

# Upravljanje antimikrobnom terapijom i antimikrobna rezistencija u doba COVID-19 pandemije

---

Špelić, Marija

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:459740>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marija Špelić

UPRAVLJANJE ANTIMIKROBNOM TERAPIJOM I ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA  
TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marija Špelić

UPRAVLJANJE ANTIMIKROBNOM TERAPIJOM I ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA  
TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Vladimir Krajinović, dr. med.

Specijalistički rad obranjen je dana 05.09.2023. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Maja Šegvić Klarić, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. doc. dr. sc. Vladimir Krajinović, dr. med., Klinika za infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski Fakultet
3. izv. prof. dr. sc. Marija Santini, dr. med., Klinika za infektivne bolesti „Dr.Fran Mihaljević“, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski Fakultet

Rad ima 50 listova.

Ovaj rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“ pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Vladimira Krajinovića, dr. med.

Najveću zahvalu, u prvom redu, dugujem mojoj šefici Ivančici Župančić, mag. pharm. koja mi je omogućila upis na ovaj poslijediplomski studij. Zahvalu za najveću pomoć u izradi rada zaslužio je strpljiv i suradljiv mentor doc. dr. sc. Vladimir Krajinović, dr. med. I na kraju se zahvaljujem svom mužu, predivnoj djeci i mojim roditeljima za bezgraničnu podršku, moralnu i tehničku.

## SAŽETAK

Bolest uzrokovana koronavirusom SARS-CoV-2 (COVID-19) koja se prvi put službeno pojavila u Kini u prosincu 2019. godine, vrlo se brzo proširila diljem svijeta i bila u fokusu zdravstvenih sustava. Unatoč pandemiji, antimikrobna rezistencija bila je i ostala gorući globalni zdravstveni problem koji se ne smije zanemariti. Antimikrobna rezistencija jedan je od najvećih izazova s kojima se susreće moderna medicina, posebice u novonastalim okolnostima pandemije. Postoje brojni čimbenici koji utječu na rezistenciju, a neki su promijenjeni u vrijeme pandemije. Povećana je higijena ruku i postupci prevencije infekcija, smanjena su međunarodna putovanja i reduciran je broj rutinskih bolničkih postupaka. Iako je COVID-19 virusna bolest, rano u tijeku pandemije zamijećena je prekomjerna potrošnja antibiotika zbog ambulantne i bolničke primjene ovih lijekova. Od ranije je poznato da prekomjerna primjena antibiotika potiče razvoj rezistencije bakterija na antibiotike. Činjenica je da manje od 8 % bolesnika s COVID-19 bolesti zaista ima bakterijsku koinfekciju koja nastaje rano u tijeku bolesti, a puno više bolesnika je nepotrebno primalo antibiotike. Prema svim smjernicama primjena antibiotika ne preporučuje se ukoliko ne postoji bakterijska koinfekcija, osobito ako se radi o blagom obliku bolesti COVID-19. Zbog svega navedenoga potrebno je revidirati programe upravljanja antimikrobnom terapijom, prilagoditi ih aktualnoj, pandemijskoj situaciji i koristiti u praksi. Takvi su se programi već pokazali učinkovitima u smanjenju potrošnje antibiotika i smanjenju rezistencija bakterija, a mogu doprinijeti poboljšanju ishoda bolesnika i smanjenju troškova u zdravstvu.

**Ključne riječi:** antimikrobna rezistencija, bakterijske koinfekcije, COVID-19, SARS-CoV-2, sekundarne infekcije, upravljanje antimikrobnom terapijom

## **SUMMARY**

The disease caused by the SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus, which first officially appeared in China in December 2019, spread very quickly around the world and was the focus of health systems. Despite the pandemic, antimicrobial resistance remained a pressing global health problem that should not be ignored. Antimicrobial resistance is one of the biggest challenges facing modern medicine, especially in the newly emerging circumstances of a pandemic. There are many factors that influence resistance, some of which have changed during the pandemic. Hand hygiene and infection prevention procedures have been increased, international travel has been reduced and the number of routine hospital procedures has been reduced. Although COVID-19 is a viral disease, excessive consumption of antibiotics due to outpatient and hospital use of these drugs was observed early in the pandemic. It has long been known that the excessive use of antibiotics promotes the development of bacterial resistance to antibiotics. The fact is that less than 8% of patients with COVID-19 actually have a bacterial co-infection that occurs early in the course of the disease, but many patients received antibiotics unnecessarily. According to all guidelines, the use of antibiotics is not recommended unless there is a bacterial co-infection, especially if it is a mild form of the disease of COVID-19. Because of all of the above, it is necessary to revise antimicrobial therapy management programs, adapt them to the current, pandemic situation and use them in practice. Such programs have already proven to be effective in reducing antibiotic consumption and bacterial resistance, and can contribute to improving patient outcomes and reducing healthcare costs.

**Key words:** antimicrobial resistance, antimicrobial stewardship, bacterial coinfection, COVID-19, SARS-CoV-2, secondary infections

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>4</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE</b> .....	<b>5</b>
<b>3.1. SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI - KLJUČNE POSTAVKE</b> .....	<b>5</b>
<b>3.2. EPIDEMIOLOGIJA COVID-19</b> .....	<b>6</b>
<b>3.3. KLINIČKA SLIKA COVID-19</b> .....	<b>7</b>
<b>3.4. TERAPIJA COVID-19 INFEKCIJE I SMJERNICE ZA LIJEČENJE</b> .....	<b>8</b>
3.4.1. ULOGA HIDROSIKLOROKINA U TERAPIJI COVID-19 INFEKCIJE .....	14
3.4.2. UPORABA ANTIBIOTIKA U BOLESNIKA S COVID-19.....	14
<b>4. RASPRAVA</b> .....	<b>18</b>
<b>4.1. GLOBALNA PRIMJENA ANTIBIOTIKA TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE</b> 18	
<b>4.2. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE</b> .....	<b>19</b>
4.2.1. PROMJENE U UPORABI ANTIBIOTIKA .....	22
4.2.2. DOSTUPNOST ANTIBIOTIKA.....	22
4.2.3. PREVENCIJA BOLNIČKIH INFEKCIJA .....	23
4.2.4. POVEĆANA HIGIJENA RUKU.....	23
4.2.5. MJERE FIZIČKOG DISTANCIRANJA I OGRANIČENJA PUTOVANJA .....	24
4.2.6. PROMJENE U ZDRAVSTVENOM SUSTAVU .....	24
4.2.7. DEFINIRANJE PRIORITETA U ZDRAVSTVENIM SUSTAVIMA.....	26
<b>4.3. SEKUNDARNE BAKTERIJSKE KOINFEKCIJE I VIRUSNE PANDEMIJE</b> ...	<b>26</b>
<b>4.4. UPRAVLJANJE ANTIMIKROBNOM TERAPIJOM TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE</b> .....	<b>31</b>
<b>4.5. PREPORUKE</b> .....	<b>33</b>
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>38</b>
<b>6. LITERATURA</b> .....	<b>40</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>49</b>



## 1. UVOD

Otkada je dijagnosticiran prvi slučaj bolesti uzrokovane koronavirusom SARS-CoV-2 (engl. *COronaVirus Disease-19*, COVID-19), bolest je pogodila više od 670 milijuna ljudi i uzrokovala malo više od 6, 8 milijuna smrtnih slučajeva (1). Vrlo brzo nakon pojave novog respiratornog virusa u prosincu 2019. godine, u Wuhanu u Kini, i zamijećenog brzog širenja virusa na okolne države te na druge kontinente, praćenog velikim brojem teško oboljelih i značajnom smrtnošću, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila je pandemiju. Cijeli svijet se fokusirao na borbu za sprječavanje širenja novog virusa te na liječenje oboljelih. Međutim, i antimikrobna rezistencija (AMR), poznata kao veliki problem u kliničkoj medicini već desetljećima, svojevrsna je pandemija koja traje i često ne dobiva dovoljnu pažnju javnosti, iako ju je SZO stavila na listu prioriteta globalnog zdravlja za 2020. godinu (2). Stručnjaci su vrlo brzo nakon pojave novog virusa u Kini upozorili na moguću poveznicu između COVID-19 i AMR-e zbog rane povećane potrošnje antibiotika u pandemiji. Međutim, dosadašnja istraživanja donijela su oprečne dokaze da je pojava COVID-19 doprinijela razvoju AMR-e. Iako je zamijećen porast primjene antibiotika tijekom pandemije COVID-19 u svijetu, promjene u ponašanju (fizička distanca, ograničavanje putovanja i sl.) koje su uvedene ne bi li se svladala pandemija, mogle bi biti korisne i u pokušaju smanjenja AMR-e (3).

Unatoč tome što je COVID-19 virusna bolest, liječnici često započinju terapiju ove bolesti antibioticima jer su kašalj, povišena tjelesna temperatura i infiltrati na plućima obilježja i bakterijske pneumonije koju je najčešće potrebno liječiti antibioticima. Neizvjesnost i strah, koji su se javili u vrijeme pandemije, osobito na njezinom početku, i nedostatak dokazano učinkovite antivirusne terapije te komplikacije same bolesti COVID-19 vjerojatno su uzrok širokom i pretjeranom propisivanju antibiotika (4). Takva je terapija često široka, empirijska i pokriva velik broj potencijalnih bakterijskih uzročnika pneumonije (5), a od ranije je poznato da prekomjerna i nesvršishodna primjena antibiotika, osobito širokog spektra, potiče bakterije

na razvoj rezistencije. Budući da rezistencija bakterija na antibiotike ima direktan učinak na ishode bolesnika na način da infekcije rezistentnim uzročnicima imaju visoku stopu mortaliteta (6), potrebna su istraživanja kako bi se utvrdila prevalencija bakterijskih koinfekcija i rizični čimbenici za njihov nastanak s ciljem smanjenja propisivanja antimikrobne terapije (5).

Jedna od važnih, već provjerenih mjera za smanjenje propisivanja antibiotika je provođenje Programa upravljanja antibioticima (PUA) (engl. *Antimicrobial stewardship programs*, ASP). Smanjenje primjene antibiotika dovodi do smanjenja toksičnosti antibiotika, smanjenja broja neželjenih reakcija, redukcije ukupnih troškova u zdravstvu, a što je najvažnije i poboljšanja ishoda liječenja. Tijekom pandemije, kad postoji porast primjene antibiotika, PUA igra važnu ulogu u prevenciji razvoja bakterija rezistentnih na antibiotike (7). Smjernice SZO-e za liječenje COVID-19 sadrže principe upravljanja antimikrobnom terapijom sa specifičnim preporukama. Smjernice ne preporučuju uporabu antibiotika ili profilakse za bolesnike s blagom ili umjerenom bolesti ako nema znakova i simptoma bakterijske infekcije. Ovakva bi strategija mogla doprinijeti spašavanju života i smanjenju ekonomskih troškova u zdravstvu (2). Tijekom pandemije ciljevi su PUA-e terapijom ostali nepromijenjeni. Međutim, kako se pandemija širila, mnoge su strategije upravljanja antimikrobnom terapijom zanemarene, najviše zbog preopterećenosti zdravstvenog osoblja koje je provodilo mjere PUA-e u predpandemijskom razdoblju.

Izveštaji pokazuju kako se potrošnja antibiotika tijekom pandemije povećala u usporedbi s prijašnjim godinama. U ranim izvješćima iz Kine više od 70 % bolesnika s COVID-19 bolešću primalo je antibiotik (4). Meta-analiza Cox i sur. (2020.) pokazala je da samo 3, 5 % COVID-19 bolesnika razvija koinfekcije, a 72 % COVID-19 bolesnika u bolnici bilo je na terapiji antibiotikom širokog spektra iako je samo 8 % imalo koinfekciju bakterijom ili gljivicom (8). Slična je saznanja pružila i druga meta-analiza (uključeno 30 studija) koja donosi zaključak da je samo 7 % COVID-19 bolesnika razvilo bakterijsku koinfekciju (9). Unatoč takvim

rezultatima, čak 68,9 % bolesnika bilo je na terapiji antibiotikom i prije zaprimanja u bolnicu, a najčešće su se koristili azitromicin i ceftriakson (6). Tako visoka stopa uporabe antibiotika većinom je neopravdana. Ovdje valja naglasiti važnost PUA-e koji pomaže u odabiru pravog lijeka i određivanju adekvatne doze lijeka, posebno kod akutnog bubrežnog zatajenja, dijalize ili primjene ekstrakorporalne membranske oksigenacije, a to su postupci koji se provode kod najtežih bolesnika s COVID-19 zatajenjem plućne funkcije (8). Iz dosadašnjih istraživanja i spoznaja, nakon tri godine pandemije sasvim je jasno da je PUA potencijalno važan i višestruko koristan program sprječavanja pogoršanja već postojeće pandemije AMR-e, bez obzira što je relativno teško provediv u uvjetima pandemije nove virusne bolesti.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj je ovog specijalističkog rada pregledno istražiti utjecaj COVID-19 pandemije na propisivanje antibiotika te naglasiti važnost PUA terapijom. Proučavanjem i analiziranjem znanstvenih i stručnih radova te preglednih članaka napisanih na ovu temu želi se ustanoviti je li tijekom pandemije potrošnja antibiotika porasla, koliko su se često antibiotici propisivali COVID-19 bolesnicima i je li to bilo u skladu s važećim smjericama za liječenje.

Analizom objavljenih znanstvenih radova cilj je utvrditi propisuju li se antibiotici kod svih COVID-19 pozitivnih bolesnika, neovisno o tome postoji li dokaz o bakterijskoj koinfekciji i istražiti je li eventualno nepotrebna primjena antimikrobne terapije doprinijela razvoju bakterijske rezistencije tijekom pandemije COVID-19. U ovom radu bit će istražen i utjecaj primjene PUA-e na propisivanje i potrošnju antibiotika tijekom pandemije bolesti COVID-19.

### **3. MATERIJAL I METODE**

Ovaj rad temeljit će se na proučavanju informacija koje su dobivene iz relevantnih znanstvenih radova i preglednih članaka iz područja upravljanja antimikrobnom terapijom, AMR-e i liječenja COVID-19 infekcije. U radu će biti prikazani rezultati pretraživanja *Medline*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Ovid* i *Google Scholar* baze podataka za ključne riječi: antimicrobial stewardship, antimicrobial resistance, COVID-19.

Sustavnim pregledom objavljenih radova iz ovoga područja posebna će pažnja biti usmjerena na utjecaj bolesti COVID-19 na razinu uporabe antimikrobnih lijekova te posljedično razvoj AMR-e. Na temelju proučenih radova bit će iznesena i vlastita razmatranja proučavane problematike.

#### **3.1. SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI - KLJUČNE POSTAVKE**

- Stopa bakterijskih koinfekcija kod bolesti COVID-19 relativno je niska, a uporaba antibiotika visoka. Racionalna uporaba antibiotika neophodna je ne bi li se smanjila antibiotska rezistencija i toksičnost uzrokovana nepotrebnom primjenom antibiotika;
- Bakterijske komplikacije COVID-19 događaju se najčešće nakon 10 - 14 dana hospitalizacije, osobito u bolesnika koji se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Provođenje PUA-e u JIL-u doprinijelo bi smanjenju potrošnje antibiotika i boljim ishodima liječenja;
- Postojeći PUA može se iskoristiti u ovom trenutku u smislu pomoći u razvoju smjernica;
- PUA naglašava važnost pristupa novim lijekovima i lijekovima u razvoju za liječenje COVID-19 bolesti;

- Postoji hitna potreba za uvođenjem načela upravljanja antimikrobnom terapijom u praksu, odnosno potrebno je ulaganje u infrastrukturu i osoblje ne bi li bili spremniji za eventualne buduće pandemije.

### **3.2. EPIDEMIOLOGIJA COVID-19**

Prvi su se slučajevi novog teškog akutnog respiratornog sindroma koronavirusa 2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) pojavili u Kini u prosincu 2019. godine. Do veljače 2023. godine prijavljeno je 670 milijuna slučajeva COVID-19 infekcije i više od 6, 8 milijuna smrtnih slučajeva (1).

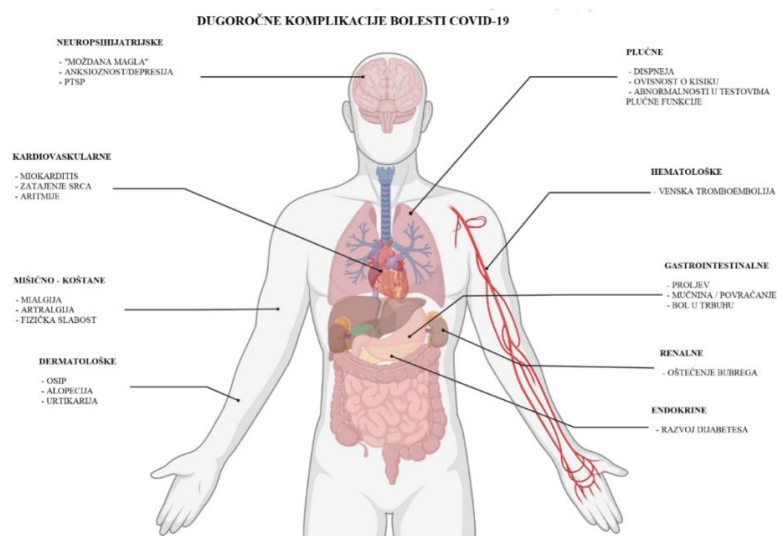
Osobe svih dobni skupina imaju jednak rizik za SARS-CoV-2 infekciju, iako je vjerojatnost ozbiljne kliničke slike viša u osoba starije životne dobi (stariji od 60 godina) i osoba s kroničnim bolestima. Analizirano je više od 1, 3 milijuna laboratorijski potvrđenih slučajeva COVID-19 bolesti koje su detektirane u SAD-u od siječnja do svibnja 2020. godine. Četrnaest posto (14 %) bolesnika trebalo je hospitalizirati, 2 % je zaprimljeno na odjel intenzivne njege, a 5 % bolesnika s laboratorijski potvrđenim COVID-19 je umrlo. Postotak umrlih bio je dvanaest puta veći u osoba s kroničnim bolestima nego u zdravih pojedinaca (19, 5% : 1, 6 %) te je postotak hospitaliziranih bio šest puta veći u osoba s kroničnim bolestima (45, 4 % : 7, 6 %). Stopa smrtnosti najviša je u starijih od 70 godina, neovisno o prisutnosti kroničnih bolesti. Najčešće kronične bolesti prisutne u hospitaliziranih i umrlih su bolesti srca i krvnih žila kod 32 % bolesnika, 30 % ima šećernu bolest, a 18 % kroničnu bolest pluća. Osim navedenih, i bolest bubrega, rak, pretilost i ostala stanja imunokompromitiranosti bolesnika dovode u viši rizik razvoja teškog oblika COVID-19 (10).

### 3.3. KLINIČKA SLIKA COVID-19

Brojne su kliničke manifestacije bolesti, od asimptomatske infekcije pa sve do teške pneumonije i smrti. Među 72 314 osoba s dijagnozom COVID-19 u Kini, 81 % slučajeva bilo je blago (bez pneumonije ili blaga pneumonija), 14 % je imalo tešku kliničku sliku [dispneja, frekvencija disanja  $\geq 30$  udisaja u minuti, saturacija kisikom ( $SpO_2$ )  $\leq 93$  % i/ili prisutnost plućnih infiltrata  $> 50$  % radiograma pluća unutar 24 do 48 sati], a 5 % kritični oblik bolesti (zatajenje disanja, septički šok i/ili multiorganska disfunkcija) (11).

U izvještaju kojim je obuhvaćeno više od 370 000 potvrđenih COVID-19 bolesnika, opisani su sljedeći simptomi: 70 % bolesnika imalo je povišenu tjelesnu temperaturu, kašalj ili nedostatak zraka, 36 % bol u mišićima i 34 % glavobolju. Također su zabilježeni i proljev, vrtoglavica, rinoreja, gubitak osjeta okusa i mirisa, grlobolja, bol u trbuhu, gubitak apetita i povraćanje (12).

U laboratorijskim nalazima bolesnika s COVID-19 mogu se vidjeti leukopenija i limfopenija, povišene vrijednosti aminotransferaza, C-reaktivnog proteina (CRP), D-dimera, feritina i laktat dehidrogenaze. Iako je COVID-19 primarno plućna bolest, podaci ukazuju da dovodi do brojnih kardioloških, dermatoloških, hematoloških, hepatičkih, neuroloških, renalnih i drugih komplikacija, kao što se vidi na slici 1 (13).



**Slika 1.** Dugoročne komplikacije bolesti COVID-19 (13) (preuzeto s <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpcell.00375.2021>)

### 3.4. TERAPIJA COVID-19 INFEKCIJE I SMJERNICE ZA LIJEČENJE

Primarni je cilj u pacijenata sa sumnjom na COVID-19 ili s potvrđenom bolesti procijeniti težinu simptoma i rizik progresije u ozbiljni oblik bolesti ne bi li se odredila prikladna terapija. Terapija se preporučuje osobama s blagom do umjerenom COVID-19 bolesti (bez hipoksije) s povećanim rizikom za razvoj ozbiljne bolesti (starija dob, komorbiditeti, izostanak cijepljenja, imunološki status). U svakog bolesnika s COVID-19 bolesti potrebno je procijeniti težinu bolesti prema tablici 1 (14).

**Tablica 1.** Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima (preuzeto s

[https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice\\_za\\_lijecenje\\_oboljelih\\_od\\_koronavirusne\\_bolesti\\_2019\\_COVID\\_19\\_verzija\\_8\\_od\\_17\\_listopada\\_2022\\_godine\\_d2316d7a70.pdf](https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_za_lijecenje_oboljelih_od_koronavirusne_bolesti_2019_COVID_19_verzija_8_od_17_listopada_2022_godine_d2316d7a70.pdf))

KLINIČKI OBLIK BOLESTI	DEFINICIJA
ASIMPTOMATSKA INFEKCIJA	Osoba bez kliničkih simptoma i znakova bolesti kod koje je infekcija virusom SARS-CoV-2 potvrđena laboratorijski (pozitivnim specifičnim molekularnim testom).
BLAGI OBLIK BOLESTI (bez komplikacija)	Bolesnik sa simptomima nekomplikirane infekcije dišnog sustava koji može imati vrućicu, opću slabost, glavobolju, mialgije, hunjavicu, grlobolju i/ili kašalj. U bolesnika nisu prisutni znakovi dehidracije, sepse ili otežanog disanja (nedostatka zraka). Dijete s akutnom infekcijom gornjih dišnih putova.



SREDNJE TEŠKI OBLIK BOLESTI	Odrasli bolesnik s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tešku pneumoniju, bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom ( $SpO_2 > 93\%$ na sobnom zraku). Dijete s pneumonijom, bez kriterija za tešku bolest.
TEŠKI OBLIK BOLESTI	Odrasli bolesnik s teškom (bilateralnom) pneumonijom uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja $> 30$ udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom ( $SpO_2 \leq 93\%$ na sobnom zraku). Dijete s teškom pneumonijom uz prisutan jedan od znakova: centralna cijanoza ili $SpO_2 \leq 90\%$ , izražena dispneja, poremećaj općeg stanja, promjene svijesti, konvulzije.
KRITIČNI OBLIK BOLESTI	Odrasli bolesnik ili dijete s kriterijima za ARDS, odnosno sepsu, septični šok, sa/bez akutne disfunkcije drugih organskih sustava (šok, zatajenje bubrega, koagulopatija, poremećaj svijesti)

Najvažniji proces u ranoj patogenezi COVID-19 replikacija je virusa SARS-CoV-2, a kasnije dolazi do narušavanja regulacije imunskog/upalnog odgovora na virus što dovodi do oštećenja tkiva. Na temelju ovog jasno je da je u ranom stadiju infekcije najučinkovitija ona terapija koja

cilja sam virus, dok su u kasnijim stadijima bolesti (nakon 7. dana simptoma) korisnije imunosupresivne i protuupalne terapije (15).

**Antivirusni lijekovi** djeluju u različitim stadijima viremije što uključuje prevenciju ulaska virusa u stanice domaćina ili prevenciju virusne aktivacije i replikacije.

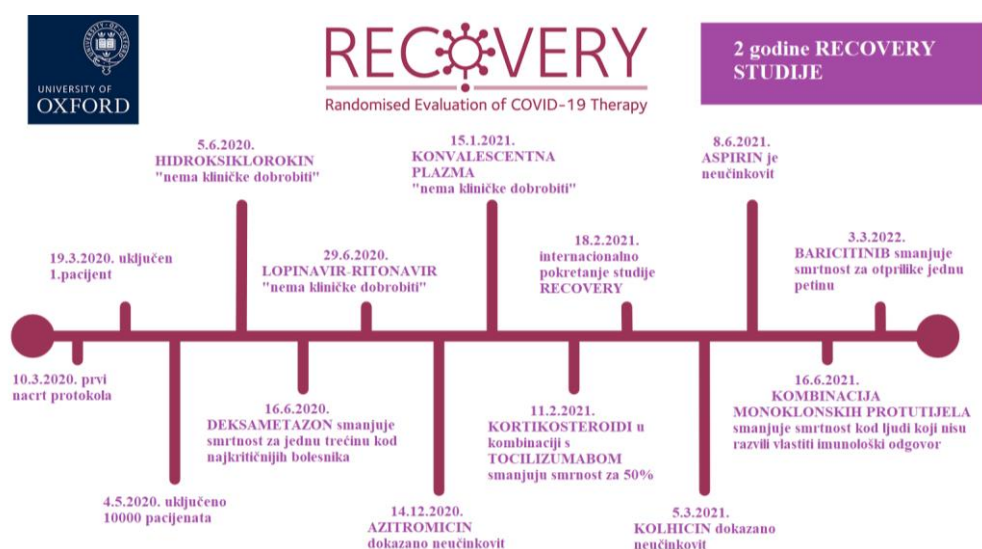
**Nirmatrelvir-ritonavir** kombinacija je inhibitora proteaze za oralnu primjenu te je preferirani izbor terapije za bolesnike kod kojih postoji rizik razvoja težeg oblika bolesti. Značajno smanjuje rizik od hospitalizacije i smrtnosti u bolesnika s blagom i umjerenom kliničkom slikom (16). Lijek se preporučuje primijeniti što je moguće brže nakon dijagnoze COVID-19, a unutar 5 dana od pojave prvih simptoma. Inhibitor je metaboličkih enzima i transportera kao što je CYP3A enzim zbog čega je prije propisivanja potrebno sagledati čitavu terapiju bolesnika radi eventualnih interakcija. Najveća dobrobit ovog lijeka je kod necijepljenih odraslih s rizikom razvoja ozbiljne bolesti što je dokazalo randomizirano EPIC-HR (engl. *Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients*) istraživanje. Istraživanje je uključilo 2 246 necijepljenih bolesnika s barem jednim rizičnim faktorom za razvoj ozbiljne bolesti. Primjena nirmatrelvir-ritonavira unutar tri dana od pojave simptoma značajno je smanjila rizik hospitalizacije ili smrti uspoređujući s placebo (17).

**Molnupiravir** indiciran je za blagi do umjereni oblik bolesti s rizikom progresije. On je nukleozidni analog koji inhibira replikaciju virusa SARS-CoV-2, skraćuje vrijeme oporavka, ali istraživanja nisu dosljedna u dokazivanju učinkovitosti kod hospitalizacije ili smrti. Unatoč tome, NIH (engl. *National Institutes of Health*) smjernice ga i dalje preporučuju kao alternativnu opciju onima koji ne mogu primiti nirmatrelvir-ritonavir i remdesivir, što ranije nakon dijagnoze bolesti COVID-19, a unutar 5 dana od dana početka simptoma.

Ako nirmatrelvir-ritonavir nije dostupan ili prikladan, alternativna je opcija liječenja remdesivir. **Remdesivir** inhibicijom SARS-CoV-2 RNA (engl. *ribonucleic acid*) polimeraze zaustavlja virusnu replikaciju i prekida replikacijski ciklus virusa. Remdesivir smanjuje hospitalizacije povezane s COVID-19 bolesti, ali zahtijeva primjenu tri intravenske doze tijekom tri dana što je zahtjevnije za primjenu. Primjenu treba započeti što prije nakon pojave simptoma bolesti, a unutar sedam dana od pojave simptoma (16). Remdesivir se preporučuje za hospitalizirane bolesnike s težom pneumonijom tijekom 5 do 10 dana. U studiji provedenoj u Sjevernoj Americi, Europi i Japanu dokazano je kliničko poboljšanje kod 68 % bolesnika koji su primili 200 mg remdesivira intravenski te nakon toga 100 mg dnevno kroz 10 dana. Ipak, neke studije u Kini nisu pokazale kliničku dobit te su prekidane ranije zbog nuspojava (18). U randomiziranom kontroliranom istraživanju 562 necijepljena bolesnika (stariji od 60 godina ili stariji od 12 godina, ali s barem jednim rizičnim faktorom za progresiju u teški oblik bolesti) s blagim ili umjerenim oblikom COVID-19 primila su remdesivir i.v. tri dana što je smanjilo rizik hospitalizacije vezane za COVID-19 za čak 87 % uspoređujući s placebo. Rizik hospitalizacije bilo kojeg uzroka također je bio manji u skupini s remdesivirom, a 28. dan nije bilo zabilježenog smrtnog ishoda (19).

Kombinacija monoklonskih protutijela **tixagevimab i cilgavimab** preporučuje se u svrhu liječenja blažih do srednje teških oblika COVID-19 (tablica 1), u osoba > 12 godina (TM > 40 kg) koje su zbog određenog medicinskog stanja ili imunosupresivne terapije umjereno do teško imunokompromitirane, ako je prošlo više od 6 mjeseci od primjene kombinacije tixagevimab i cilgavimab u preekspozicijskoj profilaksi, što je prije moguće, unutar sedam dana od prvih simptoma bolesti (14).

**Kortikosteroidi** su se pokazali vrlo korisnima u liječenju teškog i kritičnog oblika COVID-19 nakon sedmog dana bolesti. U tim slučajevima preporučuje se primjena deksametazona ili metilprednizolona, osim ako je njihova primjena kontraindicirana. Primjena steroida ranije u tijeku bolesti je kontraindicirana zbog mogućeg pogoršanja bolesti zbog miokarditisa. Izvanbolnička, peroralna primjena steroida preporučuje se jedino uz nadzor nadležnog liječnika specijaliste. Primjenjuju se deset dana (ili do otpusta ukoliko je bolesnik kraće hospitaliziran), bez potrebe za postupnim smanjivanjem doze. Više doze ili dulje trajanje primjene kortikosteroida, bez obzira na težinu COVID pneumonije, nisu se pokazale učinkovite te se stoga ne preporučuju (14). Više je istraživanja pokazalo dobrobiti uporabe kortikosteroida, od kojih se ističe smanjenje smrtnosti bolesnika. Primjer je studija Sveučilišta u Oxfordu provedena na 6 000 bolesnika koji su primali 6 mg deksametazona dnevno. Studija je dokazala da deksametazon smanjuje smrtnost hospitaliziranih mehanički ventiliranih bolesnika i bolesnika na terapiji kisikom za čak jednu trećinu (20). Studija RECOVERY kao najveće randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje COVID-19 terapija donijelo je još brojne korisne zaključke o liječenju COVID-19 bolesti, kao što se vidi na slici 2.



**Slika 2.** Vremenska linija prikazuje razvoj RECOVERY istraživanja (47 000 sudionika, 200 bolnica, 6 država, 10 rezultata i 4 učinkovite COVID-19 terapije) (preuzeto s <https://www.ox.ac.uk/news/features/recovery-trial-two-years>)

Postoji nekoliko studija koje ukazuju na potencijalno važnu ulogu „citokinske oluje“ u kliničkoj manifestaciji bolesti COVID-19. „Citokinska oluja“ podrazumijeva otpuštanje interleukina (IL-1, IL-6, IL-12 i IL-18) zajedno s faktorom tumorske nekroze alfa (engl. *Tumor Necrosis Factor alpha*, TNF $\alpha$ ). **Antagoniste interleukina 6 (IL-6)**, poput sarilumaba, siltuksimaba i tocilizumaba, preporučuje se primjenjivati u svrhu imunomodulacijskog liječenja COVID-19 prema kliničkim indikacijama (14). Stoga su se počeli uspješno primjenjivati lijekovi koji smanjuju intenzitet citokinske oluje: tocilizumab i baricitinib.

Mehanizam djelovanja lijeka **tocilizumaba** vezanje je na receptore za IL-6 što inhibira postojeću signalizaciju te dovodi do poboljšanih ishoda kod bolesnika s teškom pneumonijom. Jedna doza tocilizumaba od 400 mg popravila je plućnu funkciju kod 91 % bolesnika i smanjila duljinu hospitalizacije u provedenoj studiji (12). Primjenu tocilizumaba u kombinaciji s deksametazonom (6 - 8 mg i. v. dnevno) valja razmotriti u bolesnika s dokazanom COVID-19, evidentnim pogoršanjem kliničkog stanja, progresijom hipoksemije i kriterijima za sindrom prekomjernog lučenja citokina (obično nastupa između 8. i 15. dana bolesti). Preporuka se odnosi na bolesnike s brзом progresijom respiratorne insuficijencije i povišenim upalnim parametrima (CRP > 75 mg/L) unutar 96 sati od hospitalizacije. Uz to, primjena tocilizumaba je indicirana u kombinaciji s deksametazonom (6 - 8 mg i. v. dnevno) u bolesnika koji zahtijevaju napredne metode terapije kisikom unutar 48 sati od prijema u JIL (14). Studija RECOVERY dokazala je da kortikosteroidi u kombinaciji s tocilizumabom smanjuju ukupnu smrtnost za 50 %, kao što se vidi na slici 2 (20).

**Baricitinib** se pokazao potencijalno korisnim, najviše u liječenju teškog oblika COVID-19 nakon sedmog dana bolesti. Primjena baricitiniba u kombinaciji s deksametazonom provodi se prema istim smjernicama kao i kombinacija s tocilizumabom. Pacijenti koji primaju baricitinib

ne smiju primati tocilizumab ili druge antagoniste interleukina-6. Potreban je oprez kod primjene u imunokompromitiranih pacijenata (14).

Primjena **monoklonskih protutijela** (casirivimab/imdevimab, regdanvimab i sotrovimab) više se ne preporučuje u liječenju i profilaksi zbog rezistencije Omicron varijante SARS-CoV-2 u Europi i Hrvatskoj. Kombinacije monoklonskih protutijela koriste se u preekspozicijskoj profilaksi iako je njihova učinkovitost vrlo slaba kod infekcija omikron soja virusa.

#### *3.4.1. ULOGA HIDROSIKLOROKINA U TERAPIJI COVID-19 INFEKCIJE*

Klorokin/hidroksiklorokin široko je upotrebljavan tijekom inicijalne faze pandemije zbog njegove potencijalne sposobnosti da *in vitro* inhibira ulazak virusa, prevenira endocitozu i smanji imunološki odgovor i citokinsku oluju. Ipak, meta-analiza iz više randomiziranih kliničkih studija pokazuje da je klorokin/hidroksiklorokin uz ili bez istovremene primjene azitromicina neučinkovit i da može povećati rizik neželjenih nuspojava (21).

#### *3.4.2. UPORABA ANTIBIOTIKA U BOLESNIKA S COVID-19*

Uporaba antibiotika na početku i tijekom pandemije u bolesnika s COVID-19 bolesti, koja je virusna bolest, temelji se na tri postulata. Prvi se temelji na iskustvu s bakterijskim superinfekcijama kod sezonske gripe, ali i iskustvom s drugim koronavirusnim respiratornim bolestima kao što su teški akutni respiratorni sindrom (engl. *Severe acute respiratory syndrome*, SARS) i bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East Respiratory Syndrome*, MERS) (22). Klein i sur. (2016.) proveli su meta-analizu koja je uključila 27 studija s 3 215 sudionika. Svi su sudionici imali laboratorijsku potvrdu da boluju od gripe i bili su testirani na niz čestih bakterijskih uzročnika upale pluća. U većini istraživanja često je postojala inicijalna koinfekcija ili sekundarna bakterijska pneumonija kod hospitaliziranih bolesnika koja je uzrokovana

većinom bakterijama *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus* (23). Međutim, u 16 654 bolesnika koji su u Italiji preminuli od COVID-19, superinfekcije su opisane u samo 11 % slučajeva (24). Pri prijemu u bolnicu, po novijim podacima, bakterijska je koinfekcija bila zabilježena u otprilike 3, 5 % COVID-19 pacijenata te je najčešći uzročnik bio *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ili *Haemophilus influenzae* dok su koinfekcije s atipičnim uzročnicima (*Mycoplasma* spp, *Legionella* spp.) još rjeđe zabilježene (25). U početku pandemije, dok još nije bilo ciljane antivirusne terapije, brojni su liječnici posezali za antibioticima, osobito onim koji su pokazali određeni stupanj djelotvornosti na virus *in vitro*. Ovo je drugi razlog antibiotskog liječenja virusne bolesti COVID-19. Najbolji primjer za to bio je azitromicin. Azitromicin je makrolidni antibiotik koji *in vitro* pokazuje antivirusno djelovanje smanjenjem virusne replikacije blokadom ulaska virusa u stanice domaćina. *In vitro* azitromicin je pokazao i sinergističko djelovanje s hidroksiklorokinom protiv virusa SARS-CoV-2 (22). Unatoč tome, rezultati kliničkih studija nisu pokazali jasne dobrobiti. Meta-analiza više randomiziranih kliničkih ispitivanja pokazala je da je hidroksiklorokin uz ili bez azitromicina neučinkovit i da može povećati rizik neželjenih nuspojava (26). U kliničkim studijama RECOVERY i COALITION II dokazano je da uvođenje azitromicina u standardne protokole skrbi nije popravilo kliničke ishode pacijenata koji su u bolnicu zaprimljeni s ozbiljnim oblikom COVID-19 bolesti. Zbog tih rezultata, rutinska se primjena azitromicina kod hospitaliziranih pacijenata treba izbjegavati u svrhu bolje raspodjele zdravstvenih resursa i smanjenja nuspojava lijeka (26, 28). U još nekoliko kliničkih studija dobrobit azitromicina u liječenju COVID-19 nije potvrđena (22) pa se zbog drugih mogućih nuspojava, kao što je primjerice produljenje QT intervala, ne preporučuje njegova primjena u liječenju COVID-19 (29).

Treći razlog za liječenje COVID-19 bolesti antibioticima ponekad je i postavljanje sigurne dijagnoze COVID-19 pneumonije bez bakterijske koinfekcije, s obzirom na kliničku sliku

pacijenta, a i laboratorijske nalaze. Više je studija dokazalo da razine CRP-a mogu biti vrlo visoke i u odsutnosti bakterijske koinfekcije zbog intenzivnog odgovora imunološkog sustava. Povišene razine prokalcitonina (PCT) također mogu biti pokazatelj samo COVID-19 bolesti, obično težeg kliničkog tijeka, zbog citokinske oluje koja se ponekad pojavljuje, a ne pokazatelj akutne faze bakterijske infekcije.

Preporučene smjernice za racionalnu uporabu antibiotika za vrijeme COVID-19 pandemije navode:

- 1.) SZO preporučuje da se empirijska antibiotska terapija ne koristi kod bolesnika s blagom kliničkom slikom COVID-19. Za bolesnike s umjerenim oblikom bolesti također se ne bi trebala razmatrati antibiotska terapija osim ako postoji klinička sumnja razvoja bakterijske pneumonije. Kod bolesnika s COVID-19 infekcijom i šokom, SZO preporuča empirijsku terapiju antibioticima kao dio standardne terapije sepse (30). Slične preporuke donose i NICE (engl. *The National Institute for Health and Care Excellence*) smjernice koje naglašavaju da se antibiotici ne bi trebali propisivati ako je SARS-CoV-2 potencijalni uzročnik respiratorne bolesti, osim ako postoji sumnja da se ipak radi o bakterijskoj infekciji (31). Američke NIH smjernice ne preporučuju empirijsku uporabu antibiotika kod COVID-19 bolesnika, čak ni kod onih s ozbiljnom i kritičnom kliničkom slikom bez jasne indikacije. Ako se i uvede terapija antibiotikom, savjetuje se svakodnevna procjena i potencijalna deeskalacija terapije (30, 32);
- 2.) S obzirom da su koinfekcije kod COVID-19 bolesti rijetke, ne savjetuje se rutinska primjena antibiotika niti kod pacijenata s pneumonijom i akutnim respiratornim distress sindromom (engl. *Acute respiratory distress syndrome, ARDS*). Svakodnevno se provodi klinička i laboratorijska procjena koja pomaže donijeti odluku je li u nekom trenutku potrebno uvesti antimikrobnu terapiju te koliko će ona dugo trajati;
- 3.) Ukupno trajanje antimikrobne terapije ne bi trebalo biti dulje od 5 dana,



- 4.) Svi se uzorci za mikrobiološka testiranja (krv, sputum, urin i sl.) moraju uzeti prije uvođenja antimikrobne terapije;
- 5.) Ako je pacijent zaprimljen s teškom COVID-19 pneumonijom i propisuje se antimikrobna terapija, lijek izbora je cefriakson jer djeluje na *Streptococcus pneumoniae* te se primjenjuje samo jednom dnevno čime se štedi osobna zaštitna oprema (engl. *Personal protective equipment*, PPE);
- 6.) Makrolide i flourokinolone potrebno je izbjegavati zbog rizika produljenja QT intervala, a propisuju se samo ako je pozitivan nalaz *Legionella* antigena u urinu. Ako je potrebno liječiti atipične bakterije, doksiciklin je lijek izbora (22).

Zaključak je da je ambulantna primjena antibiotika kod pacijenata s blagom i umjerenom COVID-19 bolesti redovito nepotrebna, bolnička primjena antibiotika kod prijema bolesnika je ponekad (ali rijetko) opravdana, a primjena nakon nekoliko dana hospitalizacije može biti opravdana zbog stvarne bakterijske komplikacije bolesti. Ovo osobito vrijedi za bolesnike koji se liječe u JIL-u gdje su bolničke infekcije najčešće. Tada se obično primjenjuju antibiotici za liječenje infekcija uzrokovanih multirezistentnim uzročnicima.

## **4. RASPRAVA**

### ***4.1. GLOBALNA PRIMJENA ANTIBIOTIKA TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE***

Nedavno je zaključena studija koja je u obzir uzela mjesečne podatke o izdavanju antibiotika širokog spektra (cefalosporini, penicilini, makrolidi i tetraciklini) u 71 državi u periodu od ožujka 2020. do svibnja 2022. godine. Ispitani su globalni trendovi u izdavanju antibiotika od siječnja 2018. do svibnja 2022. godine, a regresijska analiza uključila je podatke iz razdoblja pandemije od ožujka 2020. do svibnja 2022. godine. Ti su podaci interpretirani u odnosu na mjesečni broj slučajeva COVID-19 bolesti i razinu procijepljenosti ne bi li se procijenila povezanost. Uočeno je veliko smanjenje potrošnje antibiotika po stanovniku za sva četiri antibiotika tijekom prvih nekoliko mjeseci pandemije u usporedbi s razinama iz 2018. godine. Poznato je da je potrošnja antibiotika sezonska, s povećanom upotrebom tijekom zimskih mjeseci pa izraženo smanjenje izdavanja počinje u kasno proljeće i rano ljeto svake godine. Međutim, smanjenje razine izdavanja antibiotika tijekom prvih mjeseci pandemije bilo je veće od sezonskih viđenih prethodnih godina, što je vjerojatno bila posljedica donesenih javnozdravstvenih mjera za kontrolu širenja COVID-19 bolesti, kao što su zatvaranja i ograničenja putovanja i okupljanja.

Korištena je metoda regresije kojom je dokazano da je 10-postotno mjesečno povećanje broja COVID-19 pozitivnih bolesnika povezano s 0,2 - 0,3 % većim izdavanjem cefalosporina, 0,2 - 0,3 % većim izdavanjem penicilina, 0,4 - 0,6 % većim izdavanjem makrolida i 0,3 % većim izdavanjem za sve četiri skupine antibiotika na 1 000 ljudi. Na svim kontinentima, porast od 10 % u mjesečnim slučajevima COVID-19 povezan je s 0,8 %, 1,3 %, odnosno 1,5 % većim izdavanjem makrolida u Europi, Sjevernoj Americi i Africi. Izdavanje drugih antibiotika diljem kontinenta također je bila pozitivno povezana sa slučajevima COVID-19 iako je procijenjena povezanost bila manjeg opsega. Nisu primijećene dosljedne povezanosti između

stope izdavanja antibiotika i cijepljenja protiv COVID-19. Upravo ovi podaci naglašavaju da je upravljanje antibioticima u kontekstu COVID-19 i dalje ključno (33).

#### ***4.2. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE***

AMR je rastući globalni zdravstveni problem. Procjenjuje se da će do 2050. godine, ako se ne promijeni postojeći rastući trend rezistencije, AMR-e biti odgovorna za smrt 10 milijuna ljudi godišnje u svijetu te da će to kumulativno rezultirati ekonomskim izdacima oko 60 trilijuna američkih dolara (2). Analiza objavljena u časopisu Lancet u siječnju 2022. donosi procjenu da je u 2019. godini 4, 95 milijuna ljudi umrlo od bolesti za koju je odgovorna AMR. Od toga je 1, 27 milijuna smrtnih slučajeva bilo direktan rezultat AMR-e što znači da su infekcije mikroorganizama rezistentnih na antibiotike odgovorne za više smrtnih slučajeva nego HIV/AIDS (864 000) i malarija (643 000) (34). Pretjerana i neadekvatna primjena antibiotika kod ljudi i životinja te zagađenje okoliša antibioticima značajno doprinose razvoju AMR-e (35). Veliku zabrinutost u COVID-19 pandemiji donosi poznata činjenica da bi nepotrebna prekomjerna uporaba antibiotika kod COVID-19 bolesnika mogla dodatno potaknuti razvoj AMR-e, kao i zabrinutost da se preopterećeni zdravstveni sustavi neće moći izboriti da održe mjere prevencije širenja infekcija i sve postavke PUA-e (32). U 2015. godini SZO je usvojila globalni plan o antimikrobnoj rezistenciji s 5 glavnih ciljeva: podizanje svijesti javnosti i pružatelja usluga, ulaganje u dijagnostiku i terapiju, poboljšanje sustava nadzora, prevencija infekcija i optimizacija uporabe antimikrobnih lijekova. Međutim, tijekom COVID-19 pandemije, smanjila se ta usmjerenost i pažnja prema AMR-i i PUA-i (28). Brzo globalno širenje COVID-19 bolesti potaknulo je biofarmaceutsku industriju na brzi razvoj cjepiva i ostalih terapijskih alata kao i dijagnostike. U sjeni toga pritom ostaje AMR kao rastući javnozdravstveni problem i to posebno u Africi i ostalim zemljama s niskim prihodima gdje je dijagnostika, politika opskrbe i regulative antibioticima loša. U Africi je također veliki broj

smrtnih slučajeva uzrokovan baš AMR-om (4). Neke su države uvele praćenje i izvještavanje o AMR-i ne bi li očuvale ciljeve koji su postignuti u zadnjem desetljeću u tom području. Podaci dobiveni tim praćenjem upućuju na zabrinjavajući porast bakterijskih infekcija koje su rezistentne na terapiju (35).

Razvoj AMR-e u populaciji određen je s tri komponente: nastanak, prijenos i teret infekcije na populacijskoj razini. U COVID-19 pandemiji neke su stavke vezane za razvoj AMR-e izmijenjene što je naglašeno na slici 3. Ovaj prikaz naglašava važne komponente koje je potrebno sagledati i može se iskoristiti za identifikaciju prioriteta u istraživanju.

TEME	COVID-19 UTJECAJI	NASTANAK ANTIMIKROBNE REZISTENCIJE	PRIJENOS ANTIMIKROBNE REZISTENCIJE	TERET BOLESTI UZROKOVANIH ANTIMIKROBNOM REZISTENCIJOM
UPORABA ANTIMIKROBNIH LJEKOVA	COVID-19 PACIJENTI	-porast uporabe antibiotika -antibiotici u okolišu	- povećana uporaba antibiotika - predispozicija za prijenos mikroorganizama rezistentnih na antibiotike	- povećana uporaba antibiotika - predispozicija za prijenos mikroorganizama rezistentnih na antibiotike
	DOSTUPNOST	-poremećaji u režimu liječenja -propisivanje antibiotika koji nisu optimalna terapija	- dulja infektivnost ako je terapija nedostupna ili suboptimalna	- suboptimalna terapija
	FINANCIJSKE POTEŠKOĆE	-povećana i neregulirana uporaba antibiotika -suboptimalno liječenje -nema pristupa lijekovima	- dulja infektivnost ako je terapija suboptimalna	- suboptimalna terapija
PREVENCIJA INFEKCIJA	POSTAVKE ZDRAVSTVENIH SUSTAVA	- uporaba biocida: križna selekcija - nastanak rezistentnih sojeva	- dulji boravci u bolnici - preopterećen sustav zdravstvene skrbi - higijena ruku i osobna zaštitna oprema	- dulji boravci u bolnici i visoko osjetljivi i rizični slučajevi koji zahtijevaju invazivne postupke i procedure - kratkoročno manje elektivnih postupaka
	POVEĆANA DRUŠTVENA HIGIJENA	- uporaba biocida : križna selekcija	- higijena ruku	- rjeđe infekcije
	FIZIČKO DISTANCIRANJE I OGRANIČENJE PUTOVANJA		- fizičko distanciranje i maske - manje kontakata - "lockdowns" : utjecaj na kućanstva, ali može dovesti do zasićenja	
ZDRAVSTVENI SUSTAVI	PREKIDI KLINIČKE SKRBI	- propisivanje antibiotika "za svaki slučaj" - neadekvatno propisivanje - neregulirana uporaba - prekidi režima liječenja -suboptimalna terapija	- dulja infektivnost ako dijagnostika nije odrađena na vrijeme - kašnjenje s detekcijom novonastalih rezistentnih sojeva	- suboptimalna terapija
	PONAŠANJE USMJERENO NA ZDRAVLJE	- više neregulirane neposredne primjene antibiotika - propisivanje antibiotika "za svaki slučaj"	- dulja infektivnost ako se odgađa traženje zdravstvene skrbi	- produženo vrijeme bolesti - dugoročno lošiji ishodi
	CIJEPLJENJE	- povećano primanje cjevica	- manja pokrivenost	- manja pokrivenost - povećana svijest i prihvatanje

**Slika 3.** Mreža primjera interakcija između faktora uzrokovanih COVID-19 pandemijom (redovi) i ključnih komponenti u razvoju AMR-e (stupci) (preuzeto s <https://elifesciences.org/articles/64139>)

#### 4.2.1. PROMJENE U UPORABI ANTIBIOTIKA

Antimikrobni su lijekovi tijekom pandemije bili korišteni zbog tri već navedena razloga. Ova pretpostavljena i inicijalno neprovjerena indikacija mogla bi dovesti do povećanja rezistencije mikroorganizama na antibiotike. Kako su se skupljali dokazi o neučinkovitosti hidroksiklorokina, klorokina i azitromicina u liječenju COVID-19, njihova se upotreba smanjivala, ali su krive informacije, manjak drugih opcija liječenja u kombinaciji s ozbiljnošću same bolesti i želje da se isproba sve, dovodile i dalje dovode do toga da se ovi lijekovi koriste u krivoj indikaciji (36).

#### 4.2.2. DOSTUPNOST ANTIBIOTIKA

COVID-19 utjecao je na dostupnost antimikrobnih lijekova jer je pandemija poremetila lance opskrbe i globalnu proizvodnju antimikrobnih lijekova što je utjecalo na promjene u obrascima primjene. Glavni je problem u tome što se većina lijekova unutar Europske unije uvozi pa su zdravstveni sustavi osjetljivi na mjere kakve su uvedene tijekom COVID-19 pandemije, a odnose se na restrikcije putovanja i zatvaranje granica. Ovo stavlja naglasak na važnost veće proizvodnje antibiotika van indijskog i kineskog tržišta. Tijekom 2020. godine 10 proizvođača prijavilo je defekturu azitromicina FDA-i (engl. *Food and Drug Administration*), a potencijalni uzrok tome možemo tražiti u povećanoj primjeni azitromicina u liječenju COVID-19. Neadekvatna opskrba različitim antimikrobnim lijekovima potiče zabrinutost o razvoju AMR-e zbog primjene suboptimalnih doza antibiotika ili neadekvatne terapije, često antibiotika širokog spektra. Potencijalna posljedica je razvoj rezistencije na rezervne antibiotike ili antibiotike širokog spektra (36).

#### 4.2.3. PREVENCIJA BOLNIČKIH INFEKCIJA

Intervencije uvedene u svrhu sprječavanja širenja SARS-CoV-2 trebale bi ograničiti i širenje rezistentnih mikroorganizama. Bolesnici s ozbiljnim oblikom COVID-19 bit će hospitalizirani dulji vremenski period pa zbog toga postoji veći rizik razvoja nozokomijalnih infekcija. Također, postoji mogućnost da će trebati više puta primiti antibiotik širokog spektra, da će biti na mehaničkoj ventilaciji ili nekoj drugoj vrsti potpore organa što povećava izloženost i rizik razvoja infekcije rezistentnim bolničkim patogenima. Cilj je PUA-e u bolnicama značajno smanjiti rizik od zlorabe antibiotika. Stoga postoji mogućnost da će se zbog prethodno navedenih stavki incidencija infekcija uzrokovanih bakterijama rezistentnim na antibiotike povećati iz čega se može zaključiti da COVID-19 može direktno povisiti broj infekcija uzrokovanih bakterijama rezistentnim na antibiotike (36).

#### 4.2.4. POVEĆANA HIGIJENA RUKU

Tijekom pandemije povećana higijena ruku dovodi do povećane potrošnje biocida u zajednici i zdravstvenim ustanovama, a dokazano je da uporaba niskih razina biocida može s vremenom uzrokovati rezistenciju i na biocide i na antibiotike (36). Ako se u obzir uzme da neki biocidi (triklosan, oktenidin, klorheksidin i dr.) koji se koriste u antisepticima za ruke nemaju nikakve zdravstvene dobrobiti, a mogu uzrokovati antibiotsku rezistenciju, očito je da bi bilo najbolje upotrebljavati proizvode koji ih ne sadrže (37). Bitno je naglasiti da je za primjenu biocida potrebna edukacija. Osim vrste biocida, bitno je vrijeme izloženosti, vrsta površine na koju se biocid primjenjuje te formulacija i koncentracija određenog biocida. Koronavirusi kao što su SARS, MERS ili endemski humani koronavirus (engl. *Human coronavirus, HCoV*) mogu preživjeti na neživim površinama kao što su metal, staklo ili plastika čak do 9 dana, a mogu se učinkovito inaktivirati površinskim dezinfekcijskim procedurama s 62 - 71 % etanolom, 0, 5 % hidrogen-peroksidom ili 0, 1 % Na-hipokloritom unutar jedne minute. Drugi biocidi kao npr.

0,05 - 0,2 % benzalkonijev klorid ili 0,02 % klorheksidin diglukonat, manje su učinkoviti (38).

#### *4.2.5. MJERE FIZIČKOG DISTANCIRANJA I OGRANIČENJA PUTOVANJA*

Mjere donesene u svrhu prevencije zaraze SARS-CoV-2 virusom smanjit će mogućnost zaraze ostalim virusima i bakterijama. Broj invazivnih bakterijskih infekcija, kao što je npr. invazivna streptokokna infekcija grupe A, smanjio se tijekom 2020. godine (39). U ovim okolnostima smanjena je i stopa infekcije virusom influence. Utjecaj fizičkog distanciranja te viša razina svijesti o zaraznim bolestima i mjerama prevencije istih mogao bi biti dugotrajan na razvoj i prijenos mikroorganizama rezistentnih na antibiotike. Ograničenje putovanja moglo bi utjecati na internacionalno širenje bakterija s rezistentnim genima jer se onemogućuje koloniziranje putnika, odnosno prijenos bakterija rezistentnih na antibiotike (36).

#### *4.2.6. PROMJENE U ZDRAVSTVENOM SUSTAVU*

Tijekom COVID-19 pandemije došlo je do poremećaja u raznim dijelovima kliničke skrbi za bolesnike. Primjerice, narušena je skrb za pacijente koji terapiju za npr. HIV-infekcije, tuberkulozu, malariju preuzimaju u bolnicama zbog želje da se smanji kontakt bolesnika u preopterećenim bolnicama, ali i zbog manjka osoblja koje u uvjetima novonastale pandemije obavlja neke nove uloge. Tako pacijenti dobivaju terapiju za dulji vremenski period što teoretski može dovesti do smanjenja adherencije i relapsa bolesti. Drugo, upravo zbog želje da se smanji kontakt u bolnicama, prolongira se dijagnostika mnogih zaraznih bolesti te povećava rizik daljnjeg širenja tih bolesti. U kriznim situacijama kao što je COVID-19 pandemija, kada su zdravstvene usluge manje dostupne i iscrpljene, može se očekivati pokušaj brzog rješavanja simptoma antibioticima, pogotovo ako se odluke o terapiji donose telemedicinom (36).



S obzirom na to da se u liječenju COVID-19 infekcije koristi sve više farmakoloških intervencija, veći je rizik širenja AMR-e. Prijem i otpust bolesnika iz bolnica dramatično je narastao od početka COVID-19 pandemije te mnoge bolnice znatno prelaze normalni kapacitet. Hospitalizacije koje prelaze normalne kapacitete u kombinaciji sa smanjenom imunološkom funkcijom bolesnika dovode do značajnog porasta rizika razvoja koinfekcija (8). Nedovoljno razumijevanje koinfekcija, same bolesti i komorbiditeta vezanih uz COVID-19 infekciju dovelo je do brzog mijenjanja protokola za zbrinjavanje bolesnika što je uzrokovalo česte izmjene terapija i primjenu više različitih skupina lijekova (40). Sve navedeno prikazano je na slici 3 i naglašava niz preklapajućih faktora antimikrobne AMR-e i COVID-19 pandemije. Svakako je do izražaja došla činjenica koliko je teško liječiti bolest za koju ne postoji ciljani lijek što ukazuje na važnost ulaganja u razvoj novih antibiotika koji bi djelovali na trenutno rezistentne uzročnike, odnosno koliko su važni PUA terapijom jer kontroliraju razvoj i širenje takvih rezistentnih uzročnika. Tijekom pandemije razvijen je i sustav praćenja stopa zaraze što bi se moglo iskoristiti u budućnosti u svrhu praćenja AMR-e. Detaljnijim realnim podacima mogle bi se formirati empirijske smjernice za upravljanje antimikrobnom terapijom temeljene na lokalnoj prevalenciji mikroorganizama rezistentnih na antibiotike. Primjerice, korištenjem podataka GLASS-a (engl. *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System*) može se uočiti da se raspon rezistencije na ciprofloksacin kod urinarnih infekcija kreće od 8, 4 do 92, 9 % za *Escherichia coli* i od 4, 1 do 79, 4 % za *Klebsiella pneumoniae* (2). Smjernice o uporabi antibiotika kod bolesnika s COVID-19 razlikuju se ovisno o geografskom području s obzirom na to da je terapija usmjerena liječenju vanbolničke upale pluća (engl. *Community-acquired pneumonia, CAP*). Primjerice, kombinacija piperacilin-tazobatam koristi se u sjevernoameričkim državama, flourokinoloni u Turskoj, a kombinacija karbapenem-flourokinolon u Italiji (5).

#### *4.2.7. DEFINIRANJE PRIORITETA U ZDRAVSTVENIM SUSTAVIMA*

Određivanje prioriteta u zdravstvu zajedno s ključnim mjerama bitno je ne bi li se ublažio utjecaj COVID-19 na AMR-u. COVID-19 djelovao je kao podsjetnik na zarazne bolesti, odnosno na ljudsku ranjivost kod pojave zaraznih bolesti u razvijenim zemljama. Zato bi u razvoju smjernica trebalo istaknuti sličnosti ove pandemije i pandemije razvoja mikroorganizama rezistentnih na antibiotike te tako širokim masama pojasniti važnost kontrole nad AMR-om. U nekim je državama to već iznimno istaknuto budući da je otprilike 40 % svih infekcija u 2018. godini bilo uzrokovano bakterijama koje su rezistentne na antibiotike. Konkretno, u Grčkoj je incidencija infekcija enterobakterijama koje produciraju karbapenemazu najviša u Europskoj uniji, no oni nemaju tako visoku smrtnost uzrokovanu SARS-CoV-2. Najmanji broj slučajeva COVID-19 imaju države koje su savladavanje pandemije stavile kao prioritet. Budućnost traži da se fokus stavi i na druge, više zabrinjavajuće bolesti i stanja (36).

#### *4.3. SEKUNDARNE BAKTERIJSKE KOINFEKCIJE I VIRUSNE PANDEMIJE*

Sekundarne bakterijske infekcije glavni su uzrok mortaliteta i morbiditeta povezanih s respiratornim virusnim infekcijama. Primjeri su pandemija gripe 1918. i 2009. godine uzrokovane virusom gripe H1N1, 1957. godine virusom gripe H2N2, 1968. godine virusom gripe H3N2, 2002. godine SARS-CoV i posljednja COVID-19 pandemija. Tijekom posljednja dva desetljeća virusne respiratorne infekcije značajno su utjecale na mortalitet u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju. Iako upala pluća može biti samo virusna uz značajno izraženu upalnu komponentu, u velikom broju slučajeva smrt nije uzrokovana samo virusom već je povezana sa sekundarnom bakterijskom infekcijom (6). Tijekom pandemije gripe 2009. godine, 1 od 4 slučaja bio je kompliciran sekundarnom bakterijskom infekcijom, a između 29 i 55 %

smrtnosti veže se uz sekundarne infekcije (41). Specifični mehanizam kojim virus može uzrokovati i potaknuti razvoj sekundarne bakterijske infekcije nije jasan. Studije su se fokusirale i na ishod sekundarnih bakterijskih infekcija nastalih kod COVID-19 bolesnika, ali njihova epidemiologija i patofiziologija ostaje nejasna. Poznato je, međutim, da nakon virusne infekcije obrana domaćina protiv bakterija u respiratornom sustavu može biti smanjena mehaničkim (oštećenje epitelnih stanica domaćina) ili imunološkim mehanizmima. U studiji provedenoj u Kini na odjelu intenzivne njege, prevalencija sekundarnih bakterijskih infekcija bila je 13,9 % što je povezano s brojem bolesnika na mehaničkoj ventilaciji koja narušava fiziološke barijere i pomaže ulasku oportunističkih patogena (42). Studija provedena na bolesnicima starijim od 60 godina s COVID-19 infekcijom pokazala je da su najčešće zabilježene komplikacije: bakterijska infekcija (42,8 %), hipertransaminemija (28,7 %) i ARDS (21 %) (43). Retrospektivna studija provedena u Wuhanu s 918 COVID-19 bolesnika pokazala je da 7,1 % hospitaliziranih bolesnika ima bakterijsku ili gljivičnu koinfekciju s upalom pluća, bakterijemijom i infekcijom mokraćnog sustava (44). Pregledom objavljenih studija na hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima, identificirano je da iako je 72 % bolesnika primalo antibiotike, samo njih 8 % zapravo je imalo bakterijsku ili gljivičnu koinfekciju (45). Antimikrobna terapija ima ulogu u liječenju potvrđenih ili suspektih bakterijskih ili gljivičnih respiratornih koinfekcija. Terapija je empirijska ili ciljana. Kod propisivanja antimikrobne terapije, često je vrlo teško razaznati radi li se samo o infekciji SARS-CoV-2 ili bakterijskoj/gljivičnoj koinfekciji jer klinički fenotip nije značajno različit od atipične bakterijske pneumonije (46). Studije su otkrile široku upotrebu antimikrobne terapije kao dio kliničke prakse u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika (18). U velikom pregledu i meta-analizi koja je u obzir uzela COVID-19 bolesnike u prvih 6 mjeseci pandemije, otkriveno je da je gotovo  $\frac{3}{4}$  bolesnika primalo antibiotsku terapiju. Propisivanje antibiotika bilo je učestalije kod starijih bolesnika i onih s težim oblikom bolesti. Procjena postotka prevalencije bakterijskih

koinfekcija uz COVID-19 je 6, 1 do 8 %, a kao što je navedeno, 72 % bolesnika prima antibiotike. Ovo ukazuje na to da je propisivanje antibiotika znatno učestalije od prevalencije bakterijskih koinfekcija i sugerira da je velik dio propisivanja antibiotika nesvrshodan, što povećava rizik nepotrebnih kolateralnih šteta kao što su nuspojave, infekcije *Clostridioides difficile* te porast AMR-e zbog razvoja mikroorganizama rezistentnih na antimikrobne lijekove. U kohortnoj studiji provedenoj u Koreji čak 42, 95 % COVID-19 bolesnika liječeno je anti-MRSA (meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*) ili anti-pseudomonasnim antibiotikom. Prekomjerna primjena ovih antibiotika za liječenje pneumonije, koja je potencijalno uzrokovana rezistentnom bakterijom, može dovesti do akutnog bubrežnog oštećenja, infekcije *Clostridioides difficile* ili kolonizacije rezistentnim bakterijama *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* (47).

Studije koje su nedavno provedene pokazuju da su određene infekcije kod bolesnika s COVID-19 već uzrokovane rezistentnim organizmima kao što su rezistentna *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, ali i atipičnim patogenima *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*. Prijemi u bolnice povećavaju rizik od bolničkih infekcija i prijenosa infekcija uzrokovanih bakterijama rezistentnim na antibiotike što u konačnici dovodi do povećane uporabe antimikrobnih lijekova (48).

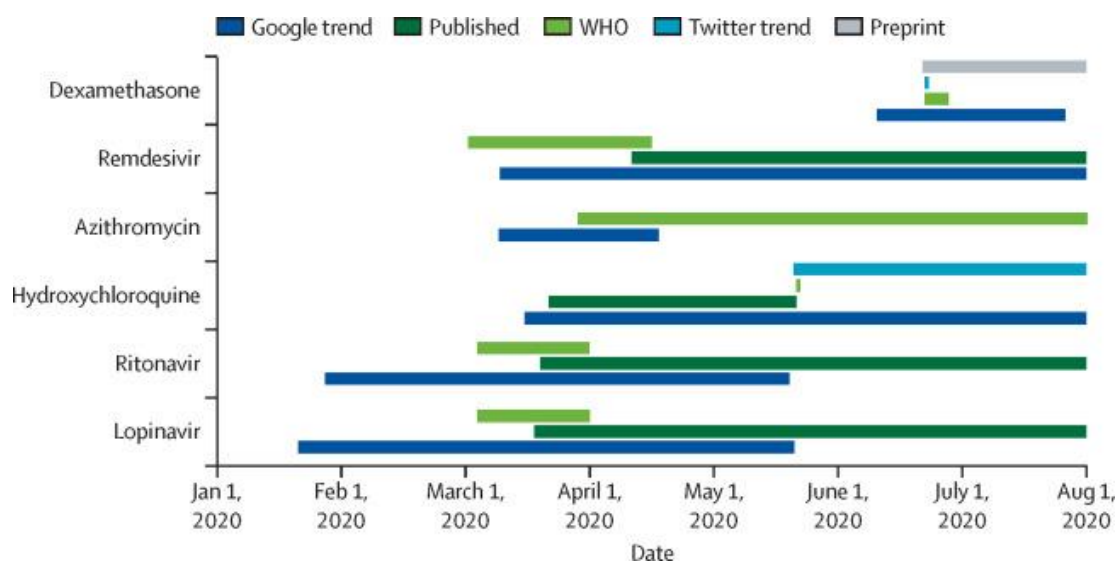
Tako visoka stopa uporabe antibiotika ima potencijal prerastanja u globalnu zdravstvenu prijetnju, osobito u područjima gdje je AMR već značajni problem, kao što su npr. Kina, Italija i SAD. Trenutna saznanja podupiru tezu uporabe empirijske terapije za bolesnike s ozbiljnim oblikom bolesti. Bitno je da smjernice budu jasne i konzistentne pri definiranju bolesnika s COVID-19 koji bi iskusili najviše dobrobiti od empirijske terapije antibioticima, kao i onih bolesnika kod kojih antimikrobna terapija donosi više rizika nego koristi. Za takvo razlučivanje i takve odluke potrebni su odgovarajući parametri za sigurno uključivanje ili nastavak terapije. Dakle, prilike za poboljšanje terapije u budućnosti uključuju poboljšanje dijagnostike

koinfekcija, evaluaciju bakterijskih koinfekcija, osiguravanje dodatnih detalja o antibiotskom propisivanju (koji antibiotik kada, koliko dugo i u kojoj indikaciji), procjenu prikladnosti antibiotika i identificiranje uspješnih inicijativa PUA kod bolesnika s COVID-19 (49).

Empirijska uporaba antibiotika temeljena na lokalnim uzorcima rezistencije često je neefikasna jer se tijekom pandemije javljaju značajne promjene u uzorku endemskih patogena (5).

Nedavna istraživanja potvrdila su porast broja multirezistentnih sojeva mikroorganizama tijekom COVID-19 pandemije. Retrospektivna studija otkrila je porast incidencije karbapenem-rezistentne enterobakterije s 6,7 % u 2019. godini na 50 % u ožujku 2020. godine (50). U studiji provedenoj u Wuhanu otkriveni su najčešći uzročnici sekundarnih bakterijskih infekcija. To su bili *Acinetobacter baumannii* (91,2 % karbapenem-rezistentna), *Klebsiella pneumoniae* (75,5 % karbapenem-rezistentna) i *Stenotrophomonas maltophilia* (4). Gawad i sur. proveli su retrospektivnu studiju na temelju antibiograma iz 2021. godine za urološki odjel te je analizirano 2 581 kultura, a stopa rezistencije je varirala od 27 do čak 79,7 %. Najčešći izolati bili su *Escherichia coli* (44,4 %) i *Staphylococcus aureus* (17,8 %). Antibiotici koji su pokazali najveću stopu rezistencije su eritromicin (> 79,7 %), gentamicin (76,9 %), teikoplanin (75 %) i trimetoprim/sulfametoksazol (71,6 %) (51).

Pandemija je umanjila i rutinske postupke kontrole infekcija i pažnja je sad usmjerena na dijagnostiku SARS-CoV-2, a ne na identifikaciju rezistentnih bakterija. Najveći faktor koji ograničava dijagnostičke procedure rizik je izloženosti zdravstvenog osoblja virusu SARS-CoV-2 kroz aerosol. Ljudski i svi ostali resursi trenutno su usmjereni prevenciji i liječenju COVID-19 što smanjuje dostupnost istih za kontrolu drugih infektivnih bolesti. To utječe na zdravstvenu skrb, a ponekad čak i nepotrebno produžuje primjenu antimikrobnih lijekova (52).



**Slika 4.** Vremenska crta prikazuje početak primjene pojedinih skupina lijekova u terapiji COVID-19 (početak primjene antiparazitskih, antibakterijskih i protuupalnih lijekova u terapiji COVID-19 infekcije) (preuzeto s [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(21\)00039-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(21)00039-2/fulltext))

Kao što je vidljivo iz vremenske linije na slici 4, pojavom COVID-19 infekcije pojavila se želja i potreba da se upotrijebi postojeći lijek koji će biti uspješan u terapiji COVID-19 (3). Uporaba antiparazitskih, antivirusnih, antibakterijskih i protuupalnih lijekova za prevenciju sekundarnih infekcija kod bolesnika s COVID-19 tijekom produžene pandemije zasigurno će u budućnosti donijeti komplikacije kao što je rast AMR-e. To je posebno važno u aspektu uzastopnih mutacija virusa SARS-CoV-2 koje donose rekurentne valove pogoršanja epidemiološke situacije. Tako postoji vjerojatnost da ćemo u budućim „valovima“ imati ne samo novi soj virusa SARS-CoV-2, već i nove izazove liječenja drugih bakterijskih i virusnih infekcija (53).

#### ***4.4. UPRAVLJANJE ANTIMIKROBNOM TERAPIJOM TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE***

Upravljanje antimikrobnom terapijom izrazito je važno kako bi i nakon pandemije imali učinkovite antibiotike. Zbog tog je potrebno ostvariti zdravstvene ciljeve koji su doneseni u prošlosti i osigurati sigurnu budućnost kroz adekvatnu skrb i praćenje rezistencije.

Antimikrobni lijekovi omogućili su medicinski napredak zadnjih desetljeća, no stalni porast rezistencije na antibiotike danas ograničava mogućnosti liječenja pojedinih infektivnih bolesti. Odgovarajuće propisivanje i optimizirana uporaba antimikrobnih lijekova glavni su principi aktivnosti PUA terapijom. Time se smanjuje rizik pojave AMR-e, nuspojava i dodatnih troškova u zdravstvu. Aktivnosti upravljanja antimikrobnom terapijom imaju veliki potencijal u upravljanju pandemijom tako što donose smjernice za dijagnostiku i liječenje te optimiziranje terapije (54).

Broj hospitaliziranih COVID-19 bolesnika premašuje infrastrukturu zdravstvenog sustava u mnogim dijelovima svijeta. PUA nisu prilagođeni ovakvim uvjetima, no predstavljaju veliki potencijalni izvor dodatne pomoći i reorganizacije u kaotičnim uvjetima koje je donijela pandemija. Ovi programi već postoje u mnogim državama, uključuju liječnike i farmaceute sa specijalizacijom iz područja infektologije i često su već integrirani ili su u uskoj suradnji s odjelima kontrole i prevencije infekcija. Jedna je studija pregledom radova identificirala uloge PUA-e farmaceuta u COVID-19 pandemiji. Osim osiguravanja dostupnosti antibiotika, važna je uloga PUA-e farmaceuta u praćenju uporabe antibiotika za COVID-19 koinfekcije, edukaciji i razjašnjavanju zabluda oko COVID-19 terapija i terapija antibioticima, kao i preuzimanje uloge u formiranju lokalnih smjernica za uporabu antibiotika (55). Korištenje znanja i vještina osoblja koje se bavi PUA-om ključno je u trenutnoj situaciji COVID-19 pandemije koja pruža priliku PUA-i da ojačaju i uspostave vezu sa specijaliziranim grupama unutar zdravstvenog sustava (56). Chan i sur. dokazali su da je reimplementacija multidisciplinarnih obilazaka koji

uključuju farmaceute i mikrobiologe, nakon „prvog vala“ bolesti COVID-19, dovela do smanjenja u uporabi antibiotika širokog spektra bez povećanja ukupne smrtnosti kod pacijenata na odjelima intenzivne njege (29).

Dva najmoćnija alata PUA terapijom su prospektivna revizija i povratne informacije te formularno ograničenje i preautorizacija. Ovi se alati mogu koristiti kako bi se utvrdilo koji bolesnici mogu iskusiti najveću dobrobit dodatnih dijagnostičkih testiranja ili da bi se ispitala adekvatna primjena lijekova, odnosno, pratila njihova toksičnost. Dodatne aktivnosti su razvoj lokalnih smjernica i koordinacija s mikrobiološkim laboratorijima s ciljem dostave ažuriranja lokalnih stopa infekcije i rezistencije ključnih mikroorganizama (32).

Primarni je cilj sačuvati antibiotike za bolesnike s najozbiljnijim kliničkim slikama. Mikrobiološki testovi trebali bi se provoditi prije uporabe antibiotika i kada je vjerojatnost da se radi o bakterijskoj superinfekciji niska, primjena antibiotika mora se zaustaviti. Prebacivanje s parenteralne na oralnu terapiju potrebno je provesti što prije, antibiotici bi se trebali koristiti što kraći period te bi trebalo izbjegavati njihovu profilaktičku primjenu (44).

Sve su ovo preporuke u teoriji, ali podaci iz prakse donose oprečne rezultate. Studija u Singapuru pokazuje da su načela PUA-e ostala očuvana tijekom pandemije, a bolesnici su, kod kojih je primijenjena intervencija programa, kraće boravili u bolnici i imali manju stopu primjene antibiotika širokog spektra. U Irskoj je provedena anketa u kojoj su sudjelovali stručnjaci iz 45 javnih i privatnih bolnica u Irskoj (infektolozi, PUA farmaceuti i klinički mikrobiolozi). Njih 76 % izjasnilo se da je COVID-19 utjecao na implementaciju i efikasnost PUA terapijom. Ispitanici su prijavili povećanje uporabe antimikrobnih lijekova, smanjenje adherencije lokalnim smjernicama, otpor preporukama za deeskalaciju terapije, smanjenje praćenja mikroorganizama rezistentnih na antibiotike i češće pojave nestašica lijekova (57).

Pandemija je naglasila važnost uključivanja PUA-e u aktivnosti kao što je upravljanje dijagnostikom, upravljanje uporabom COVID-19 terapije i prilagodba temeljnih načela PUA-e



ne bi li se osigurao strukturirani i potpuni odgovor na pandemiju. Takve su izmjene u pandemiji nužne, a hipotetski bi dugoročno mogle donijeti trajne implikacije PUA-e i unaprijediti ih (ojačavanje infrastrukture i proširivanje profila PUA-e) (55). Prema svemu navedenom postoji potreba za postavljanjem lokalnih smjernica za upravljanje antimikrobnom terapijom da bi se spriječila kolateralna šteta povezana s prekomjernom uporabom antibiotika (46).

#### ***4.5. PREPORUKE***

Smjernice SZO-a o postupanju u pandemiji uključuju postupke upravljanja antimikrobnom terapijom sa specifičnim preporukama. Prema tim smjernicama, antibiotska terapija i profilaksa ne preporučuju se COVID-19 bolesnicima s blagom do umjerenom kliničkom slikom osim ako ne postoje simptomi bakterijske infekcije. Preporuka je empirijska antibiotska terapija temeljena na kliničkoj prosudbi uzimajući u obzir lokalnu epidemiologiju i faktore domaćina. Empirijska antibiotska terapija pneumonije može se razmotriti kod starijih bolesnika koji su smješteni u domovima i kod djece mlađe od 5 godina s umjerenom kliničkom slikom.

Aktivnosti upravljanja antimikrobnom terapijom trebale bi biti uključene u odgovor na pandemiju na razini čitavog zdravstvenog sustava kroz navedene mjere/postupke:

1. povećanje kliničkih kompetencija zdravstvenih radnika koji rade s COVID bolesnicima i vode njihovo liječenje. Ključna kompetencija odnosi se na sposobnost prepoznavanja znakova i simptoma ozbiljne COVID-19 bolesti u odnosu na infekciju uzrokovanu bakterijom ili gljivicom čime bi se eliminirala nepotrebna uporaba antibiotika. Bitna kompetencija je i procjena potrebe za medicinskim pomagalicama koja također povećavaju rizik bolničkih infekcija i posljedične uporabe antibiotika;
2. osigurati kontinuitet esencijalnih zdravstvenih usluga i redovitu opskrbu antimikrobnim lijekovima koji se redovito koriste (antiretrovirusni lijekovi i lijekovi za tuberkulozu te cjepiva);

3. poboljšati metode i opseg testiranja na COVID-19;
4. koristiti biocide s velikim oprezom i po mogućnosti one s niskim rizikom razvoja antibiotske rezistencije;
5. uočiti nova mjesta gdje bi se mogao uvesti PUA;
6. nacionalne vlasti trebale bi uložiti u istraživanja s ciljem poboljšanja PUA-e tijekom i nakon pandemije COVID-19;
7. zdravstvene bi vlasti trebale definirati politiku protiv nesvršishodne primjene ili samoliječenja antibioticima prilikom pojave simptoma vezanih uz COVID-19 u svakoj državi;
8. svjesnost o PUA-i trebalo bi individualno formirati (osobito u predjelima s ograničenim resursima) i usađivati koncept PUA-e kroz predmete u kurikulumu zdravstvenih zvanja ne bi li se stvorio kapacitet znanja i adekvatno osposobljenih zdravstvenih radnika što bi dovelo do adekvatne primjene antibiotika u budućim pandemijama (58).

Navedene su mjere kritične točke na koje se treba usmjeriti kako bi se uspješno implementirala PUA i smanjila AMR.



**Slika 5.** Potencijalne aktivnosti upravljanja antimikrobnom terapijom u pandemiji COVID-19 (preuzeto s <https://isid.org/guide/amr/antimicrobial-stewardship/>)

U sistemskom pregledu literature istražene su aktivnosti, strategije i mjere PUA-e, što se vidi na slici 5, koje su se koristile prije i tijekom pandemije. Mnogo je lekcija koje su izvučene iz COVID-19 pandemije, a općenite preporuke za organizaciju PUA-e su (32):

1. da bi se mogao provoditi PUA, potreban je multidisciplinarni tim;
2. kada se uspostavlja novi PUA, najbolje je krenuti s osnovnim postavkama i fokusirati se na njihovo postizanje i očuvanje prije dodavanja dodatnih strategija;
3. svaka bi bolnica trebala izabrati relevantnu intervenciju PUA-e s ciljem održavanja prikladne uporabe antibiotika i smanjenja AMR-e;
4. prospektivna revizija s povratnom informacijom i pregled antibiotske terapije osnovne su strategije koje pokazuju obećavajuće ishode u implementaciji PUA-e tijekom pandemije;
5. smjernice, kliničke preporuke i edukacija bile su najvažnije strategije za održavanje uspješne implementacije PUA-e prije i tijekom pandemije;
6. razvoj nacionalnih smjernica i indikatora propisivanja pomogao je u promicanju prikladne uporabe antibiotika tijekom pandemije;
7. nove mjere PUA-e kao što su npr. antibiotsko propisivanje vođeno PCT-om pokazalo je obećavajući učinak na uvođenje PUA-e. Rezultati su pokazali smanjenu primjenu antibiotika kod pacijenata s vrijednostima PCT-a 0, 25 ng/mL bez povećanja smrtnosti. Potrebna su daljnja istraživanja da se odredi optimalna vrijednost PCT-a kod koje će se pacijente lišiti terapije antibioticima;
8. definirana dnevna doza (engl. *defined daily dose*, DDD) i dani trajanja terapije (engl. *days of therapy*, DOT) najučestalije su PUA mjere. Potrebno ih je standardizirati kako bi se omogućila usporedba ishoda i planiranje učinkovite implementacije PUA-e
9. potrebno je početi koristiti kompjutersku podršku i praćenje da bi se maksimizirala tehnička podrška u slučaju neke potencijalne buduće krize (28).

Smjernice za uporabu antibiotika kod bolesti COVID-19 poduprte strategijom PUA-e:

1. antibiotici bi se trebali čuvati za bolesnike s teškom kliničkom slikom (oni s potrebama za visokim kisikom i zatajenjem disanja koje brzo napreduje). Biomarkeri kao što su CRP i PCT mogu pomoći u odluci oko terapije antibiotikom, ali i to zahtijeva daljnja istraživanja. CT (engl. *Computed tomography*) prsnog koša može pomoći da se donese preciznija odluka;
2. ako se terapija započinje antibiotikom, idealno bi prethodno bilo provesti mikrobiološke testove (npr. urinarni antigenski test za bakteriju *Legionella pneumophila*, hemokulturu);
3. terapiju antibiotikom potrebno je neprestano ponovno procjenjivati i prekinuti što prije ako je vjerojatnost da se radi o bakterijskoj superinfekciji mala;
4. ako se nastavlja s terapijom antibiotikom, prebacivanje na peroralnu terapiju treba se provesti čim je bolesnik sposoban za gutanje. Povišena tjelesna temperatura nije relevantni kriterij za odluku jer se povišena tjelesna temperatura kod bolesnika s COVID-om pojavljuje kroz duži period;
5. terapija antibiotikom ne bi trebala biti duža od 5 dana. U većini smjernica se tako i inače preporučuje u liječenju CAP-e;
6. kada se u terapiji koriste antibiotici, prvi su izbor  $\beta$ -laktamski antibiotici koji pokrivaju *S. pneumoniae*  $\pm$  *S. aureus* osjetljivu na meticilin (npr. amoksicilin + klavulanska kiselina ili treća generacija cefalosporina). Makrolide i kinolone trebalo bi izbjegavati zbog njihovih kardioloških nuspojava;
7. za bolesnike u intenzivnoj njezi koji se liječe mehaničkom ventilacijom, provode se standardne mjere za prevenciju pneumonije povezane s respiratorom (engl. *Ventilator-associated pneumonia, VAP*). Empirijska terapija VAP-e treba biti bazirana na lokalnim

i individualnim podacima o rezistenciji i prilagođena sukladno mikrobiološkim rezultatima uzorka iz donjeg dišnog sustava;

8. azitromicin se rutinski ne bi trebao primjenjivati, osim u slučaju pozitivnog legionela antigena u urinu;
9. antibiotici se ne primjenjuju u profilaksi bakterijske pneumonije;
10. ako se pojavi pogoršanje respiratorne funkcije tijekom terapije COVID-19, istu je potrebno ponovno procijeniti uzimanjem uzoraka ili provođenjem radiološke dijagnostike. Također, treba uzeti u obzir pogoršanje koje se kod COVID-19 često javlja između 7. i 9. dana bolesti što se pripisuje fazi adaptivne imunološke reakcije. Ipak, potrebno je isključiti ostale moguće uzroke pogoršanja respiratorne funkcije kao što su srčano zatajenje, plućna embolija i preopterećenje tekućinom;
11. u diferencijalnoj dijagnozi treba uzeti u obzir postojanje drugih infekcija koje također mogu biti prisutne uz COVID-19 te ih liječiti prema postojećim smjernicama (59).

## 5. ZAKLJUČAK

Pandemija COVID-19 odvijala se unatoč već postojećim zdravstvenim problemima, poput AMR-e. Vrlo je važno ne razmišljati samo o trenutačnim problemima koje donosi pandemija (broj zaraženih i smrtnost), već u obzir uzeti vrijeme koje dolazi nakon COVID-19 pandemije. U toj će eri AMR i dalje ostati izazov koji treba svladati. Pandemija je jasno ukazala na nedostatke u zdravstvenim sustavima globalno. Postoje ograničeni dokazi o učinkovitoj i održivoj strategiji PUA terapijom u pandemiji zbog brojnih barijera koje koče implementaciju programa. Nepredvidljiva situacija pandemije naglasila je važnost prilagodbe PUA-e promjenjivim i nestabilnim uvjetima. Očekuje se potreba za antimikrobnom terapijom kod određenog broja COVID-19 bolesnika što zahtijeva pristup očuvanja antibiotske terapije za bolesnike kod kojih je potvrđena ili postoji visoka sumnja na bakterijsku infekciju, a empirijska antimikrobna terapija trebala bi se uvoditi uzimajući u obzir izvor infekcije i lokalne uzorke rezistencije. PUA terapijom mogu pomoći u odgovoru na COVID-19 prevenirajući problem AMR-e. Infektolozi, klinički mikrobiolozi, farmakolozi, farmaceuti, medicinske sestre i drugi zdravstveni stručnjaci trebali bi biti uključeni u ove programe, obično u sklopu multidisciplinarnog tima.

Analizom radova objavljenih na ovu temu može se zaključiti da se antibiotici COVID-19 bolesnicima propisuju puno češće nego što za njima zaista ima potrebe te je zbog toga potrebno prilagoditi PUA-u sukladno trenutnoj situaciji. Činjenice koje to potvrđuju su vrlo niska incidencija bakterijskih koinfekcija kod COVID-19 bolesnika, a vrlo visoka stopa propisivanja antibiotske terapije uz porast broja rezistentnih bakterijskih sojeva. Podatak o defekturi azitromicina kod više proizvođača u 2020. godini već je dao naslutiti da se upravo ovaj antibiotik povećano propisivao. Nakon provedene studije koja je pratila potrošnju antibiotika tijekom čitavog razdoblja pandemije, potvrđena je sumnja povećane uporabe antibiotika tokom pandemije. Ova je činjenica zabrinjavajuća te može nositi dugotrajne implikacije na globalnu

antimikrobnu rezistenciju. Podaci iz studija navedenih u radu već izvještavaju o porastu stope rezistencije nekih bakterija što zahtijeva daljnje praćenje. Za zaključiti je da će bolest COVID-19 postati endemska i slično virulentna kao obična prehlada, a medicinske smjernice i vladine politike moraju djelovati na način da spriječe da COVID-19 postane još jedna respiratorna bolest za koju se antibiotici kontinuirano neprimjereno i nesvršishodno propisuju.

## 6. LITERATURA

1. JHU. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> Accessed March 12, 2023.
2. Mazdeyasna H, Nori P, Patel P, i sur. Antimicrobial Stewardship at the Core of COVID-19 Response Efforts: Implications for Sustaining and Building Programs. *Curr Infect Dis Rep* 2020;22:23.
3. Afshinnekoo E, Bhattacharya C, Burguete-García A, i sur. COVID-19 drug practices risk antimicrobial resistance evolution. *Lancet Microbe* 2021;2:e135-e136.
4. Akpan MR, Isemin NU, Udoh AE, Ashiru-Oredope D. Implementation of antimicrobial stewardship programmes in African countries: a systematic literature review. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;22:317-24.
5. Beović B, Doušak M, Ferreira-Coimbra J, i sur. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) Survey. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:3386-90.
6. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis* 2006;6:303-12.
7. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents* 2021;57:106324.
8. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O' Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe* 2020;1:e11.
9. Langford BJ, So M, Raybardhan S, i sur. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:520-31.
10. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, i sur. Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:759-65.



11. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:266-75.
12. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed September 12, 2022.
13. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol* 2022;322:C1-C11.
14. Hrvatske smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti. Available at: [https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice\\_za\\_lijecenje\\_oboljelih\\_od\\_koronavirusne\\_bolesti\\_2019\\_COVID\\_19\\_verzija\\_8\\_od\\_17\\_listopada\\_2022\\_godine\\_d2316d7a70.pdf](https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_za_lijecenje_oboljelih_od_koronavirusne_bolesti_2019_COVID_19_verzija_8_od_17_listopada_2022_godine_d2316d7a70.pdf). Accessed February 6, 2023.
15. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed September 12, 2022.
16. Cohen P, Gebo K. COVID-19: Management of adults with acute illness in the outpatient setting. UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-of-adults-with-acute-illness-in-the-outpatient-setting?csi=18388447-a826-4b87-bbec-3259d6c4e50f&source=contentShare#H1479728004> Accessed September 12, 2022.
17. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, i sur. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397-1408.
18. Nieuwlaat R, Mbuagbaw L, Mertz D, i sur. Coronavirus Disease 2019 and Antimicrobial Resistance: Parallel and Interacting Health Emergencies. *Clin Infect Dis* 2021;72:1657-9.

19. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-78.
20. The RECOVERY trial – two years on. *Available at: <https://www.ox.ac.uk/news/features/recovery-trial-two-years>. Accessed September 12, 2022.*
21. Akpan MR, Isemin NU, Udoh AE, Ashiru-Oredope D. Implementation of antimicrobial stewardship programmes in African countries: a systematic literature review. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;22:317-24.
22. Pandak N, Krajinović V. COVID-19 treatment: High time for Antimicrobial Stewardship Program. *Infekt Glasn* 2020;40:83-5.
23. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Virus* 2016;10:394-403.
24. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia. *Available at: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019\\_9\\_aprile.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_9_aprile.pdf). Accessed September 12, 2022.*
25. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27:61-6.
26. Rodriguez-Guerra M, Jadhav P, Vittorio TJ. Current treatment in COVID-19 disease: a rapid review. *Drugs Context* 2021;10:2020-10-3.
27. Berwanger O. Azithromycin, RECOVERY, and the power of large, simple trials. *Lancet* 2021;397:559-60.

28. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, i sur. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): A randomised clinical trial. *Lancet* 2020;396:959-67.
29. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, i sur. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;97:396-403.
30. COVID-19 Treatment Guidelines. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/guidelines-development/> Accessed February 6, 2023.
31. COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742> Accessed February 6, 2023.
32. Pierce J, Stevens MP. COVID-19 and antimicrobial stewardship: lessons learned, best practices and future implications. *Int J Infect Dis* 2021;113:103-8.
33. Nandi A, Pecetta S, Bloom DE. Global antibiotic use during the COVID-19 pandemic: analysis of pharmaceutical sales data from 71 countries, 2020–2022. *eClinicalMedicine* 2023;57:101848.
34. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:629-55.
35. Hsu J. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *BMJ* 2020;369:m1983.
36. Knight GM, Glover RE, McQuaid CF, i sur. Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications. *Elife* 2021;10:e64139.

37. Kampf G. Biocidal agents used for disinfection can enhance antibiotic resistance in gram-negative species. *Antibiotics* 2018;7:110.
38. Paul D, Mondal SK, Mandal SM. *Biologia Futura*: use of biocides during COVID-19-global reshuffling of the microbiota. *Biol Futur* 2021;72:273-280.
39. Disparities in the Risk and Outcomes From COVID-19. *Available at: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/908434/Disparities in the risk and outcomes of COVID August 2020 update.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/908434/Disparities_in_the_risk_and_outcomes_of_COVID_August_2020_update.pdf)* Accessed February 6, 2023.
40. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update and Weekly Operational Update. *Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>* Accessed September 12, 2022.
41. Gill JR, Sheng ZM, Ely SF, i sur. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:235-43.
42. Fu Y, Yang Q, Xu M, i sur. Secondary bacterial infections in critical ill patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa220.
43. Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. SARS-CoV-2 variants of concern in the United States-challenges and opportunities. *JAMA* 2021;325:1037-8.
44. He Y, He Y, Li W, Wang Z, Chen H, Tian L, Liu D. Nosocomial infection among patients with COVID-19: a retrospective data analysis of 918 cases from a single center in Wuhan, China. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41:982-3.
45. Rawson TM, Ming D, Ahmad R, Moore LSP, Holmes AH. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2020;18:409-10.
46. Gautret P, Lagier JC, Parola P, i sur. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949.

47. Shin DH, Kang M, Song KH, Jung J, Kim ES, Kim HB. A call for antimicrobial stewardship in patients with COVID-19: a nationwide cohort study in Korea. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:653-5.
48. Ruiz J. Enhanced antibiotic resistance as a collateral COVID-19 pandemic effect? *J Hosp Infect* 2021;107:114-5.
49. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* 2020;182:812-27.
50. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, et al. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med* 2020;9:2744.
51. Abdel Gawad AM, Ashry WMO, El-Ghannam S, Hussein M, Yousef A. Antibiotic resistance profile of common uropathogens during COVID-19 pandemic: hospital based epidemiologic study. *BMC Microbiol.* 2023;23:28.
52. Pruijssers AJ, George AS, Schäfer A, et al. Remdesivir inhibits SARS-CoV-2 in human lung cells and chimeric SARS-CoV expressing the SARS-CoV-2 RNA polymerase in mice. *Cell Rep* 2020;32:107940.
53. Knight GM, Glover RE, McQuaid CF, et al. Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications. *Elife* 2021;10:e64139.
54. Rothe K, Feihl S, Schneider J, et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:859-69.

55. Leung V, Quirk J, Muir S, i sur. A cross-sectional study of hospital antimicrobial stewardship programmes in the COVID-19 era. *JAC Antimicrob Resist* 2022;5:dlac134.
56. Kusuma IY, Pratiwi H, Pitaloka DAE. Role of Pharmacists in Antimicrobial Stewardship During COVID-19 Outbreak: A Scoping Review. *J Multidiscip Healthc* 2022;15:2605-14.
57. Gyselinck I, Janssens W, Verhamme P, i sur. Rationale for azithromycin in COVID-19: an overview of existing evidence. *BMJ Open Respir Res* 2021;8:e000806.
58. Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ* 2020;98:442-442A.
59. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:808-10.

## POPIS KRATICA

AMR	antimikrobna rezistencija
ARDS	akutni respiratorni distress sindrom (engl. <i>Acute respiratory distress syndrome</i> )
ASP	(engl. <i>Antimicrobial stewardship programs</i> )
CAP	vanbolnička upala pluća (engl. <i>Community-acquired pneumonia</i> )
COVID-19	bolest uzrokovana koronavirusom SARS-CoV-2 (engl. <i>COronaVirus Disease-19</i> )
CRP	C-reaktivni protein
CT	(engl. <i>Computed tomography</i> )
DDD	definirana dnevna doza (engl. <i>defined daily dose</i> )
DOT	dani trajanja terapije (engl. <i>days of therapy</i> )
EPIC-HR	(engl. <i>Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients</i> )
FDA	(engl. <i>Food and Drug Administration</i> )
GLASS	(engl. <i>Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System</i> )
HcoV	endemski humani koronavirus (engl. <i>Human coronavirus</i> )
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
MERS	bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. <i>Middle East Respiratory Syndrome</i> )
MRSA	meticilin-rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>
NICE	(engl. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> )
NIH	(engl. <i>National Institutes of Health</i> )
PCT	prokalcitonin

PPE	(engl. <i>Personal protective equipment</i> )
PUA	Program upravljanja antibioticima
RNA	(engl. <i>ribonucleic acid</i> )
SAD	Sjedinjene Američke Države
SARS	teški akutni respiratorni sindrom (engl. <i>Sever Acute Respiratory Syndrome</i> )
SARS-CoV-2	teški akutni respiratorni sindrom koronavirusa 2 (engl. <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> )
SpO <sub>2</sub>	saturacija (zasićenost) kisikom
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TM	tjelesna masa
TNF $\alpha$	faktor tumorske nekroze alfa (engl. <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i> )
VAP	pneumonija povezana s respiratorom (engl. <i>Ventilator-associated pneumonia</i> )