

文章编号: 1672-3384 (2009) -01-0032-06

## ATC/DDD 系统的建立及其在药物利用研究中的应用

【作者】 张文双<sup>1,2</sup> 杨永弘<sup>1\*</sup>

1 首都医科大学附属北京儿童医院 (北京 100045)

2 天津市儿童医院 (天津 300074)

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 B

药物利用研究 (studies of drug utilization) 始于 20 世纪 60 年代初, 最初仅局限于对药物上市后消耗量的研究, 随着上市新药的不断涌现和药品消耗结构的变化, 药物消费呈现迅速增长趋势, 对药物消耗量、消费结构、处方习惯和不良反应等方面的研究也有了较大的进展<sup>[1]</sup>。

世界卫生组织 (world health organization, WHO) 专家委员会给有关药物利用研究所下的定义是: 药物利用研究是对全社会的药物市场、供给、处方及其利用的研究, 其重点是药物利用所引起的医药、社会、经济的后果以及各种药物和非药物因素对药物利用的影响。

药物利用研究的作用, 主要有以下几个方面: ①提示药物消耗的基本状况, 了解药物临床应用的实际消费; ②提示药物应用的模式, 通过对给药方式、药物剂量、使用频率、使用成本、治疗进展的研究, 确定药物治疗的安全性、有效性和经济性; ③提示药物消费分布与疾病谱的关系, 预测药品的需求量和需求结构; ④反映国家人口素质和健康状况; ⑤对某些药物的滥用进行监测, 结合不良反应成为监测药物使用的重要手段之一。

## ■ 药物利用研究方法

药物利用研究包括定量研究和定性研究<sup>[1]</sup>。定量研究 (quantitative studies) 是对某个国家、地区或医疗机构等在不同层次上的药物利用的时态量化研究。即通过区域性随机抽样调查所提供的资料, 包括年龄、性别、社会阶层、疾病发病

率及其他特征, 应用统计学的方法, 对有关的药物利用研究数据作量化分析, 以测算人群的药物利用状况, 比较药物利用率的地区差异。定性研究 (qualitative studies) 是对药物利用的质量、必要性和恰当性进行评价。侧重于药物使用的质量评价, 如安全性和有效性。

药物利用研究中常用的评价指标有金额指标、治疗日 (TD)、限定日剂量 (DDD)、处方日剂量 (PDD)、药物利用指数 (DUI) 等, 利用这些指标对药物进行金额排序、用药频度分析及处方行为研究。其中, ATC/DDD 方法应用最广泛。

### 1.1 WHO ATC/DDD 系统

ATC/DDD 系统作为药物利用研究的最常用工具, 目的是提高药物的应用质量。早在 20 世纪 70 年代初就用于药物利用研究, 适用于国内和国际间的比较, 监测药物使用的趋势变化和评价特定事件对药物使用的影响和作用, 为药物安全性研究提供基准数据。

1969 年, WHO/欧洲组织的一个关于药品消耗的专题讨论会在奥斯陆召开, 会上提议制定统一的药物分类系统以及确立药物利用研究中可用于比较的技术单位, 主要来自北欧国家的专家小组制定了解剖-治疗-化学的药物分类系统 (anatomical therapeutic chemical, ATC) 以及确定了将限定日剂量 (defined daily dose, DDD) 作为用药频度分析的单位, DDD 不受治疗分类、剂型和不

\* 通讯作者: 杨永弘, E-mail: yyh66@vip.sina.com

同人群的限制<sup>[2]</sup>。1975 年第一次将 ATC/DDD 方法用于胰岛素和口服糖尿病药物的研究<sup>[3]</sup>。随后对所有北欧国家 1976 年以前的药物资料进行研究,发现在很多治疗领域的药物使用存在显著差别。为了巩固和发展 ATC/DDD 系统,1982 年在奥斯陆成立了 WHO 合作中心,1996 年以后,中心成为全球性的机构(网址:www.whocc.no)。ATC/DDD 逐渐成为药物利用系统而广泛的研究手段。

ATC 分类系统是根据药物作用器官或系统、药物的化学、药理学和治疗学特性将药物区分为 5 个不同的级别,第一级是根据治疗学分类,包括 14 大类,第二级是在治疗学分类的基础上根据药理学区分的亚类,第三级和第四级再根据化学分类,第五级根据化学物质分类<sup>[4]</sup>。大多数情况每种被收录到 ATC/DDD 系统的药物都拥有一个 ATC 代码(code),例如头孢氨苄(cefalexin)的分类及 ATC 代码为 J01DB01,其逐级分类如下:

J antiinfectives for systemic use (全身应用的抗感染药物); J01 antibacterials for systemimc use (全身应用的抗菌药物); J01D other beta - lactam antibacterials (其他  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物); J01DB first - generation cephalosporins (第一代头孢菌素类); J01DB01 cefalexin (头孢氨苄)。

## 1.2 限定日剂量

1.2.1 限定日剂量(DDD)的确定 WHO ATC 系统建议用限定日剂量(defined daily dose, DDD)作为测定药物利用的单位,其定义为:用于主要治疗目的的成人的药物平均日剂量。DDD 作为测量单位,较已往单纯的药品金额和消耗量更合理,不会受到药品销售价格、包装剂量以及各种药物每日剂量不同的影响,解决了因为不同药物一次用量不同、一日用药次数不同而无法比较的问题,可以较好地反映出药物的使用频度<sup>[5,6]</sup>。

通常进行药品消耗比较的 DDD 数(DDD<sub>s</sub>)采用两种计算方法:①DDD/1000 居民/天,其含义为以限定日剂量为单位的每 1000 个居民每天某

药品的消耗量,适用于对某一地区居民的用药的总体评价。 $DDD_s = (\text{某阶段消耗某药品量} \times 1000) / (\text{该药的 DDD 值} \times \text{天数} \times \text{居民数})$  ② DDD/100 病人/天,其含义为以限定日剂量为单位的每 100 个病人每天某药品的消耗量,适用于一家或几家医院的不同年度的动态比较和用药结构分析。 $DDD_s = (\text{某阶段消耗某药品量} \times 100) / (\text{该药的 DDD 值} \times \text{病人数} \times \text{使用天数})$

DDD 是一个比值,同类药物和不同类药物的 DDD 可以进行数值上的比较,某药的 DDD 数值大,说明用药频度高,用药强度大,对该药的选择倾向性大。另外,各种药物的 DDD<sub>s</sub> 还可以相加,可以比较不同类药物的用药频度以及不同阶段药物使用频度,使得地区、国家以及不同阶段的药物利用数据具有可比性,便于长期的药物利用监测。还可以监测一年中不同季节的用药频度的变化<sup>[7,8]</sup>。

确定 DDD 的原则<sup>[4]</sup>:①DDD 是根据成人用药制定的值,儿童尚无相应系统;②主要适应证表现在药物 ATC 代码上。当推荐的剂量需要根据体重来计算时,体重设定为 70kg。需要强调的是即使主要用于儿童的制剂例如混合制剂和栓剂也是成人的日剂量。但是生长激素和氟化物片剂仍按照儿童使用的剂量;③确立 DDD 通常根据药物的维持剂量,一些初始剂量不同的药物不能在 DDD 中反映出来,如洋地黄类;④DDD 通常是治疗剂量,但是,如果主要适应证是为了预防,就选择预防剂量,例如氟化物片剂和一些抗疟药的 DDD 就是预防剂量;⑤DDD 通常依据产品的纯品装入量,没有给出不同的盐类制剂的 DDD;⑥DDD 以药物活性物质的重量单位来表示,在确定药物的 DDD 时,还应考虑某些特殊的情况。当用药途径不同剂量也不同时,应制定不同的 DDD。例如, J01DC02 头孢呋辛(cefuroxime)口服剂量为 0.5g,注射剂量为 3g; J01FA09 克拉霉素(clarithromycin)口服剂量为 0.5g,注射剂量为 1g; J01MA02 环丙沙星(ciprofloxacin)口服剂量

为1g,注射剂量为0.5g。⑦对于剂量不能用活性物质的重量来表示的复方制剂,其DDD是以单位剂量数为基础来确定,如片数、胶囊数或栓剂枚数。例如J01EE01磺胺甲基异噁唑/甲氧苄啶片剂,每片含磺胺甲基异噁唑0.4g和甲氧苄啶80mg,它的DDD是4片;环己巴比妥钠栓剂,每个栓剂含可待因30mg和对乙酰氨基酚0.5g,它的DDD是3个栓剂。

由于各国用药情况不同,部分DDD值允许参阅药典或权威性药书书目中规定的治疗药物剂量。必须指出的是,DDD本身不是一种用药剂量,而是一种技术性测量单位,不能反映推荐日剂量或处方日剂量,由于个体差异(例如年龄和体重)以及药物代谢动力学的不同,药物日剂量通常是有差别的。

DDD只是药物利用研究的技术单位,不能反映不同药物治疗上的等效剂量,因此DDD不能反映同一类药物产生相似治疗效果的日剂量。实际上,对治疗等效性进行评估是很困难的。通常不同药物在治疗上的等效剂量、实际的处方日剂量(prescribed daily doses, PDD)和DDD是有差别的,即使同一种药物在不同国家上述剂量也不是相同的。与PDD不同,DDD是一个固定值,除非PDD的变化很大或药物的主要适应证改变时才考虑改变DDD<sup>[4]</sup>。

一般用于药物利用研究的数据来源包括销售数据(sales data)、药房发放药品数据(dispensing data)、病人就诊数据(patient encounter based data)、病人调查数据(patient survey data)以及医疗机构的数据(health facility data)<sup>[4]</sup>。

1.2.2 DDD的局限性 DDD概念的提出和应用是药物消费计算方面的一大进步,但其也有局限性,在应用时应予以重视<sup>[4,9]</sup>。

因为DDD的确定是为达到主要治疗目的用于成人的药物平均日剂量,由于实际治疗过程中存在药物剂量的差异,DDD的确定没有考虑到肾功能不全的病人用量减少,还存在依据体重给药

的情况,即没有考虑到药物使用的个体差异。因此,应用DDD进行的药物消耗调查,只能显示一个较粗略的消耗情况,并不是确切、真实的用药频度。

另外,DDD只是药物利用研究中用于比较不同研究结果的技术性测量单位,而不是推荐给临床的实用剂量,不同国家或地区的DDD值可能有所差异;DDD值只考虑药物的主要适应证的用药剂量,未能包括病程的不同时期的用药剂量,当剂量变异大时,或一种药物可用于一种以上适应证,或有联合用药情况以及病人的不依从性等因素时,利用DDD值进行分析要注意其限度;DDD值是成人的日剂量,用于儿童会出现偏低的现象。

### 1.3 DU90%

DU90%是根据各种药物的DDD的数量对单个药物进行排序,计算占全部药物消耗量90%的药物个数,作为一组特定药物处方质量的评价指标。DU90%是前10位排序的进一步发展,可以提供定量和定性数据。更关注占总量90%的药物以及这些药物依从抗生素使用指南的程度<sup>[10,11]</sup>,可达到质量评估的目的。

DU90%可用于对处方质量进行快速评估,更关注经常使用、覆盖90%的药物,也正是这些使用频率最高的药物对人体的作用也最大。使用相对少的药物来进行治疗,通常认为这样的处方质量较高,即使用有限数目的药物来达到很好的治疗目的。合理的药物使用体现在频繁使用的药物应该包括在指南推荐的药物。DU90%不是直接评价处方的质量,而是作为处方治疗评估过程中有效的一种工具,它只提示潜在的问题,这些问题还需要进一步的调查研究。

### 1.4 药物利用的影响因素

药物利用的诸多影响因素,本身因素包括药品剂型、给药途径、配方组成、贮存方法、用法、用量、给药时间与间隔、疗程、不良反应等。非药物因素包括社会经济因素、依从性、医疗管理制度等方面。在进行药物利用研究分析时要考虑

上述影响因素<sup>[1]</sup>。

## ATC/DDD 方法的应用

### 2.1 药物使用频度分析

1975 年第一次将 ATC/DDD 方法用于胰岛素和口服糖尿病药物的研究<sup>[3]</sup>, 发现国家之间以及地区之间胰岛素和口服糖尿病药物的使用存在明显的差别。Goossens 等<sup>[12]</sup>对欧洲 26 个国家门诊抗抗生素的使用进行了为期 6 年的调查, 用药频度表示为每 1000 个居民每天的 DDD 数, 发现法国抗生素总的用药频度最高, 荷兰最低, 存在显著的地域差别, 欧洲北部地区的国家抗生素用药频度较低, 东部地区中等, 而南部地区用药频度最高。同时发现老的窄谱抗生素使用减少, 新型广谱抗生素的使用增加, 法国和意大利门诊的头孢菌素类抗生素使用较多, 其中第三代头孢菌素的使用占到 1/3。27 个欧洲国家与美国门诊抗生素使用的跨大洲比较显示美国高于欧洲的平均水平, 低于希腊、法国和意大利<sup>[13]</sup>。Kern 等<sup>[14]</sup>对德国门诊抗生素使用的调查发现存在明显的地区差别, 西部靠近法国和比利时边境的地区用药频度最高。

Vander 等<sup>[15]</sup>应用每 1000 居民每天的 DDD 数作为评价用药频度指标, 对 15 个欧洲国家的全国的医院抗生素消耗情况进行了调查。Kitzes - Cohen 等对一家三级医院抗生素使用的调查, 选用的用药频度的指标是每 100 住院日的 DDD 数, 发现用药频度最高的病房是耳鼻喉科、泌尿外科、妇科、骨科和 ICU<sup>[16]</sup>。

邹豪等<sup>[17]</sup>较早地在国内应用 ATC/DDD 方法, 统计了 1992 ~ 1994 年军队 10 家综合性医院的全部药品消耗数据, 对药品消耗 DDD 数的构成进行了分析, 维生素类药物、血液和造血系统药物、神经系统药物、呼吸系统药物、心血管系统药物以及抗感染药物位于前 6 位, 抗感染药物 DDD 数有所下降, 同时也反应出疾病的分布情况。通过对药物使用的数据变化情况的综合分析, 可以预测将来的用药趋势, 对药品生产、药品市场和临

床使用具有指导意义。

孙华君等<sup>[18]</sup>对国内近几年开展的药物利用方面研究文献进行了分析, 半数以上采用 DDD 值、排序分析的方法, 研究药品在不同年度用药结构的变化规律和趋势, 而且对药品进行分类评价的研究逐步增多。但国内缺少大规模的多中心合作研究和深入细致的调查。

### 2.2 抗菌药物的使用与细菌耐药相关性分析

细菌耐药性的迅速增加已经成为全球性的公共卫生安全问题, 抗菌药物的使用无疑对耐药菌的产生至关重要。ATC/DDD 的方法使得抗菌药物的使用和细菌耐药率相关性的定量研究成为可能。Goossens 等<sup>[12]</sup>的研究表明门诊某些抗生素的用药频度和肺炎链球菌、A 族链球菌和大肠埃希菌的耐药率呈明显的正相关。Frank 等<sup>[19]</sup>对 4 个国家将近 6000 名血流感染的病人, 进行了抗生素使用与细菌耐药性相关性研究, 表明哌拉西林和哌拉西林/他唑巴坦的使用促进了大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对其耐药性增加。Bronzwaer 等<sup>[20]</sup>对欧洲 11 个国家分离的 4872 株侵袭性肺炎链球菌的研究证实青霉素的不敏感肺炎链球菌所占比例和  $\beta$ -内酰胺类抗生素的使用呈现线性相关。Bergman 等<sup>[21]</sup>对芬兰全国性的调查显示肺炎链球菌对大环内酯类的耐药率与大环内酯类和阿奇霉素的使用明显相关。Westh 等对 14 个国家的 15 家大型医院的调查显示耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的感染率与  $\beta$ -内酰胺类抗生素使用呈正相关<sup>[22]</sup>。这些有关抗生素使用与细菌耐药的定量研究为促进抗生素合理使用和降低细菌耐药性提供了科学依据。

### 2.3 监测药物不良反应

在丹麦的一项关于非甾体类抗炎药物不良反应的 17 年的研究中, 研究者选用每个限定日剂量的药物不良反应发生的个数作为比较的指标, 发现老药物的不良反应发生率明显低于近 10 年的新药<sup>[23]</sup>。因此, 药物不良反应的研究依据用药频度进行定量分析, 更趋于合理, 也使得不同年份和不同药物之间具有可比性。

表1 国外儿童抗菌药物用药频度(DDD)比较

年份	国家	年龄(岁)	研究范围	DDD	说明
1998	瑞典	0~6	居民	9.6~17.7DDD/TID*	—
1998	丹麦	0~6	居民	8.0~12.9DDD/TID	—
1999	丹麦	0~9	居民	5DDD/TID	DDD在所有年龄段中最低
1999	意大利	0~9	居民	23.6DDD/TID	DDD在所有年龄段中最高, 头孢菌素用量很大
2000	克罗地亚	0~15	住院病人	28.96DDD/100bed-days	头孢西丁第一位, 占23.4%*
2000	俄罗斯	0~15	住院病人	8.3DDD/100bed-days	阿莫西林第一位, 占31.3%*+

\* DDD/TID; DDD/1000 居民/天

+ 前五位: 头孢西丁、头孢曲松、阿奇霉素、头孢布坦、阿莫西林

++ 前五位: 阿莫西林、麦迪霉素、氨苄西林、土霉素、庆大霉素

### 3 ATC/DDD 方法在儿童中的应用

DDD 确定的药物剂量为成人剂量, 由于儿童处于生长发育期, 各年龄阶段体格发育相差悬殊, 临床实际应用的药物剂量是根据体重和体表面积来计算的, 使得 DDD 在儿童中的应用争议很大, 有人提出 DDD 在儿童中应用会导致结果的偏差<sup>[24]</sup>, 用于儿童用药研究不合适。有学者试图用平均体重来校正成人 DDD<sup>[25]</sup>。对于个体用药差异比较大的人群, 例如 ICU 的病人有人应用处方日剂量来进行药物利用研究, 以期获得更加真实的数据<sup>[26]</sup>。

应用成人 DDD 进行儿童药物利用的研究并不多<sup>[27-29]</sup> (见表1)。在大规模的流行病学调查中, 包括了全部年龄阶段的人群的研究。Vacccheri 等<sup>[28]</sup>对意大利和丹麦的某郡进行了全部居民抗生素使用的调查, 发现丹麦 0~9 岁儿童抗生素的 DDD 在所有年龄段中最低; 在意大利是所有年龄段中最高的, 并且头孢菌素的用量很大。还有只针对儿童群体的研究, Madsen 等<sup>[30]</sup>对丹麦某个郡全部 19 岁以下儿童的所有用药进行了调查, 各类药物用药频度在不同的年龄组中所占比例显示, 呼吸系统用药、皮肤科用药和抗感染药物居于前三位, 并且抗感染药物在 0~1 岁年龄组使用比例最高。Palcevski 等<sup>[29]</sup>对两个国家儿童住院病人的抗生素使用调查显示克罗地亚抗生素的使用明显

高于俄罗斯。

由于 ATC/DDD 方法的简便性, 目前还没有类似的指标能够代替。对于成人 DDD 是否可用于儿童、是否需要校正以及如何校正还有待进一步研究。

### 【参考文献】

- [1] 查仲玲, 张玉. 药物利用研究. 药物流行病学杂志, 1996, 5 (2): 112-117
- [2] Bergman U. The history of the Drug Utilization Research Group in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006, 15 (2): 95-98
- [3] Bergman U, Elmes P, Halse M, et al. The measurement of drug consumption. *Drugs for diabetes in Northern Ireland, Norway and Sweden. Eur J Clin Pharmacol*, 1975, 8 (2): 83-89
- [4] World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system; guidelines for ATC classification and DDD assignment. Available at: <http://www.whocc.no/atcddd/>
- [5] Bergman U, Sjöqvist F. Measurement of drug utilization in Sweden: methodological and clinical implications. *Acta Medica Scandinavica*, 1984, 105 (683S): S15-S22
- [6] Lee D, Bergman U. Studies of drug utilization. In: Strom BL (ed), *Pharmacoepidemiology*, 2nd edn. Wiley, New York, 1994, 379-393
- [7] Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H; ES-AC project group. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ES-AC data 1997-2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, 16(1): 115-123

- [8] Behan K, Cutts C, Tett SE. Uptake of new drugs in rural and urban areas of Queensland, Australia: the example of COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61 (1): 55-58
- [9] 傅鹰, 李大魁. 药物利用研究的描述工具和分析方法. *药物流行病学杂志*, 1997, 6 (3): 170-181
- [10] Bergman U, Popa C, Tomson Y, et al. Drug utilisation 90% - a simple method for assessing the quality of drug prescribing. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54 (2): 113-118
- [11] Björn Wettermark, Vera Vlahovic - Palcevski, Richard Laing, et al. Adherence to WHO's Model List of Essential Medicines in two European countries. *WHO Drug Information*, 2006, 20 (2): 78-85
- [12] Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross - national database study. *Lancet*, 2005, 365 (9459): 579-587
- [13] Goossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European countries. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 (8): 1091-1095
- [14] Kern WV, de With K, Nink K, Steib - Bauert M, et al. Regional variation in outpatient antibiotic prescribing in Germany. *Infection*, 2006, 34 (5): 269-273
- [15] Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) Project Group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries; results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58 (4): 159-167
- [16] Kitzes - Cohen R, Koos D, Levy M. Patterns of systemic antibiotic use in a tertiary hospital in Israel in the years 1998-2000. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2004, 42 (4): 246-252
- [17] 邹豪, 邵元福, 朱才娟, 等. 医院药品 DDD 数排序分析的原理及利用. *中国药房*, 1996, 7 (5): 215-217
- [18] 孙华君, 胡晋红, 姚鹤灵, 等. 国内近五年药物利用定量研究文献分析. *药物流行病学杂志*, 2004, 13 (2): 81-83
- [19] Frank U, Kleissle EM, Daschner FD, et al. Multicentre study of antimicrobial resistance and antibiotic consumption among 6, 780 patients with bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006, 25 (12): 815-817
- [20] Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, et al. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8 (3): 278-282
- [21] Bergman M, Huikko S, Huovinen P, et al. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network). Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50 (11): 3646-3650
- [22] Westh H, Zinn CS, Rosdahl VT. An international multicenter study of antimicrobial consumption and resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from 15 hospitals in 14 countries. *Microbial Drug Resistance*, 2004, 10 (2): 169-176
- [23] Kromann - Andersen H, Pedersen A. Reported adverse reactions to and consumption of nonsteroidal anti - inflammatory drugs in Denmark over a 17 - year period. *Dan Med Bull*, 1988, 35 (2): 187-192
- [24] Natsch S, Hekster YA, de Jong R, et al. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998, 17 (1): 20-24
- [25] Antachopoulos C. Development of a paediatric daily defined dose system for the measurement of antibiotic consumption in paediatric units. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2004, 1-4 May, Prague/Czech Republic abstract 902\_ p1184
- [26] Paterson DL, Muto CA, Gross P, et al. Does the " Defined Daily Dose " (DDD) adequately measure antibiotic utilization in hospitalized patients in tertiary medical centers? *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Sep 27-30; 42; abstract no. 0-1002
- [27] Vaccheri A, Bjerrum L, Resi D, et al. Antibiotic prescribing in general practice; striking differences between Italy (Ravenna) and Denmark (Funen). *J Antimicrob Chemother*, 2002, 50 (6): 989-997
- [28] Palcevski G, Ahel V, Vlahovic - Palcevski V, Ratchina S, et al. Antibiotic use profile at paediatric clinics in two transitional countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(3): 181-185
- [29] Melander E, Nissen A, Henricson K, et al. Utilisation of antibiotics in young children: opposite relationships to adult educational levels in Danish and Swedish counties. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003, 59 (4): 331-335
- [30] Madsen H, Andersen M, Hallas J. Drug prescribing among Danish children; a population - based study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001, 57 (2): 159-165