

## ПРОЦЕНА УПОТРЕБЕ ЛЕКОВА ЗА ЛЕЧЕЊЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОГ ТРАКТА И МЕТАБОЛИЗМА И ЛЕЧЕЊЕ ОБОЉЕЊА МИШИЊНОСКЕЛЕТНОГ СИСТЕМА НА ОСНОВУ ДЕФИНИСАНЕ ДНЕВНЕ ДОЗЕ

Војновић М.<sup>1</sup>, Јаковљевић Ђ.<sup>2</sup>, Јаковљевић В.<sup>3</sup>, Стануловић М.<sup>3</sup>, Пилија В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Дом здравља, Нови сад

<sup>2</sup>Институт за кардиоваскуларне болести, Сремска Каменица

<sup>3</sup>Завод за фармакологију и токсикологију, Медицински факултет Нови Сад

<sup>4</sup>Завод за анатомију, Медицински факултет Нови Сад

## EVALUATION OF USAGE MEDICAMENTS FOR TREATMENT OF GASTROINTESTINAL TRACT AND METABOLISM AND TREATMENT OF MUSCULAR AND SKELETAL SYSTEM DISEASES ON THE BASIS OF DEFINED DAILY DOSE

Војновић М.<sup>1</sup>, Јаковљевић Ђ.<sup>2</sup>, Јаковљевић В.<sup>3</sup>, Стануловић М.<sup>3</sup>, Пилија В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>The Health centre, Novi Sad

<sup>2</sup>Institute for cardiovascular diseases, Sremska Kamenica

<sup>3</sup>Department of pharmacology and toxicology, Medical faculty Novi Sad

<sup>4</sup>Department 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. According to the obtained data, medicaments used in treatment of gastrointestinal tract contributed with 15.52 DDD/1000 inhabitants per day. Most commonly used are antacids and anti-ulcer drugs (8.14 DDD/1000 inhabitants per day). Medicaments used in treatment of muscular and skeletal system contributed with 14.30 DDD/1000 inhabitants per day. Antiinflammatory and antirheumatic drugs are used in amounts of 14.18 DDD/1000 inhabitants per day. In our country there is no complex survey of drug usage because there is no way of monitoring which could apprehend all possible information sources. Defined daily dose is not introduced into practical qualitative and quantitative monitoring. It is necessary to make systematic network of information sources to provide for insight into medicament usage.

**Key words:** Defined daily dose, prescriptions, medicaments, gastrointestinal tract, muscular and skeletal system.

### 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 лекова за лечење гастроинтестиналног тракта и метаболизма и лекова за лечење обољења мишићноскелетног система на подручју јужне Бачке. Лекови за лечење гастроинтестиналног тракта према добијеним подацима су заступљени са 15,52 DDD/1000 становника дневно. Најзаступљенији су лекови из групе антацида и антиулкусних средстава са 8,14 DDD/1000 становника дневно. Лекови за лечење обољења мишићноскелетног система са 14,30 DDD /1000 становника дневно налазе се на четвртом месту по обиму заступљености. Антиинфламаторни и антиреуматични лекови заступљени су са 14,18 DDD/1000 становника дневно. Код нас не постоји комплексан увид у употребу лекова јер не постоји начин праћења којим би се повезали сви могући извори информисања. Дефинисана дневна доза није уведена у праксу квалитативног и квантитативног праћења употребе лекова. Само путем повезивања свих извора информација може се добити увид у употребу лекова.

**Кључне речи:** Дефинисана дневна доза, рецепти, Гастроинтестинални тракт, Мишићноскелетни систем, Лекови.

### УВОД

Дефинисана дневна доза (DDD) је договорно изабрана техничка јединица за мерење коришћења лекова и нема претензију да представља препоруку терапије.

Коришћење лека на једном подручју обично се изражава у DDD на 1000 становника за један дан. Путем овог параметра добија се процена пропорције становништва које добија стандардни третман лековима у току

сваког дана.

Увођење DDD означава велики напредак у процени употребе лекова, али постоје и одређена ограничења. Израчунавање на основу издатих или продатих лекова не значи да су и они употребљени од стране пацијената. Да би се смањила та ограничења уведена је и PDD (Prescribed Daily Doses), односна дневна доза прописана путем рецепата (1).

Дефинисана дневна доза 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.

У Стокхолму је у 1990. години према Штритофу (2) прописано 64,62 DDD/1000 становника дневно лекова за лечење обољења мишићноскелетног система. Међутим у ову групу је сврстана и ацетилсалицилна киселина са 34,78 DDD/1000 становника дневно, тако да употреба ове фармакотерапијске групе без ацетилсалицилне киселине у Стокхолму је износила 30,34 DDD/1000 становника дневно. Од осталих лекова ове фармакотерапијске групе најзаступљенији су напроксен са 9,48; диклофенак са 2,30 и ибупрофен са 2,13 DDD/1000 становника дневно. Слични наводи споменути су у једној студији у Италији (3) о употреби нестероидних аналетика и антипиретика у смислу изазивања нежељених деловања на гастроинтестинални тракт где произилази да кеторолак има највећу учесталост појаве гастроинтестиналног крварења. Диклофенак је окарактерисан као лек који има мање изражена нежељена деловања на слузницу гастродуоденума у односу на друге лекове ове фармакотерапијске подгрупе. Од нестероидних антиинфламаторних антиреуматских лекова за хроничну употребу најагресивнији према слузници гастродуоденума је пироксикам (3,4). На срећу пироксикам је код нас заступљен са ниским обимом прописивања (табела 9).

## ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да се изврши детаљна анализа обима и структуре прописаних лекова за лечење гастроинтестиналног тракта и метаболизма, лекова за лечење обољења мишићноскелетног система и 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 (5), и годиш-

ње 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 (6), Avers's Drug Treatment, 3rd ed, 1987 and 4th ed, 1997 (7) Physicians Desk Reference, Medical Economics Company, издање за 2000. годину (8).

У погледу избора референтних литературних извора, према очекивању, не мора бити увек сагласности. Тако неки ауторитативни уџбеници већ и пре 1990. године су најављивали промену у лечењу хроничне срчане инсуфицијенције. Један од таквих уџбеника је Laurence-ови и Bennett-ов, 8. издање 1999. године (9).

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

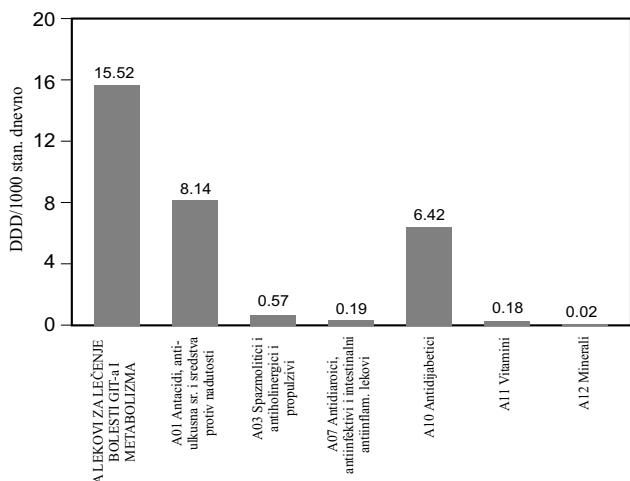
### А - Лекови који се примењују за лечење обољења гастроинтестиналног тракта и метаболизма

Ова фармакотерапијска група лекова по обиму заступљености налази се на трећем месту са 15,52 DDD/1000 становника дневно. На графикону 1. приказане су најзаступљеније фармакотерапијске подгрупе прописаних лекова, а на табелама од 1 до 8 приказана је детаљна структура свих подгрупа унутар ове фармакотерапијске групе лекова.

Као што се види на графикону 1. најзаступљенија подгрупа је А02 - антациди, антиулкусна средства и средства против надутости са 8,14 DDD/1000 становника. Лекови за лечење пептичког улкуса као што је приказано на табели 2 заступљени су са 8,01 DDD/1000 становника дневно, ранитидин је заступљен са 3,97; фамотидин са 3,11; а низатидин са 0,5 DDD/1000 становника дневно. Остали лекови су заступљени у веома малом обиму.

Антидиабетици (А10) су по обиму заступљености са 6,42 DDD/1000 становника дневно на другом месту. Од оралних антидијабетика највише су прописани деривати сулфонилуреа са 6,24 DDD/1000 становника дневно (табела 6). Остали лекови ове фармакотерапијске групе заступљени су у веома скромном обиму (графикон 1).

Инсулини, који се по АТЦ класификацији такође сврставају у групу А10, нису овде приказани. Разлог за то је тај што дистрибуција инсулина није ишла преко апотекарске установе Нови Сад, већ путем антидијабетичних уснова, па ови подаци нису садржани у нашем извору података.



**Графикон 1.** - Обим и сѝрукѝура лекова за лечење ѓасѝроинѝесѝиналноѝ ѝтракѝа и метаболизма ѝроѝисаних за 1999. ѓодину у Новом Саду (изражено у DDD/1000 сѝановника дневно)

**Табела 1.** - Обим и сѝрукѝура ѓодиниње ѝроѝисаних сѝоматоолошких ѝриѝравака у Новом Саду (изражено у DDD/1000 сѝановника дневно).

Grupa	Ime	DDD/1000 stanov. dn.
A	LEKOWI ZA LEČENJE GASTROINTESTINALNOG TRAKTA I METABOLIZMA	15,52
A01	Stomatološki pripravci	-
A01A	Stomatologici i odontologici	-
A01AD	Ostala sr. za lok. terapiju usne šupljine	-
A01AD11	polivinil pirolidin jod	-

**Табела 2.** - Обим и сѝрукѝура ѓодиниње ѝроѝисаних антиаѝида, антиѝулкусних средсѝава и средсѝава ѝроѝив надуѝосѝи у Новом Саду (изражено у DDD/1000 сѝан. днев.)

Grupa	Ime	DDD/1000 stanov. dn.
A	LEKOWI ZA LEČENJE GASTROINTESTINALNOG TRAKTA I METABOLIZMA	15,52
A02	Antiacidi, antiulk. sr. i sr. protiv nadutosti	8,14
A02A	Antiacidi	0,13
A02AB	Aluminijumski antiacidi	0,01
A02AB03	Al-fosfat gel	0,0091
A02AD	Komb. i kompl. sa alum., magn. i kalc.	0,12
A02AD10	magn.-alum.-trisilikat (simaldrat)	0,12
A02B	Lekovi za lečenje peptičkog ulkusa	8,01
A02BA	Antagonisti H2-receptora	7,58
A02BA02	Ranitidin	3,97
A02BA03	famotidin	3,11
A02BA04	nizatidin	0,5
A02BC	Inhibitori protonске pumpe	0,3
A02BC01	omeprazol	0,3
A02BX	Drugi lekovi za lečenje peptičkog ulkusa	0,13
A02BX80	amoksicilin, metronidazol	0,13

**Табела 3.** - Обим и сѝрукѝура ѓодиниње ѝроѝисаних сѝазмолѝиѝика и антихолинерѓика и ѝроѝуѝлива у Новом Саду.

Grupa	Ime	DDD/1000 stanov. dn.
A	LEKOWI ZA LEČENJE GASTROINTESTINALNOG TRAKTA I METABOLIZMA	15,52
A03	Spazmolitici i antiholinergici i propulzivi	0,57
A03F	Propulzivi	0,57
A03FA	Propulzivi	0,57
A03FA01	metoklopramid	0,21
A03FA02	cisaprid	0,36

**Табела 4.** - Обим и сѝрукѝура ѓодиниње ѝроѝисаних антиеметѝика и антинаѝеозних средсѝава у Новом Саду.

Grupa	Ime	DDD/1000 stanov. dn.
A	LEKOWI ZA LEČENJE GASTROINTESTINALNOG TRAKTA I METABOLIZMA	15,52
A04	Antiemetici i antinauzeozna sredstva	0,00
A04A	Antiemetici i antinauzeozna sredstva	0,00
A04AA	Serotoninski (5-HT3) antagonisti	0,00
A04AA01	ondasetron	0,00045

**Табела 5.** - Обим и сѝрукѝура ѓодиниње ѝроѝисаних антидиароѝика, антиинфекѝива и инѝесѝтин. антиинфл.лек. у Новом Саду.

Grupa	Ime	DDD/1000 stanov. dn.
A	LEKOWI ZA LEČENJE GASTROINTESTINALNOG TRAKTA I METABOLIZMA	15,52
A07	Antidiar., antiinf. i intestin. antiinfl. lek.	0,19
A07A	Intestinalni antiinfektivni	0,11
A07AA	Antibiotici	0,11
A07AA02	nistatin	0,11
A07AB	Sulfonamidi	0,00
A07AB03	sulfagvanidin	0,00023
A07D	Antipropulzivi	0,07
A07DA	Antipropulzivi	0,07
A07DA05	loperamid	0,067
A07E	intestinalna protivupalna sredstva	0,01
A07EC	Aminosalicilna kiselina i sl. sredstva	0,01
A07EC02	mesalazin	0,011

**Табела 6.** - Обим и сѝрукѝура ѓодиниње ѝроѝисаних антидиѝаѝетѝика у Новом Саду.

Grupa	Ime	DDD/1000 stanov. dn.
A	LEKOWI ZA LEČENJE GASTROINTESTINALNOG TRAKTA I METABOLIZMA	15,52
A10	Antidijabetici	6,42
A10B	Oralni antidijabetici	6,42
A10BA	Bigvanidski antidijabetici	0,18
A10BA02	metformin	0,18
A10BB	Derivati sulfoniluree	6,24
A10BB01	glibenklamid	1,23
A10BB02	hlorpropamid	0,009
A10BB08	glikvidon	1,4
A10BB09	gliklazid	3,6

**Табела 7.** - Обим и структура годишње прописаних витамина у Новом Саду (изражено у DDD/1000 становника дневно).

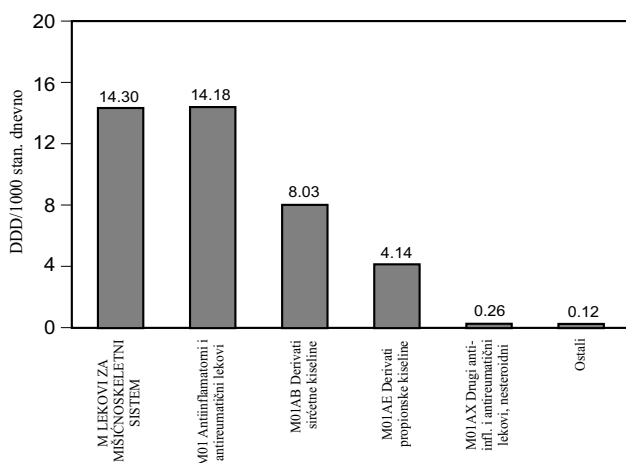
Grupa	Ime	DDD/1000 stanov. dn.
A	LEKOVI ZA LEČENJE GASTROINTESTINALNOG TRAKTA I METABOLIZMA	15,52
A11	Vitamini	0,18
A11C	Vitamin A i D uključ. njihove kombin.	0,09
A11CB	Kombinacije A i D vitamina	0,01
A11CB	Vitamini AD	0,005
A11CC	Vitamin D i analozi	0,08
A11CC03	alfakalcidol	0,078
A11H	Ostali vitamini	0,09
A11HA	Ostali vitamini	0,09
A11HA02	piridoksin	0,09

**Табела 8.** - Обим и структура годишње прописаних минерала у Новом Саду (изражено у DDD/1000 становника дневно).

Grupa	Ime	DDD/1000 stanov. dn.
A	LEKOVI ZA LEČENJE GASTROINTESTINALNOG TRAKTA I METABOLIZMA	15,52
A12	Minerali	0,02
A12A	Kalcijum	0,00
A12AA	Kalcijum	0,00
A12AA04	Ca-karbonat	0,002
A12B	Kalijum	0,02
A12BA	Kalijum	0,02
A12BA01	kalijum-hlorid	0,021

### M - Лекови за лечење обољења мишићноскелетног система

По обиму заступљености ова фармакотерапијска група лекова налази се на четвртм месту са 14,30 DDD/1000 становника дневно. Структура ове фармако-

**Графикон 2.** - Обим и структура лекова за лечење обољења мишићноскелетног система прописаних 1999. године у Новом Саду (изражено у DDD/1000 становника дневно).

терапијске подгрупе лекова приказана је на графикону 2, а детаљна анализа обима и структуре прописаних лекова приказана је на табелама 9 и 10.

**Табела 8.** - Обим и структура годишње прописаних минерала у Новом Саду (изражено у DDD/1000 становника дневно).

Grupa	Ime	DDD/1000 stanov. dn.
M	LEKOVI ZA MIŠIĆNOSKELETNI SISTEM	14,3
M01	Antiinflam. i antireum. lekovi	14,18
M01A	Antiinflam. i antireum. lek., nesteroidni	14,18
M01AB	Derivati sirćetne kiseline	8,03
M01AB05	diklofenak	8,03
M01AC	Oksikami	1,75
M01AC01	piroksikam	1,44
M01AC02	tenoksikam	0,31
M01AE	Derivati propionske kiseline	4,14
M01AE01	ibuprofen	2,22
M01AE02	naproksen	0,58
M01AE09	flurbiprofen	1,28
M01AE11	tiaprofenska kiselina	0,055
M01AX	Drugi antiinfl. i antir. lekovi, nesteroidni	0,26
M01AX17	nimesulid	0,26

**Табела 9.** - Обим и структура годишње прописаних антиинфламаторних и антиреуматичних лекова у Новом Саду (изражено у DDD/1000 становника дневно).

Grupa	Ime	DDD/1000 stanov. dn.
M	LEKOVI ZA MIŠIĆNOSKELETNI SISTEM	14,3
M04	Sredstva za lečenje gihta	0,12
M04A	Sredstva za lečenje gihta	0,12
M04AA	Inhibitori stvarawa mokračne kiseline	0,12
M04AA01	alopurinol	0,12

Као што је приказано на графикону 6 најзаступљенија подгрупа лекова унутар ове фармакотерапијске групе су антиинфламаторни и антиреуматични лекови (M01) са 14,18 DDD/1000 становника дневно.

Најзаступљенији међу овим лековима је диклофенак са 8,03 DDD/1000 становника дневно, а на другом месту је ибупрофен са 2,22 DDD/1000 становника дневно (табела 9). Заступљеност осталих лекова је веома мала.

## ДИСКУСИЈА

### Лекови за лечење гастроинтестиналног тракта

Лекови за лечење гастроинтестиналног тракта према добијеним подацима су заступљени са 15,52 DDD/1000 становника дневно. Подаци за Београд и Југославију за 1994. годину су виши и износе 24,52, односно 51,39 DDD/1000 становника дневно (10). Најзаступљенији су лекови из групе антацида и антиулкусних средстава са 8,14 DDD/1000 становника дневно (табела 2). Ова фар-

макотерапијска група (A02) у нордијским земљама (10, 11) је заступљена са скоро три пута већим вредностима. Како је познато да око 10% одрасле популације у многим срединама болује од пептичког улкуса и хиперацидитета (12,13), употреба ове групе лекова је код нас недовољна. Могуће је да су тако ниске вредности допуњене са лековима које су пацијенти куповали у ручној продаји.

Од лекова за лечење пептичког улкуса у Новом Саду је највише прописиван ранитидин са 3,97 DDD/1000 становника дневно, затим фамотидин са 3,11 DDD/1000 становника дневно, а низатидин свега са 0,5 DDD/1000 становника дневно. Према резултатима (14) употреба антацида у неким европским земљама била је далеко већа него код нас. Тако је у Шведској употребљавано 20,9; у Норвешкој 16,3; у Финској 13,9; а у Данској 19,1 DDD/1000 становника дневно.

Ако издвојимо само подгрупу антацида (A02A) прописивање код нас износи 0,13 DDD/1000 становника дневно. Према новијим подацима (15) антациди су у Естонији прописивани са 0,60; у Финској 3,30 а у Шведској 4,20 DDD/1000 становника дневно.

Ињихитори протонске пумпе подгрупа A02BC (табела 2) су прописивани у овој анализи у занемарљивом обиму, иако се сматра да су они веома делотворни и безбедни лекови.

Лаксативи се користе, али према добијеним подацима о реализованим рецептима ови лекови уопште нису заступљени, док је у Стокхолму у 1989. години ових лекова прописано чак 51,57 DDD/1000 становника дневно. Питање регулације столице је питање хигијене исхране а не употреба лаксатива.

На другом месту по обиму заступљености су антидијабетици са 6,42 DDD/1000 становника дневно (табела 6) од чега деривати сулфонилуреа изnose 6,24 DDD/1000 становника дневно а бигваниди са свега 0,18 DDD/1000 становника дневно. Овај однос је повољан пошто су бигваниди резервисани само за гојазне дијабетичаре. Ова подгрупа антидијабетика познато је да носи ризик од лактатне ацидозе (16).

Према резултатима (15) у Естонији је прописано 8,10 DDD/1000 становника дневно оралних антидијабетика. Орални антидијабетици 1989. године у Шведској су били заступљени са 24,30; Норвешкој 13,50; а у Данској 12,20 DDD/1000 становника дневно. И у овим узорцима углавном су се прописивали деривати сулфонилуреа (17,18).

За разлику од резултата прве и друге студије о употреби лекова на подручју Новог Сада (19,20,21) у групи лекова за лечење гастроинтестиналног тракта витамини и минерали у овој студији заступљени су у ниском обиму. У овој анализи витамини су заступљени са свега 0,18, а минерали са 0,02 DDD/1000 становника дневно (табела 7 и 8). Мора се истаћи да се ови лекови не налазе на позитивној листи одобреној од стране републичког завода за здравствено осигурање.

#### **Лекови за лечење обољења мишићноскелетног система**

Лекови за лечење обољења мишићноскелетног система са 14,30 DDD/1000 становника дневно налазе се на четвртном месту по обиму заступљености. Антиинфламаторни и антиреуматични лекови заступљени су са

14,18 DDD/1000 становника дневно. Од лекова ове фармакотерапијске подгрупе најчешће се прописује диклофенак са 8,03 DDD/1000 становника дневно, а затим ибупрофен са 2,22 DDD/1000 становника дневно (табела 9). Остали лекови заступљени су у значајно мањем обиму.

Слични резултати о обиму употребе ове фармакотерапијске групе лекова описани су за Београд и Југославију у 1994. години. Тако је фармакотерапијска подгрупа антиинфламаторних и антиреуматичних лекова била заступљена са 18,53 односно 14,80 DDD/1000 становника дневно (10).

Разлике између нестероидних аналгетика везане су за нежељена деловања ових лекова пре свега на слузокожу гастроуденума, токсичног деловања на бубреге, крвних дискразија и слично (22,23). У неким срединама нежељена деловања лекова који спадају у ову групу, чине чак 1/4 од укупно пријављених нежељених деловања. Тако на пример због нежељених деловања, око 20% пацијента престане да узима индометацин, 10-15% деривате пиразолонa, око 10% ибупрофен, а најбоља подношљивост је за диклофенак са око 2% нежељених деловања (14,24,25,26,27).

Нови и савремени нестероидни антиинфламаторни и антиреуматски лекови селективни инхибитори ензима COX-2 који су најбезбеднији и најделотворнији (6,28) у овој анализи нису заступљени.

## **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.

Лекови за лечење гастроинтестиналног тракта према добијеним подацима за 1999. годину су заступљени мање него у 1994. години (10). Најзаступљенији су лекови из групе антацида и антиулкусних средстава. Ова фармакотерапијска група (A02) у нордијским земљама (10,11) је заступљена са скоро три пута већим вредностима. Како је познато да око 10% одрасле популације у многим срединама болује од пептичког улкуса и хиперацидитета (12,13), употреба ове групе лекова је код нас недовољна. Могуће је да су тако ниске вредности допуњене са лековима које су пацијенти куповали у ручној продаји.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Sakshaud S, sar. Drug Utilization in Norway during the 1970<sup>th</sup>. Oslo, Norwegian Medicinal Depot 1983.
2. Štritof M, Milunić-Bayers M, Radmilović M. Upotreba lijekova koji djeluju na bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva. Pharmaca 1990; 28:29-36.
3. Menniti-Ippolito F, Maggini M, Raschetti R, Da Cas G, Traversa AM, Walker AM. Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Italy. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 393-397.

4. Wiholm BE. *Epidemiological Methods and Systems for Auditing Adverse Drug Reactions*. U: *Auditing Drug Therapy*, Swedish Pharmaceutical Press. Stockholm 1992: 47-59.
5. Tomić Z, Čanković S, Stanulović M. *Farmakoepidemiologija: Proučavanje upotrebe lekova sa ATC klasifikacijom*. Priština 1995.
6. *British National Formulary*, British Medical Association, London 2000.
7. *Avers's Drug Treatment* 4th ed. Adis Press, Auckland 1997.
8. *Physicians Desk Reference*. Medical Economics Company, Oradel 2000.
9. Laurence DR, Bennett PN, Brown MJ. *Clinical Pharmacology*. 8. izdanje Churchill Livingstone, New York 1997: 476.
10. Ekonomski institut Beograd. *More rational drug utilization in primary health care in FR Yugoslavia*. Beograd 1995.
11. Suomen Laaketilasto, *Finnish statistics on medicines* 1996, Helsinki 1997.
12. Lunde PKM. *Criteria for Rational Drug Therapy*. U: *Auditing Drug Therapy*, Swedish Pharmaceutical Press. Stockholm 1992: 18-29.
13. Lowe CJ, Raynor DK, Purvis J, Farrin A, Hudson J. *Effects of a Medicine Review and Education Programme for Older People in General Practice*. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:172-175.
14. Lane M, Lee S. *Recurrence of duodenal ulcer after medical treatment*. *Lancet* 1988; I:659-75.
15. Kiiwet 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.
14. Vojnović M, Rakićević V. *Otkrivanje, faktori rizika i način obaveštavanja obolelih od dijabetes melitusa*. Zbornik radova XIX. *Stručne konferencije opšte medicine Srbije*, Divčibare 1996: 151.
15. Isacsson D, Stalhammar J. *Prescription drug use among diabetics population study*. *J Chron Dis* 1987; 40:651-60.
16. Laakso M, Reunanen A, Klaukka T, Aromaa A, Maatela J, Pyorala K. *Changes in the prevalence and incidence of diabetes mellitus in Finnish adults, 1970-1987*. *Am J Epidemiol* 1991; 133:850-7.
17. Jakovljević V, Stanulović M. *Upotrebe lekova u Novom Sadu* 1984. *Pharmaca* 1986; 24:9-19.
18. Jakovljević V, Sabo A, Stanulović M, Popović M, Rončević N. *Propisivanje vitaminskih preparata deci u vanbolničkim i bolničkim ustanovama*. *Pedijatrijski dani Srbije, Zbornik radova, Kanjiža* 1990.
19. Stanulović M, Jakovljević V, Kovač T, Lepšanović L, Dučić M. *Regional and international comparison in utilization of antidiabetic drugs*. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1986; 24: 254-6.
20. Brooks P, Day R. *Nonsteroidal antiinflammatory drugs-differences and similarities*. *N Engl J Med* 1991; 324:1716-25.
21. Lunde PKM. *Drug utilization studies, a useful tool for the safety evaluations of NSAID*. Symposium "Adverse Reactions of NSAID. *Clinical Pharmacoepidemiology*". Berlin, 12 October 1990.
22. Ahonen R, Enlund H, Klaukka T, Martikainen J. *Consumption of analgesics and anti-inflammatory drugs in Nordic countries between 1978-1988*. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41(1):37-43.
23. Guess H, West R, Strand L, Helston D, Lydick E, Bergman U, Wolski K. *Hospitalization for renal impairment among users and non-users of non steroidal anti-inflammatory drugs in Saskatchewan, Canada* 1983. U Rainsford K, Velo G, ur. *Proceedings of the 2nd International Meeting on the Side-effects of Anti-inflammatory Analgesic Drugs*, Cambridge, England, 31st July-2nd August 1985.
24. Guess H, West R, Strand L, et al. *Fatal upper gastrointestinal hemorrhage or perforation among users and nonusers of nonsteroidal antiinflammatory drugs in Saskatchewan, Canada*, 1983. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:35-45.
25. O'Brien J, Burnham W. *Bleeding from peptic ulcers and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Romford area*. *Br Med J* 1985; 291:1609-10.
26. Lichtenstein DR, Wolfe MM. *COX-2-Selective NSAIDs*. *Jama* 2000; 284:1297-1299.