

ПРОЦЕНА УПОТРЕБЕ АНТИИНФЕКТИВНИХ ЛЕКОВА ЗА СИСТЕМСКУ ПРИМЕНУ НА ОСНОВУ ДЕФИНИСАНЕ ДНЕВНЕ ДОЗЕ

Војновић М.¹, Јаковљевић Ђ.², Јаковљевић В.³, Стануловић М.³, Пилија В.⁴

¹Дом здравља, Нови сад

²Институт за кардиоваскуларне болести, Сремска Каменица

³Завод за фармакологију и токсикологију, Медицински факултет Нови Сад

⁴Завод за анатомију, Медицински факултет Нови Сад

EVALUATION OF USAGE ANTIINFECTIVE MEDICAMENTS FOR SYSTEMATIC APPLICATION ON THE BASIS OF DEFINED DAILY DOSE

Војновић М.¹, Јаковљевић Ђ.², Јаковљевић В.³, Стануловић М.³, Пилија В.⁴

¹The Health centre, Novi Sad

²Institute for cardiovascular diseases, Sremska Kamenica

³Department of pharmacology and toxicology, Medical faculty Novi Sad

⁴Department of anatomy, Medical faculty Novi Sad

SUMMARY

Defined daily dose (DDD) is arbitrary chosen technical unit for measuring medicament usage and it is not a recommended therapeutic dose. It is in fact a statistical parameter for monitoring medicaments usage, and it is related to the dose which is usually prescribed for the indication that the medicament was registered for. The aim of this work is to perform a detailed analysis of the extent and structure of the region of South Backa. Antiinfective medicaments in systematic use, according to the obtained data, participate with only 7.96 DDD/1000 inhabitants. The most applied pharmacotherapeutic subgroup with 2.99 DDD/1000 inhabitants is comprised of cephalexine and cephachlor.

Key words: Defined daily dose, Prescriptions, Antiinfective medicaments.

САЖЕТАК

Дефинисана дневна доза (DDD) је договорно изабрана техничка јединица за мерење коришћења лекова и није препоручена терапијска доза. Она је у ствари статистички параметар за праћење употребе лекова, а односи се на дозу лека која се најчешће прописује за ону индикацију због које је лек и регистрован. Циљ овог рада је да се изврши детаљна анализа обима и структуре прописаних антиинфективних лекова за систематску примену на подручју јужне Бачке. Антиинфективни лекови за системску употребу су према добијеним подацима заступљени са само 7,96 DDD/1000 становника. Најзаступљенија фармакотерапијска подгрупа са 2,99 DDD/1000 становника дневно били су цефалоспорини и то цефалексин и цефаклор.

Кључне речи: Дефинисана дневна доза, Рецепти, Антиинфективни лекови.

УВОД

У току последњих 50 година развој и стављање у промет нових антиинфективних лекова је експоненцијално расло. У развијеним земљама са добрим социо-економским условима лечење инфекција је постало ефикасно. Међутим, последња деценија донела је забрињавајуће сазнање да се делотворност и поузданост антиинфективних лекова нагло смањује. Откривање битно нових антиинфективних лекова је престало, а нови молекули који се јављају само су модификације већ познатих лекова (1,2,3).

Истовремено су патогени микроорганизми у све већем постотку постајали резистентни на постојеће лекове. Светска здравствена организација (СЗО) већје 1983. године упозорила на опасност од неефикасности антибиотика због развоја резистенције микроорганизма (4).

Данас се бројна стручна тела баве проблемом, како зауставити губитак делотворности антиинфективних лекова (5,6,7,8).

Пеницилини као лекови првог избора требали би да се прописују најинтензивније у примарној здравственој заштити за лечење бактеријских инфекција (9).

Поред праћења употребе лекова потребно је пратити и кретање резистентних сојева бактерија. Тако се наводи да сојеви *Pseudomonas aeruginosa* изоловани из урина амбулантних пацијената показује све мању осетљивост на гентамицин. Код *E coli* такође изолованог из урина показује пораст резистенције према сулфаметоксазол-триметоприму. Порасла је и резистенција бактерија из брисева грла на цефалоспорине (10).

Резистенција међу микроорганизмима се преноси и вертикално (од генерације на нову генерацију) и хоризонтално, путем плазмида, са једног соја на други.

Постоје убедљиви докази да је развој резистенције у директној сразмери са обимом употребе антибиотика. Антиинфективни лекови се преобимно и често неадекватно прописују у многим срединама и земљама (11). Коришћење антиинфективних лекова није огра-

ничена на хуману већ и ветеринарску медицину, среће се и у сточарству и одгајилиштима риба.

Предложено је више стратегија да се развој резистенције успори. СЗО се већ више година залаже за концепт резервних антибиотика (8,12,13,14). Тај се концепт састоји у томе, да се одређени антиинфективни лекови користе у најстрожије утврђеним ситуацијама и тако њихова примена ограничи, а тиме и одложи појава резистенције. При томе је најважније да се антиинфективни лекови користе критично и ограничено на јасне индикације. То важи за све нивое здравствене заштите од примарне до високоспецијализованих установа.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да се изврши детаљна анализа обима и структуре прописаних антиинфективних лекова за систематску примену на подручју јужне Бачке.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Анализирана је употреба лекова чији су трошкови покривени средствима Фонда здравственог осигурања. Анализирана употреба лекова извршена је за последње три године на следећи начин:

- лекови су изражавани међународним незаштићеним именима

- лекови су сврставани према међународно прихваћеној АТЦ класификацији (Анатомско-терапијско-хемијској класификацији). АТЦ класификација је прилагођена за: *Materia medica* у нашој земљи (15), и годишње се усклађује са променама које уноси Колаборативни центар Светске здравствене организације (СЗО) за статистику лекова из Осла.

Клиничко-фармаколошка и фармакотерапијска процена примењене терапије

Процена је вршена за сваку годину посебно поредећи терапију у Новом Саду са оном коју су за дату годину предлагали директивни приручници и уџбеници, као British National Formulary издања за 2000. годину (16), Avers's Drug Treatment, 3rd ed, 1987 and 4th ed, 1997 (17) Physicians Desk Reference, Medical Economics Company, издање за 2000. годину (18).

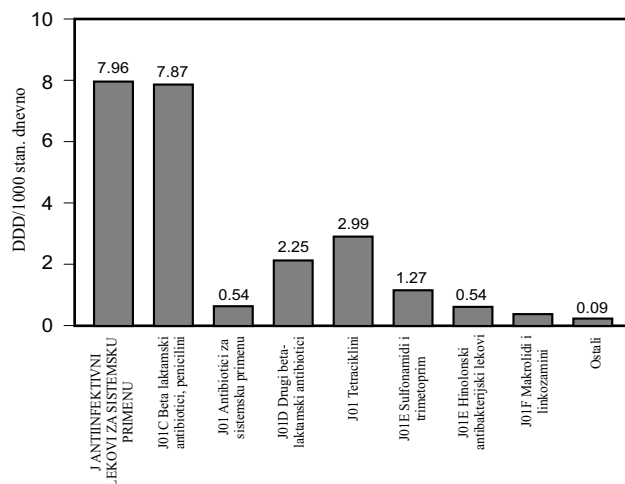
У погледу избора референтних литературних извора, према очекивању, не мора бити увек сагласности. Тако неки ауторитативни уџбеници већи пре 1990. године су најављивали промену у лечењу хроничне срчане инсуфицијенције. Један од таквих уџбеника је Laurence-ов и Bennett-ов, 8. издање 1999. године (19).

Пошто су стандарди у фармакотерапији високи у скандинавским земљама, а за те земље постоје подаци који су компарабилни са подацима сакупљеним у овој тези, коришћена је статистика Нордијског савета за лекове као један од основних ослонаца у раду (Nordic Council on Medicines, годишњи извештај).

РЕЗУЛТАТИ

J - Антиинфективни лекови за системску примену

По обиму заступљености антибиотици се налазе на петом месту са 7,96 DDD/1000 становника дневно. Обим и структура прописаних антибиотика приказана је



Графикон 1. - Обим и структура антиинфективних лекова за системску примену прописаних за 1999. у Новом Саду (изражено у DDD/1000 становника дневно).

Табела 1. - Обим и структура годишње прописаних антибиотика за системску примену у Новом Саду (изражено у DDD/1000 становника дневно).

Grupa	Ime	DDD/1000 stanov. dn.
J	ANTIINFEKTIVNI LEKOVI ZA SISTEMSKU PRIMENU	7,96
J01	Antibiotici za sistemsku primenu	7,87
J01A	Tetraciklini	0,54
J01AA	Tetraciklini	0,54
J01AA02	doksiciklin	0,35
J01AA07	tetraciklin	0,19
J01C	Beta laktamski antibiotici, penicilini	2,25
J01CA	Penicilini proširenog spektra	1,82
J01CA01	ampicilin	0,83
J01CA04	amoksicilin	0,99
J01CE	Penicilini osetljivi na beta-laktamazu	0,4
J01CE02	fenoksimetilpenicilin	0,18
J01CE10	benzatin-fenoksimetilpenicilin	0,22
J01CR	Kombinacije penicilina, uključivši i inhibitore beta-laktamaze	0,03
J01CR02	amoksicilin, klavulanska kiselina	0,03
J01D	Drugi beta-laktamski antibiotici	2,99
J01DA	Cefalosporini i srodni lekovi	2,99
J01DA01	cefaleksin	1,96
J01DA08	cefaklor	1,03
J01E	Sulfonamidi i trimetoprim	1,27
J01EE	Kombinacije sulfonamida i trimetoprima, uključivši i derivate	1,27
J01EE01	sulfametoksazol, trimetoprim	1,27
J01F	Makrolidi i linkozamini	0,5
J01FA	Makrolidi	0,5
J01FA01	eritromicin	0,21
J01FA06	roksitromicin	0,25
J01FA10	azitromicin	0,04
J01M	Hinolonski antibakterijski lekovi	0,32
J01MA	Fluorohinoloni	0,32
J01MA01	ofloksacin	0,02
J01MA02	ciprofloksacin	0,04
J01MA06	norfloksacin	0,26
J01X	Drugi antibakterijski lekovi	0,0014
J01XC	Steroidni antibakterijski lekovi	0,0014
J01XC01	fusidinska kiselina	0,0014

на графикону 1, а детаљна анализа прописаних лекова дата је на табелама од 1 до 4.

Најзаступљенија подгрупа су антибиотици за системску примену (J01) са 7,87 DDD/1000 становника. По обиму заступљености највише су се прописивали цефалоспорини (J01DA) са 2,99 DDD/1000 становника дневно (табела 1). Бета лактамски антибиотици, пеницилини (J01C) заступљени су са 2,25 DDD/1000 становника дневно. Ампицилин је прописан у обиму са 0,83, а амоксицилин са 0,99 DDD/1000 становника дневно (табела 1).

Сулфонамиди и триметоприм (J01E) као што се види са графикана 1. заступљени су у обиму од 1,27 DDD/1000 становника дневно и налазе се на трећем месту по заступљености. Затим следе макролиди и линкозамини

(J01F) са 0,5 и хинолонски антибактеријски лекови (J01M) са 0,32 DDD/1000 становника дневно. Остали лекови ове фармакотерапијске групе заступљени су у занемарљиво малом обиму, као што се види са графикана 1.

ДИСКУСИЈА

Антиинфективни лекови за системску употребу

У Италији су најчешће нерационално прописивани макролидни антибиотици код упале горњег респираторног тракта током 1988. године (20).

Добро су познати примери појаве резистенције пнеумокока и менингокока на пеницилин, резистенције стафилокока на мефицилин и на ванкомицин, ентерокока резистентних на ванкомицин, као и вишеструка резистенција Грам-негативних цревних бацила, укључивши и салмонелла тупхи и микробактерија (8).

Антиинфективни лекови за системску употребу у ранијим студијама у Новом Саду (21) били су по обиму употребе са око 22 DDD/1000 становника дневно значајно изнад обима у односу на друге европске земље. Резултати ове студије указују да је у 1999. години у Новом Саду прописано само 7,96 DDD/1000 становника дневно (табела 1).

Најзаступљенија фармакотерапијска подгрупа са 2,99 DDD/1000 становника дневно били су цефалоспорини и то цефалексин и цефаклор. На другом месту по обиму заступљености били су бета лактамски антибиотици са 2,25 DDD/1000 становника дневно, и то ампицилин са 0,83 и амоксицилин са 0,99 DDD/1000 становника дневно. Сулфаметоксазол са триметопримом у овом узорку био је заступљен са 1,27 DDD/1000 становника дневно. Ниско прописивање антиинфективних лекова у Новом Саду само по себи нас не би забринуло. Међутим међусобни односи појединих антиинфективних лекова далеко су од оптималног. Тако, није прихватљиво да је прописано шест пута више цефалоспорина него макролидних антибиотика. Било би корисно да се овај проблем посебно проучи као што су то нпр. учинили Vaccheri и сар. (22,23) у свом професионалном окружењу.

У Аустралији су прописивани макролидни антибиотици иако је утврђено да су вируси најчешћи узрочници инфекција респираторног тракта (24).

У студији новијег датума у Италији (23) у узорку годишње прописаних рецепата антибиотици су били заступљени са 19,28 DDD/1000 становника дневно. Од тога су пеницилини широког спектра (J01CA) заступљени са 5,19 DDD/1000 становника дневно, а макролиди 4,34 DDD/1000 становника дневно. Затим следе комбинације пеницилина са инхибиторима бета-лактамазе са 3,43 DDD/1000 становника дневно и тек на четвртном месту су цефалоспорини са 2,49 DDD/1000 становника дневно. Сулфаметоксазол са триметопримом заступљен је само са 0,93 DDD/1000 становника дневно.

У узорку који је рађен за Београд и Југославију за 1994. годину укупно је прописано 22,46 односно 22,00 DDD/1000 становника дневно антибиотика. Бета лактамски антибиотици са 10,40 односно 8,21 DDD/1000

Табела 2. - Обим и структура годишње прописаних антиинфективних лекова за системску примену у Новом Саду.

Grupa	Ime	DDD/1000 stanov. dn.
J	ANTIINFektivNI LEKOVI ZA SISTEMSKU PRIMENU	7,96
J02	Antimikotici za sistemsku primenu	0,06
J02A	Antimikotici za sistemsku primenu	0,06
J02AB	Imidazolski derivati	0,045
J02AB02	ketokonazol	0,045
J02AC	Triazolski derivati	0,018
J02AC02	ittrakonazol	0,018

Табела 3. - Обим и структура годишње прописаних антиинфективних лекова, без стрептомицина у Новом Саду.

Grupa	Ime	DDD/1000 stanov. dn.
J	ANTIINFektivNI LEKOVI ZA SISTEMSKU PRIMENU	7,96
J04	Antituberkulotici, bez streptomycina	0,023
J04A	Antituberkulotici, bez streptomycina	0,023
J04AB	Antibiotici	0,015
J04AB02	rifamicin	0,015
J04AC	Hidrazidi	0,0075
J04AC01	izoniazid	0,0075
J04AK	Drugi antituberkulotici	0,00033
J04AK02	etambutol	0,00033

Табела 4. - Обим и структура годишње прописаних антиинфективних лекова за системску примену у Новом Саду.

Grupa	Ime	DDD/1000 stanov. dn.
J	ANTIINFektivNI LEKOVI ZA SISTEMSKU PRIMENU	7,96
J05	Antivirusna sredstva	0,01
J05A	Lekovi sa direktnim delov. na viruse	0,01
J05AB	Nukleozidi i neukleotidi	0,0075
J05AB01	aciklovir	0,0075

становника дневно, били су најзаступљенији, а затим следе цефалоспорини са 4,06 односно 2,92 DDD/1000 становника дневно, сулфаметоксазол са триметопримом са 3,72 односно 7,50 DDD/1000 становника дневно (25).

У студији о употреби антибиотика у Новом Саду у 1984. години ових лекова прописано је 18,25 DDD/1000 становника дневно. Према резултатима поменути студије то је била највећа употреба међу градовима бивше СФРЈ. На другом месту по обиму употребе антибиотика био је Ниш са 15,20 DDD/1000 становника дневно (26).

Први пут откако се прати употреба лекова у Новом Саду, прописивање антибиотика је значајно мања од прописивања истих у Шведској (око 20 DDD/1000 становника дневно), Финској (око 22 DDD/1000 становника дневно) и Естонији (око 12 DDD/1000 становника дневно) (27).

Чињеница да је прописивање антиинфективних лекова у Новом Саду значајно опало може значити да је прописивање ових лекова постало знатно рационалније. Међутим постоји опасност да су се ови лекови набављали без рецепта, у том случају велика је вероватноћа да су се они и неадекватно користили.

ЗАКЉУЧАК

Код нас не постоји комплексан увид у употребу лекова јер не постоји начин праћења којим би се повезали сви могући извори информисања. Подаци здравственог осигурања углавном се односе на трошкове за лекове, дефинисана дневна доза није уведена у праксу квалитативног и квантитативног праћења употребе лекова, фармакоепидемиолошка истраживања су веома ретка. Само путем повезивања свих извора информација може се добити увид у употребу лекова.

Чињеница да је прописивање антиинфективних лекова у Новом Саду значајно опало може значити да је прописивање ових лекова постало знатно рационалније. Међутим постоји опасност да су се ови лекови набављали без рецепта, у том случају велика је вероватноћа да су се они и неадекватно користили.

ЛИТЕРАТУРА

- Goldaracena Tanco M, Hernandez Dettoma JL, Obaldia Alana C, Ortega Martinez J, Siles Gutierrez M. The utilization of anti-infective agents in primary care in La Rioja. Centro de Salud Espartero, Logrono. Aten-Primaria. 1998 Nov 30; 22(9):574-9.
- Kažić T. Upotreba antibiotika u Jugoslaviji 1991-1994. U: Prostran M, Kažić T, urednici. Antibiotici-racionalana primena. Beograd: Farmakoterapijska sekcija SLD 1997: 43-54.
- Scientific Working Group. Antimicrobial Resistance. Bulletin of the World Health Organization 1983; 61:383-394.
- Couper MR. Strategies for the rational use of antimicrobials. Division of Drug Management and Policies, World Health Organization, Geneva, Switzerland. Clin-Infect-Dis. 1997 Jan; 24(1): S154-6.
- Esposito S, de Ritis G, D'Errico G, Noviello S, Ianniello F. Clinical comparison of cefaclor twice daily versus amoxicillin - clavulanate or erythromycin three times daily in the treatment of patients with streptococcal pharyngitis. Department of Infectious Diseases, Second University of Naples, Italy. Clin Ther. 1998 Jan-Feb; 20(1):72-9.
- Radulović S, Milutinović O, Brailo I. Analiza potrošnje antimikrobnih lekova u Jugoslaviji u razdoblju 1984-1986. Pharmaca 1987; 25:183-9.
- Sternon J, Serruys E, Liesnard C. Pharyngo-tonsillitis: Current clinical, bacteriological, serological and therapeutic aspects. Rev Med Brux. 1995; 16(5): 344-8.
- WHO: The Use of Essential Drugs. WHO Techn. Report, Geneva 1998; 882: 9-14.
- Prostran M, Todorović Z. Antibiotici-juče, danas, sutra i principi racionalne primen. In Prostran M, Kažić T, Urednici u Antibiotici racionalna primena, Beograd: Farmakoterapijska sekcija SLD 1997:1-43.
- Pecić J, Kulauzov M, Jelinić Z. Epidemiološka karakteristika rezistencija na antimikrobne lekove u periodu 1989-1994. In: Kulauzov M. Urednik. Novija saznanja u preventivnoj medicini. Novi Sad Med. fakultet 1995:51-103.
- Ternak G, Almasi I. Utilization of antibiotics according to most frequent indications at Hungarian hospitals and results of surveys. Orv Hetil. 1997 25; 138(21): 1333-9.
- Natsch S, Hekster YA, de Jong R, Heerdink ER, Herings RM, van der Meer JW. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998; 17(1): 20-4.
- Physicians Desk Reference. Medical Economics Company, Oradel 2000.
- Stanulović M, u. Jakovljević V, Sabo A. Lekovi u prometu 1999. Novi Sad-Priština-Beograd-Orto Medics 1999: IX-XI.
- Tomić Z, Čanković S, Stanulović M. Farmakoepidemiologija: Proučavanje upotrebe lekova sa ATC klasifikacijom. Priština 1995.
- British National Formulary, British Medical Association, London 2000.
- Avers's Drug Treatment 4th ed. Adis Press, Auckland 1997.
- Physicians Desk Reference. Medical Economics Company, Oradel 2000.
- Laurence DR, Bennett PN, Brown MJ. Clinical Pharmacology. 8. izdanje Churchill Livingstone, New York 1997: 476.
- Mazzaglia G, Greco S, Lando C, Encinotta G. Adult acute upper respiratory tract infections in Sicily: Pattern of antibiotic drug prescription in primary care. J Antimicrob Memether. 1998; 41: 259-266.
- Stanulović M. Metode analize upotrebe lekova. Novi Sad 1981.
- Mazzaglia G, Arcorac V, Cutroneo P, Inferrera S, Alecci U, Bonfiglio S, Marino S, Marino P, Caputi AP. Infectious diseases in general practice and antibiotic prescription. Observational study in Sicily. Recenti Prog Med. 1998; 89(7-8): 356-60.
- Vaccheri A, Castelvetti C, Esaka E, Del Favero A, Montanaro N. Pattern of antibiotic use in primary health care in Italy. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56: 417-425.
- Mc Manus P, Hammond ML, Whicher SD, Primrose JG. Antibiotic use in the Australian community 1990-1995. Act. Med. JAust. 1997; 167: 124-127.
- Ekonomski institut Beograd. More rational drug utilization in primary health care in FR Yugoslavia. Beograd 1995.
- Jakovljević V, Stanulović M. Upotrebe lekova u Novom Sadu 1984. Pharmaca 1986; 24:9-19.
- Kiivet RA, Bergman U, Rootslane L, Rgo L, Sjqvist F. Drug use in Estonia in 1994-1995: a follow-up from 1989 and comparison with two Nordic countries. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 119-124.