



Analiza upotrebe i ispoljavanja neželjenih dejstava nesteroidnih antiinflamatornih lekova: pilot studija

Analysis of the use and adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a pilot study

Aneta Perić, Marija Toskić-Radojičić

Vojnomedicinska akademija, Institut za farmaciju, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Upotreba i neželjeni efekti nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) kod ambulantskih bolesnika sa reumatskim bolestima još nisu dovoljno proučeni. Cilj ove studije bio je ocena podataka o efikasnosti i bezbednosti NSAIL dobijenih iz upitnika koji su podeljeni ambulantskim bolesnicima koji primaju ove lekove. **Metode.** U ovu studiju su uključeni ambulantski bolesnici kojima je propisan neki od NSAIL u periodu jun–septembar 2004. Odgovori dobijeni upitnikom su analizirani pomoću χ^2 testa. **Rezultati.** Od ukupnog broja podeljenih upitnika ($n = 150$), samo 45 (30%) bilo je pravilno ispunjeno. Njihova analiza pokazala je da je 64,4% patilo od reumatskih bolesti duže od pet godina i redovno koristilo NSAIL. Prosečna starost ovih bolesnika bila je 70 godina, a broj žena bio je dvostruko veći od broja muškaraca. Najčešće korišćeni NSAIL bili su diklofenak i ibuprofen (46,14% i 23,24%, respektivno). Prema odgovorima bolesnika, najčešće neželjene reakcije na uzimane lekove bili su želudačne tegobe poput mučnine (11,1%) i bola u stomaku (8,9%). To je bio uzrok za većinu bolesnika (64,4%) da koristi neki od antiulkusnih lekova, najčešće ranitidin (31,1%). **Zaključak.** Rezultati ove pilot studije otkrili su da je među ambulantskim bolesnicima koji pate od reumatskih bolesti, broj žena bio dvostruko veći od broja muškaraca, da su bili stari prosečno oko 70 godina i da su болоvali duže od pet godina. Želudačne tegobe, kao što je mučnina i blagi bol u stomaku, bili su najčešći neželjeni efekti NSAIL koje su saopštili bolesnici. Oni mogu biti posledica upotrebe diklofenaka i ibuprofena, NSAIL-a sa blagim do srednjim ulcerogenim potencijalom, kao i istovremene upotrebe antagonista H_2 -receptora.

Ključne reči:

antiinflamatorici, nesteroidni; upitnici; lečenje lekovima

Abstract

Background/Aim. The use and adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in outpatients with rheumatic diseases has not yet been studied enough. The aim of this study was to evaluate the data about the efficacy and safety of NSAIDs obtained from the questionnaires submitted to the outpatients receiving these drugs. **Methods.** The patients who had been prescribed any of NSAIDs within the period from June to September, 2004 were included in the study. The answers obtained from the questionnaires were statistically analyzed by means of χ^2 -test. **Results.** At the time of the study, 150 patients had been prescribed ibuprofen or some other NSAID. Out of the total number of dispensed questionnaires ($n = 150$), only 45 (30%) were shown to be correctly filled-in. Their analysis showed that 64.4% of the patients had suffered from rheumatic diseases for more than five years, and had regularly used NSAIDs. The average age of these patients was about 70 years, and the number of females was double as high as that of the males. The most frequently used NSAIDs were diclofenac and ibuprofen (46.14%, and 23.24%, respectively). According to the answers given by the patients, the most often adverse reactions were gastric complaints such as nausea (11.1%), and stomach pain (8.9%). Due to this, the majority of the patients (64.4%) used some of the antiulcer drugs, most often ranitidine (31.1%). **Conclusion.** The results of this pilot study revealed that among the outpatients suffering from rheumatic diseases, the number of females was double as high as the number of males, that these patients were of the mean age of 70 years, and that their diseases lasted longer than five years. Gastric complaints such as nausea and gastric pain of mild intensity were the most often adverse effects of NSAIDs reported by our patients. It could be the consequence of the predominant use of diclofenac and ibuprofen, NSAIDs with mild to moderate ulcerogenic potential, as well as the concomitant use of H_2 -receptor antagonists.

Key words:

anti-inflammatory agents, non-steroidal; questionnaires; drug therapy

Uvod

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) zbog svog analgetskog, antipiretskog i antiinflamatornog dejstva koriste se za uklanjanje, odnosno ublažavanje simptoma reumatskih, ali i niza drugih oboljenja. Osnovni mehanizam dejstva ovih lekova je inhibicija ciklooksigenaze (COX), a time i sinteze prostaglandina (PG), koji su ključni medijatori u procesu inflamacije, bola i povišene temperature. Enzim COX ima tri izoforme: COX-1, COX-2 i COX-3. Izoforma COX1 - konstitutivna forma, stvara se u fiziološkim uslovima i nalazi se u svim ćelijama u organizmu, izuzev u eritrocitima. Inhibicija ove izoforme dovodi do ispoljavanja neželjenih dejstava NSAIL. Uzrok ovih pojava je smanjenje sinteze fizioloških PG koji deluju zaštitno na sluzokožu želuca, na pluća, bubrege, kao i povećanje lokalne sinteze prostaciklina (PGI₂) koji deluje vazodilatatorno i antiagregaciono¹. Izoforma COX-2 – inducibilna forma sintetiše se pod dejstvom inflamatornih činilaca i stimuliše sintezu proinflamatornih PG. Izoforma COX-2 ima i druge uloge, izuzev u inflamaciji. Konstitutivna COX-2 se nalazi u mozgu; ima ulogu u hemodinamici bubrega, kao i u razvoju malignih procesa, jer postoji njena ekspresija u tumoru dojke i kolona. NSAIL deluju samo na deo inflamatornog odgovora i imunske reakcije u kojoj glavnu ulogu ima stvaranje COX-2². Postojanje treće izoforme enzima omogućilo je objašnjenje mehanizma dejstva paracetamola. COX-3 se nalazi u moždanoj kori i srcu. Paracetamol inhibiše COX-3 i tako smanjuje bol i snižava povišenu temperaturu⁴.

Većina neželjenih dejstava NSAIL je posledica inhibicije konstitutivne izoforme COX-1 i ispoljava se na gastrointestinalni trakt (GIT), bubrege, kožu i centralni nervni sistem. Najveću učestalost po podacima iz literature imaju neželjeni efekti na GIT, kao što su dispepsija, erozije u GIT-u i ulkus sa krvarenjima u GIT³. Faktori koji olakšavaju pojavu neželjenih dejstava NSAIL su: starije životno doba, duža upotreba lekova, doza leka koja je veća od preporučene, istovremena primena dva ili više NSAIL, kao i postojanje ulkusa ili sličnog GIT oboljenja još pre početka uzimanja lekova iz ove grupe, a što nije konstatovano u podacima anamneze⁵.

Da bismo uporedili efikasnost i bezbednost lekova, kao i ukupne troškove njihove primene, uključujući i one koji se odnose na sanaciju eventualnih neželjenih dejstava, moramo sprovesti planska ispitivanja na definisanoj populaciji bolesnika.

Grupa NSAIL je velika grupa lekova koju čini pet podgrupa⁶. U svakodnevnom radu u izdaje se veliki broj pakovanja NSAIL koji se propisuju na recept, pa je ideja bila da se uradi analiza potrošnje ove grupe lekova, kao i da se sistematski obrade podaci o tome koliko dugo bolesnici koriste ove lekove u terapiji, kolika je učestalost doziranja i da li se pri njihovoj primeni ispoljavaju neželjena dejstva.

Cilj istraživanja. S obzirom na to da na uzorku vojnih osiguranika koji se ambulantno leče u VMA nisu sprovedena planska istraživanja o obimu upotrebe i neželjenim dejstvima lekova iz grupe NSAIL, planirali smo da u prvoj fazi izvedemo pilot studiju na osnovu pisanog upitnika koji će boles-

nici popunjavati, a sa ciljem da neposredno od bolesnika dobijemo podatke o efikasnosti i bezbednosti primene NSAIL. Planom istraživanja je bilo predviđeno da u anketi učestvuju svi bolesnici kojima je lekar propisao neki od lekova iz navedene grupe.

Metode

Potrošnju lekova iz grupe NSAIL izrazili smo brojem definisanih dnevnih doza (DDD), standardnim metodom, koji je usvojila Svetska zdravstvena organizacija (SZO). Definisana dnevna doza je tehnička jedinica mere upotrebe leka i predstavlja prosečnu dnevnu dozu održavanja za glavnu indikaciju za primenu leka kod odraslih osoba i nezavisna je od cene, farmaceutskog oblika i veličine pakovanja⁷. Vrednosti DDD lekova daje SZO, ali se one mogu promeniti na osnovu podataka iz registracione dokumentacije ili na osnovu postregistracionog praćenja leka u različitim zemljama, tako da SZO svake godine daje novi indeks koji obuhvata anatomsko-terapijsko-hemijsku (ATC) klasifikaciju lekova i njihove DDD. Za praćenje potrošnje lekova korišćen je indeks za 2004. godinu.⁸

U popunjavanju pisanog upitnika učestvovalo je 150 ispitanika koji u terapiji koriste NSAIL, bez obzira na pol, starost, oboljenje, dužinu trajanja terapije, farmaceutski oblik leka, kao i režim doziranja lekova. Ispitanici koji su dobrovoljno pristali na saradnju su nakon upoznavanja s ciljevima anketiranja uz lek dobijali upitnik koji su samostalno popunjavali. Ispitivanje je vršeno u periodu od juna do septembra 2004. godine.

Postujući principe o raspodeli vrste pitanja u upitniku i odnosu broja pitanja sa višestrukim izborom odgovora prema dihotomim i otvorenim pitanjima⁹, sastavili smo upitnik koji sadrži tri dihotoma, tri otvorena i 21 pitanje sa višestrukim izborom odgovora – ukupno 27 pitanja. U fazi izrade upitnika konsultovali smo epidemiologe i statističare.

Sva pitanja u upitniku mogu se grupisati u pet tematskih celina za dobijanje podataka o: socio-epidemiološkom statusu ispitanika, trajanju reumatskog oboljenja i dužini terapije NSAIL, upotrebljenim farmaceutskim oblicima lekova i načinu doziranja, primeni lekova u terapiji najčešćih pridruženih bolesti, neželjenim dejstvima NSAIL.

Svi rezultati u tekstu i tabelama prikazani su ili kao srednja vrednost i standardna devijacija (SD) ili u vidu apsolutnih vrednosti sa odgovarajućim procentom. Statistička značajnost između pojedinih obeležja unutar i između grupa određivana je primenom χ^2 testa ili *Goodness of fit testa*¹⁰. Zbog malih frekvencija χ^2 test je uključio u analizu i tzv. korekcionni faktor. Obrada podataka izvršena je pomoću komercijalnog statističkog softvera za PC računare (*Stat for Windows*, R. 4,5, *Stat Soft, Inc.*, USA, 1993).

Rezultati

U periodu u kome je rađena anketa, od juna do septembra 2004., potrošeno je ukupno 62 568 DDD lekova iz grupe NSAIL. Od ukupnog broja utrošenih DDD diklofenak čini 46,14% potrošnje sa utrošenih 28 871 DDD. Na drugom me-

stu je ibuprofen sa utrošenih 14 541 DDD, a zatim naproksen sa 9 153 DDD i flurbiprofen sa 7 660 DDD (tabela 1). Navedena četiri leka čine 96,25% ukupne potrošnje NSAIL u ovom periodu.

Tabela 1

Potrošnja NSAIL u periodu jun–septembar 2004. god.

Generički naziv leka	DDD	Broj DDD	%
Diklofenak	100 mg	28 871	46,14
Ibuprofen	1200 mg	14 541	23,24
Naproksen	500 mg	9 153	14,63
Flurbiprofen	200 mg	7 660	12,24
Tenoksikam	20 mg	1 437	2,30
Piroksikam	20 mg	624	1,00
Meloksikam	15 mg	255	0,40
Indometacin	100 mg	27	0,05
Ukupno		62 568	100,00

Uporedo sa praćenjem potrošnje NSAIL sprovodili smo i anketu. U toku trajanja ankete ukupno smo podelili 150 upitnika. Dobijene odgovore statistički smo obradili prema kriterijumima navedenim u metodama, a rezultate ispitivanja smo grupisali u pet celina. Samo 45 upitnika mogu se smatrati validnima, jer smo u njima dobili odgovore na sva postavljena pitanja.

Analiza socio-epidemioloških podataka korektno popunjenih upitnika ukazuje da je prosečna starost ispitanika oko 70 godina; da je u anketi učestvovalo duplo više žena nego muškaraca; da je gotovo polovina ispitanika imala srednju stručnu spremu i da je oko polovina ispitanika imala povišen krvni pritisak (tabela 2).

Tabela 2

Socio-epidemiološki podaci ispitanika

Godine starosti ($\bar{x} \pm SD$)	70,86±11,66	
Pol (n, %)	n	%
Muški	15	33,33
Ženski	30	66,67
Obrazovanje		
Bez škole	0	–
Osnovna škola	10	22,22
Srednja škola	20	44,44*
Viša škola	9	20,00
Fakultet	6	13,33
* χ^2 test = 23,55, $p < 0,001$		
Oboljenje		
Povišen krvni pritisak	21	46,7*
Šećerna bolest	4	8,9
Astma	5	11,2
Čir na želucu	1	2,2
Čir na tankom crevu	0	–
Bolest bubrega	7	15,5
Bez oboljenja	7	15,5
Ukupno	45	100,0
* χ^2 test = 82,31, $p < 0,001$		

Reumatska oboljenja i dužina terapije NSAIL. Veoma visok procenat bolesnika 64,4%, boluje duže od pet godina i redovno koristi neki od NSAIL (tabela 3).

Tabela 3

Trajanje reumatskog oboljenja i dužina terapije NSAIL

Trajanje reumatskog oboljenja i primena NSAIL	n	%
Manje od 6 meseci	4	8,9
Manje od 1 godine	2	4,4
1–5 godina	10	22,2
Više od 5 godina	29	64,4*
Ukupno	45	100,0
* χ^2 test = 40,42, $p < 0,001$		

Farmaceutski oblik leka i način doziranja. Najveći broj ispitanika koristi samo jedan NSAIL i to u obliku tableta (48,9%), u 2–3 dnevne doze (40%) (tabela 4).

Lekovi u terapiji najčešćih pridruženih bolesti. U kategoriji socio-epidemioloških pitanja ponudili smo ispitanicima da zaokruže da li boluju od nekog hroničnog oboljenja, a u ovoj grupi pitanja tražili smo da se, među ponuđenim, zao-

Tabela 4

Najčešći oblici NSAIL i učestalost doziranja

Farmaceutski oblici NSAIL u terapiji			Doziranje NSAIL		
	n	%		n	%
Tablete	22	48,9*	Jednom dnevno	13	28,9
Čepići	4	8,9	2–3 puta dnevno	18	40,0†
Krema (gel)	10	22,2	Jednom nedeljno	0	/
Injekcija	9	20,0	Povremeno	14	31,1
Sirup	0	/			
Ukupno	45	100,0	Ukupno	45	100,0
* χ^2 test = 116,60, $p < 0,001$			* χ^2 test = 16,24, $p < 0,001$		

kruži ime leka koji koriste u terapiji. Podaci za lekove u lečenju kardiovaskularnih oboljenja (antihipertenzivi, antiaritmijski, β -blokatori, antikoagulansi) dati su u tabeli 5, a za GIT oboljenja u tabeli 6. Naveli smo lekove koje smo imali u apoteci u trenutku kada smo sprovodili ispitivanje.

Tabela 5

Primena lekova za lečenje pridruženih kardiovaskularnih oboljenja

Lek	n	%
ACE - inhibitori	14	31,1
Ca blokatori	7	15,6
Antiaritmici	8	17,8
β -blokatori	13	28,9
Inhibitori agregacije trombocita	17	37,8
Oralni antikoagulansi	2	4,4

Neželjena dejstva NSAIL. Na osnovu velikog broja podataka iz literature u kojima se navode brojna neželjena dejstva NSAIL^{11–14} želeli smo da ispitamo učestalost tih neželjenih dejstava u našoj grupi ispitanika. Neželjena dejstava smo podelili u dve grupe: ona koja su vezana za GIT (tabela 6) i ona koja nisu vezana za GIT (tabela 7). Polovina ispitanika u obe grupe nije imala neželjena dejstva.

Tabela 6

Neželjena dejstva u GIT i lekovi za bolesti GIT

Neželjena dejstva	n	%	Naziv leka	n	%
Mučnina	5	11,1	H ₂ -blokatori	17	37,8*
Bolovi u stomaku	4	8,9	Inhibitori protonske pumpe	8	17,8
Krvarenje	1	2,2	Antacidi	4	8,9
Crne stolice	1	2,2	Ni jedan od navedenih	16	35,6
Čir na želucu	2	4,4	Ukupno	45	100,0
Čir na tankom crevu	0	—			
Prolin	0	—			
Ni jedno od navedenih	32	71,1*			
Ukupno	45	100,0			

* χ^2 test = 12,35, $p < 0,05$ * χ^2 test = 37,02, $p < 0,001$

Tabela 7

Neželjena dejstva NSAID izvan GIT

Neželjena dejstva	n	%
Svrab i osip po koži	5	11,1
Vrtoglavica	7	15,6
Problemi pri mokrenju	6	13,3
Poremećaj krvne slike	5	11,1
Ni jedno od navedenih	22	48,9*
Ukupno	45	100

* χ^2 test = 39,84, $p < 0,001$

Diskusija

NSAIL su među najčešće korišćenim lekovima zbog svog analgetskog, antipiretskog i antiinflamatornog dejstva. Koriste se kao simptomatski lekovi kod svih reumatskih bolesti, ali i u terapiji bola slabijeg intenziteta, kao što su primarna dismenoreja, glavobolja, zubobolja, hronični postoperativni bol, postpartalni bol ili bol koji je posledica nekog upalnog procesa. Lekovi ispoljavaju sistemski i lokalni efekat, a primenjuju se u vidu kapsula, dražeja, film tableta, sirupa, injekcija, čepića, kao i u vidu kapi za oči i krema, tj. gela¹. Izbor leka zavisi od prirode bolesti, postojanja drugih oboljenja i stanja, ali treba voditi računa i o interakcijama, putevima izlučivanja leka iz organizma, kao i neželjenim efektima. Rizik za pojavu ozbiljnih ulceroznih oštećenja sluzokože GIT je najveći u toku prvog meseca lečenja i naročito je visok u toku prve nedelje uzimanja NSAID, mada se ozbiljne komplikacije mogu javiti i posle višegodišnje upotrebe NSAID. Poremećaji u GIT se razvijaju kod oko 10% bolesnika koji uzimaju NSAID, a najčešće ih izazivaju neselektivni NSAID koji snažno inhibišu COX-1 (npr. piroksikam i indometacin)⁵.

Analizirani uzorak je mali, s obzirom na to da je od poljudjenih 150 upitnika korektno popunjeno samo 45 upitnika (30%). Statistička obrada podataka grupisanih iz odgovora dobijenih u upitniku, pomogla nam je da analiziramo kako ispitanici shvataju pitanja, odnosno – da li su pitanja jasno formulisana i da li kroz ovu formu rada možemo dobiti odgovore o vanbolničkoj potrošnji i ispoljavanju neželjenih dejstava NSAID.

Analiza socio-epidemioloških podataka (tabela 2) pokazuje da je prosečna starost populacije ispitanika oko 70 godina. Planom istraživanja je bilo predviđeno da se anketiraju svi

bolesnici kojima je propisan neki od NSAID, bez obzira na to da li boluju od nekog reumatskog oboljenja ili ne. U anketiranom uzorku je broj žena koje u terapiji koriste NSAID duplo veći od broja muškaraca, a taj podatak je u skladu sa podacima iz literature^{3, 15, 16}. Bitan podatak, dobijen odgovorima na pitanja iz prve grupe, jeste učestalost određenih oboljenja. Odgovor „povišen krvni pritisak“ je zaokružio 21 ispitanik (46,7%). Na drugom mestu je broj ispitanika koji je zaokružio odgovor „bolest bubrega“ (15,5%), 11,2% ima astmu, a 8,9% ispitanika je bolovalo od šećerne bolesti. Odgovor „bez oboljenja“ zaokružilo je 15,5% ispitanika (tabela 2). U farmakoepidemiološkim studijama, koje su se bavile primenom NSAID, navedene bolesti su takode bile najčešće pridružene bolesti kod bolesnika koji su učestvovali u ispitivanjima^{15–17}.

Dužina trajanja reumatskog oboljenja i dužina terapije NSAID poklopila se u potpunosti u svim kategorijama odgovora (tabela 3). Analizom podataka videli smo da najveći broj obolelih boluje i leči se duže od 5 godina (64,6%), dok je u kategoriji onih koji se leče 1–5 godina bilo još dodatnih 22,2%. Ovakvi rezultati ukazuju da je lečenje reumatskih oboljenja primenom NSAID dugotrajno, jer se čak 86,6% bolesnika leči duže od jedne godine (tabela 3).

Podaci o farmaceutskom obliku leka i načinu doziranja trebalo je da nam pokažu da li se ispitanici pridržavaju preporučenih doza i intervala doziranja leka. Najveći broj ispitanika koristi samo jedan NSAID, ali samo 40% ispitanika poštuje preporučeni interval doziranja (tabela 4). Lekovi sa kratkim poluvremenom eliminacije doziraju se višekratno, a lekovi sa dužim poluvremenom eliminacije doziraju se jednom ili dva puta dnevno. U grupu lekova sa kratkim poluvremenom eliminacije spadaju diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, indometacin, a dugo poluvremene eliminacije imaju oksikami⁵. Pošto se lekovi sa kratkim poluvremenom eliminacije doziraju 2–3 puta dnevno, veća je verovatnoća da bolesnik ne uzme lek redovno, s obzirom na to da se po podacima iz tabele 1 najviše koriste upravo lekovi kratkog poluvremena eliminacije.

Na prvom mestu po potrošnji su tablete (48,9%), zatim kreme i gelovi (22,2%), a 20% anketiranih u terapiji koristi injekcije. Najmanji procenat ispitanika (8,9%) koristi čepiće (tabela 4). Ovi podaci pokazuju da bolesnici najčešće koriste najkonformniji farmaceutski oblik leka (tableta, krema, gel).

Lekovi u terapiji pridruženih bolesti dosta su široka kategorija za postavljanje pitanja, pa smo se ograničili na one

bolesti za koje je poznato da lekovi, primenjeni za njihovo lečenje stupaju u interakcije sa NSAID^{3, 11, 16, 17}. Potencijalne interakcije u koje mogu da stupe NSAID dovode do smanjenja ili potenciranja efekata lekova. Najznačajnije su one koje povećavaju učestalost pojave neželjenih efekata. To su interakcije sa ACE inhibitorima i β -blokatorima, kada se smanjuje antihipertenzivni efekat lekova i interakcije sa inhibitorima agregacije trombocita, kada se produžava protrombinsko vreme¹⁸.

Posebna pažnja je posvećena interakcijama između NSAID i aspirina. Čak 35,6% ispitanika koristi aspirin (tabela 5), što ukazuje na moguće interakcije koje povećavaju opasnost od pojave krvarenja^{3, 5, 13}. Problem je na koji način kod bolesnika koji imaju pridruženo kardiovaskularno oboljenje primeniti neki od antiagregacionih lekova. Lek klopidoogrel je trebalo da smanji učestalost neželjenih efekata, ali je njegova efikasnost neznatno bolja od aspirina, a višestruko je skuplji. Danas se u većini slučajeva primenjuje niska doza aspirina (75 mg) u kombinaciji sa inhibitorima protonske pumpe¹⁹. S druge strane, primena selektivnih COX-2 inhibitora bila je preporučena upravo kod rizičnih grupa bolesnika kod kojih postoji opasnost od gastrointestinalnog krvarenja. Međutim, selektivni COX-2 inhibitori imaju veću učestalost kardiovaskularnih neželjenih efekata u odnosu na neselektivne COX inhibitore. Objašnjenje je u dejstvu COX-2 inhibitora na sintezu TXA₂ i PGI₂, gde COX-2 inhibitori suprimiraju stvaranje PGI₂, a ne deluju na TXA₂. Ova neravnoteža dovodi do povećanja kardiovaskularnih neželjenih efekata zbog čega se primena selektivnih COX-2 inhibitora sve više ograničava i ne preporučuje se bolesnicima sa kardiovaskularnim oboljenjima^{20, 21}.

U jednom pitanju ponudili smo bolesnicima da zaokruže da li koriste neki od lekova za lečenje oboljenja GIT, s obzirom na to da su najčešći neželjeni efekti NSAID vezani za probleme u GIT. Odgovori većine ispitanika (64,4%) su da lekove koje smo naveli koriste istovremeno sa NSAID. Najčešće korišćen lek je ranitidin, koji koristi 31,1% ispitanika (tabela 6). Pre pojave inhibitora protonske pumpe mnogo više su korišćeni lekovi iz grupe H₂ blokatora. Danas se u lečenju NSAID gastropatija oni sve manje koriste. Zlatni standard u terapiji ulkusa i gastroezofagusnog refluksa su inhibitori protonske pumpe. Omeprazol u dozi 20 mg jednom dnevno je efikasniji od ranitidina u dozi od 150 mg dva puta dnevno. Po nekim autorima Esomeprazol, S-izomer omeprazola, u dozi od 20 mg i 40 mg dnevno lek je izbora u terapiji gastropatija izazvanih primenom NSAID²². Rezultati naše analize, pak, pokazuju da bolesnici duplo više koriste lekove iz grupe H₂ blokatora (37,8%), nego lekove iz grupe inhibitora protonske pumpe (17,8%) (tabela 6).

Neželjena dejstva NSAID su bila ključno pitanje u upitniku. Da bismo lakše sistematizovali i analizirali odgovore, grupisali smo ih na neželjena dejstva koja su vezana za GIT (tabela 6) i neželjena dejstva koja nisu vezana za GIT (tabela 7).

S obzirom na opisani mehanizam delovanja NSAID¹, poznato je da najveću učestalost imaju neželjeni efekti na GIT, kao što su dispepsija, erozije u GIT-u i ulkus sa gastrointestinalnim krvarenjima^{3, 5, 11–14, 23}. Opisana dejstva se u velikom procentu ispoljavaju kao neželjena dejstva na gor-

njem delu GIT. Njihovu učestalost i težina variraju u zavisnosti od formulacije leka, ali je pretpostavka da će 10–25% bolesnika koji redovno koriste NSAID u terapiji hroničnih reumatskih oboljenja imati ulkus kao neželjeno dejstvo. Podaci iz literature pokazuju da je stepen smrtnosti kod bolesnika koji su primljeni u bolnicu zbog krvarenja iz gornjeg dela GIT 5–10%. Zbog pojave GIT neželjenih dejstava preporuka je da se NSAID izbegavaju kod bolesnika koji imaju dva ili tri faktora rizika (prethodna istorija oboljenja GIT, primena oralnih antikoagulanasa, kortikosteroida, starije životno doba, dugotrajna primena NSAID ili istovremena primena više NSAID)²³. Rezultati naše ankete pokazuju da 71,1% ispitanika u toku terapije NSAID nije imalo ni jednu od nabrojanih GIT tegoba (tabela 6). Ni jedan anketirani nije imao čir na dvanaestopalačnom crevu (tabela 2), a krvarenje je imalo samo 2,2% ispitanika (tabela 6). Osnovni GIT neželjeni efekti kod naših ispitanika su mučnina (11,1%) i bolovi u stomaku (8,9%) blagog intenziteta (tabela 6). Međutim, treba naglasiti da je istovremeno sa NSAID oko 70% ispitanika koristilo neki od lekova iz grupe H₂ blokatora i/ili inhibitora protonske pumpe, što može da objasni nisku učestalost i niski intenzitet tegoba GIT u uzorku naših ispitanika.

Kao što je poznato, na osnovu intrizičke GIT toksičnosti, NSAID se dele u lekove sa niskim (ibuprofen, diklofenak), srednjim (naproksen, indometacin) i lekove sa visokim ulcerogenim potencijalom (piroksikam, ketoprofen)¹³. Podaci publikovani u svetu o potrošnji NSAID uopšte pokazuju da je značajno veća potrošnja lekova sa niskim u odnosu na lekove sa izraženim ulcerogenim potencijalom. Poređenja radi, podaci o vanbolničkoj potrošnji NSAID u tri grada u Evropi pokazuju da je u Funenu, u Danskoj, potrošnja lekova sa niskim ulcerogenim potencijalom 63%, a sa visokim ulcerogenim potencijalom 11%, da je u Stokholmu, u Švedskoj, ovaj odnos bio 43% za lekove sa niskim ulcerogenim potencijalom i 20% za lekove sa visokim ulcerogenim potencijalom, dok je u Bolonji, u Italiji potrošnja lekova sa visokim ulcerogenim potencijalom bila veća i iznosila je 38%, dok su lekovi sa niskim ulcerogenim potencijalom činili 26% potrošnje²⁴. U našoj anketi dobili smo podatak da su ispitanici takođe pretežno koristili lekove sa niskim ulcerogenim potencijalom (69,38%), gde je najviše korišćen diklofenak (46,14%), pa ibuprofen (23,23%), a da su lekovi visokog ulcerogenog potencijala (piroksikam) učestvovali svega sa 1% u ukupnoj potrošnji NSAID.

Što se tiče tegoba koje nisu vezane za GIT, a mogu se povezati sa neželjenim dejstvima NSAID, najveći broj ispitanika imao je vrtoglavicu (15,6%) i probleme pri mokrenju (13,3%) (tabela 7). Ovaj drugi problem ne mora biti u vezi samo sa neželjenim dejstvima NSAID, s obzirom na to da je 15,5% ispitanika dalo odgovor da boluje od neke bolesti povezane sa disfunkcijom bubrega (tabela 2). Kod bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega posebno je značajno da se prati klirens kreatinina i elektrolita u toku terapije NSAID, da bi se izbegla pojava neželjenih efekata, jer kod ovih bolesnika NSAID smanjuju perfuziju kroz bubrege i pogoršavaju srčanu insuficijenciju²⁵. Za nas je značajan podatak da je 11,1% ispitanika imalo poremećaj krvne slike, zbog čestog previda da NSAID mogu da dovedu do krvarenja^{3, 14}. Aler-

gijske manifestacije na ove lekove imalo je takođe 11,1% ispitanika, ali je posebno značajno da 48,9% ispitanika nije imalo ni jednu od tegoba koje smo okarakterisali kao neželjena dejstva lekova koja nisu vezana za GIT (tabela 7).

Analizom pojedinih odgovora dobili smo rezultate koji nisu statistički značajni, što se pre svega odnosi na odgovore vezane za grupu selektivnih COX2 inhibitora (nimesulid, meloksikam, koksibi). Osnovni razlog je što lekovi, kao npr. nimesulid i meloksikam, nisu bili na Listi neophodnih lekova Republike Srbije u periodu sprovođenja ove studije, tako da naši ispitanici ove lekove nisu koristili u broju koji bi bio statistički značajan u odnosu na upotrebu ostalih NSAID. Što se tiče lekova iz grupe koksiba, njihova primena nije ni zabeležena, jer se ovi lekovi retko propisuju, a po ceni su višestruko skuplji od ostalih NSAID. Primera radi, cena DDD celekoksiba je 35 puta viša od cene DDD diklofenaka, koji je bio najčešće primenjivan lek kod naših ispitanika.

Glavne „nelogičnosti“ koje smo dobili u našoj anketi odnose se na GIT neželjene efekte. Smatra se da je kod osoba koje su starije od 65 godina i koje duže koriste NSAID, a u anamnezi imaju podatak o više pridruženih oboljenja, veći stepen rizika za nastanak neželjenih efekata pri primeni ovih lekova. Statističkom analizom odgovora na pitanja iz oblasti socio-ekonomskih podataka, neželjenih dejstava NSAID, pridruženih oboljenja i dodatne terapije nismo dobili statistički značajan podatak o povezanosti intenziteta neželjenih dejstava sa starošću bolesnika i dodatnim oboljenjima. Međutim, oko 70% naših ispitanika koristilo je lekove za GIT tegobe istovremeno kada i NSAID, što može da objasni mali broj zabeleženih neželjenih efekata i odstupanje naše ankete od podataka iz literature o učestalosti GIT neželjenih efekata NSAID.

Problem s kojim smo se sreli u sprovođenju ove pilot studije bila je nedovoljna saradnja ispitanika sa farmace-

utima, zaduženim za podelu upitnika i objašnjenja ciljeva ispitivanja. Probleme sa kojima smo se mi sreli pri izradi upitnika i sprovođenju ispitivanja, opisali su i drugi autori sličnih studija¹⁶. S obzirom na to da je broj korektno popunjenih upitnika svega 30%, odlučili smo da u sledećoj fazi rada predemo na metodu popunjavanja upitnika uz stručnu pomoć prethodno obučenog anketara. Anketar treba da da jasna uputstva o načinu popunjavanja upitnika, da detaljnije objasni razloge sprovođenja ankete, ali ne sme da utiče na ispitanike i njihove odgovore na postavljena pitanja.

Nakon dorade upitnika, kojom su prerađena i pojednostavljena pitanja, urađena je i obuka anketara – magistara farmacije i specijalista farmakoinformatike. Ova faza ispitivanja je u toku.

Zaključak

Analiza ankete pokazala je da od reumatskih bolesti duplo češće obolevaju žene nego muškarci, da je to, u celini, bolest starije populacije, koja se u proseku leči duže od pet godina. Selektivni COX2 inhibitori bili su zastupljeni u terapiji sa svega 0,4% (meloksikam) u periodu sprovođenja ove ankete. Najčešće korišćeni lekovi iz grupe NSAID bili su diklofenak (46,14%) i ibuprofen (23,24%).

Što se tiče neželjenih dejstava ove grupe lekova zabeležene su samo gastrične tegobe tipa mučnine i povraćanja blagog intenziteta. Ovo se objašnjava visokim procentom istovremene primene NSAID i lekova za otklanjanje gastričnih tegoba.

Naši rezultati pokazuju da, ukoliko ispitanici popunjavaju upitnik bez stručne pomoći, broj validnih upitnika ne prelazi 30%.

L I T E R A T U R A

1. Roberts II Jackson L, Morrow DJ. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird ZE, Gilman AG, editors. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p. 687–731.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. In: Rang PH, editor. Pharmacology. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 244–52.
3. Popović M, Stefanović D, Mitrović D. nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors. In: Bojanić M, editor. Rheumatic and similar diseases, diagnosis and therapy. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2000. p. 50–61. (Serbian)
4. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99(21): 13926–31.
5. Petrović R. Pharmacotherapy of rheumatic diseases. In: Pilipović N, editor. Rheumatology. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000. p. 217–28. (Serbian)
6. Ivanović LJ, Dučić M, Stanković R, Štrbac J. Drug register 2004. Beograd: Centar za informisanje o lekovima, Institut za farmaciju; 2004. (Serbian)
7. Đukić LJ, Miljković M, Terzić B, Ugrešić N, Agbaba D. Guidelines for Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and defined daily doses (DDD) of drugs registered in Federal Republic of Yugoslavia. 2nd ed. Beograd: Institut za farmaciju Srbije; 2001. (Serbian)
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC index with DDDs. Oslo: WHO; 2004. Available from: <http://www.whocc.no/atcddd>
9. Adanja B, Vlajinac H, Gledović Z, Dačić M, Janković S, Janjić M, et al. Basic Methodology of Scientific Research in Medicine. Beograd: Science; 1996. (Serbian)
10. Janošević S, Dotlić R, Erić-Marinković J. Medical Statistics. Belgrade: School of Medicine; 2000. (Serbian)
11. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000; 284(10): 1247–55.
12. Hawkey CJ, Laine L, Simon T, Quan H, Shingo S, Evans J, et al. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. Gut 2003; 52(6): 820–6.

13. *Hawkins C, Hanks GW*. The gastroduodenal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20(2): 140–51.
14. *Jelenković A*. Adverse drug reactions. Belgrade: Helenn J; 2002. (Serbian)
15. *Fraenkel L, Wittink DR, Concato J, Fried T*. Informed choice and the widespread use of antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2004; 51(2): 210–4.
16. *Helin-Salmivaara A, Klaukka T, Huupponen R*. Heavy users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide prescription database study in Finland. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(5–6): 477–82.
17. *Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Levin R, Avorn J*. Determinants of selective cyclooxygenase-2 inhibitor prescribing: are patient or physician characteristics more important? *Am J Med* 2003; 115(9): 715–20.
18. USP DI. Drug Information for the Health Care Professional. Vol I. 25 th ed Greenwood Village: Thomson Micromedex; 2005.
19. *Cryer B*. Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies. *N Engl J Med* 2005; 352(3): 287–9.
20. WHO. Regulatory matters. *WHO Pharmaceut Newslet* 2005; 1: 1–3.
21. *Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al*. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1071–80.
22. *Becker JC, Domschke W, Poble T*. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy – COX selectivity and beyond. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58(6): 587–600.
23. *Laufer S*. Osteoarthritis therapy – are there still unmet needs? *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 Suppl 1: i9–15.
24. *Bergman U, Andersen M, Vaccheri A, Bjerrum L, Wettermark B, Montanaro N*. Deviations from evidence-based prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in three European regions. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(3): 269–72.
25. *Nurmohamed MT, van Halm VP, Dijkmans BA*. Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002; 62(11): 1599–609.

Rad je primljen 5. IV 2005.