

## UPOTREBA NESTEROIDNIH ANTIINFLAMATORNIH LEKOVA NA ODELJENJU OPŠTE I ENDOKRINE HIRURGIJE KLINIČKOG CENTRA „Kragujevac“ U KRAGUJEVCU

Srdan Stefanović<sup>1</sup>, Slobodan S. Novokmet<sup>1</sup>, Nebojša Milivojević<sup>2</sup>, Slobodan M. Janković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Odsek za farmaciju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

<sup>2</sup>Služba za kliničku farmakologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

## UTILIZATION OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN GENERAL AND ENDOCRINE SURGERY WARD AT CLINICAL CENTER “Kragujevac” IN KRAGUJEVAC

Srdjan Stefanovic<sup>1</sup>, Slobodan S. Novokmet<sup>1</sup>, Nebojsa Milivojevic<sup>2</sup>, Slobodan M. Jankovic<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

<sup>2</sup>Clinical Pharmacology Department, Clinical Center “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

### SAŽETAK

**Cilj.** Cilj rada je da se utvrdi i analizira trend upotrebe NSAIL na Odeljenju opšte i endokrine hirurgije Kliničkog centra „Kragujevac“ u periodu 2005–2009. godina.

**Metod.** Sprovedena je studija utvrđivanja i praćenja upotrebe lekove u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi prema međunarodno usvojenoj metodologiji Svetske zdravstvene organizacije zasnovanoj na izražavanju obima upotrebe brojem utrošenih definisanih dnevnih doza (DDD) korišćenih lekova na hiljadu bolesničkih dana.

**Rezultati.** Rezultati ove studije ukazali su na relativno visok obim upotrebe NSAIL na jednom hirurškom odeljenju ustanove u kojoj se obavlja zdravstvena delatnost na sekundarnom i tercijernom nivou, uzevši u obzir da su na osnovu upotrebe, u svakom posmatranom tromesečnom periodu ovi lekovi svrstavani u grupu sa 90% udelom u ukupnoj upotrebi. Zabeleženi porast upotrebe NSAIL u periodu praćenja uklapa se u globalni trend porasta upotrebe ovih lekova u današnje vreme.

**Zaključak.** Studije o bolničkoj upotrebi NSAIL su kod nas neophodne radi povećanja kliničke bezbednosti i kvaliteta propisivanja lekova.

**Ključne reči:** farmaceutski preparati; lekovi na recept; upotreba lekova; antiinflamatorni lekovi, nesteroidni; specijalnosti, hirurške.

### UVOD

Vreme u kome živimo karakteriše stalni porast upotrebe lekova u prevenciji i terapiji raznovrsnih patoloških stanja, praćen značajnim izdvajanjem novčanih sredstava ne samo za nabavku lekova, nego i za tretman neželjenih posledica njihove često neracionalne primene, što u velikoj meri opterećuje ograničene zdravstvene budžete i društvo u celini (1). S tim u vezi, savremeni zdravstveni sistemi, naročito oni zasnovani na načelu solidarnosti i uzajamnosti, kakav je i u našoj zemlji, neprestano su suočeni sa izazovom efikasne kontrole korišćenja lekova; u takvoj situaciji, utvrđivanje i praćenje

### ABSTRACT

**Objective.** The aim of this study is to determine and analyze the trend of consumption of NSAIDs on the Department of General and Endocrine Surgery, Clinical Center “Kragujevac” for the five-year period (2005-2009).

**Method.** The utilization study was conducted for determining and monitoring the drug consumption in inpatient medical institution according to the adopted methodology of the World Health Organization based on the expression of drug consumption in accordance with the number of defined daily doses/1000 patients/day (DDD/1000 pat/day).

**Results.** The results of this study indicated a relatively high rate of NSAIDs consumption in surgical department of the institution which performs health practice at the secondary and tertiary levels. According to the number of DDD/1000 pat/day, the following NSAIDs were within the DU 90% (drug utilization 90%): diclofenac and ketorolac. Ibuprofen was the least applied NSAIDs for the entire period of observation. The results are in accordance with the global trend of increased consumption of NSAIDs.

**Conclusion.** Studies on inpatients utilization of NSAIDs in our country are necessary to establish their safety and quality of drug prescription.

**Key words:** pharmaceutical preparations; prescription drugs; drug utilization; anti-inflammatory agents, non-steroidal; specialties, surgical.

njihove upotrebe prema standardizovanoj metodologiji predstavlja jedan od oslonaca i neizbežan korak u okviru procesa odlučivanja i planiranja strategije racionalizacije lečenja. Praćenje upotrebe lekova u društvenoj zajednici i stacionarnim zdravstvenim ustanovama kao važan pokazatelj moguće neracionalne upotrebe lekova omogućava identifikovanje i merenje primene skupih medikamenata male efikasnosti, odnosno male terapijske širine, zatim poređenje postojeće (stvarne) i očekivane (zasnovane na učestalosti bolesti) upotrebe lekova u određenoj populaciji pacijenata, i upoređivanje upotrebe između različitih ustanova, regiona ili država.

Među lekovima koji imaju znatan udeo u ukupnoj upotrebi u jednoj sredini posebno se ističe velika farmakološka grupa nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). Zahvaljujući svom pouzdanom analgetskom, antizapaljenskom i antipiretičkom dejstvu, NSAIL predstavljaju jednu od najpropisivanijih grupa lekova širom sveta (2), a zbog dostupnosti odgovarajućih oblika u slobodnoj prodaji pacijenti ih često koriste i u samolečenju, tako da su ovi lekovi praktično sastavni deo gotovo svake kućne apoteke (3). Međutim, ono što svakako dosta zabrinjava stručnu javnost u današnje vreme, s obzirom na moguća ozbiljna neželjena dejstva NSAIL (gastrointestinalna krvarenja, oštećenje bubrežne i hepatične funkcije, i kardiovaskularne komplikacije), je rastuća upotreba ovih lekova, kojom su neretko obuhvaćeni i visokorizični pacijenti (2, 4, 5).

Kada je u pitanju upotreba NSAIL u bolnici, važno je naglasiti da osim farmakoloških karakteristika i cene, izbor leka značajno opredeljuje i dostupnost odgovarajućeg farmaceutske oblika za parenteralnu primenu. U hirurškim disciplinama ovi lekovi, iako imaju slabije analgetsko dejstvo, u znatnoj meri su smanjili potrebu za primenom (punih doza) toksičnijih opioidnih analgetika u lečenju različitih bolnih stanja, uključujući i tretman postoperativnog bola, gde se posebno ističe ketorolak kao najjači analgetik u grupi NSAIL (6–8). Osim ketorolaka, parenteralno se mogu koristiti i diklofenak, ketoprofen i meloksikam, pri čemu problem predstavlja činjenica da je u odnosu na druge lekove iz ove grupe, primena ketorolaka, ketoprofena, pa i diklofenaka, povezana sa većim rizikom od ispoljavanja karakterističnih neželjenih dejstava neselektivnih inhibitora cikloksigenaze (8).

Cilj ovog stručnog rada je da utvrdi i analizira trend upotrebe NSAIL na Odeljenju opšte i endokrine hirurgije Kliničkog centra „Kragujevac“ u periodu 2005–2009. godina.

## MATERIJAL I METODE

Sprovedena je studija utvrđivanja i praćenja upotrebe lekove u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi prema međunarodno usvojenoj metodologiji Svetske zdravstvene organizacije zasnovanoj na izražavanju obima upotrebe brojem utrošenih definisanih dnevnih doza (DDD) korišćenih lekova na hiljadu bolesničkih dana. Retrospektivno, praćenjem je obuhvaćen petogodišnji period (2005–2009) upotrebe NSAIL na Odeljenju opšte i endokrine hirurgije Hirurške klinike Kliničkog centra u Kragujevcu. Na ovom odeljenju kapaciteta 16 bolničkih postelja, sprovodi se operativno lečenje raznovrsnih oboljenja u domenu opšte hirurgije, koje u skladu sa uslugama koje pruža Klinički centar u Kragujevcu u okviru postojeće organizacije sistema zdravstvene zaštite, ne obuhvata samo uže-specijalističku hiruršku delatnost,

već i delatnost koja se obavlja na sekundarnom nivou, tj. u opštoj bolnici (s obzirom da na teritoriji grada Kragujevca opšta bolnica ne postoji).

Podaci o utrošku lekova na odeljenju dobijeni su iz mesečnih izveštaja o upotrebi, koji se redovno dostavljaju nadležnim stručnim i rukovodećim organima Kliničkog centra. Konkretni proračuni prema DDD metodologiji vršeni su zasebno za tromesečne periode (kvartale) u toku jedne kalendarske godine, na sledeći način: Prvo su sabirane sve utrošene količine leka u toku 3 meseca izražene u prirodnim jedinicama (miligramima), koje su zatim konvertovane u broj utrošenih DDD, pri čemu su DDD preuzete sa liste lekova koji se izdaju o trošku Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje (9); na kraju, utrošena količina DDD standardizovana je na 1000 bolesničkih dana. Nakon izračunavanja upotrebe, svi lekovi su prema anatomsko-terapijskoj klasifikaciji (ATC) svrstavani u tabelu, iz koje su izdvajani oni čija upotreba čini 90% od ukupne upotrebe lekova u posmatranom periodu. Svi proračuni upotrebe rađeni su u programu *Microsoft Excell*, verzija 2003.

Dobijeni rezultati o upotrebi dalje su statistički analizirani i prikazani tabelarno i grafički. Upoređivana je prosečna kvartalna upotreba u toku jedne kalendarske godine (srednja vrednost DDD/1000 bolesničkih dana po kvartalu) između pojedinih lekova za svaku godinu zasebno, odnosno između različitih kalendarskih godina u toku perioda posmatranja za svaki lek ponaosob, pri čemu je normalnost raspodele, s obzirom na veličinu uzorka ( $< 50$ ), ispitivana *Shapiro–Wilk* testom. Značajnost razlika testirana je jednosmernom analizom varijanse (ANOVA testom) u slučaju normalne raspodele, odnosno neparametrijskim *Kruskal–Wallis* testom ako rezultati nisu pratili normalnu distribuciju. Razlike su smatrane značajnim za nivo verovatnoće nulte hipoteze manji od 5 % ( $r < 0,05$ ). Sve statističke analize obavljene su u programu *SPSS*, verzija 18.

## REZULTATI

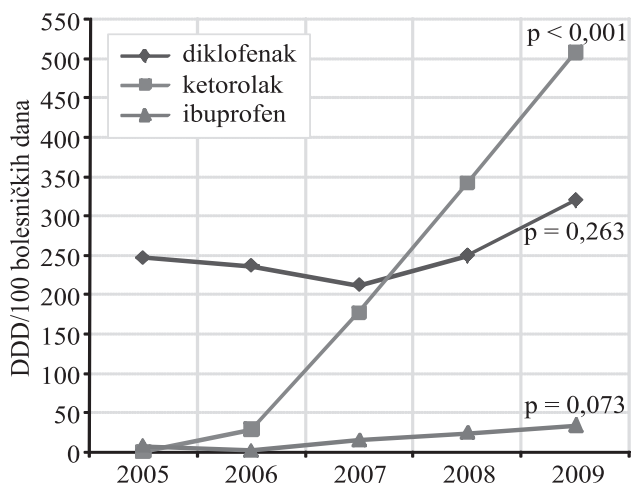
Na Odeljenju opšte i endokrine hirurgije Hirurške klinike Kliničkog centra u Kragujevcu u periodu 2005–2009. godina primenjivana su samo tri leka iz grupe NSAIL, i to: diklofenak u ampulama i tabletama, ampule ketorolaka i tablete ibuprofena. Prema broju utrošenih DDD na 1000 bolesničkih dana, u prve tri godine praćenja (2005–2007) najviše je korišćen diklofenak, da bi nakon toga vodeću ulogu u upotrebi preuzeo ketorolak; ibuprofen je najmanje primenjivan NSAIL u celokupnom periodu posmatranja (tabela 1). Na osnovu obima upotrebe, diklofenak i ketorolak (koji je uvršten u listu lekova bolnice početkom 2006. godine) su u svim kvartalima pripadali grupi lekova čiji je udeo u ukupnoj upotrebi iznosio 90%.

Tabela 1. Upotreba NSAIL na Odeljenju opšte i endokrine hirurgije Kliničkog centra „Kragujevac“ u periodu 2005–2009.

| NSAIL                       | Q   | DDD/1000 bolesničkih dana    |                                |                      |                      |                      | Rezultat statističkog testa  |
|-----------------------------|-----|------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|
|                             |     | 2005                         | 2006                           | 2007                 | 2008                 | 2009                 |                              |
| Diklofenak                  | I   | 287,64                       | 262,77                         | 155,06               | 297,56               | 389,18               | F=1,642<br>p=0,263           |
|                             | II  | 237,76                       | 257,68                         | 289,39               | 264,27               | 261,75               |                              |
|                             | III | 206,70                       | 219,49                         | 171,98               | 293,86               | 423,06               |                              |
|                             | IV  | 254,48                       | 206,38                         | 231,85               | 141,03               | 203,31               |                              |
|                             |     | 246,64 ± 33,75               | 236,58 ± 27,90                 | 212,07 ± 61,17       | 249,18 ± 73,62       | 319,33 ± 103,95      |                              |
| Ketorolak                   | I   | 0 <sup>§</sup>               | 0                              | 95,42                | 292,68               | 527,70               | F=56,714<br>p<0,001*         |
|                             | II  | 0 <sup>§</sup>               | 24,25                          | 187,32               | 424,38               | 438,03               |                              |
|                             | III | 0 <sup>§</sup>               | 54,56                          | 174,48               | 311,67               | 626,60               |                              |
|                             | IV  | 0 <sup>§</sup>               | 36,05                          | 250,00               | 335,80               | 435,07               |                              |
|                             |     | 0                            | 28,72±22,85                    | 176,80±63,50         | 341,13±58,24         | 506,85±90,67         |                              |
| Ibuprofen                   | I   | 7,10                         | 8,51                           | 9,54                 | 29,27                | 26,39                | # $\chi^2$ =8,560<br>p=0,073 |
|                             | II  | 24,49                        | 0                              | 9,61                 | 23,15                | 21,37                |                              |
|                             | III | 0                            | 0                              | 39,88                | 44,52                | 59,68                |                              |
|                             | IV  | 0                            | 0                              | 0                    | 0                    | 26,77                |                              |
|                             |     | 7,90±11,56                   | 2,13±4,26                      | 14,76±17,35          | 24,24±18,49          | 33,55±17,59          |                              |
| Rezultat statističkog testa |     | # $\chi^2$ =9,116<br>r=0,01* | # $\chi^2$ =8,858<br>r=0,012 * | F=16,453<br>p=0,001* | F=34,845<br>p<0,001* | F=35,255<br>p<0,001* |                              |

Brojevi predstavljaju apsolutne vrednosti i srednja vrednost ± standardna devijacija, gde je odgovarajuće; Q-kvartal; <sup>§</sup>lek tada nije bio na listi lekova kliničkog centra; rezultat statističkog testa: ANOVA ili #Kruskal–Wallis test; \*statistički značajna razlika

Prosečna kvartalna upotreba diklofenaka i ibuprofena na godišnjem nivou nije se značajno razlikovala između raličitih kalendarskih godina u toku perioda posmatranja, dok je u slučaju ketorolaka zabeležen značajan porast upotrebe iz godine u godinu (tabela 1 i slika 1). Razlika u prosečnoj kvartalnoj upotrebi između pojedinih lekova bila je značajna za svaku kalendarsku godinu u toku perioda praćenja (tabela 1).



Slika 1. Prosečna kvartalna upotreba NSAIL na godišnjem nivou u periodu 2005–2009.

## DISKUSIJA

Rezultati ove studije ukazali su na relativno visok obim upotrebe NSAIL na jednom hirurškom odeljenju ustanove u kojoj se obavlja zdravstvena delatnost na sekundarnom i tercijernom nivou, uzvši u obzir da su na osnovu upotrebe, u svakom posmatranom tromesečnom periodu ovi lekovi svrstavani u grupu sa 90% udelom u ukupnoj upotrebi. Uprkos tome što su danas relativno dobro definisani faktori rizika za ispoljavanje ozbiljne toksičnosti NSAIL, kako oni vezani za karakteristike pojedinih lekova, tako i oni koji se odnose na osobenosti pacijenata, što je dovelo do pojave novih, potencijalno bezbednijih medikamenata iz ove grupe na tržištu prevashodno u smislu manje gastrointestinalne toksičnosti, neke ustaljene navike u upotrebi ovih lekova i sa kvalitativnog i kvantitativnog aspekta nisu se značajno promenile (5).

Najviše su korišćeni ketorolak, koji jeste snažan analgetik u grupi NSAIL, ali je i jedan od najtoksičnijih, zbog čega je njegova upotreba prema važećim preporukama znatno ograničena, kako u pogledu doze, tako i u odnosu na dužinu primene (uz napomenu da je usled inhibitornog dejstva na agregaciju trombocita ovaj lek kontraindikovao pre i intraoperativno, kao i

posleoperativno kod pacijenata podvrnutih intervencijama sa visokim rizikom od krvarenja) (8), i diklofenak, koji je prema riziku od neželjenih efekata svrstan u kategoriju NSAIL sa umerenim rizikom (8). Ibuprofen, čija je primena u uobičajenim dozama povezana sa najmanjim rizikom od gastrointestinalnih krvarenja od svih neselektivnih inhibitora ciklooksigenaze (8), najmanje je upotrebljavan, što delom može biti posledica nedostatka odgovarajućeg oblika za intravensku primenu na tržištu.

Zabeleženi porast upotrebe NSAIL u periodu praćenja, uklapa se u opšti, globalni trend porasta upotrebe ovih lekova u današnje vreme (5, 10), uz napomenu da su studije o bolničkoj upotrebi NSAIL i kod nas i u svetu oskudne, tako da se navedena konstatacija zasnovana na poređenju sa utrošcima ostvarenim u društvenoj zajednici. Međutim, u ovoj studiji porast upotrebe NSAIL ostvaren je na račun veće upotrebe ketorolaka, što se i moglo očekivati nakon uvođenja leka na bolničku listu s obzirom na njegovo indikaciono područje, dok je dinamika upotrebe diklofenaka i ibuprofena imala jedan stabilan nivo tokom perioda posmatranja, bez značajnih izmena, kako je pokazano i u drugim sličnim istraživanjima sprovedenim na teritoriji naše zemlje (10, 11).

Isto tako, zanimljivo je da u toku perioda praćenja uopšte nisu korišćeni selektivni inhibitori ciklooksigenaze-2 (lekovi sa znatno manjim rizikom od gastrointestinalne toksičnosti u odnosu na konvencionalne NSAIL), poput meloksikama ili nimesulida, iako su bili lako dostupni za primenu nakon uvođenja na listu lekova bolnice, pri čemu je meloksikam uvršten i u obliku za parenteralnu upotrebu. U drugim istraživanjima koja su se bavila utvrđivanjem i praćenjem upotrebe NSAIL, po ovom pitanju dobijeni su različiti rezultati: s jedne strane, uvođenje selektivnih inhibitora ciklooksigenaze-2 rezultiralo je značajnim porastom njihove upotrebe (5, 12), dok u drugim okolnostima to nije bio slučaj, pri čemu njihova pojava nimalo nije ugrozila suverenost upotrebe konvencionalnih, neselektivnih inhibitora ciklooksigenaze, diklofenaka i ibuprofena (10, 11).

Na osnovu iznetih činjenica može se smatrati da nesteroidni antiinflamatorni lekovi ostvaruju značajnu upotrebu u bolničkim uslovima, u okviru koje i dalje dominira upotreba konvencionalnih lekova iz ove grupe. Pri tome, odluka o primeni NSAIL izgleda da je uglavnom determinisana subjektivnim stavovima i navikama propisivača, tako da je potrebno i dalje raditi na njihovoj edukaciji u cilju unapređenja racionalne upotrebe ovih terapijski svakako značajnih, ali nimalo bezazlenih lekova.

Sprovođenje studija o upotrebi lekova metodologijom korišćenom u ovom radu je od osobitog značaja. Ovakve studije u našoj i zemljama okruženja nisu česte (13, 14), a donose nam veoma korisne informacije u cilju planiranja

edukativnih intervencija. Podaci o primeni lekova na nacionalnom nivou (15) tada mogu da budu važan orijentir za međusobnu komparaciju opštih i lokalnih prilika u propisivačkoj praksi. Obezbeđivanje ovih saznanja, u integraciji sa individualnim potrebama pojedinačnih bolesnika (16), su dobar put ka racionalizaciji farmakoterapije u skladu sa najvišim važećim standardima.

## SKRAĆENICE

ATC – Anatomsko-terapijska klasifikacija  
DDD – Dnevne definisane doze  
NSAIL – Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

## LITERATURA

1. Rational use of medicines: progress in implementing the WHO medicines strategy. Report by the Secretariat, EB118/6. Geneva: World Health Organization, 2006.
2. Dubois R, Melmed G, Henning J, Bernal M. Risk of upper gastrointestinal injury and events in patients treated with cyclooxygenase (COX)-1/COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), COX-2 selective NSAIDs, and gastroprotective cotherapy - an appraisal of the literature. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 178–89.
3. De Bolle L, Mehuys E, Adriaens E, Remon JP, Van Bartel L, Christiaens T. Home medication cabinets and self-medications: a source of potential health threats? *Ann Pharmacother* 2008; 42: 572–9.
4. Barozzi N, Tett S. What happened to the prescribing of other COX-2 inhibitors, paracetamol and non-steroidal antiinflammatory drugs when rofecoxib was withdrawn in Australia? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1184–91.
5. Inotai A, Hankó B, Mészáros A. Trends in the non-steroidal anti-inflammatory drug market in six Central-Eastern European countries based on retail information. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 183–90.
6. Brown AK, Christo PJ, Wu CL. Strategies for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 703–17.
7. Myles PS, Power I. Clinical update: postoperative analgesia. *Lancet* 2007; 369: 810–12.
8. Sweetman SC, ed. Martindale: the complete drug reference 36. London: Pharmaceutical Press, 2009. (CD-ROM).
9. Pravilnika o Listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja. Beograd: Republički fond za zdravstveno osiguranje Republike Srbije, 2012. (<http://www.rfzo.rs/index.php/lekovi-actual/1129032012>).



10. Mijatović V, Čalasan J, Horvat O, Sabo A, Tomić Z, Radulović V. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Serbia: a comparison with Croatia and Denmark during 2005–2008. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 203–7.
11. Čalasan J, Mijatović V, Horvat O, Varga J, Sabo A, Stilinović N. The outpatient utilization of non-steroidal anti-inflammatory drugs in South Bačka District, Serbia. *Int J Clin Pharm* 2011; 33: 246–51.
12. Jose VM, Thomas Antony T. Recent trends in the utilization of „NSAIDS“ in a tertiary care hospital. *Indian J Pharmacol* 2003; 35: 318–19.
13. Milovanović M, Milovanović DR, Ružić-Zečević D. Farmakoterapija abscesa i flegmona u maksilofacijalnoj regiji – analiza bolničke serije slučajeva. *PONS Med Čas* 2010; 7: 9–15.
14. Muratović M. Potrošnja lekova u apoteci države na Balkanu koja je u socioekonomskoj tranziciji. *PONS Med Čas* 2011; 8: 14–7.
15. Tešić D, Stojadinović T, Anđelković J. Primena elektronskog poslovanja kod praćenja prometa i potrošnje lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji. *Racionalna Terapija* 2011; 3: 7–15.
16. Milovanović JR, Janković SM. Naša iskustva u terapijskom monitoringu lekova. *Med Čas* 2006; 1–2: 19–23.