

ВАНБОЛНИЧКА ПРИМЕНА БЕТА-ЛАКТАМСКИХ АНТИБИОТИКА У ЦРНОЈ ГОРИ У ПЕРИОДУ ПРЕ УВОЂЕЊА НОВЕ РЕФОРМСКЕ СТРАТЕГИЈЕ У ПРОМЕТУ ЛЕКОВА

Наташа ДУБОРИЈА-КОВАЧЕВИЋ

Институт за фармакологију, Медицински факултет, Универзитет Црне Горе, Подгорица

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ово је прво истраживање ванболничке примене бета-лактамских антибиотика у Црној Гори које је урађено према међународно прихваћеној методологији (*DDD/ATC*).

Циљ рада Циљ рада је био да се утврде обим и структура примене бета-лактамских антибиотика и процени усклађеност с актуелним фармакотерапијским препорукама и с њиховом применом у развијеним земљама.

Метод рада Овом ретроспективном фармакоепидемиолошком студијом обухваћен је стопроцентни узорак бета-лактамских антибиотика који су коришћени у периоду пре почетка примене реформске стратегије у промету лекова.

Резултати Бета-лактамски антибиотици (*J01C, J01D*) су били најчешће примењивани антиинфективни лекови за системску примену (група J) у 2000. години (11,3 *DDD* на 1.000 становника на дан; 61%). Највише су се користили пеницилини (8,0 *DDD* на 1.000 становника на дан; 71%), док су остатак од 29% (3,3 *DDD* на 1.000 становника на дан) чинили деривати цефалоспори-на (цефалексин и цефаклор). Аминопеницилини су доминирали међу пеницилинима (85%). Природни пеницилини су били други по заступљености (14%).

Закључак Резултати ове студије показују да се примена бета-лактамских антибиотика код нас може означити као делимично задовољавајућа. Потребно је уложити додатне напоре ради њене даље рационализације.

Кључне речи: бета-лактамски антибиотици; примена; дефинисана дневна доза

УВОД

Фармакоепидемиологија је наука која изучава примену и деловање лекова на великом броју људи [1]. Основни циљ студија које се баве истраживањем примене лекова је промовисање њихове рационалне употребе [2].

У модерној медицини антибиотици су једна од најважнијих група лекова због велике ефикасности у лечењу инфекција у примарној здравственој заштити, а нарочито компликованих и тешких инфекција у болницама [3]. Према неким истраживањима, у Великој Британији [4] око 80% антибиотика у хуманој медицини се примењује у ванболничким условима, а четвороструко мање у болничким. Три четвртине антибиотика препису лекари опште медицине. С обзиром на велику доступност и врло добру подношљивост, развила се преширока и некритична примена антибиотика која има нежељене последице: скраћује се употребна вредност антибиотика због развоја резистенције, болесници се излажу нежељеним дејствима и нерационално се троше огромна материјална средства [3]. Типичан пример злоупотребе антибиотика је њихово коришћење за лечење вирусних инфекција (грип, вирусне инфекције горњег респирационог тракта и сл.) [4-7]. Због свега претходно наведеног, антибиотици су постали фармакотерапијска група чија се примена, како код нас, тако и у свету, највише надзире и анализира [8-11], будући да већина досадашњих истраживања говори да се превисше и нерационално користе у многим срединама.

Озбиљна реформска стратегија у области лекова која се спроводи последњих неколико година у Црној Гори чини део свеобухватне реформе функци-

онисања система примарне здравствене заштите и обухвата следеће:

- успостављање Информационог система „Контрола дистрибуције и употребе љекова“;
- увођење нове листе лекова који се могу преписивати и издавати на терет средстава Републичког фонда за здравство (тзв. Позитивна листа);
- усвајање правилника о начину преписивања и издавања лекова, према којем искључиво лекари за послени у примарној здравственој заштити и хитној медицинској помоћи могу преписивати лекове, што раније није био случај;
- измењен садржај рецепта (који подразумева баркод рецепта и бар-код лекара);
- план увођења институције породичног лекара у примарној здравственој заштити, што би требало да омогући бољу комуникацију на релацији пацијент–лекар, чија неадекватност у многим случајевима доводи до субоптималне примене лекова.

Ово је прво истраживање ванболничке примене бета-лактамских антибиотика у Црној Гори у којем је коришћена међународно прихваћена методологија (*DDD/ATC*). У последњих десет година било је неколико студија ванболничке примене лекова у Црној Гори или СР Југославији (којима је обухваћена и овдашња примена), али се оне могу означити као недовољно прецизне или непотпуне када је у питању примена бета-лактамских антибиотика у Црној Гори [12-14]. Значај оваквих студија је и у чињеници што се њима реално сагледава однос између терапијске праксе која се предлаже савременим доктринарним ставовима и терапијске праксе која се стварно спроводи у некој средини. На тај начин омогућава се повратна информација за лекаре који преписују лекове, а која има важну улогу у едукацији [15].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврде обим и структура ванболничке примене бета-лактамских антибиотика у Црној Гори у периоду пре почетка спровођења реформских мера у промету лекова и да се процени њена усклађеност са важећим фармакотерапијским препорукама и применом у неким развијеним земљама.

МЕТОД РАДА

За процену ванболничке примене бета-лактамских антибиотика узет је период од годину дана, тачније од 1. јануара 2000. до 1. јануара 2001. Прикупљени су подаци о свим бета-лактамским антибиотикима које су државне веледрогерије, приватне веледрогерије и међународне хуманитарне организације дистрибуирале државним и приватним апотекама на територији Републике. Државна веледрогерија (Јавна апотекарска установа „Монтефарм“) и међународне хуманитарне организације (углавном *Pharmaciens Sans Frontieres Comite International*) дистрибуирале су лекове искључиво државним, а приватне веледрогерије приватним апотекама. Неки снабдевачи (Хемомонт д.о.о. и *ICN* Црна Гора) су снабдевали и државне и приватне апотеке у посматраном периоду. Ово није био најоптималнији начин да се добију адекватни подаци о примени бета-лактамских антибиотика, али је у нашим условима био једини изводљив. Анализа примене преко рецепата не би била објективна јер су болесници имали могућност да купују лекове у приватним апотекама и без рецепта. Из истог разлога нису анализирани подаци о преписаним антибиотикима садржани у здравственим картонима пацијената у домовима здравља. Према важећем закону, у 2000. години и лекари запослени у секундарној и терцијарној здравственој заштити су преписивали лекове за ванболничку примену. Даље, технички је било немогуће доћи до података директно од произвођача (највећи број их је ван територије Републике), а зна се да су такве анализе најмање прецизне. У Републичком фонду за здравство су се пратили само финансијски показатељи примене лекова.

Добијени подаци о примени антибиотика су изражени као број дефинисаних дневних доза (*Defined Daily Dose – DDD*) на 1.000 становника на дан. Дефинисана дневна доза је договорно утврђена просечна

дневна доза одређеног лека која се најчешће користи за најчешћу индикацију код одраслих особа. Потребно је нагласити да је дефинисана дневна доза јединица мере, што значи да је не треба схватити као препоручену, односно преписану дневну дозу за неку индикацију [16]. Ова јединица је независна од цене, величине паковања, заштићеног имена, па чак и од фармацеутског облика лека [17].

Осим јединствене статистичке јединице за праћење примене лекова у оквиру јединствене методологије рада, Група светске здравствене организације за примену лекова (*Drug Utilisation Research Group*) је утврдила и јединствену АТС класификацију лекова. АТС (*Anatomical Therapeutic Chemical*) класификација се заснива на шифри од седам словно-бројчаних знакова који означавају сваку супстанцију или, код комбинованих лекова, сваки комбиновани препарат лекова у промету. Тих седам знакова дају пет нивоа класификације.

Студија је ретроспективног типа. Обухваћен је стопроцентни узорак бета-лактамских антибиотика дистрибуираних државним и приватним апотекама у Црној Гори у 2000. години.

РЕЗУЛТАТИ

Ванболничка примена бета-лактамских антибиотика (*J01C*, *J01D*) у посматраном периоду била је 11,3 *DDD* на 1.000 становника на дан, што је чинило 61% свих антиинфективних лекова за системску примену (група *J*). Пеницилини су имали удео од 71% (8,0 *DDD* на 1.000 становника на дан), а цефалоспорини су чинили преосталих 29% (3,3 *DDD* на 1.000 становника на дан) укупне потрошње. Детаљан приказ ванболничке примене појединих фармакотерапијских подгрупа пеницилина дат је у табели 1.

Целокупна потрошња пеницилина проширеног спектра (*J01CA*) односи се на аминопеницилине. Аминопеницилини су доминирали у укупној примени пеницилина са процентуалним уделом од 85% (6,8 *DDD* на 1.000 становника на дан). Ванболничка примена амоксицилина је била 4,0 *DDD* на 1.000 становника на дан, што је чинило једну половину свих пеницилина. Ампицилин се користио ређе и његова примена је била 2,8 *DDD* на 1.000 становника на дан. Овде треба рећи да су ова два лека била на првом, односно другом месту по ванболничкој примени у групи свих антиинфективних лекова за системску примену (група *J*).

ТАБЕЛА 1. Ванболничка примена пеницилина (*J01C*) у Црној Гори у 2000. години.

TABLE 1. Outpatient use of penicillins (*J01C*) in Montenegro in 2000.

АТС ознака ATC code	Фармакотерапијска подгрупа Pharmacotheapeutic subgroup	DDD на 1.000 становника на дан DDD/1000 inhabitants/day	%
<i>J01CA</i>	Пеницилини проширеног спектра Broad spectrum penicillins	6.8	85
<i>J01CE</i>	Пеницилини осетљиви на бета-лактамазу Beta lactamase sensitive penicillins	1.1	13.8
<i>J01CR</i>	Комбинација пеницилина с инхибитором бета-лактамазе Penicilin in combination with beta lactamase inhibitor	0.1	1.2
<i>J01C</i>	Укупно Total	8.0	100

Комбинација амоксицилина и клавуланске киселине, која је постала најпопуларнији антибиотик у развијеном свету, у посматраном периоду се користила у количини од 0,1 DDD на 1.000 становника на дан, што чини 1% свих пеницилинских препарата (укључујући и комбинације), односно 0,5% свих антиинфективних лекова за системску примену. Пеницилини осетљиви на бета-лактамазу (J01CE) су били други по заступљености, с уделом од 14% у потрошњи пеницилина. Структура и обим њихове примене приказани су у табели 2. Пеницилини отпорни на бета-лактамазу (антистафилококни) (J01CF) и антипсеудомонасни пеницилини нису коришћени у посматраном периоду.

Од цефалоспорина (J01DA) највише се примењивао цефалексин, представник прве генерације, који се углавном преписује за лечење уринских инфекција (2,5 DDD на 1.000 становника на дан; 76%). То је уједно био и трећи лек по ванболничкој примени међу антиинфективним лековима за системску примену. Иза њега је цефаклор, из друге генерације цефалоспорина, посебно ефикасан код инфекција које изазивају *H. influenzae* и друге Грам-негативне бактерије. Његова ванболничка примена је била 0,8 DDD на 1.000 становника на дан (24%). Треба рећи да су се осим ова два лека примењивали још и парентерални цефалоспорини треће генерације цефтриаксон и цефотаксим, а њихова заједничка ванболничка примена износи мање од 1% свих цефалоспорина.

И, на крају, у табели 3 дат је приказ пет највише примењиваних бета-лактамских антибиотика у Црној Гори у поређењу с применом у неким развијеним

земљама са вишедеценијском традицијом праћења примене лекова.

ДИСКУСИЈА

Бета-лактамски антибиотици имају значајно место у фармакотерапији. У посматраном периоду су се примењивали пеницилини и цефалоспорини, што је разумљиво ако се има у виду чињеница да преостале две подгрупе (карбапенеми и монобактами) припадају тзв. резервним антибиотцима [18]. Бета-лактамски антибиотици су чинили 61% свих потрошених антибиотика код нас [19], што је нешто мање у поређењу с Аустралијом (64%) [20], а значајно више у поређењу са неким нордијским земљама (око 40%) [21, 22]. Пеницилинима припада 71% свих бета-лактамских антибиотика код нас, што је више у односу на Финску (66%), али значајно мање у поређењу са Норвешком (93%). Намеће се закључак да и међу развијеним земљама (чак и ако су територијално веома блиске) постоје велике разлике у примени бета-лактамских антибиотика, које су вероватно последица утицаја читавог низа медицинских и немедицинских чинилаца. Стога је незахвално судити о томе који су од наведених процената показатељи рационалне примене антибиотика а који не, али можемо констатовати да је за нас сигурно најбољи избор афирмисати њихову оптималну примену, која, у најкраћем, подразумева одговарајући антибиотик само тамо где је индикован, уз адекватан режим дозирања и трајање терапије [23, 24].

ТАБЕЛА 2. Ванболничка примена пеницилина осетљивих на бета-лактамазу (J01CE) у Црној Гори у 2000. години.

TABLE 2. Outpatient use of beta lactamase sensitive penicillins (J01CE) in Montenegro in 2000.

АТС ознака ATC code	Генерички назив Generic name	DDD на 1.000 становника на дан DDD/1000 inhabitants/day	%
J01CE01	Бензилпеницилин Benzylpenicillin	0.1	9.1
J01CE30	Бензилпеницилин, прокаин бензилпеницилин Benzylpenicillin, procain benzylpenicillin	0.5	45.4
J01CE02	Феноксиметилпеницилин Fenoxymethylpenicillin	0.3	27.3
J01CE10	Бензатин феноксиметилпеницилин Benzathine fenoxymethylpenicillin	0.2	18.2
J01CE	Укупно Total	1.1	100

ТАБЕЛА 3. Најчешће примењивани бета-лактамски антибиотици у Црној Гори у 2000. години у поређењу с применом у неким развијеним земљама (DDD на 1.000 становника на дан) [20-22].

TABLE 3. The most common used beta lactam antibiotics in Montenegro in 2000 in comparison to use in some developed countries (DDD/1000 inhabitants/day) [20-22].

Генерички назив Generic name	Црна Гора Montenegro	Норвешка Norway	Финска Finland	Аустралија Australia
Амоксицилин Amoxicillin	4.0	0.8	2.7	4.6
Ампицилин Ampicillin	2.8	0.1	0.0	0.0
Цефалексин Cephalexin	2.5	0.3	1.9	1.9
Цефаклор Cefaclor	0.8	0.0	0.1	1.0
Бензилпеницилин, прокаин бензилпеницилин Benzylpenicillin, procaine benzylpenicillin	0.5	0.0	0.0	0.0

Пеницилинима проширеног спектра код нас припада прво место у ванболничкој примени пеницилина и антибиотика уопште: амоксицилин је са 4,0 DDD на 1.000 становника на дан највише примењиван у посматраном периоду (што је добро), а на другом месту је ампицилин (2,8 DDD на 1.000 становника на дан), што у потпуности одудара од ставова савремене фармакотерапијске праксе. Имајући у виду (одавно) важеће препоруке о напуштању ампицилина за *per os* примену и његову замену амоксицилином због знатно повољнијег фармакокинетичког профила, однос ампицилина и амоксицилина се не може оценити као задовољавајући (1:1,4). У Норвешкој се амоксицилин у 2000. години користио седам пута више од ампицилина, а још 1991. године је преписивање ова два лека било изједначено [25]. Остаје да се надамо да ће нова Позитивна листа (у којој је ампицилин присутан само у облику за парентералну примену) побољшати овај однос у корист амоксицилина.

Оно што се такође мора прокоментарисати на овом месту јесте веома мала ванболничка примена амоксицилина и клавуланске киселине код нас, комбинације којом се проширује антибактеријски спектар амоксицилина и на бактерије које стварају бета-лактамазе (већина сојева *Staphylococcus aureus*, многи сојеви *Escherichia coli* и све већи број сојева *Haemophilus influenzae*) [26]. Више од 90% количине овог лека болесници су добили на рецепт у државним апотекама [19], што значи да у посматраном периоду комбинација амоксицилина и клавуланске киселине није била много „популарна” међу онима који имају навик у антибиотике користе и без препоруке лекара. С обзиром на чињеницу да се овај лек налазио на Позитивној листи у посматраном периоду, вероватна објашњења за релативно малу примену у нашој средини била би неадекватна снабдевеност државних апотека, недовољна обавештеност лекара, као и цена. У том смислу је потребно упознати лекаре с терапијским могућностима овог лека (уз поштовање принципа рационалне фармакотерапије, што се подразумева), уз претпоставку да су државне апотеке адекватно снабдевене лековима са Позитивне листе.

Цефалоспорини су у посматраном периоду били заступљени са 18% у ванболничкој примени системских антиинфективних лекова код нас, што је више у поређењу са њиховом применом у свим развијеним земљама чије смо податке користили за ову анализу. Апсурдно је да је у Норвешкој, земљи са највишим животним стандардом, примена цефалоспорина шест и по пута мања (0,5 DDD на 1.000 становника на дан) у поређењу са нашом (а обухваћена је и болничка употреба!). Овако висока потрошња цефалоспорина код нас, која је вероватно последица емпиријског преписивања, неоправдана је са финансијске тачке гледишта. У том смислу би требало наћи начина да се преписивачка пракса лекара усмери према јефтинијим и не мање ефикасним антибиотцима.

ЗАКЉУЧАК

Ванболничка примена бета-лактамских антибиотика у посматраном периоду је углавном одступа-

ла од начела савремене фармакотерапије, што је вероватно последица утицаја великог броја медицинских и немедицинских чинилаца (недовољна едукованост и информисаност лекара, неадекватна снабдевеност државних апотека, навика да се антибиотици купују у приватним апотекама и конзумирају на своју руку и сл.) чији појединачни значај није било могуће проценити овом студијом. Осим регулационих мера, потребно је уложити додатне напоре у едукацији ради афирмације правилног приступа преписивању и примени бета-лактамских антибиотика. Ово истраживање може послужити као полазна основа за даља фармакоепидемиолошка истраживања и за евалуацију постојеће реформске стратегије у овој области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Strom BL. What is pharmacoepidemiology? In: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. New York: John Wiley & Sons; 1994. p.3.
2. WHO. Why drug utilisation research? In: World Health Organisation. Introduction to Drug Utilisation Research. Oslo: WHO; 2003. p.9.
3. Prostran M. Antibiotici: principi racionalne primene. In: Prostran M, editor. Antibiotici 2001. Beograd: Zavod za udzbenike i nastavna sredstva; 2001. p.1-49.
4. Kolmos HJ, Little P. Controversies in management: should general practitioners perform diagnostic tests on patients before prescribing antibiotics? For. Against. BMJ 1999; 318:799-802.
5. Harvey K, Kalanj K, Stevanovic R. Croatian Pharmaceutical Sector Reform Project: Rational Drug Use. Croat Med J 2004; 45:611-9.
6. Sanderson A. Prescribing antibiotics for some throats. BMJ 1999; 318:1013.
7. Graham A, Fahey T. Evidence based case report: Sore throat: diagnostic and therapeutic dilemmas. BMJ 1999; 319:173-4.
8. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005; 365:579-87.
9. Bergan T. Antibiotic usage in Nordic countries. Int J Antimicrob Agents 2001; 18:279-82.
10. Stefan-Mikic S, Sabo A, Gobor-Fodor A, Fabri M, Jovanovic J, Jakovljevic V. Use of antibiotics in general practice and at the Clinic for Infectious Diseases. Med Pregl 2002; 55:233-40.
11. Vlahovic-Palcevski V, Francetic I, Palcevski G, Rosovic-Bazijanac V. Utilization of antimicrobials in Rijeka (Croatia). Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004; 13(2):105-10.
12. Ekonomski institut Beograd. More rational drug utilisation in primary health care in FR Yugoslavia. Beograd; 1995.
13. Kazić T. Upotreba antibiotika u Jugoslaviji 1991-1998. In: Prostran M, editor. Antibiotici 2001. Beograd: Zavod za udzbenike i nastavna sredstva; 2001. p.89-104.
14. Komrska J, Clary B. Survey of drug distribution in Montenegro (July 1999-July 2000). Pharmaciens San Frontieres Comite International, Mission in Montenegro; 2000.
15. Tomić Z, Pejaković M. Analiza bolničke upotrebe lijekova po ATC klasifikaciji [monografija]. Nikšić: Helvetika; 2003.
16. WHO. Drug utilization metrics and their applications. In: World Health Organisation. Introduction to Drug Utilisation Research. Oslo: WHO; 2003. p.38.
17. Jakovljević V, Stanulović M, Sabo A, Mikov M. ATC-DDD Anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija lekova sa definisanim dnevnim dozama za lekove u prometu. Novi Sad: Ortomedics; 2000.
18. Sabo A, Tomic Z, Stanulovic M. Antibakterijski lekovi [monografija]. Bački Petrovac: ADŠ Kultura; 2001. p.40-1.
19. Duborija-Kovacevic N. Analiza vanbolničke upotrebe lijekova u Crnoj Gori [magistarski rad]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2003.
20. Commonwealth Department of Health and Ageing. Drug Utilisation Subcommittee (DUSC) of the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Australian Statistics on Medicines 1999-2000. Canberra; 2003.
21. National Agency for Medicines and Social Insurance Institution.

- Finnish Statistics on Medicines. Helsinki: 2002. p.41-50. Available at <http://www.laakelaitos.fi/english/information /consumtion/index.html>.
22. Norwegian Institut of Public Health, Department of Pharmacoepidemiology. Drug Consumption in Norway 1999-2003. Oslo: 2004. Available at <http://www.Legemiddelfor bruk.no/english>.
23. Sabo A, Tomic Z, Stanulovic M. Antibakterijski lekovi [monografija]. Bački Petrovac: ADŠ Kultura; 2001. p.20.
24. Collignon PJ, Grayson ML, Wesselingh SL. Antibiotic resistance. *Med J Aust* 2002; 177(6):325-29.
25. Zydin K. Drug consumption in Norway 1992-1996. Oslo: Norsk Medicinaldepot AS; 1997.
26. Laurence DR, Bennett PN, Brown MJ. *Clinical Pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997. p.201

THE OUTPATIENT USE OF BETA LACTAM ANTIBIOTICS IN MONTENEGRO BEFORE THE INTRODUCTION OF NEW REFORM STRATEGY ON DRUG MARKET

Nataša DUBORIJA-KOVAČEVIĆ

Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Montenegro, Podgorica

INTRODUCTION The study represents the first investigation of outpatient use of beta lactam antibiotics in Montenegro carried out in accordance with internationally approved methodology (DDD/ATC).

OBJECTIVE The objective of our study was to establish both the scope and overall use of beta lactam antibiotics, and to assess their compatibility with current pharmacotherapeutic guidelines and their use in developed countries.

METHODS The retrospective pharmaco-epidemiological study comprised a 100%-sample of beta lactams that were used in the period prior to introduction of new reform strategy on drug market.

RESULTS Beta lactam antibiotics (J01C, J01D) were the most frequently applied anti-infectives for systemic use (ATC group J) in 2000 (11.3 DDD/1000 inh./day, 61%). Penicillins (J01C) were the most utilized (8.0 DDD/1000 inh./day, 71%). Cephalosporin derivatives (cephalexin and cefaclor) accounted for the remaining 29% (3.3 DDD/1000 inh./day). Aminopenicillins were pre-

vailing among penicillins (85%). Beta lactamase sensitive penicillins were in the second place and approximately accounted for 14%.

CONCLUSION The results of our study showed that the use of beta lactam antibacterials could be estimated as partially satisfactory. There is a need to make additional efforts with a view of further rationalization.

Key words: beta lactam antibiotics; use; prescribed daily dose

Nataša DUBORIJA-KOVAČEVIĆ
Institut za farmakologiju
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Kruševac bb, 81000 Podgorica
Tel.: 081 246 651
Faks: 081 243 842
E-mail: naduko2002@yahoo.com