

Propisivanje nesteroidnih antireumatika u obiteljskoj medicini

Prescribing nonsteroidal anti-rheumatics in family medicine

Tamara Kovačić, Ivančica Peček, Ksenija Kranjčević, Stanislava Stojanović Špehar*

Sažetak

Uvod: Prema izvješću Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), za 2012. prema potrošnji lijekova, po terapijskim skupinama nesteroidni antireumatici (NSAIR) (M01) zauzimaju 8. mjesto sa 42,43 DDD/1000 stanovnika/dan.

Cilj: Istražiti propisivanje NSAIR u ordinaciji obiteljske medicine s obzirom na: indikacije, duljinu terapije, nepoželjne komorbiditetne bolesti i nepoželjne kombinacije lijekova, adjuvantnu terapiju, te njihovu potrošnju.

Ispitanici i metode: U tri ordinacije obiteljske medicine koje u skrbi imaju 5.716 ispitanika, provedeno je retrospektivno longitudinalno istraživanje u razdoblju od 1. 1. 2011 do 31. 12. 2011. Uzorak je činilo 1194 ispitanika kojima je propisan NSAIR. Sastavljen je upitnik koji je sadržavao demografske podatke, kliničke podatke, te podatke o dnevno definiranim dozama (DDD) NSAIR. Podaci za upitnik, te podaci o potrošnji NSAIR i ukupnoj potrošnji dobiveni su iz e-kartona u medicinskom informatičkom sustavu Medicus.net.

Rezultati: NSAIR je propisan kod 21% (1194) ispitanika. Dva ili više NSAIR dobilo je 14% ispitanika. Najčešći razlog propisivanja NSAIR su koštano-mišićne bolesti (67,8%). Prosječna duljina trajanja terapije je 49,2 DDD (st. dev 62,0). Duljina terapije povećava se sa starošću ispitanika. Najčešće propisivan NSAIR je ibuprofen (31,6%). Najčešći nepoželjni komorbiditet su kardiovaskularne bolesti (38,4%), a nepoželjna interakcija s diureticima (34,1%). Od adjuvantne terapije benzodiazepini su propisani u 43%, a opioidni analgetici u 15,8% ispitanika. Inhibitori protonske pumpe (IPP) su propisani tek u 13,5% ispitanika. Udio nesteroidnih antireumatika u ukupnoj potrošnji iznosi oko 2%.

Zaključak: NSAIR su propisani prečesto svakom petom ispitaniku i predugo. Preko polovine ispitanika imalo je nepoželjnu komorbiditetnu dijagnozu za primjenu NSAIR i koristilo lijekove s nepoželjnom interakcijom s NSAIR. Preporuke za daljnje istraživanje je istražiti mjere ishoda propisivanja NSAIR –a kod bolesnika s nepoželjnim komorbiditetima i nepoželjnim interakcijama, te temeljem toga izračunati stvarnu cijenu koju generira propisivanja NSAIR-a.

Ključne riječi: NSAIR, komorbiditet, interakcija lijekova, potrošnja, obiteljska medicina

Summary

According to HALMED (Croatian agency for medical products and medical devices) the consumption of NSAID (M01) occupied eighth place with 42.43 DDD/1000 inhabitants/day in 2012.

Objective: To investigate the frequency of NSAIDs in GP offices regarding: participation in drug expenditure, indications, duration of therapy, unwanted comorbid diseases and drug interactions.

Patients and methods: Retrospective longitudinal study of a sample of 5,716 patients from three GP offices was carried out in a one-year period (1.1.2011-31.12.2011). The sample included 1,194 patients with prescribed NSAID. A questionnaire designed for this investigation included questions about patients' demographic and social characteristics, clinical information and the pattern of NSAID prescription (subgroup and DDD). Data were taken from computerized medical records in the information system Medicus.net.

* **Dom zdravlja Zagreb Zapad, Zagreb** (Tamara Kovačić, dr. med., Ivančica Peček, dr. med., dr. sc. Ksenija Kranjčević, dr. med.); **Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Stanislava Stojanović-Špehar, dr. med.**, Zagreb (dr. sc. Stanislava Stojanović-Špehar, dr. med.); **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Škola narodnoga zdravlja "Andrija Štampar"**, **Katedra obiteljske medicine** (dr. sc. Ksenija Kranjčević, dr. med.; dr.sc. Stanislava Stojanović-Špehar, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence adress:* Tamara Kovačić, dr.med., Dom zdravlja Zagreb Zapad, Hrvoja Macanovića 2a, 10 000 Zagreb; E-mail: tami.kovacic@gmail.com

Primljeno / *Received* 2014-02-27; Ispravljeno / *Revised* 2015-02-12; Prihvaćeno / *Accepted* 2015-02-26.

Results: NSAIDs were prescribed to 21% of patients. Musculoskeletal diseases (67.8 %) were the most common reason to prescribe NSAID. The average duration of the therapy was 49.2 DDD (SD 62.0). The most commonly prescribed NSAID was ibuprofen (31.6%). Two or more NSAIDs were prescribed to 14 % of respondents. The most common unwanted comorbidities were cardiovascular (38.4 %), and then gastrointestinal (17%) followed by renal diseases (1%). The most common unwanted drug interaction was with diuretics (34.1%). NSAIDs participated with about 2 % in total drug expenditure in GP offices.

Conclusion: NSAIDs were prescribed to every fifth patient too often and too long. More than a half of the patients had unwanted comorbid diagnoses. The recommendation for further investigation is to investigate the outcome measures of prescribed NSAID among patients with unwanted diseases and drug interactions and to calculate real expenditure which generated NSAID prescription.

Key words: NSAID, comorbidity, drug interaction, drug expenditure, family medicine

Med Jad 2015;45(1-2):49-59

Uvod

Nesteroidni antireumatici (NSAIR) su lijekovi koji se često propisuju. U SAD-u se godišnje propiše 70 milijuna recepata za NSAIR, u V. Britaniji 25 milijuna, a u Kanadi 10 milijuna.¹ Najčešće su propisivani diklofenak, te ibuprofen.¹ Razlog za učestalo propisivanje NSAIR leži u činjenici da oni predstavljaju simptomatsko liječenje za sve veći broj indikacija.² NSAIR djeluju analgetski, antipiretski i protuupalno. Zbog toga su danas indicirani kod osteoartritisa, reumatoidnog artritisa, upalnih artritisa, gihta, febriliteta različitih etiologija, menstrualnih bolova, glavobolja, zubobolja, migrena, postoperativnih bolova, boli kod onkoloških bolesnika, ozljeda, te renalnih i žučnih kolika.³ Najčešće se koriste u liječenju mišićno-koštane boli.² Istraživanja pokazuju da se NSAIR doista i koriste kod svih navedenih indikacija, te da kod mnogih pacijenata dovode do nestanka tegoba. Zbog toga ih pacijenti često i dugotrajno koriste, te smatraju najboljom terapijom, ukoliko nisu iskusili koju nuspojavu.⁴ Primijećeno je da se povećanjem duljine korištenja NSAIR povećava broj neželjenih reakcija – nuspojava, te neželjenih interakcija s drugim lijekovima. Obratno, što se NSAIR koriste kraće i u nižim dozama, broj nuspojava i neželjenih interakcija je manji.⁴ Najčešće su gastrointestinalne (GI) nuspojave (mučnina, povraćanje, dispepsija, proljev, te krvarenje/ulceraciju želučane sluznice).⁵ Preporuča se da se osobama s povećanim GI rizikom propisuje gastroprotektiv i to inhibitor protonske pumpe (IPP), te da se nastoje neselektivni NSAIR zamijeniti selektivnim COX-2 inhibitorima. Selektivni NSAIR uzrokuju manji broj GI nuspojave u odnosu na neselektivne NSAIR.⁵ NSAIR imaju potencijal za povišenje kardiovaskularnog (KV) rizika. Istraživanja pokazuju da selektivni NSAIR uzrokuju veće povećanje KV rizika od neselektivnih NSAIR. Prema International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST

studiji) rizik za pojavu KV događaja je dvostruko veći u bolesnika koji u kroničnoj terapiji uzimaju NSAIR u usporedbi s bolesnicima koji nisu uzimali NSAIR. Zato je preporuka za navedene lijekove; uzimanje kroz najkraće moguće vrijeme, u najmanjoj mogućoj učinkovitoj dozi, uz vođenje računa o GI i KV rizicima.⁶ NSAIR također uzrokuju konstrikciju aferentnih arteriola u glomerulima, što dovodi do smanjenja glomerularne filtracije.³ Zato se kod pacijenata s KV bolestima, bolestima GI sustava, te kod kronične renalne insuficijencije, nikako ne preporučuje dugotrajno uzimanje NSAIR.³ Dokazano je da ibuprofen ima najmanji broj nuspojave.⁵ Također, ne bi se smjelo kombinirati dva ili više NSAIR koji imaju sličan mehanizam djelovanja, jer time ne poboljšava učinkovitost terapije, nego se povećava učestalost nuspojave.⁵ Što se tiče nepoželjnih interakcija s lijekovima, liječnici koji ih propisuju trebali bi voditi računa o količini propisivanja lijekova.⁷ Dokazano je da se broj nepoželjnih interakcija povećava, što je broj lijekova veći. To se posebno odnosi na kronične bolesnike, bolesnike starije životne dobi, žene, te bolesnike kod kojih je prisutna polimedikacija.⁸ Poznate su mnoge nepoželjne interakcije. NSAIR smanjujući protok krvi kroz bubrege, smanjuju učinkovitost diuretika, te inhibiraju izlučivanje litija te metotreksata.³ Povećavaju mogućnost krvarenja te stoga predstavljaju nepoželjnu interakciju kod bolesnika koji su na terapiji varfarinom.³ Imaju antagonističko djelovanje u odnosu na inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitore), a posljedica toga je porast vrijednosti tlaka.³ Također, smanjuju učinkovitost selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina (SSRI), te zajedničkom upotrebom povećavaju rizik GI krvarenja.⁹ Skupina lijekova koja se često propisuje uz NSAIR su benzodiazepini, obzirom na njihov sinergistički učinak na koštano-mišićne boli, te na činjenicu da ne postoji dokaz o nepoželjnoj interakciji između ta dva lijeka.⁸

Prema izvješću HALMED-a za 2012. godinu prema potrošnji lijekova po terapijskim skupinama, NSAIR (M01) zauzimaju 8. mjesto s 41,56 DDD/1000 stanovnika/dan. Na njihovo propisivanje je potrošeno 113.228.000 kuna, što ih svrstava na 13. mjesto po potrošnji izraženoj u kunama. Među 50 najpropisivanijih lijekova u 2012., četiri su NSAIR: acetilsalicilna kiselina s 53,50 DDD/1000 stanovnika/dan, ibuprofen sa 16,48 DDD/1000 stanovnika/dan, diklofenak s 13,17 DDD/1000 stanovnika/dan i ketoprofen s 5,66 DDD/1000 stanovnika/dan. Primijećen je porast u propisivanju NSAIR u razdoblju 2005. – 2012. Godine 2005. je propisano 31,58 DDD/1000 stanovnika/dan NSAIR koje su koštale 75.136.856kn.¹⁰ Kako nuspojave koje uzrokuju NSAIR zahtijevaju daljnju obradu i liječenje, one i povećavaju troškove liječenja.^{11,12,13} Istraživanja govore da se za svaki dan korištenja NSAIR potroši 1 dolar za liječenje GI nuspojave i komplikacija.¹¹ Kad bi se svakom pacijentu propisao adekvatni gastroprotektiv, cijena liječenja NSAIR bi porasla za 58%.¹² Prema provedenim istraživanjima liječnici opće/obiteljske medicine (LOM) imaju insuficijentno znanje o farmakologiji i nepoželjnim interakcijama među lijekovima.¹⁴ Prema istraživanjima, 18% bolesnika primilo je neprikladnu kombinaciju lijekova, a u 7% slučajeva radilo se o kombinaciji NSAIR s nepoželjnim lijekom.¹⁵ Nađeno je da više od 90% pacijenata s osteoartritisom ima povećan bar jedan faktor rizika za GI ili KV bolesti, a kod 50% tih pacijenata pri propisivanju NSAIR ne vodi se računa o preporukama regulatornih agencija.¹⁶ Također, neadekvatno se kontroliraju laboratorijski nalazi koji su pokazatelji jetrene, odnosno bubrežne funkcije kod pacijenata koji dulje vrijeme uzimaju NSAIR.⁷ Nepoželjna kombinacije lijekova koja je najčešće zastupljena je NSAIR s hidrokloriazidskim diuretikom kod istog pacijenta. Primijećeno je da se u navedenom slučaju često propisuju i benzo-diazepini, te IPP.⁸ Kao alternativa NSAIR za liječenje slabe do umjerene boli preporučuju se paracetamol, dok su za liječenje umjerene do jake boli izbor lijeka opioidni analgetici koji imaju centralno djelovanje.^{5,6}

Temeljem navednoga postavili smo hipotezu da je propisivanje i potrošnja NSAIR velika, a LOM ne

obraćaju dovoljno pažnju na komorbiditetne bolesti, te nepoželjne interakcije s drugim lijekovima.

Cilj istraživanja

Istražiti učestalost i indikacije za koje se propisuju NSAIR u ordinaciji obiteljske medicine i duljina uzimanja propisane terapije.

Specifični ciljevi:

- 1) Istražiti nepoželjne komorbiditetne bolesti kod bolesnika koji uzimaju NSAIR
- 2) Istražiti učestalost nepoželjnih kombinacija NSAIR-a s lijekovima za koje se upozorava da postoji relativna kontraindikacija
- 3) Ispitati udio potrošnje NSAIR u ukupnoj potrošnji lijekova

Metode i ispitanici

Ovaj rad je retrospektivno longitudinalno istraživanje provedeno u tri ordinacije obiteljske medicine (OOM) na području Doma zdravlja Zagreb Zapad, koje su imale u skrbi 5716 pacijenta u vremenskom razdoblju od 1. 1. do 31. 12. 2011.

Uzorak

Tri promatrane OOM imale su u skrbi 5716 pacijenata.

Postoje razlike u karakteristikama promatranih OOM, obzirom na udio ispitanika po dobnim skupinama. Dobne skupine ispitanika su definirane po dobnim skupina temeljem plaćanja glavarina od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO-a).

OOM 1 ima najveći udio pacijenata do 18 godina (31,7%), 21,5% pacijenata starije je od 45 godina, a svega 3,6% pacijenata starije je od 65 godina.

OOM 2 i OOM 3 imaju otprilike podjednaku dobnu strukturu pacijenata.

OOM 2 ima 25,4% pacijenata starijih od 65 godina, 60% pacijenata je u dobnoj skupini 46-65 godina, dok pacijenata mlađih od 18 godina ima tek 7%.

Tablica 1. Udio ispitanika po dobnim skupinama (n = 5716) u tri promatrane OOM
Table 1 Distribution of patients (n = 5716) according age groups among three GP offices

	Ukupan broj pacijenata <i>Total number of patients</i>	0-3 god. <i>/ years</i>	4-6 god./ <i>years</i>	7-18 god. <i>/ years</i>	19-45 god. <i>/ years</i>	46-65 god. <i>/ years</i>	>65 god. <i>/ years</i>
OOM 1	2083	99	60	502	897	449	76
OOM 2	1600	1	6	111	101	975	406
OOM 3	2033	0	2	166	123	1173	569

OOM 3 ima 27,9% pacijenata starijih od 65 godina, 57,7% pacijenata je u dobnoj skupini 46-65 godina, a pacijenata mlađih od 18 godina ima 8%.

Ispitanici

Od ukupnog broja ispitanika izdvojeni su pacijenti kojima je u e-kartonima zabilježeno propisivanje bilo kojeg oblika NSAIR u promatranom razdoblju od 1. 1. do 31. 12. 2011.

Ukupan broj ispitanika kojima je propisan NSAIR u tri ordinacije bio je 1194, u OOM 1 je bilo 322 ispitanika, u OOM 2 – 366 ispitanika, a u OOM 3 – 506 ispitanika.

Anketni upitnik

Sastavljen je upitnik za ovo istraživanje koji se sastojao od:

- demografskih podataka pacijenata (dob, spol, radni i bračni status)
- dijagnoza bolesti za koju su NSAIR propisivani
- nepoželjnih dijagnoza komorbiditetnih bolesti (GI, KV i renalne bolesti)
- podataka o korištenju lijekova za koje je dokazano da imaju nepoželjne interakcije s NSAIR (diuretici, ACE-inhibitori, lithium, metotrexat, mertefarin, SSRI)
- podaci o propisivanja pojedinih podgurpa NSAIR
- propisivanje benzodiazepina, opioidnih analgetika, te IPP.

Mjerenja

Demografski, klinički podaci, te podaci o definiranoj dnevnoj dozi (DDD) NSAIR i potrošnji za njih te udio u ukupnoj potrošnji, dobiveni su iz e kartona u medicinskom informatičkom sustavu. Sve tri ordinacije su koristile informatičku podršku Medicus. Net.

Za klasifikaciju NSAIR smo koristili klasifikaciju po Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index-u aktualnom Registru lijekova u Hrvatskoj koji se koristi u svakodnevnoj praksi.¹⁷

Potrošnja NSAIR predočena je kao broj DDD u razdoblju od 1. 1. do 31. 12. 2011. DDD su precizno određene i specifične za pojedine NSAIR (DDD za diklofenak je 0,1 g, DDD za indometacin je 0,1 g,

DDD za ketoprofen je 0,15 g, DDD za ibuprofen je 1,2 g, DDD za piroksikam je 20 mg, a DDD za meloksikam je 15 mg).¹⁸

Dijagnoze za koje je indicirano propisivanje NSAIR i nepoželjne komorbiditetne dijagnoze klasificirane su prema MKB 10 klasifikaciji.¹⁹

Iz poglavlja IX „Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (I00-I99)“ uvrštene su hipertenzivne bolesti (I10-I15), ishemične bolesti srca (I20-I25), ostali oblici bolesti srca (I30-I52), te prisutnost srčanih i krvožilnih usadaka (implantata) i presađenih dijelova Z95.

Iz poglavlja XI „Bolesti probavnog sustava (K00-K93)“ uvrštene su bolesti jednjaka, želuca i dvanaesnika (K20-K31).

Iz poglavlja XIV “Bolesti genitalno-urinarnog sustava (N00-N99)” uvršteni su glomerulski poremećaji (N00-N08), bubrežno zatajenje (N17-N19), te transplatacija bubrega Z94.

Cijena pojedinih NSAIR je navedena u Registru lijekova u Hrvatskoj.¹⁷

Statistička analiza

Demografske karakteristike uzorka prikazane su apsolutnim i relativnim frekvencijama (spol, bračni status, radni status), a aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom i minimumom i maksimumom prikazana je dob ispitanika. Učestalost dijagnoza za koje se propisuje NSAIR, učestalost propisivanja NSAIR, nepoželjni komorbiditet i nepoželjne interakcije lijekova te adjuvantna terapija benzodiazepina, opioidnih analgetika i zaštita IPP prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Duljina terapije NSAIR prikazana je aritmetičkom sredinom, standardnim devijacijama, te minimumom i maksimumom.

Potrošnja za propisane NSAIR je iskazana kao udio u potrošnji svih propisanih lijekova.

Rezultati su se interpretirali na 5% razini značajnosti. Statistička analiza rađena je na programu STATISTICA verzija 10 (Statsoft Inc.,Tulsa, OK, 2011).

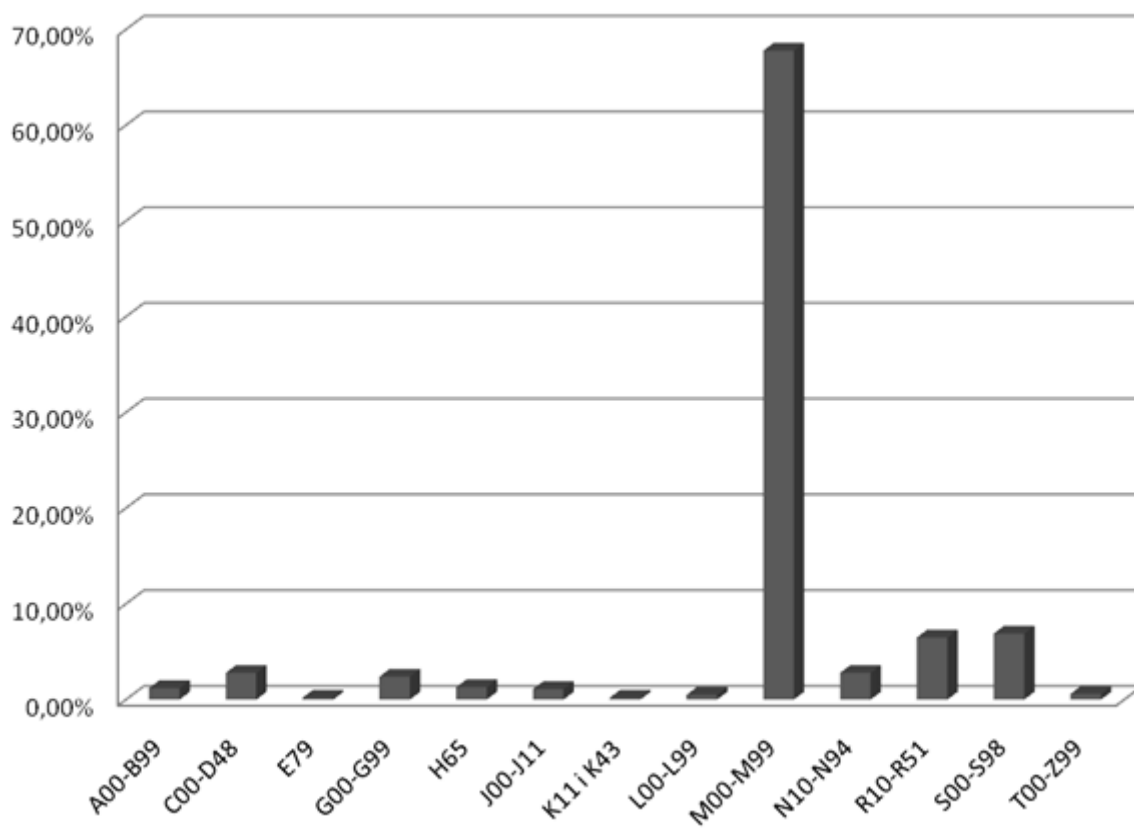
Rezultati

Ukupan broj pacijenta u skrbi promatranih OOM iznosi 5716. Njih 1194 dobilo je u promatranom razdoblju NSAIR, što iznosi 20,88% promatrane populacije. NSAIR su propisani ukupno 1390 puta, što znači da je dva ili više NSAIR dobilo 14% ispitanika. Sociodemografske karakteristike ispitanika navedene su u Tablici 2.

Tablica 2. Sociodemografski podaci ispitanika s propisanim NSAIR (n = 1194)

Table 2 Socio demographic characteristics of patients with prescribed NSAIDs (n = 1194)

Karakteristike <i>Characteristics</i>		Ispitanici / <i>Examinees</i>	
		n	%
Spol <i>Gender</i>	Muški / <i>Male</i>	421	35,2
	Ženski / <i>Female</i>	773	64,8
Bračno stanje <i>Marital status</i>	Neoženjeni / <i>Single</i>	225	18,7
	Oženjeni / <i>Married</i>	620	53,0
	Rastavljeni / <i>Divorced</i>	72	5,4
	Udovci / <i>Widows, Widowers</i>	188	15,3
	Nepoznato / <i>Unknown</i>	89	7,7
Radni status <i>Work Status</i>	Zaposleni / <i>Employed</i>	423	35,9
	Nezaposleni / <i>Unemployed</i>	100	7,8
	Umirovljenici / <i>Retired</i>	528	45,0
	Djeca i omladina / <i>Children and youth</i>	139	11,0
	Domaćice / <i>Housewives</i>	1	0,1
	Nepoznato / <i>Unknown</i>	3	0,3
Dob <i>Age</i>	Srednja vrijednost / <i>Average value</i>	53,15	
	Medijan / <i>Median</i>	54	
	Standardna devijacija / <i>Standard deviation</i>	21,137	
	Minimum / <i>Minimum</i>	2	
	Maksimum / <i>Maximum</i>	99	



Slika 1. Raspodjela propisivanja NSAIR prema skupinama bolesti po MKB10

Picture 1 Distribution of indications for NSAIDs prescription according to ICD 10 classification

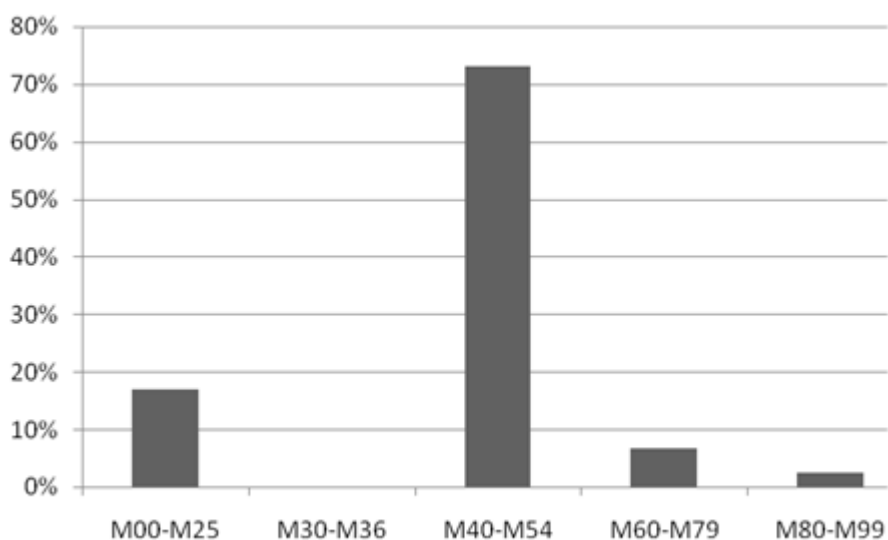
Prema skupinama bolesti zbog kojih su propisivani NSAIR, prvo mjesto zauzimaju bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (M00-M99) sa 67,8%. Slijede ozljede i posljedice uzrokovane vanjskim uzrokom (S00-S98) sa 6,9%, te simptomi i znakovi koji nisu drugdje klasificiran (R10-R50) sa 6,5% (Slika 1).

Daleko najzastupljenija podskupina koštano-mišićnih bolesti je skupina dorzopatije (M40-M54) s udjelom od čak 73,0% u propisivanju NSAIR, potom slijede artropatije (M00-M25) s udjelom 17%, te

poremećaji mekog tkiva (M60-M79) sa 6,8% (Slika 2).

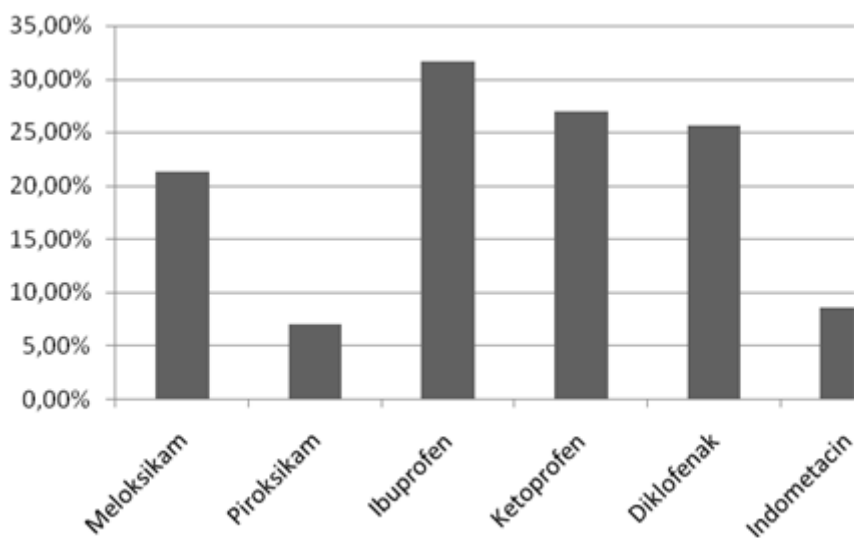
Dijagnoza bol u leđima (M54) je kao pojedinačna dijagnoza najučestaliji razlog propisivanja NSAIR i to u 37,2%, a potom slijede ostale dorzopatije (M53) sa 6,2%, te gonartroza (M17) s 5,1%.

Najčešće propisivan NSAIR bio je ibuprofen u oko 30% slučajeva, slijede ketoprofen i diklofenak s oko 25% udjela. Meloksikam je propisan u oko 20% slučajeva. Najmanje su propisivani indometacin i piroksikam (Slika 3).



Slika 2. Raspodjela propisivanja NSAIR unutar skupine bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (M00-M99)

Picture 2 Distribution of NSAIDs prescription among diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (M00-M99)



Slika 3. Raspodjela propisivanja pojedinih podskupina NSAIR (n=1390)

Picture 3 Distribution of particular subgroups of NSAID (n=1390)

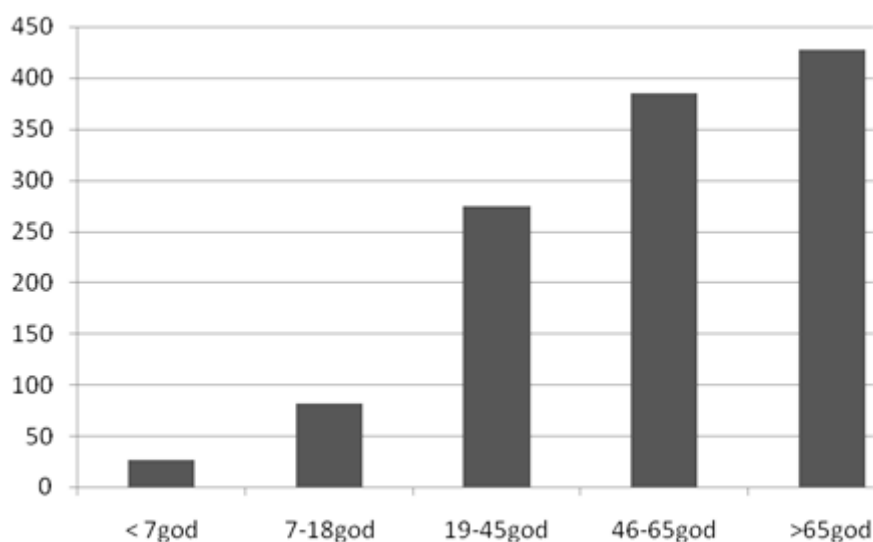
Prosječno korištenje NSAIR je bilo 49,2 ($\sigma = 62$) DDD. Najdulje su korištene skupine koje se po učestalosti najmanje propisuju : piroksikam 64,6 ($\sigma = 88$) DDD, indometacin 46,6 ($\sigma = 63$) DDD, te meloksikam 38,2 ($\sigma = 44$) DDD. Najčešće propisivani NSAIR ibuprofen, diklofenak i ibuprofen su gotovo podjednako dugo propisivani, oko 39 DDD (Tablica 3).

Obzirom na dobne skupine, kako se povećava broj godina ispitanika, povećava se i propisivanje NSAIR. (Slika 4).

Analizom podataka nađeno je da 38,4% ispitanika kojima je bio propisan NSAIR boluje od KV bolesti, što predstavlja najčešći komorbiditet kod ispitanika. Njih 31,5 % ima samo jednu dijagnozu iz skupine KV bolesti i to arterijsku hipertenziju. Preostalih 6,9% ispitanika, uz arterijsku hipertenziju boluju i od drugih KVB, kao što su fibrilacija atrijska, srčana insuficijencija, kardiomiopatija, bolesti zalistaka, cerebrovaskularnih bolesti, bolesti perifernih krvnih žila, preboljeli su infarkt miokarda, te imaju ugrađene srčane i krvožilne implantate.

Tablica 3. Raspodjela duljina terapije NSAIR po skupinama: meloksikam (n = 246), piroksikam (n = 83), ibuprofen (n = 359), ketoprofen (n=306), diklofenak (n = 297) te indometacin (n = 99) u DDD svake skupine.
Table 3 Distribution of the duration of particular NSAIDs usage presented in DDD: meloxicam (n = 246), piroxicam (n =83), ibuprofen (n =359), ketoprofen (n = 306), diclofenak (n =297), and indometacin (n = 99)

	Meloksikam	Piroksikam	Ibuprofen	Ketoprofen	Diklofenak	Indometacin	Ukupno
Srednja vrijednost Average value	38,2	64,6	40,3	38,8	39,5	46,6	49,2
Standardna devijacija Standard deviation	44,8	88,8	51,2	50,6	57,5	63,1	62,0
Minimum Minimum	5,0	7,0	2,0	2,0	2,0	4,0	2,0
Maksimum Maximum	335	360	347	373	360	340	373



Slika 4. Raspodjela propisivanja NSAIR (n =1390) po dobnim skupinama: <7god. (n = 26), 7-14 god (n = 81), 19-45 god. (n = 275), 45-65 god. (n = 385), > 65 god (n = 427)

Picture 4 Distribution of NSAID prescription according to age groups: <7 years (n = 26), 7-14 years (n = 81), 19-45 years (n = 275), 45-65 years (n = 385), > 65 years (n = 427)

Drugi po zastupljenosti su GI komorbiditeti. Ima ih 16,8%, a najčešći su gastroduodenitis s 12,4%, te GERB s 2,9%. Renalni komorbiditeti zastupljeni su s 0,9%, u smislu kronične renalne insuficijencije, nefrektomije, te bolesti bubrega kao komplikacije *diabetes mellitus* tipa 2, te arterijske hipertenzije.

Oko 34,1% ispitanika s propisanim NSAIR-om imalo je u terapiji diuretik, 24,8% njih ACE-inhibitor, SSRI su na trećem mjestu sa 7,8%, dok 3,6% ispitanika, uz varfarin uzima i NSAIR (Tablica 4).

Benzodiazepini su propisani kod 43% ispitanika i predstavljaju najzastupljenije propisivanu adjuvantnu terapiju. Opioidne analgetike, od kojih je najčešće

propisivan tramadol u kombinaciji s paracetamolom, dobilo je 15,8% ispitanika. IPP je bio propisan tek kod 13,5% ispitanika (Tablica 4).

Prosječni udio NSAIR u ukupnoj potrošnji lijekova je tek 1,9%, tj. oko 60 kn po ispitaniku godišnje. Ukupna potrošnja i potrošnja NSAIR je veća u OOM 2 i OOM 3 s 2,2% u odnosu na OOM 1 s 1,6%. Prosječni ispitanik iz OOM 1 potrošio je 44,98 kn u istraživanom razdoblju na NSAIR, dok su ispitanici iz druge dvije ambulante trošili više; ispitanik iz OOM 3 potrošio je 59,23 kn, a ispitanik iz OOM 2 čak 77,23 kn (Tablica 5).

Tablica 4. Raspodjela propisivanja NSAIR u nepoželjnim skupinama bolesti, s lijekovima s nepoželjnim interakcijama i propisivanje adjuvantne terapije

Table 4 Distribution of NSAID prescription with unwanted comorbid disease and inappropriate drug interaction and prescription of adjuvant therapy

		Ispitanici	
		N	%
Nepoželjne komorbiditne bolesti <i>Unwanted comorbid diseases</i>	Gastrointestinalni (K20-K76) <i>Gastrointestinal</i>	201	16,8
	KVB (I00-I99, Z95)	457	38,4
	Renalne (E11.2, N13-N18, Z90) <i>Renal</i>	11	0,9
Nepoželjne interakcije lijekova <i>Unwanted medicine interactions</i>	Diuretici / <i>Diuretics</i>	407	34,1
	ACE-inhibitori / <i>ACE – inhibitors</i>	296	24,8
	Lithium	1	0,1
	Metotreksat	11	0,9
	varfarin	43	3,6
	SSRI	93	7,8
Adjuvantna terapija <i>Adjuvant therapy</i>	Benzodiazepini	515	43,1
	Inhibitori protonske pumpe <i>Proton pump inhibitors</i>	162	13,5
	Opioidni analgetici / <i>Opioids</i>	189	15,8

Tablica 5. Ukupna potrošnja lijekova i potrošnja NSAIR u tri promatrane ordinacije. OOM 1 (n = 322), OOM 2 (n = 366), OOM 3 (n = 506)

Table 5 Total consumption and NSAID consumption in three GP offices. GP office 1 (n = 322), GP office 2 (n = 366), GP office 3 (n = 506)

	Ukupna potrošnja (kn) <i>Total consumption (kn)</i>	Potrošnja NSAR(kn) <i>NSAR (kn) consumption</i>	Potrošnja NSAR/broj ispitanika(kn) <i>Consumption in NSAR number of examinees</i>	Udio NSAR u uk. potrošnji (%) <i>NSAR (%) share in total consumption</i>
OOM 1	650.173	14.484	44,98	2,2
OOM 2	1.258.795	28.266	77,23	2,2
OOM 3	1.854.308	29.969	59,23	1,6
ukupno	3.763.276	72.719	60,33	1,9

Rasprava

Glavni rezultat našeg pilot istraživanja je da su NSAIR propisani petini pacijenata, što je identično s propisivanjem u Švedskoj.¹ U našem istraživanju 14% pacijenata je koristilo i više od jednog NSAIR što je u nesuglasju s navodima i preporukama iz literature, jer kombinacija NSAIR povećava učestalost nuspojava.⁵

U usporedbi s ukupnom prosječnom potrošnjom NSAIR u RH u 2012. godini koja je iznosila 41,56 DDD, naši su ispitanici potrošili u prosjeku 8 DDD više (49,2 DDD). U norveškom se istraživanju također navodi da je prosječna potrošnja NSAIR kod punoljetnih korisnika 42,7 DDD.²⁰ Najčešći razlog propisivanja NSAIR u naše tri OOM su bile bolesti koštano-mišićnog i vezivnog tkiva, što je u skladu sa svjetskim istraživanjima.² Bolesti koštano-mišićnog sustava su bolesti koje su česte u općoj populaciji, progresivne, neizlječive, s fazama egzacerbacija te se zbog toga povećavaju zahtjevi za propisivanjem NSAIR koji su dobra simptomatska terapija.^{3,4} U skupini mišićno-koštanih bolesti izdvajaju se dorzopatije kao najčešće indikacije za propisivanje. Prema našim podacima one su razlog svakog drugog propisivanja NSAIR ispitanicima. Najčešća dorzopatija je bol u leđima. Prema svjetskim istraživanjima, udio propisivanja NSAIR povećava se s dobi,^{1,5,20} kao i u našem istraživanju. S dobi se povećava i duljina korištenja terapije i udio dijagnoza koje zahtijevaju dugotrajniju primjenu NSAIR, ali i broj nuspojava.^{1,5,15} U našem istraživanju nađena je velika razlika u propisivanju NSAIR po pojedinim ordinacijama, zbog različite dobne strukture pacijenata. Tako je nađeno da su NSAIR najmanje propisani u OOM 1. Razlog je dobna struktura, te ambulante sa značajno manje osoba starijih od 65 godina (3,6%). U toj ordinaciji su češće nego u druge dvije ordinacije bili propisani NSAIR radi bolesti i stanja koja su karakteristična za mlađe dobne skupine – akutne boli, febriliteta uzrokovanog infektivnim uzročnikom, te radi ozljeda. Stoga je i razdoblje uzimanja NSAIR bilo kraće. Potrošeno je i 50% manje financijskih sredstava na propisivanje NSAIR.

NSAIR se u OOM2 i OOM3 koriste puno više i puno dugotrajnije. Pojedini ispitanici čak koriste svakodnevno po 1DDD NSAIR. OOM 2 i OOM 3 prema udjelu ispitanika po dobnim skupinama imaju sličnu populaciju, s tim da je ukupni broj ispitanika veći za 27% u OOM 3. Prema tome, bilo je za očekivati da će ukupna potrošnja NSAIR biti veća u OOM 3. Ono što iznenađuje je skoro pa identična ukupna potrošnja NSAIR i veća potrošnja NSAIR po ispitaniku u OOM 2, što bi trebalo detaljnije istražiti.

Najvažniji razlog propisivanja NSAIR su bolesti koštano-mišićnoga sustava, a ostali češći razlozi za propisivanje su razne artroze, metastatske boli, te boli u sklopu neuroloških bolesti. Najpropisivaniji NSAIR kod naših ispitanika, a i u svijetu je ibuprofen.¹ Razlog tome je, uz učinkovitost, manji broj nuspojava, te najniža cijena – jedna tableta košta cca 65 lipa.^{5,19} Slijede ga ketoprofen i diklofenak, koji su nešto skuplji (1 tbl košta cca 1 kn) i imaju nešto više nuspojava, a primijećeno je da svoje mjesto u propisivanju nalazi i meloksikam.^{5,6,16,19} Među našim ispitanicima najčešći nepoželjni komorbiditet su KV bolesti. Čak 38% ispitanika ima barem jednu dijagnozu iz te skupine, a skoro 7% ispitanika, uz arterijsku hipertenziju, ima još jednu KV bolest, pa bi za svakodnevnu praksu bilo važno dodatno ispitati i analizirati mjere ishoda kod bolesnika koji su uzimali NSAIR. Zbog toga ne možemo govoriti o tome postoji li insuficijentno znanje naša tri liječnika, obzirom na poznavanja nepoželjnih interakcija i KV komorbiditeta.

Što se tiče nepoželjnih interakcija NSAIR s drugim lijekovima, najzastupljeniji su lijekovi za liječenje KV bolesti. Diuretici su korišteni u 34% ispitanika, a 25% ispitanika koristi ACE-inhibitore. Kako NSAIR imaju antagonistički učinak na dotična dva lijeka, postavlja se pitanje u kojoj mjeri propisivanje NSAIR povećava upotrebu kardio-protektivnih lijekova.³

Na drugom mjestu nepoželjnih komorbiditetnih bolesti su one GI trakta. Nađene su u 17% ispitanika, a najčešća dijagnoza je gastroduodenitis. Po preporukama, pacijentima koji uzimaju NSAIR, a imaju visoki rizik za GI bolesti, potrebno je propisati i IPP.^{2,5,16,21} To su ispitanici koji u anamnezi imaju ulkus ili krvarenje iz GI trakta, osobe koje u terapiji imaju aspirin u svim dozama, varfarin, kortikosteroide, te SSRI.²¹ S obzirom da se radi o retrospektivnom istraživanju, nismo mogli temeljem dostupnih podataka procijeniti GI rizik. Ipak neizravno, prema našim podacima: 0,4% ispitanika je imalo dijagnozu peptičkog ili duodenalnog ulkusa, 4% ispitanika ima u stalnoj terapiji varfarin, a 8% ispitanika SSRI. Ukupno 12% ispitanika je imalo visoki GI rizik, a udio propisanih IPP iznosi 14%. Iz ovih podataka bi se dalo zaključiti da naši liječnici visoko rizične pacijente liječe po smjernicama.

Najmanje zastupljena komorbiditetna stanja su renalne bolesti s 0,9%. U većini slučajeva to je kronična renalna insuficijencija. Za takve pacijente preporučeno je korištenje paracetamola i opioidnih analgetika.^{6,21}

Analizom podataka nađeno je da je litij bio propisan samo jednom ispitaniku, dok je na terapiji

metotreksatom bilo 11 pacijenata. Obzirom da NSAIR inhibiraju izlučivanje litija, te metotreksata, nisu terapija izbora.³ Varfarin i NSAIR je koristilo 43 ispitanika. Kako oba lijeka povećavaju mogućnost GI krvarenja, njihovo zajedničko korištenje treba izbjegavati.^{3,11,16}

U ovom istraživanju pratili smo i propisivanje lijekova za koje se drži da predstavljaju adjuvantnu kombinaciju s NSAIR. To su benzodiazepini. Njihovo djelovanje kao miorelaksansa poželjno je kod bolesti koštano-mišićnoga sustava.^{3,8} Udio ispitanika kojima je propisan bezodiazepin je 43%, što je dvostruko više od podataka u literaturi.²² Mogući razlog za dvostruko više propisivanje benzodiazepina je visoka komorbiditetna učestalost depresije ili anksioznosti, što bi trebalo dodatno istražiti.

Opioidni analgetici predstavljaju preporučenu zamjenu za NSAIR kod bolesnika s komorbiditetnim dijagnozama ili su druga stepenica u liječenju boli kod bolesnika s umjerenom i jakim boli.^{5,6,21} Udio ispitanika kojima je, uz NSAIR, propisan jedan od oblika opioidnih analgetika, iznosi 16%. Najčešće propisivan je tramadol u fiksnoj kombinaciji s paracetamolom. Kako je udio ispitanika s komorbiditetnim dijagnozama 56%, držimo da bi liječnici trebali u većem broju propisivati paracetamol i opioidne analgetike.

Promatrajući ukupnu potrošnju, te potrošnju NSAIR, nalazimo da ordinacije s većim udjelima starije populacije imaju veću potrošnju financijskih sredstava za lijekove tako da se udio NSAIR u potrošnji kreće od 1,6% do 2,2%, premda su bili propisani svakom petom pacijentu. Osim izravne potrošnje na NSAIR moramo voditi računa o povećanoj potrošnji za liječenje nuspojava NSAIR, te nepoželjnih interakcija s drugim lijekovima. Istraživanja pokazuju da adekvatna gastroprotekcija povećava troškove liječenja za 58%, dok troškovi liječenja KV bolesti i rizika dosežu vrijednosti glavarine za određenu ambulantu.^{12,13} Stoga propisivanje i potrošnja NSAIR generira nova propisivanje, te povećava ukupnu potrošnju.^{11,12,13}

Ograničenja studije

Određeni dio NSAIR mogu se kupiti bez recepta ili putem privatnih recepata. To su acetilsalicilna kiselina u svim dozama, paracetamol u svim dozama, ibuprofen od 200 mg i 400 mg, diklofenak od 50 mg kao prašak za oralnu otopinu, naproksen, te flurbiprofen.¹⁷ Zbog toga pretpostavljamo da je broj korisnika NSAIR još i veći, te da je njihova potrošnja veća. U programu Medicus.net, a niti u bilo kojoj drugoj informatičkoj aplikaciji koje se koriste u

OOM, ne postoji sustav temeljem kojega bi liječnik mogao imati uvid u izdavanje lijekova koji su u slobodnoj prodaji. Stoga je kontrola privatnih recepata moguća tek djelomično. Zbog tih razloga nemamo uvid u točan broj korisnika NSAIR, što predstavlja ograničenje ovoga istraživanja.

Ograničenje je također neadekvatna klasifikacija propisivanja IPP iz koje ne znamo točno jesu li propisivani zbog gastroprotekcije ili kao terapija GI bolesti.

Zaključak

NSAIR se propisuju prečesto i predugo. Veliki broj ispitanika ima nepoželjne komorbiditete. Najzastupljeniji komorbiditet su KV bolesti, a najzastupljeniji lijekovi koji s NSAIR imaju nepoželjnu interakciju su lijekovi za liječenje KV bolesti. To potvrđuje našu hipotezu i implicira potrebu za boljom edukacijom liječnika, te senzibilizacijom javnosti za problem učestalog, predugog i neadekvatnog korištenja NSAIR. NSAIR nisu skupi lijekovi i unatoč učestalosti korištenja njihov udio u godišnjoj potrošnji ordinacije nije velik. Preporuke za daljnja istraživanja je istražiti mjere ishoda propisivanja NSAIR-a kod bolesnika s KV bolestima i ostalim nepoželjnim komorbiditetima, te temeljem toga izračunati stvarnu cijenu koju generira propisivanja NSAIR-a.

Literatura

1. Bandolier. NSAIDs and adverse effects. (Dostupno na: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpa/g/nsae/nsae.html#Heading11>) (Pristupljeno 14. 12. 2013.)
2. Thompson PW, Tee L, McBride J, Quincey D, Strat-Liddiard G. Long-term NSAID use in primary care: changes over a decade and NICE risk factors for gastrointestinal adverse events. *Oxford journals* 2005; 44: 1308-1310.
3. Vrhovac B. Liječenje internističkih bolesti: B. Vrhovac: Interna medicina. Izdanje III, Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str. 299-312.
4. Cullen DJ, Seager JM, Holmes S et al. Pharmacoeconomics of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:177-85
5. Scheiman J.M, Sidote D. Which NSAID for your patient with osteoarthritis? *J Fam Pract*. 2010;11:E1-6.
6. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international Verapamil-Trandolapril Study (INVEST):

- a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805-16.
7. Rothenberg RJ, Holcomb JP Jr. Guidelines for Monitoring of NSAIDs: Who Listened? *J Clin Rheumat*. 2000;6:258-65.
 8. Lopez-Picazo JJ, Ruiz JC, Sanchez JF et al. Prevalence and typology of potential drug interactions occurring in primary care patients. *Eur J Gen Pract*. 2010;16:92-9.
 9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem. (Dostupno na: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12327/45909/45909.pdf>) (Pristupljeno 14. 12. 2013.)
 10. HALMED. Izveštje o prometu lijekova u Republici Hrvatskoj u 2012. godini (Dostupno na: http://www.almp.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=promet_lijekova_2012) (Pristupljeno 14. 12. 2013.)
 11. Rahme E, Joseph L, Kong SX, Watson DJ, LeLorier J. Cost of prescribed NSAID-related gastrointestinal adverse events in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:185-192.
 12. Sturkenboom M.J, Romano F, Simon G et al. The iatrogenic costs of NSAID therapy: a population study. *Arthritis Rheum* 2002;47:132-140.
 13. Bergman Marković B, Kranjčević K., Reiner Ž, Blažeković Milaković S, Stojanović Špehar S. Drug therapy of cardiovascular risk; guidelines versus practical reality in Croatia. *Croat Med J*. 2005; 46:984-989.
 14. Coste J, Hanotin C, Leutenegger E. Prescription of non-steroidal anti-inflammatory agents and risk of iatrogenic adverse effects: a survey of 1072 French general practitioners. *Therapie*. 1995;50:265-70.
 15. Brekke M, Rognstad S, Straand J. Pharmacologically inappropriate prescriptions for elderly patients in general practice: How common? Baseline data from The Prescription Peer Academic Detailing (Rx-PAD) study. *Scand J Prim Health Care*. 2008;26:80-5.
 16. BMC Medicine. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. (Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/38>) (Pristupljeno 14. 12. 2013.)
 17. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. 50. izd. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu; 2011.
 18. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (pristupljeno 14. 12. 2013.)
 19. MKB-10. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema – 10 revizija. Svezak 1. Zagreb: Medicinska naklada;1994.
 20. Nygaard HA, Straand J. Prescribing for painful conditions in adult patients in general practice. *Nor J Epidemiol* 1998; 8:115-120.
 21. Clinical Knowledge Summaries. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (standard or coxibs) – prescribing issues – Management.
 22. Gore M, Tai KS, Sadosky A, Leslie D, Stacey BR. Use and costs of prescription medications and alternative treatments in patients with osteoarthritis and chronic low back pain in community-based settings. *Pain Pract*. 2012;12:550-60.

