41	80,75	87,46	71,67	56,81	84,26	71,51	61,47	58,89	68,64	44,26	59,50
Онкологија	79,72	96,43	99,54	108,3	100,4	102,8	79,72	65,67	83,81	96,08	80,48	75,12
Хематологија	142,7	109,2	101,8	172,7	122,0	117,7	127,9	97,85	99,72	152,9	131,9	125,0
Кардиологија со ревматологија	76,04	84,18	70,74	69,76	65,21	75,00	72,35	45,16	33,81	74,42	74,29	78,80
Ендокринологија и генетика	102,9	65,48	75,81	85,00	65,32	85,00	46,51	61,29	48,89	74,19	107,7	100,8
Пулмологија - пулмо а	66,13	62,76	47,24	62,38	51,38	27,38	28,80	34,79	50,00	66,36	62,38	69,12
Пулмоалергологија - пулмо б	67,47	62,50	74,46	69,17	63,17	77,50	65,32	51,88	33,61	65,86	70,56	73,66
Имунологија	72,81	67,35	65,67	64,29	51,84	45,95	48,62	61,29	46,19	74,65	66,90	51,84
Гастроентерохепатологија	75,81	66,07	66,13	57,50	47,85	63,06	58,06	85,75	62,78	65,59	60,56	59,68
Доенче, метаболизам и цистична фиброза	91,24	87,76	86,87	80,71	58,53	60,00	91,01	69,59	64,52	66,82	65,95	82,26
Неврологија	92,74	97,92	67,47	69,17	102,1	71,94	80,91	74,73	60,00	113,4	110,8	92,20
Неонатологија	96,96	63,03	45,16	36,67	62,43	86,47	84,25	71,35	57,45	68,69	50,98	52,94
Нефрологија	54,57	59,23	43,28	38,06	24,46	43,89	51,88	50,54	38,89	51,88	45,83	50,00

4.1 Обем на употребата на антибиотици кај педијатриски пациенти хоспитализирани на ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести во Скопје според годишни периоди и болнички одделенија

Во следната табела се прикажани добиени резултати за потрошувачка на антибиотици по генеричко име, групи на антибиотици и сезона.

Табела бр.10 Потрошувачка на антибиотици изразена во ДДД/100БИД во ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести во Скопје по сезона и годишно

ГЕНЕРИЧКО ИМЕ	АТЦ код	форма	ЗИМА	ПРОЛЕТ	ЛЕТО	ЕСЕН	ГОДИШНО
amoxicillin	J01CA04	орално	0,0801	0,1580	0,0731	0,0667	0,0941
пеницилини со широк спектар	J01CA		0,0801	0,1580	0,0731	0,0667	0,0941
benzathine phenoxymethylpenicillin	J01CE10	орално	0,1241	0,3336	0,1416	0,3115	0,2249
бета-лактамаза сензитивни пеницилини	J01CE		0,1241	0,3336	0,1416	0,3115	0,2249
amoxicillin, clavulanic acid	J01CR02	орално	0,5068	0,7317	0,7421	0,9279	0,7183
piperacillin, tazobactam	J01CR05	парентерално	0,4542	0,3030	0,6367	0,4511	0,4577
комбинација со бета-лактамаза инхибитор	J01CR		0,9610	1,0347	1,3789	1,3790	1,1760
ПЕНИЦИЛИНИ	J01C		1,1652	1,5263	1,5936	1,7573	1,4950
cefalexin	J01DB01	орално	0,5564	0,3687	0,5946	0,7609	0,5668
cefadroxil	J01DB05	орално	0,1389	0,1053	0,1736	0,2915	0,1754
прва генерација	J01DB		0,6953	0,4741	0,7682	1,0524	0,7422
cefuroxime	J01DC02	парентерално	0,0310	0,0110	0,0000	0,0000	0,0111
cefaclor	J01DC04	орално	0,1321	0,0579	0,0768	0,0801	0,0876
втора генерација	J01DC		0,1631	0,0689	0,0768	0,0801	0,0987

cefotaxime	J01DD01	парентерално	2,3777	1,5559	1,4029	1,9766	1,8380
ceftazidime	J01DD02	парентерално	0,8958	1,6282	0,5270	1,3483	1,0955
ceftriaxone	J01DD04	парентерално	13,7398	11,5208	9,3598	11,1278	11,4694
cefixime	J01DD08	орално	0,6484	0,3248	0,3381	0,1246	0,3655
трета генерација	J01DD		17,6617	15,0297	11,6278	14,5773	14,7683
cefepime	J01DE01	парентерално	0,3803	0,9183	0,8315	0,9434	0,7550
четврта генерација	J01DE		0,3803	0,9183	0,8315	0,9434	0,7550
ЦЕФАЛОСПОРИНИ	J01D		18,9004	16,4909	13,3042	16,6531	16,3642
meropenem	J01DH02	парентерално	3,2859	2,8787	2,2021	2,1974	2,6520
imipenem, cilastatin	J01DH51	парентерално	1,0051	0,3994	0,7262	1,0589	0,7991
карбапеними	J01DH		4,2910	3,2781	2,9283	3,2562	3,4511
sulfametoaxazol/trimetoprim	J01EE01	орално	0,3312	0,8406	0,2239	0,1268	0,3804
комбинација на сулфонамиди и триметоприм	J01EE		0,3312	0,8406	0,2239	0,1268	0,3804
midecamycin	J01FA03	орално	0,0470	0,0589	0,0306	0,0970	0,0580
azithromycin	J01FA10	орално	1,0059	1,1091	1,3264	2,3253	1,4240
макролиди	J01FA		1,0529	1,1679	1,3571	2,4224	1,4820
clindamycin	J01FF01	парентерално	0,0307	0,0351	0,0198	0,0252	0,0278
линкозамиди	J01FF		0,0307	0,0351	0,0198	0,0252	0,0278
gentamicin	J01GB03	парентерално	0,3949	0,0594	0,1727	0,1424	0,1968
amikacin	J01GB06	парентерално	3,9648	3,0596	2,7406	3,7757	3,3910
аминогликозиди	J01GB		4,3597	3,1190	2,9133	3,9181	3,5878
ciprofloxacin	J01MA02	парентерално	0,0945	0,2634	0,1298	0,1922	0,1678
ciprofloxacin	J01MA02	орално	0,4423	0,3819	0,5642	1,0257	0,5964
pipemidic acid	J01MB04	орално	0,0801	0,0000	0,0000	0,0000	0,0216
кинолони	J01MB		0,6168	0,6452	0,6940	1,2179	0,7858
vancomycin	J01XA01	парентерално	1,5137	1,0165	1,5360	0,8764	1,2359
teicoplanin	J01XA02	парентерално	0,1281	0,0878	0,0914	0,1335	0,1103
гликопептиди	J01XA		1,6418	1,1043	1,6274	1,0099	1,3462
colistin (colistimethate)	J01XB01	парентерално	1,2422	0,6567	0,9606	1,2964	1,0397
полимиксини	J01XB		1,2422	0,6567	0,9606	1,2964	1,0397
metronidazole	J01XD01	орално	0,0053	0,0497	0,0975	0,0623	0,0519
имидазолски деривати	J01XD		0,0053	0,0497	0,0975	0,0623	0,0519
linezolid	J01XX08	парентерално	0,0696	0,0000	0,0000	0,0000	0,0188
останати антибиотици	J01XX		0,0696	0,0000	0,0000	0,0000	0,0188
ВКУПНО			33,7068	28,9140	25,7196	31,7457	30,0306

Вкупната употреба на антибактериските лекови со АТЦ код J01 за една година (1.11.2018 до 31.10.2019 година) во ЈЗУ УК за детски болести во Скопје изнесува 30,0306 ДДД/100ИБД. На Клиниката во текот на испитуваниот период користени се 29 различни видови антибиотици. Најголема примена имаат антибиотиците од групата на цефалоспорини (16,3642 ДДД/100ИБД) и тоа парентералните цефалоспорини од трета

генерација (14,7683 ДДД/100ИБД). Во голема мерка се користени следните групи на антибиотици: аминокликозиди (3,5878 ДДД/100ИБД) и карбапеними (3,4511 ДДД/100ИБД). Само овие три групи на лекови го задоволуваат критериумот на *drug utilization* 90% (DU90%) т.е. да се проценуваат и анализираат само оние антибиотици чија употреба надминува над 10% од вкупниот обем на употреба.

Половина од вкупната порошувачка на антибиотици (50%) се должи на антибиотици од групата на цефалоспорини. Пеницилините, макролидите и гликопептидите се користени во многу помал удел во вредности од 1,494 до 1,346 ДДД/100ИБД (под 10% од вкупен обем на употреба).

Табела бр.11 Приказ на потрошувачката на групи на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД на годишно ниво

Групи на антибиотици	АТЦ код	ГОДИШНО
цефалоспорини	J01D	16,364
аминокликозиди	J01GB	3,587
карбапеними	J01DH	3,451
пеницилини	J01C	1,494
макролиди	J01FA	1,482
гликопептиди	J01XA	1,346
комбинација со бета-лактамаза инхибитор	J01CR	1,175
полимиксини	J01XB	1,039
кинолони	J01MB	0,785
комбинација на сулфонамиди и триметоприм	J01EE	0,380
бета-лактамаза сензитивни пеницилини	J01CE	0,224
пеницилини со широк спектар	J01CA	0,094
имидазолски деривати	J01XD	0,051
линкозамиди	J01FF	0,027
останати антибиотици	J01XX	0,018

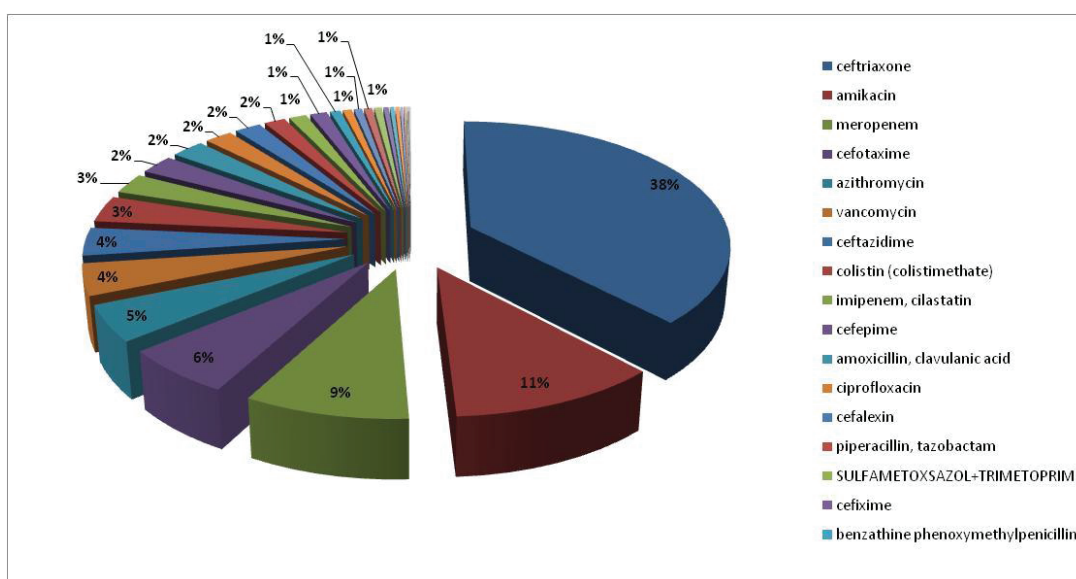
Најчесто употребуван лек е цефтриаксон (11,4694 ДДД/100ИБД), потоа амикацин (3,391 ДДД/100ИБД) и меропенем (2,652 ДДД/100ИБД). Сите три антибиотици се употребуваат парентерално.

Табела бр.12 Најчесто употребувани антибиотици по генеричко име изразени во ДДД/100ИБД

ГЕНЕРИЧКО ИМЕ	АТЦ код	форма	ЗИМА	ПРОЛЕТ	ЛЕТО	ЕСЕН	ГОДИШНО
ceftriaxone	J01DD04	парентерално	13,739	11,520	9,359	11,127	11,469
amikacin	J01GB06	парентерално	3,964	3,059	2,740	3,775	3,390
meropenem	J01DH02	парентерално	3,285	2,878	2,202	2,197	2,652

Од резултатите може да се заклучи дека потрошувачката на цефтриаксонот е 38% од вкупната употреба на сите антибиотици на годишно ниво, амикацин 11%, меропенем 9%,

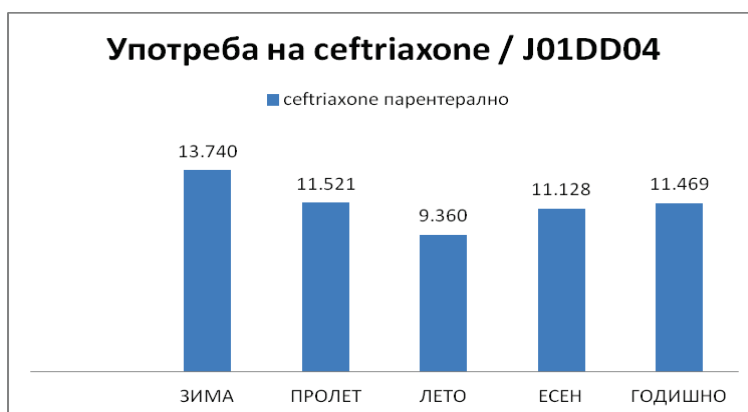
цефотаксим 6%, азитромицин 5%, ванкомицин и цефтазидим 4%, колистин и имипенем/циластин со 3%. Останатите антибиотици учествуваат во многу мал удел т.е. помал од 2% (интервал од 0,1 до 2%). Од вкупната употреба на лекови на годишно ниво, 58% се должи на потрошувачка на само три вида на антибиотици: цефтриаксон, амикацин и меропенем. Ако се земе предвид критериумот на *drug utilization* 90% (DU90%) единствено цефтриаксонот и амикацинот ги задоволуваат критериумите т.е. нивната употреба надминува 10% од вкупната потрошувачка.



Графикон бр.1 Графички приказ на застапеноста на различни видови антибиотици во вкупната потрошувачка на годишно ниво

По однос на употребата на лекови по сезони, потрошувачката на антибиотици во текот на зимата е најголема (33,7068 ДДД/100ИБД), потоа есен (31,7457 ДДД/100ИБД), пролет (28,9140 ДДД/100ИБД) и најмала во лето (25,7196 ДДД/100ИБД). Вкупната употреба на антибиотици во тек на летните месеци е за 25% помала од обемот на употреба на антибиотици во зима.

Компарација на односот зима/лето за групата на цефалоспорини покажува 28% пониска искористеност на цефалоспорините во летните месеци во однос на зимскиот период. Тоа особено се однесува на третата генерација на цефалоспорини, каде односот зима/лето е 17,6617/11,6278 ДДД/100ИБД, односно има 35% поголема искористеност на антибиотиците во зима. Најпроминентно употребуваниот антибиотик цефтриаксон покажува сезонски разлики во употребата зима/лето од 13,7398/9,3597 ДДД/100ИБД.

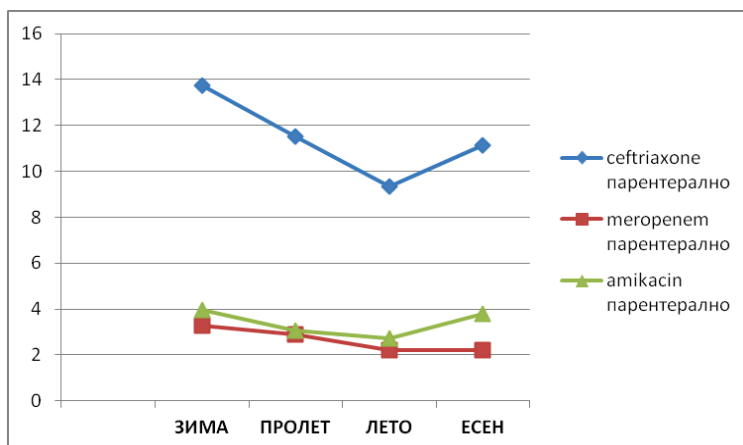


Графикон бр.2 Приказ на употребата на цефтриаксон изразена во ДДД/100ИБД по сезони и годишно

Во зимските месеци покрај цефтриаксон употребувани се и цефотаксим, меропенем и амикацин.

Амикацин завзема 11% од вкупната потрошувачка на антибиотици. Потрошувачката на овој аминокликозид е највисока во зима (3,964 ДДД/100ИБД), а најниска во лето (2,740 ДДД/100ИБД) т.е. за 31% помала употреба во летниот во однос на зимскиот период.

Потрошувачката на меропенем во однос на сезоните укажува на 33% повисока потрошувачка на антибиотикот во зимскиот период во однос на летото и есента.



Графикон бр.3 Графички приказ на најупотребуваните антибиотици по сезони

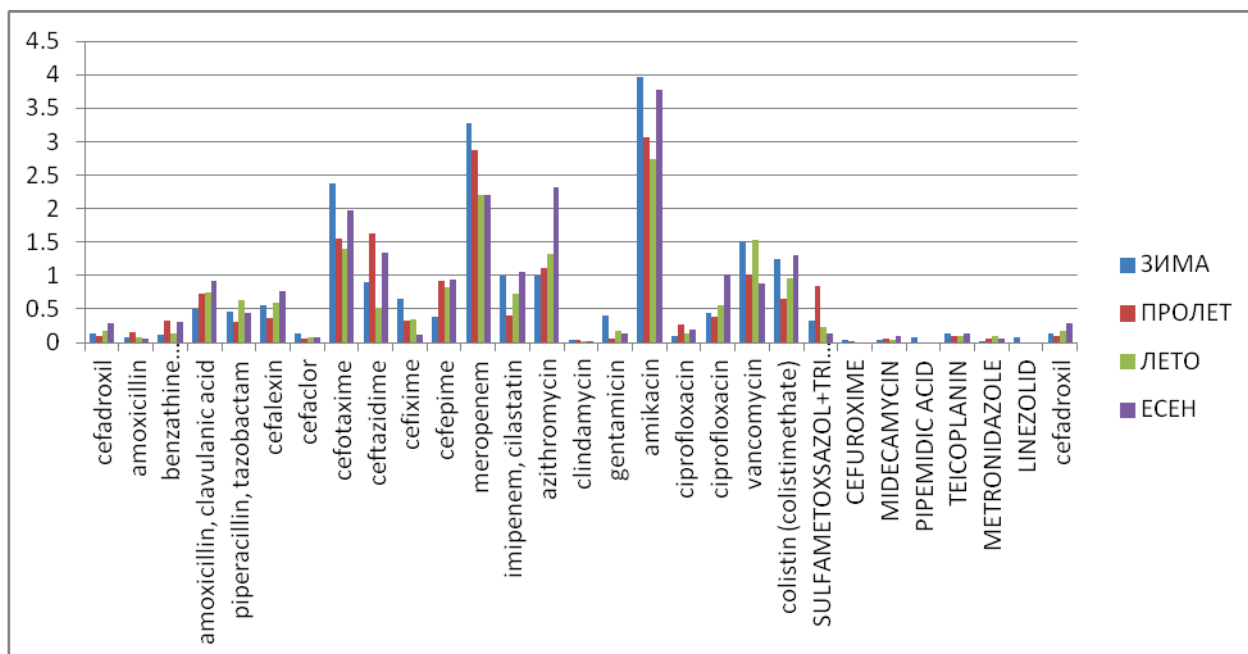
Антибиотиците од групата на карбапенеми и аминокликозиди исто така повеќе се користеле во зимските месеци во однос на летото за 32% односно 33%.

Пеницилините за 27% повеќе се употребувале во лето во однос на зимскиот период со однос зима/лето 1,165/1,593 ДДД/100ИБД.

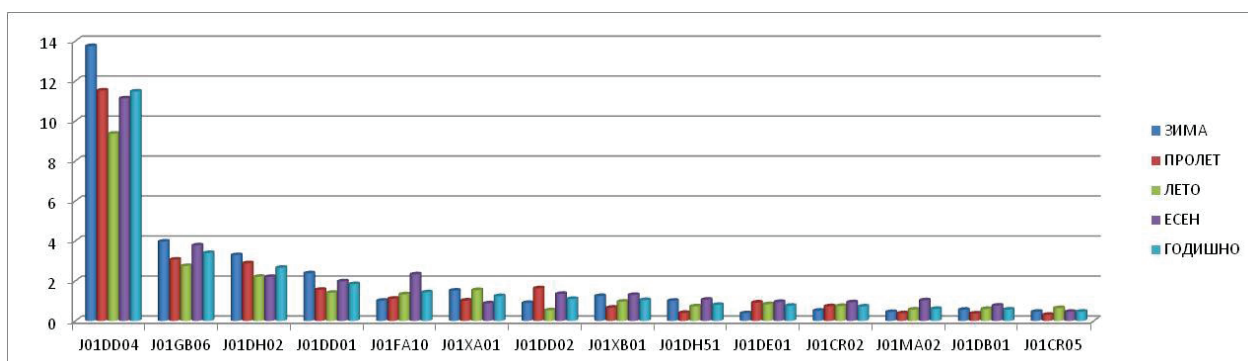
Комбинацијата на сулфаметоксазол/триметоприм евидентно повеќе се користела во пролетните во однос на останатите месеци од годината, како и цефтазидимот и цефепимот од групата на цефалоспорини.

Азитромицилот, комбинацијата на амоксицилин/клавуланска киселина, цефалексин и цефадроксил најмногу се употребувале во есен.

Кај ванкомицилот, цефалексинот и групата на кинолони нема разлика во потрошувачката во однос зима / лето.



Графикон бр.4 Графички приказ на потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД по сезони (во графиконот не е прикажана потрошувачката на цефтриаксон за да може да се види движењето на останатите антибиотици)



Графикон бр.5 Графички приказ на потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД прикажана со АТЦ код, по сезони и годишно

4.2 Обем на употреба на антибиотици по оддели

Обемот на употреба на антибиотици кај педијатриски пациенти хоспитализирани на ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести во Скопје во однос на болнички оддели е прикажана во следните табели по одделенија и по месеци. Во едногодишниот период најголема потрошувачка на антибиотици е забележана на Одделот за пулмологија, потоа Одделот за интензивна нега и терапија и Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза.

4.2.1 Оддел за гастроентерохепатологија

Табела бр.14 Потрошувачка на антибиотици во зима на Оддел за гастроентерохепатологија

Месец	генерика	АТЦ	ДДД/100
ДЕКЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,521
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,947
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,323
	MEROPENEM	J01DH02	0,221
ЈАНУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,050
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,428
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,248
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,114
	GENTAMICIN	J01GB03	0,099
	MEROPENEM	J01DH02	0,017
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,099
ФЕВРУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,328
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,254
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,057

На Одделот за гастроентерохепатологија најупотребуван лек во зимскиот период е цефтриаксон (1,230 ДДД/100ИБД). По него следува амикацин (0,299 ДДД/100ИБД).

Табела бр.15 Потрошувачка на антибиотици во пролет на Оддел за гастроентерохепатологија

Месец	генерика	АТЦ	ДДД/100
МАРТ	AMIKACIN	J01GB06	0,028
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,481
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,078
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,114
АПРИЛ	AMIKACIN	J01GB06	0,033
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,204
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,016

	MEROPENEM	J01DH02	0,016
МАЈ	AMIKACIN	J01GB06	0,098
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,984

Во пролет најупотребуван лек е цефтриаксон (1,222 ДДД/100ИБД). Останатите антибиотици (амиклацин, меропенем, ванкомицин и цефотаксим) се користени во трагови.

Табела бр.16 Потрошувачка на антибиотици во лето на Оддел за гастроентерохепатологија

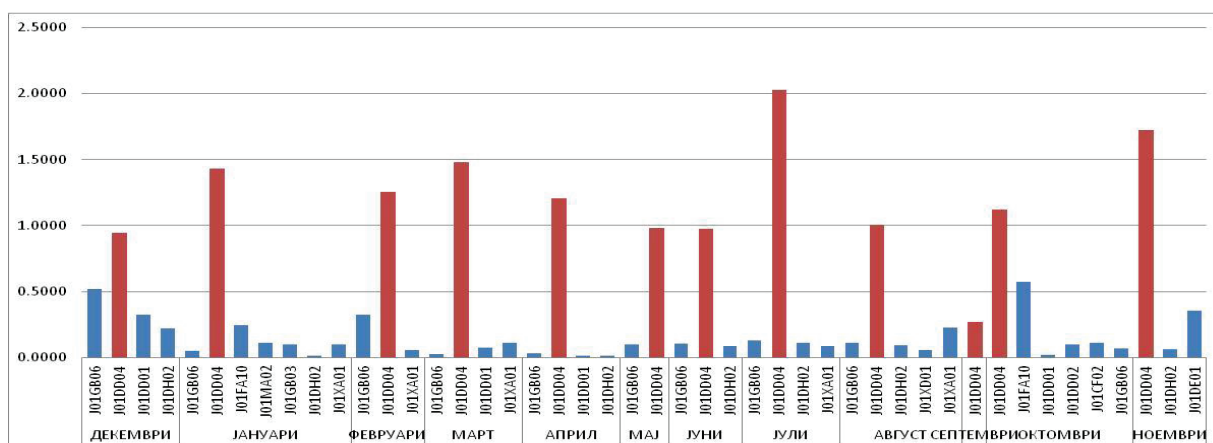
Месец	генерика	АТЦ	ДДД/100
ЈУНИ	AMIKACIN	J01GB06	0,105
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,978
	MEROPENEM	J01DH02	0,085
ЈУЛИ	AMIKACIN	J01GB06	0,130
	CEFTRIAZONE	J01DD04	2,027
	MEROPENEM	J01DH02	0,114
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,089
АВГУСТ	AMIKACIN	J01GB06	0,110
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,005
	MEROPENEM	J01DH02	0,092
	METRONIDAZOLE	J01XD01	0,059
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,225

Во летниот период се зголемува употребата на цефтриаксон за 8,7% во однос на пролетта (1,339 ДДД/100ИБД).

Табела бр.17 Потрошувачка на антибиотици во есен на Оддел за гастроентерохепатологија

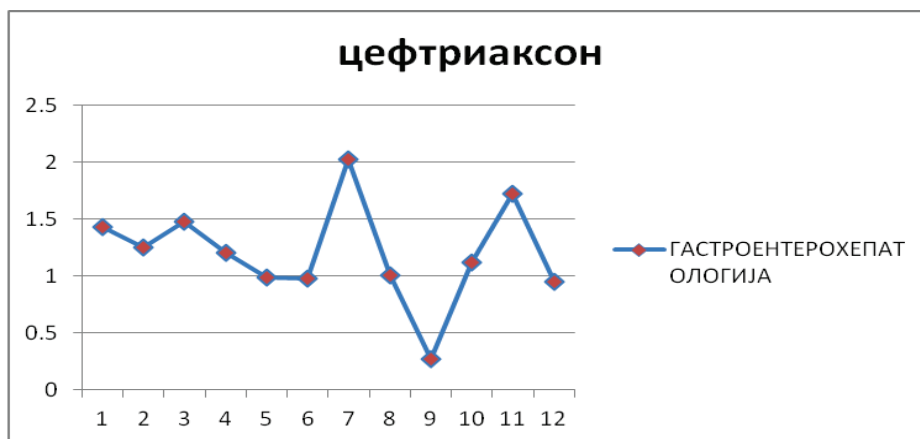
Месец	генерика	АТЦ	ДДД/100
СЕПТЕМВРИ	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,270
ОКТОМВРИ	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,120
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,574
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,022
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,100
	CEFALEXIN	J01CF02	0,115
	AMIKACIN	J01GB06	0,072
НОЕМВРИ	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,726
	MEROPENEM	J01DH02	0,062
	CEFEPIME	J01DE01	0,358

Во есен повторно најупотребуван лек е цефтриаксон (1,038 ДДД/100ИБД).



Графикон бр.6 Графички приказ на потрошувачка на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД по АТЦ код на Одделот за гастроентерохепатологија (Легенда: со црвена боја означен J01DD04 - цефтриаксон)

На Одделот за гастроентерохепатологија најупотребуван лек е цефтриаксон, највеќе во јули, а најмалку во септември. Во одредени месеци (септември) единствено само тој е користен на одделот. Останати употребувани антибиотици, незначително во однос на цефтриаксонот се: амикацин, азитромицин, цефепим и цефотаксим. Освен цефтриаксонот, во октомври месец азитромицин се користел 0,574ДДД/100БИД, а во декември амикацин 0,521ДДД/100ИБД.



Графикон бр.7 Графички приказ на потрошувачката на цефтриаксон изразено во ДДД/100ИБД по месеци на Одделот за гастроентерохепатологија

4.2.2 Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза

Табела бр.18 Потрошувачка на антибиотици во зима на Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ДЕКЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	1,248
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,307
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,229
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,098
	CEFTAZIDIME	J01DD02	1,025
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,146
	GENTAMICIN	J01GB03	0,031
	MEROPENEM	J01DH02	1,057
	CEFEPIME	J01DE01	0,189
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,360
	TEICoplanin	J01XA02	0,195
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,229
ЈАНУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,534
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,372
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,191
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,562
	MEROPENEM	J01DH02	0,014
	CEFEPIME	J01DE01	0,501
ФЕВРУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,840
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,263
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,177
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,196
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,137
	COLISTIN	J01XB01	0,143
	MEROPENEM	J01DH02	1,381
	TEICoplanin	J01XA02	0,161
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,032

Во зимскиот период најупотребуван лек на Одделот за доенче метаболизам и цистична фиброза е амикацин (1,310 ДДД/100ИБД), проследено со меропенем (0,817 ДДД/100ИБД) и цефтазидим (0,594 ДДД/100ИБД).

Табела бр.19 Потрошувачка на антибиотици во пролет на Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
МАРТ	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,341
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,135
	CEFTAZIDIME	J01DD02	1,219
	GENTAMICIN	J01GB03	0,101
	AMIKACIN	J01GB06	1,138
	MEROPENEM	J01DH02	1,247
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,209
АПРИЛ	AMIKACIN	J01GB06	1,223
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,128
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,082
	CEFTAZIDIME	J01DD02	1,380
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,163
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,149
	MEROPENEM	J01DH02	0,358
	CEFEPIME	J01DE01	0,525
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,147
	TEICoplanin	J01XA02	0,023
	SULFAMETOXAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,117
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,315
МАЈ	AMIKACIN	J01GB06	0,381
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,298
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,125
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,901
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,226
	MEROPENEM	J01DH02	0,509
	TEICoplanin	J01XA02	0,290
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,430

Во пролет најпотребуван лек е цефтазидим (1,166 ДДД/100ИБД), потоа амикацин (0,914 ДДД/100ИБД) и меропенем (0,711 ДДД/100ИБД).

Табела бр.20 Потрошувачка на антибиотици во лето на Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза

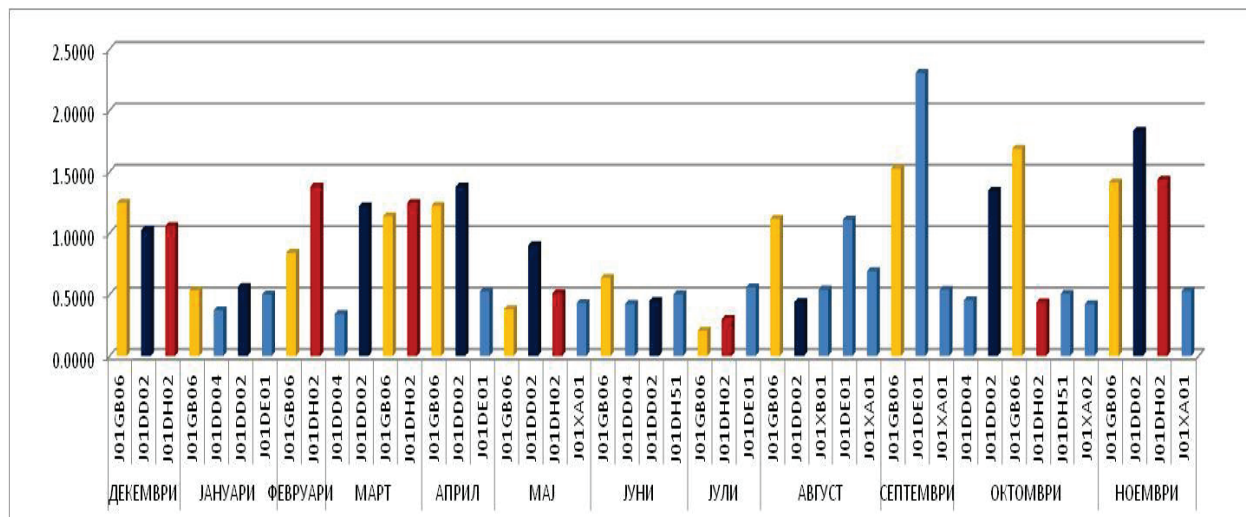
Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ЈУНИ	AMIKACIN	J01GB06	0,636
	CEFTRIAXONE	J01DD04	0,424
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,077
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,447
	COLISTIN	J01XB01	0,000
	MEROPENEM	J01DH02	0,042
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,502
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,368
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,282
ЈУЛИ	AMIKACIN	J01GB06	0,206
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,013
	CEFTRIAXONE	J01DD04	0,181
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,100
	MEROPENEM	J01DH02	0,300
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,282
	CEFEPIME	J01DE01	0,559
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,183
	TEICoplanin	J01XA02	0,155
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,166
АВГУСТ	AMIKACIN	J01GB06	1,116
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,304
	CEFTRIAXONE	J01DD04	0,149
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,112
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,440
	COLISTIN	J01XB01	0,541
	MEROPENEM	J01DH02	0,302
	CEFEPIME	J01DE01	1,110
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,255
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,690

Во летниот период најпотребувани антибиотици на Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза беа амикацин (0,652 ДДД/100ИБД), цефепим (0,556 ДДД/100ИБД) и ванкомицин (0,379 ДДД/100ИБД).

Табела бр.21 Потрошувачка на антибиотици во есен на Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
СЕПТЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	1,526
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,251
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,113
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,088
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,204
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,117
	MEROPENEM	J01DH02	0,326
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,193
	CEFEPIME	J01DE01	2,306
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,200
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,540
ОКТОМВРИ	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,454
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,201
	CEFTAZIDIME	J01DD02	1,346
	COLISTIN	J01XB01	0,056
	AMIKACIN	J01GB06	1,688
	MEROPENEM	J01DH02	0,437
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,507
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,250
	TEICOPLANIN	J01XA02	0,423
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,352
НОЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	1,413
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,178
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,247
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,056
	CEFTAZIDIME	J01DD02	1,835
	COLISTIN	J01XB01	0,076
	MEROPENEM	J01DH02	1,437
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,300
	CEFEPIME	J01DE01	0,200
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,122
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,076
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,528

Во есенскиот период најпотребувани лекови се амикацин (1,542 ДДД/100ИБД), цефтазидим (1,089 ДДД/100ИБД) и меропенем (0,733 ДДД/100ИБД).



Графикон бр.8 Графички приказ на потрошувачка на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД по АТЦ код на Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза (Легенда: со жолта боја е прикажан амикациноот, со црвена боја меропенем, а со темно сина цефтазидим. Сите останати антибиотици се со светло сино)

Амикацин најмногу се употребувал во есен, меропенем во зима, а цефтазидимот во период од ноември-мај.



Графикон бр.9 Графички приказ на потрошувачката на цефтриаксон изразено во ДДД/100ИБД по месеци на Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза

На Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза најчесто употребувани антибиотици на годишно ниво се лекови од групата на парентерални цефалоспорини (39%

од вкупната потрошувачка на лекови). Во сите сезони највеќе се користени цефтазидим, амикацин, меропенем и цефепим.



Графикон бр.10 Графички приказ на потрошувачката на парентерални цефалоспорини во однос на останатите антибиотици на Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза

4.2.3. Оддел за ендокринологија и генетика

Табела бр.22 Потрошувачка на антибиотици во зима на Оддел за ендокринологија и генетика

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ДЕКЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,019
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,981
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,089
	CEFACTOR	J01DC04	0,028
	CEFALEXIN	J01CF02	0,140
	AMIKACIN	J01GB06	0,065
	MEROPENEM	J01DH02	0,093
ЈАНУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,009
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,558
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,085
	CEFACTOR	J01DC04	0,027
	AMIKACIN	J01GB06	0,018
ФЕВРУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,101
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,424
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,119
	CEFACTOR	J01DC04	0,086
	CEFALEXIN	J01CF02	0,144
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,038

Во зимскиот период најупотребуван лек е цефтриаксон (0,987 ДДД/100ИБД). Останатите антибиотици се користени во трагови.

Табела бр.23 Потрошувачка на антибиотици во пролет на Оддел за ендокринологија и генетика

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
МАРТ	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,9254
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,2018
	CEFALEXIN	J01CF02	0,0621
	CEFIXIME	J01DD08	0,2484
АПРИЛ	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,7588
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,1329
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,0295
МАЈ	AMIKACIN	J01GB06	0,1586
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,7496
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,0144
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,2883

Во пролетниот период најпотребен лек е цефтриаксон (0,811 ДДД/100ИБД). Останатите антибиотици употребувани во трагови се цефотаксим (0,072 ДДД/100ИБД) и сулфаметоксазол/триметоприм (0,228 ДДД/100ИБД) во месец мај.

Табела бр.24 Потрошувачка на антибиотици во лето на Оддел за ендокринологија и генетика

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ЈУНИ	AMIKACIN	J01GB06	0,0222
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,5096
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,0222
	CEFALEXIN	J01CF02	0,1108
	MEROPENEM	J01DH02	0,1182
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,0591
ЈУЛИ	AMIKACIN	J01GB06	0,2328
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,1012
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,0101
	COLISTIN	J01XB01	0,0945
	MEROPENEM	J01DH02	0,2970
АВГУСТ	AMIKACIN	J01GB06	0,1383
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,4148
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,0653
	MEROPENEM	J01DH02	0,0717

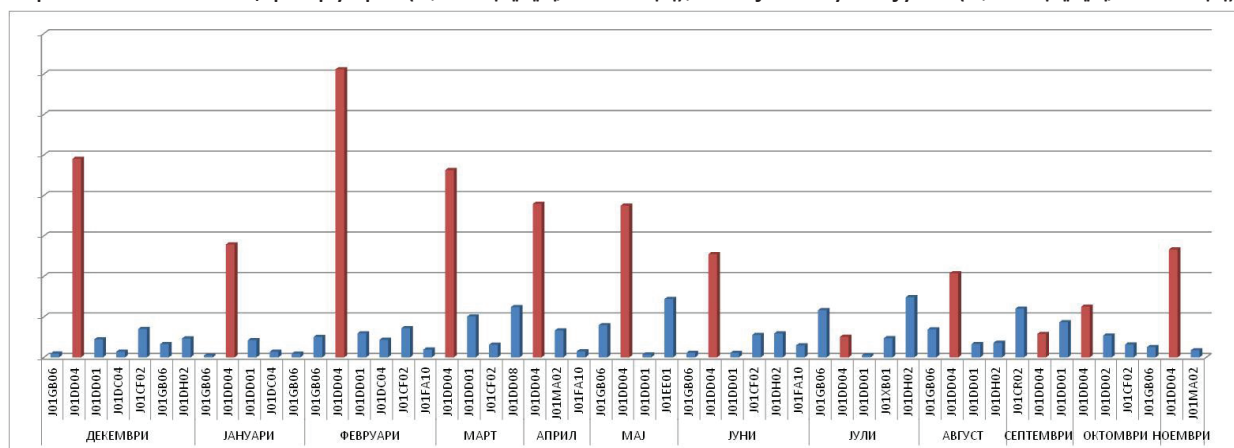
Во летниот период намалена е потрошувачката на сите антибиотици. Најчесто употребувани се цефтриаксон (0,341 ДДД/100ИБД) и амикацин (0,131 ДДД/100ИБД).

Табела бр.25 Потрошувачка на антибиотици во есен на Оддел за ендокринологија и генетика

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
СЕПТЕМВРИ	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,2404
	CEFTRIAXONE	J01DD04	0,1156
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,1733
ОКТОМВРИ	CEFTRIAXONE	J01DD04	0,2500
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,1079
	CEFALEXIN	J01CF02	0,0635
	AMIKACIN	J01GB06	0,0508
НОЕМВРИ	CEFTRIAXONE	J01DD04	0,5329
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,0349

Во однос на сезоните, најмала употреба на цефтриаксон е забележана во есенскиот период (0,299 ДДД/100ИБД).

Потрошувачката на антибиотици на Одделот за ендокринологија и генетика е најголема во зима, а најмала во лето. Најупотребуван лек е цефтриаксон. Истиот најмногу се користел во месец февруари (1,423 ДДД/100ИБД), а најмалку во јули (0,101 ДДД/100ИБД).



Графикон бр.11 Графички приказ на потрошувачка на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД по АТЦ код на Одделот за ендокринологија и генетика (Легенда: со црвена боја означен J01DD04 - цефтриаксон)



Графикон бр.12 Графички приказ на потрошувачката на цефтриаксон изразено во ДДД/100ИБД по месеци на Одделот за ендокринологија и генетика

4.2.4 Оддел за имунологија

Табела бр.26 Потрошувачка на антибиотици во зима на Оддел за имунологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ДЕКЕМВРИ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,182
	AMIKACIN	J01GB06	0,091
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,013
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,327
	COLISTIN	J01XB01	0,363
	MEROPENEM	J01DH02	0,004
ЈАНУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,349
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,177
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,336
ФЕВРУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,056
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,280
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,007

На Одделот за имунологија во зима најпотребуван антибиотик е цефтриаксон (0,823 ДДД/100ИБД). По него следува цефотаксим (0,223 ДДД/100ИБД).

Табела бр.27 Потрошувачка на антибиотици во пролет на Оддел за имунологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
МАРТ	AMIKACIN	J01GB06	0,258
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,393
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,143
	CLINDAMYCIN	J01FF01	0,024
	MEROPENEM	J01DH02	0,014
АПРИЛ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,073
	AMIKACIN	J01GB06	0,015
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,833
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,044
	MEROPENEM	J01DH02	0,368
МАЈ	AMIKACIN	J01GB06	0,036
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,569
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,054
	CEFALEXIN	J01CF02	0,182
	MEROPENEM	J01DH02	0,236

Во пролет, повторно, најпотребуван е цефтриаксон (1,265 ДДД/100ИБД), проследен со меропенем (0,206 ДДД/100ИБД) и амикацин (0,103 ДДД/100ИБД).

Табела бр.28 Потрошувачка на антибиотици во лето на Оддел за имунологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ЈУНИ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,020
	AMIKACIN	J01GB06	0,092
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,740
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,113
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,031
ЈУЛИ	AMIKACIN	J01GB06	0,223
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,288
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,107
	CEFALEXIN	J01CF02	0,097
	MEROPENEM	J01DH02	0,452
	METRONIDAZOLE	J01XD01	0,116
АВГУСТ	AMIKACIN	J01GB06	0,175
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,228
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,046
	CEFALEXIN	J01CF02	0,154
	MEROPENEM	J01DH02	0,138
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,077

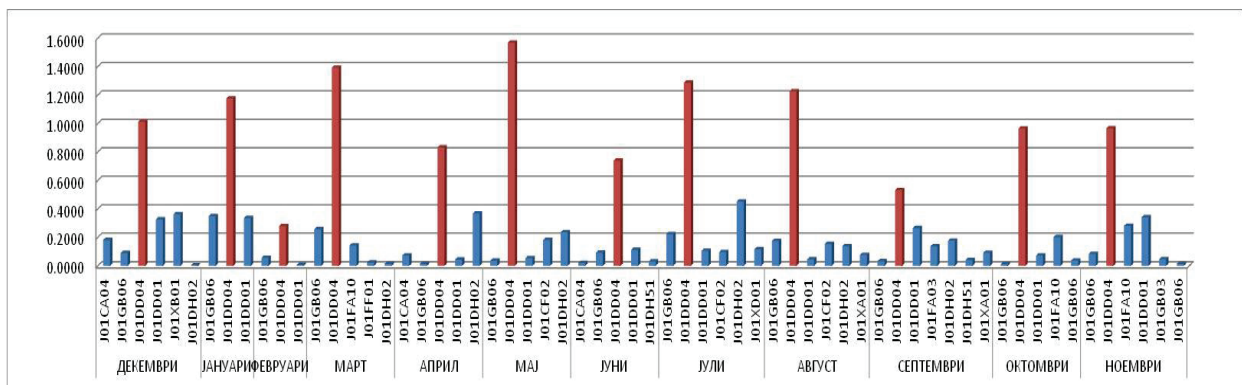
Во летниот период најупотребуван лек е цефтриаксон (1,085 ДДД/100ИБД), а потоа амикацин (0,1633 ДДД/100ИБД).

Табела бр.29 Потрошувачка на антибиотици во есен на Оддел за имунологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
СЕПТЕМВРИ	АМИКАЦИН	J01GB06	0,033
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,532
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,265
	MIDECAMYCIN	J01FA03	0,137
	MEROPENEM	J01DH02	0,177
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,041
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,092
ОКТОМВРИ	АМИКАЦИН	J01GB06	0,013
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,965
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,073
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,202
	АМИКАЦИН	J01GB06	0,038
НОЕМВРИ	АМИКАЦИН	J01GB06	0,084
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,967
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,281
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,341
	GENTAMICIN	J01GB03	0,047
	АМИКАЦИН	J01GB06	0,014

Во есен најупотребуван лек е цефтриаксон (0,644 ДДД/100ИБД) и цефотаксим (0,138 ДДД/100ИБД).

На Одделот за имунологија најупотребуван антибиотик е цефтриаксон. Истиот најмногу се користел во мај (1,569 ДДД/100ИБД), а најмалку во месец февруари (0,2796 ДДД/100ИБД). По однос на групи на антибиотици, најупотребувани се лекови од групата на цефалоспорини.



Графикон бр.13 Графички приказ на потрошувачка на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД по АТЦ код на Одделот за имунологија (Легенда: со црвена боја означен J01DD04 - цефтриаксон)



Графикон бр.14 Графички приказ на потрошувачката на цефтриаксон изразено во ДДД/100ИБД по месеци на Одделот за имунологија

4.2.5.Оддел за интензивна нега и терапија

Табела бр.30 Потрошувачка на антибиотици во зима на Оддел за интензивна нега и терапија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ДЕКЕМВРИ	CEFOTAXIME	J01DD01	1,543
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,530
	COLISTIN	J01XB01	2,543
	GENTAMICIN	J01GB03	0,612
	AMIKACIN	J01GB06	2,045
	MEROPENEM	J01DH02	4,410
	METRONIDAZOLE	J01XD01	0,011
	CEFTRIAXONE	J01DD04	0,364
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	2,809
	CEFIXIME	J01DD08	0,317
	CEFEPIME	J01DE01	0,269
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,723
	VANCOMYCIN	J01XA01	3,433
ЈАНУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,504
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,180
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,274
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,108
	COLISTIN	J01XB01	0,250
	CEFTRIAXONE	J01DD04	1,848
	AMIKACIN	J01GB06	0,001
	MEROPENEM	J01DH02	0,633
	CEFTRIAXONE	J01DD04	0,173
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,072
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,001
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,267
ФЕВРУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,402
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,146
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,650
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,070
	COLISTIN	J01XB01	0,882
	GENTAMICIN	J01GB03	0,117
	CEFTRIAXONE	J01DD04	0,490
	MEROPENEM	J01DH02	0,653
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,049
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,164
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,012
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,145

Во зимскиот период потрошувачката на антибиотици на Одделот за интензивна нега и терапија била следната: меропенем (1,899 ДДД/100ИБД), ванкомицин (1,294 ДДД/100ИБД), колистин (1,225 ДДД/100ИБД) и имипенем/циластин (0,976 ДДД/100ИБД).

Табела бр.31 Потрошувачка на антибиотици во пролет на Оддел за интензивна нега и терапија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
МАРТ	AMIKACIN	J01GB06	0,404
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,113
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,183
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,137
	COLISTIN	J01XB01	0,170
	MEROPENEM	J01DH02	0,309
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,000
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,081
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,113
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,016
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,207
АПРИЛ	CEFADROXIL	J01DB05	0,131
	AMIKACIN	J01GB06	0,330
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,082
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,033
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,085
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,069
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,506
	COLISTIN	J01XB01	0,709
	GENTAMICIN	J01GB03	0,003
	MEROPENEM	J01DH02	0,626
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,243
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,067
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,295
МАЈ	AMIKACIN	J01GB06	0,860
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,754
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,136
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,298
	CEFAZOLIN	J01DC04	0,119
	CEFALEXIN	J01CF02	0,083
	COLISTIN	J01XB01	0,320
	MEROPENEM	J01DH02	0,570
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,157
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,346

Во пролетниот период драстично е намалема употребата на антибиотици. Најупотребувани се амикацин (0,516 ДДД/100ИБД), меропенем (0,501 ДДД/100ИБД) и колистин (0,4 ДДД/100ИБД).

Табела бр.32 Потрошувачка на антибиотици во лето на Оддел за интензивна нега и терапија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ЈУНИ	AMIKACIN	J01GB06	0,548
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,492
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,101
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,099
	CEFAZOLIN	J01DC04	0,087
	COLISTIN	J01XB01	0,164
	MEROPENEM	J01DH02	0,308
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,060
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,047
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,153
ЈУЛИ	AMIKACIN	J01GB06	0,211
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,112
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,133
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,158
	CEFAZOLIN	J01DC04	0,079
	COLISTIN	J01XB01	0,639
	MEROPENEM	J01DH02	0,853
	METRONIDAZOLE	J01XD01	0,018
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,099
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,068
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,038
VANCOMYCIN	J01XA01	0,821	
АВГУСТ	AMIKACIN	J01GB06	0,234
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,031
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,195
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,038
	COLISTIN	J01XB01	0,960
	GENTAMICIN	J01GB03	0,130
	MEROPENEM	J01DH02	1,205
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,171
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,030
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,951

Во лето најпотребувани антибиотици беа: меропенем (0,789 ДДД/100ИБД), ванкомицин (0,641 ДДД/100ИБД), колистин (0,587 ДДД/100ИБД) и амикацин (0,331 ДДД/100ИБД).

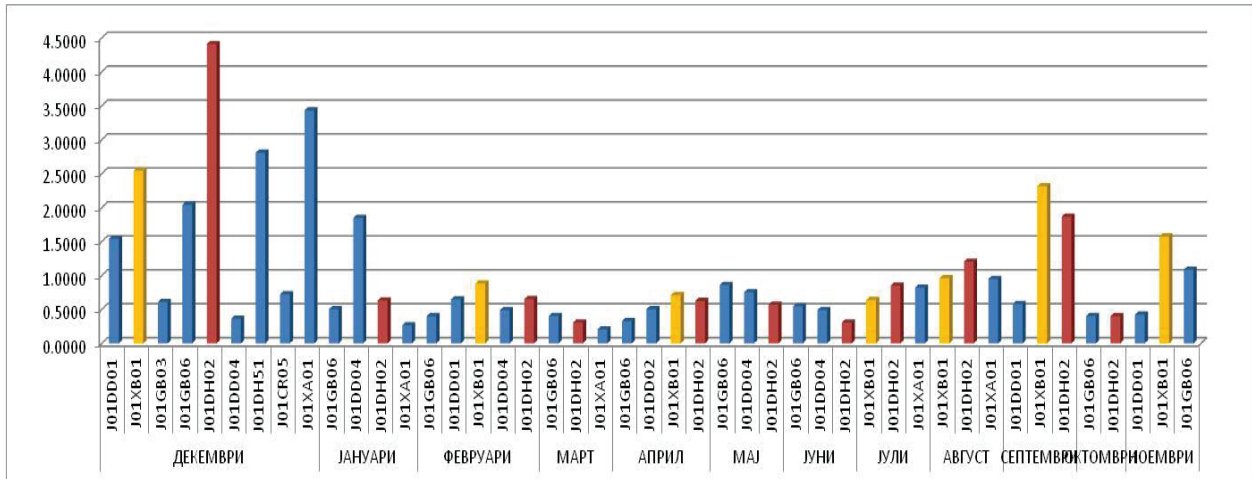
Табела бр.33 Потрошувачка на антибиотици во есен на Оддел за интензивна нега и терапија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
СЕПТЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,441
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,582
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,312
	COLISTIN	J01XB01	2,313
	GENTAMICIN	J01GB03	0,032
	MEROPENEM	J01DH02	1,868
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,156
	CEFEPIME	J01DE01	0,096
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,202
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,353
ОКТОМВРИ	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,007
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,202
	COLISTIN	J01XB01	0,384
	GENTAMICIN	J01GB03	0,018
	AMIKACIN	J01GB06	0,403
	MEROPENEM	J01DH02	0,402
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,185
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,056
НОЕМВРИ	CEFOTAXIME	J01DD01	0,424
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,021
	COLISTIN	J01XB01	1,574
	GENTAMICIN	J01GB03	0,284
	AMIKACIN	J01GB06	1,085
	MEROPENEM	J01DH02	0,411
	METRONIDAZOLE	J01XD01	0,014
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,043
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,134

Во есенскиот период најпотребувани антибиотици беа колистин (1,424 ДДД/100ИБД) и меропенем (0,894 ДДД/100ИБД).

На Одделот за интензивна нега и терапија најпотребувани антибиотици се од групите на карбапеними (4,083 ДДД/100ИБД) и полимиксини (3,636 ДДД/100ИБД). Меропенем најмногу се користел во декември (4,41 ДДД/100ИБД), а најмалку во јуни (0,308 ДДД/100ИБД). Потрошувачката на колистин е најголема во месец декември (2,542

ДДД/100ИБД), а најмала во јуни (0,163 ДДД/100ИБД). Во месец декември, потрошувачката на антибиотици е највисока и најразновидна. Истиот месец се потрошени: ванкомицин (3,432 ДДД/100ИБД), имипенем/циластин (2,809 ДДД/100ИБД) и амикацин (2,044 ДДД/100ИБД).



Графикон бр.15 Графички приказ на потрошувачка на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД по АТЦ код на Одделот за интензивна нега и терапија (Легенда: со жолта боја е прикажан колистин, со црвена боја меропенем. Сите останати антибиотици се со светло сино)



Графикон бр.16 Графички приказ на потрошувачката на цефтриаксон изразено во ДДД/100ИБД по месеци на Одделот за интензивна нега и терапија

4.2.6.Оддел за кардиологија со ревматологија

Табела бр.34 Потрошувачка на антибиотици во зима на Оддел за кардиологија со ревматологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ДЕКЕМВРИ	CEFADROXIL	J01DB05	0,032
	AMIKACIN	J01GB06	0,197
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,517
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,102
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,084
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,446
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,066
ЈАНУАРИ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,062
	CEFADROXIL	J01DB05	0,260
	AMIKACIN	J01GB06	0,291
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,492
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,088
	CEFACTOR	J01DC04	0,074
	CEFALEXIN	J01CF02	0,062
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,087
	MIDECAMYCIN	J01FA03	0,145
ФЕВРУАРИ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,056
	CEFADROXIL	J01DB05	0,123
	AMIKACIN	J01GB06	0,391
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,169
	CEFTRIAZONE	J01DD04	2,092
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,437
	CEFACTOR	J01DC04	0,067
	CEFALEXIN	J01CF02	0,302
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,223
	MEROPENEM	J01DH02	0,036
	CEFIXIME	J01DD08	0,215
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,286
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,151

Во зима, на Одделот за кардиологија со ревматологија проминентно најмногу се користел цефтриаксон (1,70 ДДД/100ИБД).

Табела бр.35 Потрошувачка на антибиотици во пролет на Оддел за кардиологија со ревматологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
МАРТ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,067
	CEFADROXIL	J01DB05	0,053
	AMIKACIN	J01GB06	0,056
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,491
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,399
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,065
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,037
	CEFALEXIN	J01CF02	0,080
	COLISTIN	J01XB01	0,089
	MIDECAMYCIN	J01FA03	0,179
	MEROPENEM	J01DH02	0,004
	CEFIXIME	J01DD08	0,266
АПРИЛ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,067
	CEFADROXIL	J01DB05	0,067
	AMIKACIN	J01GB06	0,227
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,945
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,111
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,030
	CEFALEXIN	J01CF02	0,054
	COLISTIN	J01XB01	0,315
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,378
	MEROPENEM	J01DH02	0,067
	BENZATHINE PHENOXYMETHYLPENICILLIN	J01CE10	0,412
МАЈ	CEFADROXIL	J01DB05	0,072
	AMIKACIN	J01GB06	0,398
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,591
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,029
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,520

Истиот тренд на потрошувачка на цефтриаксон од изминатиот период продолжува и во пролет со вредност 1,675 ДДД/100ИБД.

Табела бр.36 Потрошувачка на антибиотици во лето на Оддел за кардиологија со ревматологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ЈУНИ	CEFADROXIL	J01DB05	0,100
	CEFADROXIL	J01DB05	0,188
	AMIKACIN	J01GB06	0,309
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,952
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,209
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,075
	CEFALEXIN	J01CF02	0,063
	MEROPENEM	J01DH02	0,033
ЈУЛИ	AMIKACIN	J01GB06	0,150
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,709
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,172
	CEFALEXIN	J01CF02	0,130
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,496
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,208
	MIDECAMYCIN	J01FA03	0,087
	MEROPENEM	J01DH02	0,130
VANCOMYCIN	J01XA01	0,023	
АВГУСТ	CEFADROXIL	J01DB05	0,104
	AMIKACIN	J01GB06	0,407
	CEFTRIAZONE	J01DD04	2,605
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,695
	CEFACLOR	J01DC04	0,063
	CEFALEXIN	J01CF02	0,626
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,292
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	1,049
	MEROPENEM	J01DH02	0,021
	BENZATHINE PHENOXYMETHYLPENICILLIN	J01CE10	0,010
	CEFIXIME	J01DD08	0,876

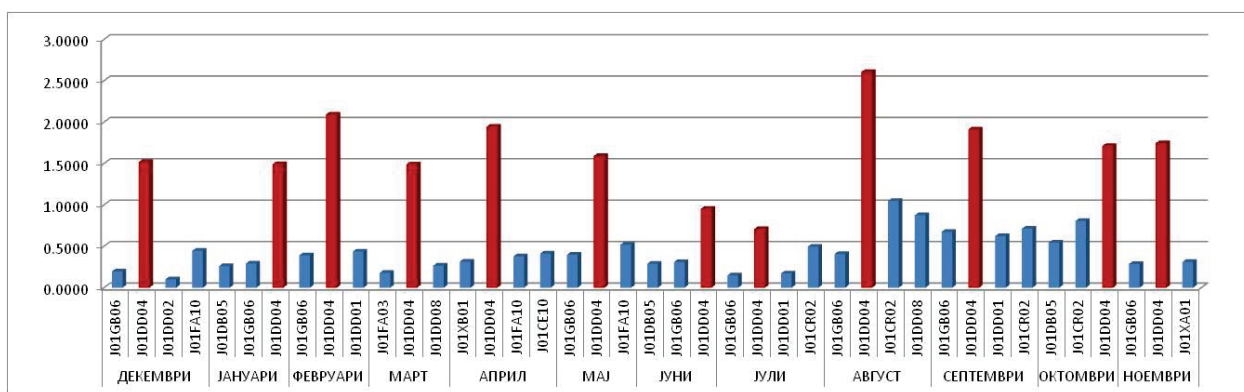
Во летниот период исто така најпотребуван антибиотик е цефтриаксон (1,422 ДДД/100ИБД). Амоксицилин/клавуланска киселина е користена во месец август (1,048 ДДД/100ИБД).

Табела бр.37 Потрошувачка на антибиотици во есен на Оддел за кардиологија со ревматологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
СЕПТЕМВРИ	CEFADROXIL	J01DB05	0,279
	AMIKACIN	J01GB06	0,675
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,348
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,912
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,975
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,623
	CEFALEXIN	J01CF02	0,279
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,713
	MEROPENEM	J01DH02	0,306
	CEFIXIME	J01DD08	0,557
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,207
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,174
ОКТОМВРИ	CEFADROXIL	J01DB05	0,544
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,806
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,711
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,057
	CEFALEXIN	J01CF02	0,228
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,243
	AMIKACIN	J01GB06	0,297
	MIDECAMYCIN	J01FA03	0,170
	MEROPENEM	J01DH02	0,380
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,075
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,160
НОЕМВРИ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,063
	CEFADROXIL	J01DB05	0,158
	AMIKACIN	J01GB06	0,287
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,746
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,076
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,133
	CEFACTOR	J01DC04	0,076
	CEFALEXIN	J01CF02	0,139
	MIDECAMYCIN	J01FA03	0,021
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,262
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,311

Во есенскиот период употребата на цефтриаксон е највисока во однос на останатите сезони со вредност 1,789 ДДД/100ИБД.

На Одделот за кардиологија со ревматологија во текот на целата година најупотребуван антибиотик е цефтиаксон (1,646 ДДД/100ИБД). Најмногу е користен во август (2,605 ДДД/100ИБД), а најмалку во јули (0,708 ДДД/100ИБД). Во текот на целата година на овој оддел користени се антибиотици од повеќе различни групи во многу помали количини од цефтриаксонот.



Графикон бр.17 Графички приказ на потрошувачка на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД по АТЦ код на Одделот за кардиологија со ревматологија (Легенда: со црвена боја означен J01DD04 - цефтриаксон)



Графикон бр.18 Графички приказ на потрошувачката на цефтриаксон изразено во ДДД/100ИБД по месеци на Одделот за кардиологија со ревматологија

4.2.7.Оддел за неврологија

Табела бр.38 Потрошувачка на антибиотици во зима на Оддел за неврологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ДЕКЕМВРИ	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,270
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,036
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,012
	AMIKACIN	J01GB06	0,143
	MEROPENEM	J01DH02	0,041
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,020
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,041
ЈАНУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,102
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,097
	MEROPENEM	J01DH02	0,010
ФЕВРУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,115
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,500
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,183
	CEFALEXIN	J01CF02	0,096
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,077

На Одделот за неврологија во зима најпотребуван антибиотик е цефтриаксон (0,622 ДДД/100ИБД). Во многу помали количини користени се и амикацин, меропенем и ванкомицин.

Табела бр.39 Потрошувачка на антибиотици во пролет на Оддел за неврологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
МАРТ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,073
	AMIKACIN	J01GB06	0,056
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,754
	CEFALEXIN	J01CF02	0,112
	COLISTIN	J01XB01	0,149
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,112
	MEROPENEM	J01DH02	0,191
	CEFIXIME	J01DD08	0,279
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,014
АПРИЛ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,078
	AMIKACIN	J01GB06	0,136
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,912
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,088
	COLISTIN	J01XB01	0,145
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,272

	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,136
МАЈ	AMIKACIN	J01GB06	0,050
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,819
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,138
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,014
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,063

Истотака и во пролет најупотребуван антибиотик е цефтриаксон (0,828 ДДД/100ИБД). Неговата употреба во однос на зимата се зголемува за 24%.

Табела бр.40 Потрошувачка на антибиотици во лето на Оддел за неврологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ЈУНИ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,065
	AMIKACIN	J01GB06	0,131
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,602
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,480
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,120
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,118
ЈУЛИ	AMIKACIN	J01GB06	0,070
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,535
	CEFALEXIN	J01CF02	0,060
	MEROPENEM	J01DH02	0,047
	METRONIDAZOLE	J01XD01	0,031
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,081
АВГУСТ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,063
	AMIKACIN	J01GB06	0,050
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,383
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,082
	METRONIDAZOLE	J01XD01	0,008

Во летниот период употребата на антибиотици е значително намалена вклучувајќи го и цефтриаксон (0,506 ДДД/100ИБД). Во месец јуни азитромицин се употребувал 0,480 ДДД/100ИБД.

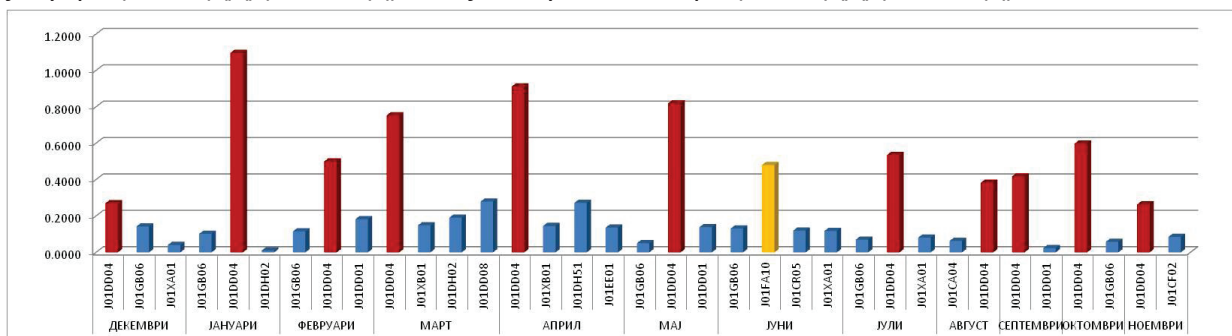
Табела бр.41 Потрошувачка на антибиотици во есен на Оддел за неврологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
СЕПТЕМВРИ	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,4175
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,0235
ОКТОМВРИ	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,5976
	CLINDAMYCIN	J01FF01	0,0332
	AMIKACIN	J01GB06	0,0581
	MEROPENEM	J01DH02	0,0387

	METRONIDAZOLE	J01XD01	0,0443
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,0083
НОЕМВРИ	CEFTRIAXONE	J01DD04	0,2634
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,0425
	CEFALEXIN	J01CF02	0,0850
	AMIKACIN	J01GB06	0,0595

Најмала вредност на употреба на најпроминентниот антибиотик цефтриаксон има во есен со вредност 0,426 ДДД/100ИБД. Таа е помала од употребениот антибиотик во зима за 48%.

На Одделот за неврологија како и кај повеќето други оддели најупотребуван антибиотик на годишно ниво е цефтриаксон (0,595 ДДД/100ИБД). Истиот најмногу се користел во јануари (1,097 ДДД/100ИБД), а најмалку во ноември (0,263 ДДД/100ИБД).



Графикон бр.19 Графички приказ на потрошувачка на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД по АТЦ код на Одделот за неврологија (Легенда: со црвена боја означен J01DD04 – цефтриаксон, а со жолта боја азитромицин)



Графикон бр.20 Графички приказ на потрошувачката на цефтриаксон изразено во ДДД/100ИБД по месеци на Одделот за неврологија

4.2.8.Оддел за неонатологија

Табела бр.42 Потрошувачка на антибиотици во зима на Оддел за неонатологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ДЕКЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,414
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,441
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,394
	MEROPENEM	J01DH02	0,436
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,271
	LINEZOLID	J01XX08	0,096
ЈАНУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,177
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,622
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,262
	MEROPENEM	J01DH02	0,127
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,090
	LINEZOLID	J01XX08	0,005
ФЕВРУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,179
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,276
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,255
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,031
	COLISTIN	J01XB01	0,060
	GENTAMICIN	J01GB03	0,100
	MEROPENEM	J01DH02	0,225
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,090
	CEFEPIME	J01DE01	0,045
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,016
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,094
	LINEZOLID	J01XX08	0,172

На Одделот за неонатологија во зимската сезона најчесто користен антибиотик е цефтриаксон (0,779 ДДД/100ИБД). Употребувани се и други видови на антибиотици, но во многу помали количини. Линезолид се употребувал во вредност 0,148 ДДД/100ИБД.

Табела бр.43 Потрошувачка на антибиотици во пролет на Оддел за неонатологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
МАРТ	AMIKACIN	J01GB06	0,348
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,130
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,052
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,386
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,052
	COLISTIN	J01XB01	0,056
	MEROPENEM	J01DH02	0,128
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,031
	CEFEPIME	J01DE01	0,083
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,125
АПРИЛ	AMIKACIN	J01GB06	0,118
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,154
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,299
	COLISTIN	J01XB01	0,166
	MEROPENEM	J01DH02	0,304
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,016
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,159
МАЈ	AMIKACIN	J01GB06	0,320
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,325
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,028
	MEROPENEM	J01DH02	0,125
	CEFEPIME	J01DE01	0,078
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,013
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,111

Во пролетниот период употребата на цефтриаксон се заменува со цефотаксим (0,336 ДДД/100ИБД) и амикацин (0,262 ДДД/100ИБД).

Табела бр.44 Потрошувачка на антибиотици во лето на Оддел за неонатологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ЈУНИ	AMIKACIN	J01GB06	0,124
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,087
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,379
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,011
	COLISTIN	J01XB01	0,026
	MEROPENEM	J01DH02	0,201
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,062
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,056

ЈУЛИ	AMIKACIN	J01GB06	0,200
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,145
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,429
	COLISTIN	J01XB01	0,082
	MEROPENEM	J01DH02	0,252
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,117
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,122
АВГУСТ	AMIKACIN	J01GB06	0,154
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,290
	COLISTIN	J01XB01	0,026
	MEROPENEM	J01DH02	0,197
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,022
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,143

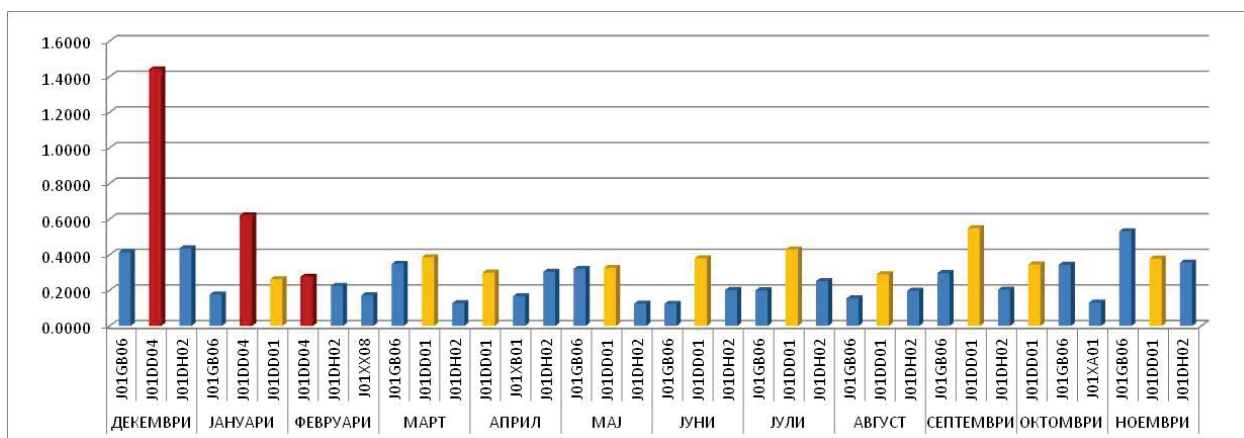
Трендот на употреба на цефатоксим продолжува и во летниот период со истата вредност од пролетта (0,336 ДДД/100ИБД).

Табела бр.45 Потрошувачка на антибиотици во есен на Оддел за неонатологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
СЕПТЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,297
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,549
	MEROPENEM	J01DH02	0,203
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,072
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,131
ОКТОМВРИ	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,089
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,345
	COLISTIN	J01XB01	0,119
	AMIKACIN	J01GB06	0,343
	MEROPENEM	J01DH02	0,105
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,042
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,022
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,131
НОЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,532
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,074
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,378
	COLISTIN	J01XB01	0,148
	MEROPENEM	J01DH02	0,355
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,176
	LINEZOLID	J01XX08	0,066

Во есен потрошувачката на цефотаксим се зголемува на 0,424 ДДД/100ИБД, односно за 20% повеќе од пролетниот и летниот период.

На Одделот за неонатологија најчесто употребуван антибиотик е цефотаксим (0,303 ДДД/100ИБД). Истиот не се употребувал во декември и февруари, а во сите останати месеци е со константна вредност околу 0,4 ДДД/100ИБД. На овој оддел покрај останатите антибиотици значително е да се спомене дека се користи и линезолид.



Графикон бр.21 Графички приказ на потрошувачка на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД по АТЦ код на Одделот за неонатологија (Легенда: со црвена боја означен J01DD04 – цефтриаксон, а со жолта боја цефотаксим)



Графикон бр.22 Графички приказ на потрошувачката на цефтриаксон изразено во ДДД/100ИБД по месеци на Одделот за неонатологија

4.2.9.Оддел за нефрологија

Табела бр.46 Потрошувачка на антибиотици во зима на Оддел за нефрологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ДЕКЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,151
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,717
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,638
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,188
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,019
	CEFALEXIN	J01CF02	0,094
	GENTAMICIN	J01GB03	0,515
	BENZATHINE PHENOXYMETHYLPENICILLIN	J01CE10	0,565
	CEFIXIME	J01DD08	0,377
ЈАНУАРИ	CEFTRIAZONE	J01DD04	2,071
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,173
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,062
	GENTAMICIN	J01GB03	0,092
	MEROPENEM	J01DH02	0,345
	CEFIXIME	J01DD08	0,449
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,492
ФЕВРУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,159
	CEFTRIAZONE	J01DD04	2,226
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,318
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,016
	CEFALEXIN	J01CF02	0,079
	MEROPENEM	J01DH02	0,053
	PIPEMIDIC ACID	J01MB04	0,318
	CEFIXIME	J01DD08	0,095
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,355

Во зима, на Одделот за нефрологија најпотребуван антибиотик е цефтриаксон (1,978 ДДД/100ИБД). Во месец јануари користен е бензатин феноксиметил пеницилин во вредност 0,565 ДДД/100ИБД, а комбинацијата на амоксицилин/клавуланска киселина во декември (0,717 ДДД/100ИБД).

Табела бр.47 Потрошувачка на антибиотици во пролет на Оддел за нефрологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
МАРТ	AMIKACIN	J01GB06	0,087
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,218
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,087

	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,557
	CEFIXIME	J01DD08	0,305
АПРИЛ	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,309
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,930
	CEFALEXIN	J01CF02	0,371
	GENTAMICIN	J01GB03	0,099
МАЈ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,192
	AMIKACIN	J01GB06	0,462
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,481
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,808

Во пролет истотака најупотребуван е цефтриаксон (1,319 ДДД/100ИБД). Во овој период се користи и комбинацијата на амоксицилин/клавуланска киселина (0,449 ДДД/100ИБД).

Табела бр.48 Потрошувачка на антибиотици во лето на Оддел за нефрологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ЈУНИ	AMIKACIN	J01GB06	0,064
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,172
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,215
	BENZATHINE PHENOXYMETHYLPENICILLIN	J01CE10	0,118
ЈУЛИ	AMIKACIN	J01GB06	0,018
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,227
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,762
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,726
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,027
	CEFALEXIN	J01CF02	0,181
	GENTAMICIN	J01GB03	0,230
	BENZATHINE PHENOXYMETHYLPENICILLIN	J01CE10	0,454
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,481
АВГУСТ	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,410
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,373
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,093
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,084
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,007
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,704
	COLISTIN	J01XB01	0,311
	GENTAMICIN	J01GB03	0,311
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,037

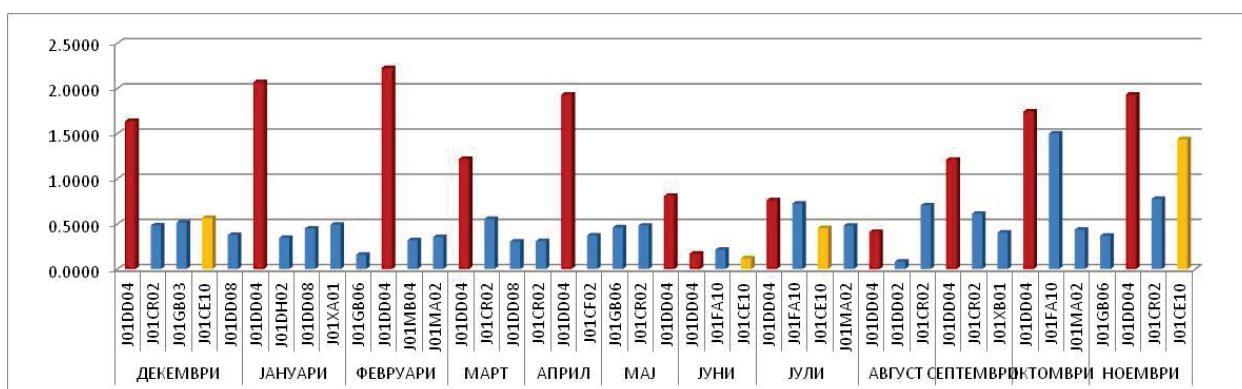
Во летниот период се намалува употребата на цефтриаксон на 0,448 ДДД/100ИБД или за 77% пониска вредност од зимскиот период. Во овој период се користи азитромицин во скоро иста вредност како и цефтриаксон (0,438 ДДД/100ИБД).

Табела бр.49 Потрошувачка на антибиотици во есен на Оддел за нефрологија

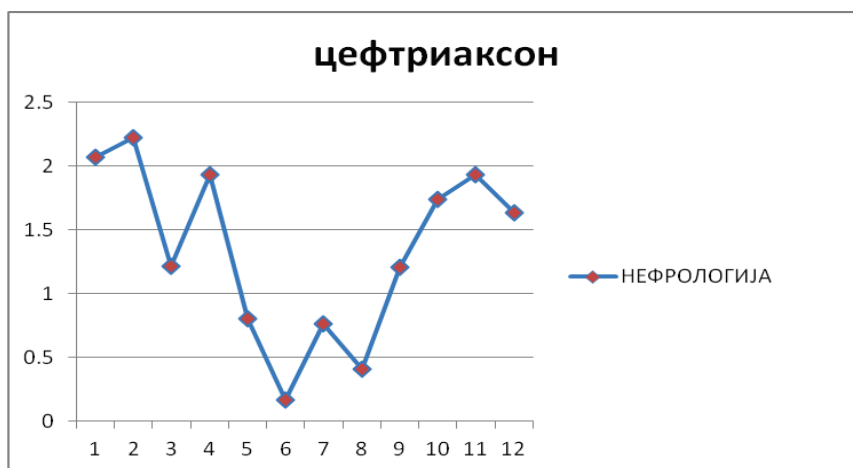
Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
СЕПТЕМВРИ	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,211
	CEFALEXIN	J01CF02	0,121
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,612
	COLISTIN	J01XB01	0,404
	GENTAMICIN	J01GB03	0,081
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,048
ОКТОМВРИ	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,742
	CEFACTOR	J01DC04	0,054
	GENTAMICIN	J01GB03	0,073
	AZITHROMYCIN	J01FA10	1,500
	AMIKACIN	J01GB06	0,163
	MEROPENEM	J01DH02	0,133
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,436
НОЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,370
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,931
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,411
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,195
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,049
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,776
	GENTAMICIN	J01GB03	0,096
	BENZATHINE PHENOXYMETHYLPENICILLIN	J01CE10	1,438
	CEFIXIME	J01DD08	0,082

Во есен повторно се зголемува употребата на цефтриаксон на 1,628 ДДД/100ИБД. Се користи и комбинацијата на амоксицилин/клавуланска киселина (0,462 ДДД/100ИБД).

На Одделот за нефрологија како и кај повеќето други оддели најупотребуван антибиотик е цефтриаксон (1,750 ДДД/100ИБД). Истиот најмногу се користел во февруари (2,226 ДДД/100ИБД), а најмалку во ноември (0,172 ДДД/100ИБД). Во есен и пролет се користи и комбинацијата на амоксицилин/клавуланска киселина, а во лето азитромицин. Бензатин феноксиметил пеницилин во месец ноември се користел 1,438 ДДД/100ИБД.



Графикон бр.23 Графички приказ на потрошувачка на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД по АТЦ код на Одделот за нефрологија (Легенда: со црвена боја означен J01DD04 – цефтриаксон, а со жолта боја бензатин феноксиметил пеницилин)



Графикон бр.24 Графички приказ на потрошувачката на цефтриаксон изразено во ДДД/100ИБД по месеци на Одделот за нефрологија

4.2.10. Оддел за пулмологија- ПУЛМО А

Табела бр.50 Потрошувачка на антибиотици во зима на Оддел за пулмологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ДЕКЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,470
	CEFTRIAZONE	J01DD04	2,223
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,102
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,174
	MEROPENEM	J01DH02	0,127
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,136

ЈАНУАРИ	АМИКАЦИН	J01GB06	0,185
	СЕФТРИАКСОН	J01DD04	1,693
	СЕФОТАКСИМ	J01DD01	0,093
	АМОКСИЦИЛЛИН+КЛАВУЛАНСКА КИСЛИНА	J01CR02	0,182
	МЕРОПЕНЕМ	J01DH02	0,005
	ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН	J01DH51	0,021
	АЗИТРОМИЦИН	J01FA10	0,038
	ВАНКОМИЦИН	J01XA01	0,018
ФЕВРУАРИ	АМИКАЦИН	J01GB06	0,488
	СЕФТРИАКСОН	J01DD04	1,515
	СЕФОТАКСИМ	J01DD01	0,090
	СЕФТАЗИДИМ	J01DD02	0,045
	КЛИНДАМИЦИН	J01FF01	0,030
	МЕРОПЕНЕМ	J01DH02	0,266
	МЕТРОНИДАЗОЛ	J01XD01	0,010
	ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН	J01DH51	0,023
	ПИПЕРАЦИЛИН, ТАЗОБАСТАМ	J01CR05	0,009
	АЗИТРОМИЦИН	J01FA10	0,160
	ВАНКОМИЦИН	J01XA01	0,019

На Одделот за пулмологија во зимската сезона најчесто употребуван антибиотик е цефтриаксон (1,810 ДДД/100ИБД). Забележана е потрошувачка и на други видови на антибиотици, но во многу помали количини: амикацин (0,381 ДДД/100ИБД), меропенем (0,132 ДДД/100ИБД). Имипенем/циластатин се употребувал во вредност 0,06 ДДД/100ИБД. Во овој период во Република Северна Македонија беше прогласена епидемија на морбили. Сите деца со компликации (bronhopnevmonija) беа хоспитализирани на овој оддел од декември до јуни.

Табела бр.51 Потрошувачка на антибиотици во пролет на Оддел за пулмологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
МАРТ	АМИКАЦИН	J01GB06	0,100
	СЕФТРИАКСОН	J01DD04	1,455
	СЕФТАЗИДИМ	J01DD02	0,050
	МЕРОПЕНЕМ	J01DH02	0,626
	ВАНКОМИЦИН	J01XA01	0,090
АПРИЛ	АМИКАЦИН	J01GB06	0,045
	СЕФТРИАКСОН	J01DD04	1,457
	СЕФОТАКСИМ	J01DD01	0,136
	АЗИТРОМИЦИН	J01FA10	0,362

	MEROPENEM	J01DH02	0,526
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,264
МАЈ	АМИКАЦИН	J01GB06	0,136
	СЕФТРИАКСОН	J01DD04	1,823
	СЕФОТАКСИМ	J01DD01	0,105
	АМОКСИЦИЛИН+КЛАВУЛАНСКА КИСЛИНА	J01CR02	0,234
	АЗИТРОМИЦИН	J01FA10	0,293
	МЕРОПЕНЕМ	J01DH02	0,538
	ВАНКОМИЦИН	J01XA01	0,192

Во пролетниот период употребата на цефтриаксон е 1,578 ДДД/100ИБД, проследена со меропенем (0,563 ДДД/100ИБД) и ванкомицин (0,182 ДДД/100ИБД).

Табела бр.52 Потрошувачка на антибиотици во лето на Оддел за пулмологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ЈУНИ	АМИКАЦИН	J01GB06	0,433
	СЕФТРИАКСОН	J01DD04	2,270
	МЕРОПЕНЕМ	J01DH02	0,023
	АЗИТРОМИЦИН	J01FA10	0,183
ЈУЛИ	АМИКАЦИН	J01GB06	0,327
	СЕФТРИАКСОН	J01DD04	2,200
	АЗИТРОМИЦИН	J01FA10	0,654
	СЕФОТАКСИМ	J01DD01	0,392
	МЕРОПЕНЕМ	J01DH02	0,054
	ВАНКОМИЦИН	J01XA01	0,119
АВГУСТ	СЕФТРИАКСОН	J01DD04	2,049
	СЕФОТАКСИМ	J01DD01	0,115
	АЗИТРОМИЦИН	J01FA10	0,217
	ВАНКОМИЦИН	J01XA01	0,009

Во летниот период потрошувачката на цефтриаксон се зголемува на 2,173 ДДД/100ИБД, односно за 17% повеќе од зимата. Вредностите на меропенем и ванкомицин се многу пониски од пролетниот период.

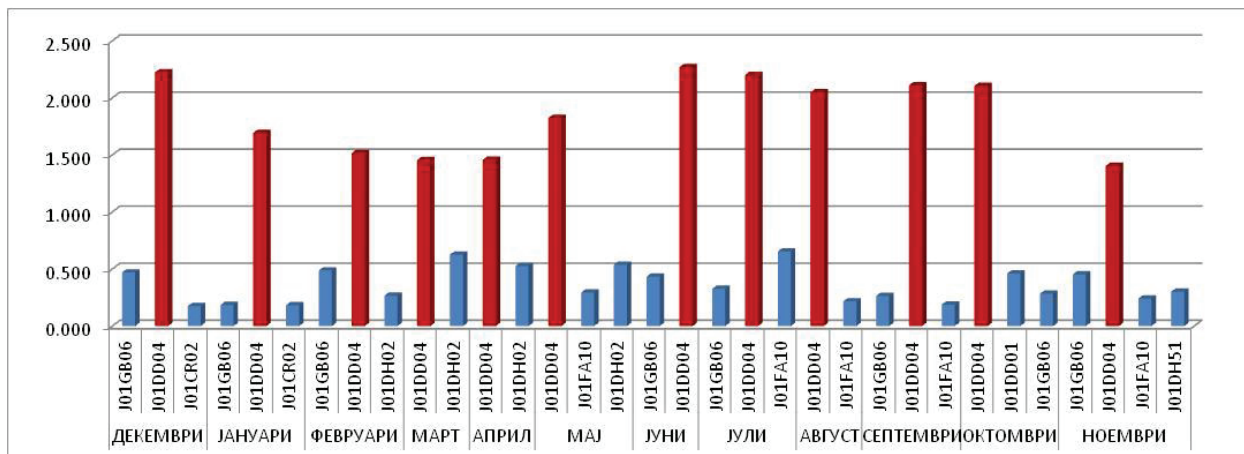
Табела бр.53 Потрошувачка на антибиотици во есен на Оддел за пулмологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
СЕПТЕМВРИ	АМИКАЦИН	J01GB06	0,264
	СЕФТРИАКСОН	J01DD04	2,109
	АЗИТРОМИЦИН	J01FA10	0,188

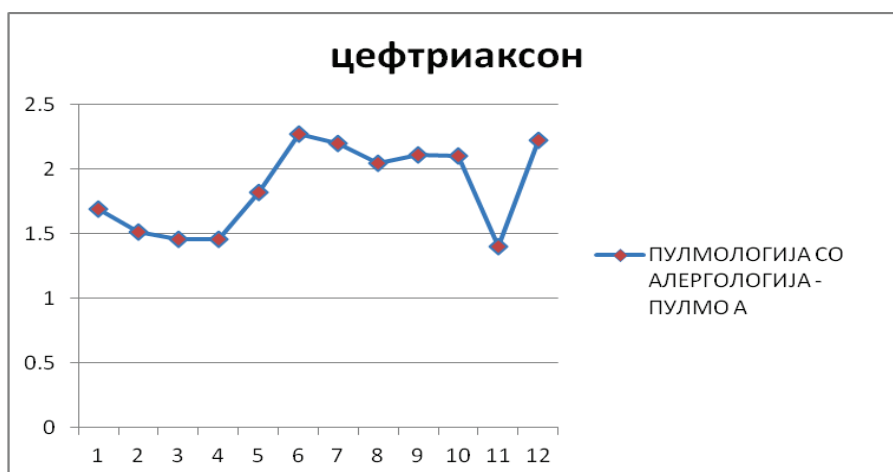
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,028
	CEFIXIME	J01DD08	0,038
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,043
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,047
ОКТОМВРИ	CEFTRIAZONE	J01DD04	2,106
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,461
	AMIKACIN	J01GB06	0,284
	MEROPENEM	J01DH02	0,095
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,038
НОЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,453
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,404
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,238
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,189
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,242
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,302
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,040

Во есен, потрошувачката на цефтриаксон е 1,873 ДДД/100ИБД, амикацин (0,333 ДДД/100ИБД) и цефотаксим (0,242 ДДД/100ИБД).

На Одделот за пулмологија во период од декември до јуни хоспитализирани се само деца со компликации (bronhopnevmonija) како последица на морбили. Најчесто користен антибиотик е цефтриаксон (1,858 ДДД/100ИБД). Истиот најмногу се користел во јуни (2,270 ДДД/100ИБД), а најмалку во ноември (0,140 ДДД/100ИБД). Покрај него користени се амикацин, меропенем и ванкомицин.



Графикон бр.25 Графички приказ на потрошувачка на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД по АТЦ код на Одделот за пулмологија (Легенда: со црвена боја означен J01DD04 – цефтриаксон)



Графикон бр.26 Графички приказ на потрошувачката на цефтриаксон изразено во ДДД/100ИБД по месеци на Одделот за пулмологија

4.2.11. Оддел за пулмоалергологија и токсикологија – ПУЛМО Б

Табела бр.54 Потрошувачка на антибиотици во зима на Оддел за пулмоалергологија и токсикологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ДЕКЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,195
	CEFTRIAZONE	J01DD04	3,013
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,115
	CEFUROXIME	J01DC02	0,099
	CEFIXIME	J01DD08	0,077
	AMIKACIN	J01GB06	0,015
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,476
ЈАНУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,178
	CEFTRIAZONE	J01DD04	2,087
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,098
	MEROPENEM	J01DH02	0,005
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,061
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,067
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,084
ФЕВРУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,315
	CEFTRIAZONE	J01DD04	2,108
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,453
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,121

На Одделот за пулмоалергологија и токсикологија во зима најупотребуван антибиотик е цефтриаксон (2,402 ДДД/100ИБД). Азитромицин, цефотаксим и амикацин се користеле во интервал од 0,229 до 0,221 ДДД/100ИБД.

Табела бр.55 Потрошувачка на антибиотици во пролет на Оддел за пулмоалергологија и токсикологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
МАРТ	AMIKACIN	J01GB06	0,364
	CEFTRIAZONE	J01DD04	2,473
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,126
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,128
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,035
	MEROPENEM	J01DH02	0,008
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,025
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,025
АПРИЛ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,068
	AMIKACIN	J01GB06	0,238
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,816
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,537
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,348
	MEROPENEM	J01DH02	0,055
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,699
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,177
МАЈ	AMIKACIN	J01GB06	0,389
	CEFTRIAZONE	J01DD04	2,438
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,547
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,265
	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,572
	MEROPENEM	J01DH02	0,094

Во пролет најупотребуван антибиотик е цефтриаксон (2,242 ДДД/100ИБД), азитромицин (0,457 ДДД/100ИБД) и амикацин (0,33 ДДД/100ИБД).

Табела бр.56 Потрошувачка на антибиотици во лето на Оддел за пулмоалергологија и токсикологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ЈУНИ	AMIKACIN	J01GB06	0,175
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,818
	MEROPENEM	J01DH02	0,032
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,235

ЈУЛИ	CEFADROXIL	J01DB05	0,072
	AMIKACIN	J01GB06	0,197
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,863
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,288
	MEROPENEM	J01DH02	0,096
АВГУСТ	CEFADROXIL	J01DB05	0,091
	AMIKACIN	J01GB06	0,252
	CEFTRIAZONE	J01DD04	2,082
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,333
	MEROPENEM	J01DH02	0,163
	CEFIXIME	J01DD08	0,036

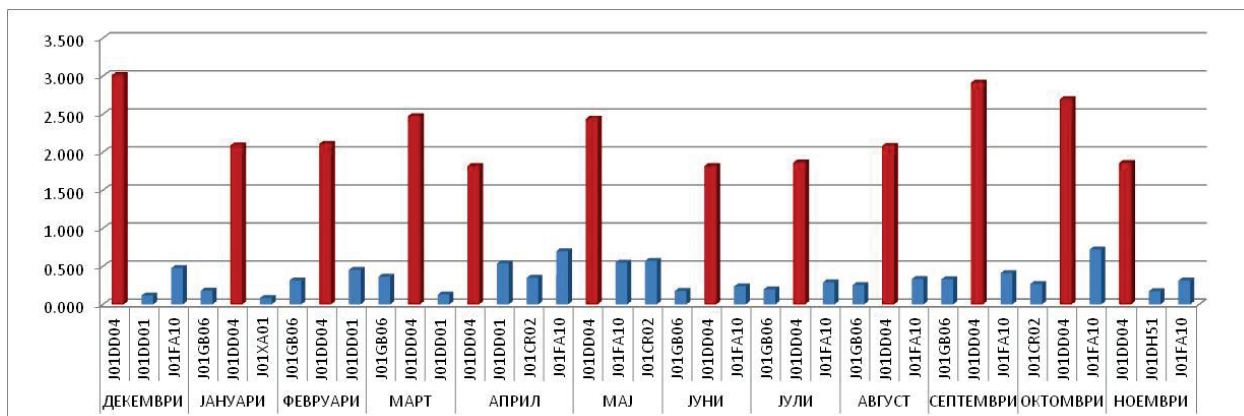
Во летото цефтриаксон се употребувал 1,920 ДДД/100ИБД, за 20% помалку од зимата. Азитромицин се користел 0,256 ДДД/100ИБД.

Табела бр.57 Потрошувачка на антибиотици во есен на Оддел за пулмоалергологија и токсикологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
СЕПТЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,329
	CEFTRIAZONE	J01DD04	2,914
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,411
ОКТОМВРИ	AMOXICILLIN+CLAVULANIC ACID	J01CR02	0,268
	CEFTRIAZONE	J01DD04	2,696
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,046
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,172
	CLINDAMYCIN	J01FF01	0,024
	AMIKACIN	J01GB06	0,216
НОЕМВРИ	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,720
	AMOXICILLIN	J01CA04	0,067
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,859
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,027
	AMIKACIN	J01GB06	0,218
	MEROPENEM	J01DH02	0,013
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,173
AZITHROMYCIN	J01FA10	0,312	

Употребата на цефтриаксонот во есен се зголемува на 2,489 ДДД/100ИБД што е еднакво на зимскиот период. Во многу помали врдности се употребувале азитромицин (0,480 ДДД/100ИБД) и амикацин (0,245 ДДД/100ИБД).

На Одделот за пулмоалергологија и токсикологија во текот на едногодишниот период како и во повеќето останати оддели најмногу се користел цефтриаксон (2,263 ДДД/100ИБД). Истиот најмногу се употребувал во декември (3,012 ДДД/100ИБД), а најмалку во април (1,816 ДДД/100ИБД). Азитромицин и амикацин се користени преку целата година во многу помала количина.



Графикон бр.27 Графички приказ на потрошувачка на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД по АТЦ код на Одделот за пулмоалергологија и токсикологија (Легенда: со црвена боја означен J01DD04 – цефтриаксон)



Графикон бр.28 Графички приказ на потрошувачката на цефтриаксон изразено во ДДД/100ИБД по месеци на Одделот за пулмоалергологија и токсикологија

4.2.12.Оддел за хемато-онкологија

Одделот за хемато-онкологија опфаќа две одделенија кои ќе бидат прикажани одделно.

4.2.12.1.Одделение за онкологија

Табела бр.58 Потрошувачка на антибиотици во зима на Одделение за онкологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ДЕКЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,382
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,852
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,132
	CEFACTOR	J01DC04	0,113
	CEFALEXIN	J01CF02	0,188
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,188
	COLISTIN	J01XB01	0,025
	AMIKACIN	J01GB06	0,038
	MEROPENEM	J01DH02	0,138
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,226
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,185
ЈАНУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,472
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,909
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,213
	CEFALEXIN	J01CF02	0,118
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,035
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,189
	MEROPENEM	J01DH02	0,343
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,047
	PIPERACILLIN, TAZOACTAM	J01CR05	0,094
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,419
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,118
ФЕВРУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,068
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,264
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,293
	COLISTIN	J01XB01	0,007
	MEROPENEM	J01DH02	0,316
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,166
	CEFIXIME	J01DD08	0,293
	PIPERACILLIN, TAZOACTAM	J01CR05	0,050
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,210

Во зимата на одделението за онкологија најпотребуван е цефтриаксон (0,675 ДДД/100ИБД). Истотака користени се и повеќе други антибиотици во мали количини, како пиперацилин/тазобактам, имипенем/циластин, меропенем и цпрофлоксацин. Комбинацијата на сулфаметоксазол/триметоприм се користела 0,271 ДДД/100ИБД.

Табела бр.59 Потрошувачка на антибиотици во пролет на Одделение за онкологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
МАРТ	AMIKACIN	J01GB06	0,057
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,700
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,085
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,316
	CEFUROXIME	J01DC02	0,024
	MEROPENEM	J01DH02	0,148
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,114
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,032
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,587
АПРИЛ	AMIKACIN	J01GB06	0,243
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,261
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,013
	CEFALEXIN	J01CF02	0,052
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,184
	MEROPENEM	J01DH02	0,437
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,070
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,026
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,400
МАЈ	AMIKACIN	J01GB06	0,141
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,337
	CEFACTOR	J01DC04	0,056
	CEFALEXIN	J01CF02	0,047
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,187
	MEROPENEM	J01DH02	0,244
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,107
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,333
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,075

Пролетта, потрошувачка на цефтриаксон се намалува на 0,432 ДДД/100ИБД, додека на комбинацијата на сулфаметоксазол/триметоприм се зголемува на 0,439 ДДД/100ИБД, што е за 38% повеќе во однос на зимата.

Табела бр.60 Потрошувачка на антибиотици во лето на Одделение за онкологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ЈУНИ	AMIKACIN	J01GB06	0,220
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,384
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,206
	CEFALEXIN	J01CF02	0,092
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,073
	MEROPENEM	J01DH02	0,238
	METRONIDAZOLE	J01XD01	0,024
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,073
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,279
ЈУЛИ	AMIKACIN	J01GB06	0,254
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,319
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,322
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,586
	MEROPENEM	J01DH02	0,122
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,027
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,112
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,130
АВГУСТ	AMIKACIN	J01GB06	0,473
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,989
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,176
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,215
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,287
	COLISTIN	J01XB01	0,105
	MEROPENEM	J01DH02	0,282
	METRONIDAZOLE	J01XD01	0,038
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,394
	CEFIXIME	J01DD08	0,430
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,393
	TEICoplanin	J01XA02	0,043
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,115

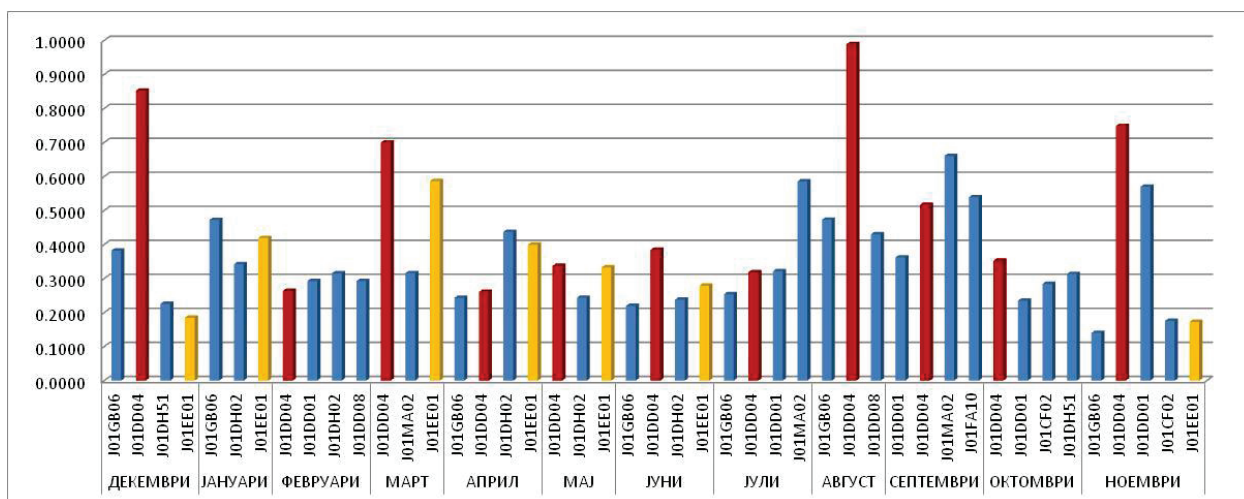
Во летниот период користењето на цефтриаксон е 0,564 ДДД/100ИБД, додека употребата на сулфаметоксазол/триметоприм се намалува (0,130 ДДД/100ИБД).

Табела бр.61 Потрошувачка на антибиотици во есен на Одделение за онкологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
СЕПТЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,202
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,517
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,362
	CEFACTOR	J01DC04	0,067
	CEFALEXIN	J01CF02	0,169
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,661
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,539
	MEROPENEM	J01DH02	0,131
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,309
	PIPEMIDIC ACID	J01MB04	0,247
	CEFIXIME	J01DD08	0,022
ОКТОМВРИ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,049
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,353
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,196
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,235
	CEFACTOR	J01DC04	0,029
	CEFALEXIN	J01CF02	0,284
	AMIKACIN	J01GB06	0,167
	MEROPENEM	J01DH02	0,088
	METRONIDAZOLE	J01XD01	0,007
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,314
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,134
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	1,142
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,059
VANCOMYCIN	J01XA01	0,010	
НОЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,140
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,749
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,570
	CEFALEXIN	J01CF02	0,176
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,070
	COLISTIN	J01XB01	0,023
	MEROPENEM	J01DH02	0,129
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,023
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,027
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,105
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,173

Во есенскиот период употребата на цефтриаксон (0,539 ДДД/100ИБД) е пониска од употребата на претставникот од групата на кинолони-ципрофлоксацин (0,624 ДДД/100ИБД).

Одделението за онкологија користи антибиотици од повеќе различни групи во помали количини. Сепак начесто употребуван е цефтриаксон (0,552 ДДД/100ИБД). Најмногу се употребува во август (0,989 ДДД/100ИБД), а најмалку во април (0,260 ДДД/100ИБД).



Графикон бр.29 Графички приказ на потрошувачка на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД по АТЦ код на одделението за онкологија (Легенда: со црвена боја означен J01DD04 – цефтриаксон, а со жолта боја сулфаметоксазол триметоприм)



Графикон бр.30 Графички приказ на потрошувачката на цефтриаксон изразено во ДДД/100ИБД по месеци на Одделението за онкологија

4.2.12.2.Одделение за хематологија

Табела бр.62 Потрошувачка на антибиотици во зима на Одделение за хематологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ДЕКЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,128
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,994
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,126
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,094
	CEFALEXIN	J01CF02	0,113
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,060
	MEROPENEM	J01DH02	0,030
	BENZATHINE PHENOXYMETHYLPENICILLIN	J01CE10	0,008
	CEFIXIME	J01DD08	0,211
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,316
ЈАНУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,218
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,600
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,066
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,031
	CEFALEXIN	J01CF02	0,198
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,073
	MEROPENEM	J01DH02	0,198
	CEFIXIME	J01DD08	0,040
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,004
ФЕВРУАРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,043
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,569
	COLISTIN	J01XB01	0,144
	CLINDAMYCIN	J01FF01	0,049
	MEROPENEM	J01DH02	0,103
	CEFEPIME	J01DE01	0,086
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,059
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,046

Цефтриаксон проминентно се користи на одделението за хематологија. Во зимскиот период се употребува 0,817 ДДД/100ИБД. Амикацин се користел 0,129 ДДД/100ИБД.

Табела бр.63 Потрошувачка на антибиотици во пролет на Одделение за хематологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
МАРТ	АМИКАЦИН	J01GB06	0,065
	СЕФТРИАКСОНЕ	J01DD04	0,804
	СЕФОТАКСИМЕ	J01DD01	0,069
	СЕФАЛЕКСИН	J01CF02	0,046
	КЛИНДАМИЦИН	J01FF01	0,028
	МЕРОПЕНЕМ	J01DH02	0,176
	МЕТРОНИДАЗОЛЕ	J01XD01	0,068
	БЕНЗАТИН ПЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛИН	J01CE10	0,102
	СЕФЕПИМЕ	J01DE01	0,795
АПРИЛ	АМИКАЦИН	J01GB06	0,098
	СЕФТРИАКСОНЕ	J01DD04	0,365
	СЕФОТАКСИМЕ	J01DD01	0,203
	КЛИНДАМИЦИН	J01FF01	0,011
	МЕРОПЕНЕМ	J01DH02	0,303
	МЕТРОНИДАЗОЛЕ	J01XD01	0,022
	БЕНЗАТИН ПЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛИН	J01CE10	0,169
	СЕФЕПИМЕ	J01DE01	0,371
МАЈ	АМИКАЦИН	J01GB06	0,131
	СЕФТРИАКСОНЕ	J01DD04	0,563
	СЕФОТАКСИМЕ	J01DD01	0,285
	СЕФАЛЕКСИН	J01CF02	0,116
	ЦИПРОФЛОКСАЦИН	J01MA02	0,242
	КЛИНДАМИЦИН	J01FF01	0,010
	АМИКАЦИН	J01GB06	0,000
	МЕРОПЕНЕМ	J01DH02	0,057
	ИМИПЕНЕМ+ЦИЛАСТАТИН	J01DH51	0,166
	БЕНЗАТИН ПЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛИН	J01CE10	0,027
	ПИПЕРАЦИЛИН, ТАЗОБАСТАМ	J01CR05	0,106
	ЦИПРОФЛОКСАЦИН	J01MA02	0,093
	ВАНКОМИЦИН	J01XA01	0,042

Во пролет употребата на цефтриаксон се намалува (0,577 ДДД/100ИБД) за сметка на употреба на цефепим (0,338 ДДД/100ИБД).

Табела бр.64 Потрошувачка на антибиотици во лето на Одделение за хематологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
ЈУНИ	AMIKACIN	J01GB06	0,144
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,672
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,076
	CEFALEXIN	J01CF02	0,160
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,291
	MEROPENEM	J01DH02	0,056
	CEFEPIME	J01DE01	0,192
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,087
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,020
	ЈУЛИ	AMIKACIN	J01GB06
CEFTRIAZONE		J01DD04	0,567
CEFOTAXIME		J01DD01	0,099
CEFALEXIN		J01CF02	0,110
CLINDAMYCIN		J01FF01	0,032
IMIPENEM+CILASTATIN		J01DH51	0,331
CEFEPIME		J01DE01	0,162
CIPROFLOXACIN		J01MA02	0,037
AZITHROMYCIN		J01FA10	0,039
VANCOMYCIN		J01XA01	0,059
АВГУСТ	AMOXICILLIN	J01CA04	0,048
	AMIKACIN	J01GB06	0,077
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,231
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,043
	CEFTAZIDIME	J01DD02	0,087
	COLISTIN	J01XB01	0,038
	MEROPENEM	J01DH02	0,157
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,058
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,022
	TEICoplanin	J01XA02	0,019
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,019

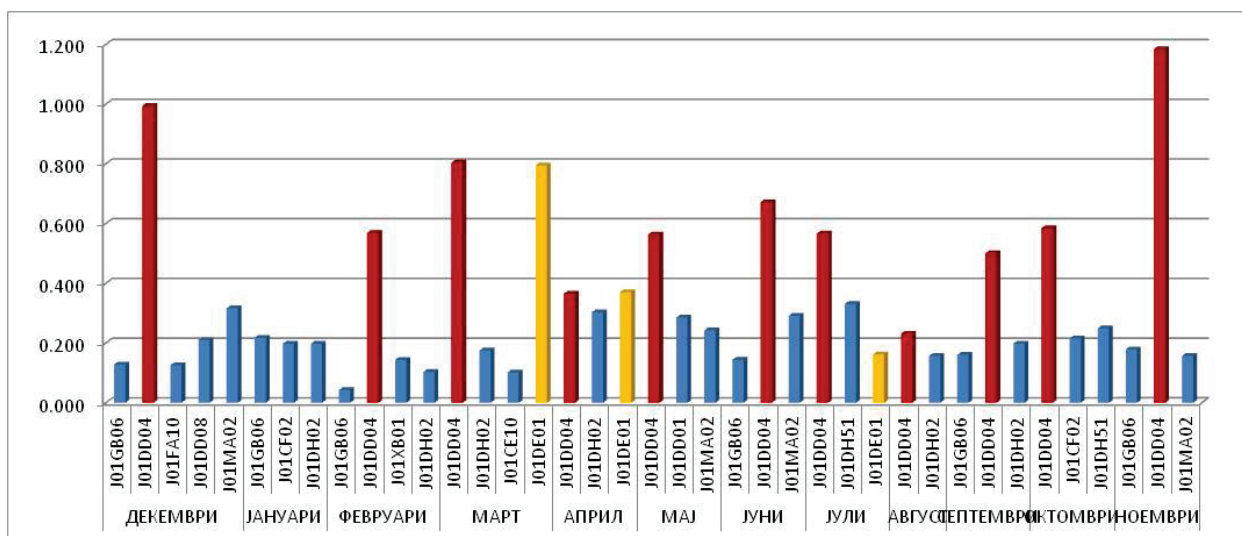
Употребата на цефтриаксон во лето продолжува да се намалува (0,489 ДДД/100ИБД) и изнесува 40% помалку од зимскиот период.

Табела бр.65 Потрошувачка на антибиотици во есен на Одделение за хематологија

Месец	генерика	АТЦ	DDD/100
СЕПТЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,161
	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,500
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,009
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,047
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,076
	MEROPENEM	J01DH02	0,198
	METRONIDAZOLE	J01XD01	0,069
	CEFEPIME	J01DE01	0,104
	PIPERACILLIN, TAZOBACTAM	J01CR05	0,049
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,042
ОКТОМВРИ	CEFTRIAZONE	J01DD04	0,585
	CEFALEXIN	J01CF02	0,215
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,074
	AMIKACIN	J01GB06	0,098
	MEROPENEM	J01DH02	0,055
	IMIPENEM+CILASTATIN	J01DH51	0,249
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,242
	SULFAMETOXSAZOL+TRIMETOPRIM	J01EE01	0,025
	VANCOMYCIN	J01XA01	0,015
НОЕМВРИ	AMIKACIN	J01GB06	0,178
	CEFTRIAZONE	J01DD04	1,185
	CEFOTAXIME	J01DD01	0,071
	CEFALEXIN	J01CF02	0,071
	CIPROFLOXACIN	J01MA02	0,157
	AZITHROMYCIN	J01FA10	0,057

Во есен се зголемува употребата на цефтриаксон (0,756 ДДД/100ИБД).

На одделението за хематологија доминантно се користи цефтриаксон како избор на антибиотик (0,659 ДДД/100ИБД). Највеќе се користи во месец ноември (1,185 ДДД/100ИБД), а најмалку во август (0,231 ДДД/100ИБД).



Графикон бр.31 Графички приказ на потрошувачка на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД по АТЦ код на одделението за хематологија (Легенда: со црвена боја означен J01DD04 – цефтриаксон, а со жолта боја цефепим)



Графикон бр.32 Графички приказ на потрошувачката на цефтриаксон изразено во ДДД/100ИБД по месеци на Одделението за хематологија

4.3. Степен на бактериската резистенција и мултирезистенција на антибиотици кај хоспитализирани деца во ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести Скопје

За периодот од една година од ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести во Скопје испратени се 1 165 примероци за бактериолошка анализа од лежечки пациенти до овластени микробиолошки лаборатории. Од нив во 577 случаи се изолирани патогени бактерии. Во студијата се презентирани сите наоди поединечно, без разлика дали се работи за еден или повеќе изолати од еден примерок односно еден или повеќе примероци од ист пациент.

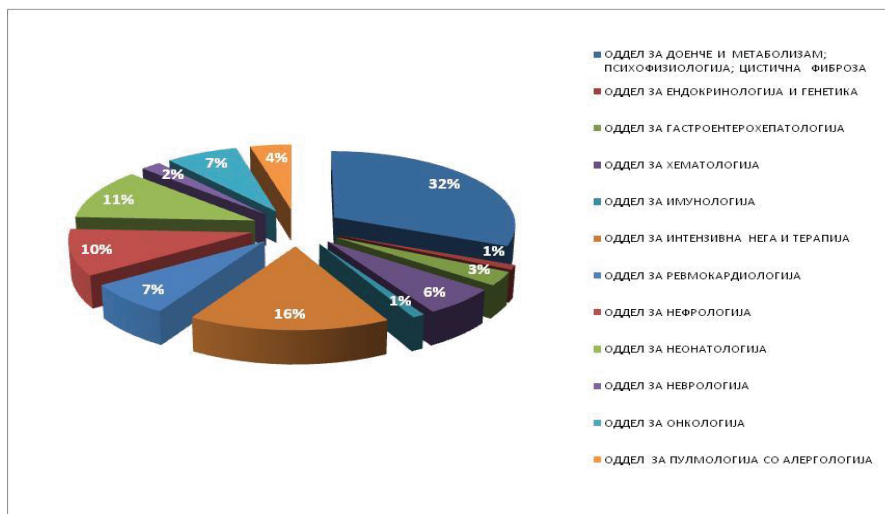
Од почетокот на 2019 година на Клиниката се прави анализа за присуство на патогена бактерија во крв (автоматизирана BactAlert хемокултура). Само флашките со позитивен сигнал за раст на микроорганизми се испраќаат за микробиолошко потврдување (идентификација на бактерија/квасница) и за тестирање на остливоста (антибиограм). Тоа го објаснува и помалиот вкупен број на испитувани примероци (хемокултури) во микробиолошките лаборатории.

Според полот на пациентите, 260 се женски (45%), а 317 (55%) се машки деца.

Според одделот од кој е испратен примерокот за анализа во испитуваниот период (1.12.2018-30.10.2019 година), најзастапени се примероци од Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза (32%), потоа Одделот за интензивна нега и терапија (16%), Одделот за неонатологија (11%) и Одделот за нефрологија (10%). Останатите Оддели учествуваат со удел помал од 10% (интервал од 1% до 7%).

Табела бр.66 Табеларен приказ на бројот и процентот на позитивни примероци по Оддели

Оддел	број на бактериолошки позитивни примероци	процент на позитивни наоди
Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза	179	32%
Оддел за ендокринологија и генетика	7	1%
Оддел за гастроентерохепатологија	19	3%
Оддел за хематологија	37	6%
Оддел за имунологија	8	1%
Оддел за интензивна нега и терапија	90	16%
Оддел за кардиологија со ревматологија	38	7%
Оддел за нефрологија	59	10%
Оддел за неонатологија	66	11%
Оддел за неврологија	11	2%
Оддел за хемато - онкологија	40	7%
Оддел за пулмологија со алергологија	23	4%



Графикон бр.33 Графички приказ на позитивни примероци по Одделите во клиниката

MRSA (*Staphylococcus aureus* метицилин резистентен) позитивни се 49 примероци односно 8% од сите изолирани бактерии и 40,8% од сите изолати (120) на *Staphylococcus aureus* (Табела бр. 67).

Во испитуваниот период од една година забележани се два изолати на VRE (*Enterococcus vancomycin* резистентен) или 0,3% од сите изолирани бактерии, односно 7,4% од вкупниот број (25) на изолирани ентерококи (Табела бр. 67).

Ентеробактерии ESBL продуцирачи се 38 изолати, односно 7% од вкупниот број на изолати или 18,35% од сите (207) изолирани ентеробактерии (Табела бр. 67).

Бројот на изолираните бактерии е прикажан во следната табела.

Табела бр.67 Приказ на бројот на најчесто изолираните патогени бактерии од хоспитализирани пациенти од ЈЗУ УК за детски болести Скопје

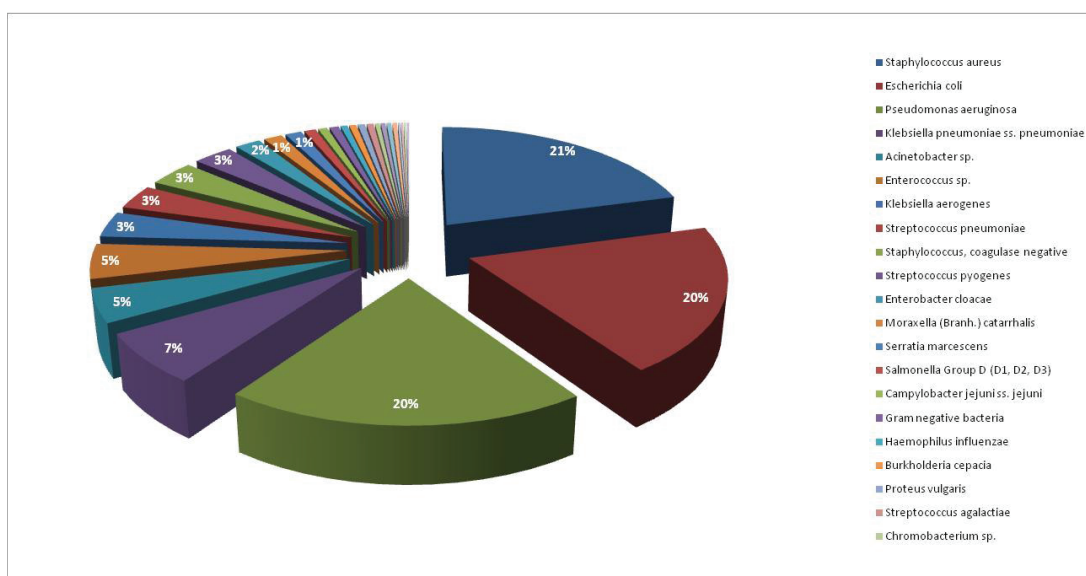
Код	Изолирана бактерија	број на изолати	Процент од вкупно изолирани бактерии
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	120	20,8
eco	<i>Escherichia coli</i>	113	19,6
pae	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	113	19,6
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	39	6,8
ac-	<i>Acinetobacter sp.</i>	26	4,5
ent	<i>Enterococcus sp.</i>	27	4,7
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	20	3,5
spn	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19	3,3
scn	<i>Staphylococcus</i> , коагулаза негативен	18	3,1
spy	<i>Streptococcus pyogenes</i>	17	2,9
	Други бактерии (Табела бр.68)	65	11,3
Вкупно		577	100

Staphylococcus aureus е изолирана во 120 примероци (20,8%). *Escherichia coli* е изолирана во 19,6% од примероците или во 113 примероци исто како и *Pseudomonas aeruginosa*. *Klebsiella sp.* (*Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes*) се изолирани во 10,2% од примероците. Останатите изолати се застапени под 10% (интервал од 1% до 7%) од кои најзначаен е *Acinetobacter sp.* со 4,5%.

Бактерии кои се изолирани во многу помал процент во испитуваниот период од една година се прикажани во табелата бр. 68.

Табела бр.68 Табеларен приказ на микроорганизми кои се изолирани во многу мал број во текот на годината

Код	Други изолирани бактерии	број на изолати	Процент од вкупно изолирани бактерии
ecl	<i>Enterobacter cloacae</i>	11	1,91
bca	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	8	1,39
sma	<i>Serratia marcescens</i>	7	1,21
grd	<i>Salmonella Group D (D1, D2, D3)</i>	5	0,87
caj	<i>Campylobacter jejuni</i>	4	0,69
gr-	Грам негативни бактерии	4	0,69
hin	<i>Haemophilus influenzae</i>	3	0,52
pce	<i>Burkholderia cepacia</i>	3	0,52
pvu	<i>Proteus vulgaris</i>	3	0,52
sgc	<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	0,52
chm	<i>Chromobacterium sp.</i>	2	0,35
kl-	<i>Klebsiella sp.</i>	2	0,35
ic	<i>Micrococcus sp.</i>	2	0,35
pmi	<i>Proteus mirabilis</i>	2	0,35
sep	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	0,35
buk	<i>Burkholderia sp.</i>	1	0,17
cco	<i>Campylobacter coli</i>	1	0,17
en-	<i>Enterobacter sp.</i>	1	0,17
yen	<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	0,17
Вкупно		65	11,27



Графикон бр.34 Графички приказ на изолираните патогени бактерии во ЈЗУ УК за детски болести во Скопје за период од една година

Во следната табела е прикажан видот на примерок за микробиолошка анализа од кој е изолиран патогениот микроорганизам.

Табела бр.69 Приказ на изолираните микроорганизми по вид на примерок

Код	Бактерија	код	Вид на примерок (WHONET)	Вид на примерок (македонски)	Број на примероци
ac-	<i>Acinetobacter sp.</i>	cp	Catheter, permanent	брис од канила	2
ac-	<i>Acinetobacter sp.</i>	ps	Pus	пунктат	2
ac-	<i>Acinetobacter sp.</i>	sp	Sputum	спутум	2
ac-	<i>Acinetobacter sp.</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	19
ac-	<i>Acinetobacter sp.</i>	wd	Wound	брис од рана	1
bca	<i>Moraxella (Branhamella.) catarrhalis</i>	no	Nose	брис од нос	6
bca	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	sp	Sputum	спутум	1
bca	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	1
buk	<i>Burkholderia sp.</i>	sp	Sputum	спутум	1
pce	<i>Burkholderia cepacia</i>	bl	Blood	крв за хемокултура	2
pce	<i>Burkholderia cepacia</i>	ca	Catheter	брис од катетер	1
caj	<i>Campylobacter jejuni</i>	st	Stool	фецес	4
cco	<i>Campylobacter coli</i>	st	Stool	фецес	1
chm	<i>Chromobacterium sp.</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	2
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	sp	Sputum	спутум	5
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	11
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	ur	Urine	урина	4
kl-	<i>Klebsiella sp.</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	2

kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	bl	Blood	крв за хемокултура	3
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	sp	Sputum	спутум	5
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	30
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	ur	Urine	урина	1
ecl	<i>Enterobacter cloacae</i>	bl	Blood	крв за хемокултура	2
ecl	<i>Enterobacter cloacae</i>	ch	Catheter, peripheral	врв од катетер	1
ecl	<i>Enterobacter cloacae</i>	sp	Sputum	спутум	1
ecl	<i>Enterobacter cloacae</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	4
ecl	<i>Enterobacter cloacae</i>	ur	Urine	урина	2
ecl	<i>Enterobacter cloacae</i>	wd	Wound	брис од рана	1
en-	<i>Enterobacter sp.</i>	wd	Wound	брис од рана	1
eco	<i>Escherichia coli</i>	bl	Blood	крв за хемокултура	1
eco	<i>Escherichia coli</i>	ey	Eyes	брис од око	1
eco	<i>Escherichia coli</i>	sp	Sputum	спутум	6
eco	<i>Escherichia coli</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	47
eco	<i>Escherichia coli</i>	th	Throat	брис од грло	1
eco	<i>Escherichia coli</i>	ur	Urine	урина	55
eco	<i>Escherichia coli</i>	wd	Wound	брис од рана	2
efm	<i>Enterococcus faecium</i>	sf	Cerebrospinal fluid	ликвор	3
efm	<i>Enterococcus faecium</i>	ur	Urine	урина	1
efm	<i>Enterococcus faecium</i>	wd	Wound	брис од рана	1
ent	<i>Enterococcus sp.</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	1
ent	<i>Enterococcus sp.</i>	ur	Urine	урина	17
ent	<i>Enterococcus sp.</i>	us	Umbilicus	брис од папче	2
ent	<i>Enterococcus sp.</i>	wd	Wound	брис од рана	2
esc	Недефинирани грам негативни	no	Nose	брис од нос	1
esc	Недефинирани грам негативни	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	2
esc	Недефинирани грам негативни	ur	Urine	урина	1
grd	<i>Salmonella Group D (D1, D2, D3)</i>	bl	Blood	крв за хемокултура	1
grd	<i>Salmonella Group D (D1, D2, D3)</i>	st	Stool	фецес	4
hin	<i>Haemophilus influenzae</i>	no	Nose	брис од нос	2
hin	<i>Haemophilus influenzae</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	1
mic	<i>Micrococcus sp.</i>	bl	Blood	крв за хемокултура	2
пае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	cp	Catheter, permanent	брис од канила	2
пае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	sp	Sputum	спутум	50
пае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	59
пае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	tr	Tracheal	брис од тубус	1
пае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	wd	Wound	брис од рана	1
pmi	<i>Proteus mirabilis</i>	ur	Urine	урина	1
pmi	<i>Proteus mirabilis</i>	wd	Wound	брис од рана	1
pvu	<i>Proteus vulgaris</i>	ur	Urine	урина	3

sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	bl	Blood	крв за хемокултура	4
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	no	Nose	брис од нос	7
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	ps	Pus	пунктат	1
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	sk	Skin	брис од кожа	1
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	sp	Sputum	спутум	83
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	17
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	tr	Tracheal	брис од тубус	1
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	us	Umbilicus	брис од папче	2
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	wd	Wound	брис од рана	4
sgc	<i>Streptococcus agalactiae</i>	bl	Blood	крв за хемокултура	1
sgc	<i>Streptococcus agalactiae</i>	sf	Cerebrospinal fluid	ликвор	1
sgc	<i>Streptococcus agalactiae</i>	us	Umbilicus	брис од папче	1
scn	<i>Staphylococcus</i> , коагулаза негативен	bl	Blood	крв за хемокултура	11
scn	<i>Staphylococcus</i> , коагулаза негативен	ur	Urine	урина	5
scn	<i>Staphylococcus</i> , коагулаза негативен	wd	Wound	брис од рана	2
sep	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , (коагулаза негативен)	bl	Blood	крв за хемокултура	2
sma	<i>Serratia marcescens</i>	bl	Blood	крв за хемокултура	2
sma	<i>Serratia marcescens</i>	sp	Sputum	спутум	4
sma	<i>Serratia marcescens</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	1
spn	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	no	Nose	брис од нос	15
spn	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ps	Pus	пунктат	1
spn	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	sp	Sputum	спутум	1
spn	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	2
spy	<i>Streptococcus pyogenes</i>	sp	Sputum	спутум	6
spy	<i>Streptococcus pyogenes</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	5
spy	<i>Streptococcus pyogenes</i>	th	Throat	брис од грло	6
yen	<i>Yersinia enterocolitica</i>	st	Stool	фецес	1

Најголем број соеви на *Staphylococcus aureus* се изолирани од спутум (83) и трахеален аспират (17). *Escherichia coli* најчесто е изолирана од урина (55) и трахеален аспират (47), а *Pseudomonas aeruginosa* од спутум (50) и трахеален аспират (59). *Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae* најчесто е изолирана од трахеален аспират (30). Коагулаза негативниот *Staphylococcus* најчесто е изолиран од крв (13). *Acinetobacter sp.* од трахеален аспират (19) (Табела бр.70).

Соевите на *Klebsiella sp.* (*Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes*) најчесто се изолирани од трахеален аспират, *Enterococcus sp.* од урина, а *Streptococcus pneumoniae* од брис од нос.

Табела бр.70 Приказ на најчесто изолираните бактерии според примерок

Код	Бактерија	код	Вид на примерок	Вид на примерок	Број на примероци
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	sp	Sputum	спутум	83
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	59
eco	<i>Escherichia coli</i>	ur	Urine	урина	55
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	sp	Sputum	спутум	50
eco	<i>Escherichia coli</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	47
кpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	30
ac-	<i>Acinetobacter sp.</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	19
ent	<i>Enterococcus sp.</i>	ur	Urine	урина	17
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	17
spn	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	no	Nose	брис од нос	15
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	ta	Tracheal aspirate	трахеален аспират	11
scn	<i>Staphylococcus</i> , коагулаза негативен (+ <i>Staphylococcus epidermidis</i>)	bl	Blood	крв за хемокултура	13

Во едногодишниот период се изолирани патогени бактерии во 31 примерок од крв, што е 5,37% од сите примероци.

Коагулаза негативниот *Staphylococcus* е изолиран во најголем број односно во 41,9% од изолатите (13 од 31), од кои девет се метицилин резистентни.

Табела бр.71 Приказ на најчесто изолираните бактерии во крв

W	Бактерија	Број на изолати	%
ecl	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	6.45
eco	<i>Escherichia coli</i>	1	3.23
grd	<i>Salmonella Group D (D1, D2, D3)</i>	1	3.23
кpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	3	9.68
mic	<i>Micrococcus sp.</i>	2	6.45
рсе	<i>Burkholderia cepacia</i>	2	6.45
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	4	12.90
scn	<i>Staphylococcus</i> , коагулаза негативен	11	35.48
sep	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , (коагулаза негативен)	2	6.45
sgc	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	3.23
sma	<i>Serratia marcescens</i>	2	6.45
	Вкупно	31	100

4.4. Бактериска резистенција по возраст, пол, видот на материјали и периодот во годината

4.4.1. *Staphylococcus aureus*

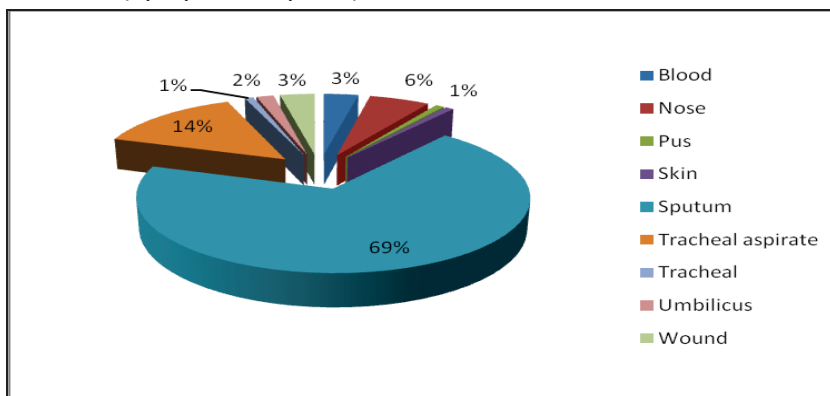
4.4.1.1. По вид на материјал

На годишно ниво од ЈЗУ УК за детски болести од примероците земени за микробиолошка анализа 120 пати е изолирана бактеријата *Staphylococcus aureus*. Во следната табела е прикажан видот и бројот на примероци од кои е изолирана *Staphylococcus aureus* на месечно ниво.

Табела бр.72 Табеларен приказ на бројот на изолати на *Staphylococcus aureus* на месечно ниво според видот на материјал

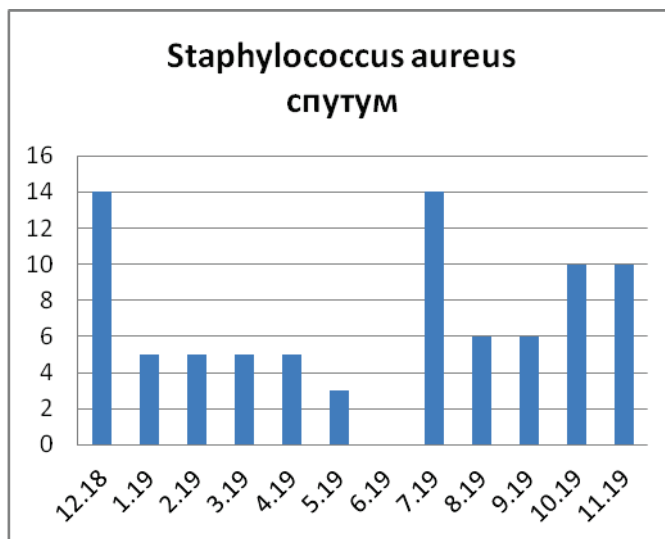
Код	Бактерија	Код (WHONET)	вид на изолат	Број	Месеци (2018-2019)												
					12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	bl	крв	4	1					1		1					1
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	no	нос	7		2		1	2		1						1
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	ps	гној	1							1						
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	sk	кожа	1													1
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	sp	спутум трахеален	83	14	5	5	5	5	3		14	6	6	10	10	
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	ta	аспират	17	3	2		1				1	2	2	2	4	
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	tr	трахеа	1		1											
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	us	папче	2				1					1				
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	wd	рана	4		1			1	1							1

Staphylococcus aureus во најголем процент е изолирана од спутум (69%), во 14% од трахеален аспират, а останатите изолати се од крв, брис од нос, брис од рана и друго, во процент помал од 10% (Графикон бр. 35).



Графикон бр.35 Графички приказ на дистрибуцијата на изолатите на *Staphylococcus aureus* според видот на материјал

По однос на месечната дистрибуција на *Staphylococcus aureus* во најчесто изолираниот материјал - спутум, најголем број на изолати се добиени во декември и јули, а намалку во месец јуни.



Графикон бр.36 Дистрибуција на изолатите на *Staphylococcus aureus* од спутум по месеци

Staphylococcus aureus во трахеален аспират најчесто е изолиран во зимскиот период, особено ноември, додека во месеците февруари, април, мај и јуни воопшто не е изолиран.



Графикон бр.37 Дистрибуција на изолатите на *Staphylococcus aureus* од трахеален аспират по месеци

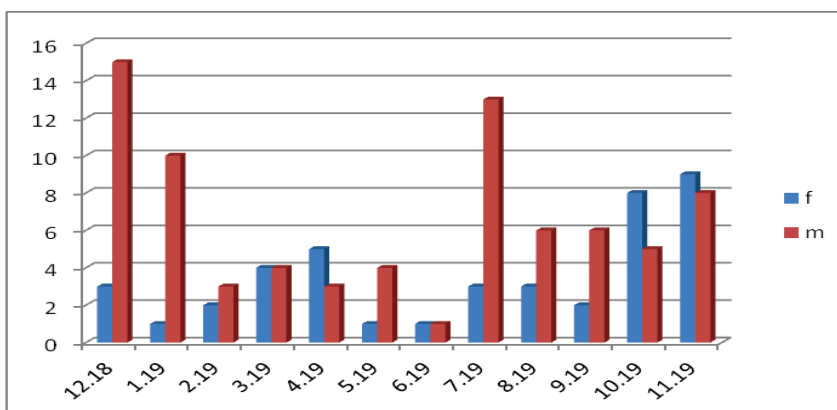
4.4.1.2. По пол

По однос на дистрибуција на изолатите со *Staphylococcus aureus* според полот, докажана е во 78 примероци од машки деца и 42 примероци од женски деца.

Табела бр.73 Приказ на изолати на *Staphylococcus aureus* по пол

Код	Бактерија	Код	Пол	Број на изолати
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	f	женски	42
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	m	машки	78

Процентот на изолати од машки е за 30% поголем од женски деца (однос 65% према 35%). Во графиконот подолу е прикажан бројот на изолати на *Staphylococcus aureus* по пол на месечно ниво.



Графикон бр.38 Графички приказ на изолатите на *Staphylococcus aureus* по пол и по месеци

Во седум од дванаесетте испитувани месеци, бројот на изолати од машки деца е евидентно поголем од женски деца.

4.4.1.3. По возраст

Според возраста, најголем број на изолати на *Staphylococcus aureus* се добиени од деца на возраст од 1-10 години (53), потоа на возраст од 10-18 години (32) и кај 30 новородени (деца под една година). Во табелата се прикажани и 5 изолати кај пациенти поголеми од 18 години. Тоа се болни од цистична фиброза кои без оглед на возраста се лекуваат на Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза.

Табела бр.74 Приказ на изолатите на *Staphylococcus aureus* по возраст

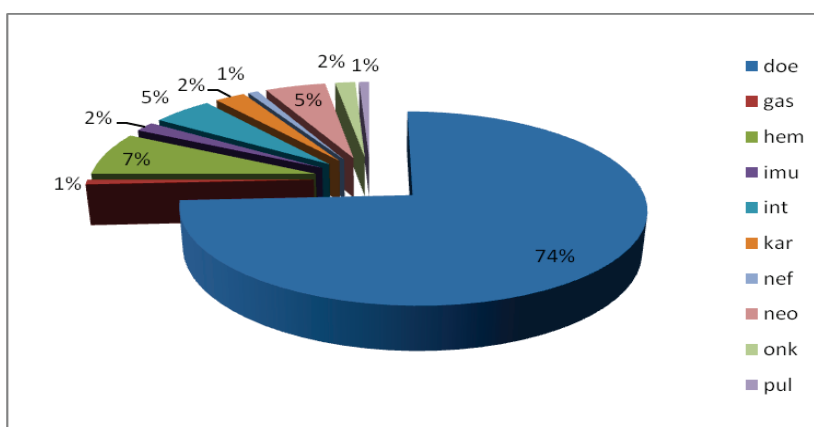
Код	Бактерија	Код	Возраст	Број на изолати
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	<1	<1	30
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	1-10	1-10	53
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	11-18	11-18	32
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	19-30	19-30	5

4.4.1.4. По оддел

Изолатите на *Staphylococcus aureus* во текот на едногодишното испитување се најзастапени на Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза, со 74,2%, а на Одделението за хематологија 7,5% и Одделите за неонатологија и за интензивна нега по 5%.

Табела бр.75 Приказ на изолатите на *Staphylococcus aureus* по оддел

Код	Бактерија	Код	Оддел	Број на изолати	%
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	doe	доенче и метаболизам	89	74,2
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	gas	гастроентерохепатологија	1	0.83
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	hem	хематологија	9	7.50
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	imu	имунологија	2	1.67
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	int	интензивна нега	6	5.00
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	kar	кардиологија со ревматологија	3	2.50
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	nef	нефрологија	1	0.83
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	neo	неонатологија	6	5.00
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	onk	онкологија	2	1.67
sau	<i>Staphylococcus aureus</i>	pul	пулмологија	1	0.83
	Вкупно			120	100



Графикон бр.39 Графички приказ на дистрибуцијата на *Staphylococcus aureus* по Оддели

Staphylococcus aureus на Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза најмногу е изолиран во декември и јули, додека во месец јуни воопшто не е изолиран.

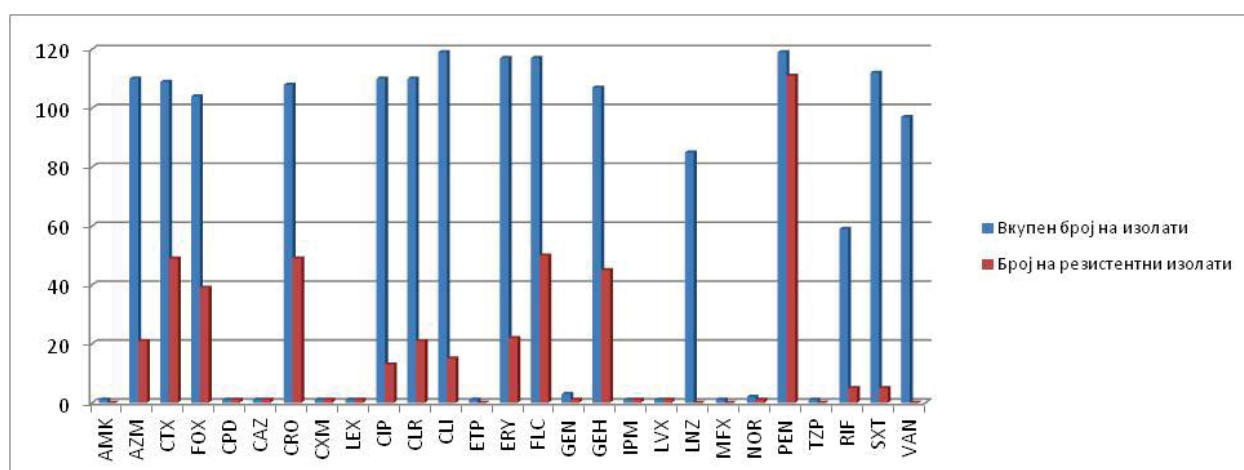


Графикон бр.40 Графички приказ на дистрибуцијата на *Staphylococcus aureus* на Одделението за доенче, метаболизам и цистична фиброза по месеци.

4.4.1.5. Резистенција

Во графиконот е прикажана резистенцијата по антибиотик во однос на вкупниот број на испитани соеви на *Staphylococcus aureus* во едногодишниот период.

Статистички значајна резистенција *Staphylococcus aureus* покажува кон пеницилините со 94% (од 119 изолати). Кон класата на цефалоспорини покажува висока резистенција: цефтриаксон (45,4% од 108 изолати), цефотаксим (45% од 109 изолати) и цефокситин (37,5% од 104 изолати).



Графикон бр.41 Графички приказ на резистенцијата на *Staphylococcus aureus* според бројот на испитани соеви

Во табелата подолу е прикажана резистенција на *Staphylococcus aureus* по групи на антибиотици и број на испитани соеви за секој антибиотик. Цефалоспорините имаат значителна резистенција во интервал од 37,5%- 45,4%.

Табела бр.76 Приказ на резистенција на антибиотици на *Staphylococcus aureus* споредбено со број на изолати

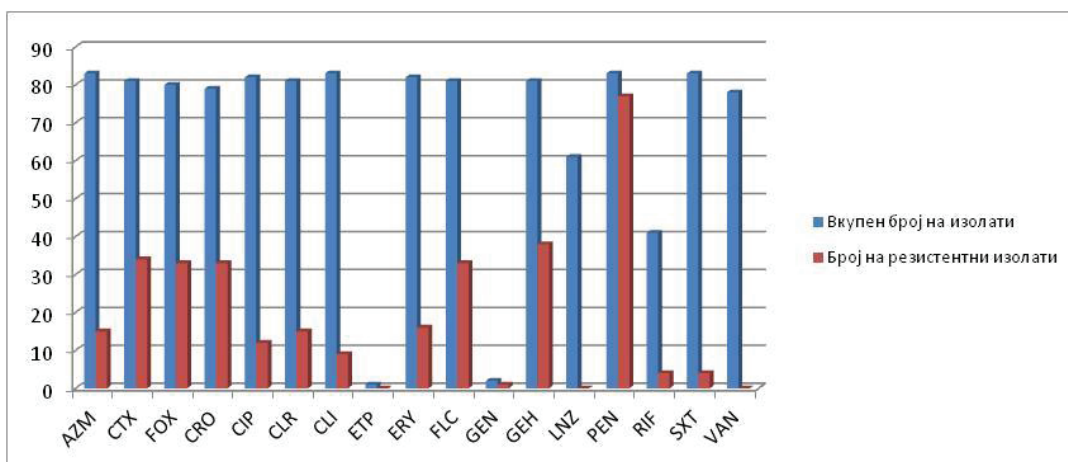
Код	Генеричко име	Класа на антибиотик	Број на изолати	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
RIF	Rifampin	Ansamycins	59	8.5	0	91.5	3.2-19.4
CTX	Cefotaxime	Cephems	109	45	0	55	35.6-54.8
FOX	Cefoxitin	Cephems	104	37.5	0	62.5	28.4-47.6
CRO	Ceftriaxone	Cephems	108	45.4	0	54.6	35.9-55.2
SXT	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Folate pathway inhibitors	112	4.5	0	95.5	1.7-10.7
VAN	Vancomycin	Glycopeptides	97	0	0	100	0.0-4.7
CLI	Clindamycin	Lincosamides	119	12.6	1.7	85.7	7.5-20.2
AZM	Azithromycin	Macrolides	110	19.1	0	80.9	12.5-27.9
CLR	Clarithromycin	Macrolides	110	19.1	0	80.9	12.5-27.9
ERY	Erythromycin	Macrolides	117	18.8	0	81.2	12.4-27.3
LNZ	Linezolid	Oxazolidinones	85	0	0	100	0.0-5.4
FLC	Flucloxacillin	Penicillins	117	42.7	0	57.3	33.7-52.2
PEN	Penicillin G	Penicillins	119	93.3	0	6.7	86.8-96.9
CIP	Ciprofloxacin	Quinolones	110	11.8	0.9	87.3	6.7-19.7

Групи на антибиотици кон кои *Staphylococcus aureus* покажува висока сензитивност се гликопептидите, и тоа на ванкомицин (100% осетливост од 97 изолати) и линезолидите (линезолид) со истиот процент на осетливост од 85 изолати. Во едногодишниот период од овие две групи на антибиотици нема ниту еден резистентен сој на *Staphylococcus aureus*.

Табела бр.77 Приказ на осетливоста на антибиотици на *Staphylococcus aureus* изразено во проценти

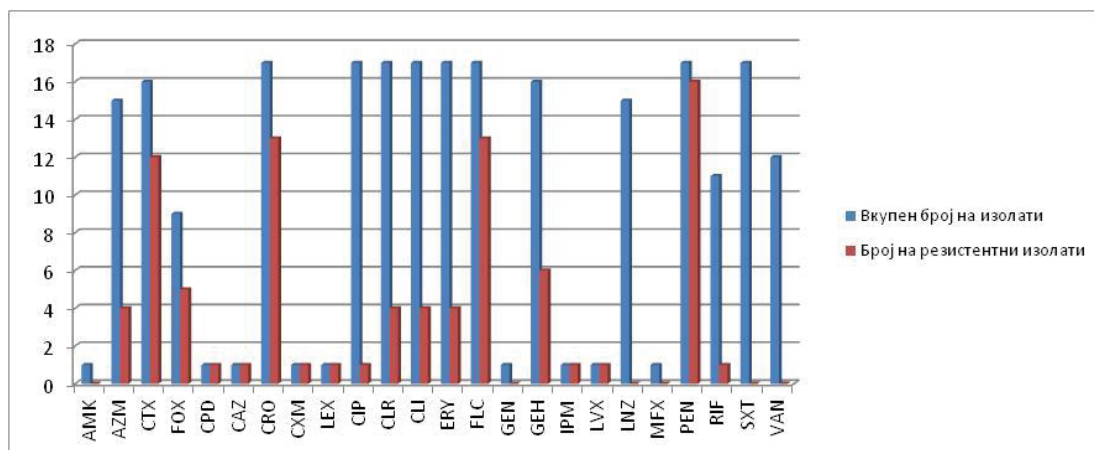
Код на антибиотик	S%
AZM	80
CTX	55
FOX	62
CRO	54
CIP	87
CLR	80
CLI	85
ERY	81
FLC	57
LNZ	100
PEN	6
RIF	91
SXT	95
VAN	100

По однос на резистенцијата на *Staphylococcus aureus* во најчесто изолираниот материјал - спутум во споредба со бројот на испитани соеви, највисока е резистенцијата на пеницилини (92%), потоа на гентамициноот (48%) и класата на цефалоспорини (40%).



Графикон бр.42 Графички приказ на резистенцијата на *Staphylococcus aureus* изолирана од спутум споредено со вкупниот број испитани соеви по антибиотик

Во споредба со бројот на испитани соеви, резистенцијата на *Staphylococcus aureus* во трахеален аспират е највисока кон пеницилини (92%), потоа цефтриаксон (75%), цефотаксим (74%) и флуклоксацилин (75%).



Графикон бр.43 Графички приказ на резистенцијата на *Staphylococcus aureus* изолирана од трахеален аспират според вкупниот број испитани соеви по антибиотик

4.4.1.6. Профил на резистенција и мултирезистенција

Табела бр.78 Приказ на профилите на резистенција на *Staphylococcus aureus* за едногодишен период

Резистенција	Бакт	Профил	Профил на резистенција	MDR	Број на изолати	
СЕНЗИТИВНА	sau				5	
	sau	-	---		1	
	sau	- -	---	---	1	
РЕЗИСТЕНТЕН на еден антибиотик	sau	P	PEN		12	
	sau	P -	PEN ---		15	
	sau	-P	--- PEN		3	
	sau	- P	--- PEN		1	
	sau	- P	---	PEN		1
	sau	-P -	--- PEN ---		3	
	sau	- P -	--- PEN ---		1	
	sau	--P -	--- --- PEN ---		2	
	sau	-- -P	--- --- --- PEN		1	
	sau	-- -P---	--- --- --- --- PEN ---		1	
	sau	--- -P---	--- --- --- --- --- PEN ---		6	
	sau	-----T-	--- --- --- --- --- --- SXT ---		1	
	СО ДВА РЕЗИСТЕНТНИ	sau	G P	GEH PEN		2
		sau	G-P	GEH --- PEN		1
sau		C- G -	CIP --- GEH ---		1	
sau		G-P --	GEH --- PEN ---		1	
sau		C --P -	CIP --- --- PEN ---		1	
СО ТРИ И ПОВЕЌЕ РЕЗИСТЕНТНИ	sau	C G P	CIP GEH PEN		1	
	sau	D G P -	CLI GEH PEN ---		1	
	sau	C-N - P	CTX --- CRO --- PEN		1	
	sau	---N F P	--- --- CRO FLC PEN		1	
	sau	--X--- F--P---	--- --- FOX --- --- FLC --- --- PEN ---	MDR	1	
	sau	C N G P	CTX CRO GEH PEN		1	
	sau	A H E P	AZM CLR ERY PEN		2	
	sau	C-N F P	CTX --- CRO FLC PEN		1	
	sau	C-N -G P	CTX --- CRO --- GEH PEN		1	
	sau	C-N F P -	CTX --- CRO FLC PEN ---		3	
	sau	-C-N F P -	--- CTX --- CRO FLC PEN ---		1	
	sau	C-N F -P --	CTX --- CRO FLC --- PEN ---		2	
	sau	CXN F P	CTX FOX CRO FLC PEN	MDR	3	
	sau	A HDE P	AZM CLR CLI ERY PEN		1	

sau	-XN F P R	---	FOX CRO	FLC	PEN	RIF		MDR	1				
sau	CX- FG P	CTX	FOX ---	FLC	GEH	PEN		MDR	1				
sau	-X- FG PT	---	FOX ---	FLC	GEH	PEN SXT		MDR	1				
sau	A H E -PT -	AZM	CLR	ERY	---	PEN SXT ---			1				
sau	A H E G-P --	AZM	CLR	ERY	GEH	---	PEN --- ---		1				
sau	CXN FG P	CTX	FOX CRO	FLC	GEH	PEN		MDR	3				
sau	CXN FG P -	CTX	FOX CRO	FLC	GEH	PEN ---		MDR	7				
sau	CXN FG-P --	CTX	FOX CRO	FLC	GEH	---	PEN --- ---	MDR	1				
sau	CXNC FG P	CTX	FOX CRO CIP	FLC	GEH	PEN		MDR	1				
sau	CXN D FG P -	CTX	FOX CRO	CLI	FLC	GEH	PEN ---	MDR	1				
sau	CXNC FG P -	CTX	FOX CRO CIP	FLC	GEH	PEN ---		MDR	3				
sau	CXNC FG-P --	CTX	FOX CRO CIP	FLC	GEH	---	PEN --- ---	MDR	1				
sau	CXNC FG P R	CTX	FOX CRO CIP	FLC	GEH	PEN	RIF	MDR	1				
sau	ACXN H EF -P -	AZM	CTX FOX CRO	CLR	ERY	FLC	---	PEN ---	MDR	1			
sau	ACX- H EFG-P --	AZM	CTX FOX ---	CLR	ERY	FLC	GEH	---	PEN --- ---	MDR	1		
sau	CXNC DEFG P	CTX	FOX CRO CIP	CLI	ERY	FLC	GEH	PEN	MDR	1			
sau	ACXN HDEF P	AZM	CTX FOX CRO	CLR	CLI	ERY	FLC	PEN	MDR	1			
sau	AC-N HDEFG P -	AZM	CTX --- CRO	CLR	CLI	ERY	FLC	GEH	PEN ---	1			
sau	ACXN H EFG-P -	AZM	CTX FOX CRO	CLR	ERY	FLC	GEH	---	PEN ---	MDR	1		
sau	AC-N HDEFG-P -	AZM	CTX --- CRO	CLR	CLI	ERY	FLC	GEH	---	PEN ---	1		
sau	ACXN HDEFG P	AZM	CTX FOX CRO	CLR	CLI	ERY	FLC	GEH	PEN	MDR	1		
sau	ACXN HDEFG P -	AZM	CTX FOX CRO	CLR	CLI	ERY	FLC	GEH	PEN ---	MDR	4		
sau	ACXN HDEFG-P -	AZM	CTX FOX CRO	CLR	CLI	ERY	FLC	GEH	---	PEN ---	MDR	1	
sau	AC-NCHDEFG P -R	AZM	CTX --- CRO CIP	CLR	CLI	ERY	FLC	GEH	PEN ---	RIF	MDR	1	
sau	ACXNCHDEFG-P -	AZM	CTX FOX CRO CIP	CLR	CLI	ERY	FLC	GEH	---	PEN ---	MDR	1	
sau	ACXNCHDEFG-PT R	AZM	CTX FOX CRO CIP	CLR	CLI	ERY	FLC	GEH	---	PEN SXT	RIF	MDR	2

Легенда

A = AZM	C = CTX	X = FOX	N = CRO	C = CIP	H = CLR	D = CLI	E = ERY
F = FLC	G = GEH	L = LNZ	P = PEN	T = SXT	V = VAN	R = RIF	

Изолираните соеви на *Staphylococcus aureus* (вкупно 120) во тек на испитуваниот период од една година покажаа 60 различни фенотипови на резистенција. Еден профил - сензитивни на сите испитани антибиотици се појави кај 7 изолати, втор профил со резистенција на еден антибиотик кај 47 изолати, трет профил со резистенција на два антибиотици кај 6 изолати, а профил со резистенција на три и повеќе антибиотици кај 60 изолати.

Четириесет и шест изолати имаат фенотип со резистенција кон пеницилин (една класа на антибиотици). Резистентни на две групи на антибиотици се 6 изолати со три фенотипови (најчесто GEH,PEN - четири пати и CIP,GEH и CIP,PEN - по еднаш). Резистентни на три и повеќе антибиотици се 40 фенотипови, кои се појавија кај 60 изолати, од кои најчесто се

повторува следниот профил: CTX,FOX,CRO,FLC,ГЕН,PEN (11 пати). Од вкупно 60 фенотипови на резистенција, мултирезистентни се 24 фенотипови, кои се појавуваат кај 40 од вкупно 120 изолати (33,4%).

4.4.1.7. Резистенција по групи на антибиотици

Staphylococcus aureus има висок процент на резистенција кон цефалоспорините (75%), Статистички значајна резистенција покажаа следните поединечни цефалоспорини: цефотаксим (45%), цефокситин (37,5%) и цефтриаксон (45,4%). Кон пеницилините има висок процент на резистенција (пеницилин 93,3% и флуклоксацилин 42,7%).

Табела бр.79 Приказ на резистенцијата на *Staphylococcus aureus* по групи на антибиотици за едногодишен период

Генеричко име	Класа на антибиотик	Подкласа	Код	Број	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Amikacin	Aminoglycosides		AMK	1	0	0	100	0.0-94.5
Gentamicin	Aminoglycosides		GEN	3	33.3	0	66.7	1.8-87.5
Rifampin	Ansamycins		RIF	59	8.5	0	91.5	3.2-19.4
Piperacillin/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitors		TZP	1	0	0	100	0.0-94.5
Cefotaxime	Cephems	Cephalosporin III	CTX	109	45	0	55	35.6-54.8
Cefoxitin	Cephems	Cephamycin	FOX	104	37.5	0	62.5	28.4-47.6
Ceftazidime	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	1	100	0	0	5.5-100
Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	CRO	108	45.4	0	54.6	35.9-55.2
Cefuroxime	Cephems	Cephalosporin II	CXM	1	100	0	0	5.5-100
Cefpodoxime	Cephems-Oral	Cephalosporin	CPD	1	100	0	0	5.5-100
Cephalexin	Cephems-Oral	Cephalosporin	LEX	1	100	0	0	5.5-100
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Folate pathway inhibitors		SXT	112	4.5	0	95.5	1.7-10.7
Vancomycin	Glycopeptides	Glycopeptide	VAN	97	0	0	100	0.0-4.7
Clindamycin	Lincosamides		CLI	119	12.6	1.7	85.7	7.5-20.2
Azithromycin	Macrolides	15-Membered ring	AZM	110	19.1	0	80.9	12.5-27.9
Clarithromycin	Macrolides	14-Membered ring	CLR	110	19.1	0	80.9	12.5-27.9
Erythromycin	Macrolides	14-Membered ring	ERY	117	18.8	0	81.2	12.4-27.3
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	85	0	0	100	0.0-5.4
Ertapenem	Penems	Carbapenems	ETP	1	0	0	100	0.0-94.5
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	1	100	0	0	5.5-100
Flucloxacillin	Penicillins	Penicillin (Stable)	FLC	117	42.7	0	57.3	33.7-52.2
Penicillin G	Penicillins	Penicillin	PEN	119	93.3	0	6.7	86.8-96.9
Ciprofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	CIP	110	11.8	0.9	87.3	6.7-19.7
Levofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	LVX	1	100	0	0	5.5-100
Moxifloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	MFX	1	0	0	100	0.0-94.5
Norfloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	NOR	2	50	0	50	2.7-97.3

4.4.2 Метицилин резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Табела бр.80 Приказ на резистенцијата на метицилин резистентен *Staphylococcus aureus* по групи на антибиотици за едногодишен период

Генеричко име	Класа на антибиотик	Подкласа	Код	Број	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Amikacin	Aminoglycosides		AMK	1	0	0	100	0.0-94.5
Azithromycin	Macrolides	15-Membered ring	AZM	45	33.3	0	66.7	20.4-49.0
Cefotaxime	Cephems	Cephalosporin III	CTX	44	100	0	0	90.0-100
Cefoxitin	Cephems	Cephameycin	FOX	36	100	0	0	88.0-100
Cefpodoxime	Cephems-Oral	Cephalosporin	CPD	1	100	0	0	5.5-100
Ceftazidime	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	1	100	0	0	5.5-100
Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	CRO	45	100	0	0	90.2-100
Cefuroxime	Cephems	Cephalosporin II	CXM	1	100	0	0	5.5-100
Cephalexin	Cephems-Oral	Cephalosporin	LEX	1	100	0	0	5.5-100
Ciprofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	CIP	47	19.1	2.1	78.7	9.6-33.7
Clarithromycin	Macrolides	14-Membered ring	CLR	47	31.9	0	68.1	19.5-47.2
Clindamycin	Lincosamides		CLI	48	27.1	4.2	68.8	15.8-42.1
Erythromycin	Macrolides	14-Membered ring	ERY	48	33.3	0	66.7	20.8-48.5
Flucloxacillin	Penicillins	Penicillin (Stable)	FLC	46	100	0	0	90.4-100
Gentamicin-High	Aminoglycosides		GEH	47	72.3	0	27.7	57.1-83.9
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	1	100	0	0	5.5-100
Levofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	LVX	1	100	0	0	5.5-100
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	36	0	0	100	0.0-12.0
Moxifloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	MXF	1	0	0	100	0.0-94.5
Norfloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	NOR	2	50	0	50	2.7-97.3
Penicillin G	Penicillins	Penicillin	PEN	48	100	0	0	90.8-100
Rifampin	Ansamycins		RIF	24	16.7	0	83.3	5.5-38.2
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Folate pathway inhibitors		SXT	48	8.3	0	91.7	2.7-20.8
Vancomycin	Glycopeptides	Glycopeptide	VAN	38	0	0	100	0.0-11.4

Метицилин резистентниот *Staphylococcus aureus* (MRSA) е изолиран во 49 примерока. Од вкупниот број примероци 67% се од спутум (33 изолати), 24% или 12 изолати од трахеален аспират, по 2% (или 1 изолат) од брис од папче, кожа, нос и трахеа. Најголем број изолати потекнуваат од Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза (73% односно 36 соеви), потоа од Одделот за интензивна нега и терапија 12% (6 соеви), Одделот за неонатологија 8% (4 соеви). Изолиран е кај 31 машко дете (63%) и 18 женски (37%).

Метицилин резистентниот *Staphylococcus aureus* покажува резистенција на пеницилини (100%) и флуклоксацилин (100%) и кон сите цефалоспорини: цефотаксим (100%), цефтриаксон (100%), цефокситин (100%). Резистенцијата кон гентамицин е 72,3%.

4.4.3. Коагулаза негативен *Staphylococcus*

Табела бр.81 Приказ на резистенцијата на коагулаза негативен *Staphylococcus* по групи на антибиотици за едногодишен период

Генеричко име	Класа на антибиотик	Подкласа	Код	Број	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Amoxicillin	Penicillins	Aminopenicillin	AMX	1	0	0	100	0.0-94.5
Amoxicillin/Clavulanic acid	Beta-lactam+Inhibitors		AMC	1	0	0	100	0.0-94.5
Ampicillin	Penicillins	Aminopenicillin	AMP	1	0	0	100	0.0-94.5
Azithromycin	Macrolides	15-Membered ring	AZM	13	69.2	0	30.8	38.9-89.6
Cefotaxime	Cephems	Cephalosporin III	CTX	11	90.9	0	9.1	57.1-99.5
Cefoxitin	Cephems	Cephamecin	FOX	15	80	0	20	51.4-94.7
Ceftazidime	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	1	100	0	0	5.5-100
Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	CRO	13	84.6	0	15.4	53.6-97.3
Ciprofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	CIP	13	30.8	0	69.2	10.4-61.1
Clarithromycin	Macrolides	14-Membered ring	CLR	14	64.3	0	35.7	35.6-86.0
Clindamycin	Lincosamides		CLI	17	23.5	0	76.5	7.8-50.2
Erythromycin	Macrolides	14-Membered ring	ERY	18	72.2	0	27.8	46.4-89.3
Flucloxacillin	Penicillins	Penicillin (Stable)	FLC	17	88.2	0	11.8	62.2-97.9
Gentamicin-High	Aminoglycosides		GEH	14	57.1	7.1	35.7	29.6-81.2
Levofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	LVX	1	0	0	100	0.0-94.5
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	13	0	0	100	0.0-28.3
Nitrofurantoin	Nitrofurans		NIT	5	20	0	80	1.1-70.1
Norfloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	NOR	5	80	0	20	29.9-98.9
Ofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	OFX	4	75	0	25	21.9-98.7
Penicillin G	Penicillins	Penicillin	PEN	16	100	0	0	75.9-100
Piperacillin/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitors		TZP	1	0	0	100	0.0-94.5
Rifampin	Ansamycins		RIF	7	14.3	0	85.7	0.8-58.0
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Folate pathway inhibitors		SXT	13	30.8	0	69.2	10.4-61.1
Vancomycin	Glycopeptides	Glycopeptide	VAN	13	0	0	100	0.0-28.3

Коагулаза негативниот *Staphylococcus* е изолиран во 65% од примероците од крв (13 соеви), во 25% од урина (5 соеви), во 10% (2 соеви) од брис од рана, добиени од различни оддели. Најголем број примероци се изолирани на Одделот за хематоонкологија (6), потоа Одделот за гастроентерохепатологија (4), а на Одделите за пулмологија и за нефрологија се изолирани по два соеви. Изолиран е кај 12 машки деца (60%) и 8 женски (40%).

Коагулаза негативниот *Staphylococcus* покажува резистенција кон пеницилини (100%) и флуклоксацилин (88,2%), потоа кон цефалоспорините: цефотаксим (90,9%), цефтриаксон (84,6%), цефокситин (80%). Висока е резистенцијата кон кларитромицин (64,3%), еритромицин (72,2%) и азитромицин (69,2%). Во четринаесет случаи коагулаза негативниот *Staphylococcus* е метицилин резистентен.

4.4.4. *Escherichia coli*

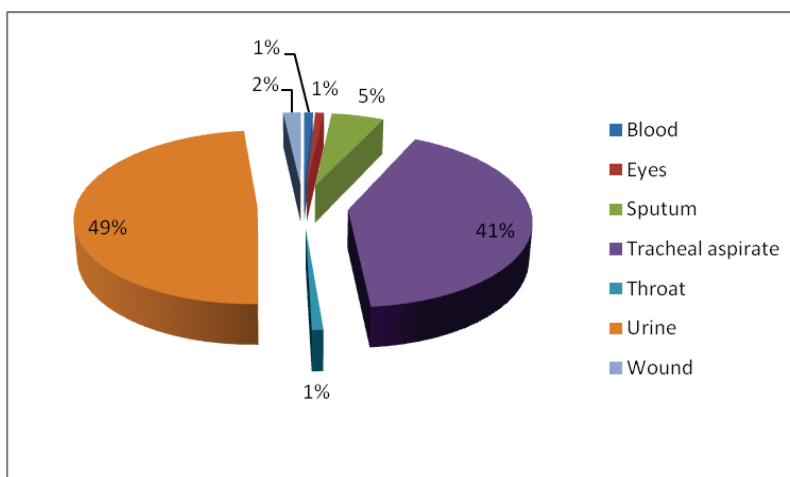
4.4.4.1. По вид на материјал

На годишно ниво од ЈЗУ УК за детски болести од примероците земени за микробиолошка анализа 113 пати е изолирана бактеријата *Escherichia coli*. Во следната табела е прикажан видот и бројот на примероци од кои е изолирана *Escherichia coli* на месечно ниво.

Табела бр.82 Табеларен приказ на број на изолати на *Escherichia coli* на месечно ниво според видот на материјал

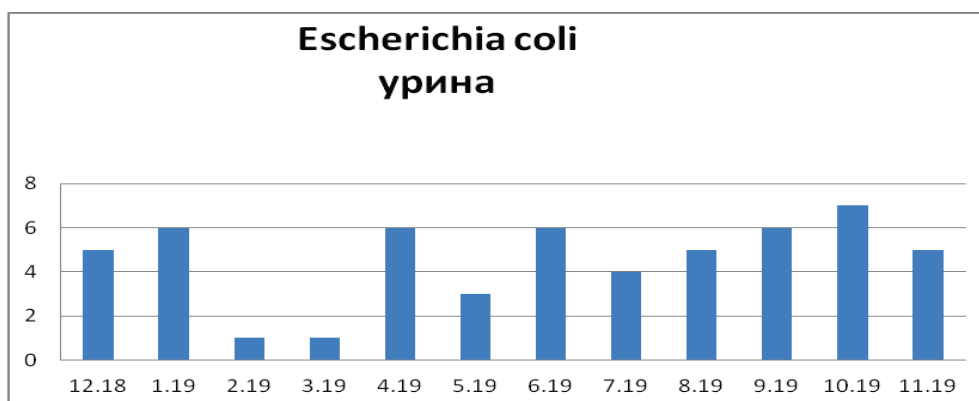
Код	Бактерија	Код	вид на изолат	Број	Месеци (2018-2019)											
					12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
eco	<i>Escherichia coli</i>	bl	Крв (Blood)	1								1				
eco	<i>Escherichia coli</i>	ey	Очи (Eyes)	1								1				
eco	<i>Escherichia coli</i>	sp	Спутум	6	1			2				1		2		
eco	<i>Escherichia coli</i>	ta	Трахеален аспират	47	10	4	3	9	4	1	3	4	1	1	5	2
eco	<i>Escherichia coli</i>	th	Грло (Throat)	1	1											
eco	<i>Escherichia coli</i>	ur	урина	55	5	6	1	1	6	3	6	4	5	6	7	5
eco	<i>Escherichia coli</i>	wd	Рана (Wound)	2				1							1	

Escherichia coli во најголем процент (49%) е изолирана од урина, 41% од трахеален аспират, а останатите соеви се од крв, брис од око, спутум, брис од грло и брис од рана, во процент помал од 10%.



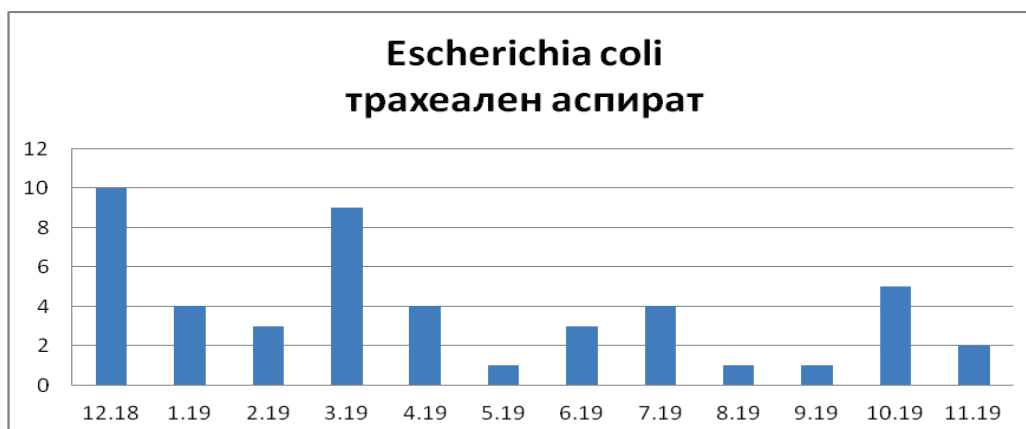
Графикон бр.44 Графички приказ на дистрибуција на изолати на *Escherichia coli* според видот на материјал

По однос на месечната дистрибуција на *Escherichia coli* во најчесто изолираниот материјал - урина, најголем број изолати се добиени во октомври, а најмалку во февруари и март.



Графикон бр.45 Дистрибуција на изолати на *Escherichia coli* по месеци во урина

Escherichia coli во трахеален аспират најчесто е изолиран во декември, додека во месеците мај, август и септември изолиран е само по еден сој.



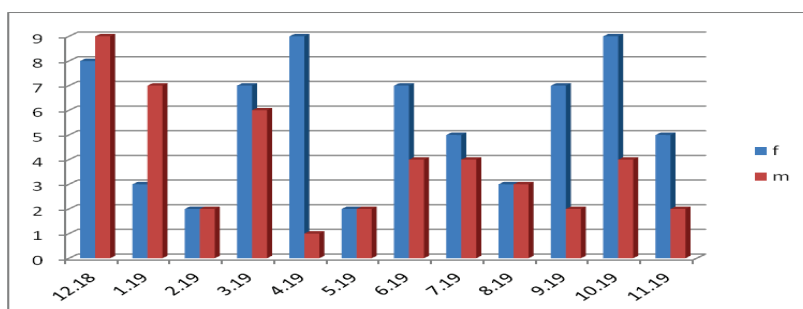
Графикон бр.46 Дистрибуција на изолати на *Escherichia coli* по месеци во трахеален аспират

4.4.4.2. По пол

По однос на дистрибуција на изолатите со *Escherichia coli* според полот, 46 (59%) од соевите се добиени од машки деца и 67 (41%) од женски деца, што е 18% повеќе кај машките деца).

Табела бр.83 Приказ на изолати на *Escherichia coli* по пол

Код	Бактерија	Код	Пол	Број на изолати
eco	<i>Escherichia coli</i>	f	женски	67
eco	<i>Escherichia coli</i>	m	машки	46



Графикон бр.47 Графички приказ на изолати на *Escherichia coli* по пол и по месеци

4.4.4.3. По возраст

Според возраста, најголем број на изолати на *Escherichia coli* се од деца на 1-10 години (56), потоа од 48 новородени (деца под една година) и најмалку од 10-18 години (9).

Табела бр.84 Приказ на изолати на *Escherichia coli* по возраст

Код	Бактерија	Код	Возраст	Број на изолати
eco	<i>Escherichia coli</i>	<1	<1	48
eco	<i>Escherichia coli</i>	1-10	1-10	56
eco	<i>Escherichia coli</i>	11-18	11-18	9

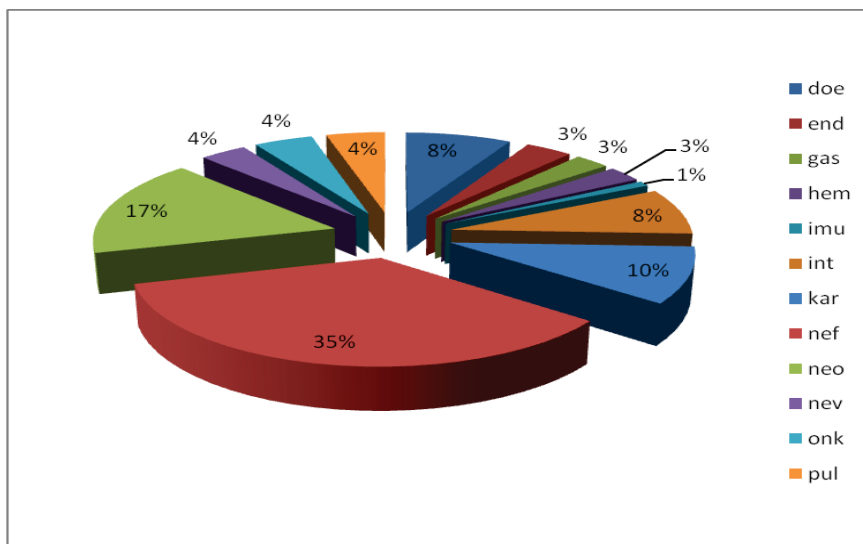
4.4.4.4. По оддел

Најзастапени изолати на *Escherichia coli* во текот на едногодишното испитување забележано е на Одделот за нефрологија.

Табела бр.85 Приказ на изолати на *Escherichia coli* по оддел

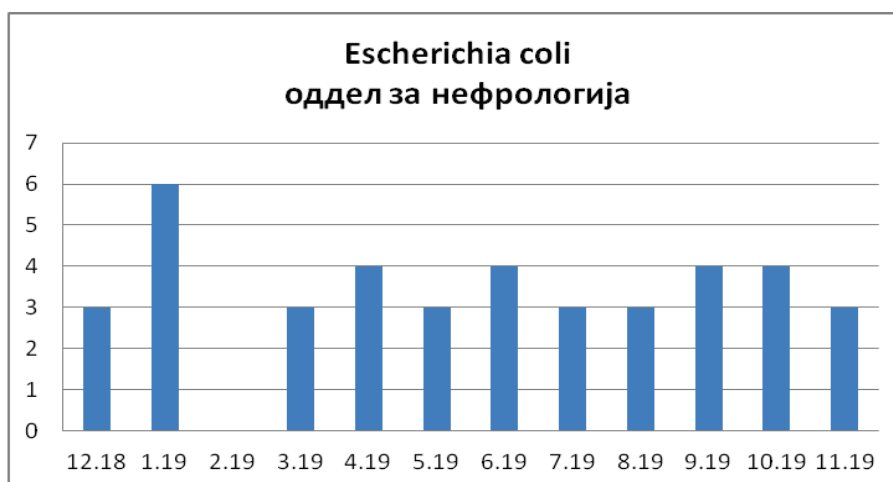
Код	Бактерија	Код	Оддел	Број на изолати	%
eco	<i>Escherichia coli</i>	doe	доенче и метаболизам	9	7.96
eco	<i>Escherichia coli</i>	end	ендокринологија	4	3.54
eco	<i>Escherichia coli</i>	gas	гастроентерохепатологија	3	2.65
eco	<i>Escherichia coli</i>	hem	хематологија	3	2.65
eco	<i>Escherichia coli</i>	imu	имунологија	1	0.88
eco	<i>Escherichia coli</i>	int	интензивна нега	9	7.96
eco	<i>Escherichia coli</i>	kar	кардиологија со ревматологија	11	9.73
eco	<i>Escherichia coli</i>	nef	нефрологија	40	35.40
eco	<i>Escherichia coli</i>	neo	неонатологија	19	16.81
eco	<i>Escherichia coli</i>	nev	неврологија	4	3.54
eco	<i>Escherichia coli</i>	onk	онкологија	5	4.42
eco	<i>Escherichia coli</i>	pul	пулмологија	5	4.42
	Вкупно			113	100

Процентот на застапеност на *Escherichia coli* на Одделот нефрологија е 35%, на Одделот за неонатологија 17%, а на Одделот за кардиологија со ревматологија 10%.



Графикон бр.48 Графички приказ на дистрибуција на изолати на *Escherichia coli* според оддел

На Одделот за нефрологија, од каде се изолирани најголем број соеви на *Escherichia coli*, бројот на изолати на месечно ниво се движи во интервалот 3-4, освен во месец јануари, кога има најголем број (6) и февруари, кога нема воопшто.

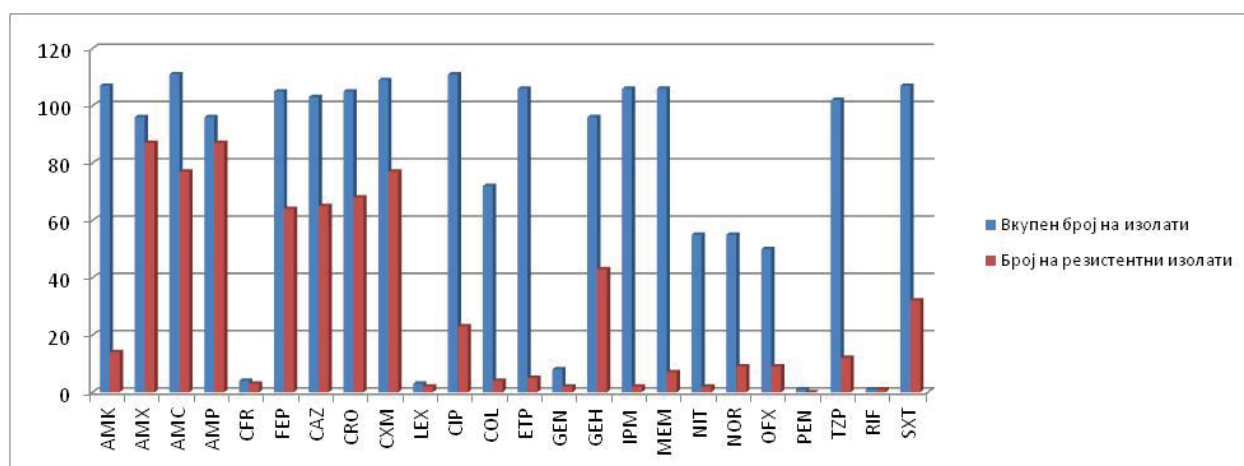


Графикон бр.49 Графички приказ на дистрибуција на изолати на *Escherichia coli* на Одделот за нефрологија по месеци

4.4.4.5. Резистенција

Во графиконот е прикажан вкупниот број на изолати и бројот на резистентни изолати на *Escherichia coli* по антибиотик.

Статистички значајна резистенција *Escherichia coli* покажува кон класата на пеницилини (96%). Кон класата на цефалоспорини покажува висока резистенција: цефуроксим (71%), цефтриаксон (65%), цефтазидим (63%) и цефепим (61%). Исто така резистенцијата од 69% е забележана кон бета-лактамските антибиотици со инхибитор на бета-лактамаза.



Графикон бр.50 Графички приказ на резистенцијата *Escherichia coli* по антибиотик споредбено со вкупниот број испитани соеви

Кон антибиотикот од класата на аминогликозиди, гентамицин *Escherichia coli* покажува статистички значајна резистенција (45%).

Табела бр.86 Приказ на резистенција на антибиотици на *Escherichia coli* споредбено со број на испитани соеви

Код	Генеричко име	Класа на антибиотик	Број на изолати	%R	%I	%S
AMK_ED30	Amikacin	Aminoglycosides	107	13	5	87
AMX_ED10	Amoxicillin	Penicillins	96	91	0	9
AMC_ED20	Amoxicillin/Clavulanic acid	Beta-lactam+Inhibitors	111	69	0	31
AMP_ED10	Ampicillin	Penicillins	96	91	0	9
FEP_ED30	Cefepime	Cephems	105	61	2	39
CAZ_ED10	Ceftazidime	Cephems	103	63	3	37
CRO_ED30	Ceftriaxone	Cephems	105	65	4	35
CXM_ED30	Cefuroxime	Cephems	109	71	0	29
CIP_ED5	Ciprofloxacin	Quinolones	111	21	0	79
COL_ED10	Colistin	Lipopeptides	72	6	0	94

ETP_ED10	Ertapenem	Penems	106	5	1	95
GEH_ED30	Gentamicin-High	Aminoglycosides	96	45	1	55
IPM_ED10	Imipenem	Penems	106	2	0	98
MEM_ED10	Meropenem	Penems	106	7	0	93
NIT_ED100	Nitrofurantoin	Nitrofurans	55	4	0	96
NOR_ED10	Norfloxacin	Quinolones	55	16	0	84
OFX_ED5	Ofloxacin	Quinolones	50	18	0	82
TZP_ED30	Piperacillin/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitors Folate pathway inhibitors	102	12	4	88
SXT_ED1.2	Trimethoprim/Sulfamethoxazole		107	30	1	70
ESBL	ESBL		38	100		0

Групи на антибиотици кон кои *Escherichia coli* покажува висока сензитивност се кинолоните (79%-84% осетливост), колистинот (94%), пиперацилин/тазобактам (88%) и карбапенемите (93%-98% осетливост).

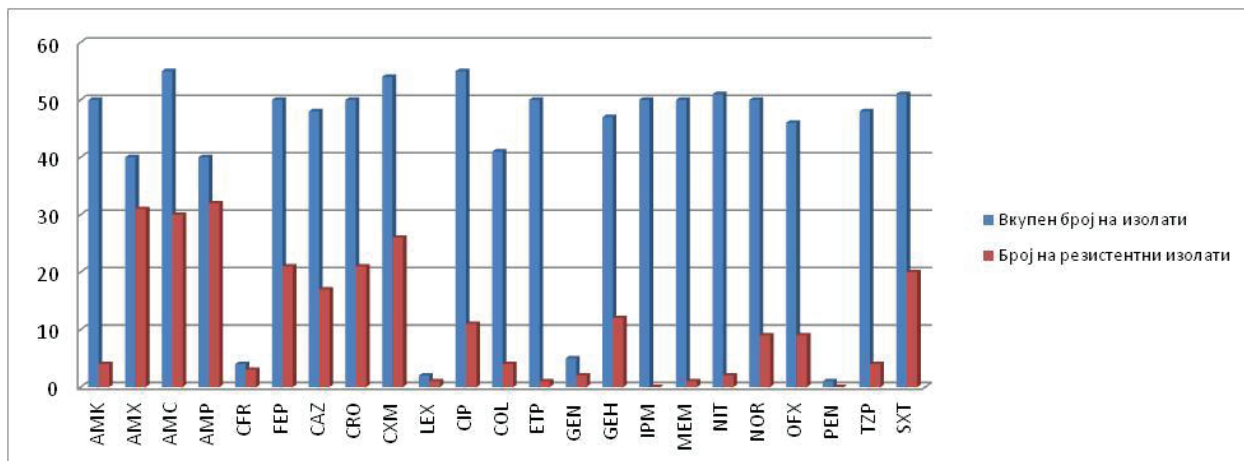
Табела бр.87 Приказ на осетливост на антибиотици на *Escherichia coli* изразено во проценти

Код на антибиотик	S%
AMK	87
CIP	79
COL	94
ETP	95
IPM	98
MEM	93
NIT	96
NOR	84
OFX	82
TZP	88
SXT	70

Escherichia coli ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase) продуцирачки изолирана е во 38 примероци со 100% резистенција на ампицилин и амоксицилин. Резистенцијата кон амоксицилин/клавуланска киселина е 84,2%, а, кон цефалоспорините: цефуроксим (100%), цефтриаксин (94,4%), цефтазидим (88,2%), цефепим (91,4%). Кон гентамицинот резистенцијата е 80%. Сензитивна е кон колистин и групата на карбапенеми. Најголем број на изолати се од Одделот за нефрологија (10) и Одделот за кардиологија (6).

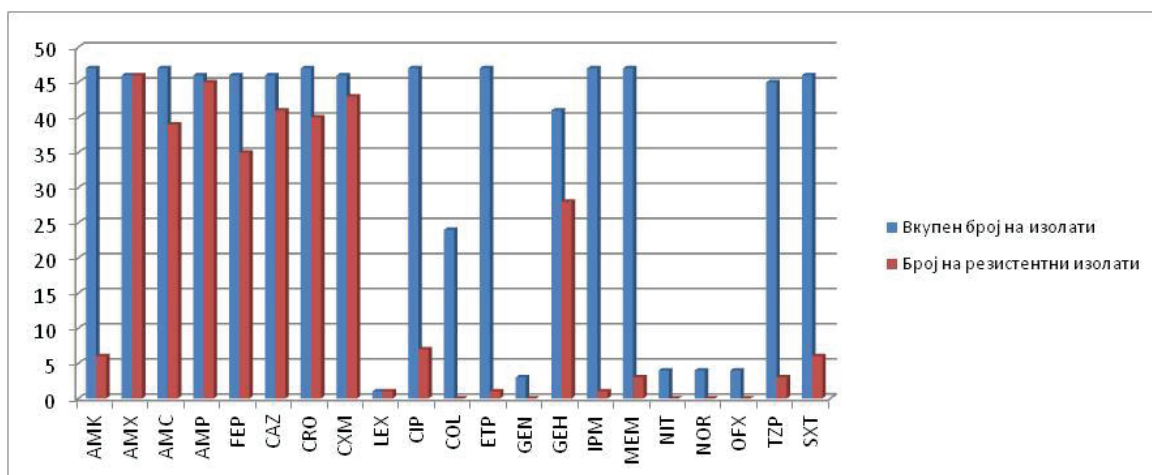
По однос на резистенцијата на *Escherichia coli* во најчесто изолираниот материјал - урина во споредба со бројот на испитани изолати, највисока резистенција има кон групата на пеницилини: ампицилин (79%) и амоксицилин (77%), потоа на класата на цефалоспорини: цефуроксим (48%), цефтазидим (35%) и цефтриаксон (41%). Кон

амоксицилин/клавуланска киселина *Escherichia coli* покажа 54% резистенција, а кон сулфаметоксазол/триметоприм 39%.



Графикон бр.51 Графички приказ на резистенцијата на *Escherichia coli* изолирана од урина споредбено со вкупниот број на испитани изолати по антибиотик

Резистенцијата на *Escherichia coli* изолирана од трахеален аспират е највисока кон групите на пеницилини и цефалоспорини. 80% на соевите се резистентни на амоксицилин/клавуланска киселина и 68% на гентамицин.



Графикон бр.52 Графички приказ на резистенцијата на *Escherichia coli* изолирана од трахеален аспират споредбено со вкупниот број на испитани соеви по антибиотик

4.4.4.6. Профил на резистенција

Табела бр.88 Приказ на профилите на резистенција на *Escherichia coli* за едногодишен период

Резистенција	Бакт	Профил	Профил на резистенција	MDR	Број на изолат
СЕНЗИТИВНА	eco				2
	eco	-	---		1
	eco	-	---		1
	eco	--	-----		1
	eco	--	--- ---		1
	eco		-----		2
	eco	-- -	--- --- ---		1
	eco	- - - - -	--- --- --- - - - - - - - - - - -		1
eco	- - - - - - - - -	--- -		1	
РЕЗИСТЕНТЕН на еден антибиотик	eco	-L-	--- AMC ---		1
СО ДВА РЕЗИСТЕНТНИ	eco	X A	AMX AMP		4
	eco	-L- T	--- AMC ---	SXT	2
	eco	X A - - ---	AMX AMP --- ---	-----	1
	eco	-X A - - - -	--- AMX AMP	----- - - - - - - - - -	1
	eco	--L- C - - - -	--- --- AMC ---	CXM - - - - - - - - - - - - - - -	1
eco	--L-C - - - -	--- --- AMC ---	FEP - - - - - - - - - - - - - - -	1	
СО ТРИ И ПОВЕЌЕ РЕЗИСТЕНТНИ	eco	X A T	AMX AMP	SXT	2
	eco	LA - P	AMC AMP	--- TZP	1
	eco	XLA -	AMX AMC AMP	---	3
	eco	-L- - PT	--- AMC ---	--- TZP SXT	MDR 1
	eco	XLA ---	AMX AMC AMP	-----	1
	eco	XLA - ---	AMX AMC AMP ---	-----	1
	eco	XLA - ----	AMX AMC AMP ---	-----	1
	eco	XLA T	AMX AMC AMP	SXT	1
	eco	X A --C - T	AMX AMP --- --- CXM ---	SXT	MDR 1
	eco	XLA---C-	AMX AMC AMP --- --- --- CXM ---		1
	eco	XLA - - - - T	AMX AMC AMP	--- --- - - - - - - SXT	1
	eco	AXLA-----	AMX AMC AMP	-----	1
	eco	XLA N P	AMX AMC AMP	NIT TZP	1
	eco	--CFRC T	--- --- FEP CAZ CRO CXM	SXT	MDR 1
	eco	--CFRC G	--- --- FEP CAZ CRO CXM	GEH	1
	eco	-L- -C NO T	--- AMC --- --- CIP	NOR OFX SXT	MDR 1
	eco	-L-C RC - T	--- AMC --- FEP CRO CXM ---	SXT	MDR 1
eco	X CFRC - - ---	AMX FEP CAZ CRO CXM --- ---	-----	1	
eco	XLA--RC - - -	AMX AMC AMP --- --- CRO CXM --- ---	---	1	

eco	X ACFRC	AMX	AMP FEP CAZ CRO CXM							1
eco	X AC-RC G	AMX	AMP FEP --- CRO CXM	GEH						1
eco	-L-CFRC G	---	AMC --- FEP CAZ CRO CXM	GEH					MDR	1
eco	X A FRC - ---T	AMX	AMP CAZ CRO CXM ---		---	---	SXT		MDR	1
eco	X ACFRC - ---	AMX	AMP FEP CAZ CRO CXM		---	---				1
eco	X-AC C G ---P	AMX	--- AMP FEP CXM	GEH		---	---	TZP	MDR	1
eco	X ACFRC - - ---	AMX	AMP FEP CAZ CRO CXM		---	---				1
eco	XLA FRC - - ----	AMX	AMC AMP CAZ CRO CXM		---	---	---		MDR	1
eco	XLACFRC -	AMX	AMC AMP FEP CAZ CRO CXM		---				MDR	2
eco	-L-CFRC G T	---	AMC --- FEP CAZ CRO CXM	GEH			SXT		MDR	1
eco	XLACFRC - -	AMX	AMC AMP FEP CAZ CRO CXM		---		---		MDR	1
eco	XLA -RCC - -T	AMX	AMC AMP --- CRO CXM CIP		---		---	SXT	MDR	1
eco	XLA FRC G ---	AMX	AMC AMP CAZ CRO CXM	GEH		---			MDR	2
eco	X ACFRC - G ---	AMX	AMP FEP CAZ CRO CXM		---	GEH	---			1
eco	X ACFRCC- ---	AMX	AMP FEP CAZ CRO CXM CIP		---		---		MDR	3
eco	XLACFRC - ---	AMX	AMC AMP FEP CAZ CRO CXM		---		---		MDR	1
eco	XLACFRC - ---	AMX	AMC AMP FEP CAZ CRO CXM		---		---		MDR	2
eco	XLA-FRC - G ---	AMX	AMC AMP --- CAZ CRO CXM		---	GEH	---		MDR	1
eco	XLACFRC G	AMX	AMC AMP FEP CAZ CRO CXM	GEH					MDR	3
eco	XLACFRC G ---	AMX	AMC AMP FEP CAZ CRO CXM	GEH		---			MDR	2
eco	AXLA FRC E ---	AMK	AMX AMC AMP CAZ CRO CXM	ETP		---	---		MDR	1
eco	AXLACFRC ---	AMK	AMX AMC AMP FEP CAZ CRO CXM			---	---		MDR	1
eco	X ACFRCC- ---T	AMX	AMP FEP CAZ CRO CXM CIP		---		---	SXT	MDR	1
eco	XLACFRC G ---	AMX	AMC AMP FEP CAZ CRO CXM	GEH		---	---		MDR	1
eco	XLACFRC - ---T	AMX	AMC AMP FEP CAZ CRO CXM		---		---	SXT	MDR	2
eco	XLACFRC - G ---	AMX	AMC AMP FEP CAZ CRO CXM		---	GEH	---		MDR	8
eco	XLACFRCC- ---	AMX	AMC AMP FEP CAZ CRO CXM CIP		---		---		MDR	1
eco	AXLACFRC G	AMK	AMX AMC AMP FEP CAZ CRO CXM	GEH					MDR	1
eco	XLACFRC G M---	AMX	AMC AMP FEP CAZ CRO CXM	GEH	MEM	---	---		MDR	1
eco	AXLACFRC G ---	AMK	AMX AMC AMP FEP CAZ CRO CXM	GEH		---	---		MDR	2
eco	-L-CFRC G M---									
eco	PT	---	AMC --- FEP CAZ CRO CXM	GEH	MEM	---	---	TZP SXT	MDR	1
eco	-X ACFRCC-- -- N--									
eco	T	---	AMX AMP FEP CAZ CRO CXM CIP		---		---	NOR --- SXT	MDR	1
eco	X ACFRC S G O T	AMX	AMP FEP CAZ CRO CXM	COL	GEH		OFX	SXT	MDR	1
eco	XLA--RCC G NO									
eco	T	AMX	AMC AMP --- --- CRO CXM CIP	GEH		NOR	OFX	SXT	MDR	1
eco	XLACF-CC- G NO	AMX	AMC AMP FEP CAZ --- CXM CIP	---	GEH		NOR	OFX	MDR	1
eco	AXLACFRC G ---P	AMK	AMX AMC AMP FEP CAZ CRO CXM	GEH		---	---	TZP	MDR	1
eco	XLACFRCC- G ---									
eco	T	AMX	AMC AMP FEP CAZ CRO CXM CIP	---	GEH		---	SXT	MDR	1
eco	XLACFRC S NO									
eco	T	AMX	AMC AMP FEP CAZ CRO CXM	COL		NOR	OFX	SXT	MDR	1

4.4.4.7. Резистенција по групи на антибиотици

Изолатите на *Escherichia coli* покажуваат висок процент на резистенција кон цефалоспорините (просечно 67,4%). Ако се земат во предвид испитуваните антибиотици, статистички значајна резистенција *Escherichia coli* покажува кон цефадроксил (75%), цефуроксим (70,6%) и цефтриаксон (64,8%). Од класата на пеницилини, *Escherichia coli* има висок процент на резистенција кон амоксицилинот (90,6%).

Табела бр.89 Приказ на резистенцијата на *Escherichia coli* по групи на антибиотици за едногодишен период

Генеричко име	Класа на антибиотик	Подкласа	Код	Број	%R	%I	%S	%R 95%С.И.
Amikacin	Aminoglycosides		AMK	107	13.1	4.7	82.2	7.6-21.3
Gentamicin	Aminoglycosides		GEN	8	25	0	75	4.5-64.4
Rifampin	Ansamycins		RIF	1	100	0	0	5.5-100
Amoxicillin/Clavulanic acid	Beta-lactam+Inhibitors		AMC	111	69.4	0	30.6	59.8-77.6
Piperacillin/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitors		TZP	102	11.8	3.9	84.3	6.5-20.1
Cefepime	Cephems	Cephalosporin IV	FEP	105	61	1.9	37.1	51.0-70.2
Ceftazidime	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	103	63.1	2.9	34	53.0-72.2
Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	CRO	105	64.8	3.8	31.4	54.8-73.7
Cefuroxime	Cephems	Cephalosporin II	CXM	109	70.6	0	29.4	61.0-78.7
Cefadroxil	Cephems-Oral	Cephalosporin	CFR	4	75	0	25	21.9-98.7
Cephalexin	Cephems-Oral	Cephalosporin	LEX	3	66.7	0	33.3	12.5-98.2
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Folate pathway inhibitors		SXT	107	29.9	0.9	69.2	21.6-39.6
Colistin	Lipopeptides		COL	72	5.6	0	94.4	1.8-14.4
Nitrofurantoin	Nitrofurans		NIT	55	3.6	0	96.4	0.6-13.6
Ertapenem	Penems	Carbapenems	ETP	106	4.7	0.9	94.3	1.7-11.2
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	106	1.9	0	98.1	0.3-7.3
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	106	6.6	0	93.4	2.9-13.6
Amoxicillin	Penicillins	Aminopenicillin	AMX	96	90.6	0	9.4	82.5-95.3
Penicillin G	Penicillins	Penicillin	PEN	1	0	0	100	0.0-94.5
Ciprofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	CIP	111	20.7	0	79.3	13.8-29.6
Norfloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	NOR	55	16.4	0	83.6	8.2-29.3
Ofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	OFX	50	18	0	82	9.0-31.9
ESBL			ESBL	38	100		0	

4.4.5. *Pseudomonas aeruginosa*

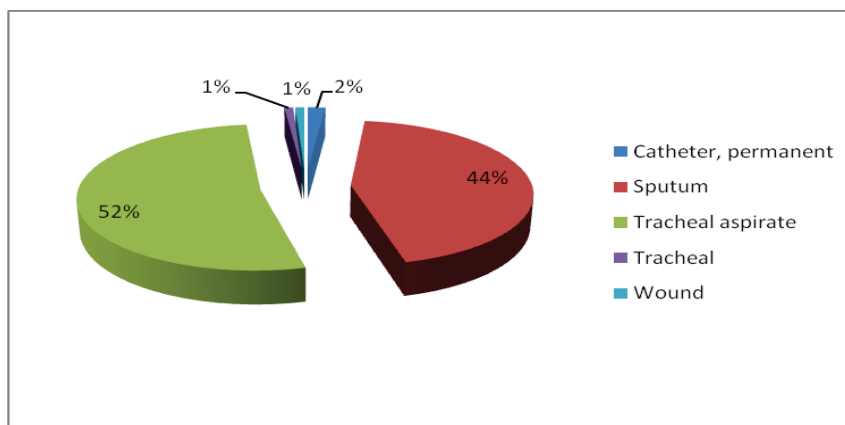
4.4.5.1. По вид на материјал

На годишно ниво од ЈЗУ УК за детски болести во Скопје 113 пати е изолирана бактеријата *Pseudomonas aeruginosa*. Во следната табела е прикажан видот и бројот на примероци од кои е изолирана *Pseudomonas aeruginosa* на месечно ниво.

Табела бр.90 Табеларен приказ на број на изолати на *Pseudomonas aeruginosa* на месечно ниво според видот на материјал

Код	Бактерија	Код	вид на изолат	Број	Месеци (2018-2019)											
					12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ср	Catheter, permanent	2	1								1			
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	sp	Sputum	50	4	2	4	4	8		1	4		7	11	5
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	та	Tracheal aspirate	59	2	10	2	7	4	2		1	11	5	13	2
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	тр	Tracheal	1										1		
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	wd	Wound	1		1										

Pseudomonas aeruginosa во најголем процент (52%) е изолирана од трахеален аспират и од спутум (44%), а останатите 4% соеви потекнуваат од брис од рана, брис од тубус и брис од канила.



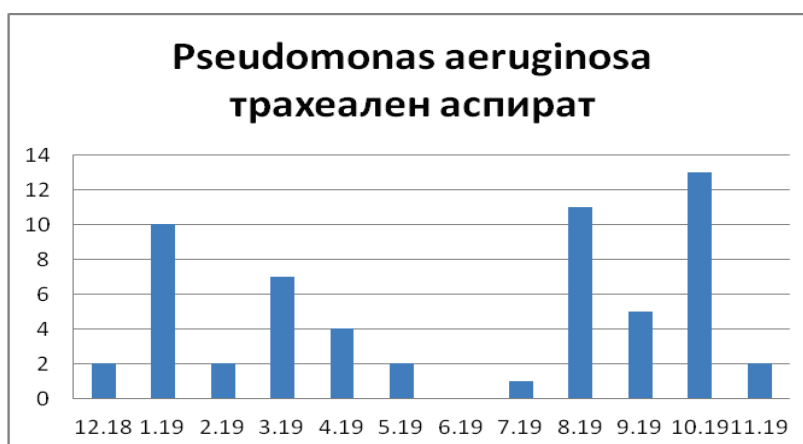
Графикон бр.53 Графички приказ на дистрибуција на изолати на *Pseudomonas aeruginosa* според видот на материјал

По однос на месечната дистрибуција на *Pseudomonas aeruginosa* во најчесто изолираниот материјал - спутум, најголем број изолати се добиени во октомври, додека воопшто немало изолати во мај и август.



Графикон бр.54 Дистрибуција на изолати на *Pseudomonas aeruginosa* по месеци во спутум

Pseudomonas aeruginosa во трахеален аспират најчесто е изолиран во октомври, додека во месец јуни нема ниту еден изолат.



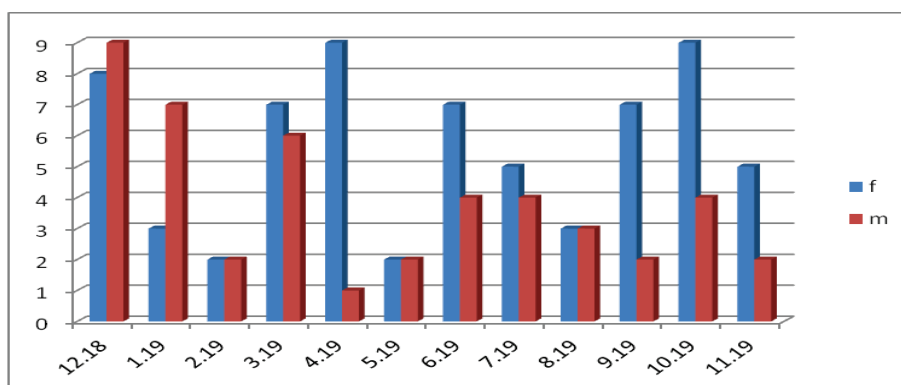
Графикон бр.55 Дистрибуција на изолати на *Pseudomonas aeruginosa* по месеци во трахеален аспират

4.4.5.2. По пол

По однос на дистрибуција на изолатите на *Pseudomonas aeruginosa* според полот, бактерија е изолирана од 68 (60%) машки деца и 45 (40%) женски деца, односно за 20% повеќе машки од женски деца.

Табела бр.91 Приказ на изолати на *Pseudomonas aeruginosa* по пол

Код	Бактерија	Код	Пол	Број на изолати
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	f	женски	45
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	m	машки	68



Графикон бр.56 Графички приказ на изолати на *Pseudomonas aeruginosa* по пол и по месеци

4.4.5.3. По возраст

Според возраста, најголем број на изолати на *Pseudomonas aeruginosa* се од новородени - 47 (деца под една година), потоа на возраст од 1-10 години (33) и на возраст од 10-18 години (29). Во табелата се прикажани и 4 изолати од пациенти поголеми од 18 години. Тоа се болни од цистична фиброза кои без оглед на возраста се лекуваат на Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза.

Табела бр.92 Приказ на изолати на *Pseudomonas aeruginosa* по возраст

Код	Бактерија	Код	Возраст	Број на изолати
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<1	<1	47
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1-10	1-10	33
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11-18	11-18	29
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19-30	19-30	4

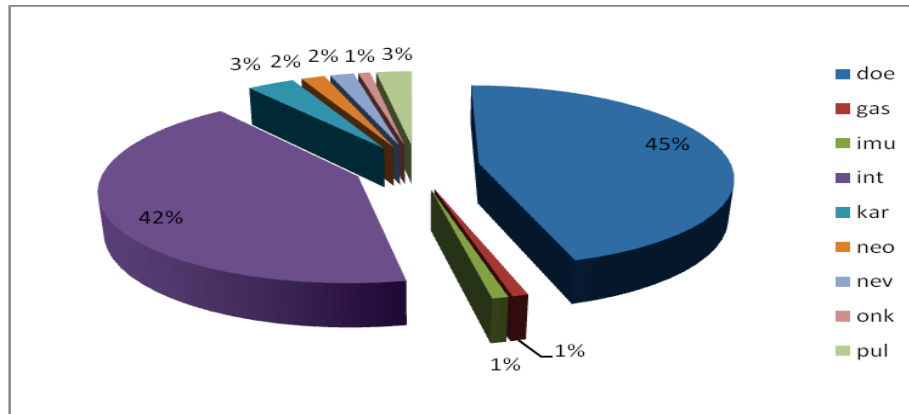
4.4.5.4. По оддел

Најзастапена изолација на *Pseudomonas aeruginosa* во текот на едногодишното испитување е забележана на Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза.

Табела бр.93 Приказ на изолати на *Pseudomonas aeruginosa* по оддел

Код	Бактерија	Код	Оддел	Број на изолати
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	doe	доенче и метаболизам	51
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	gas	гастроентерохепатологија	1
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	imu	имунологија	1
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	int	интензивна нега кардиологија со	48
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	kar	ревматологија	4
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	neo	неонатологија	2
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	nev	неврологија	2
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	onk	онкологија	1
рае	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	pul	пулмологија	3

Процентот на застапеност на Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза е 45%, следи Одделот за интензивна нега со 42%. Сите останати оддели се застапени во многу помал процент.



Графикон бр.57 Графички приказ на дистрибуција на изолати на *Pseudomonas aeruginosa* според оддели

На Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза од каде се изолирани најголем број на соеви на *Pseudomonas aeruginosa*, најголем број изолати има во октомври, а има месеци и кога воопшто нема изолати (мај и август).



Графикон бр.58 Графички приказ на дистрибуција на *Pseudomonas aeruginosa* на Одделението за доенче, метаболизам и цистична фиброза по месеци.

На Одделот за интензивна нега и терапија бројот на изолати на *Pseudomonas aeruginosa* на месечно ниво варира. Најмногу има во август и октомври.

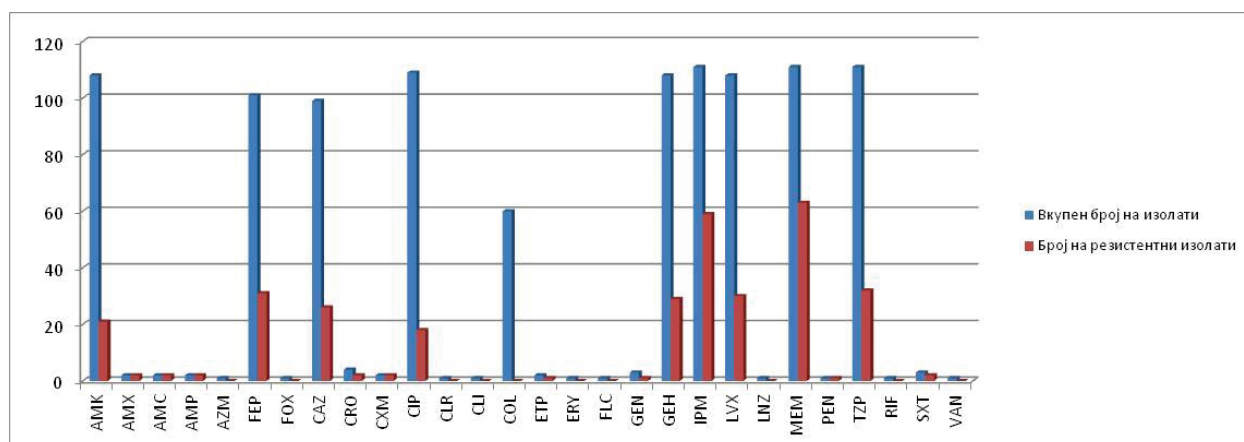


Графикон бр.59 Графички приказ на дистрибуција на *Pseudomonas aeruginosa* на Одделението за интензивна нега и терапија по месеци

4.4.5.5. Резистенција

Во графиконот е прикажан вкупниот број на изолати и бројот на резистентни изолати на *Pseudomonas aeruginosa* по антибиотик.

Статистички значајна резистенција *Pseudomonas aeruginosa* покажува кон карбапенемите (55%) добиена од над 100 испитани соеви.



Графикон бр.60 Графички приказ на резистенција на *Pseudomonas aeruginosa* по антибиотици од вкупен број на испитани соеви

Во табелата подолу е прикажана резистенцијата на *Pseudomonas aeruginosa* по групи на антибиотици и број на изолати. Кон карбапенемите има значителна резистенција: имипенем (53%) и меропенем (57%).

Табела бр.94 Приказ на резистенција *Pseudomonas aeruginosa* според бројот на испитани соеви по антибиотик

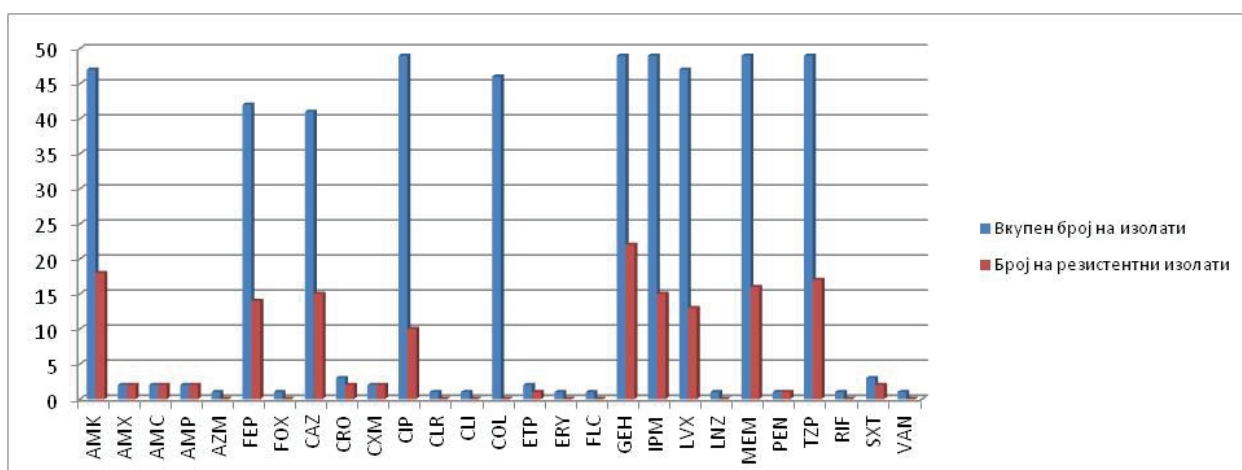
Код	Генеричко име	Класа на антибиотик	Број на изолати	%R	%I	%S
AMK	Amikacin	Aminoglycosides	108	19	5	81
FEP	Cefepime	Cephems	101	31	1	69
CAZ	Ceftazidime	Cephems	99	26	3	74
CIP	Ciprofloxacin	Quinolones	109	17	0	83
COL	Colistin	Lipopeptides	60	0	0	100
GEN	Gentamicin-High	Aminoglycosides	108	27	1	73
IPM	Imipenem	Penems	111	53	3	47
LVX	Levofloxacin	Quinolones	108	28	1	72
MEM	Meropenem	Penems	111	57	0	43
TZP	Piperacillin/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitors	111	29	0	71

Групи на антибиотици кон кои *Pseudomonas aeruginosa* покажува висока сензитивност се: гликопептидите (100% осетливост од 60 изолати на колистин). *Pseudomonas aeruginosa* исто така има висока осетливост кон кинолоните.

Табела бр.95 Приказ на осетливост на *Pseudomonas aeruginosa* изразено во проценти

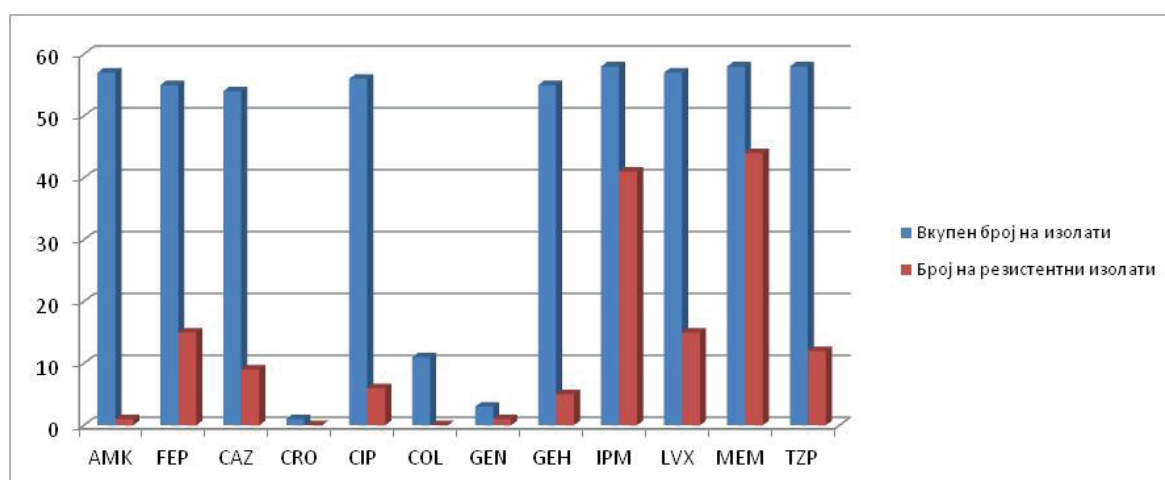
Код на антибиотик	S%
AMK	81
FEP	69
CAZ	74
CIP	83
COL	100
GEN	73
LVX	72
TZP	71

По однос на резистенцијата на *Pseudomonas aeruginosa* во најчесто изолираниот материјал - спутум, највисока резистенција покажа кон групата на аминогликозиди: гентамицин (45%), потоа на класата на цефалоспорини: цефепим (33%) и цефтазидим (36%). Кај овој примерок висок е процентот на резистенција на *Pseudomonas aeruginosa* кон амикацин (38%), левофлоксацин (29%), како и на карбапенемите.



Графикон бр.61 Графички приказ на резистенцијата на *Pseudomonas aeruginosa* изолирана во спутум според вкупниот број на испитани соеви по антибиотик

Резистенцијата на *Pseudomonas aeruginosa* изолирана од трахеален аспират е највисока кон класата на карбапенеми и тоа повеќе од просечната резистенција на ниво на цела клиника над 70% (имипенем 70,69% и меропенем 75,86%).



Графикон бр.62 Графички приказ на резистентноција на *Pseudomonas aeruginosa* изолирана од трахеален аспират според вкупниот број на испитани соеви по антибиотик

4.4.5.6. Профил на резистенција

Табела бр.96 Приказ на профилите на резистенција на *Pseudomonas aeruginosa* за едногодишен период

Резистенција	Бакт	Профил	Профил на резистенција	MDR	Број на изолати	
СЕНЗИТИВНА	рае				15	
	рае	-	---		1	
	рае	-	---		1	
	рае	-	---		1	
	рае	-	---		1	
	рае	--	----		1	
	рае	---	-----		1	
	рае	-----	-----		1	
РЕЗИСТЕНТЕН на еден антибиотик	рае	P	TZP		5	
	рае	M	MEM		1	
	рае	I	IPM		1	
	рае	G	GEH		3	
	рае	F -	CAZ	---	1	
	рае	- L	---	LVX	1	
	рае	A--	AMK	----	1	
	рае	A - ----	AMK	--- -----	1	
СО ДВА РЕЗИСТЕНТНИ	рае	IM	IPM MEM		22	
	рае	R L	CIP LVX		1	
	рае	IM-	IPM MEM ---		1	
	рае	-IM	--- IPM MEM		1	
	рае	- IM	--- IPM MEM		2	
	рае	- IM	--- IPM MEM		1	
	рае	--R L	---- CIP LVX		2	
СО ТРИ И ПОВЕЌЕ РЕЗИСТЕНТНИ	рае	IML	IPM MEM LVX		2	
	рае	R LP	CIP LVX TZP		1	
	рае	C IM	FEP IPM MEM		1	
	рае	A G P	AMK GEH TZP		1	
	рае	A F G	AMK CAZ GEH		2	
	рае	AC P	AMK FEP	TZP	MDR	1
	рае	-- MLP	----	MEM LVX TZP	MDR	1
	рае	C IML	FEP IPM MEM LVX		MDR	2
	рае	CF G P	FEP CAZ GEH	TZP		1
	рае	A RG P	AMK CIP GEH	TZP	MDR	1
	рае	ACF G	AMK FEP CAZ	GEH		1

paе	F -IM P	CAZ --- IPM MEM TZP	MDR	1
paе	- R IML	--- CIP IPM MEM LVX		1
paе	CFR -P	FEP CAZ CIP --- TZP	MDR	1
paе	-CF G L	--- FEP CAZ GEH LVX		1
paе	-- GIM P	--- --- GEH IPM MEM TZP		1
paе	C GIML	FEP GEH IPM MEM LVX	MDR	1
paе	C R IML	FEP CIP IPM MEM LVX	MDR	1
paе	CF IM P	FEP CAZ IPM MEM TZP	MDR	1
paе	C R-IML	FEP CIP --- IPM MEM LVX	MDR	1
paе	A-- GIM P	AMK --- --- GEH IPM MEM TZP	MDR	2
paе	CF IMLP	FEP CAZ IPM MEM LVX TZP	MDR	3
paе	CF GIM P	FEP CAZ GEH IPM MEM TZP	MDR	1
paе	A RGIML	AMK CIP GEH IPM MEM LVX	MDR	2
paе	ACF G LP	AMK FEP CAZ GEH LVX TZP	MDR	1
paе	ACF GIM	AMK FEP CAZ GEH IPM MEM	MDR	2
paе	ACF- IML	AMK FEP CAZ --- IPM MEM LVX	MDR	1
paе	CFR IMLP	FEP CAZ CIP IPM MEM LVX TZP	MDR	2
paе	ACF GIM P	AMK FEP CAZ GEH IPM MEM TZP	MDR	2
paе	ACF GIML	AMK FEP CAZ GEH IPM MEM LVX	MDR	2
paе	ACFRG LP	AMK FEP CAZ CIP GEH LVX TZP	MDR	1
paе	ACFRGIM P	AMK FEP CAZ CIP GEH IPM MEM TZP	MDR	1
paе	ACF-GIMLP	AMK FEP CAZ --- GEH IPM MEM LVX TZP	MDR	1
paе	ACFRGIMLP	AMK FEP CAZ CIP GEH IPM MEM LVX TZP	MDR	3

Легенда

A = AMK	C = FEP	F = CAZ S	R = CIP	G = GEN
I = IPM	L = LVX	M = MEM	P = TZP	

Изолираните соеви на *Pseudomonas aeruginosa* (вкупно 113) во тек на испитуваниот период од една година покажаа вкупно 57 различни фенотипови на резистенција. Еден профил - сензитивни на сите антибиотици се појави кај 22 изолати, втор профил со резистенција кон еден антибиотик кај 14 изолати, трет профил со резистенција на два антибиотици кај 30 изолати, а профил со резистенција на три и повеќе антибиотици кај 47 изолати.

Седум фенотипови се со резистенција кон една класа на антибиотици (TZP/ GEN/ MEM/ IPM/ CAZ/ LVX или AMK). Резистентни на два антибиотика се 30 изолати со два фенотипови (најмногу IPM, MEM- 27 пати и CIP, LVX - 3 пати). Резистентни на три и повеќе антибиотици се 34 фенотипови кои се појавија кај 47 изолати, од кои најчесто се повторуваат следните профили: FEP, CAZ, IPM, LVX, MEM, TZP и AMK, FEP, CAZ, CIP, GEN, IPM, MEM, LVX, TZP - по 3 пати.

Од вкупно 57 фенотипови на резистенција, мултирезистентни се 24 фенотипови, кои се појавуваат кај 35 од вкупно 113 изолати (30,1%).

4.4.5.7. Резистенција по групи на антибиотици

Изолатите на *Pseudomonas aeruginosa* имаат висок процент на резистенција кон карбапенемите (просечно 53,3%).

Табела бр.97 Приказ на резистенција на *Pseudomonas aeruginosa* по групи на антибиотици за едногодишен период

Генеричко име	Класа на антибиотик	Подкласа	Код	Број	%R	%I	%S	%R 95%CI.
Amikacin	Aminoglycosides		AMK	108	19.4	4.6	75.9	12.7-28.4
Gentamicin	Aminoglycosides		GEN	3	33.3	0	66.7	1.8-87.5
Rifampin	Ansamycins		RIF	1	0	0	100	0.0-94.5
Amoxicillin/Clavulanic acid	Beta-lactam+Inhibitors		AMC	2	100	0	0	19.8-100
Piperacillin/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitors		TZP	111	28.8	0	71.2	20.8-38.3
Cefepime	Cephems	Cephalosporin IV	FEP	101	30.7	1	68.3	22.1-40.8
Cefoxitin	Cephems	Cephamycin	FOX	1	0	0	100	0.0-94.5
Ceftazidime	Cephems	Cephalosporin III	CAZ	99	26.3	3	70.7	18.2-36.3
Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	CRO	4	50	0	50	9.2-90.8
Cefuroxime	Cephems	Cephalosporin II	CXM	2	100	0	0	19.8-100
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Folate pathway inhibitors		SXT	3	66.7	0	33.3	12.5-98.2
Vancomycin	Glycopeptides	Glycopeptide	VAN	1	0	0	100	0.0-94.5
Clindamycin	Lincosamides		CLI	1	0	0	100	0.0-94.5
Colistin	Lipopeptides		COL	60	0	0	100	0.0-7.5
Azithromycin	Macrolides	15-Membered ring	AZM	1	0	0	100	0.0-94.5
Clarithromycin	Macrolides	14-Membered ring	CLR	1	0	0	100	0.0-94.5
Erythromycin	Macrolides	14-Membered ring	ERY	1	0	0	100	0.0-94.5
Linezolid	Oxazolidinones		LNZ	1	0	0	100	0.0-94.5
Ertapenem	Penems	Carbapenems	ETP	2	50	0	50	2.7-97.3
Imipenem	Penems	Carbapenems	IPM	111	53.2	2.7	44.1	43.5-62.6
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	111	56.8	0	43.2	47.1-66.1
Amoxicillin	Penicillins	Aminopenicillin	AMX	2	100	0	0	19.8-100
Flucloxacillin	Penicillins	Penicillin (Stable)	FLC	1	0	0	100	0.0-94.5
Penicillin G	Penicillins	Penicillin	PEN	1	100	0	0	5.5-100
Ciprofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	CIP	109	16.5	0	83.5	10.3-25.1
Levofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	LVX	108	27.8	0.9	71.3	19.8-37.4

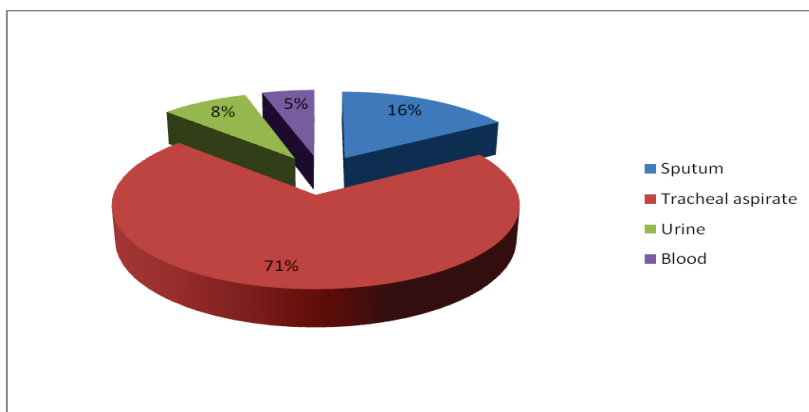
4.4.6. *Klebsiella sp.*

На годишно ниво од ЈЗУ УК за детски болести во Скопје од примероците земени за микробиолошка анализа 61 пати е изолирана бактеријата *Klebsiella sp.* Во следната табела е прикажан видот и бројот на примероци од кои е изолирана *Klebsiella sp.* на месечно ниво.

Табела бр.98 Табеларен приказ на број на изолати на *Klebsiella sp.* на месечно ниво според видот на материјал

Код	Бактерија	Код	вид на изолат	Број	Месеци (2018-2019)												
					12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	sp	Sputum	5		1	2									2	
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	ta	Tracheal aspirate	11	1	1	1	2	1	1		2				1	1
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	ur	Urine	4	1					1		1			1		
kl-	<i>Klebsiella sp.</i>	ta	Tracheal aspirate	2	1						1						
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	bl	Blood	3	1								2				
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	sp	Sputum	5					4							1	
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	ta	Tracheal aspirate	30	5		2	5	1	2		2	2	4	3	4	
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	ur	Urine	1									1				

Klebsiella sp. во најголем процент (71%) е изолирана од трахеален аспират, во 16% од спутум, во 8% од урина и 5% од крв.



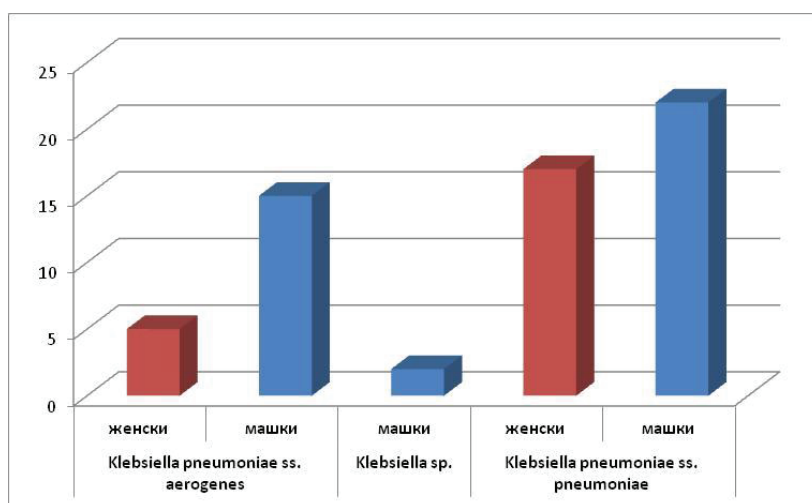
Графикон бр.63 Графички приказ на дистрибуција на изолати на *Klebsiella sp.* според видот на материјал

4.4.6.1. По пол

По однос на дистрибуција на изолатите на *Klebsiella sp.* според полот, 39 (64%) соеви се изолирани од машки деца и 22 (36%) од женски деца, што значи дека кај машките е застапена за 28% повеќе.

Табела бр.99 Приказ на изолати на *Klebsiella sp.* по пол

Код	Бактерија	Код	Пол	Број на изолати
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	f	женски	5
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	m	машки	15
kl-	<i>Klebsiella sp.</i>	m	машки	2
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	f	женски	17
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	m	машки	22



Графикон бр.64 Графички приказ на изолати на *Klebsiella sp.* по вид, пол и по месеци

4.4.6.2. По возраст

Според возраста, најголем број на изолати на *Klebsiella sp.* се од новородени (деца под една година) (48), потоа на возраст од 1-10 години (11) и многу малку на возраст од 10-18 години (2).

Табела бр.100 Приказ на изолати на *Klebsiella sp.* по возраст

Код	Бактерија	Код	Возраст	Број на изолати
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	<1	<1	13
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	1-10	1-10	7
kl-	<i>Klebsiella sp.</i>	<1	<1	2
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	<1	<1	33
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	1-10	1-10	4
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	11-18	11-18	2

4.4.6.3. По оддел

Најзастапена е на Одделот за неонатологија и Одделот за интензивна нега и терапија.

Табела бр.101 Приказ на изолати на *Klebsiella sp.* по оддели и месеци

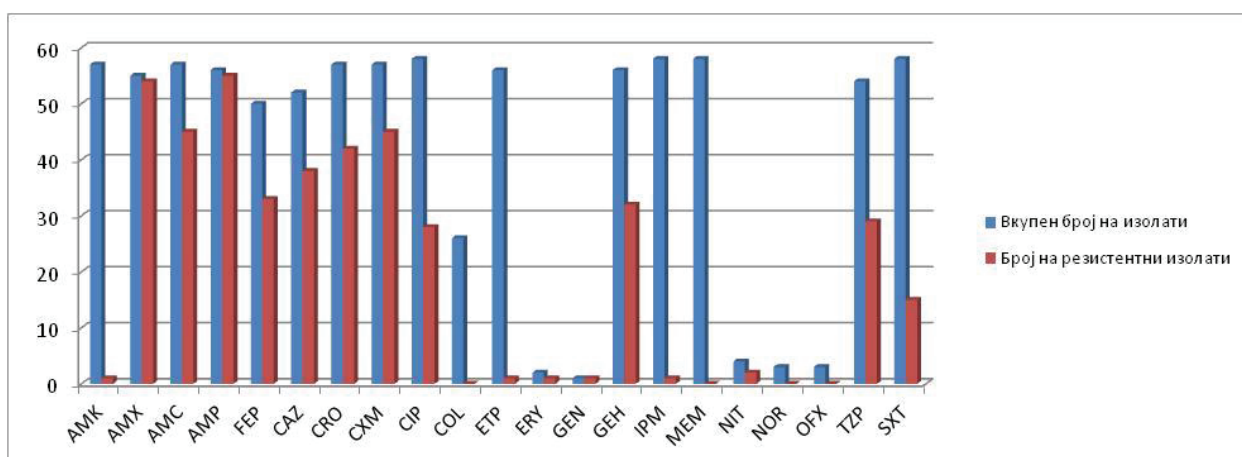
Код	Бактерија	Оддел	Број на изолати	Месеци (2018-2019)											
				12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	doe	4		1	1									2
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	end	1		1										
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	gas	2	1								1			
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	imu	1												1
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	kar	2			1	1								
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	nef	3	1								1		1	
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	neo	2					1				1			
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	onk	3			1			1						1
eae	<i>Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes</i>	pul	2				1		1						
kl-	<i>Klebsiella sp.</i>	neo	2	1							1				
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	doe	5					4							1
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	imu	1			1									
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	int	10	1			3	1	1			1	1	2	
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	kar	1				1								
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	nef	1			1									
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	neo	16	4			1		1		1	4	3	1	1
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	onk	1												1
kpn	<i>Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae</i>	pul	4	1								1			2

Процентот на застапеност на Одделот неонатологија е 28%, а Одделот за интензивна нега 18%.

4.4.6.4. Резистенција

Во графиконот е прикажан вкупниот број на испитани соеви кон секој поединечен антибиотик и бројот на резистентни соеви на *Klebsiella sp.* по антибиотик.

Klebsiella sp. покажуваат статистички значајна резистенција кон пеницилините (98%) односно ампицилин и амоксицилин. Кон класата на цефалоспорини покажува висока резистенција и тоа: цефуроксим (79%), цефтриаксон (74% од 57 изолати), цефотазидим (73% од 52 изолати) и цефепим (66% од 50 изолати).



Графикон бр.65 Графички приказ на резистенција на *Klebsiella sp.* според вкупниот број на изолати испитани за секој антибиотик поединечно

Во табелата подолу е прикажана резистенцијата на *Klebsiella sp.* по групи на антибиотици и број на изолати. Покрај групите на пеницилини и цефалоспорици, висока резистенција има и кон гентамицинон (57%) и пиперацилин/тазобактам (54%).

Табела бр.102 Приказ на резистенција на *Klebsiella sp.* според бројот на соеве испитани антибиотик

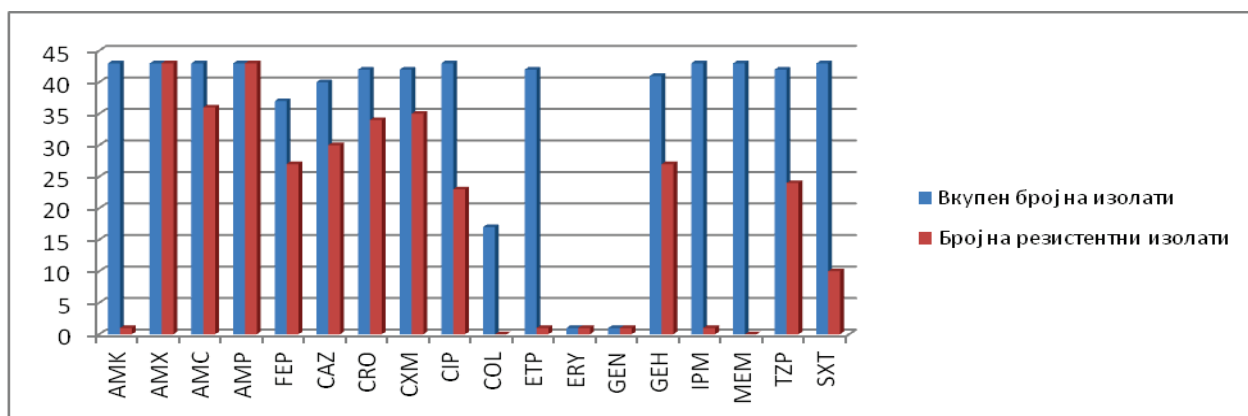
Код	Генеричко име	Класа на антибиотик	Број на изолати	%R	%I	%S
AMK	Amikacin	Aminoglycosides	57	2	3	98
AMX	Amoxicillin	Penicillins	55	98	0	2
AMC	Amoxicillin/Clavulanic acid	Beta-lactam+Inhibitors	57	79	0	21
AMP	Ampicillin	Penicillins	56	98	0	2
FEP	Cefepime	Cephems	50	66	1	34
CAZ	Ceftazidime	Cephems	52	73	1	27
CRO	Ceftriaxone	Cephems	57	74	1	26
CXM	Cefuroxime	Cephems	57	79	0	21
CIP	Ciprofloxacin	Quinolones	58	48	0	52
COL	Colistin	Lipopeptides	26	0	0	100
ETP	Ertapenem	Penems	56	2	2	98
GEH	Gentamicin-High	Aminoglycosides	56	57	1	43
IPM	Imipenem	Penems	58	2	0	98
MEM	Meropenem	Penems	58	0	0	100
TZP	Piperacillin/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitors	54	54	5	46
SXT	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Folate pathway inhibitors	58	26	0	74

Групи на антибиотици кон кои *Klebsiella sp.* покажува висока сензитивност се липопептиди (100% осетливост на колистин) и карбапенемите (100% осетливост на меропенем).

Табела бр.103 Приказ на осетливост на антибиотици на *Klebsiella sp.* изразено во проценти

Код на антибиотик	S%
COL	100
ETP	98
IPM	98
MEM	100

По однос на резистенцијата на *Klebsiella sp.* во најчесто изолираниот материјал - трахеален аспират, највисока резистенција има на групата на пеницилини: ампицилин и амоксицилин (99%), потоа на класата на цефалоспорини: цефуроксим (82%), цефтриаксон (80%), цефтазидим (75%) и цефепим (71%). Кај овој материјал висок е процентот на резистенција кон амоксицилин/клавуланска киселина (82%) и пиперацилин/тазобактам (56%), како и на гентамицин (65%).



Графикон бр.66 Графички приказ на резистенцијата на *Klebsiella sp.* изолирана од трахеален аспират според вкупниот број на испитани соеви по антибиотик

4.4.6.5. Профил на резистенција

Табела бр.104 Приказ на профилите на резистенција на *Klebsiella sp.* за едногодишен период

Резистенција	Бакт	Профил	Профил на резистенција	MDR	Број на изолати
СЕНЗИТИВНА	eae	-	---		1
СО ДВА РЕЗИСТЕНТНИ	eae	X N	AMX AMP		4
	eae	X -N	AMX --- AMP		1
	eae	X -N- - -	AMX --- AMP ---	---	2
СО ТРИ И ПОВЕЌЕ РЕЗИСТЕНТНИ	eae	XL N C	AMX AMC AMP CXM		1
	eae	XL N - P	AMX AMC AMP ---	TZP	1

	eae	XL N - T	AMX AMC AMP ---	SXT				1
	eae	XL N C - P	AMX AMC AMP CXM ---	TZP		MDR		1
	eae	-L -FRC PT	--- AMC --- CAZ CRO CXM	TZP SXT		MDR		1
	eae	XL NFRC - T	AMX AMC AMP CAZ CRO CXM ---	SXT		MDR		1
	eae	XLCNFRC -	AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM ---					1
	eae	XL-N-RCC G P	AMX AMC --- AMP --- CRO CXM CIP	GEH TZP		MDR		1
	eae	XLCNFRCC G PT	AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM CIP	GEH TZP SXT		MDR		2
	eae	AXLCNFRCC G PT	AMK AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM CIP	GEH TZP SXT		MDR		1
	eae	AXLCNFRCC-EGI PT	AMK AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM CIP ---	ETP GEH IPM TZP SXT		MDR		1
	kl-	XLCNFRC - G T	AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM ---	GEH SXT		MDR		1
	kl-	XLCNFRCC- G P	AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM CIP ---	GEH TZP		MDR		1
СЕНЗИТИВНА	kpn	- -	--- ---					1
	kpn	-----	-----					3
СО ДВА РЕЗИСТЕНТНИ	kpn	X N -	AMX AMP ---					1
	kpn	--- N-RC	--- --- AMP --- CRO CXM					1
	kpn	XLCN - P	AMX AMC FEP AMP ---	TZP				1
	kpn	X NFRC - T	AMX AMP CAZ CRO CXM ---	SXT		MDR		2
	kpn	XLCNFRC -	AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM ---					1
	kpn	XL-N-RC PT	AMX AMC --- AMP --- CRO CXM	TZP SXT		MDR		1
	kpn	XL-N-RC E P	AMX AMC --- AMP --- CRO CXM	ETP TZP		MDR		1
	kpn	XLCNFRC - -	AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM ---	---				1
	kpn	XL-NFRC G P	AMX AMC --- AMP CAZ CRO CXM	GEH TZP		MDR		2
	kpn	XLCNFRC - G	AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM ---	GEH		MDR		1
	kpn	XLCNFRC G P	AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM	GEH TZP		MDR		1
	kpn	XLCNFRCC- G	AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM CIP ---	GEH		MDR		1
	kpn	XLCNFRCC- G -	AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM CIP ---	GEH ---		MDR		1
	kpn	XLCNFRCC- G T	AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM CIP ---	GEH SXT		MDR		1
	kpn	XLCNFRCC- G P	AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM CIP ---	GEH TZP		MDR		15
	kpn	XLCNFRCC- G PT	AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM CIP ---	GEH TZP SXT		MDR		1
	kpn	XLCNFRCC-EG P	AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM CIP ---	ETP GEH TZP		MDR		1
	kpn	AXLCNFRCC G PT	AMK AMX AMC FEP AMP CAZ CRO CXM CIP	GEH TZP SXT		MDR		2

Легенда

A = AMK	X = AMX	L = AMC	C = FEP	N = AMP	F = CAZ	R = CRO	C = CXM
C = CIP	S = COL	E = ETP	G = GEH	I = IPM	M = MEM	P = TZP	T = SXT

Изолираните соеви на *Klebsiella sp.* во тек на испитуваниот период од една година покажаа вкупно 37 различни фенотипови на резистенција.

Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes: Еден профил - сензитивни на сите испитани антибиотици се појави кај 1 изолат, втор профил со резистенција кон два антибиотици кај

7 изолати со еден фенотип (AMX,AMP), а профил со резистенција кон три и повеќе антибиотици кај 16 изолати од кои најчесто се повторуваат следните фенотипови: AMX,AMP,NIT и AMX,AMC,FEP,CAZ,CRO,CXM,CIP,GEN,TZP,SXT - по 2 пати.

Од вкупно 15 фенотипови на резистенција, мултирезистентни се 9 профили кои се појавуваат кај 11 од вкупно 22 изолати (50%).

Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae: Еден профил - сензитивни на сите испитани антибиотици се појави кај 4 изолати; втор профил со резистенција кон два антибиотици кај 1 изолат со фенотип (AMX,AMP), а профил со резистенција кон три и повеќе антибиотици кај 34 изолати од кои најчесто се повторува следниот мултирезистентен фенотип AMX,AMC,AMP,FEP,CAZ,CRO,CXM,CIP,GEN,TZP - 15 пати.

Од вкупно 20 фенотипови на резистенција, мултирезистентни се 13 фенотипови, кои се појавуваат кај 30 од вкупно 35 изолати (85,7%).

4.4.6.6. Резистенција по групи на антибиотици

Изолатите на *Klebsiella sp* се со висока резистенција кон групите на пеницилини и цефалоспорини, како и гентамицинот (57%) и пиперацилин/тазобактам (54%).

Табела бр.105 Приказ на резистенција на *Klebsiella sp*. по групи на антибиотици за едногодишен период

Код	Генеричко име	Класа на антибиотик	Подкласа	Број	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
AMK	Amikacin	Aminoglycosides		57	1.8	5.3	93	0.1-10.7
AMX	Amoxicillin	Penicillins	Aminopenicillin	55	98.2	0	1.8	89.0-99.9
AMC	Amoxicillin/Clavulanic acid	Beta-lactam+Inhibitors		57	78.9	0	21.1	65.7-88.2
FEP	Cefepime	Cephems	Cephalosporin IV	50	66	2	32	51.1-78.4
CAZ	Ceftazidime	Cephems	Cephalosporin III	52	73.1	1.9	25	58.8-84.0
CRO	Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	57	73.7	1.8	24.6	60.1-84.1
CXM	Cefuroxime	Cephems	Cephalosporin II	57	78.9	0	21.1	65.7-88.2
CIP	Ciprofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	58	48.3	0	51.7	35.2-61.7
COL	Colistin	Lipopeptides		26	0	0	100	0.0-16.0
ETP	Ertapenem	Penems	Carbapenems	56	1.8	3.6	94.6	0.1-10.8
ERY	Erythromycin	Macrolides	14-Membered ring	2	50	0	50	2.7-97.3
GEN	Gentamicin	Aminoglycosides		1	100	0	0	5.5-100
IPM	Imipenem	Penems	Carbapenems	58	1.7	0	98.3	0.1-10.4
MEM	Meropenem	Penems	Carbapenems	58	0	0	100	0.0-7.7
NIT	Nitrofurantoin	Nitrofurans		4	50	0	50	9.2-90.8
NOR	Norfloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	3	0	0	100	0.0-69.0
OFX	Ofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	3	0	0	100	0.0-69.0
TZP	Piperacillin/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitors		54	53.7	9.3	37	39.7-67.2
SXT	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Folate pathway inhibitors		58	25.9	0	74.1	15.7-39.3

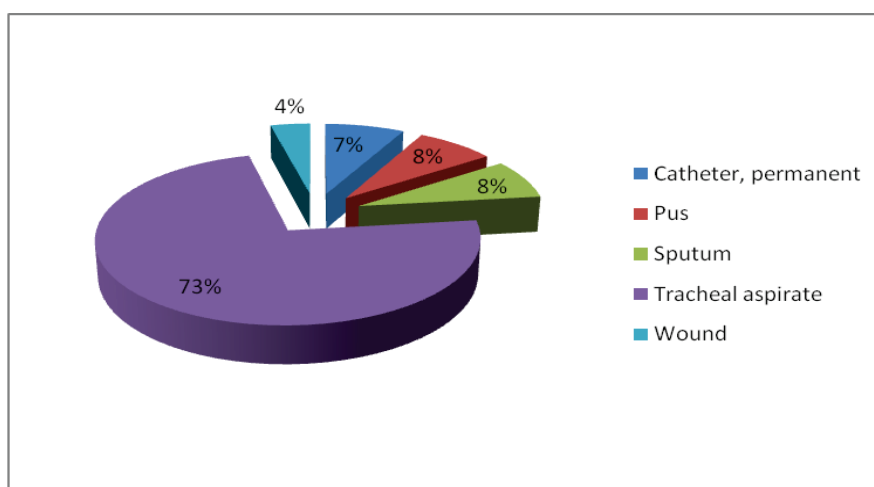
4.4.7. *Acinetobacter sp.*

На годишно ниво од ЈЗУ УК за детски болести во Скопје 26 пати е изолирана бактеријата *Acinetobacter sp.* Во следната табела е прикажан видот и бројот на примероци од кои е изолирана *Acinetobacter sp.* на месечно ниво.

Табела бр.106 Табеларен приказ на број на изолати на *Acinetobacter sp* на месечно ниво според видот на примерокот

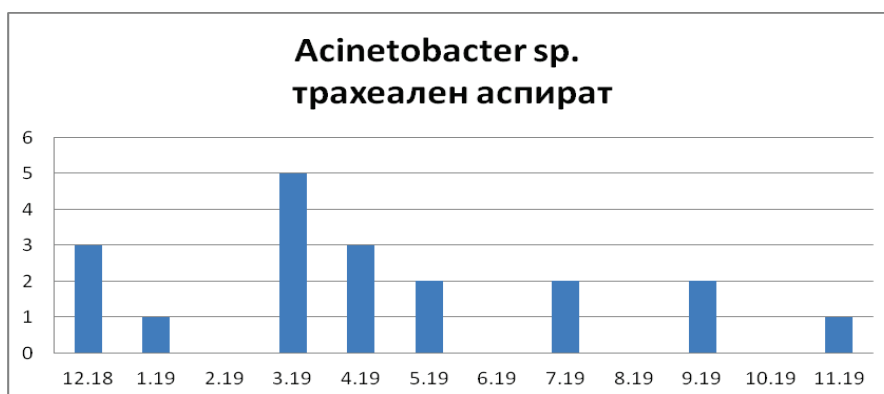
Код	Бактерија	Код	вид на изолат	Број	Месеци (2018-2019)											
					12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	cp	Catheter, permanent	2	1								1			
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	ps	Pus	2	1								1			
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	sp	Sputum	2				1	1							
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	ta	Tracheal aspirate	19	3	1		5	3	2		2		2		1
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	wd	Wound	1						1						

Acinetobacter sp во најголем процент (73%) е изолирана од трахеален аспират, по 8% од спутум и брис од гној, 7% од брис од канила и 4% од брис од рана.



Графикон бр.67 Графички приказ на дистрибуција на изолати на *Acinetobacter sp* според видот на примерокот

По однос на месечната дистрибуција на *Acinetobacter sp* во најчесто изолираниот примерок - трахеален аспират, најголем број се добиени во март, а немало воопшто во февруари, јуни, август и октомври.



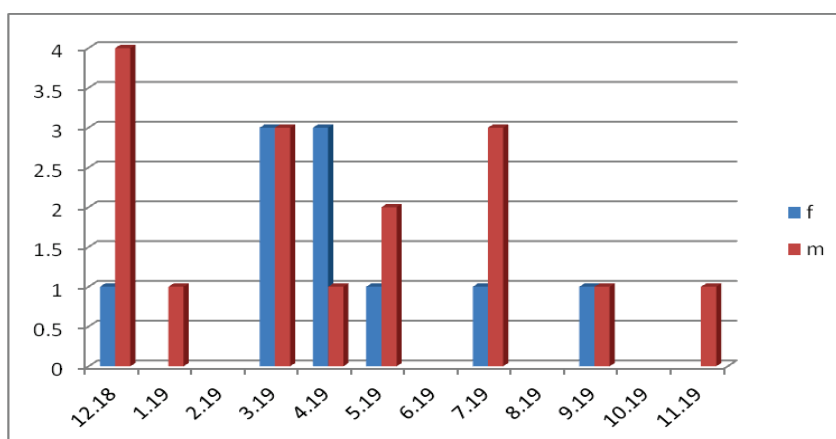
Графикон бр.68 Дистрибуција на изолати на *Acinetobacter sp* по месеци во трахеален аспират

4.4.7.1. По пол

По однос на дистрибуција на изолатите на *Acinetobacter sp* според полот, 16 (61%) соеви се изолирани од машки и 10 (39%) соеви од женски деца, со што е докажана 22% почесто кај машките во однос на женските деца.

Табела бр.107 Приказ на изолати на *Acinetobacter sp* по пол

Код	Бактерија	Код	Пол	Број на изолати
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	f	f	10
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	m	m	16



Графикон бр.69 Графички приказ на изолати на *Acinetobacter sp* по пол и по месеци

4.4.7.2. По возраст

Според возраста, најголем број на изолати на *Acinetobacter sp* се докажани кај новородени (деца под една година) (11 соеви), потоа на возраст од 1-10 години (8 соеви) и на возраст од 10-18 години (7 соеви) .

Табела бр.108 Приказ на изолати на *Acinetobacter sp* по возраст

Код	Бактерија	Код	Возраст	Број на изолати
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	<1	<1	11
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	1-10	1-10	8
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	11-18	11-18	7

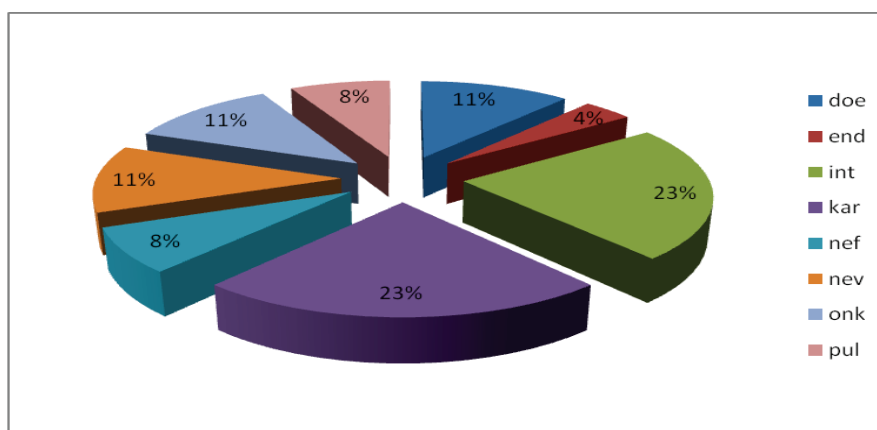
4.4.7.3. По оддел

Acinetobacter sp е најзастапен на Одделите за интензивна нега и кардиологија со ревматологија.

Табела бр.109 Приказ на изолати на *Acinetobacter sp* по оддели

Код	Бактерија	Код	Оддел	Број на изолати
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	doe	доенче и метаболизам	3
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	end	ендокринологија	1
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	int	интензивна нега	6
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	kar	кардиологија со ревматологија	6
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	nef	нефрологија	2
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	nev	неврологија	3
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	onk	онкологија	3
ас-	<i>Acinetobacter sp.</i>	pul	пулмологија	2

Процентот на застапеност на Одделите за интензивна нега и за кардиологија со ревматологија е по 23%. Во Одделението за хематологија е застапен со 7%, а Одделите за доенче, метаболизам и цистична фиброза, за неврологија и Одделението за онкологија со 11%.

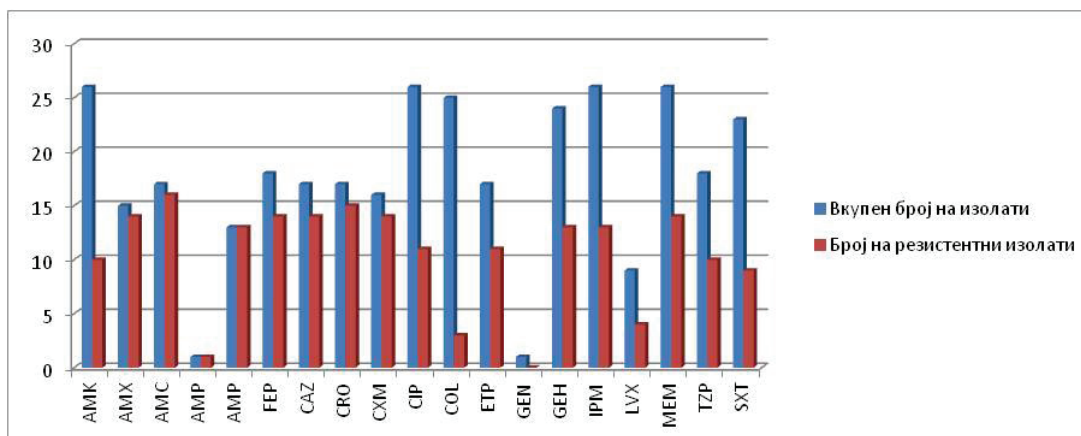


Графикон бр.70 Графички приказ на дистрибуција на изолати на *Acinetobacter sp* по Оддели

4.4.7.4. Резистенција

Во графиконот е прикажан вкупниот број на испитани соеви на *Acinetobacter sp* и резистенцијата по антибиотик.

Acinetobacter sp покажува статистички значајна резистенција кон повеќето антибиотици: класата на пеницилини, класата на цефалоспорини и околу 50% резистенција на класата на карбапенеми.



Графикон бр.71 Графички приказ на бројот на испитани соеви и резистенцијата на *Acinetobacter sp* по антибиотик

Во табелата подолу е прикажана резистенција на *Acinetobacter sp* по групи на антибиотици од вкупно испитаните соеви за секој антибиотик и тоа: кон пеницилините: ампицилин (100%), амоксицилин (93%); кон цефалоспорини: цефуроксим и цефтриаксон (88%), цефтазидим (82%) и цефепим (78%). Кон амоксицилин/клавуланска киселина *Acinetobacter sp* покажа резистенција од 93%.

Табела бр.110 Приказ на резистенција на *Acinetobacter sp* според бројот на испитани соеви по антибиотик

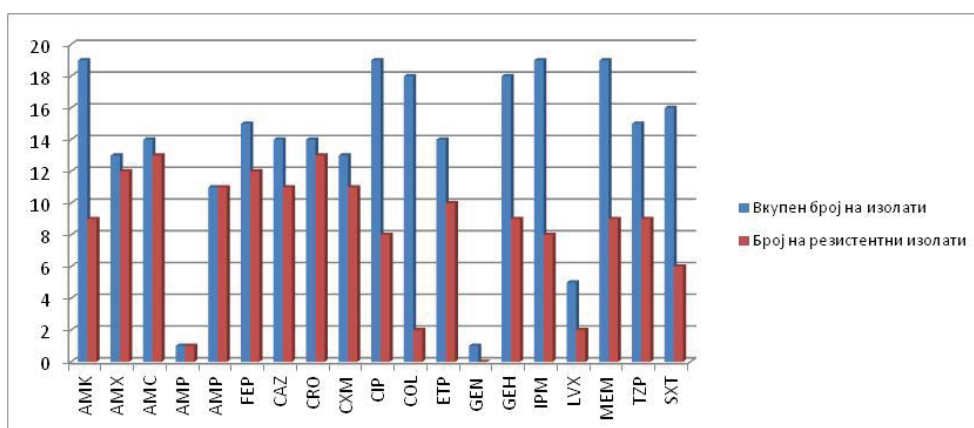
Код	Генеричко име	Класа на антибиотик	Број на изолати	%R	%I	%S
AMK	Amikacin	Aminoglycosides	26	38	0	62
AMX	Amoxicillin	Penicillins	15	93	0	7
AMC	Amoxicillin/Clavulanic acid	Beta-lactam+Inhibitors	18	89	0	11
AMP	Ampicillin	Penicillins	13	100	0	0
FEP	Cefepime	Cephems	18	78	1	22
CAZ	Ceftazidime	Cephems	17	82	0	18
CRO	Ceftriaxone	Cephems	17	88	1	12
CXM	Cefuroxime	Cephems	16	88	0	13
CIP	Ciprofloxacin	Quinolones	26	42	0	58
COL	Colistin	Lipopeptides	25	12	0	88
ETP	Ertapenem	Penems	17	65	0	35
GEH	Gentamicin-High	Aminoglycosides	24	54	0	46
IPM	Imipenem	Penems	26	50	1	50
LVX	Levofloxacin	Quinolones	9	44	0	56
MEM	Meropenem	Penems	26	54	1	46
TZP	Piperacillin/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitors	18	56	1	44
SXT	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Folate pathway inhibitors	23	39	0	61

Групи на антибиотици кон кои *Acinetobacter sp* покажува висока сензитивност се липопептиди (88% осетливост на колистин).

Табела бр.111 Приказ на осетливост на антибиотици на *Acinetobacter sp* изразено во проценти

Код на антибиотик	S%
AMK	62
COL	88

По однос на резистенцијата на *Acinetobacter sp* во најчесто изолираниот примерок - трахеален аспират, највисока резистенција има на групата на пеницилини и цефалоспорини. Кај овој материјал висок е процентот на резистенција кон ертапенем (71%) и пиперацилин/тазобактам (60%).



Графикон бр.72 Графички приказ на резистенцијата на *Acinetobacter sp* изолирана од трахеален аспират според вкупниот број на испитани соеви по антибиотик

4.4.7.5. Профил на резистенција и мултирезистенција

Табела бр.112 Приказ на профилите на резистенција на *Acinetobacter sp* за едногодишен период

Резистенција	Бакт	Профил	Профил на резистенција	MDR	Број на изолати	
РЕЗИСТЕНТЕН на еден антибиотик	ac-	X - --	AMX ---	---	1	
	ac-	-----S-	-----	COL ---	2	
СО ДВА РЕЗИСТЕНТНИ	ac-	--- -- I M -	-----	IPM MEM ---	1	
	ac-	----- - I M-	-----	IPM MEM ---	2	
СО ТРИ И ПОВЕЌЕ РЕЗИСТЕНТНИ	ac-	N-C-RC -	AMC --- FEP --- CRO CXM	---	1	
	ac-	XNACFR -	AMX AMC AMP FEP CAZ CRO	---	1	
	ac-	-----C -GILM-T	-----	CIP --- GEH IPM LVX MEM --- SXT	MDR	2
	ac-	A-----C -GILM-	AMK -----	CIP --- GEH IPM LVX MEM ---	MDR	1
	ac-	XNACFRFC -	AMX AMC AMP FEP CAZ CRO CXM	---	1	
	ac-	XNACFRFC --	AMX AMC AMP FEP CAZ CRO CXM	---	1	
	ac-	AXNA R- EG -	AMK AMX AMC AMP	CRO --- ETP GEH ---	MDR	1
	ac-	A-----C -GILM-T	AMK -----	CIP --- GEH IPM LVX MEM --- SXT	MDR	1
	ac-	-N-CFRFC E -MP	--- AMC --- FEP CAZ CRO CXM	ETP --- MEM TZP	MDR	1
	ac-	XNACFRFC G - P	AMX AMC AMP FEP CAZ CRO CXM	GEH --- TZP	MDR	1
	ac-	XNACFRFC E - P-	AMX AMC AMP FEP CAZ CRO CXM	ETP --- TZP ---	MDR	2
	ac-	AXNACFRCC EGI-MP	AMK AMX AMC AMP FEP CAZ CRO CXM CIP	ETP GEH IPM --- MEM TZP	MDR	1
	ac-	A-N-CFRCCSEGI-MPT	AMK --- AMC --- FEP CAZ CRO CXM CIP COL ETP GEH IPM ---	MEM TZP SXT	MDR	1
	ac-	AXNACFRCC EGI-MPT	AMK AMX AMC AMP FEP CAZ CRO CXM CIP	ETP GEH IPM --- MEM TZP SXT	MDR	5

Легенда

A = AMK	X = AMX	N = AMC	A = AMP	C = FEP	F = CAZ	R = CRO	C = CXM	C = CIP
S = COL	E = ETP	G = GEH	I = IPM	L = LVX	M = MEM	P = TZP	T = SXT	

Изолираните соеви на *Acinetobacter sp* во тек на испитуваниот период од една година покажаа вкупно 18 различни фенотипови на резистенција. Од табелата може да се заклучи дека немало изолат кој на антибиограмот покажал осетливост кон сите испитувани антибиотици. Еден профил со резистенција на еден антибиотик е докажан кај 3 изолати (COL-два пати и AMX еднаш), втор профил со резистенција на два антибиотици кај 3 изолати (со фенотип IPM, MEM). Резистентни на три и повеќе антибиотици се 14 фенотипови, а од кои најчесто се повторува следниот мултирезистентен фенотип: AMK, AMX, AMC, AMP, FEP, CAZ, CRO, CXM, CIP, ETP, GEN, IPM, MEM, TZP, SXT - 5 пати.

Од вкупно 18 фенотипови на резистенција, мултирезистентни се 10 фенотипови, кои се појавуваат кај 16 од вкупно 26 изолати (61,5%).

4.4.7.6. Резистенција по групи на антибиотици

Изолатите на *Acinetobacter sp* се со висок процент на резистенција кон сите групи на антибиотици.

Табела бр.113 Приказ на резистенцијата на *Acinetobacter sp* по групи на антибиотици за едногодишен период

код	Генеричко име	Класа на антибиотик	Подкласа	Број	%R	%I	%S	%R 95%С.И.
AMK	Amikacin	Aminoglycosides		26	38.5	0	61.5	20.9-59.3
AMX	Amoxicillin	Penicillins	Aminopenicillin	15	93.3	0	6.7	66.0-99.6
AMC	Amoxicillin/Clavulanic acid	Beta-lactam+Inhibitors		17	94.1	0	5.9	69.2-99.7
AMP	Ampicillin	Penicillins	Aminopenicillin	1	100	0	0	5.5-100
AMP	Ampicillin	Penicillins	Aminopenicillin	13	100	0	0	71.7-100
FEP	Cefepime	Cephems	Cephalosporin IV	18	77.8	5.6	16.7	51.9-92.6
CAZ	Ceftazidime	Cephems	Cephalosporin III	17	82.4	0	17.6	55.9-95.4
CRO	Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	17	88.2	5.9	5.9	62.2-97.9
CXM	Cefuroxime	Cephems	Cephalosporin II	16	87.5	0	12.5	60.4-97.8
CIP	Ciprofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	26	42.3	0	57.7	24.0-62.8
COL	Colistin	Lipopeptides		25	12	0	88	3.2-32.3
ETP	Ertapenem	Penems	Carbapenems	17	64.7	0	35.3	38.6-84.7
GEN	Gentamicin	Aminoglycosides		1	0	0	100	0.0-94.5
GEH	Gentamicin-High	Aminoglycosides		24	54.2	0	45.8	33.3-73.9
IPM	Imipenem	Penems	Carbapenems	26	50	3.8	46.2	30.4-69.6
LVX	Levofloxacin	Quinolones	Fluoroquinolone	9	44.4	0	55.6	15.3-77.3
MEM	Meropenem	Penems	Carbapenems	26	53.8	3.8	42.3	33.7-72.8
TZP	Piperacillin/Tazobactam	Beta-lactam+Inhibitors		18	55.6	5.6	38.9	31.4-77.6
SXT	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Folate pathway inhibitors		23	39.1	0	60.9	20.4-61.2

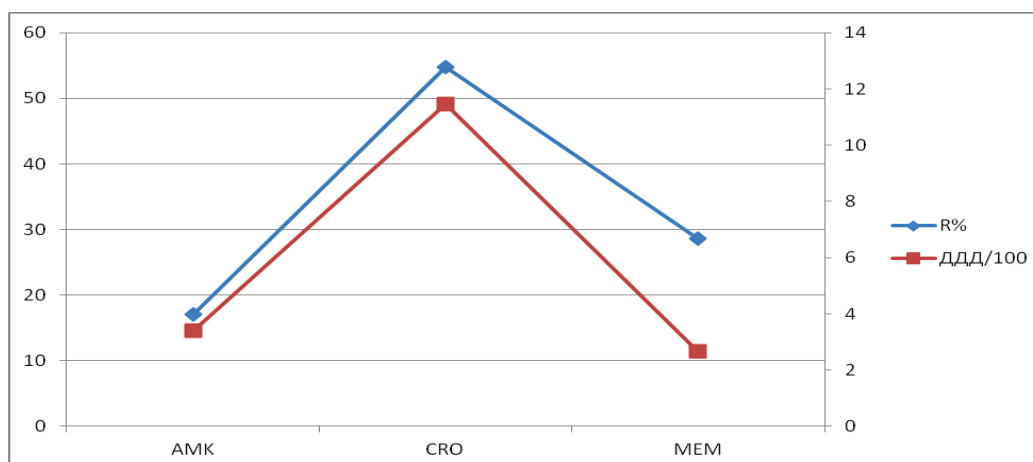
4.5 Корелација на податоците за обемот на употреба на антибиотици и состојбата со бактериската резистенција во педијатриските оддели

Табела бр.114 Приказ на резистенцијата на најмногу употребуваните антибиотици на ниво на Клиниката во едногодишниот период

Генеричко име	Класа на антибиотик	подкласа	Код	Број на изолати	%R	%I	%S	%R 95%C.I.
Amikacin	Aminoglycosides		AMK	334	17.1	4.5	78.4	13.3-21.7
Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	CRO	382	54.7	1.8	43.5	49.6-59.7
Meropenem	Penems	Carbapenems	MEM	343	28.6	0.6	70.8	23.9-33.8

На ниво на целата Клиника резистенцијата на најмногу употребуваните антибиотици е: цефтриаксон е 54,7% од 382 изолати, меропенем 28,6% од 343 изолати и амикацин 17,1% од 334 изолати.

Во следниот графикон е прикажан односот на резистенција на најмногу употребуваните антибиотици и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД.



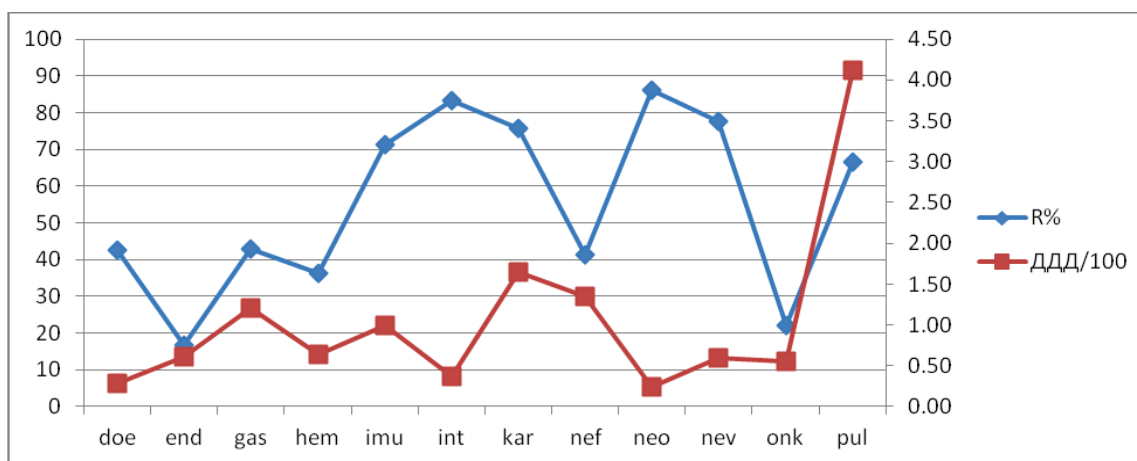
Графикон бр.73 Графички приказ на резистенција на најмногу употребуваните антибиотици и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД

По однос на резистенцијата по оддели, најпроминентно користениот антибиотик, цефтриаксон, покажува значителна разлика.

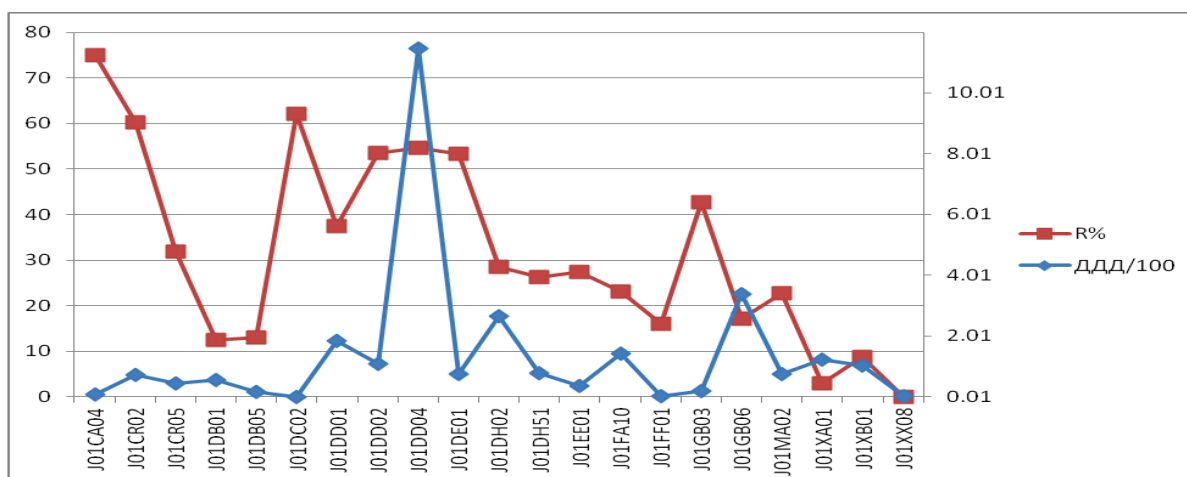
Табела бр. 115 Табеларен приказ на резистенцијата на цефтриаксон по Оддели

Код	Генеричко име	Класа на антибиотик	Подкласа	Код	Оддел	Број на изолати	R%
CRO	Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	doe	доенче, метаболизам и цистична фиброза	127	42.52
CRO	Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	end	ендокринологија и генетика	6	16.67
CRO	Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	gas	гастроентерохепатологија	7	42.86
CRO	Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	hem	хематологија	22	36.36
CRO	Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	imu	имунологија	7	71.43
CRO	Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	int	интензивна нега и терапија	36	83.33
CRO	Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	kar	кардиологија со ревматологија	29	75.86
CRO	Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	nef	нефрологија	46	41.30
CRO	Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	neo	неонатологија	51	86.27
CRO	Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	nev	неврологија	9	77.78
CRO	Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	onk	онкологија	27	22.22
CRO	Ceftriaxone	Cephems	Cephalosporin III	pul	пулмологија	15	66.67

Највисока е резистенцијата кон цефтриаксон на Одделот за неонатологија (86,27%). На истиот оддел потрошувачката на цефтриаксон е 0,25 ДДД/100ИБД. На Одделот за кардиологија со ревматологија процентот на резистенција е 78%, а потрошувачката 1,75ДДД/100ИБД. На Одделот за пулмологија висок е процентот на резистенција (68%), но и потрошувачката на цефтриаксон.

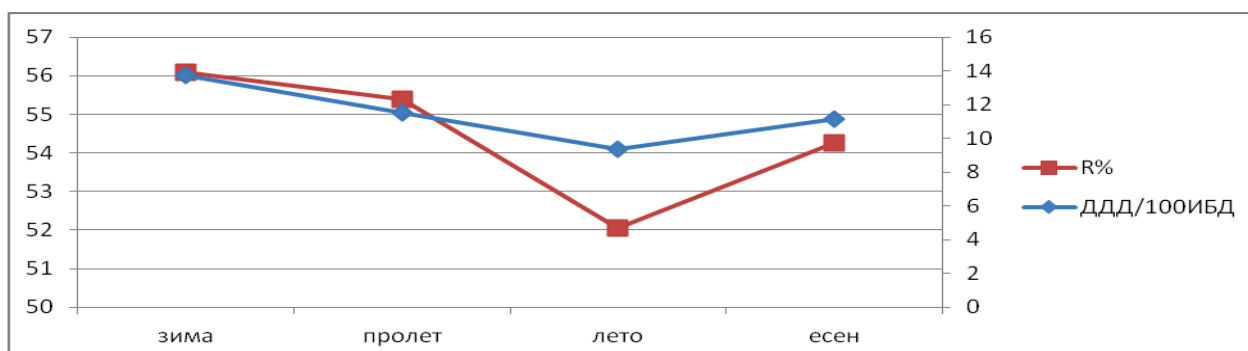


Графикон бр.74 Графички приказ на резистенција на цефтриаксон и неговата потрошувачка изразена во ДДД/100ИБД по Оддели



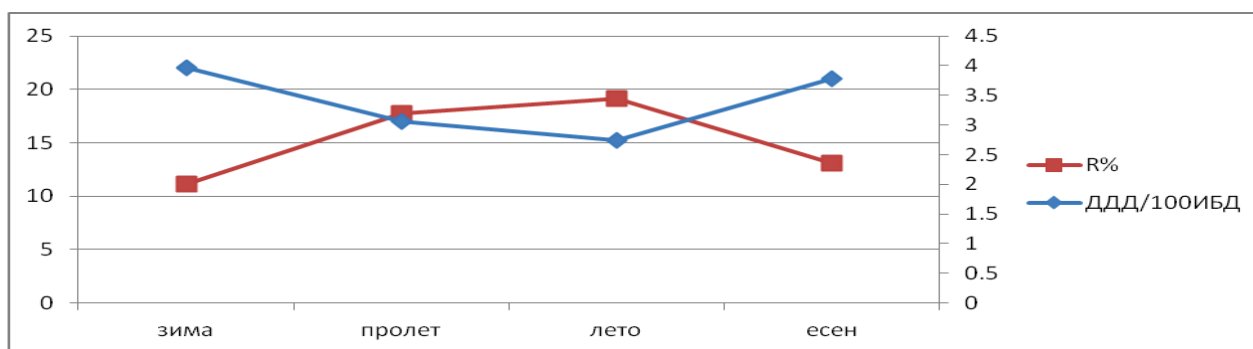
Графикон бр.75 Графички приказ на резистенција на антибиотици и потрошувачка изразена во ДДД/100ИБД за цела клиника на годишно ниво (Табел бр.4 со АТЦ код на антибиотици)

Од графиконот бр. 76 може да се заклучи дека потрошувачката на цефтриаксон во едногодишниот период има прилично константна вредност ($11,4362 \pm 2,07$ ДДД/100ИБД), како и резистенција кон цефтриаксон ($54,45 \pm 2,39\%$).



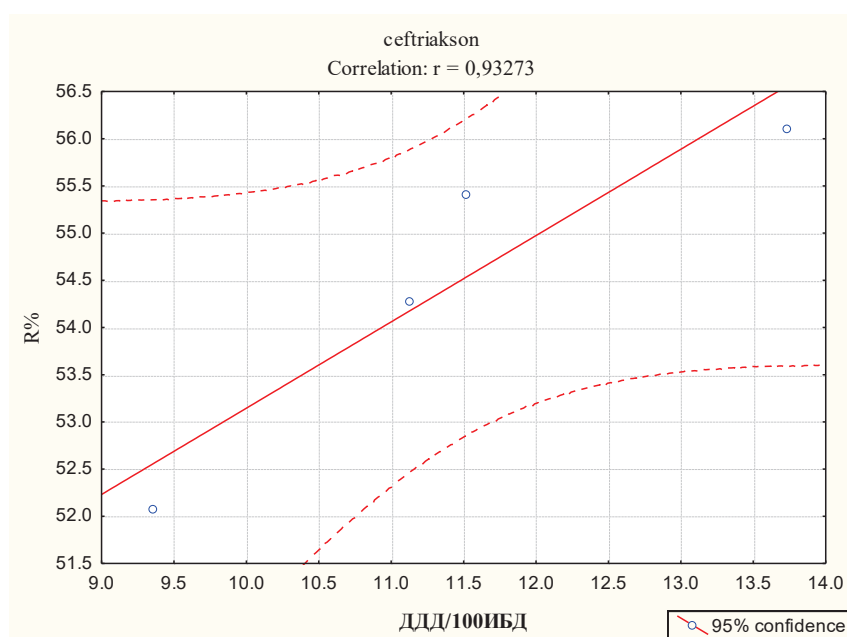
Графикон бр.76 Графички приказ на резистенција на цефтриаксон и неговата потрошувачка изразена во ДДД/100ИБД по годишни времиња

Од графиконот бр.77 може да се заклучи дека и потрошувачката на амикацин во едногодишниот период има прилично константна вредност од $3,3845 \pm 0,64$ ДДД/100ИБД, како и резистенција кон амикацин ($15,2583 \pm 4,12\%$).



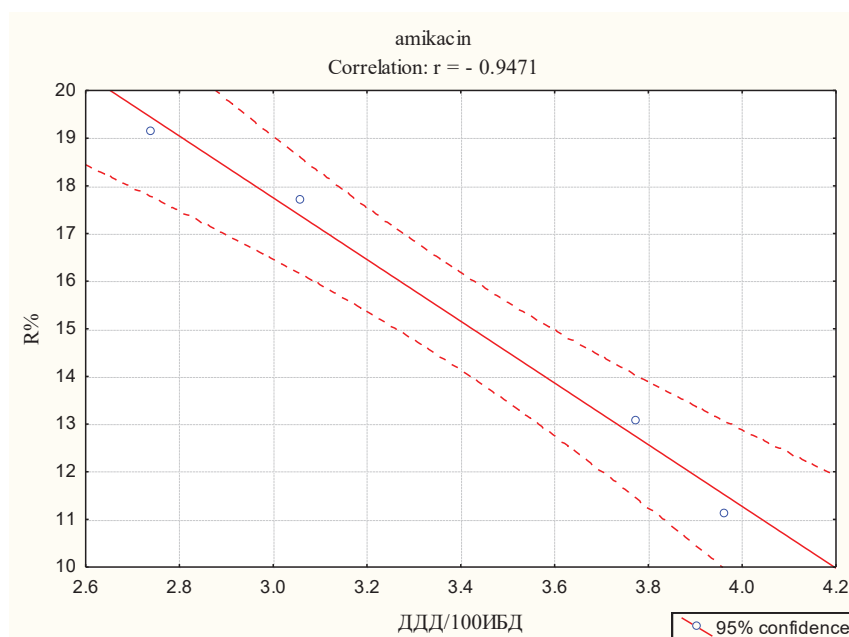
Графикон бр.77 Графички приказ на резистенцијата на амикацин и потрошувачката изразена во ДДД/100ИБД по годишни времиња

Помеѓу потрошувачката изразена во ДДД/100ИБД и појавата на резистенцијата (R%) во однос на цефтриаксонот постои многу јака позитивна корелација ($r = 0.93$) (Pearson – ов коефициент на корелација). Со зголемување на потрошувачката расте и резистенцијата.



Графикон бр.78 Графички приказ на корелација помеѓу резистенција и потрошувачка изразена во ДДД/100ИБД по годишни времиња на цефтриаксон

Но, помеѓу потрошувачката изразена во ДДД/100ИБД и појавата на резистенцијата (R%) во однос на амикацинот постои многу јака негативна корелација ($r = - 0.94$) (Pearson – ов коефициент на корелација). Резистенцијата кон амикацин не го следи зголемувањето на потрошувачката.



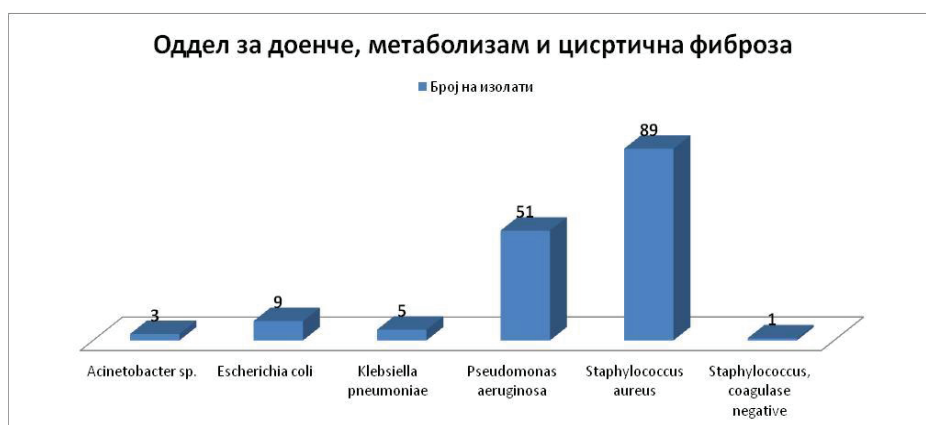
Графикон бр.79 Графички приказ на корелација помеѓу резистенција и потрошувачка изразена во ДДД/100ИБД по годишни времиња на амикацин

На следната табелата бр. 116 е прикажан бројот на бактериски изолати по оддели.

Табела бр. 116 Табеларен приказ на вкупниот број на бактерии изолирани по Оддели

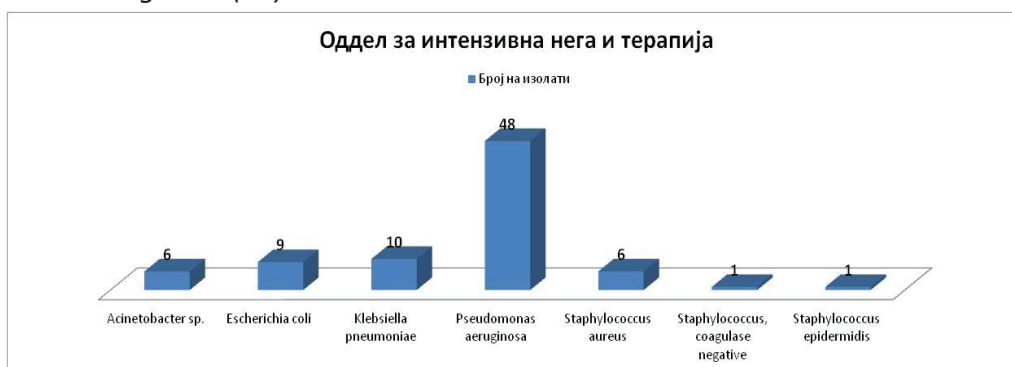
Код	Оддел	Број на изолати	ас-	есо	кpn	рае	sau
doe	доенче и метаболизам	157	3	9	5	51	89
end	ендокринологија	5	1	4			
gas	гастроентерохепатологија	5		3		1	1
hem	хематологија	12		3			9
imu	имунологија	5		1	1	1	2
int	интензивна нега	79	6	9	10	48	6
kar	кардиологија со ревматологија	25	6	11	1	4	3
nef	нефрологија	44	2	40	1		1
neo	неонатологија	43		19	16	2	6
nev	неврологија	9	3	4		2	
onk	онкологија	12	3	5	1	1	2
pul	пулмологија	15	2	5	4	3	1

На Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза има најголем број изолати на *Staphylococcus aureus* (89) и *Pseudomonas aeruginosa* (51).



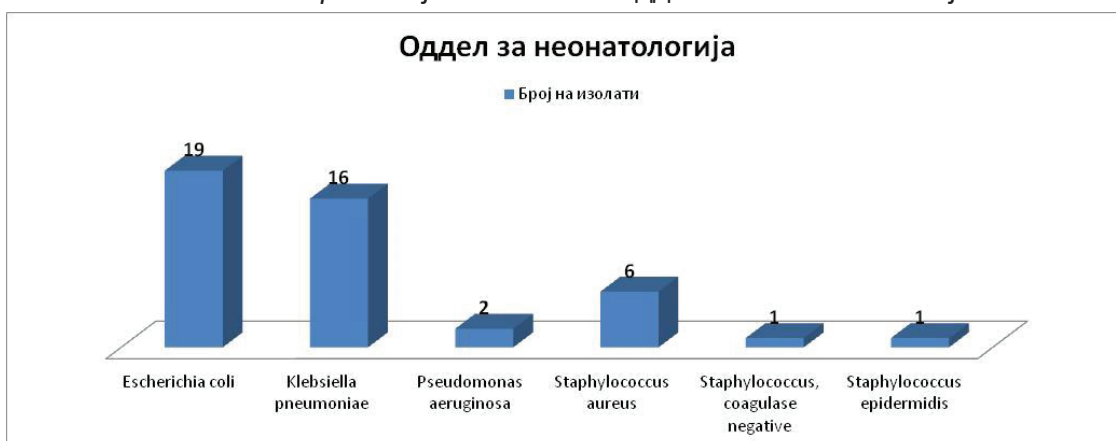
Графикон бр.80 Графички приказ на број на најчесто изолирани бактерии на Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза

На Одделот за интензивна нега и терапија истотака има голем број на изолати на *Pseudomonas aeruginosa* (48).



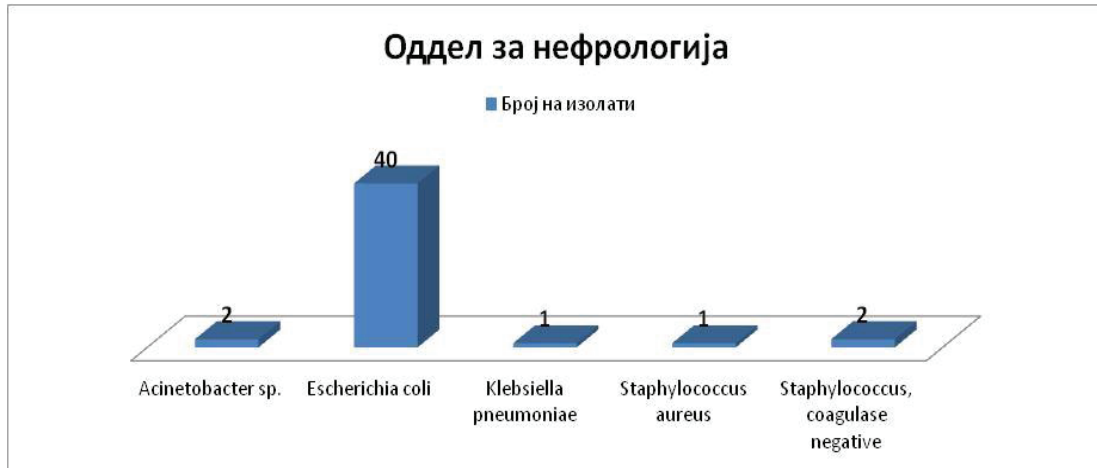
Графикон бр.81 Графички приказ на број на најчесто изолирани бактерии на Одделот за интензивна нега и терапија

Escherichia coli и *Klebsiella sp.* се најзастапени на Одделот за неонатологија.



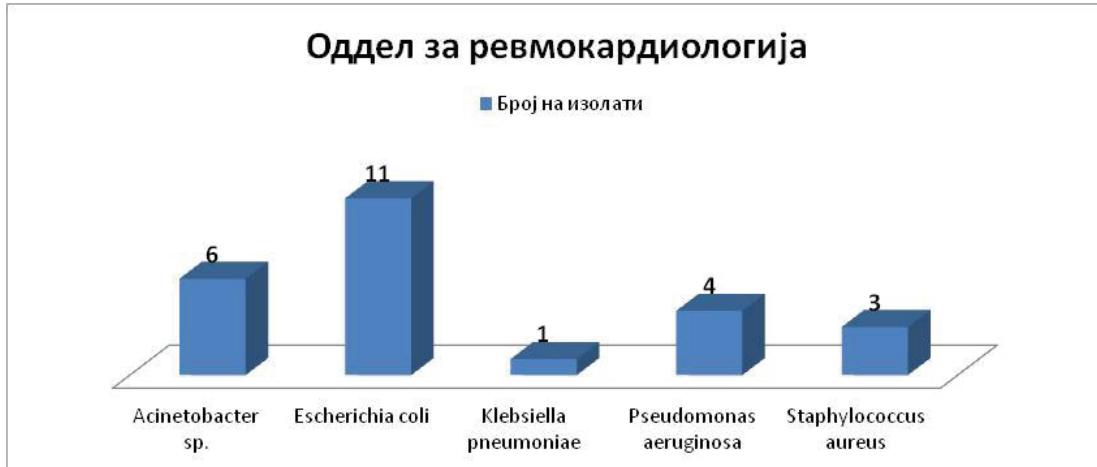
Графикон бр.82 Графички приказ на број на најчесто изолирани бактерии на Одделот за неонатологија

Очекувано, на Одделот за нефрологија има најголем број на изолирана *Escherichia coli* (40).



Графикон бр.83 Графички приказ на број на најчесто изолирани бактерии на Одделот за нефрологија

На Одделите за интензивна нега и за кардиологија со ревматологија најчесто се изолирани *Escherichia coli* и *Acinetobacter sp.*



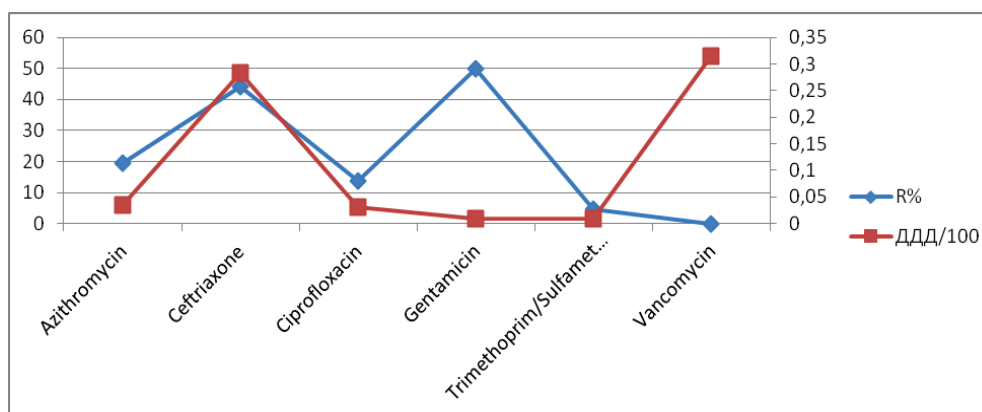
Графикон бр.84 Графички приказ на број на најчесто изолирани бактерии на Одделот за кардиологија со ревматологија

4.6. Корелација на податоците за обемот на употреба на антибиотици и состојбата со бактериската резистенција во педијатриски оддели по вид на бактерија

4.6.1. *Staphylococcus aureus*

4.6.1.1. Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза

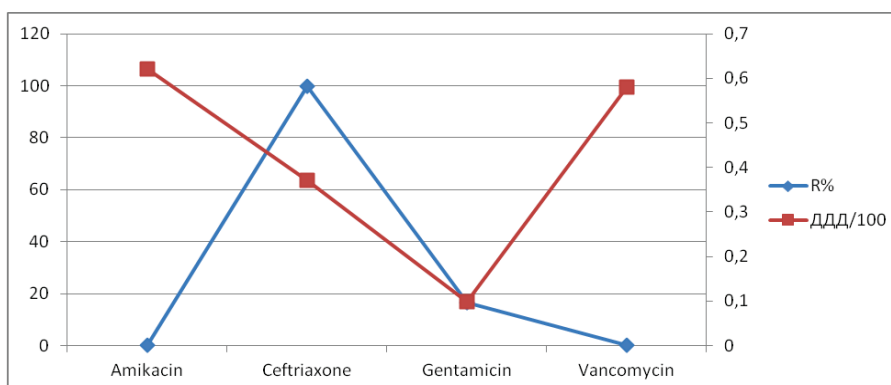
На Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза висока е потрошувачката на цефтриаксон, но исто така резистенцијата е 45%. Како целна терапија најмногу се користи ванкомицинот кон кој има многу мала резистенција. Кон азитромицинот и ципрофлоксацинот има резистенција до 20%. *Staphylococcus aureus* е најчесто изолиран на овој оддел.



Графикон бр.85 Графички приказ на резистенцијата на *Staphylococcus aureus* и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД во Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза

4.6.1.2. Оддел за интензивна нега и терапија

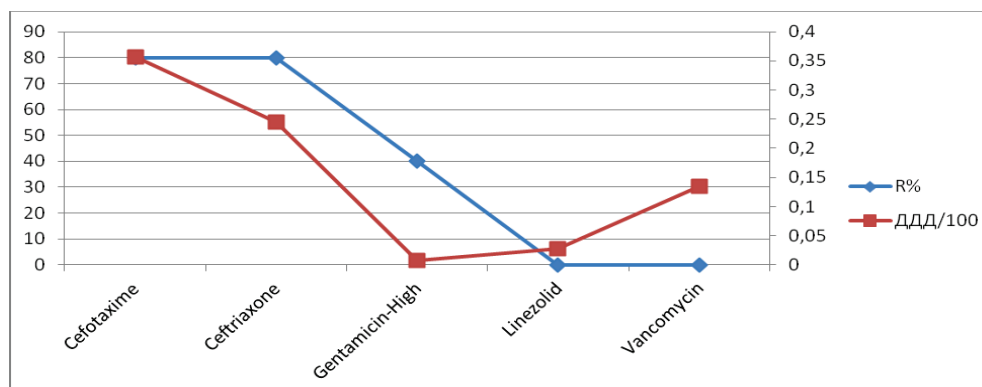
Во Одделот за интензивна нега и терапија има висока резистенција на *Staphylococcus aureus* на цефтриаксон, кој воедно често се користи на одделот (0,4 ДДД/100ИБД). Соодветна е употребата на амикацин и ванкомицин земајќи ја предвид нивната висока осетливост. Амикацин нема статистички значителна важност бидејќи анализите за резистенција се правени на мал број изолати.



Графикон бр.86 Графички приказ на резистенцијата *Staphylococcus aureus* и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД во Одделот за интензивна нега и терапијаж

4.6.1.3. Оддел за неонатологија

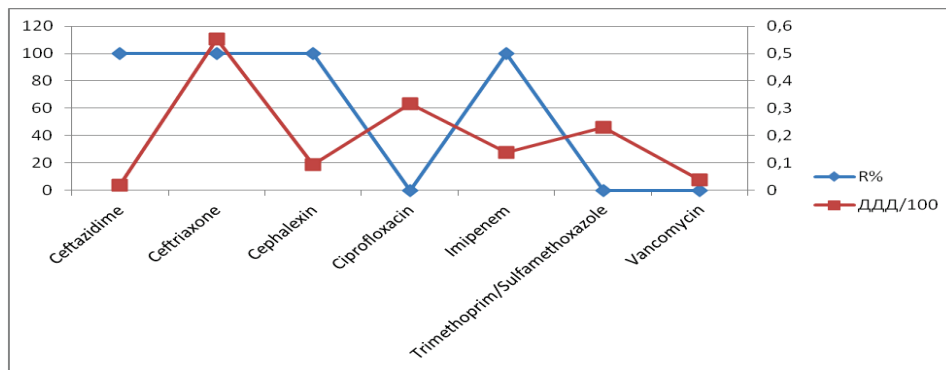
На Одделот за неонатологија има висока резистенција на *Staphylococcus aureus* кон цефалоспорините (80%). Највисока потрошувачка има цефотаксим кој се користи во 0,35 ДДД/100ИБД и цефтриаксон во 0,25 ДДД/100ИБД.



Графикон бр.87 Графички приказ на резистенцијата на *Staphylococcus aureus* и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД во Одделот за неонатологија

4.6.1.4. Одделение за онкологија

Staphylococcus aureus има сто процентна резистенција кон класата на цефалоспорини на Одделението за онкологија, исто како и кон имипенем од класата на карбапенеми. Потрошувачката на цефтриаксон е висока (0,55 ДДД/100ИБД), како и на имипенемот (0,15 ДДД/100ИБД). Резистенцијата на имипенем нема значителна важност бидејќи е докажана на мал број на изолати. Исто така и цефалексинот е анализиран на само неколку изолати.

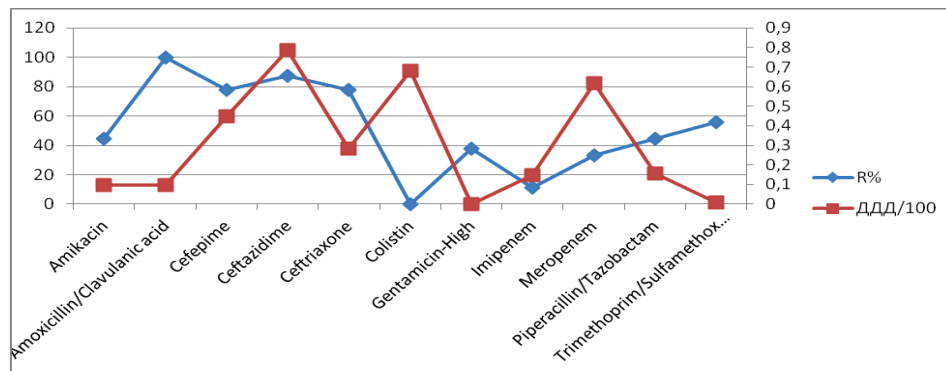


Графикон бр.88 Графички приказ на резистенцијата на *Staphylococcus aureus* и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД во Одделението за онкологија

4.6.2. *Escherichia coli*

4.6.2.1. Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза

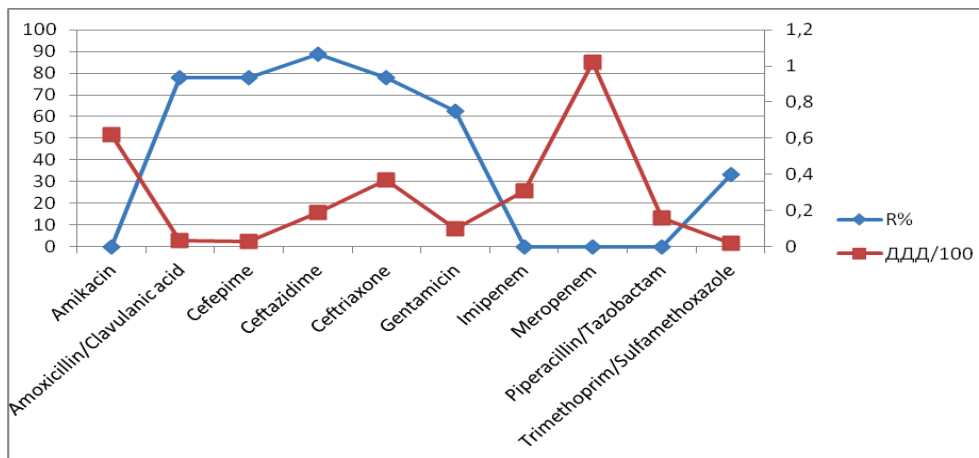
Соевите на *Escherichia coli* имаат 100% резистенција кон амоксицилин/клавуланската киселина, а искористеноста на одделот е 0,1 ДДД/100ИБД. Кон цефепим, цефтазидим и цефтриаксон има висока резистенција над 80%, но и висока потрошувачка. Бројот на изолати на овој оддел е мал.



Графикон бр.89 Графички приказ на резистенцијата на *Escherichia coli* и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД во Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза

4.6.2.2. Оддел за интензивна нега и терапија

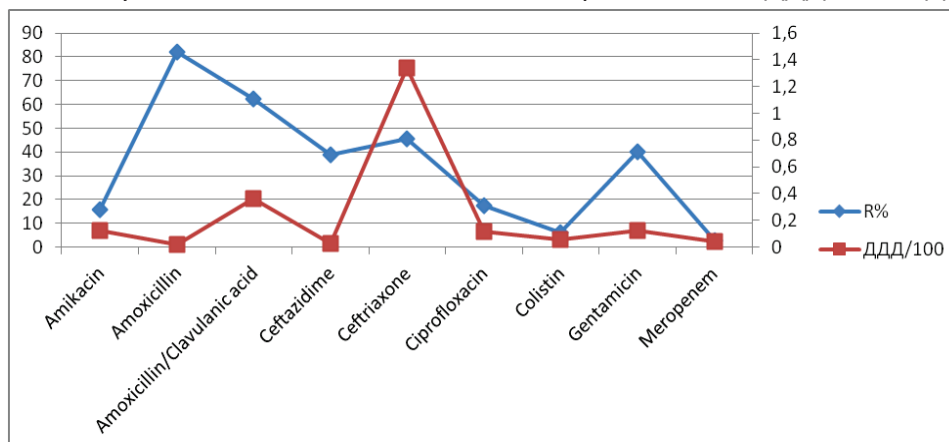
На овој Оддел *Escherichia coli* покажува резистенцијата кон класата на цефалоспорини околу 80%, а најупотребуван е цефтриаксонот со 0,4 ДДД/100ИБД. Кон гентамицинот резистенцијата е 62%, а потрошувачката 0,1 ДДД/100ИБД. Исто како Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза и на овој оддел има мал број на изолати на *Escherichia coli* (9 соеви).



Графикон бр.90 Графички приказ на резистенцијата на *Escherichia coli* и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД во Одделот за интензивна нега и терапија

4.6.2.3. Оддел за нефрологија

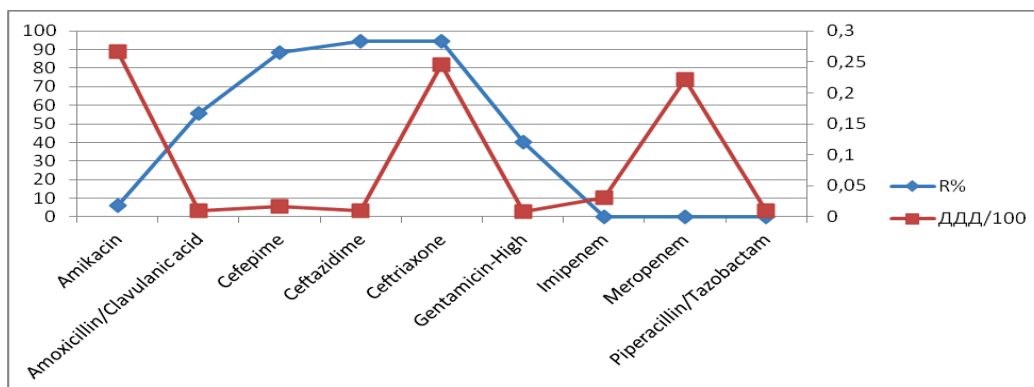
Одделот за нефрологија користи цефтриаксон во 1,3 ДДД/100ИБД и покрај резистенцијата на *Escherichia coli* од 45%. Исто така резистенција кон амоксицилин/клавуланската киселина е 61%, а се користат по 0,4 ДДД/100ИБД.



Графикон бр.91 Графички приказ на резистенцијата на *Escherichia coli* и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД во Одделот за нефрологија

4.6.2.4. Оддел за неонатологија

Escherichia coli е често изолирана на Одделот за неонатологија. Изразена е резистенцијата на *Escherichia coli* кон класата на цефалоспорини (околу 90%), но исто така има и голема потрошувачка на цефтриаксон (0,25 ДДД/100 ИБД).

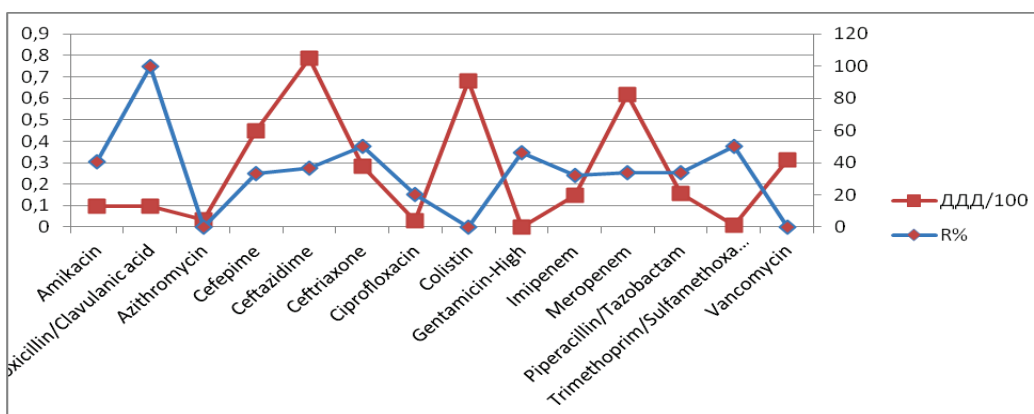


Графикон бр.92 Графички приказ на резистенцијата на *Escherichia coli* и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100 ИБД во Одделот за неонатологија

4.6.3. *Pseudomonas aeruginosa*

4.6.3.1. Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза

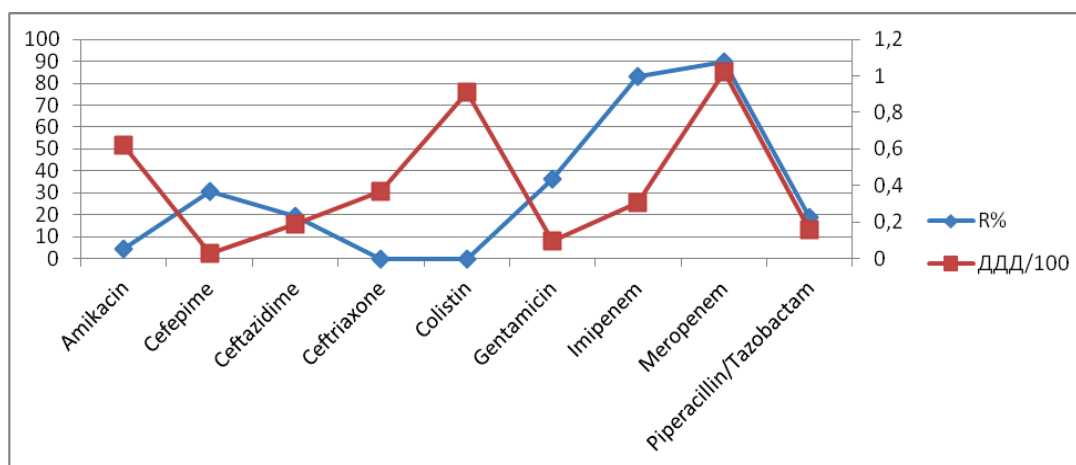
Pseudomonas aeruginosa е пронајден во голем број примероци на овој оддел. Најмогу е користен цефтазидим (0,8 ДДД/100 ИБД) со резистентност од 39%, меропенем (0,27 ДДД/100 ИБД) и резистенција од 30% и колистин кон кој *Pseudomonas aeruginosa* покажува висока сензитивност. Амоксицилин/клавуланска киселина е незначително употребувана. Цефтриаксонот е анализиран само кај 4 изолати.



Графикон бр.93 Графички приказ на резистенцијата на *Pseudomonas aeruginosa* и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100 ИБД во Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза

4.6.3.2. Оддел за интензивна нега и терапија

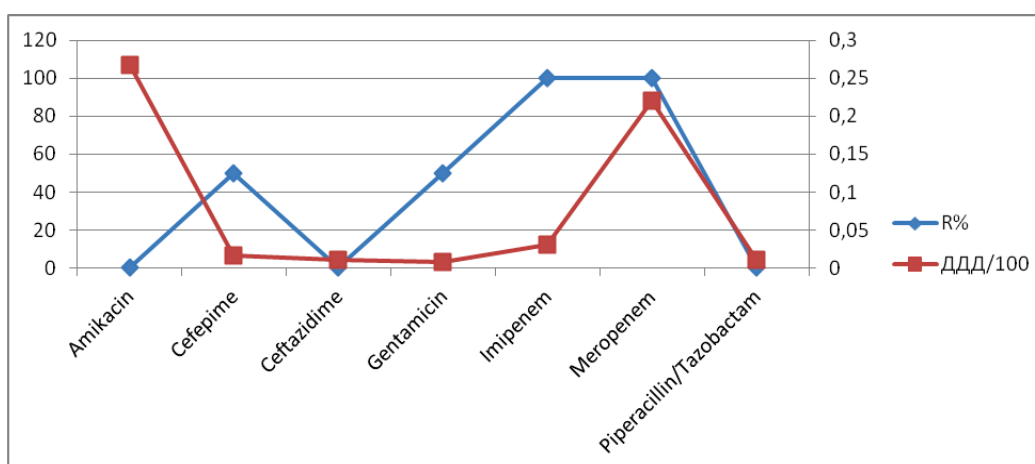
На Одделот за интензивна нега и терапија *Pseudomonas aeruginosa* е најчесто изолираната бактерија. Изолатите од одделот имаат висока резистенција кон карбапенемите (имипенем 82% и меропенем 90%). Употребата на меропенем е највисока (1,1 ДДД/100ИБД).



Графикон бр.94 Графички приказ на резистенцијата на *Pseudomonas aeruginosa* и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД во Одделот за интензивна нега и терапија

4.6.3.3. Оддел за неонатологија

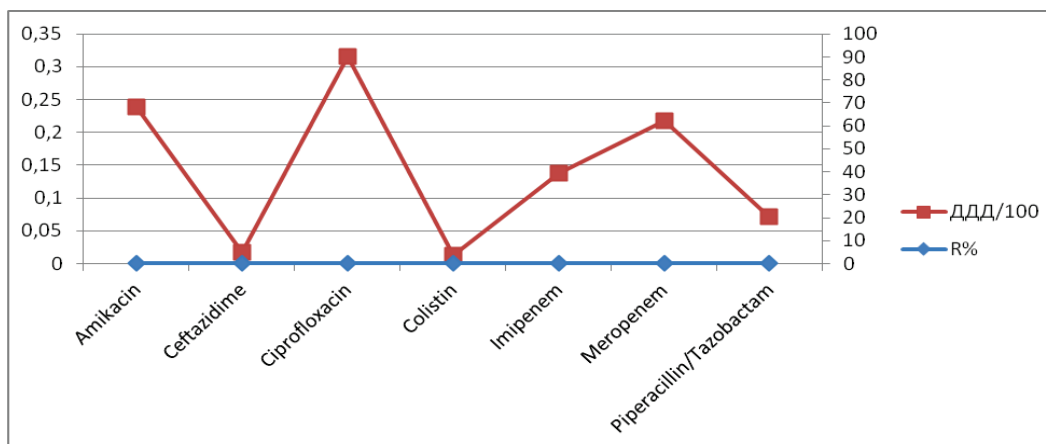
На овој оддел има мал број изолати на *Pseudomonas aeruginosa*. Истите се 100% резистентни на карбапенеми и 50% на гентамицин. Најголема е потрошувачката на амикацилот и меропенемот.



Графикон бр.95 Графички приказ на резистенцијата на *Pseudomonas aeruginosa* и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД во Одделот за неонатологија

4.6.3.4. Одделение за онкологија

Одделението за онкологија има само еден изолат на високо сензитивен сој на *Pseudomonas aeruginosa*. Затоа истиот не е со статистичко значење.



Графикон бр.96 Графички приказ на резистенцијата на *Pseudomonas aeruginosa* и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД во Одделот за онкологија

5. ДИСКУСИЈА

5.1 Потрошувачка на антибиотици

Вкупната употреба на антибактериските лекови со АТЦ код J01 за една година (1.11.2018 до 31.10.2019 година) во ЈЗУ УК за детски болести во Скопје изнесува 30,03 ДДД/100ИБД. Најголема примена имаат антибиотиците од групата на цефалоспорини (16,3642 ДДД/100ИБД) - половина од вкупната порошувачка на антибиотици (50%), а особено парентералните цефалоспорини од трета генерација (14,7683 ДДД/100ИБД). Групи на антибиотици кои, покрај цефалоспорините, се употребувале над 10% од вкупниот обем на употреба во испитуваниот период се: аминокликозидите (3,5878 ДДД/100ИБД) и карбапенемите (3,4511 ДДД/100ИБД).

На Клиниката во текот на испитуваниот период користени се 29 различни видови антибиотици. Од вкупната употреба на антибиотици на годишно ниво, 58% се должи на потрошувачка на само три вида на антибиотици: цефтриаксон (11,4694 ДДД/100ИБД), потоа амикацин (3,391 ДДД/100ИБД) и меропенем (2,652 ДДД/100ИБД). Сите три антибиотици се употребуваат парентерално.

Од резултатите може да се заклучи дека потрошувачката на цефтриаксонот е 38% од вкупната употреба на сите антибиотици на годишно ниво, а потоа следат амикацин (11%), меропенем (9%), цефотаксим (6%), азитромицин (5%), ванкомицин и цефтазидим (4%), колистин и имипенем/циластин (3%). Останатите антибиотици учествуваат со многу мал удел т.е. помалку од 2% (во интервал од 0,1 до 2%). Ако се земе предвид критериумот на *drug utilization* 90% (DU90%) единствено цефтриаксонот и амикацинот ги задоволуваат критериумите т.е. нивната употреба надминува 10% од вкупната потрошувачка^{131,132,133,134,135}.

Според Point-Prevalence Survey (PPS), студијата изведена во 2017 година во 12 Универзитетски клиници во Скопје⁴⁴, најчесто употребуван антибиотик е цефтриаксонот (41,7%), додека останатите антибиотици (ципрофлоксацин, клиндамицин, амикацин, метронидазол, цефотаксим, ванкомицин, котримоксазол, гентамицин) биле застапени со помалку од 8%, што е во корелација со добиените резултати и од ова студија, каде цефтриаксонот е користен во 38% од вкупната потрошувачка на антибиотици.

Во литературата постојат многу мал број податоци за употребата на лекови во педијатриската популација во примарна здравствена заштита, како и во болници¹⁴². Целокупната употреба и употребата на различни класи на антибиотици во болниците во Европа значително варира.

Резултатите од 30 европски земји во однос на потрошувачка на антибактериски лекови за системска употреба (АТЦ група J01) во кои биле вклучени 139 болници¹⁷,

потврдиле дека за 2001 година средната вредност на употреба на антибиотици е 49,6 ДДД/100ИБД, а во Југоисточна Европа просечно 42,3 ДДД/100ИБД. Охрабрувачки факт е дека резултатите од оваа студија се пониски од средните вредности во Европа потврдени во 2001 година, што укажува на подобрување на рационалната потрошувачка на антибиотици.

Резултатите добиени преку организација наречена ИСКРА, која собира и обработува податоци за потрошувачка на антибиотици во Хрватска, укажува дека годишната потрошувачка на антибиотици во периодот од 2010 до 2017 година е 42,34 ДДД/100ИБД. Најчесто употребувани антибиотици се групата на цефалоспорини ($13,23 \pm 0,75$ ДДД/100ИБД), проследена со групата на пеницилин (со просек од $12,34 \pm 0,47$ ДДД/100ИБД), макролиди ($3,17 \pm 0,15$ ДДД/100ИБД) и аминогликозиди ($2,41 \pm 0,26$ ДДД / 100ИБД). Податоците за болничка потрошувачка на антибиотици за 2017 година се движат од 26,5 до 139,5 ДДД/100ИБД³⁶. За споредба, резултатите од Универзитетската клиника за детски болести во Скопје покажуваат помала потрошувачка на антибиотици (30,03 ДДД/100ИБД), додека истата класа на антибиотици - цефалоспорини од третата генерација - најчесто се пропишува и во двете студии. Количината на употребени цефалоспорини во нашата студија (16,36 ДДД/100ИБД) е за 3,13 ДДД/100ИБД над горната граница од просечните вредности на потрошувачка на цефалоспорини во Хрватска ($13,23 \pm 0,75$ ДДД/100ИБД). Аминогликозидите кај нас се користени во 3,58 ДДД/100ИБД, повторно 1,17 ДДД/100ИБД над горната граница во болниците во Хрватска. За сметка на трите групи на антибиотици (цефалоспорини, аминогликозиди и карбапенеми), сите останати групи на антибиотици кај нас се употребуваат во трагови, што не е пракса во Хрватска.

Во студијата изведена на Клиниката за педијатрија во Нови Сад за период од една година (2010 година)^{37,38} вкупната употреба на антибиотици била 35,48 ДДД/100ИБД, што е за 5,45 ДДД/100ИБД повеќе од резултатите добиени во нашата студија. Најголема потрошувачка имале парентералните цефалоспорини (9,89 ДДД/100ИБД), меѓу кои најмногу цефтриаксон (4,88 ДДД/100ИБД) што е еднакво со податоците за видот на најпотребуваниот антибиотик и во Клиниката за детски болести во Скопје, но не и со количината на употребуван антибиотик. Цефтриаксон во нашата студија се користел 11,46 ДДД/100ИБД, што е за скоро два ипол пати повеќе. Во студијата во Србија после цефалоспорините најмногу се користеле макролиди (4,75 ДДД/100ИБД) и комбинација на бета-лактами со инхибитор (4,07 ДДД/100ИБД), што не е случај во нашата студија, каде се користени амикацин и меропенем.

Резултатите добиени од студија извршена во болници во кантонот Сараево во Босна и Херцеговина⁴⁰, покажуваат дека потрошувачката на антимицробни лекови во 2016 година била 41,13 ДДД/100ИБД и се зголемила на 45,55 ДДД/100ИБД во 2017 година. Просечната употреба на антибиотици за двете години била 43,34 ДДД/100ИБД, а

најголема потрошувачката имало на првата генерација цефалоспорини. Главната разлика со резултатите од Универзитетската клиника за детски болести во Скопје е почестата употреба на цефалоспорини од првата генерација во Босна и Херцеговина, во однос на цефалоспорините од третата генерација во нашата студија. Вкупната потрошувачка на лекови во нашата студија е за 13,31 ДДД/100ИБД помала од просекот во Босна и Херцеговина.

Според студијата направена во Клиничко болничкиот центар Бежанијска коса⁴¹ во Србија за период од 2008-2012 година најмногу се применувале цефалоспорини, особено третогенерацискиот цефтриаксон. По нив следувале класите на флуорокинолони, пеницилини и аминогликозиди. Третогенерациските цефалоспорини се најупотребуваните антибиотици и во нашата студија, што не е случај и со останатите антибиотици.

Употреба на антибиотици на неонатолошко одделение во терциерна болница во Грција³⁹ во период од 2002 до 2016 година е во опсег од 21,2 до 24,8 ДДД/100ИБД. Најголема потрошувачка имале: ампицилин (9,9 ДДД/100ИБД), аминогликозидите (4 ДДД/100ИБД) и трето и четврто генерациските цефалоспорини (4,3 до 1,8 ДДД/100ИБД) . Вкупната потрошувачка во нашата студија е за 5,23 ДДД/100ИБД повисока од горната граница за потрошувачка во Грција. Но ако се земе предвид дека таа студија е исклучиво на неонатолошко одделение, споредбата на употреба на антибиотици само по неонатолошки одел укажува на помала потрошувачка во нашата студија. Разликата е во најчесто употребуваниот антибиотик - во Грција пеницилини т.е. ампицилин, а во нашата студија цефалоспорини: цефотаксим (0,358 ДДД/100ИБД) кој е со константна вредност од околу 0,4 ДДД/100ИБД во сите останати месеци освен во декември и февруари, кога наместо него се употребувал цефтриаксон (0,245 ДДД/100ИБД). Втор по потрошувачка е амикацин (0,267 ДДД/100ИБД) идентично во двете студии.

Од сето горе наведено може да се заклучи дека потрошувачката на антибиотици на Универзитетската клиника за детски болести во Скопје е пониска од сите добиени податоци од регионот. Вкупната употреба на антибиотици е пониска, но дистрибуцијата на антибиотиците се разликува. Во повеќето студии има порамномерна распределба на потрошувачката на различни групи на антибиотици. Во нашата студија 50% од вкупната потрошувачка отпаѓа на една група на антибиотици - групата на цефалоспорини. Исто така цефтриаксонот се употребува евидентно повеќе во споредба со искуствата од литературата. За сметка на цефтриаксонот, останатите антибиотици се употребуваат во многу мали количини. Во некои оддели цефтриаксонот се користи во помали количини, но истовремено се забележува зголемена употреба на цефотаксим кој има ист спектар на делување и резистенција. Пеницилините, макролидите и гликопептидите се користени во многу помал удел, со вредности од 1.494 до 1.346 ДДД/100ИБД (под 10% од вкупен обем

на употреба). Иако ефикасноста на природните пеницилини сеуште е релативно висока, нивната потрошувачка во оваа студија, како и во ЕУ, е многу скромна²³ (Čizman i sar, 2004).

5.2 Потрошувачка на антибиотици по сезони

По однос на употребата на антибиотиците по сезони, потрошувачката е најголема (33,70 ДДД/100ИБД) во текот на зимата, потоа во есен (31,74ДДД/100ИБД), пролет (28,91 ДДД/100ИБД) и најмала во лето (25,71ДДД/100ИБД). Вкупната употреба на антибиотици во тек на летните месеци е за 25% помала од обемот на употреба во зима.

Во Велика Британија е спроведена студија за сезонската варијација на употребата на антибиотици кај хоспитализирани деца, која укажува на поголем број на ординирани антибиотици во зима. Податоците се собирани во рамките на SACAR проектот (*Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance*)²⁰ ретроспективно (за период 1997 - 2002 година) од 26 држави од Европа. Според нив, сезонската флукуација била најмала во северните земји на ЕУ, а најизразена во источно-европските, каде е воочена разлика во односот зима/лето и до 42%^{5,21}. Во студијата изведена на Универзитетската клиника за детски болести во Скопје за 25% е поголема потрошувачката на антибиотици во зима во однос на летото, што е во склад со литературните податоци.

Податоците од нашата студија се идентични со резултатите од ретроспективната петгодишна студија за употреба на системски антибиотици изведена во САД, која укажува на 24,5% поголема потрошувачка во зимските месеци во однос на летото²².

Компарација на употребата на групата на цефалоспорини покажува дури 28% помала искористеност на цефалоспорините во летните месеци во однос на зимскиот период. Тоа особено се однесува на третата генерација на цефалоспорини, каде односот зима/лето е 17,6617/11,6278 ДДД/100ИБД, односно 35% поголема искористеност на антибиотиците во зима. Најпроминентно употребуваниот антибиотик цефтриаксон покажува сезонски разлики од 32% во употребата зима/лето (13,7398/9.3597 ДДД/100ИБД). Во зимските месеци покрај цефтриаксон употребуван е и цефотаксим. Антибиотиците од групата на карбапенеми и аминогликозиди исто така повеќе се користеле во зимските месеци во однос на летото, за 32% односно за 33%. Употребата на амикацин, кој завзема 11% од вкупната потрошувачка на антибиотици кај нас, е највисока во зима (3,964 ДДД/100ИБД), а најниска во лето (2,740 ДДД/100ИБД). Неговата употреба е за 31% помала во летниот период во однос на зимскиот. Во однос на сезоните, потрошувачката на меропенем е 33% повисока во зимскиот период во однос на летото и есента. Потрошувачката на трите антибиотици кои најпроминентно се користеле во нашата студија е евидентно поголема во зимскиот период во однос на летото. Некои од антибиотиците кои се користеле во многу помали количини т.е. учествуваат со удел помал од 10%, покажуваат различни сезонски варијации. Пеницилините за 27% повеќе се употребувале во лето во однос на

зимскиот период, со однос зима/лето 1.165/1.593 ДДД/100ИБД. Комбинацијата на сулфаметоксазол и триметоприм евидентно повеќе се користела во пролетните месеци во однос на останатите месеци во годината, како и цефтазидимот и цефепимот од групата на цефалоспорини. Азитромицинот, комбинацијата на амоксицилин/клавуланска киселина, цефалексин и цефадроксил најмногу се употребувале во есен. Кај ванкомицинот, цефалексинот и групата на кинолони нема разлика во потрошувачката во однос зима/лето.

5.3 Потрошувачка на антибиотици по оддели

По однос на употребата на антибиотици по оддели во едногодишниот период, забележана е најголема потрошувачка на антибиотици на Одделот за пулмологија, потоа на Одделот за интензивна нега и терапија, Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза и Одделот за хемато-онкологија.

На **Одделот за пулмологија** (Пулмо А) во период од декември до јуни хоспитализирани се само деца со компликации (бронхопневмонија), како последица на морбили. Во иследуваниот период најчесто користен антибиотик е цефтриаксон (1,858 ДДД/100ИБД). Истиот најмногу се користел во јуни (2,270 ДДД/100ИБД), а најмалку во ноември (0,140 ДДД/100ИБД). Покрај него користени се амикацин, меропенем и ванкомицин.

На **Одделот за пулмоалергологија и токсикологија** (Пулмо Б), во текот на едногодишниот период, како и во повеќето останати оддели, најмногу се користел цефтриаксон (2,263 ДДД/100ИБД). Истиот најмногу се употребувал во декември (3,012 ДДД/100ИБД), а најмалку во април (1,816 ДДД/100ИБД). Азитромицин и амикацин се користени преку целата година во многу помала количина.

На одделите за пулмологија е забележана највисока употреба на антибиотици, што е во согласност со литературата, каде се опишува дека најчеста причина за антибиотска терапија кај децата се инфекциите на респираторниот тракт^{5,10,29,70,143}.

На **Одделот за интензивна нега и терапија** најупотребувани антибиотици се групите на карбапенеми (4,083 ДДД/100ИБД) и полимиксини (3,636 ДДД/100ИБД). Меропенем се користел најмногу (1,02 ДДД/100ИБД), варирајќи од декември (4,41 ДДД/100ИБД) до јуни (0,308 ДДД/100ИБД). Потрошувачката на колистин (втор антибиотик по потрошувачка) е најголема во месец декември (2,542 ДДД/100ИБД), а најмала во јуни (0,163 ДДД/100ИБД). Во месец декември потрошувачката на антибиотици е највисока и најразновидна. Истиот месец се потрошени: ванкомицин (3,432 ДДД/100ИБД), имипенем/циластин (2,809 ДДД/100ИБД) и амикацин (2,044 ДДД/100ИБД).

Литературните податоци укажуваат на најчеста употреба на цефотаксим на одделенијата за интензивна нега^{144,145}. Овој антибиотик е на петто место по употреба со 0,374

ДДД/100ИБД на Клиниката за детски болести во Скопје, на Одделот за интензивна нега, каде најмногу се користат лекови од групата на резервни антибиотици (колистин).

На **Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза**, на годишно ниво, најчесто употребувани се групата на парентерални цефалоспорини (39% од вкупната потрошувачка на лекови). Забележана е најголема употреба на следните антибиотици: цефтазидим, амикацин, меропенем и цефепим. Амикацин најмногу се употребувал во есен, меропенем во зима, а цефтазидимот во период од ноември-мај. Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза, кој е на трето место според потрошувачката, го следи трендот на голема употреба на антибиотици во текот на првата година од животот, која според литературата секој месец се зголемува (од 2% во првиот месец до 21% во дванаесеттиот месец)¹⁴⁶.

Одделението за онкологија користи антибиотици од повеќе различни групи во помали количини. Сепак, најчесто употребуван е цефтриаксонот со 0,552 ДДД/100ИБД. Најмногу се употребува во август (0,989 ДДД/100ИБД), а најмалку во април (0,260 ДДД/100ИБД). Покрај цефтриаксонот, се користат и ципрофлоксацинот (0,315 ДДД/100ИБД), амикацинот (0,238 ДДД/100ИБД), сулфаметоксазол/триметопримот (0,229 ДДД/100ИБД) и меропенемот (0,217 ДДД/100ИБД). Мултинационалната мултицентрична студија изведена во рамки на ARPEC (*Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children*) проектот³¹, во која се обработени едnodневни податоци од 73 болници ширум светот за употреба на антибиотици кај хоспитализирани деца, укажува на висок процент на потрошувачка на антибиотици на одделите за онкологија/хематологија. Намалениот имунитет и зголемената можност за инфекции од резистенти бактерии во болнички услови се причините за високата потрошувачка¹⁴¹. Овој тренд на висок процент на потрошувачка на антибиотици на хемато-онколошкото одделение се следи и во нашата студија, каде потрошувачката на овој Оддел е на четврто место од вкупната потрошувачка.

На **одделението за хематологија** доминантно се користи цефтриаксон со 0,659 ДДД/100ИБД. Најмногу се користи во месец ноември (1,185 ДДД/100ИБД), а најмалку во август (0,231 ДДД/100ИБД). На хемато-онколошко одделение во Универзитетска болница во Индонезија следена е потрошувачката на лекови во два периоди. Во првиот период употребата на антибиотици била 45,04 ДДД/100ИБД, со најчесто користен антибиотик цефотаксим (10,6 ДДД/100ИБД). Откако се применило правилото за ординирање на антибиотик само по антибиограм, потрошувачката се намалила на 14,52 ДДД/100ИБД, а на цефотаксимот на 7,84 ДДД/100ИБД¹⁴⁷. Во нашата студија најупотребуван антибиотик на онкологија и хематологија е цефтриаксон, од третата генерација на цефалоспорини, исто како и цефотаксимот.

На **Одделот за неонатологија** најчесто употребуван антибиотик е цефотаксим со 0,358 ДДД/100ИБД. Истиот не се употребувал во декември и февруари, а во сите останати месеци е со константна вредност околу 0,4 ДДД/100ИБД. Втор по потрошувачка е

амикацин (0,267 ДДД/100ИБД). Цефтриаксонот се употребувал само во зимскиот период (декември-февруари) со 0,245 ДДД/100ИБД. Веројатно причината за употребата на цефтриаксон во овие месеци е заради достапноста на овој цефалоспорин во тој период и отсуството на цефотаксим, имајќи во предвид дека овие цефалоспорини имаат ист спектар на делување и на резистенција. Според EUCAST препораката не треба да се испитува осетливоста и на цефотаксим и на цефтриаксон. Доволно е да испита само едниот од нив, а се одговараат во резултатот идентично и двата антибиотици. Најзастапени антибиотици на одделние за неонатологија во студија изведена во Италија се амикацин и амоксицилин/клавуланска киселина^{28,79}. Амикацинот во нашата студија е втор по потрошувачка, по цефотаксимот, додека амоксицилин/клавуланска киселина е користен незначително (0,011 ДДД/100ИБД).

Во останатите оддели на ЈЗУ УК за детски болести во Скопје во испитуваниот период цефтриаксонот е најпроминентно употребуваниот антибиотик и тоа: на **Одделот за нефрологија** со 1,750 ДДД/100ИБД, на **Одделот за кардиологија со ревматологија** со 1,646 ДДД/100ИБД, на **Одделот за гастроентерохепатологија** истиот е најупотребуван во јули, а во одредени месеци (септември) тој е единствениот користен антибиотик, на **Одделот за неврологија** со 0,595 ДДД/100ИБД, следствено и на **Одделот за имунологија и Оддел за ендокринологија и генетика**.

На 1 октомври 2019 година, по препорака на Стручниот комитет на СЗО за избор и употреба на есенцијални лекови се создаде База на податоци за класификација на СЗО за 2019 година – AwaRe, која вклучува податоци за 180 антибиотици класифицирани во три групи: пристапни, под надзор или резервни, со цел да се потенцира важноста на нивната оптимална употреба и потенцијалот за антимикробна резистенција¹⁴⁸.

Пристапната група вклучува 48 антибиотици, од кои 19 се вклучени индивидуално, како есенцијални лекови односно како опции за емпириско лекување во прва или втора фаза за специфични инфективни синдроми. Овие антибиотици треба да бидат достапни во секое време. Групата под надзор вклучува 110 антибиотици, повеќето од „најзначајните антимикробни лекови со најголем приоритет“ за хуманата медицина и за ветеринарна употреба. Овие антибиотици се препорачуваат само за специфични, ограничени индикации. Резервната група вклучува 22 антибиотици кои треба да се користат само како последно средство, кога сите други антибиотици не успеале.

Антибиотиците кои најчесто се употребувани во испитуваниот период во ЈЗУ УК за детски болести во Скопје припаѓаат на две AwaRe групи: амикацинот од пристапната група, а цефтриаксонот (како и сите третогенерациски цефалоспорини) и меропенемот од групата под надзор. Треба да се напомене дека колистинот и линезолидот, кои често се ординираат, спаѓаат во резервната група на антибиотици.

5.4 Следење на бактериската резистенција

Еден од предусловите за оптимална употреба на антибиотиците е пред почетокот на терапијата да се земе примерок за микробиолошка анализа, од него да се изолира причинителот на инфекцијата и да се направи антибиограм¹⁴⁹.

Емпириското давање на антибиотици, односно почеток на антибиотска терапија без претходно микробиолошко испитување, е еден од проблемите кој влијае на изолацијата и идентификацијата на бактериите³⁰. Во Клиниката за детски болести во Скопје на помалку од 10% од бројот на хоспитализирани пациенти е испратен материјал за микробиолошка анализа. Бројот на евидентирани испитани хемокултури е уште помал бидејќи од 2019 година на Клиниката се испитуваат хемокултури со автоматизирана апаратура и само хемокултури со позитивен сигнал за раст на бактерии во нив се испраќаат во микробиолошка лабораторија за понатамошна обработка. Повеќето одделенија во испитуваниот период праќале многу мал број примероци за анализа, но сите, без исклучок употребуваа антибиотици. Сето ова се поткрепува со извештаите кои секоја година се објавуваат од страна на СЗО⁶¹, каде се укажува дека резултатите од CAESAR мрежата за Република Северна Македонија се во категоријата Б - резултати кои укажуваат дека податоците не се репрезентативни за големината на популацијата на која се однесуваат (поради мал број на примероци кои се испраќаат на анализа), но испратените лабораториски резултати се наполно веродостојни.

Во студија изведена во два периоди во Универзитетска болница во Индонезија се укажува на намалување на вкупната употреба на антибиотици откако се применило правилото за ординирање на антибиотик само по антибиограм. Студијата укажува на прекумерно давање на антибиотици, дури и во случаи само на сомнеж на бактериска инфекција. Ваквиот пристап во лекувањето влијаел на должината на антибиотскиот третман и намалување на трошокот за лекување¹⁴⁷.

Во нашата земја, практиката да се земаат хемокултури строго селективно (веројатна причина е заштеда) по неуспехот на инцијалната терапија, влијае и на појавата на изолација само на селектирани резистентни соеви. Тоа значи дека прикажаната резистенција е повисока од реалната. Од друга страна, проблемот со изолирање мал број бактерии на годишно ниво, оневозможува нивна статистичка обработка, што влијае на веродостојноста на заклучоците.

Според одделот од кој е испратен примерокот за микробиолошка анализа, најзастапени се примероци од Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза (32%), потоа Одделот за интензивна нега и терапија (15%), Одделот за неонатологија (11%) и Одделот за нефрологија со (10%). Останатите Оддели учествуваат со удел помал од 10% (интервал од 1% до 7%).

Податоците од 22 земји на повеќе од 500 000 биолошки примероци од првиот извештај од јануари 2018 година на GLASS (WHO's Global Antimicrobial Resistance Surveillance System)¹¹³, покажуваат дека најчесто резистентни бактерии се: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, и *Salmonella* spp. Во нашата студија *Staphylococcus aureus* е изолирана во 120 примероци на болнички материјали или 21% од сите изолирани бактерии. *Escherichia coli* е изолирана во 20% од примероците или во 113 изолати, исто како и *Pseudomonas aeruginosa*. *Klebsiella* sp. (*Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae* ss. *aerogenes*) се изолирани во 10% од примероците. Останатите изолати се застапени под 10% (интервал од 1% до 7%), од кои најзначаен е *Acinetobacter* sp. со 4%. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* се поклопуваат со листата на GLASS.

Според литературните податоци, инфекциите со *K. pneumoniae*, *Pseudomonas* spp и *Acinetobacter* spp. во поголем процент се застапени во земјите во развој, особено на одделите со новороденчиња и мали деца¹⁰¹. Заедничка карактеристика на овие бактерии е лесно перзистирање во вода, во течни сапуни и дезинфициенси, па нивна изолација од садови и апарати кои секојдневно се користат во болниците е индикатор за недоволна болничка хигиена. Мора да се земе во предвид комплексноста на бактериската резистенција во универзитетски клиници, каде доаѓаат пациенти од сите региони и од различни болници. Пациентите веќе примале антибактериска терапија, што пак ја зголемува можноста за ширење на резистентни и мултирезистентни бактериски соеви⁸². Во студијата изведена во Педијатриска болница во Нови Сад^{37,38}, од 1839 изолати во едногодишниот период најзастапени бактерии (90% од сите) биле: *Escherichia coli* (489), *Staphylococcus aureus* (252), коагулаза негативен *Staphylococcus* spp (243), *Klebsiella* spp (227), *Pseudomonas* spp (148), *Acinetobacter* spp (134), *Enterococcus* spp (118) и *Enterobacter* spp (98), што се совпаѓа со нашите наоди.

Според целите на оваа студија и методологијата (да не се корелираат податоците за изолирана бактерија и за употребата на антибиотикот со клиничката состојба на детето), за изолатите од спутум не знаеме дали се предизвикувачи на инфекции во долниот респираторен тракт или се само колонизатори. Според литературата, најсигурни бактериски изолати за анализа на бактериската резистенција се инвазивните бактерии кои се сигурни предизвикувачи на инфекции, како септични состојби, менингитиси и слично. Оттаму изолатите од крв - хемокултура се сметаат за сигурно патогени бактерии односно инвазивни бактерии. Во нашата студија не се следи тој тренд (само 5,37% од изолатите се од крв). Во литературата најчесто изолирана бактерија од хемокултура е коагулаза негативниот *Staphylococcus* spp., која вообичаено е нормално присутна на кожата на човекот и веројатно во голем број случаи е контаминант во хемокултурата во процес на земање на венската крв, односно некомплетна дезинфекција на кожата во текот на убодот. Затоа, многу важна е правилна интерпретација на бактериолошки

позитивен наод на хемокултура¹⁰¹. Коагулаза негативниот *Staphylococcus* е изолиран во најголем број на примероци од крв во оваа студија (35%).

Во примероците од респираторниот тракт најзастапени бактерии се *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Најмногу изолати има од трехеален аспират (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter sp.*) и спутум (*Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*). Во педијатриска болница во Хјустон е опишана појава на зголемен број на изолати со *Staphylococcus aureus* со евидентиран пораст за 100% во период од 2001 до 2004 година. Зголемената вируленција на *Staphylococcus aureus* се наведува како причина за оваа појава¹¹⁷.

Најчесто изолирана бактерија од примероци на урина е *E. coli* што е еднакво со референците од литературата и фактот дека е најчест причинител на инфекции на уринарниот таркт^{103,150,151}. Спроведената студија во детска болница во Пакистан покажала еднаква застапеност на *E. coli* и *Klebsiella spp* во примерок од урина. Двете бактерии биле застапени со по 37% од вкупниот број на изолирани патогени бактерии¹⁵². За разлика од овие податоци во нашата студија *E. coli* изолирана во 55 случаи, а *Enterococcus spp* е застапен во 69% помалку (17 изолати). Земјќи во предвид дека и двете бактерии (*E. coli* и *Enterococcus spp*) се фекални бактерии, нивната појава во урината може да се должи на недоволна хигиена на ректогениталното подрачје. Може да се забележи дека, од сите анализирани бактерии, единствено кај *E. coli*, бројот на изолирани примероци од женски деца е поголем во однос на машки, што оди во прилог на горенаведениот факт.

Болниците најчесто се сметаат за жаришта за појава на резистенција и мултирезистенција⁵⁷. Тие се место каде се создаваат резистентни и мултрирезистентни соеви на бактерии заради концентрација на пациенти на мал простор, инвазивни процедури, употреба на исти апарати на повеќе пациенти, намален имунитет и друго^{57,77,134,153,154}. Според литературните податоци, нивото на резистенција на бактериите изолирани во болниците е поголемо во однос на општата пракса⁷⁹. Бактериите кои се отпорни на дезинфициенси и сапуни се тие што можат да ги контаминираат инфузионите раствори, апаратите, клима уредите, садовите. Како вакви предизвикувачи се сметаат: *Klebsiella spp*, *Staphylococcus spp*, *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*, *Enterococcus spp* и *Enterobacter spp*^{100,101,106,155,156}. Треба да се напомене дека и во нашата студија најчесто изолирани патогени бактерии беа од горенаведените видови.

5.4.1. S. Aureus покажува статистички значајна резистенција кон пеницилините (94% резистенција од 119 испитани изолати). Кон класата на цефалоспорини покажува значителна резистенција во интервал од 37,5% - 45,4%: цефтриаксон (45,4% од 108 изолати), цефотаксим (45% од 109 изолати) и цефокситин (37,5% од 104 изолати). Класи на антибиотици кон кои покажуваат висока сензитивност се гликопептидите-ванкомицин

(100% осетливост од 97 изолати) и линезолидите-линезолид (со истиот процент на осетливост од 85 изолати).

Во студијата изведена во Нови Сад³⁷ оваа бактерија е најмногу резистентна кон пеницилините (60% без разлика на материјалот од кој е изолиран) и покажала најнизок процент на резистенција кон други антибиотици во однос на останатите изолирани бактерии (*Escherichia coli*, коагулаза негативен *Staphylococcus spp*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*, *Enterococcus spp* и *Enterobacter spp*). Во нашата студија процентот на резистенција кон пеницилините е многу повисок (94%), а исто така не е за занемарување и резистенцијата кон цефалоспорините.

По однос на резистенцијата на *Staphylococcus aureus* по материјал на изолација: во спутум највисока резистенција на најголем број на изолати има кон пеницилините (92%), потоа на гентамицинонот (48%) и класата на цефалоспорини (40%). Резистенцијата на *Staphylococcus aureus* во трахеален аспират е највисока кон пеницилините (92%) и флуклоксацилин (75%), како и цефалоспорините: цефтриаксон (75%) и цефотаксим (74%). Според последниот извештај од СЗО т.е. CAESAR⁶¹ програмата за следење на антимикробната резистенција во Европа на изолати добиени од крв и ликвор, резистенцијата на *Staphylococcus aureus* во 2018 година во РСМ била: кинолони 16%, а во нашата студија 11,8 % (кон ципрофлоксацин). Кон ванкомицин и линезолид не е докажана резистенција, исто како и во нашата студија. Резистенцијата на рифампицин во CAESAR мрежата е 7%, а во нашата студија 8,5%.

5.4.2. Метицилин резистентен *S. Aureus* во студијата на ECDC⁵⁰ за AMP покажува зголемување на инциденца помеѓу 2007 и 2015 година, главно кај новороденчиња и лица на возраст над 55 години. Овие разлики укажуваат на потреба за понатамошно проучување на дистрибуцијата на *S. aureus* во ЕУ / ЕЕА за да се добие подобар преглед на тековната епидемиолошка ситуација¹.

Според CAESAR⁶¹ програмата, во 2018 година просечна застапеност на MRSA во ЕУ била 16,4% (од 0% во Исланд до 43% во Романија); во РСМ биле изолирани 54% MRSA, а во нашата студија значително помалку (8%).

Метицилин резистентниот *Staphylococcus* е изолиран во 49 примерока во нашата студија. Од вкупниот број примероци, 67% се од спутум (33 изолати), 24% или 12 соеви од трахеален аспират, по 2% или 1 сој од брис од папче, кожа, нос и трахеа. Најголем број соеви се изолирани на Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза (73% или 36 изолати), Оддел за интензивна нега и терапија 12% (6 соеви), Оддел за неонатологија 8% (4 соеви). Изолиран е кај 31 машко (63%) и 18 женски деца (37%).

MRSA покажа резистенција на пеницилини (100%) и флуклоксацилин (100%), како и кон цефалоспорините: цефотаксим (100%), цефтриаксон (100%), цефокситин (100%). Резистенцијата кон гентамицин е 72,3%.

Помеѓу 2002 и 2004 година следена е дистрибуцијата на метицилин резистентни изолати на *Staphylococcus aureus* на Институтот за микробиологија и паразитологија, Медицински факултет, Универзитет „Св Кирил и Методиј“ во Скопје¹²⁶. MRSA била застапена во 11,9% на педијатриските оддели. Покажувала 100% сензитивност кон ванкомицин и теиколатин, сулфаметоксазол/триметоприм (57,8%), а на клиндамицин, амикацин, гентамицин и ципрофлоксацин осетливост под 8,5%. Може да заклучиме дека по 15 години, MRSA во педијатриските оддели е застапена помалку отколку порано (8%), и соевите се со поголема сензитивност (клиндамицин - 68,8%, сулфаметоксазол/триметоприм - 91,7%, ципрофлоксацин - 78,7%, гентамицинот - 27,7% и ванкомицин - 100%).

Врз основа на резултатите од петгодишната ретроспективна студија спроведена во 300 болници ширум САД, утврден е пораст на носителство на метицилин-резистентен *S. aureus* (MRSA) изолиран од брис на грло (11,8% во 2001, 28,1% во 2006 година)⁹⁹. Во детска болница во Хјустон споредена е студија која ги следела и обработувала податоците за болничките инфекции со *Staphylococcus aureus*, каде опишуваат дека метицилин резистентните соеви најчесто се пренесуваат од родители на деца. Бактеријата била осетлива на клиндамицин, гентамицин и сулфаметоксазол/триметоприм¹⁵⁷. И во нашата студија метицилин резистентниот *Staphylococcus aureus* покажува висока сензитивност кон клиндамицин (68,8 %), сулфаметоксазол/триметоприм (91,7%), ципрофлоксацин (78,7%), но не и кон гентамицинот (27,7%).

Често се идентификува нерационалната употреба на цефалоспорини и флуорокинолони како ризик фактори за појава на инфекции предизвикани од метицилин резистентниот *Staphylococcus aureus*⁹⁷. Болнички MRSA соеви според студии кои го проучуваат геномот на бактериска резистенција се развиваат поради нерационална употреба на кинолони⁹⁸. Во нашата студија цефалоспρονите се употребиваат во 50% од вкупната потрошувачка на лекови за испитуваниот период, што може да има влијание на појава на метицилин резистентни соеви. Кинолоните многу малку се употребуваат на Клиниката за детски болести во Скопје, пред се поради препораките на МАЛМЕД и Европската Агенција за лекови за нивна лимитирана примена од безбедносни причини.

5.4.3. Коагулаза негативен *Staphylococcus spp* според литературните податоци е високо резистентен и мултирезистентен, за што повторно како причина се наведува неадекватна употреба на антибиотици¹⁰⁰. Оваа бактерија изолирана е најчесто од примероци од крв и брисеви од катетер. Во нашата студија истата најчесто е изолирана од крв. Според литературата осетливоста на оваа бактерија останала сочувана единствено на ванкомицин и теиколатин¹⁵⁸, а на фузидинска киселина забележана е резистенција од околу 30%. Исто така, изолатите од болнички материјал, покажале значителна резистентност на линкозамин и макролиди¹⁰¹. Во нашата студија потврдена е 100% осетливост кон

ванкомицин и линезолид. Висока е резистенцијата кон пеницилини (пеницилин 100% и флуклоксацилин 88,2%), цефалоспорини: цефотаксим (90,9%), цефтриаксон (84,6%), цефокситин (80%), кларитромицин (64,3%), еритромицин (72,2%) и азитромицин (69,2%). Во четиринаесет случаи коагулаза негативниот *Staphylococcus* spp е метицилин резистентен.

Коагулаза негативниот *Staphylococcus* е изолиран во 65% од примероците од крв (13 изолати), 25% или 5 примерока на урина, 10% или 2 примерока на брис од рана, добиени од различни оддели. Најголем број изолати се добиени од Одделот за хемато-онкологија (6), за гастроентерохепатологија (4), за пулмологија и за нефрологија, по два изолати. Изолиран е кај 12 машки деца (60%) и 8 женски (40%).

5.4.4. *E. coli* покажува статистички значајна резистенција кон класата на пеницилини (96%) како и кон класата на цефалоспорини: цефутоксим (71%), цефтриаксон (65%), цефтазидим (63%) и цефепим (61%). Кон бета-лактамите со инхибитор на бета-лактамазата покажува 69% резистенција. Кон гентамицин, кој спаѓа во класата на аминогликозиди, покажува статистички значајна резистенција од 45%. Класи на антибиотици кон кои покажува висока сензитивност се кинолоните (79%-84%), колистинот (94%), пиперацилин/тазобактам (88%) и карбапенемите (93%-98%).

Escherichia coli ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase) продуцирачки изолирана е во 38 примероци со 100% резистенција на ампицилин и амоксицилин, кон амоксицилин/клавуланска киселина (84,2%), кон цефалоспорините: цефутоксим (100%), цефтриаксон (94,4%), цефтазидим (88,2%), цефепим (91,4%). Кон гентамицинон резистенцијата е 80%. Сите соеви се сензитивни кон колистин и карбапенеми. Најголем број на изолати се од Одделот за нефрологија (10) и за кардиологија (6).

По однос на резистенцијата на *Escherichia coli* изолирана од урина, највисока резистенција има на групата на пеницилини: ампицилин (79%) и амоксицилин (77%), потоа на класата на цефалоспорини: цефутоксим (48%), цефтазидим (35%) и цефтриаксон (41%). Кон амоксицилин/клавуланска киселина има 54% резистенција, а сулфаметоксазол /триметоприм 39%. Резистенцијата на *Escherichia coli* изолирана од трахеален аспират е највисока на класата на пеницилини, цефалоспорини, 80% на амоксицилин/клавуланска киселина и 68% на гентамицин.

Според последните податоци од 2018 година објавени во ЕУ, просечниот процент на резистенција на *E. coli* кон аминокпеницилини е 57,4% (Финска 35,3-Ирска 67,6), а 91% во нашата студија. За третогенерациски цефалоспорини процентот на резистенција во ЕУ бил 15,1% (од 6,8% во Норвешка, до 38,7% Бугарија); 33% во РСМ, а многу повисока (64%) во нашата студија. Кон флуорокинолони во ЕУ просекот за 2018 година бил 25,3%, (од 11,4% во Финска, до 42,4% во Кипар), 27% во РСМ, а 18% во нашата студија. Кон аминогликозиди во ЕУ бил 11,1% (од 4,3 во Финска, до 28,4% во Бугарија), 18% во РСМ (гентамицин и

тобрамицин 36%, а амикацин 0%), а 29% во нашата студија (гентамицин 45%, амикацин 13%) што е за повеќе во однос на просекот за РСМ за 2018 година. *E. coli* кон карбапенемите покажува ниска резистенција од 0,1% во ЕУ(0% Данска- 2% Кипар), а 4,6% во нашата студија, што е сепак многу повисоко од европскиот просек. Прикажаните резултати за РСМ се направени на мал број примероци, под 30 и истите треба да се толкуваат со резерва. Разликите што се појавуваат меѓу оваа студија и објавените податоци за РСМ веројатно се должат и на популационата група која е анализирана (деца, односно целата популација) и на ограничената употреба на некои видови антибиотици кај децата.

Во нашата студија се потврдува високиот процент на резистенција на цефалоспорините (65%). Класата на кинолони покажува висок степен на осетливост од 79% до 84%, што се должи на препораките од Европската агенција за лекови и Агенцијата за лекови и медицински средства за рестриктивна употреба на кинолоните. Резистенцијата кон аминокликозидите е ниска, само 13%.

Едногодишна проспективна студија спроведена во Анкара, Турција покажала резистенција на *E. coli* на цефтриаксон изолирана при уринарни инфекции, кај околу 30%, што е различно на добиените податоци од нашата студија (41%). Резистенцијата на ампицилин опишана во оваа студија е 74,2%, а кај нас 79%⁹⁰. Во друга ретроспективна студија од понов датум, резистенцијата кон пеницилините (ампицилин 62,6%) и третогенерациските цефалоспорици (цефуросим 28,7%) останува во истите рамки¹⁵⁹ (Gunduz S, 2018). Многу автори сметаат дека вака високиот процент на резистенција на *E. coli* е последица на нерационална, профилактиска и преобемна употреба на антибиотици во општата пракса^{85,90,91,92}.

Ретроспективна студија изведена во Швајцарија во два временски периоди во кои се анализирани податоци за уринарни инфекции кај педијатриски пациенти укажува дека во тек на две децении резистенцијата кон ампицилин и сулфаметоксазол/триметоприм постојано се зголемува⁷⁷. Во нашата студија релативно ниската резистенција (30%) кон сулфаметоксазол/триметоприм од 107 изолати може да се објасни со ниската употреба на овој антибиотик на клиниката, како и во литературата¹⁶⁰, а особено на Одделот за нефрологија, каде воопшто не е употребуван. Податоците презентирани на денот за борба против АМР во 2019 година укажуваат дека и на ниво на РСМ резистенцијата кон сулфаметоксазол/триметоприм била повисока порано отколку сега.

5.4.5. *Pseudomonas aeruginosa* покажува статистички значајна резистенција кон карбапенемите (55% од над 100 испитани изолати): имипенем (53%) и меропенем (57%). Класи на антибиотици кои покажуваат висока сензитивност се липопептидите т.е. колистин (100% осетливост од 60 изолати).

По однос на резистенцијата на *Pseudomonas aeruginosa* во најчесто изолираниот материјал - спутум, највисока резистенција има на групата на аминогликозиди: гентамицин (45%) и амикацин (38%), потоа на класата на цефалоспорици: цефепим (33%) и цефтазидим (36%). Висок е процентот на резистенција кон левофлоксацин (29%), како и на карбапенемите (околу 30%).

Резистенцијата на *Pseudomonas aeruginosa* во трахеален аспират е највисока на класата на карбапенемите и тоа повеќе од просечната резистенција на ниво на целата Клиника (околу 70%). Се јавува резистенција кон имипенем (71%) и меропенем (76%), а кон цефепим и левофлоксацин 26%.

Според последните податоци од 2018 година објавени во ЕУ, просечниот процент на резистентен *P. aeruginosa* кон пиперацилин-тазобактам бил 18,3% (од 0% во Исланд, до 49,3% во Романија); 38% во РСМ, а во нашата студија 29%, што е помалку од просекот во РСМ. Резистенцијата кон цефтазидим во ЕУ е 14,1% (од 0% во Исланд, до 46,7% во Романија); во РСМ 63%; а во нашата студија 26%, што е во рамки на средните вредности на Европа и помалку од податоците за РСМ. Кон флуорокинолони резистенцијата е 19,7% (од 0% во Малта, до 52,4% во Словачка); 74% во РСМ, а во нашата студија 22,5% (ципрофлоксацин 17%, левофлоксацин 28%), со вредности близу до најниските вредности во Европа. Кон аминогликозидите е 11,8% (од 0% во Малта, до 50,7% во Романија), 29% во РСМ (гентамицин и тобрамицин 51% а амикацин 6%), а во нашата студија гентамицин 27%, амикацин 19%, што е повисока резистенција кон амикацин во однос на РСМ. *P. aeruginosa* кон карбапенемите во ЕУ покажува резистенција од 17,2% (од 0% во Исланд, до 55,1% во Романија) 4% резистенција во РСМ. Резистенцијата на карбапенемите е на загрижувачко ниво во нашата студија (55%) што е десет пати повисоко од податоците во РСМ и еднакво на Романија, која има највисок процент на резистенција во Европа.

Вредностите за пиперацилин-тазобактам, цефтазидим и флуорокинолоните се пониски од вредностите прикажани за резистенцијата во РСМ, но *P. aeruginosa* покажува висока резистенција кон карбапенемите.

Pseudomonas aeruginosa е чест причинител на болнички инфекции¹⁰⁴. Според литературата во најголем процент изолирана е од примероци од респираторен тракт, помалку од примероци од урина и ГИТ, што е случај и во нашата студија.

Литературните референци укажуваат дека оваа бактерија покажува 100% резистентност на цефтриаксон¹⁰⁵. Исто така, покажува висока резистентност (околу 90%) на антибиотици кои вообичаено се пропишуваат во општата пракса како: амоксицилин, нитрофурантоин и цефалексин¹⁰⁶. Единствено на кинолони биле осетливи 60% од изолатите³⁷. Овие податоци не се во склад со добиените резултати од нашата студија, освен за кинолоните, кои во нашата студија покажаа висока сензитивност од 77%.

Во земјите од ЕУ/ЕЕА во 2018 година, како и во претходните години, резистенцијата на *P. aeruginosa* кон карбапенемите била честа појава и тоа во комбинација со резистенција кон

други групи на антибиотици. Затоа не треба да се занемаруваат импликациите врз јавното здравје од инфекции предизвикани од резистентни соеви на *P. Aeruginosa*¹⁶¹ кој е отпорен на многу важни антимикуробни агенси, а исто така е причинител на болничките инфекции. *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* sp. се пропорционално многу почесто изолирани во хемокултри во некои земји во ЕУ во однос на други¹⁶². Анализата базирана на EARS-Net укажува дека тоа се земјите каде генерално има и највисока резистенција на Грам негативните бактерии¹⁶³. Ова се должи на поголема потрошувачка на антибиотици со широк спектар¹⁶⁴ и субстандардни мерки за превенција на АМР¹⁶⁵. Подигањето на нивото и свеста за борбата против АМР се наметнува како единствено решение против инфекциите предизвикани од високорезистентни бактерии.

5.4.6. *Klebsiella pneumoniae* покажува статистички значајна резистенција кон пеницилините (100% резистенција на ампицилин и амоксицилин) и цефалоспорините: цефуроксим (98%), цефтриаксон (92%), цефтазидим (91%) и цефепим (85%). Покрај класите на пеницилини и цефалоспорини, *Klebsiella pneumoniae* има висока резистенција кон гентамицинот (71%), пиперацилин/тазобактам (63%) и ципрофлоксацинот (61%).

Класи на антибиотици кон кои *Klebsiella pneumoniae* покажува висока сензитивност во оваа студија се липопептидите (100% осетливост на колистин) и карбапенемите (имипенем и меропенем) со истиот процент на осетливост.

По однос на резистенцијата на *Klebsiella pneumoniae* во најчесто изолираниот материјал - трахеален аспират, највисока резистенција има кон групата на пеницилини: ампицилин и амоксицилин (100%), потоа кон класата на цефалоспорини: цефуроксим (93%), цефтриаксон (93%), цефтазидим (93%) и цефепим (89%). Кај овој материјал висок е процентот на резистенција кон амоксицилин/клавуланска киселина (90%) и пиперацилин/тазобактам (66%), како и на гентамицин (76%) и колистин 63%.

Според последните податоци од Извештајот на СЗО⁶¹ од 2018 година објавени во 2019 година, просечниот процент на резистентна *K. pneumoniae* кон трето генерациски цефалоспорини во ЕУ бил 31,7% (од 0% во Исланд, до 77,6% во Бугарија); во РСМ 93%, а во нашата студија 73.5%, што е помалку од РСМ. Резистенцијата кон флуорокинолоните во ЕУ е 31,6% (од 0% во Исланд, до 68,2% во Полска); во РСМ 87%, а во нашата студија 48%, што е помалку од вредностите во РСМ. Резистенцијата на *K. pneumoniae* кон аминокликозиди во ЕУ била 22,7% (од 0% во Исланд, до 59,2% во Бугарија), 47% во РСМ (гентамицин и тобрамицин 89%, а амикацин 5%), а во нашата студија кон гентамицин 57%, а кон амикацин само 2%. Процентот на резистенција кон аминокликозидите е понизок од просекот за РСМ и е на ниво на вредностите во ЕУ. Резистенцијата кон карбапенемите во ЕУ била 7,5% (од 0% во неколку скандинавски и балтички земји, до 63,9% во Грција), во РСМ 21%, а во нашата студија 1,33%, што е значајно помалку од вредноста во РСМ.

Студија на ECDC¹⁶⁴ за AMP проценува дека бројот на смртни случаи од инфекции со карбапенем резистентна *Klebsiella pneumoniae* е за шест пати зголемена од 2007 до 2015 година. Заради високиот мортлитет од овие инфекции, карбапенем резистентната *Klebsiella pneumoniae* има големо влијание врз здравствениот сектор и здравствената политика и во земјите со помал број на изолати¹. Во нашата студија не се забележува појава на карбапенем резистентна *Klebsiella pneumoniae*.

Klebsiella pneumoniae која е причинител на сепса кај новороденчиња, била најчесто изолирана од примероци на респираторниот тракт и покажала висок процент на резистенција на многу класи на антибиотици: на цефотаксим (повеќе од 50%), на ампицилин и гентамицин (повеќе од 70%), што е нотирано во студиите спроведени во Азија, Африка и Јужна Америка¹⁰¹, а во целост се поклопуваат со нашите податоци.

Изолатите на оваа бактерија од хемокултури покажала значително голема резистенција на аминогликозиди, а од респираторниот тракт и на парентерални и перорални цефалоспорини³⁷ (Jakovljević, 2014). Според резултатите од студијата спроведена во Анкара, Турција изолатите од *K. pneumoniae* од урина покажале резистентност и на инхибитори на синтеза на фолат, во околу 35% од случаите¹⁰³. Во нашата студија *Klebsiella pneumoniae* најчесто е изолирана во трахеален аспират и, како и во горенаведеното, покажала висока резистенција кон групата на пеницилини: ампицилин и амоксицилин (99%) и цефалоспорини: цефуроксим (82%), цефтриаксон (80%), цефтазидим (75%) и цефепим (71%).

5.4.7. *Acinetobacter spp* покажува статистички значајна резистенција кон повеќето антибиотици: класата на пеницилини, класата на цефалоспорини и над 50% резистенција кон класата на карбапенем. Пеницилините: ампицилин (100%), амоксицилин (93%). цефалоспорини: цефуроксим и цефтриаксон (88%), цефтазидим (82%) и цефепим (78%), како и амоксицилин/клавуланска киселина кон која има резистенција (93%).

Класи на антибиотици кои покажуваат висока сензитивност се липопептиди (88% осетливост на колистин).

По однос на резистенцијата на *Acinetobacter sp* во најчесто изолираниот материјал - трахеален аспират, највисока резистенција има кон групата на пеницилини (95%) и цефалоспорини (84%). Висок е процентот на резистенција и кон ертапенем (71%) и пиперацилин/тазобактам (60%).

Според последните податоци од 2018 година објавени од СЗО⁶¹, опсегот на резистенција на *Acinetobacter* кон флуорокинолони во ЕУ бил помеѓу 0% во Норвешка, Ирска, Финска Луксембург, до 96,1% во Хрватска, а просекот бил 36,2%; во РСМ 96%, а во нашата студија 43%, што е помалку од вредностите во РСМ и близу средните вредности во ЕУ. Резистенцијата кон аминогликозидите во ЕУ се движи од 0% во Луксембург и Норвешка, до 91,5% во Хрватска, просек 31,9%; 83% во РСМ (гентамицин и тобрамицин 98% а

амикацин 68%), а во нашата студија кон гентамицин 54%, амикацин 38%, просечно 46%, кое одговара приближно на средните вредности во ЕУ. Кон карбапенеми резистенцијата во ЕУ е од 0% во Финска и Норвешка, до 95,5% во Хрватска, просек 31,9%, 78% во РСМ, а во нашата студија 56,3%, што е пониско од вредностите во РСМ. Резистентноста кон карбапенемите, со просек околу 57% (ертапенем 65%, имипенем 50% и меропенем 54%), е на ниво на средните вредности во ЕУ.

Студијата во Нови Сад³⁷ укажува на најниско ниво на резистенција од 30% кон карбапенеми, што не се совпаѓа со резултатите од нашата студија.

Според литературата, *Acinetobacter spp* се покажал високорезистентен на повеќето испитувани антибиотици, но добри резултати од лекувањето постигнати се со комбинација на бета-лактамски антибиотик и аминогликозид¹⁰⁷. Во спроведена студија во Индија, на 60 примероци од трахеален аспират од возрасни пациенти приклучени на респиратор, се утврдило дека мултирезистентен облик на *Acinetobacter spp* е предизвикувач на VAP (*ventilator-associated pneumonia*) во 11,6% од случаите¹⁶⁶.

Мултирезистенцијата на Грам-негативните бактерии претставува голем проблем во болниците, бидејќи лесно се пренесува преку контакт, а ширењето на резистенцијата погодува голем број болни на мал простор, особено имунолошки компромитирани пациенти. Како што веќе споменавме, овие бактерии се причинители на најголемиот број хоспитални инфекции¹⁰⁸.

Резултатите презентирани од European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) базиран на инвазивни изолати пријавени од 30 земји од ЕУ и ЕЕА во 2019 година, за период од 2015 до 2018 година, укажува дека половина од изолатите на *Escherichia coli* и една третина од изолатите на *Klebsiella pneumoniae* биле резистентни барем кон една класа на антибиотици, што се потврдува и во нашата студија. Според EARS-Net соевите на *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species* и *K. pneumoniae* покажуваат резистенција кон карбапенеми. Во нашата студија *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter species* имаат висока резистентност кон карбапенеми, но не и *K. pneumoniae*. Во Европа во последната година намален е број на MRSA во однос на претходните години (но сепак тој останува важен патоген со високи вредности во поедини земји и комбинирана резистенција со други групи на антибиотици). И во нашата студија процентот на MRSA е низок 8%. EARS-Net укажува на зголемен број на ванкомицин резистентни соеви (VRE) на *Enterococcus faecium* од 10,5% во 2015 на 17,3% во 2018 година. Бројот на VRE во нашата студија е многу мал, само 0,3%¹¹⁴.

Можеме да заклучиме дека податоците од нашата студија делумно се поклопуваат со последните податоци од European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)¹¹⁴. Резултатите се разликуваат во резистенцијата на *K. pneumoniae* кон

карбапенемите, како и малиот процент на ванкомицин резистентни соеви на *Enterococcus faecium*.

Како што укажува СЗО⁶¹ во последниот извештај за АМР во РСМ за 2018 година, иако има многу малку примероци постои многу високо ниво на резистенција кон цефалоспорини од третата генерација (цефотаксим/цефтриаксон и цефтазидим), аминогликозиди (гентамицин/тобрамицин) и флуорокинолони (цифрофлаксацин/левофлоксацин/офлоксацин). Резистентноста на *P. aeruginosa*, заснована на мал број изолати, е умерено висока. Процентот на MRSA е загрижувачки поголем од оној во соседните земји. Високото ниво на резистенција на *Acinetobacter spp.* и *Enterococcus faecium* е значајно и може да укажува на дисеминација на резистентни соеви на бактерии во здравствените установи⁶¹.

Споредбено со податоците од нашата студија, може да се каже дека високата ресистенција кон класата на цефалоспорини од трета генерација е заедничко, исто како и умерена резистенција кон гентамицин. Флуорокиниолоите имаат задржана сензитивност во нашата студија, најверојатно заради ниската употреба. *P. aeruginosa* покажа висока резистенција кон карбапенеми.

5.5 Фенотипско прикажување на мултирезистенцијата преку профил на резистенција

Одредување на фенотиповите на резистенција на антибиотици (шема) е една од главните точки во глобалната стратегија на СЗО во борбата против антимицробната резистенција. Фенотипот на резистенција за некој бактериски сој е претставен со кодови на антибиотици на кои дадената бактерија истовремено била резистентна. Профилот на резистенција е збир на сите фенотипови на резистенција појавени во едно истражување за одредена бактерија.

Фенотиповите на резистенција кои ќе се појават повеќе пати на исто место (пример клиника), треба да се следат и на други места, заради утврдување на можно расејување. Изработка на профил на резистенција за одредена болница може да укаже на честотата на изолираните патогени бактерии во дадената средина и период. Профилот на резистенција дава насоки за ефикасна емпириска терапија со антибиотици на даденото подрачје¹⁶⁷. Преку анализа на профилот на резистенција може да се заклучи дека бактериите кои често биле изолирани во болнички или вонболнички услови имале најголем број на идентични фенотипови¹⁶⁰.

Изолираните соеви на *Staphylococcus aureus* (вкупно 120) во тек на испитуваниот период од една година покажаа 60 различни фенотипови на резистенција. Еден профил - сензитивни на сите испитани антибиотици се појави кај 7 изолати, втор профил со резистенција на еден антибиотик кај 47 изолати, трет профил со резистенција на два антибиотици кај 6 изолати, а профил со резистенција на три и повеќе антибиотици кај 60 изолати.

Четириесет и шест изолати имаат фенотип со резистенција кон пеницилин (една класа на антибиотици). Резистентни на две класи на антибиотици се 6 изолати со три фенотипови (најчесто GEN,PEN - 4 пати и CIP,GEN и CIP,PEN - по еднаш). Резистентни на три и повеќе антибиотици се 40 фенотипови кои се појавија кај 60 изолати, од кои најчесто се повторува следниот профил CTX,FOX,CRO,FLC,GEN,PEN 11 пати. Од вкупно 60 фенотипови на резистенција, мултирезистентни се 24 кои се појавуваат кај 40 од вкупно 120 изолати (33,4%).

Изолираните соеви на *Escherichia coli* (вкупно 113) во тек на испитуваниот период од една година покажаа вкупно 84 различни фенотипови на резистенција. Еден профил - сензитивни на сите испитувани антибиотици се појави кај 11 изолати, втор профил со резистенција на еден антибиотик кај 1 изолат, трет профил со резистенција на два антибиотици кај 10 изолати, а профил со резистенција на три и повеќе антибиотици кај 91 изолати.

Еден изолат имал фенотип со резистенција кон амоксицилин/клавуланска киселина (една класа на антибиотици). Резистентни на два антибиотици се 10 изолати со три фенотипови (најмногу AMX,AMP- 6 пати, со резистенција на еден класа на антибиотици и 4 пати со резистенција на две класи на антибиотици: AMC,SXT- 2 пати и осатнатите AMC,CXM и AMC,FEP по еднаш). Резистентни на три и повеќе антибиотици се 68 фенотипови кои се појавија кај 91 изолат, од кои најчесто се повторува следниот профил AMX,AMC,AMP,FEP,CAZ,CRO,CXM,GEN - 9 пати. Од вкупно 84 фенотипови на резистенција, мултирезистентни се 39 фенотипови, кои се појавуваат кај 69 од вкупно 113 изолати (61%).

Изолираните соеви на *Pseudomonas aeruginosa* (вкупно 113) во тек на испитуваниот период од една година покажаа вкупно 57 различни фенотипови на резистенција. Еден профил - сензитивни на сите антибиотици се појави кај 22 изолати, втор профил со резистенција кон еден антибиотик кај 14 изолати, трет профил со резистенција на два антибиотици кај 30 изолати, а профил со резистенција на три и повеќе антибиотици кај 47 изолати.

Седум фенотипови се со резистенција кон една класа на антибиотици (TZP/ GEN/ MEM/ IPM/ CAZ/ LVX или AMK). Резистентни на два антибиотика се 30 изолати со два фенотипови (најмногу IPM,MEM- дваесет и седум пати и CIP,LVX три пати). Резистентни на три и повеќе антибиотици се 34 фенотипови кои се појавија кај 47 изолати, од кои најчесто се повторува следниот профил FEP,CAZ,IPM,LVX,MEM,TZP и AMK,FEP,CAZ,CIP,GEN,IPM,MEM,LVX,TZP по 3 пати. Од вкупно 57 фенотипови на резистенција, мултирезистентни се 24 кои се појавуваат кај 35 од вкупно 113 изолати (30,1%).

Изолираните соеви на *Klebsiella sp.* во тек на испитуваниот период од една година покажаа вкупно 37 различни фенотипови на резистенција.

Klebsiella pneumoniae ss. *aerogenes*: Еден профил - сензитивни на сите испитани антибиотици се појави кај 1 изолат, втор профил со резистенција кон два антибиотици кај 7 изолати со еден фенотип (AMX,AMP), а профил со резистенција кон три и повеќе антибиотици кај 16 изолати од кои најчесто се повторува следниот фенотип AMX,AMP,NIT и AMX,AMC,FEP,CAZ,CRO,CXM,CIP,GEN,TZP,SXT по 2 пати.

Од вкупно 15 фенотипови на резистенција, мултирезистентни се 9 профили кои се појавуваат кај 11 од вкупно 22 изолати (50%).

Klebsiella pneumoniae ss. *pneumoniae*: Еден профил - сензитивни на сите испитани антибиотици се појави кај 4 изолати, втор профил со резистенција кон два антибиотици кај 1 изолат со фенотип (AMX,AMP), а профил со резистенција кон три и повеќе антибиотици кај 34 изолати од кои најчесто се повторува следниот мултирезистентен фенотип AMX,AMC,AMP,FEP,CAZ,CRO,CXM,CIP,GEN,TZP 15 пати.

Од вкупно 20 фенотипови на резистенција, мултирезистентни се 13 кои се појавуваат кај 30 од вкупно 35 изолати (85,7%).

Изолираните соеви на *Acinetobacter* sp во тек на испитуваниот период од една година покажаа вкупно 18 различни фенотипови на резистенција. Од табелата може да се заклучи дека немало изолат кој на антибиограмот покажал осетливост кон сите испитувани антибиотици. Еден профил со резистенција на еден антибиотик кај 3 изолати (COL-два пати и AMX еднаш), втор профил со резистенција на два антибиотици кај 3 изолати (со фенотип IPM,MEM). Резистентни на три и повеќе антибиотици се 14 фенотипови, а од кои најчесто се повторува следниот мултирезистентен фенотип AMK,AMX,AMC,AMP,FEP,CAZ,CRO,CXM,CIP,ETP,GEN,IPM,MEM,TZP,SXT 5 пати.

Од вкупно 18 фенотипови на резистенција, мултирезистентни се 10 кои се појавуваат кај 16 од вкупно 26 изолати (61,5%).

Во профилот на резистенција од студијата од Нови Сад³⁷ се укажува на најчеста идентификација на мултирезистентни соеви на *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp, што се совпаѓа со резултатите од нашата студија (*K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp и *E. coli*).

5.6 Корелација на податоците за обемот на употреба на антибиотици и состојбата со бактериската резистенција во педијатриски оддели

Според одделот од кој е испратен примерокот за анализа, најзастапени се примероци од Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза (32%), потоа Одделот за интензивна нега и терапија (15%), Одделот за неонатологија (11%) и Одделот за нефрологија со (10%). Останатите Оддели учествуваат со удел помал од 10% (интервал од 1% до 7%).

По однос на употребата на антибиотици по оддели во едногодишниот период, забележана е најголема потрошувачка на антибиотици на Одделот за пулмологија, за интензивна нега и терапија и Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза. Може да се заклучи дека Одделот за пулмологија евидентно користел најголема количина на антибиотици, но бројот на испратени примероци за микробиолошка анализа и изолираните бактерии (4% или 23 изолати) не корелира со употребата. Сето тоа укажува на претежно емпириско ординирање на антибиотици на овој оддел.

На ниво на целата клиника резистенцијата на најчесто употребуваните антибиотици е: цефтриаксон 54,7% од 382 изолати, меропенем 28,6% од 343 изолати и амикацин 17,1% од 334 изолати. Во едногодишниот период има претежно константна вредност на потрошувачката и резистенција на најчесто употребуваните антибиотици: цефтриаксон $11,4362 \pm 2,07$ ДДД/100ИБД и $54,45 \pm 2,39\%$ резистенција, амикацин $3,3845 \pm 0,64$ ДДД/100ИБД, како и резистенција кон амикацин $15,2583 \pm 4,12\%$ и меропенем $2,6045 \pm 0,64$ ДДД/100ИБД и $25,733 \pm 4,06$ резистенција.

Помеѓу потрошувачката изразена во ДДД/100ИБД и појавата на резистенцијата (R%) во однос на цефтриаксонот постои многу јака позитивна корелација ($r = 0,93$) (Pearson – ов коефициент на корелација). Со зголемување на потрошувачката расте и резистенцијата. Позитивната корелација помеѓу потрошувачката на антибиотици и појавата на резистенција кон поедини бактериски соеви е позната во литературата. Следена е употребата на антибиотици како и појавата на резистенција во универзитетски болници во период од 2005 до 2013 година. Евидентирано е зголемување на резистенцијата на *E. Coli* кон цефтриаксон од 22% во 2005 на 47% во 2013 година и значителна позитивна корелација помеѓу потрошувачката и резистенцијата на *E. Coli* ($r = 0,895$, $P < 0,05$)⁸³. Користејќи ги податоците на СЗО од Глобалната програма за следење на антимикробна резистенција и потрошувачка при гонококни инфекции преку линеарни регресивни модели за цефалоспорини, макролиди и флуорокинолони од 2009 до 2014 година, се утврдило дека преваленцата на AMP за сите три антибиотици е позитивно поврзана со стапката на потрошувачка на истите ($r = 0,37-0,94$), со значителна позитивна корелација за цефтриаксон (Pearson – ов коефициент на корелација во 2009 година 0,88, а во 2014 година 0,94)¹⁶⁸.

Помеѓу потрошувачката и појавата на резистенцијата во однос на амикацинот постои многу јака негативна корелација ($r = - 0,94$) и резистенцијата кон амикацин не го следи зголемувањето на потрошувачката што е случај и во студии опишани во литературата¹⁵⁸ (Мај 2019). Во студија публикувана во 2018 година во која е анализирана корелацијата на употреба на аминокликозиди и појава на амикацин или гентамицин резистентен *Pseudomonas aeruginosa*, се потврдува фактот дека нема позитивна корелација помеѓу потрошувачката и резистенцијата кон амикацин, кое се смета дека се должи на механизмот на резистенција преку продукција на 16S rRNA

метилтрансфераза¹⁶⁹. Ова се поткрепува и со препораката од страна на СЗО¹⁴⁸ за употреба на амикацин кој е во Пристапната група на антибиотици како есенцијални лекови односно како опции за емпириско лекување во прва или втора фаза за специфични инфективни синдроми. За сметка на тоа, цефтриаксонот припаѓа во Групата под надзор кој треба да се препорачува само за специфични, ограничени индикации.

Земајќи во предвид дека појавата на резистенција на најчесто употребуваниот антибиотик цефтриаксон е во позитивна корелација со неговата потрошувачка на годишно ниво (што пластично се гледа и на графичките прикази на резистенција и потрошувачката на антибиотици изразена во ДДД/100ИБД, графикон број 76 и 78) заклучуваме дека употребата на овој антибиотик може да влијае на појавата на зголемена резистенција кон истиот.

Најпроминентно користениот антибиотик, цефтриаксон, по однос на резистенцијата по оддели покажува значителна разлика. Највисока е резистенцијата се јавува на Одделот за неонатологија (86,27%). На истиот оддел потрошувачката на цефтриаксон е 0,25 ДДД/100ИБД. Треба да се земе во предвид дека дозирањето кај децата е според телесна тежина и дека на одделите со помали деца се користеле антибиотици во помали количини за поголем број на деца. На Одделот за ревмокардиологија процентот на резистенција кон цефтриаксон е 78%, а потрошувачката 1,75ДДД/100ИБД. На Одделот за пулмологија (од вкупно 23 изолати) висок е процентот на резистенција на цефтриаксон (68%), но и потрошувачката е висока (Пулмо А 1,858 ДДД/100ИБД и Пулмо Б 2,263ДДД/100ИБД).

5.7. Корелација на податоците за обемот на употреба на антибиотици и состојбата со бактериската резистенција во педијатриски оддели по вид на бактерија

Во дискусијата што следува прецизно е прикажана резистенцијата кон секој антибиотик поединечно по оддел и по бактерија, додека потрошувачката на антибиотици е прикажана само вкупно по оддели. Тоа е една од слабите точки на оваа студија, бидејќи потрошувачката на антибиотици се прикажува на ниво на окупирани болнички денови, а не врз основа на дијагнозата на болеста на хоспитализираните пациенти.

5.7.1. Оддел за доенче, метаболизам и цистична фиброза

На Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза има најголем број на позитивни наоди на *Staphylococcus aureus* (89), *Pseudomonas aeruginosa* (51) и *Escherichia coli* (9).

Резистенцијата на *Staphylococcus aureus* кон цефтриаксон е 44%, но исто така е висока и потрошувачката на истиот (0,25 ДДД/100ИБД). На Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза во испитуваниот период најмногу се користел

ванкомицинот (0,33 ДДД/100ИБД) кон кого *Staphylococcus aureus* е високо сензитивен. Кон азитромицинот и ципрофлоксацинот резистенцијата е до 20%, но исто така е мала и потрошувачката (0,03 ДДД/100ИБД).

Pseudomonas aeruginosa е докажан во голем број изолати на овој оддел. Најмогу е користен цефтазидим (0,8 ДДД/100ИБД) кон кој *Pseudomonas aeruginosa* покажа резистентност 36,6%, аналогно цефепим 33,3% и потрошувачка од 0,25 ДДД/100ИБД. Резистенцијата кон меропенем е 34%, а потрошувачката 0,27 ДДД/100ИБД. *Pseudomonas aeruginosa* има стопроцентна осетливост кон колистин, што ја оправдува неговата потрошувачка (0,7 ДДД/100ИБД). Кон пиперацилин/тазобактам резистенцијата е 34% со потрошувачка од 0,17 ДДД/100ИБД.

На вкупниот број од 9 изолати на овој оддел, ***Escherichia coli*** има 100% резистенција кон амоксицилин/клавуланската киселина, а потрошувачката на одделот е 0,1 ДДД/100ИБД. Постои висока резистенција кон цефалоспорините (над 75%) и тоа: цефтазидим (87,5%) и највисока употреба на истиот (0,8 ДДД/100ИБД), и висока резистенција кон цефепим (77,8 %) и цефтриаксон (77,8 %) и потрошувачка од 0,45 ДДД/100ИБД односно 0,3 ДДД/100ИБД.

5.7.2. Оддел за интензивна нега и терапија

На Одделот за интензивна нега и терапија исто така има голем број на изолати на *Pseudomonas aeruginosa* (48), потоа *Klebsiella sp.* (10), *Escherichia coli* (9), *Staphylococcus aureus* (6) и *Acinetobacter sp.* (6).

Најчесто изолирана бактерија на Одделот за интензивна нега и терапија е ***Pseudomonas aeruginosa***. Постои висока резистенција на оваа бактерија кон карбапенемите (имипенем 83,3% и меропенем 89,6%). Употребата на меропенем е највисока (1,1 ДДД/100ИБД), а на имипенем пониска (0,3 ДДД/100ИБД). Не може да се утврди соодветноста на високата употреба на колистин земајќи предвид дека неговата висока осетливост нема статистички значителна важност бидејќи анализите се правени на мал број изолати (само на два). Кон амикацинот резистенцијата е многу ниска (4,2%) што ја оправдува неговата употреба (0,6 ДДД/100ИБД).

На вкупниот број од 9 изолати на овој оддел, ***Escherichia coli*** покажува резистенција кон класата на цефалоспорини (околу 80%), а кон најупотребуваниот антибиотик (0,4 ДДД/100ИБД) цефтриаксон е 77,8%. Кон гентамицинот резистенцијата е висока (62%) и потрошувачка 0,1 ДДД/100ИБД.

На Одделот за интензивна нега и терапија има висока резистенција на ***Staphylococcus aureus*** кон цефтриаксон (100% од сите шест изолати), кој воедно често се користи на одделот (0,4 ДДД/100ИБД). Не може да се утврди соодветноста на високата употреба на амикацин и ванкомицин земајќи предвид дека нивната висока осетливост нема статистички значителна важност бидејќи анализите се правени само на еден изолат.

5.7.3. Оддел за нефрологија

Очекувано, на Одделот за нефрологија од најголем број на примероци е изолирана *Escherichia coli* (40). Покрај резистенцијата кон цефтриаксон (45,7%) истиот често се користи (1,3 ДДД/100ИБД) на одделот. Исто така кон амоксицилин/клавуланската киселина резистенција е 62,5%, а се користи често (0,4 ДДД/100ИБД). Треба да се напомене и резистенцијата кон гентамицинот (32,4 %), кој ретко се употребува на одделот (0,1 ДД/100ИБД).

5.7.4. Оддел за неонатологија

Escherichia coli (19) и *Klebsiella sp.* (16) се најзастапени на Одделот за неонатологија. *Staphylococcus aureus* е изолиран само шест пати во текот на испитуваниот период и *Pseudomonas aeruginosa* во два случаи.

Escherichia coli покажува изразена резистенцијата кон класата на цефалоспорини (околу 90%): кон цефтриаксон (94,4%) кој има голема потрошувачка на одделот (0,25ДДД/100ИБД), додека истата покажува висока осетливост кон амикацин (93,8%) и меропенем (100%), што ја оправдува нивната голема употреба (0,27 ДДД/100ИБД односно 0,23 ДДД/100ИБД).

На Одделот за неонатологија *Staphylococcus aureus* покажува висока резистенција кон цефалоспорините (80% кон цефотаксим и цефтриаксон, од пет изолати). Истите имаат висока потрошувачка на одделот: цефотаксим (0,35 ДДД/100ИБД) и цефтриаксон (0,25 ДДД/100ИБД).

Овој оддел има мал број на изолати на *Pseudomonas aeruginosa*. Затоа високата резистенција на карбапенеми (100%) и гентамицин (50%) нема статистичка важност. Најголема потрошувачка на одделет имаат амикацинот и меропенемот.

Во студијата недвојбено се покажува позитивна корелација помеѓу најчесто употребуваниот антибиотик (цефтриаксон) и појавата на резистенција кон истиот. Евидентно е дека на Клиниката за детски болести во Скопје потрошувачката на лекови е дури под ниво на литературните податоци за потрошувачката на антибиотици на регионално ниво, па и во Европа. Тоа што загрижува е дека еден антибиотик (цефтриаксон) завзема 38% од вкупната потрошувачка на годишно ниво, а и класата на цефалоспорини 50% од потрошувачката. По тоа дефинитивно оваа Клиника се разликува од литературните податоци, каде главно има поголема шареноликост на разни групи на антибиотици. Не е за занемарување и фактот дека вака интензивната употреба на еден антибиотик води кон зголемување на резистенцијата кон него. Сето ова укажува дека со соодветно следење на потрошувачката на антибиотици и резистенцијата, врз база на

ваков вид на анализа може да се утврди процентот на резистенција на најчесто употребуваните антибиотици и да се ажурираат протоколите за третман.

Можеби со оваа анализа не може да се укаже на стандардна дефиниција за константна значајна врска помеѓу обемот и структурата на употребуваните антибиотици и процентот на резистенција, но сигурно може да даде насоки за рационализирање на употребата на антибиотици во овој момент.

Придобивките од следењето на обемот на употребата на антибиотиците и бактериската резистенција се од големо значење¹⁷⁰, бидејќи обезбедуваат адекватни податоци за ефикасноста на антибиотиците, што овозможува пропишување на најсоодвена терапија и утврдување и дефинирање на понатамошните чекори и постапки за идентификување и коригирање на факторите кои влијаат на бактериската резистенција и намалување на трошоците за болничко лекување.

6. ЗАКЛУЧОК

- Вкупната употреба на антибактериските лекови со АТЦ код J01 за една година во ЈЗУ УК за детски болести во Скопје изнесува 30,03 ДДД/100ИБД.

- Најголема примена имаат антибиотиците од групата на цефалоспорини (16,36 ДДД/100ИБД) и тоа парентералните цефалоспорини од трета генерација (14,76 ДДД/100ИБД). Во голема мерка се користени следните групи на антибиотици: аминогликозиди (3,58 ДДД/100ИБД) и карбапенеми (3,45 ДДД/100ИБД).

- Само три групи на антибиотици го задоволуваат критериумот на *drug utilization* 90% (DU90%) за проценка и анализа само на оние антибиотици чија употреба надминува над 10% од вкупниот обим на употреба (цефалоспорини, аминогликозиди и карбапенеми).

- Најчесто употребуван лек е цефтриаксон (11,46 ДДД/100ИБД), потоа амикацин (3,39 ДДД/100ИБД) и меропенем (2,65 ДДД/100ИБД). Сите три антибиотици се употребуваат парентерално.

- Во зимскиот период бројот на употребени антибиотици е за 25% повисок од летниот период.

- Најголема потрошувачка на антибиотици е на Одделот за пулмологија, Одделот за интензивна нега и терапија и Одделот за доенче, метаболизам и цистична фиброза.

- Најзастапени бактерии во микробиолошките наоди се: *Staphylococcus aureus* (изолирана во 120 примероци или 20,8% на болничките материјали), *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* (изолирани во по 19,6% од примероците или во 113 изолати). *Klebsiella sp.* (*Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae ss. aerogenes*) се изолирани во 10,2% од примероците. Останатите изолати се застапени под 10% (интервал од 1% до 7%) од кои најзначаен е *Acinetobacter sp.* со 4,5%.

- Од примероците на хемокултура најчесто е изолирана коагулаза негативен *Staphylococcus spp.*, од примероците земени од респираторниот тракт - *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, а од урина - *E.coli*.

- По однос на бактериската резистенција и мултирезистенција добиени се следните резултати:

- **S. aureus** покажува резистенција кон пеницилините (94%), кон цефалоспорините во интервал од 37,5%-45,4%: цефтриаксон (45,4%), цефотаксим (45%) и цефокситин (37,5%). MRSA од сите стафилококи се појавува во 8%. Метицилин резистентниот *Staphylococcus aureus* покажува резистенција на пеницилини (100%) и флуоклоксацилин (100%) и кон сите цефалоспорини: цефотаксим (100%), цефтриаксон (100%), цефокситин (100%). Резистенцијата кон гентамицин е 72,3%;
- **E. coli** покажува резистенција кон класата на пеницилини (96%), висока резистенција кон класата на цефалоспорини: цефуроксим (71%), цефтриаксон

(65%), цефтазидим (63%) и цефепим (61%), кон бета-лактамите со инхибитор на бета-лактамаза 69% резистенција. Антибиотикот од класата на аминогликозиди, гентамицин покажува статистички значајна резистенција од 45%. *Escherichia coli* ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase) продуцирачи изолирана е во 38 примероци со 100% резистенција на ампицилин и амоксицилин. Резистенцијата кон амоксицилин/клавуланска киселина е 84,2%, а, кон цефалоспорините: цефуроксим (100%), цефтриаксон (94,4%), цефтазидим (88,2%), цефепим (91,4%). Кон гентамицинот резистенцијата е 80%;

- ***Pseudomonas spp*** покажува резистенција кон карбапенемите (55%): имипенем (53%) и меропенем (57%). Кон кинолоните и аминогликозидите покажа ниска резистенција од 23%;
- Коагулаза негативниот ***Staphylococcus spp*** покажува резистенција кон пеницилини (100%) и флуклоксацилин (88,2%), потоа кон цефалоспорините: цефотаксим (90,9%), цефтриаксон (84,6%), цефокситин (80%). Висока е резистенцијата кон кларитромицин (64,3%), еритромицин (72,2%) и азитромицин (69,2%). Во четиринаесет случаи коагулаза негативниот *Staphylococcus* е метицилин резистентен.
- ***Klebsiella spp*** покажуваат резистенција кон пеницилините (98%) односно ампицилин и амоксицилин. Кон класата на цефалоспорини покажува висока резистенција и тоа: цефуроксим (79%), цефтриаксон (74%), цефотазидим (73%) и цефепим (66%), потоа кон гентамицинот (57%), пиперацилин/тазобактам (54%);
- ***Acinetobacter sp*** покажува висок степен на мултирезистентност. Статистички значајна резистенција покажуваат кон повеќето антибиотици: класата на пеницилини (ампицилин 100%, амоксицилин 93%), цефалоспорини (цефуроксим и цефтриаксон - 88%, цефтазидим - 82%, и цефепим - 78%) и над 50% резистенција кон класата на карбапенеми. Кон амоксицилин/клавулонка покажува резистенција од 93%.ж

- Профилот на резистенција на ЈЗУ УК за детски болести во Скопје укажува на најчеста идентификација на мултирезистентни соеви на *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp* и *E. coli*.

- Кај најчесто употребуваниот антибиотик (цефтриаксон) постои многу јака позитивна корелација ($r = 0.93$) помеѓу потрошувачката изразена во ДДД/100ИБД и појавата на резистенцијата (R%). Со зголемување на потрошувачката расте и резистенцијата.

- Се покажува дека постои директна взаемна врска помеѓу резистенцијата на изолираните бактерии кон цефтриаксон и обемот на неговата употреба.

- Може да се заклучи дека честата употреба на овој антибиотик влијае на појавата на зголемена резистенција кон истиот.

- Студијата укажува дека со континуирано следење на обемот на употребата на антибиотиците и бактериската резистенција се обезбедуваат адекватни податоци за ефикасноста на антибиотиците, што овозможува пропишување на најсоодвена терапија и утврдување и дефинирање на понатамошните чекори и постапки за идентификување и корегирање на факторите кои влијаат на бактериската резистенција и намалување на трошоците за болничко лекување.

7. ЛИТЕРАТУРА:

1. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):56-66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4. Epub 2018 Nov 5. PubMed PMID: 30409683; PubMed Central PMCID: PMC6300481.
2. Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(4): 837-842.
3. Chaw et al. Antibiotic use on paediatric inpatients in a teaching hospital in the Gambia, a retrospective study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (2018) 7:82
4. Roca I, Akova M, Baquero F, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect* 2015;6:22–9. 10.1016/j.nmni.2015.02.
5. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl3):12–15. 10.1111/j.1469-0691.2009.02725.x
6. Aiken AM, Allegranzi B, Scott JA, et al. Antibiotic resistance needs global solutions. *Lancet Infect Dis* 2014;14:550–1. 10.1016/S1473-3099(14)70709-1
7. Ventola CL, The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015 Apr; 40(4):277-83.
8. Read AF, Woods RJ, Antibiotic resistance management., *Evol Med Public Health*. 2014 Oct 28;2014(1):147.
9. Lushniak BD, Antibiotic resistance: a public health crisis. *Public Health Rep*. 2014 Jul-Aug; 129(4):314-6.
10. Henderson KL, Muller-Pebody B, Johnson AP, Goossens H, Sharland M; ARPEC Group. First set-up meeting for Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC). *Euro Surveill*. 2009 Nov 12;14(45). pii: 19404.
11. Quinonez J. Overview of Antimicrobial Resistance. *American Academy of Pediatrics* 2004. National Conference/Exhibition Highlights.
12. Hahn GH, Koch A, Melbye M, Molbak K. Pattern of drug prescription for children under the age of four years in a population in Greenland. *Acta Paediatr*. 2005;94(1):99-106.
13. Shulman ST, Gerber MA. So what's wrong with penicillin for strep throat? *Pediatrics*. 2004;113(6):1816-9.
14. Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA*. 2005;294(18):2315-22.
15. von Gunten V, Troillet N, Beney J, Boubaker K, Lüthi JC, Taffé P, Reymond JP. Impact of an interdisciplinary strategy on antibiotic use: a prospective controlled study in three hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Mar;55(3):362-6. Epub 2005 Feb 10.
16. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44(5):664-70. Epub 2007 Jan 22.
17. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM; ARPAC Steering Group. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Sep;58(3):657-60. Epub 2006 Jul 19. PubMed PMID: 16854957.

18. Gould IM, Lawes T, Antibiotic stewardship: prescribing social norms, *The Lancett*, Volume 387, ISSUE 10029, P1699-1701, April 23, 2016, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00007-6)
19. Struelens MJ. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. *BMJ*. 1998;317(7159):652–654. doi:10.1136/bmj.317.7159.652
20. Sharland M; SACAR Paediatric Subgroup. The use of antibacterials in children: a report of the Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance (SACAR) Paediatric Subgroup. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Aug;60 Suppl 1:i15-26.
21. Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H; ESAC project group. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997-2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Jan;16(1):115-23.
22. Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Taylor TH. Trends and seasonal variation in outpatient antibiotic prescription rates in the United States, 2006 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 May;58(5):2763-6. doi:10.1128/AAC.02239-13. Epub 2014 Mar 3. PubMed PMID: 24590486; PubMed Central PMCID: PMC3993241.
23. Cizman M, Beovic B, Krcmery V, Barsic B, Tamm E, Ludwig E, Pelemis M, Karovski K, Grzesiowski P, Gardovska D, Volokha A, Keuleyan E, Stratchounski L, Dumitru C, Titov LP, Usonis V, Dvorak P. Antibiotic policies in Central Eastern Europe. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24(3):199-204.
24. Park MA, Li JT, Jt L. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005;80:405–10. 10.4065/80.3.405
25. Ben-Shoshan M. Most children labeled as penicillin allergic are at low risk for true penicillin allergy. *J Pediatr* 2017;188:308–11. 10.1016/j.jpeds.2017.06.061
26. UCSF Children’s Hospital, Pediatric Antimicrobial Dosing Guideline for Infants And Children > 1 Month Of Age. (11/98) Rev 6/2013. http://clinicalpharmacy.ucsf.edu/idmp/peds_home.htm.
27. Zhang W, Shen X, Bergman U, Wang Y, Chen Y, Huang M, Zeng Q, Wei J, Lu Q, Wang G, Deng L, Wang X, Yao K, Yu S, Yang Y. Drug utilisation 90% (DU90%) profiles of antibiotics in five Chinese children's hospitals (2002-2006). *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Sep;32(3):250-5.
28. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, Quaranta R, Dell'Erba AS. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci*. 2007 Aug;29(4):361-7.
29. Sarahroodi S, Arzi A. Self medication with antibiotics, is it a problem among Iranian college students in Tehran. *J Biol Sci*. 2009;9:829–32.
30. Chiang WC, Teoh OH, Chong CY, Goh A, Tang JPL, Chay OM. Epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial resistance patterns of community-acquired pneumonia in 1702 hospitalized children in Singapore. *Respirology*. 2007;12(2):254-61.
31. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H; ARPEC Project Group Members. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jun;32(6):e242-53.
32. Kiivet RA, Dahl ML, Llerena A, Maimets M, Wettermark B, Berecz R. Antibiotic use in 3 European university hospitals. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(3):277-80.
33. Thaulow CM, Blix HS, Eriksen BH, Ask I, Myklebust TÅ, Berild D. Using a period incidence survey to compare antibiotic use in children between a university hospital and a district hospital in a country with low antimicrobial resistance: a prospective observational study. *BMJ Open*. 2019;9(5):e027836. Published 2019 May 27. doi:10.1136/bmjopen-2018-027836

34. Pechijareva Sadikarijo I. et al. Pharmacoepidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial infections in hospitalized children. *Journal of Macedonian Medical Association Mak Med Pregled* 2019; 73(2) : 67-72 pneumoniae from 1998-2004. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(5):465-71.
35. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014 Jan 9;14:13. doi: 10.1186/1471-2334-1413. Review. PubMed PMID: 24405683; PubMed Central PMCID: PMC3897982.
36. ISKRA, Antimicrobial Resistance Surveillance in Human Medicine - CROATIA, PraĀenje otpornosti bakterija na antibiotike – HRVATSKA, iskra.bfm.hr/hrv/Default.aspx
37. Jakovljevic E. Prospective study of antibiotic use and bacterial resistance in hospitalized children Doktorat Medicinski fakultet Beograd, 2014.
38. Jakovljevic E, Ilic K, Jelesic Z, Konstantinidis G. A one-year prospective study on the antibiotic resistance of *E. coli* strains isolated in urinary specimens of children hospitalized at the University Pediatric Medical Center in Novi Sad, Serbia. *Infection*. 2013;41(6):1111–9. doi: 10.1007/s15010-013-0493-0.
39. Iosifidis E., “longitudinal analysis of antimicrobial consumption in neonatal intensive care unit: the use of defined daily doses.” Morressier, 2019, doi: 10.26226/MORRESIER.5AD774D7D462B80296CA6491.
40. Review of antibiotics expenditure in the Canton Sarajevo in period 2016/2017
41. Brkić J., Tasic Lj., Jokic I. Rational use of antibiotics in stationary health care institution: Case study. *Arhiv za farmaciju*. (2015). 65. 58-71. 10.5937/arhfarm1501058B.
42. HIF 2017 Health Insurance Fund Annual Report 2016. Health Insurance Fund, Skopje.
43. HIF 2018 Health Insurance Fund Annual Report 2017. Health Insurance Fund, Skopje.
44. Shakiri E Assessment of antimicrobial prescribing practices in hospital settings in Skopje, according to the point prevalence study (PPS) methodology of antibiotic use and antimicrobial resistance [Master thesis]. Skopje 2018: Medical Faculty, Ss. Cyril and Methodius.
45. Hadjihamza M and al, Activities of Macedonian Agency of medicines and medical devices in the improvement of rational use of medicines, *Macedonian pharmaceutical bulletin*, 62(suppl) 47-48 (2016) ISSN 1409-8695, UDC:615.2;614.39(497.7)
46. Bosevska G, Panovski N, Kuzmanovska G, Coneva E, Memeti S, Cekovska Z, Celevska B, Zahariev I, Mikic V. The first survey about the antibiotic usage in the Republic of Macedonia. *Med Glas (Zenica)*. 2012 Aug;9(2):393-6.
47. Angelovska B, Drakalska E, Atanasova M, Kostic V, Trajkoska J. Issuing the Antibiotics for Children with and without Prescription in Pharmacies in Republic of Macedonia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 4 (2016) 5-9
48. ZSSM 2016 Results of the assessment of prescribing practices in primary care in Macedonia with educational intervention Antibiotics in Primary Care – Antibiotics.. ? Yes, but NOT in ARI’s!, Skopje, Macedonia.
49. Risteska V, Едукацијата и пропишувањето на антибиотици за акутни респираторни инфекции во примарната здравствена заштита 2017 докторат билтен број 1403
50. ECDC 2017 Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union ESAC-Net surveillance data, November 2017.
51. Panovski N, Kakaraskoska Boceska B, Kaftandzieva A et al. Antimicrobial resistance (AMR) in Europe and Balkan region: An overview of current situation. *Arch Pub Health* 2016; 8(1): 12-19 (Macedonian)

52. Andreua, J. I. Al'os, M. Gobernado, F. Marco, M. De La Rosa, and J. A. García-Rodríguez, "Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: a nationwide surveillance study," *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, vol. 23, no. 1, pp. 4–9, 2005.
53. European Commission. A European one health action plan against antimicrobial resistance (AMR).2017.
https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf (accessed Feb 12, 2018).
54. WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO; 2015.
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1 (accessed Feb 12, 2018).
55. European Strategic Action Plan on Antibiotic Resistance. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2011 (EUR/RC61/14; <http://www.euro.who.int/en/about-us/governance/regional-committee-for-europe/past-sessions/sixty-first-session/documentation/working-documents/wd14-europeanstrategic-action-plan-on-antibiotic-resistance>, accessed 28 October 2019).
56. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2015
<https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22227en/> Gunduz S, Uludağ Altun H.
57. World Health Organization. Antimicrobial resistance (factsheet no 194). World Health Organization, Geneva, 2013. Dostapno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en>.
58. Fridkin SK, Srinivasan A., Implementing a strategy for monitoring inpatient antimicrobial use among hospitals in the United States, *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):401-6.
59. Wernli D, Jorgensen PS, Harbarth S, et al. Antimicrobial resistance: the complex challenge of measurement to inform policy and the public. *PLoS Med* 2017; 14: e1002378.
60. de Kraker ME, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Med* 2016;13: e1002184.
61. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. CAESAR Manual, Version 3, 2019. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2019/central-asian-and-europeansurveillance-of-antimicrobial-resistance-caesar-manual-version-3,-2019>, accessed 14 November 2019).
62. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2014. Dostapno na: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/285405/CAESAR-Surveillance-Antimicrobial-Resistance2014.pdf
63. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2016. Dostapno na: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/285405/CAESAR-Surveillance-Antimicrobial-Resistance2016.pdf
64. Sharma M, Damlin A, Pathak A, et al. Antibiotic Prescribing among Pediatric Inpatients with Potential Infections in Two Private Sector Hospitals in Central India. *PLoS One* 2015;10:e0142317 10.1371/journal.pone.0142317
65. Liem TB, Krediet TG, Fleer A, et al. Variation in antibiotic use in neonatal intensive care units in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1270–5. 10.1093/jac/dkq107
66. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, et al. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open* 2016;6:e012675 10.1136/bmjopen-2016-012675

67. De Luca M, Donà D, Montagnani C, et al. Antibiotic Prescriptions and Prophylaxis in Italian Children. Is It Time to Change? Data from the ARPEC Project. *PLoS One* 2016;11:e0154662 10.1371/journal.pone.0154662
68. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, et al. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1106–17. 10.1093/jac/dkv418
69. Porta A, Hsia Y, Doerholt K, et al. Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1278–86. 10.1093/jac/dks021
70. Thrane N, Sørensen HT. A one-year population-based study of drug prescriptions for Danish children. *Acta Paediatr.* 1999;88(10):1131-6.
71. Resi D, Milandri M, Moro ML; Emilia Romagna Study Group On The Use Of Antibiotics In Children. Antibiotic prescriptions in children. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(2):282-6.
72. Chung A, Perera R, Brueggemann AB, Elamin AE, Harnden A, Mayon-White R, Smith S, Crook DW, Mant D. Effect of antibiotic prescribing on antibiotic resistance in individual children in primary care: prospective cohort study. *BMJ.* 2007;335(7617):429.
73. Paschke AA, Zaoutis T, Conway PH, Xie D, Keren R. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics.* 2010;125(4):664-72.
74. Hermes J, Jansen A, Geipel U, Herrmann M, von Müller L, Haber M, Jung W, Thomé-Granz S, Eckmanns T. Multi-dose packaging of drugs as the causative vehicle for multidrug-resistant *Enterobacter cloacae*: new results from a case-control study. *Gesundheitswesen.* 2011;73(11):778-83.
75. Al-Tawfiq JA. Antibiotic resistance of pediatric isolates of *Streptococcus pneumoniae* in a Saudi Arabian hospital from 1999 to 2004. *Med Sci Monit.* 2006;12(11):CR471-5.
76. Bartoloni A, Pallecchi L, Benedetti M et al. Multidrug-resistant commensal *Escherichia coli* in children, Peru and Bolivia. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(6):907-13.
77. Fritzsche M, Ammann RA, Droz S, Bianchetti MG, Aebi C. Changes in antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing urinary tract infections in hospitalized children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(3):233-5.
78. Al-Tawfiq JA, Anani AA. Antimicrobial susceptibility pattern of bacterial pathogens causing urinary tract infections in a Saudi Arabian hospital. *Chemotherapy.* 2009;55(2):127-31.
79. Bradley JS, American Academy of Pediatrics (AAP). Antibiotic Resistance and the Impact on the Health of Children: the Need for More Safe and Effective Antibiotics and Better Antimicrobial Stewardship. Committee on Energy and Commerce Health Subcommittee, U.S. House of Representatives. June 9, 2010.
80. Huang SS, Labus BJ, Samuel MC, Wan DT, Reingold AL. Antibiotic resistance patterns of bacterial isolates from blood in San Francisco County, California, 1996-1999. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(2):195-201.
81. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozakin C. Nosocomial Gram-positive bacterial infections in children: results of a 7 year study. *Pediatr Int.* 2007;49(6):875-82.
82. Arsenijević Lj, Popović N, Gojnić M. Nozokomijalne infekcije u jedinici intenzivne terapije Klinike za Ginekologiju. *Med Pregl.* 2006;59(3-4):165-8.
83. Veličković-Radovanović R, Stefanović N, Damnjanović I, Kocić B, Antić S, Dinić M, Petrović J, Mitić R, Catić-Djordjević A. Monitoring of antibiotic consumption and development of resistance by enterobacteria in a tertiary care hospital. *J Clin Pharm Ther.* 2015 Aug;40(4):426-30.

84. Sorlózano-Puerto A, Gómez-Luque JM, Luna-Del-Castillo JD, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Etiological and Resistance Profile of Bacteria Involved in Urinary Tract Infections in Young Children. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4909452. doi: 10.1155/2017/4909452. Epub 2017 Apr 11.
85. Ilić K, Jakovljević E, Škodrić-Trifunović V. Social-economic factors and irrational antibiotic use as reasons for antibiotic resistance of bacteria causing common childhood infections in primary healthcare. *Eur J Pediatr.* 2012 May;171(5):767-77.
86. Swerkersson S., U. Jodal, C. Ahrén, and S. Hansson, "Urinary tract infection in small outpatient children: the influence of age and gender on resistance to oral antimicrobials," *European Journal of Pediatrics*, vol. 173, no. 8, pp. 1075–1081, 2014.
87. Garraffo, C. Marguet, A. Checoury et al., "Urinary tract infections in hospital pediatrics: many previous antibiotherapy and antibiotics resistance, including fluoroquinolones," *Medecine et Maladies Infectieuses*, vol. 44, no. 2, pp. 63–68, 2014.
88. Petrovska M. et al., Identification and typing of the specific virulence factors in uroisolated *Escherichia coli*; (2004); *International Journal of Infectious Diseases*, vol8, supp 1, ppS216 ISSN 1201-9712
89. Petrovska M. et al., Virulence and resistance in quinolone resistant uroisolated *Escherichia coli*; (2006) *Mak. Med. Pregled*, sup 67, 12. ISSN 0025-1097
90. Yüksel S, Oztürk B, Kavaz A, Ozçakar ZB, Acar B, Güriz H, Aysev D, Ekim M, Yalçinkaya F. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Nov;28(5):413-6.
91. Catal F, Bavbek N, Bayrak O, Karabel M, Karabel D, Odemis E, Uz E. Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens and rationale for empirical therapy in Turkish children for the years 2000-2006. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(4):953-7.
92. Mattoo TK. Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(2):203-6.
93. Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna Del Castillo J, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda Casas C, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. *Am J Infect Control.* 2014 Oct;42(10):1033-8. doi: 10.1016/j.ajic.2014.06.013. PubMed PMID: 25278389.
94. Sorlózano, J. Gutiérrez, E. Román et al., "Performance to antibiotics in *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* and *Enterococcus* spp.," in *Antibiotic Resistance: Causes and Risk factors, Mechanisms and Alternatives*, A. R. Bonilla and K. P. Muniz, Eds., Nova Science, New York, NY, USA, 1st edition, 2009.
95. Eiros-Bouza J. M., Ochoa-Sangrador C., and del Proyecto G. I., "Etiological profile of urinary tract infections and antimicrobial susceptibility of urinary pathogens," *Anales de Pediatría (Barcelona)*, vol. 67, no. 5, pp. 461–468, 2007.
96. Rahal JJ., Urban C., and Segal-Maurer S., "Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, no. 4, pp. 499–503, 2002.
97. Dumartin C, L'Héritau F, Péfau M, Bertrand X, Jarno P, Boussat S, Angora P, Lacavé L, Saby K, Savey A, Nguyen F, Carbonne A, Rogues AM. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Sep;65(9):2028-36. doi: 10.1093/jac/dkq228. Epub 2010 Jun 25. PubMed PMID: 20581121.
98. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, Vlieghe E, Hara GL, Gould IM, Goossens H, Greko C, So AD, Bigdeli M, Tomson G, Woodhouse W, Ombaka E,

- Peralta AQ, Qamar FN, Mir F, Kariuki S, Bhutta ZA, Coates A, Bergstrom R, Wright GD, Brown ED, Cars O. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057-98.
99. Naseri I, Jerris RC, Sobol SE. Nationwide trends in pediatric *Staphylococcus aureus* head and neck infections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Jan;135(1):14-6.
 100. Kamat U, Ferreira A, Savio R, Motghare D. Antimicrobial resistance among nosocomial isolates in a teaching hospital in goa. *Indian J Community Med*. 2008 Apr;33(2):89-92.
 101. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet*. 2005;365(9465):1175-88.
 102. Петровска и соработници, национален научно-истражувачки проект, 1994-1996 година „Етиолошка дијагноза на долните респираторни инфекции кај децата со посебен осврт на *Branhamella catarrhalis*“
 103. Yüksel S, Oztürk B, Kavaz A, Ozçakar ZB, Acar B, Güriz H, Aysev D, Ekim M, Yalçinkaya F. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(5):413-6.
 104. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Zanazzo G, Manicone R, Livadiotti S, Cellini M, Frenos S, Milano GM, Cappelli B, Licciardello M, Beretta C, Aricò M, Castagnola E; Infection Study Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010 Sep;95(9):1612-5.
 105. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al ed. *Manual of clinical microbiology*, 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2007. 2008;36(5):421-6.
 106. Marcus N, Ashkenazi S, Samra Z, Cohen A, Livni G. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and treatment. *Infection*. 2008 Oct;36(5):421-6
 107. Rahal JJ. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis*. 2006;43 Suppl 2:S95-9.
 108. Sharma R, Sharma CL, Kapoor B. Antibacterial resistance: current problems and possible solutions. *Indian J Med Sci*. 2005;59(3):120-9.
 109. Hanberger H, Burman LG, Cars O, Erlandsson M, Gill H, Nilsson LE, Nordlinder D, Walther SM; ICU STRAMA Study Group. Low antibiotic resistance rates in *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp but not in *Enterobacter* spp and *Pseudomonas aeruginosa*: a prospective observational study in 14 Swedish ICUs over a 5-year period. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Aug;51(7):937-41.
 110. Turnidge J. Multiresistant organisms at the front line. *Aust Prescr*. 2010;33:68–71.
 111. Kapoor L, Randhawa VS, Deb M. Antimicrobial resistance of enterococcal blood isolates at a pediatric care hospital in India. *Jpn J Infect Dis*. 2005;58(2):101-3.
 112. Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Roussel-Delvallez M, Jones RN. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*. 2001;32 Suppl 2:S81-93.
 113. WHO's Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, Jan 29 WHO [GLASS Report 2016-2017](http://www.who.int/glass/resources/publications/early-implementation-report/en/). Dostapno na: <http://www.who.int/glass/resources/publications/early-implementation-report/en/>
 114. Annual surveillance report of the European Antimicrobial Resistance. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019 . [Publication pending].

115. Cars O, Anthony S, Hogberg L, Manz C. Innovating for Antibacterial Resistance. ESCMID News. 2007;02:22-4.
116. Cars O, Högberg LD, Murray M, Nordberg O, Sivaraman S, Lundborg CS, So AD, Tomson G. Meeting the challenge of antibiotic resistance. BMJ. 2008;337:a1438.
117. Kaplan SL. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in children. Semin Pediatr Infect Dis. 2006 Jul;17(3):113-9.
118. Rodriguez-Morales AJ, Rodriguez CN, Garcia A, Pastran B, Jimenez I, Meijomil P. Antimicrobial resistance of Pseudomonas aeruginosa in pediatric infections. Int J Infect Dis. 2007;11(1):84-5.
119. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [online tool]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019 (<https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobialresistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>, accessed 28 October 2019). AMR maps of the WHO European Region
120. Национална стратегија за контрола на antimikrobna rezistencija со акциски план. Достапна на: <http://zdravstvo.gov.mk/wp-content/uploads/2020/01/Nacionalna-strategija-za-AMR-so-AP-za-e-vlada-30.09.2019-NOV-TEKST.pdf>
121. World Health Organization *Antibiotic Resistance: Multi-Country Public Awareness Survey* (WHO, 2015); available at <http://go.nature.com/2ptdypm>
122. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2016/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2016>
123. Erdem H, Inan A, Altindis S et al. Surveillance, control and management of infections in intensive care units in Southern Europe, Turkey and Iran--a prospective multicenter point prevalence study. J Infect. 2014 Feb;68(2):131-40.
124. Ivanovska V, Zdravkovska M, Bosevska G, Angelovska B. Antibiotics for upper respiratory infections: public knowledge, beliefs and self-medication in the Republic of Macedonia. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2013;34(2):59-70.
125. Kaftandzieva A, Trajkovska-Dokic E, Panovski N; Prevalence and molecular characterization of extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae; Prilozi, Odd. biol. med. nauki, MANU, XXXII, 2, c. 129–141 (2011)
126. Cekovska Z, Panovski N, Petrovska M, Kristóf K, Rozgonyi F.. Incidence of Staphylococcus aureus Isolated from Patients Treated at the Clinical Center of Skopje, Macedonia, with Special Attention to MRSA. Acta microbiologica et immunologica Hungarica. 52. 373-84. 10.1556/AMicr.52.2005.3-4.9.
127. National Strategy and Action Plan for the control of antimicrobial resistance in the Republic of Macedonia 2012-2016; adopted from Government of R.Macedonia on 24.04.2011.
128. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2013) Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2013. http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf
129. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018. Oslo, Norway, 2017.
130. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012.
131. Bergman U, Popa C, Tomson Y, Weltermark B, Einarson TR, Aberg H, Sjoquist F. Drug utilization 90% - A simple method for assessing the quality of drug prescribing. Eur J ClinPharmacol. 1998;54(2):113-8.

132. Bergman U, Wettermark B. Setting up and using the DU90% technique – a simple indicator for assessing the quality of drug prescribing. In *Handbook of Drug Use Research Methodology*, 1st Ed. McGavock (ed). The United Kingdom Drug Utilization Research Group: Newcastle upon Tyne. 2000:155-63.
133. Popa C. DU90 for the assessment of drug prescribing in primary care. Master of Public Health essay (MPH 2005:18). Nordic School of Public Health, Goteborg, Sweden.
134. Krivoy N, El-Ahal WA, Bar-Lavie Y, Haddad S. Antibiotic prescription and cost patterns in a general intensive care unit. *Pharmacy Practice*. 2007;5:67–73.
135. Okasha D, Kassis I, Haddad S, Krivoy N. General medications utilization and cost patterns in hospitalized children. *Pharmacy Practice*. 2009;7(1):54-8.
136. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, Lefkowitz L, Cieslak PR, Cetron M, Zell ER, Jorgensen JH, Schuchat A; Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1917-24.
137. Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999--2000, including a comparison of resistance rates since 1994--1995. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(6):1721-9.
138. Zhanel GG, Wang X, Nichol K, Nikulin A, Wierzbowski AK, Mulvey M, Hoban DJ. Molecular characterisation of Canadian paediatric multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* from 1998-2004. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(5):465-71.
139. Al-Tawfiq JA. Occurrence and antimicrobial resistance pattern of inpatient and outpatient isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a Saudi Arabian hospital: 1998-2003. *Int J Infect Dis*. 2007;11(2):109-14.
140. Al-Tawfiq JA, Antony A. Antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* in a Saudi Arabian hospital: results of a 6-year surveillance study, 1998-2003. *J Infect Chemother*.
141. Rolston KV. New antimicrobial agents for the treatment of bacterial infections in cancer patients. *Hematol Oncol*. 2009;27(3):107-14.
142. Fisher BT, Meaney PA, Shah SS, Irwin SA, Grady CA, Kurup S, Malefho KC, Jibril H, Steenhoff AP. Antibiotic use in pediatric patients admitted to a referral hospital in Botswana. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(1):129-31.
143. Borgnolo G, Simon G, Francescutti C, Lattuada L, Zanier L. Antibiotic prescription in Italian children: a population-based study in Friuli Venezia Giulia, north-east Italy. *Acta Paediatr*. 2001;90(11):1316-20.
144. Warriar I, Du W, Natarajan G, Salari V, Aranda J. Patterns of drug utilization in a neonatal intensive care unit. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(4):449-55.
145. Zuppa AF, Adamson PC, Mondick JT, Davis LA, Maka DA, Narayan M, Nicholson C, Patel D, Collison KR, Barrett JS. Drug utilization in the pediatric intensive care unit: monitoring prescribing trends and establishing prioritization of pharmacotherapeutic evaluation of critically ill children. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(11):1305-12.
146. Mark R, Hobbs, Cameron C. Grant at all, Antibiotic consumption by New Zealand children: exposure is nearuniversal by the age of 5 years, *J Antimicrob Chemother* 2017;72: 1832–1840 doi:10.1093/jac/dkx060 Advance Access publication 13 March 2017
147. Ratwita Andarsini M. Antibiotic Resistance Control Program (ARCP) Improving Antibiotic Use in Pediatric Hematology and Oncology Patients at Dr Soetomo Hospital in 2006 and 2008. *Folia Medica Indonesiana*. 2011;47(4):203-6.
148. WHO.AwaRe(https://www.who.int/medicines/news/2019/WHO_releases2019AWaRe_classification_antibiotics/en/)

149. Varon E, Levy C, De La Rocque F, Boucherat M, Deforche D, Podglajen I, Navel M, Cohen R. Impact of antimicrobial therapy on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Branhamella catarrhalis* in children with respiratory tract infections. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):477-81.
150. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(10):924-8.
151. Yared A, Edwards KM. Reevaluating antibiotic therapy for urinary tract infections in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(10):992-3.
152. Ejaz H, Zafar A, Chema NA, Shenzad H. Prevalence of bacteria in Urinary Tract Infections among Children. *Biomedica*. 2006;22:139-42.
153. Brinsley KJ, Sinkowitz-Cochran RL, Cardo DM; CDC Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance Team. Assessing motivation for physicians to prevent antimicrobial resistance in hospitalized children using the Health Belief Model as a framework. *Am J Infect Control*. 2005;33(3):175-81.
154. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics*. 2006;117(6):1979-87.
155. Levy SB. Antibiotic resistance: consequences of inaction. *Clin Infect Dis*. 2001;33 Suppl 3:S124-9.
156. Moore KL, Kainer MA, Badrawi N, Afifi S, Wasfy M, Bashir M, Jarvis WR, Graham TW, el-Kholy A, Gipson R, Jernigan DB, Mahoney F. Neonatal sepsis in Egypt associated with bacterial contamination of glucose-containing intravenous fluids. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(7):590-4.
157. Hultén KG, Kaplan SL, Lamberth LB, Slimp K, Hammerman WA, Carrillo-Marquez M, Starke JR, Versalovic J, Mason EO Jr. Hospital-acquired *Staphylococcus aureus* infections at Texas Children's Hospital, 2001-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(2):183-90.
158. May L, Klein EY, Rothman RE, Laxminarayan R. Trends in antibiotic resistance in coagulase-negative staphylococci in the United States, 1999 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1404-9. doi: 10.1128/AAC.01908-13. Epub 2013 Dec 16. PubMed PMID: 24342646; PubMed Central PMCID: PMC3957827.
159. Gunduz S, Uludağ Altun H. Antibiotic resistance patterns of urinary tract pathogens in Turkish children. *Glob Health Res Policy*. 2018;3:10. Published 2018 Mar 16. doi:10.1186/s41256-018-0063-1
160. Horvat O. Uпотреba antibakterijskih lekova u vanbolničkim uslovima Južnobačkog okruga. Doktorska disertacija. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 2010.
161. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018.
162. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. Stockholm: ECDC; 2018. Available from: <http://atlas.ecdc.europa.eu>
163. Jarlier V, Diaz Hogberg L, Heuer OE, Campos J, Eckmanns T, Giske CG. et al. Strong correlation between the rates of intrinsically antibiotic-resistant species and the rates of acquired resistance in Gram-negative species causing bacteraemia, EU/EEA, 2016. *Euro Surveill*. 2019 Aug;24(33)
164. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections: surgical site infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018.

165. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, 2016-2017. Stockholm: ECDC; 2019. [Publication pending].
166. Shete VB, Ghadage DP, Muley VA, Bhore AV. Multi-drug resistant *Acinetobacter ventilator-associated pneumonia*. *Lung India*. 2010;27(4):217-20.
167. Jovanović N, Jovanović J, Stefan-Mikić S, Kulauzov M, Aleksić-Djordjević M, Cvjetković D. Mehanizam bakterijske infekcije na antibiotike. *Med Pregl*. 2008;61(Suppl 1): 9-14.
168. Kenyon C, Buyze J, Wi T. Antimicrobial Consumption and Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae*: A Global Ecological Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Nov 27;5:329. doi: 10.3389/fmed.2018.00329. eCollection 2018. PubMed PMID:30538989; PubMed Central PMCID: PMC6277557.
169. Kim YA, Park YS, Youk T, Lee H, Lee K. Correlation of Aminoglycoside Consumption and Amikacin- or Gentamicin-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Long-Term Nationwide Analysis: Is Antibiotic Cycling an Effective Policy for Reducing Antimicrobial Resistance?. *Ann Lab Med*. 2018;38(2):176–178. doi:10.3343/alm.2018.38.2.176
170. Boshevska G, Panovski N. Antimicrobial resistance in Macedonia and measures to reduce/control its development. *Eurodialogue 20. Journal for European Issues*, Skopje, 2015, 181-187.