

Dragan Soldo¹, dr. med., Prof.dr.sc. Milica Katić¹

RACIONALNO PROPISIVANJE ANTIBIOTIKA U OBITELJSKOJ MEDICINI - PREVENCIJA REZISTENCIJE

¹ Katedra za obiteljsku medicinu, Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Dom zdravlja Zagreb-Centar

SAŽETAK

Prekomjerna upotreba antibiotika, poglavito u situacijama kad njihova uporaba nije opravdana, najvažniji je razlog razvoja rezistencije bakterija na antibiotike i predstavlja jedan od ključnih globalnih javnozdravstvenih problema. Više od 90% antibiotika se propiše bolesnicima liječenim izvan bolnica, a većinu ih propišu liječnici obiteljske medicine. Porazan je podatak da se najveći dio antibiotika i dalje propisuje za akutne respiratorne infekcije koje su uglavnom virusne, samo-limitirajuće bolesti. Ne postoji jedinstveno rješenje ovog problema, jer se u rješavanje trebaju uključiti sve strukture u zdravstvu; liječnici, pacijenti, osiguravajuće društvo i resorno ministarstvo. Za racionalno propisivanje antibiotika u obiteljskoj medicini, neophodno je uvesti odgovarajuće kliničke preporuke i smjernice za liječnike te provoditi kontinuiranu edukaciju svih liječnika kada i kako propisati antibiotike svojim pacijentima. Paralelno se moraju educirati i pacijenti, jer su često upravo oni ti koji vrše pritisak na liječnika za propisivanjem antibiotika, a najčešći razlog ovakvog ponašanja je nedostupnost točnih informacija. Nijedan od ovih ciljeva nije moguće provesti bez pomoći osiguravatelja i resornog ministarstva čija je uloga organizacija edukacije i potpora liječnicima obiteljske medicine u propisivanju antibiotika, osiguranje uvjeta rada za što kvalitetniju skrb za pacijente, jačanje suradnje između liječnika i pacijenta kao partnera, osigurati svim pacijentima točne informacije o štetnosti neadekvatnog uzimanja antibiotika i mogućim posljedicama te razvoj realnog modela sankcija za neodgovorne liječnike i pacijente. U propisivanju antibiotika liječnici obiteljske medicine moraju poštovati principe medicine temeljene na dokazima, jer je to jedini način borbe protiv potencijalno najopasnijeg jahača apokalipse u budućnosti „multirezistentnih bakterija“ i posljedica koje ovi superorganizmi mogu imati na zdravlje cjelokupnog čovječanstva.

Ključne riječi: obiteljska medicina, propisivanje antibiotika, rezistencija na antibiotike

ABSTRACT

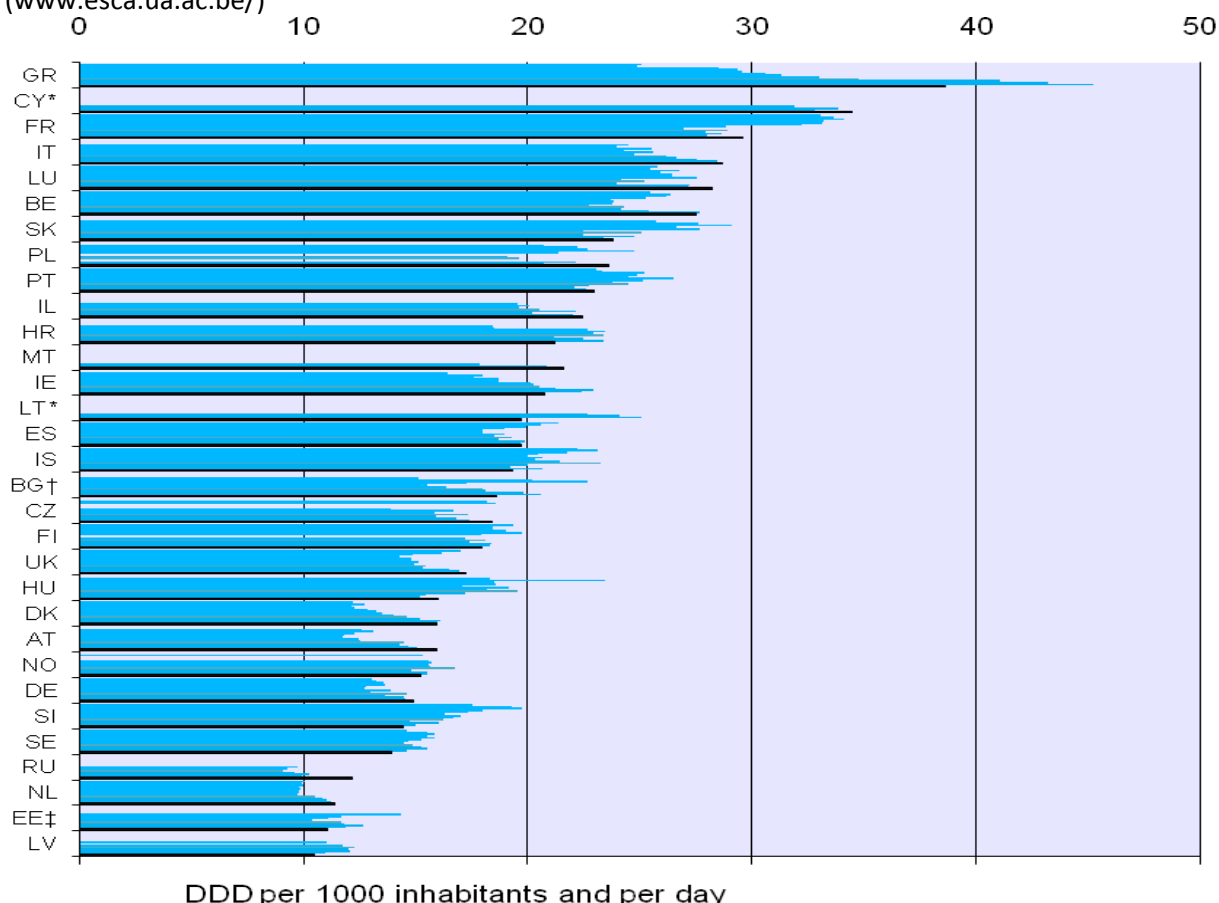
Excessive use of antibiotics, especially inappropriate prescribing, is the most important reason for the development of bacterial resistance to antibiotics, which is one of the key issues in global public health. More than 90% of antibiotics are prescribed for patients treated outside the hospital, and most of them are prescribed by family physicians. Unfortunately, most of the antibiotics are prescribed for the treatment of upper respiratory tract infections which are mostly viral, self-limited diseases. There is no unique solution for this problem and all structures in health system should be involved; family physicians, patients, health insurance institutions and Ministry of Health. For rational prescribing of antibiotics in family medicine clinical recommendations and guidelines must be implemented in practice, along with the continuous education regarding this very important issue. Education of patients is the next key element according to the fact that very often inappropriate antibiotic prescribing is result of pressure of patients to their family physicians, and the most important reason for this behaviour is lack of accurate informations. None of these goals can not be achieved without help of health insurance institutions and Ministry of Health. Their role is in organization of education and support for family physicians for antibiotic prescribing, providing back-up measures for improvement of quality of care for patients, reinforcement of partnership relations between patients and physicians, raising of public awareness for consequences of inappropriate use of antibiotics and development of adequate penalties for irresponsible physicians as well as patients. Family physicians have to follow evidence based recommendations for antibiotics prescribing in their practices, which is the key element in battle with the potentially most disastrous Apocalyptic Rider of the future – “multidrug resistant bacteria’s” and health consequences that these super-bacteria’s might have on the entire human race.

Keywords: family medicine, antibiotic prescription, antibiotic resistance

UVOD

Pretjerana upotreba antibiotika je problem s kojim su suočene sve Europske zemlje od kojih prednjače Grčka, Francuska i Italija (1). Postojeće razlike u stopama propisivanja antibiotika u zemljama sjeverne i južne Europe mogu biti uzrokovane razlikama u nacionalnim smjernicama, drugačijoj tradiciji, navikama i očekivanjima bolesnika te razlikama u utjecaju proizvođača lijekova. Prema izvješću Europskog programa za praćenje potrošnje antibiotika u Europi (European Surveillance of Antimicrobial Consumption – ESAC) Republika Hrvatska (RH) je na visokom 11 mjestu s potrošnjom od 23 DDD/1000 stanovnika (Slika 1).

Slika 1. Ukupna vanbolnička potrošnja antibiotika u Europi od 2007. – 2009. godine (www.esca.ua.ac.be/)



Prema podacima Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje u 2009. godini u ljekarnama je izdano 4.392.726 pakiranja različitih antibiotika koje su propisali liječnici primarne zdravstvene zaštite, što je nešto više od jedne kutije po stanovniku prema važećem popisu. Tri najpropisivanija antibiotika su amoksicilin-klavulanska kiselina 1.004.187 pakiranja, amoksicilin 615.323 pakiranja i azitromicin 567.957 pakiranja, sve antibiotici širokog spektra. Prekomjerno propisivanje antibiotika je medicinski i ekonomski problem jer nepotrebno opterećuje zdravstvene fondove, a liječnici i pacijenti su često nesvjesni štetnih

posljedica koje antibiotici imaju za ljudski organizam. Brojna istraživanja rezistencije bakterija na antibiotike u različitim Europskim zemljama nedvojbeno su pokazala da je prevalencija rezistentnih sojeva bakterija u izravnoj povezanosti sa učestalošću primjene antibiotika. U zemljama u kojima je velika potrošnja antibiotika postoji i veća stopa rezistencije bakterija nego u zemljama u kojima je potrošnja antibiotika mala.

Rezistencija na antibiotike se sustavno prati na Europskoj razini zahvaljujući projektu European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) u koji je uključena i RH. Njihovi rezultati pokazuju zabrinjavajuću stopu rezistencije na antibiotike u zemljama južne Europe. Kada govorimo o RH zanimljivi podaci su da je 38% izoliranih sojeva *S. pneumoniae* rezistentno na makrolide, dok se rezistencija na penicilin kreće oko 24%, rezistencija beta hemolitičkog streptokoka ne prelazi 10% ni za jednu skupinu antibiotika dok je rezistencija *E. coli* na amoksicilin 49%, sulfametoksazol – trimetoprim 24 % i ciprofloksacin 13%. (2) Problem rezistencije je zajednički za sve zemlje i sve trebaju uložiti napor u rješavanju ovog problema jer bakterije ne trebaju putovnicu i zemlje u kojima je zabilježena visoka stopa rezistencije na antibiotike služe kao izvor rezistentnih bakterija za zemlje koje imaju nižu ili nisku stopu rezistencije (3). Ekcesivni porast potrošnje antibiotika od sredine 20. stoljeća kojeg prati i porast rezistencije ima i dodatnu dimenziju, a to je da će se prije ili kasnije pojaviti multirezistentne bakterije otporne na sve poznate antibiotike, što dodatno pogoršava činjenica da je razvoj novih antibiotika spor i dugotrajan proces.

Dok je većina liječnika svjesna ozbiljnosti razvoja rezistencije bakterija na antibiotike, premalo liječnika je svjesno činjenice o nedostatku i nemogućnosti brzog i učinkovitog razvoja novih antibiotika (4). Bakterijska rezistencija jedan od najvažnijih javnozdravstvenih problema 21. stoljeća, a najopasnije posljedice su povećani mortalitet, produženo liječenje i povećanje troškova liječenja kod infekcija uzrokovanih rezistentnim uzročnicima. Posebnu ulogu u rješavanju ovog problema imaju liječnici obiteljske medicine, jer se 90% antibiotika propiše bolesnicima liječenim izvan bolnica, a 70% svih antibiotika koje propišu liječnici obiteljske medicine je za liječenje akutnih respiratornih infekcija koje su u uglavnom bezopasne i samo-limitirajuće bolesti. (3). Zbog prirode problema nemoguće je svu odgovornost prebaciti na liječnike nego je u rješavanje problema potrebno uključiti i pacijente, zdravstvenog osiguranje i resorno ministarstvo.

RACIONALNO PROPISIVANJE ANTIBIOTIKA U OBITELJSKOJ MEDICINI

U praksi liječnika obiteljske medicine najučestaliji je model empirijskog odlučivanja pri postavljanju dijagnoze i odlučivanju o propisivanju antibiotika iako to ponekad i nije najbolje rješenje. Liječnici pri odluci o propisivanju antibiotika osim simptoma i znakova bolesti uzimaju u obzir i dodatne činitelje kao što su: procjena rizičnosti bolesnika, rizik razvoja komplikacija u bolesnika, nemogućnost ostvarivanja kontrolnog pregleda, zahtjev pacijenta, nedostatno poznavanje pacijenta i nedostatak vremena (5). Osim toga prisutne su i velike različitosti u propisivanju antibiotika između samih liječnika koje ovise o edukaciji, značajkama populacije u skrbi, utjecaju farmaceutske industrije, nedostatku stručnog nadzora, utjecaju konzultanata, zahtjevima pacijenata i sklonosti "defanzivnoj medicine" (6). Liječnici obiteljske medicine bi se u svom svakodnevnom radu trebali držati od osnovnih smjernica u propisivanju antibiotika, koje su u stvari dio smjernica za propisivanje bilo kojeg lijeka (7).

Svakako da je prva i osnovna stavka procjena liječnika da li je propisivanje antibiotika uopće potrebno odnosno može li se problem riješiti na drugi način. Nažalost vrlo često se događa da liječnici u radu ne koriste jedno od osnovnih dijagnostičkih i terapijskih pomagala, a to je vrijeme (8). U većini slučajeva odgađanje propisivanja antibiotika neće ni na koji način smanjiti uspješnost liječenja pacijenata pogotovo kad pacijenata s akutnim respiratornim infekcijama, ali će uvelike smanjiti samo propisivanje jer će kod velikog broja pacijenata spontano doći do regresije simptoma. Druga stavka se odnosi na duljinu trajanja liječenja odnosno liječenje antibiotikom treba prekinuti ukoliko nema kliničkih rezultata i isto tako nema potrebe radi „radi dodatne sigurnosti“ prolongirati antibiotsku terapiju ako je pacijent klinički dobro i trajanje liječenja je u skladu s važećim smjernicama (7). Treća stavka se odnosi na izbor lijeka i za svakog liječnika je od iznimne važnosti da dobro poznaje lijekove koje propisuje svojim pacijentima, a kad su u pitanju antibiotici svakako je važno znati karakteristike samog antibiotika i indikacije za koje je on najbolji. Četvrta stavka je dobro procijeniti potencijalnu korist i moguće nuspojave antibiotika te razgovarati s pacijentima na ovu temu, jer ukoliko su nuspojave garantirane, a klinička slika bolesnika nije teška postoji mogućnost zajedničkog odustajanja od antibiotske terapije. Ovakav pristup je od iznimno velike koristi kod pacijenata koji rade pritisak na liječnika za opetovanim propisivanjem antibiotika. (9) Peta stavka se odnosi na praćenje kliničkih smjernica i preporuka kod propisivanja antibiotika te potrebu kontinuirane edukacije.

U RH postoje nacionalne smjernice za propisivanje antibiotika koje je izradila Interdisciplinarna grupa za kontrolu bakterijske rezistencije (Interdisciplinary Section for Antibiotic Resistance Control - ISKRA) (10). Svakako da su za obiteljsku medicinu najzanimljivije smjernice za liječenje urinarnih infekcija i smjernice za liječenje grlobolje. Nažalost istraživanja pokazuju veliko odstupanje od preporuka kako u indikacijama za primjenu antibiotika tako i u izboru antibiotika iako su smjernice lako dostupne svim liječnicima (11). Svakako da na ovom polju postoji veliki potencijal u prilagođavanju računalnih aplikacija koje liječnici obiteljske medicine koriste u svakodnevnom radu u koje se mogu implementirati postojeće smjernice za propisivanje antibiotika što se u nekim slučajevima pokazalo korisnim. Neka pomagala, kao terapijske indikacije pojedinih antibiotika, već su prisutna u aplikacijama koje liječnici koriste u RH. Nedvojbeno je dokazano da

specijalističko usavršavanje liječnika obiteljske medicine osigurava bolje standarde rada pa i primjerenije propisivanje antibiotika (5).

U tablici 1. Prikazano je 10 najpropisivanijih antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u periodu od 2007. – 2009. Gdje je vidljivo da je trend propisivanja antibiotika u padu što svakako govori u prilog činjenici da liječnici sve više obraćaju pozornost na ovu temu.

Tablica 1. Broj izdanih pakiranja antibiotika u ljekarnama u RH na recept iz PZZ-a

Generičko ime lijeka	Broj pakiranja		
	2007	2008	2009
Amoksicilin + Klavulanska kis.	1 097,990	1 080,957	1 004,187
Amoksicilin	813,727	743,471	615,323
Cefaleksin	617,080	521,516	385,420
Azitromicin	552,218	537,782	567,957
Sulfametoksazol - trimetoprim	309,144	267,018	224,776
Doksiciklin	241,454	216,353	185,283
Klaritromicin	217,476	215,717	179,396
Benzatin-Fenoksimetilpenicilin	214,241	202,659	172,472
Cefuroksim	199,269	343,702	364,630
Norfloksacin	134,358	127,511	107,182

Izvor; Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje 2010.

Svakako da bi u racionalizaciji propisivanja antibiotika u obiteljskoj medicine dodatno doprinijela i organizacija stručnih tijela iz redova liječnika obiteljske medicine koji bi sustavno provodili kontrolu propisivanja antibiotika u ordinacijama s naglaskom na edukaciju liječnika koji griješe umjesto postojećih sankcija koje za liječnike predviđa Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Isto tako se aplikacije s kojima liječnici rade mogu iskoristiti za osiguravanje najnovijih podataka liječnicima poput novosti u smjernicama, regionalnu rezistenciju bakterija na antibiotike i pojavu novih rezistentnih sojeva. Za unapređenje propisivanja antibiotika u obiteljskoj medicini učinkovitim su se pokazale složene intervencije koje su usmjerene kako na liječnike tako i na pacijente.

U radu Bjerruma i suradnika prikazan je proces složene intervencije na propisivanje antibiotika koja je provedena u šest država od kojih su Danska i Švedska odabrane kao zemlje sa racionalnim propisivanjem i niskom rezistencijom, Litva i Rusija kao zemlje u kojima je zabilježeno povećanje propisivanja i povećanje rezistencije te Argentina i Španjolska kao zemlje u kojima je prisutno visoko učešće propisivanja antibiotika i visoki postotak rezistencije. (12). Svi liječnici su prošli edukaciju o postojećem stanju i preporukama za

propisivanje antibiotika, dobili su mogućnost korištenja brzih dijagnostičkih testova u ordinacijama (Strep A i CRP) te je paralelno pokrenuta medijska kampanja i napravljeni edukacijski materijali za pacijente. Rezultati istraživanja su pokazali da složena intervencija dovodi do smanjenog propisivanja antibiotika i bolje usuglašavanje terapije s postojećim smjernicama.

ULOGA PACIJENATA U RACIONALIZACIJI POTROŠNJE ANTIBIOTIKA

Od samih početaka medicine pacijenti su uvijek u potrazi za magičnim lijekom, koji će jednostavno riješiti njihove zdravstvene tegobe bez ikakvih nuspojava. Nažalost u moderno vrijeme postoji percepcija da su upravo antibiotici čudotvorni lijekovi koji rješavaju „iznimno teške“ kliničke probleme poput prehlade i liječnici su često izloženi pritisku od strane pacijenta za nepotrebno propisivanje antibiotika. Poseban paradoks je da često i roditelji djece vrše pritisak na liječnika za nepotrebno propisivanje antibiotika vlastitom djetetu nesvjesni potencijalne štete koju čine. Razlozi za ovakvo ponašanje pacijenata su najčešće strah od potencijalno teškog ishoda bolesti, manjak edukacije i nepovjerenje u zdravstveni sustav (13) Problem sam po sebi ne bi imao tako široke dimenzije da liječnici obiteljske medicine ne popuste pritisku i propišu antibiotik na zahtjev pacijenta (14). Edukacija pacijenta i podizanje svijesti u populaciji o štetnosti prekomjerne upotrebe antibiotika jedan su od ključnih elemenata za smanjenje propisivanja antibiotika i pokazali su se vrlo učinkovitim u smanjenju propisivanja antibiotika, pogotovo u kombiniranoj intervenciji (14).

Postoji nekoliko osnovnih intervencija za edukaciju pacijenata koje se sastoje iz individualne konzultacije s liječnikom, izradu edukacijskih materijala i edukacijskih web stranica te medijskih kampanja usmjerenih na promjenu percepcije o antibioticima u javnosti. (14) Za racionalno propisivanje antibiotika u obiteljskoj medicini nužno je kontinuirano raditi na jačanju partnerskog odnosa liječnik – pacijent te osiguranju uvjeta za rad u ordinaciji u kojima liječnik i pacijent mogu interaktivno sudjelovati u rješavanju svakog problema uključujući i nepotrebno propisivanje antibiotika. Medijska kampanja i izrada edukacijskih materijala za pacijente su možda veliko financijsko opterećenje koje ne daje rezultate odmah, ali je to investicija koja nepobitno smanjuje nepotrebno propisivanje antibiotika i najbolji primjer za uspješnost takvog pristupa su Nizozemska i nordijske zemlje koji su među najmanjim potrošačima antibiotika u Europi. Masovni mediji se moraju integrirati sa zdravstvenim sustavom i moraju biti više iskorišteni za promociju zdravlja pogotovo u području dostupnosti informacija o štetnosti prekomjerne i neprimjerene upotrebe antibiotika. Jedan od pozitivnih primjera je da većina komercijalnih reklama za probiotike u sebi sadrži i informaciju o štetnosti antibiotika, iako nije dio smišljene kampanje u zdravstvu. Svakako da u području edukacije pacijenata o štetnosti antibiotika u RH postoje pozitivni pomoci (dan svjesnosti o antibioticima, edukacijski materijali) ali ima i jako puno prostora za dodatne intervencije.

ULOGA OSIGURAVAJUĆEG DRUŠTVA I RESORNOG MINISTARSTVA

Racionalno propisivanja antibiotika i smanjenje potrošnje antibiotika je u interesu liječnika, pacijenata, ali i osiguravajućeg društva i resornog ministarstva jer smanjuje troškove liječenja i doprinosi zdravlju u zajednici (3, 14). Osiguravajuća društva imaju podatke o propisivanju antibiotika i jedini su koji mogu napraviti početni korak u intervenciji za smanjenje propisivanja antibiotika, a to je analiza postojećeg stanja i mogući modeli intervencije. Isto tako raspolažu značajnim financijskim sredstvima s kojima mogu financirati intervenciju u ovom sektoru, a financiranje specijalizacije za liječnike obiteljske medicine od 2003. godine je zasigurno jedan od pozitivnih pomaka. Kad se govori racionalizaciji propisivanja u ordinacijama obiteljske medicine otvaraju se i velike mogućnosti intervencije putem sučelja na kojima liječnici rade (implementacija smjernica, preporuka, sustavi za pomoć u odlučivanju), a planirana integracija cijelog zdravstvenog sustava će zasigurno riješiti problem pacijenata koji obilaze hitne službe jer im njihov liječnik opravdano nije propisao antibiotik (15, 16, 17, 18).

Sudjelovanje osiguravajućeg društva se već pokazalo uspješnim u organizaciji javnih kampanja u RH (19) pa nema razloga da se sličan model ne primjeni i u kampanji za smanjenje nepotrebnog propisivanja antibiotika. Druga iznimno važna uloga osiguravajućih društava je u osiguranju standarda kvalitete rada u ordinacijama obiteljske medicine, jer je dokazano da pomoćna dijagnostička oprema i dodatno vrijeme za konzultaciju s pacijentom reduciraju potrošnju antibiotika (12). Ono o čemu osiguravajuća društva u RH moraju povesti računa u budućnosti je svakako i penalizacija osiguranika za neodgovorno ponašanje jer nisu samo liječnici odgovorni za zdravlje pacijenata nego je odgovornost zajednička, što do sada nije bio slučaj. Uloga resornog ministarstva je organizacija edukacije za liječnike, izrada preporuka i smjernica za racionalno propisivanje antibiotika, praćenje bakterijske rezistencije i razvijanje modela intervencije temeljene na rezultatima te organiziranje medijskih kampanja za edukaciju pacijenata. Po ovom pitanju RH je u rangu drugih europskih zemalja, aktivno sudjeluje u europskim projektima za praćenje potrošnje antibiotika ESAC-net i bakterijske rezistencije EARSS-net te ECDC-om (European Center for Disease Control) u sklopu Tessy programa, a donošenjem Nacionalnog programa za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike za razdoblje od 2009. do 2014. godine praćenje potrošnje antibiotika je postalo jednom od službenih nacionalnih aktivnosti koje koordinira Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) (2). Iako postoje nacionalne smjernice za propisivanje antibiotika za određena klinička stanja njihova implementacija i modeli kontrole njihove primjene nažalost još uvijek nisu zaživjeli u praksi. Svakako da je jedna od ključnih zadaća resornog ministarstva da pored postojećih javnozdravstvenih akcija (dan svjesnosti o antibioticima) i dalje nastavi organizirati i ulagati u medijske kampanje s ciljem povećavanja svijesti o štetnosti neprimjerene upotrebe antibiotika među građanima RH.

ZAKLJUČAK

Povećana potrošnja antibiotika, a s time i povećana bakterijska rezistencija je globalni problem s kojim se suočavaju sve zemlje svijeta uključujući RH. Nedavni primjer pojave multirezistentne E. coli u Europi pokazao je koliko je problem realan i kako su teške posljedice koje ovakve bakterije imaju na zdravlje ljudi, zdravstveni sustav i cjelokupno gospodarstvo. Možda je od svih mogućih scenarija upravo pojava multirezistentnih bakterija jahač Apokalipse koji će uništiti ljudsku vrstu na ovom planetu. Upravo iz ovih razloga sve strukture koje sudjeluju u zdravstvenom sustavu moraju djelovati zajedno da bi se problem porasta bakterijske rezistencije sveo na minimum, a s obzirom na činjenicu da bakterije ne trebaju putovnicu nužna je međunarodna suradnja. Nepotrebno propisivanje antibiotika u obiteljskoj medicini možda u većini slučajeva nema direktne loše posljedice ni za pacijenta ni za liječnika, ali porast bakterijske rezistencije je nešto što itekako može ugroziti liječnike, pacijente i cjelokupni zdravstveni sustav i toga moramo biti svjesni kod svakog propisivanja antibiotika. Ono što je sigurno je činjenica da u RH još uvijek ima puno mjesta za racionalizaciju u propisivanju antibiotika u obiteljskoj medicini.

LITERATURA

1. European Surveillance of Antimicrobial Consumption. Dostupno na. URL: <http://www.esac.ua.ac.be/>. Pristupljeno 18.08.2012.
2. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2010. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2011.
3. Gulliford M et.al. Selective decrease in consultations and antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in UK primary care up to 2006. *Journal of Public Health* 2009; 31:512-20)
4. Spellberg B. The Antibiotic Crisis: Can we reverse 65 Years of Failed Stewardship? *Arch Intern Med* 2011; 171(12): 1080-1081.
5. Lo YY et al: Does vocational training in family medicine have an impact on antibiotic prescribing pattern? *Family Practice* 2011; 28; 56-62
6. Katić M, et al. General practitioners' patterns of antimicrobial drugs prescription in the therapy of acute pharyngitis. *Scand J Prim Health Care* 2000; 18: 30-34.
7. Schiff GD, Galanter WL, Duhig J, Lodolce AE, Koronkowski MJ, Lambert BL. Principles of conservative prescribing. *Arch Intern Med.* 2011 Sep 12;171(16):1433-40. Epub 2011 Jun 13. Review.
8. Høye S, Frich JC, Lindbæk M. Use and feasibility of delayed prescribing for respiratory tract infections: a questionnaire survey. *BMC Fam Pract.* 2011 May 18;12:34.
9. Budak A. i sur. *Obiteljska medicina.* 3. Izdanje. Zagreb: Gandalf; 2000.
10. Andrasević AT, Baudoin T, Vukelić D, Matanović SM, Bejuk D, Puzevski D, Abram M, Tesović G, Grgurev Z, Tomac G, Pristas I; Interdisciplinary Section for Antibiotic Resistance Control (ISKRA). ISKRA guidelines on sore throat: diagnostic and therapeutic approach-Croatian national guidelines. *Lijec Vjesn.* 2009;131(7-8):181-91.
11. Tonkin-Crine S, Yardley L, Coenen S, Fernandez-Vandellos P, Krawczyk J, Touboul P, Verheij T, Little P. GPs' views in five European countries of interventions to promote prudent antibiotic use. *Br J Gen Pract.* 2011 ;61(586):e252-61
12. Bjerrum L et al. Health Alliance for prudent antibiotic prescribing in patients with respiratory tract infections (HAPPY AUDIT)-impact of a non-randomised multifaceted intervention programme. *BMC Family Practice* 2011; 12: 52
13. Coenen S, Michiels B, Renard D, Denekens J, Van Royen P. Antibiotic prescribing for acute cough: the effect of perceived patient demand. *Br J Gen Pract.* 2006 Mar; 56(524):183-90.
14. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19; (4):CD003539. Epub 2005 Oct 19.
15. Litvin CB, Ornstein SM, Wessell AM, Nemeth LS, Nietert PJ. Adoption of a clinical decision support system to promote judicious use of antibiotics for acute respiratory infections in primary care. *Int J Med Inform.* 2012 Aug;81(8):521-6. Epub 2012 Apr 5.
16. Sintchenko V, Coiera E, Gilbert GL. Decision support systems for antibiotic prescribing. *Curr Opin Infect Dis.* 2008 Dec; 21(6):573-9.
17. Thursky K. Use of computerized decision support systems to improve antibiotic prescribing. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006 Jun; 4(3):491-507.
18. Gulliford MC et al. Cluster randomised trial in the General Practice Research Database: 1. Electronic decision support to reduce antibiotic prescribing in primary care (eCRT study). *Trials* 2011; 12: 115
19. Civljak M, Ulovec Z, Soldo D, Posavec M, Oreskovic S. Why choose Lent for a "smoke out day?" Changing smoking behavior in Croatia. *Croat Med J.* 2005 Feb;46(1):132-6