

PRETHODNA SAOPŠTENJA PRELIMINARY REPORTS

Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Podgorica
Institut za farmakologiju

Prethodno saopštenje
Preliminary report
UDK 615.33.03(497.16)"2000/2004"
DOI: 10.2298/MPNS0606235D

PROPISIVANJE ANTIBIOTIKA NA TERET SREDSTAVA REPUBLIČKOG FONDA ZA ZDRAVSTVO CRNE GORE U PERIODU 2000-2004: UTICAJ REFORMSKE STRATEGIJE U PROMETU LEKOVA

*ANTIBIOTIC PRESCRIBING POLICY OF THE REPUBLIC HEALTH INSURANCE FUND OF
MONTENEGRO IN THE PERIOD 2000 - 2004: EFFECTS OF DRUG UTILIZATION REFORM
STRATEGY*

Nataša DUBORIJA-KOVAČEVIĆ

Sažetak - Praćenje propisivanja antibiotika može doprineti njihovoj racionalnijoj primeni, smanjenju troškova i usporavanju razvoja rezistencije. Cilj rada bio je analiziranje uticaja reformskih mera koje sprovodi Republički fond za zdravstvo Crne Gore na propisivanje antibiotika na teret sredstava Fonda u periodu 2000-2004. Ovom komparativnom farmakoepidemiološkom studijom obuhvaćen je 100% uzorak antibiotika izdatih na recept u državnim apotekama u 2000. i 2004. Rezultati su prikazani prema jedinstvenoj DDD/ATC metodologiji. Za procenu statističke značajnosti razlika poslužio je Wilcoxonov test ekvivalentnih parova. Propisivanje antibiotika je u periodu 2000-2004 smanjeno za 12% (12,80-14,57 DDDs, $p > 0,05$). Učešće antibiotika u svim lekovima izdatim na teret sredstava Fonda je ostao približno isti (oko 8%). Najveći porast propisivanja su imali makrolidni antibiotici (1,05-1,64 DDDs, 59%), penicilini su se takođe češće propisivali (6,41-6,56 DDDs, 2%), a sve ostale farmakoterapijske podgrupe su se manje propisivale: od 23% cefalosporini (3,11-2,43 DDDs) do 63% hinoloni (1,10-0,47 DDDs). Reformska strategija je imala uglavnom pozitivan uticaj na propisivanje antibiotika u periodu 2000-2004. Daljim edukativnim aktivnostima treba afirmisati racionalan pristup u propisivanju i upotrebi ovih lekova.

Ključne reči: Antibiotici + terapijska primena; Primena lekova; Propisivanje lekova; Farmakoepidemiologija

Uvod

Jedno od najvažnijih medicinskih dostignuća prošlog veka je pronalazak efikasnih antibiotika [1]. Smatra se da je uvođenje antibiotika, posebno penicilina, produžilo u statističkom smislu životni vek svakom stanovniku naše planete za po deset godina [2].

Obzirom na veliku dostupnost i vrlo dobru podnošljivost, razvila se preširoka i nekritička upotreba antibiotika koja ima neželjene posledice: skraćuje se upotrebna vrednost antibiotika zbog razvoja rezistencije, bolesnici se izlažu neželjenim dejstvima, neracionalno se troše ogromna materijalna sredstva [3].

Sve je više studija koje potvrđuju povezanost učestalosti bakterijske rezistencije sa upotrebom antibiotika u nekoj sredini [4-7].

Mnogi autori navode da je i do 50% antibiotika u prethodnim decenijama neracionalno korišćeno (pogrešna indikacija, neodgovarajuća doza ili način doziranja, neadekvatna dužina terapije) [8,9]. Tipičan primer pogrešnog propisivanja antibiotika su akutna febrilna stanja, praćena opštim simptomima

ili simptomima od strane respiratornog trakta, koja su najčešće virusne etiologije, te ne zahtevaju primenu antibakterijskog leka [10].

U periodu 1991-1998. oko 33% ukupnih troškova za lekove u SR Jugoslaviji se odnosilo na antibiotike, što je u procentima bilo oko tri puta više od proseka u Evropi [11].

Studije koje se bave praćenjem upotrebe lekova imaju za cilj promovisanje njihove racionalne upotrebe [12]. Ova istraživanja pomažu sagledavanju farmakoterapijske prakse jedne sredine i njene promene u toku vremena, doprinose edukaciji lekara ukazivanjem na uočene propuste, a isticanjem pravilnog pristupa. Cilj ovakvih studija je i usklađivanje farmakoterapijske prakse sredine sa savremenom doktrinom [13].

Prvi precizniji podaci o vanbolničkoj upotrebi antiinfektivnih lekova za sistemsku primenu (u daljem tekstu: antibiotika) u Crnoj Gori iz 2000. godine [14] su ukazali na umereno visoku potrošnju ove farmakoterapijske grupe lekova kod nas. Istovremeno, i obim i struktura korišćenih lekova su u mnogim slučajevima manje ili više odstupali od važećih farmakoterapijskih preporuka [14,15].

U poslednjih nekoliko godina Republički fond za zdravstvo Crne Gore je sproveo ozbiljnu reformsku strategiju u oblasti lekova, a koja čini deo sve-

Zahvaljujem se prof. dr Milici Prostran za pomoć u pripremanju ovog rada.

obuhvatne reforme funkcionisanja sistema primarne zdravstvene zaštite i obuhvata sledeće:

- Uspostavljanje Informacionog sistema "Kontrola distribucije i upotrebe lekova" (početak januara 2004.);

- Uvođenje nove Liste lekova koji se mogu propisivati i izdavati na teret sredstava Republičkog fonda za zdravstvo, tzv. Pozitivne liste (maj 2003.);

- Usvajanje Pravilnika o načinu propisivanja i izdavanja lekova (maj 2003.), prema kojem isključivo lekari zaposleni u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i hitnoj medicinskoj pomoći mogu propisivati lekove, što ranije nije bio slučaj; izmenjen sadržaj recepta (koji podrazumijeva bar kod recepta i bar kod lekara);

- U planu je uvođenje institucije porodičnog lekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (u Podgorici je već započet pilot-projekat u martu 2005.), što bi trebalo da omogući bolju komunikaciju na relaciji pacijent-lekar, čija neadekvatnost u mnogim slučajevima dovodi do suboptimalne upotrebe lekova.

Cilj ovog rada je bio da se analizira uticaj reforme strategije u prometu lekova na propisivanje antibiotika na teret sredstava Republičkog fonda za zdravstvo Crne Gore u periodu 2000-2004. godine, a zatim da se proceni usklađenost eventualnih promena u obimu i strukturi propisanih antibiotika sa važećim farmakoterapijskim preporukama i upotrebom u razvijenim zemljama.

Materijal i metode

Za analizu propisivačke prakse lekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u 2004. korišćen je računarski izveštaj Republičkog fonda za zdravstvo Crne Gore sa nazivom *Pregled lekova po broju izdatih pakovanja i definisanim dnevnim dozama* o antibioticima koje su pacijenti dobili na recept u državnim apotekama u periodu od 1.01.2004. do 31.12.2004. godine.

Za poređenje je uzeta 2000. godina, u kojoj nije bio uspostavljen Informacioni sistem "Kontrola distribucije i upotrebe lekova", važila je prethodna tzv. Pozitivna lista i nije bio donesen novi Pravilnik o načinu propisivanja i izdavanja lekova. Podrazumeva se da su u državnim apotekama antibiotici mogli biti izdati samo uz recept. Kao izvor podataka o propisanim antibioticima u 2000. su poslužili:

- Izveštaj veldrogerije Javne apotekarske ustanove "Montefarm" o antibioticima distribuiranim državnim apotekama u periodu od 1.01.2000. do 31.12.2000.;

- Godišnji izveštaji međunarodnih humanitarnih organizacija o antibioticima kojima su snabdevane državne apoteke tokom 2000. godine, uglavnom centralizovanom distribucijom preko *Farmaceuta bez granica*.

Iako se analize propisivanja i upotrebe lekova uradene na osnovu podataka dobijenih iz izveštaja snabdevača smatraju relativno grubim i nedovoljno preciznim (mada se svakako koriste), ovo je bio je-

dini način da se u postojećim uslovima (2000.) dode do podataka o propisanim antibioticima, iz razloga što su se u Republičkom fondu za zdravstvo pratili samo finansijski pokazatelji upotrebe lekova. Uostalom, i jedan od ciljeva reforme strategije je bio da se na adekvatan način, korišćenjem informacionog sistema, prati i analizira propisivačka praksa lekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Podaci o antibioticima propisanim na teret sredstava Fonda su, u skladu sa međunarodno prihvaćenom metodologijom za praćenje vanbolničke upotrebe lekova, izraženi kao broj DDD/1000 stanovnika/dan. Definisana dnevna doza (DDD) je dogovorno utvrđena prosečna dnevna doza određenog leka koja se najčešće koristi za najčešću indikaciju kod odraslih. Potrebno je naglasiti da je definisana dnevna doza jedinica mere, što znači da je ne treba shvatiti kao preporučenu, odnosno propisanu dnevnu dozu za neku indikaciju [16]. Ova jedinica je nezavisna od cene, veličine pakovanja, zaštićenog imena, pa čak i od farmaceutskog oblika leka [17].

Lekovi su razvrstani prema ATC klasifikaciji. ATC (anatomsko-terapijsko-hemijska) klasifikacija se zasniva na šifri od sedam slovo-brojevanih znakova koji označavaju svaku supstanciju ili, kod kombinovanih lekova, svaki kombinovani pripravak lekova u prometu. Tih sedam znakova daju pet nivoa klasifikacije: glavna anatomsko grupa (prvi nivo), glavna terapijska grupa (drugi nivo), terapijska podgrupa (treći nivo), hemijsko-terapijska podgrupa (četvrti nivo) i pojedinačna hemijska supstancija je poslednji, peti nivo klasifikacije.

Ovom retrospektivno-prospektivnom komparativnom studijom je obuhvaćen 100% uzorak antibiotika koje su pacijenti dobili na recept u državnim apotekama u 2000. (pre) i 2004. godini (posle sprovođenja reformskih mera).

Za statističku obradu podataka korišćen je Wilcoxonov test ekvivalentnih parova.

Tabela 1. Propisivanje antibiotika (ATC grupa J) na teret sredstava Republičkog fonda za zdravstvo Crne Gore u 2004. godini, izraženo brojem DDD/1000 stanovnika/dan i procentima

Table 1. Antibiotic prescribing policy of (ATC group J) of the Republic Health Insurance Fund of Montenegro in 2004; number of DDD/1000 inhabitants/day and percentages

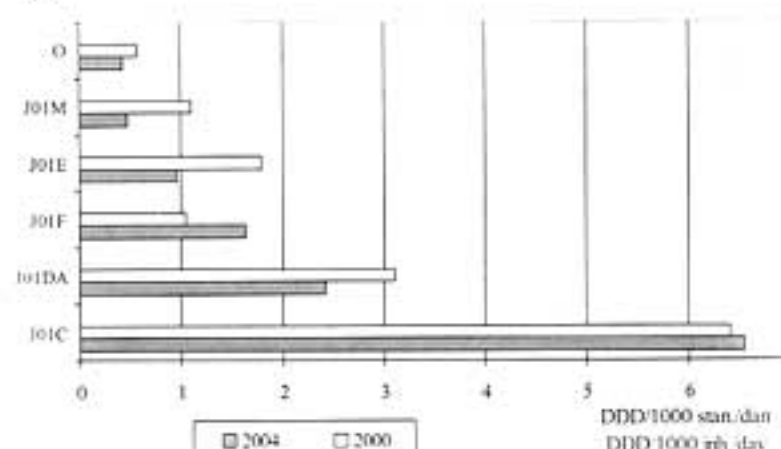
ATC oznaka ATC code	Farmakoterapijska podgrupa Pharmacotheapeutic group	DDD/1000 st./dan DDD/1000 inh. day	%
J01A	Tetraciklini/Tetracyclines	0,33	2,6
J01C	Penicilini i kombinacije penicilina Penicillins and combinations	6,56	51,3
J01DA	Cefalosporini/Cephalosporins	2,43	19
J01EE	Kombinacija sulfonamida i trimetoprima/Combination of sulphonamides and trimethoprim	0,96	7,5
J01F	Makrolidi i linkozamini Macrolides and lincosamines	1,64	12,8
J01M	Hinoloni/Quinolones	0,47	3,7
	Ostali (J) Others (J)	0,41	3,1
	Ukupno/Total	12,80	100

Rezultati

Vanbolnička upotreba antibiotika (ATC grupa J) propisanih na teret sredstava Republičkog fonda za zdravstvo Crne Gore je u 2004. godini iznosila 12,80 DDD/1000 stan./dan, što je činilo 8,5% svih lekova koje su pacijenti dobili na recept u državnim apotekama. Detaljan prikaz propisivanja pojedinih farmakoterapijskih podgrupa antibiotika dat je na Tabeli 1.

Najčešće su se u posmatranom periodu propisivali beta laktamski antibiotici, i to penicilini (J01C) (51,3%, odnosno 6,56 DDD/1000 stan./dan) i cefalosporini (J01DA) (2,43 DDD/1000 stan./dan ili 19,0%). Makrolidi i linkozamini (J01F) su sa 1,64 DDD/1000 stan./dan činili oko 13% propisanih antibiotika.

Svim ostalim farmakoterapijskim podgrupama antibiotika je pripadalo oko 17% vanbolničke upotrebe antibiotika propisanih na teret sredstava Fonda.



Grafikon 1. Komparativni prikaz propisivanja antibiotika (ATC grupa J) na teret sredstava Republičkog fonda za zdravstvo Crne Gore u 2000. i 2004. godini, izraženo brojem DDD/1000 stanovnika/dan

Graph 1. Comparative analysis of antibiotic prescribing reimbursed by the Republic Health Insurance Fund of Montenegro in the period 2000-2004 (number of DDD/1000 inhabitants/day)

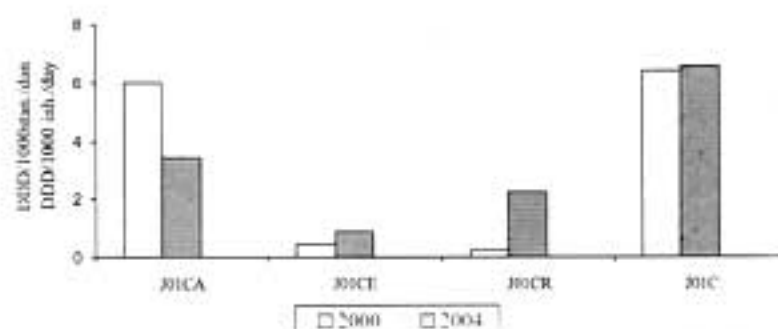
Legenda: J01C - penicilini i kombinacije penicilina, J01DA - cefalosporini, J01F - makrolidi i linkozamini, J01E - sulfonamidi u kombinaciji sa trimetoprimom, J01M - hinoloni, O - ostali

Na Grafikonu 1 je dat komparativni prikaz vanbolničke upotrebe antibiotika izdatih na recept u državnim apotekama u Crnoj Gori u 2000. i 2004. godini, izraženo brojem DDD/1000 stan./dan.

Iako je vanbolnička upotreba antibiotika propisanih i izdatih na teret sredstava Republičkog fonda za zdravstvo u 2004. smanjena u odnosu na 2000. godinu (12,80 DDD/1000-14,57 DDD/1000 stan./dan) za oko 12%, ne postoji statistički značajna razlika u propisivanju ovih lekova u dva posmatrana perioda ($p > 0,05$). Zanimljivo je da je i pored apsolutnog smanjenja propisivanja antibiotika od 1,77 DDD/1000 stan./dan u posmatranom periodu, procentualno udeo ove farmakoterapijske grupe u

ukupnoj vanbolničkoj upotrebi lekova koji su izdati na teret sredstava Fonda ostao približno isti (oko 8%) kao i pre sprovođenja reformskih mera (2000. godine).

Na Grafikonu 1 može se zapaziti tendencija blagog porasta propisivanja penicilina (J01C) od 2% u periodu 2000-2004 (6,41-6,56 DDD/1000 stan./dan). Istovremeno, prisutne su značajne promene u strukturi propisanih lekova (Grafikon 2): penicilini sa inhibitorom beta laktamaze (J01CR) su se desetostruko češće propisivali (0,21-2,24 DDD/1000 stan./dan), dok su se penicilini proširenog spektra (J01CA) propisivali znatno ređe (6,00-3,45 DDD/1000 stan./dan, 42%). Prirodni penicilini (J01CE) su se propisivali dvostruko češće u 2004. godini u poređenju sa prethodnim periodom (0,45-0,87 DDD/1000 stan./dan).



Grafikon 2. Propisivanje pojedinih farmakoterapijskih podgrupa penicilina (J01C) na teret sredstava Republičkog fonda za zdravstvo Crne Gore u 2000. i 2004. godini, izraženo brojem DDD/1000 stanovnika/dan

Graph 2. Prescribing of individual pharmacotherapeutic subgroups of penicillins (J01C) reimbursed by the Republic Health Insurance Fund of Montenegro in the period 2000-2004, (number of DDD/1000 inhabitants/day)

Podgrupa makrolida i linkozamina (J01F) je imala najveći porast vanbolničke upotrebe u posmatranom periodu od čak 59% (1,05-1,64 DDD/1000

Tabela 2. Pet najviše propisanih antibiotika na teret sredstava Republičkog fonda za zdravstvo Crne Gore u 2000. i 2004. godini, izraženo brojem DDD/1000 stanovnika/dan

Table 2. The "Top five" prescribed antibiotics reimbursed by the Republic Health Insurance Fund of Montenegro in the period 2000-2004, (number of DDD/1000 inhabitants/day)

Red. broj Ord. No.	2000.		2004.	
	Generički naziv Generic name	DDD/1000st./ dan/DDD/100 0inh./day	Generički naziv Generic name	DDD/1000st./ dan/DDD/100 0inh./day
1.	Amoksisicilin Amoxicillin	3,46	Amoksisicilin Amoxicillin	3,43
2.	Ampicilin Ampicillin	2,54	Amoksisicilin+klav. kis./Amoxicil- lin+clav. acid	2,24
3.	Cefaleksin Cephalexin	2,33	Cefaleksin Cephalexin	1,44
4.	Kotrimoksazol Cotrimoxazole	1,78	Cefaklor Cefaclor	0,99
5.	Pipemidna kis. Pipemidic acid	1,01	Kotrimoksazol Cotrimoxazole	0,96

stan./dan), zbog češćeg propisivanja eritromicina i azitromicina (Grafikon 1).

Sve ostale farmakoterapijske podgrupe antibiotika su se manje propisivale: hinoloni (J01M) za 63% (1,10-0,47 DDD/1000 stan./dan), sulfametoksazol u kombinaciji sa trimetprimom (J01EE01) za 46% (1,79-0,96 DDD/1000 stan./dan) i cefalosporini (J01DA) za 23% (3,11-2,43 DDD/1000 stan./dan).

I na kraju, zanimljivo je pogledati tabelu koja sadrži komparativni prikaz pet najviše propisanih antibiotika izdatih na teret sredstava Republičkog fonda za zdravstvo Crne Gore u 2000. i 2004. godini (Tabela 2).

Zapaža se da amoksisicilin "čvrsto drži" prvu poziciju sa prilično ujednačenim propisivanjem u posmatranom periodu (3,46-3,43 DDD/1000 stan./dan), ampicilin za peroralnu primenu je potpuno napušten (2,54-0,00 DDD/1000 stan./dan) i ustupio je drugo mesto kombinaciji amoksisicilina i klavulanske kiseline (0,21-2,24 DDD/1000 stan./dan). Propisivanje cefaleksina je smanjeno za oko 38% u odnosu na 2000. godinu (2,33-1,44 DDD/1000 stan./dan).

Diskusija

Propisivanje antibiotika na teret sredstava Republičkog fonda za zdravstvo Crne Gore je u periodu 2000-2004. godine smanjeno za 12% (1,77 DDD/1000 stan./dan). Iako statistički beznačajno ($p > 0,05$), ovo se može smatrati posledicom uticaja reformskih mera koje sprovodi Fond za zdravstvo na propisivačku praksu lekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u poslednjih nekoliko godina. Sličan *Strateški program za racionalnu upotrebu antibiotika i praćenje rezistencije* u Švedskoj je uzrokovao smanjenje propisivanja antibiotika od čak 22% (3,3 DDD/1000 stan./dan) u periodu 1993-1997. godine [18]. Državni program *The Wisconsin Antibiotic Resistance Network* (WARN) koji je uspostavljen 1999. godine u SAD sa ciljem da edukuje stanovništvo i lekare zaposlene u primarnoj zdravstvenoj zaštiti o osnovnim principima racionalne upotrebe antibiotika, takođe je uticao na smanjenje propisivanja ovih lekova (19,8% Minnesota, 20,4% Wisconsin) u periodu 1998-2003. godine [19].

Međutim, mnogo je više studija [20-23] u kojima je analiziran, i najčešće dokazan, pozitivan uticaj različitih regulatornih mera na upotrebu antibiotika u bolničkoj sredini. Prethodno rečeno bi moglo biti posledica najmanje tri stvari: prvo, antibiotici su među najskupljim farmakoterapijskim grupama lekova koje se koriste u bolnicama [24-26]; drugo, poznato je da je razvoj multirezistentnih sojeva u hospitalnim uslovima u korelaciji sa upotrebom antibiotika [27,28]; i treće, pacijenti se nepotrebno izlažu antibiotskoj terapiji i svim posledicama koje ona sa sobom nosi [29,30].

Analizirajući rezultate ove studije, nameće se pitanje: da li je manje propisivanje (i posledično manja vanbolnička upotreba) antibiotika izdatih na te-

ret sredstava Republičkog fonda za zdravstvo Crne Gore doprinelo racionalnijoj farmakoterapiji u posmatranom periodu? Precizan odgovor na ovo pitanje zahteva mnogo obuhvatnije analize ukupne (bolničke i vanbolničke) upotrebe antibiotika, njeno upoređivanje sa morbiditetnom statistikom, detaljne farmakoeekonomske studije i sl., što nije bio predmet ovog istraživanja. To svakako ne znači da se iz postojeće studije ne mogu doneti validni zaključci, već samo to da je obim ispitivanja na osnovu kojih se oni odnose relativno sužen [31].

Propisivanje antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u evropskim zemljama je u rasponu od 10,0 DDD/1000 stan./dan u Holandiji [32] do čak 55,0 DDD/1000 stan./dan u Hrvatskoj [33]. Upoređujući ove rezultate sa rezultatima našeg istraživanja, moglo bi se zaključiti da je ovdašnja vanbolnička upotreba antibiotika relativno niska (što je dobro). Međutim, ako imamo u vidu činjenicu da je oko 21% ukupne vanbolničke upotrebe antibiotika kod nas u 2000. kupljeno (sa ili bez recepta) u privatnim apotekama [14], kao i to da naši ljudi sporo i teško menjaju svoje loše navike, opravdano se nameće pretpostavka da je ovdašnja upotreba antibiotika realno veća. Štaviše, procenat onih koji antibiotike kupuju u privatnim apotekama i uzimaju ih bez preporuke lekara bi, nakon novih (kontrolnih) mera koje sprovodi Republički fond za zdravstvo, mogao biti i veći.

S druge strane, udeo antibiotika u svim lekovima propisanim na teret sredstava Fonda je prilično stabilan i iznosi oko 8% tokom posmatranog perioda, što je značajno manje u odnosu na rezultate nekih ranijih studija [11] u kojima je nađeno da antibiotici učestvuju sa 26-34% u svim propisanim (potrošenim) lekovima.

Beta laktamski antibiotici su u 2004. godini činili oko 70% propisanih antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, što se u poređenju sa evropskim zemljama može oceniti kao umereno visoka vanbolnička upotreba [4]. Blagi porast upotrebe penicilina od 2% je posledica češćeg propisivanja amoksisicilina u kombinaciji sa klavulanskom kiselinom, kombinacije kojom se proširuje antibakterijski spektar amoksisicilina i na bakterije koje stvaraju beta laktamaze (većina sojeva *Staphylococcus aureus*, mnogi sojevi *Escherichia coli* i sve veći broj sojeva *Haemophilus influenzae*) [34]. Napuštanje ampicilina za peroralnu primenu je u potpunosti u skladu sa važećim preporukama [10,35,36] i direktna je posledica uticaja nove tzv. Pozitivne liste, gde je ovaj lek prisutan samo u obliku za parenteralnu primenu. Stiče se utisak da je u propisivačkoj praksi naših lekara ampicilin prosto "ustupio mesto" kombinaciji amoksisicilina i klavulanske kiseline (sa znatno povoljnijim farmakokinetičkim svojstvima, ali i širim antibakterijskim spektrom), što dovodi u sumnju opravdanost indikacija za koje se propisivao ovaj lek. Nije zanemarljiv ni farmakoekonomski aspekt.

I pored smanjenja vanbolničke upotrebe od 23% u odnosu na 2000. godinu (što je dobro i naročito poželjno sa finansijskog aspekta), cefalosporini (cefaleksin i cefaklor) i dalje čine 19% svih propisanih (i potrošenih) antibiotika kod nas, što je značajno više u poređenju sa razvijenim zemljama [37,38].

Podgrupa makrolida i linkozamina je imala najveći porast vanbolničke upotrebe od svih antibiotika izdatih na teret sredstava Fonda u posmatranom periodu od čak 59% zbog češćeg propisivanja eritromicina i azitromicina. I pored toga, još uvijek spadamo u zemlje sa relativno niskom upotrebom ovih lekova [4]. To svakako ne znači da treba afirmisati njihovo propisivanje, jer je razvoj rezistencije bakterija *S. pyogenes* i neinvazivnog soja *S. pneumoniae* na makrolidne antibiotike u direktnoj srazmeri sa obimom potrošnje u nekoj sredini [39]. Štaviše, i nastanak rezistencije bakterije *S. Pneumoniae* na penicilin je povezan ne samo sa prethodnom upotrebom beta laktamskih antibiotika, već i sa upotrebom makrolida i kombinacije sulfametoksazol-trimetoprim [40,41].

Značajno smanjenje propisivanja hinolona od 63% je uzrokovano "skidanjem sa liste" klasičnih hinolona prve generacije, nalidiksinske i pipemidne kiseline. Noviji fluorisani hinoloni (ofloksacin i ciprofloksacin) na listi su označeni kao rezervni an-

tibiotici i mogu se propisivati samo uz antibiogram, poštujući princip o primeni koncepta "rezervnih antibiotika" koje preporučuje Svetska zdravstvena organizacija. Ovo je naročito važno i značajno sa aspekta racionalne farmakoterapije.

Zaključak

Reformska strategija u prometu lekova koju sprovodi Republički fond za zdravstvo Crne Gore je imala nesumnjiv (mada u statističkom smislu beznačajan) uticaj na obim i strukturu propisivanja antibiotika na teret sredstava Fonda u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u periodu 2000-2004. godine. Promene su uglavnom u skladu sa važećim farmakoterapijskim preporukama, mada još uvek postoje mesta gde bi trebalo dodatno intervenisati (često propisivanje cefalosporina, tendencija povećanja upotrebe antibiotika širokog spektra). U cilju dobijanja potpunije slike o upotrebi antibiotika (što predstavlja osnov daljih aktivnosti na unapređenju farmakoterapije), bilo bi korisno sprovesti istraživanje o lekovima koje pacijenti kupuju u privatnim apotekama bez preporuke lekara, uporediti podatke o propisivanju i upotrebi antibiotika sa morbiditetnom statistikom i detaljnije sagledati farmakoekonomski aspekt.

Literatura

- Collignon PJ, Grayson ML, Wesselingh SL. Antibiotic resistance. *Med J Aust* 2002;177(6):325-9.
- Kažić T. Antimikrobni lekovi: pregled po grupama. U: Prostran M, urednik. Antibiotici 2001. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001. p.51-88.
- Prostran MS, Todorović ZM, Vučković SM, Stojanović RM, Nešić ZL. Antibiotici: principi racionalne primene. U: Prostran M, urednik. Antibiotici 2001. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001. p. 1-49.
- Bronzwaer S et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002;8(3):278-82.
- Kahlmeter G, Menden P, Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(6):1005-10.
- Loeffler JM, Garbino J, Lew D, Harbarth S, Rohner P. Antibiotic consumption, bacterial resistance and their correlation in a Swiss university hospital and its adult intensive care units. *Scand J Infect Dis* 2003;35(11-12):843-50.
- Melander E, Ekdahl K, Jonsson G, Molstad S. Frequency of penicillin-resistant pneumococci in children is correlated to community utilization of antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(12):1172-7.
- Reese RE, Sentochnik DE, Douglas RG, Betts RF. Handbook of antibiotics. 1st ed. Boston-Toronto; 1988.
- Kunin CM. Problems in antibiotic usage. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, eds. Anti-infective therapy. New York: John Wiley & Sons; 1985. p.409-27.
- Sabo A, Tomić Z, Stanulović M. Antibakterijski lekovi. Bački Petrovac: ADŠ Kultura; 2001.
- Kažić T. Upotreba antibiotika u Jugoslaviji 1991-1998. U: Prostran M, urednik. Antibiotici 2001. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001. p.89-104.
- WHO. What is drug utilisation research and why is it needed? In: World Health Organisation, ed. Introduction to drug utilisation research. Oslo: WHO; 2003. p.8-12.
- Tomić Z. Farmakoepidemiologija lekova u bolničkim uslovima: upotreba, interakcije i neželjena dejstva (magistarski rad). Priština: Univerzitet u Prištini; 1994.
- Duborija-Kovačević N. Analiza vanbolničke upotrebe lekova u Crnoj Gori (magistarski rad). Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2003.
- Duborija-Kovačević N. Vanbolnička upotreba beta laktamskih antibiotika u Crnoj Gori u periodu prije uvođenja nove reformske strategije u prometu lekova. *Srp Arh Celok Lek* (in press).
- WHO. Drug utilization metrics and their applications. In: World Health Organisation, ed. Introduction to drug utilisation research. Oslo: WHO; 2003. p.38-41.
- Jakovljević V, Stanulović M, Sabo A, Mikov M, urednici. ATC-DDD anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija lekova sa definisanim dnevnim dozama za lekove u prometu. Novi Sad: Ortomedics; 2000.
- Molstad S, Cars O. Major change in the use of antibiotics following a national programme: Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance (STRAMA). *Scand J Infect Dis* 1999;31 (2):191-5.
- Belongia EA, Knobloch MJ, Kieke BA, Davis JP, Jannette C, Besser RE. Impact of statewide program to promote appropriate antimicrobial drug use. *Emerg Infect Dis* 2005;11(6): 912-20.

20. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:97-101.
21. Damiani G, Federico B, Oradei M, Bellocco R, Vanini GC. Impact of drug policy on the use of parenteral cephalosporins in Italy. *Pharm World Sci* 2002;24(5):169-71.
22. Ansari F, et al. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(5):842-8.
23. Tiley SM, Mac Donald JJ, Doherty PL, Ferguson JK, Ferguson JE. Active promotion of antibiotic guidelines: an intensive program. *Commun Dis Intell* 2003;27(Suppl):S13-8.
24. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996;124:884-90.
25. Col NF, O'Connor RW. Estimating worldwide current antibiotic usage: report of Task Force I. *Rev Infect Dis* 1987; (Suppl 3):S232-S243.
26. Kunin CM, Johansen KS, Worning AM, daschner FD. Report of a symposium on use and abuse of antibiotics worldwide. *Rev Infect Dis* 1990;12:12-9.
27. Drinka PJ, Dauerke C, Le D. Antimicrobial use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a large nursing home. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5(4):256-8.
28. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Hogel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(9):2920-5.
29. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the anaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 2003;163(8):972-8.
30. Mora Y, Avila-Aguero ML, Umana MA, Jimenez AL, Paris MM, Faingezicht I. Epidemiological observations of the judicious use of antibiotics in a pediatric teaching hospital. *Int J Infect Dis* 2002;6(1):74-7.
31. Tomić Z, Sabo A, Duborija-Kovačević N. Vanbolnička upotreba lekova izdatih na teret sredstava Republičkog fonda za zdravstvo Crne Gore u 2004. godini. Novi Sad-Podgorica, 2005.
32. 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(9459):579-87.
33. Stimac D, Vukusic I, Culig J. Outpatient use of systemic antibiotics in Croatia. *Pharm World Sci* 2005;27(3):230-5.
34. Laurence DR, Bennett PN, Brown MJ. Clinical Pharmacology. 8th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997.
35. Mikov M, Banić B, Stanulović M, Jakovljević V, Đaković K, Sabo A. Bioequivalence study of ampicillin and amoxycillin. Xenobiotic metabolism and toxicity workshop: book of abstracts. Joanina; 1996.
36. Mandell GL, Petri WA. Penicillins, cephalosporins and other beta lactam antibiotics. In: Hardmann JG, Limbird L, Molinoff PB, Rudon RW. The Pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press; 1996.
37. National Agency for Medicines and Social Insurance Institution: finnish statistics on medicines. Helsinki; 2002. Available from: URL: <http://www.laakelaitos.fi/english/information/consumption/index.html>.
38. Norwegian Institut of Public Health, Department of Pharmacoepidemiology: drug consumption in Norway 1999-2003. Oslo; 2004. Available from: URL: <http://www.Legemiddelforbruk.no/english>.
39. Cizman M, Pokorn M, Seme K, Paragi M, Orazem A. Influence of increased macrolide consumption on macrolide resistance of common respiratory pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18(7):522-4.
40. Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, Stefansson G, Molstad S, Gudmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *BMJ* 1996;313:387-91.
41. Melander E, Molstad S, Alsterlund R, Ekdahl K, Jonsson G. Macrolides and broad-spectrum antibiotics are risk-factors for spread of pneumococci with reduced sensitivity to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1172-7.

Summary

Introduction

Monitoring of antibiotic prescribing promotes rational use of these drugs, reduces costs and slows down the progress of resistance. The objective of present study was to analyze the effects of drug utilization reform strategy realized by the Republic Health Insurance Fund of Montenegro, during the period 2000-2004.

Material and methods

This before-after comparative pharmacoepidemiological study comprised a sample of 100% prescription only antibiotics available in public pharmacies during the period 2000 - 2004. The drug use was calculated using ATC/DDD methodology and Wilcoxon's test for matched pairs was used in order to calculate the statistical significance of difference.

Results

Antibiotic prescribing was approximately lower by 12% in 2004 in regard to 2000 (12.80 vs. 14.57 DDDs, $p > 0.05$). The parti-

cipation of this pharmacotherapeutic group in the total drug dispensing has remained almost equal (approximately 8%). The highest increase in prescribing was established for macrolides (1.05 vs. 1.64 DDDs, 59%); penicillins were also prescribed more frequently (6.41 vs. 6.56 DDDs, 2%), but other subgroups were prescribed less frequently: cephalosporins - (23%) (3.11 vs. 2.43 DDDs) and quinolones - (63%) (1.10 vs. 0.47 DDDs).

Conclusion

The drug utilization reform strategy showed mostly positive effects on antibiotic prescribing during the period 2000 - 2004. Further educational activities are necessary in order to establish more rational approach to prescribing and utilization of antibiotics.

Key words: Antibiotics + therapeutic use; Drug Utilization; Prescriptions, Drug; Pharmacoepidemiology

Rad je primljen 29. VIII 2005.

Prihvaćen za štampu 10. X 2005.

BIBLID.0025-8105(2006):LIX:5-6:235-240.