

ТРЕНДОВИ У ПРОМЕТУ И ПОТРОШЊИ АНТИДЕПРЕСИВА И БЕНЗОДИАЗЕПИНА
У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ У ПЕРИОДУ 2006–2019. ГОДИНА

Александар Медаревић

Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“

TRENDS IN CONSUMPTION AND USE OF ANTIDEPRESSANTS AND BENZODIAZEPINES
IN THE REPUBLIC OF SERBIA IN THE PERIOD 2006-2019

Aleksandar Medarević

Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut”

Сажетак

Антидепресиви и бензодиазепини се користе за фармаколошки третман менталних обољења уз комплементарне облике терапије бележећи раст у промету на глобалном нивоу. Циљ студије је да испита трендове у промету антидепресива и бензодиазепина у Србији у периоду 2006–2019. година. Годишњи подаци о промету су преузети од Агенције за лекове и медицинска средства Србије и изражени у дефинисаним дневним дозама на 1000 становника дневно (DDD/TID). Трендови у промету праћени су коришћењем сегментираних регресија. Сегментираним регресијом се израчунава просечна годишња процентуална промена (AAPC) у промету током посматраног периода од 2006. године до 2019. године. Промети антидепресива и бензодиазепина у 2019. години износили су 35 DDD/TID и 126 DDD/TID, са процентуалним повећањима од 360% и 33% у односу на 2006. годину и са AAPC вредностима од 11,8 ($p < 0,001$) и 0,7 ($p = 0,564$). Међу антидепресивима највећи промет су имали селективни инхибитори преузимања серотонина. Анксиолитици – деривати бензодиазепина (N06BA) су били водећа група у промету међу бензодиазепинима. Бромазепам и Лоразепам су имали највећи промет у групи N06BA. Лекови сродни бензодиазепинима (Zolpidem) су такође имали растући тренд промета, посебно од 2006. године до 2009. године. Бензодиазепини и антидепресиви су забележили раст промета у Србији од 2006. године до 2019. године, пратећи светске трендове.

Кључне речи: промет лекова, бензодиазепини, антидепресиви, тренд, потрошња лекова

Abstract

Introduction: Antidepressants and benzodiazepines are used for the pharmacological treatment of mental illness with complementary therapies, with their global use showing an increasing trend. Aim: The aim of the study is to examine trends in the use of antidepressants and benzodiazepines in Serbia for the period 2006-2019. Method: Annual data on consumption were taken from the Serbian Medicines Agency and expressed in defined daily doses per 1000 inhabitants per day (DDD / TID). Consumption trends were analysed using segmented regression. Segmented regression calculates the average annual percentage change (AAPC) in consumption during the observed period from 2006 to 2019. Results: Consumption of antidepressants and benzodiazepines in 2019 were 35 DDD / TID and 126 DDD / TID, with percentage increases of 360% and 33% compared to 2006 and with AAPC values of 11.8 ($p < 0.001$) and 0.7 ($p = 0.564$) respectively. Among antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors were the most widely used. Anxiolytics-derivatives of benzodiazepines (N06BA) were the most used group among benzodiazepines. Bromazepam and Lorazepam had the highest volume in the N06BA group. Benzodiazepine-related drugs (Zolpidem) also had a growing trend, especially from 2006 to 2009. Conclusion: Use of benzodiazepines and antidepressants in Serbia increased, following global trends.

Keywords: drug use, benzodiazepines, antidepressants, trend, drug utilization

Увод

Ментални поремећаји учествују са око 40% у годинама живота изгубљеним због неспособности узроковане свим хроничним стањима у Европи [1]. Само униполарни депресивни поремећај је повезан са око 14% година живота изгубљених због неспособности, представљајући водеће хронично стање у Европи мерено овим индикатором [1]. Процене сугеришу да више од трећине одрасле популације Европске уније пати од менталних болести [2]. Нажалост, само трећина особа са менталним болестима добија било какву терапију [2]. Како учесталост душевних поремећаја расте са старењем популације, за очекивати је да ће преваленција душевних поремећаја расти у Европи у будућности.

Introduction

Mental disorders contribute to about 40% of years lived with disability caused by all chronic conditions affecting the European population [1]. Unipolar depressive disorder alone is responsible for about 14% of the disability burden, becoming the leading chronic condition in Europe based on this indicator [1]. Estimations suggest that more than a third of the adult population in European Union suffers from mental illness [2]. Unfortunately, only a third of those affected by mental illness receive any treatment [2]. As the incidence of mental disorders increases with the aging population, the prevalence of mental disorders is expected to increase in Europe in the future.

Од касних 1940-их, у лечењу душевних болести започета је употреба психотропних лекова [3, 4]. У почетку, лекови су представљали додатак широко распрострањеним психосоцијалним и психотерапијским методама традиционалне психијатрије. Са порастом знања о неуротрансмитерима, људској анатомији и физиологији мозга, фармаколошке методе лечења су добијале на значају, што је било праћено повећањем броја психотропних лекова [3]. Нова терапијска решења су повећала ефикасност лечења омогућавајући третман већег броја пацијената, али су утицала и на трошкове лечења [3, 5, 6]. Успостављање и неговање праксе коришћења психотропних лекова је зависило од локалних клиничких водича и смерница, маркетинга, склоности терапеута и пацијената, законских прописа, начина надокнаде трошкова лечења и културолошких особености друштва [7]. Да би се обезбедило правилно коришћење ових лекова, њихово издавање је могуће искључиво уз образац лекарског рецепта [8].

Коришћење психотропних лекова привлачи значајну пажњу стручне и лаичке јавности, иницирајући дебату о њиховој прекомерној и неодговарајућој употреби [9]. Подаци из појединачних година се често приказују без детаљније анализе трендова или међународних поређења. Циљ ове студије је био да анализира трендове у промету антидепресива и бензодиазепина у Републици Србији за период током којег су подаци о промету на националном нивоу били доступни.

Метод

Подаци

Агенција за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС) прикупља податке о промету и потрошњи лекова у Републици Србији. У раду је посматран период од 2006. до 2019. године. Носиоци дозволе за промет лекова на велико у обавези су да достављају податке о промету Агенцији. Сумирани извештаји се редовно објављују на сајту АЛИМС-а у фебруару текуће за претходну годину [10]. Прикупљање података је у складу са препорукама Светске здравствене организације (СЗО), чиме се обезбеђује уједначеност финансијско-статистичких, фармакоекономских и епидемиолошких индикатора, њихова интернационална упоредивост и праћење током дужег временског периода [11]. Центар СЗО за статистику лекова у Норвешком институту за јавно здравље је задужен за успостављање и одржавање ове методологије [12].

Саставни делови методологије су Анатомско-терапијско-хемијска класификација (енг. *Anatomical Therapeutic*

Since the late 1940s, the treatment of mental illness has entered a new stage with the introduction of pharmacological substances [3,4]. Initially, these substances in pharmaceutical forms served as an adjunct to widespread methods of different psychosocial and psychotherapeutic activities of traditional psychiatry. With increasing knowledge of neurotransmitters, human anatomy, and brain physiology, pharmacological treatment solutions took precedence, resulting in the rising number of drugs for different conditions. New therapeutic solutions have increased the efficiency of treatment by enabling the treatment of a larger number of patients, but they have also affected the costs of treatment [3,5,6]. Establishing and maintaining a common practice depended on the local guidelines, advertisements, preferences of therapist and patient, legal regulations, methods of reimbursement of treatment costs, and cultural preferences [7]. In order to ensure the proper use of these drugs, the practice in Serbia and in most European countries is to prevent free purchase, only allowing access by prescription [8].

The utilization of psychotropic drugs received significant public attention, provoking a debate about their excessive and inadequate use [9]. Data based on individual years are presented without further trend analysis or international comparisons. The aim of this study was to analyse antidepressants and benzodiazepines consumption trends in the Republic of Serbia during the period for which consumption data at the national level are available.

Methods

Data

The Agency for Medicines and Medical Devices of Serbia (ALIMS) collects data on the turnover and consumption of medicines in the Republic of Serbia. The paper observes the period from 2006 to 2019. Holders of licenses for wholesale distribution of medicines are obliged to submit data on trade and consumption to the Agency. Summary reports are regularly published on the ALIMS website in February for the previous year [10]. Data collection is in line with the recommendations of the World Health Organization (WHO), which ensures uniformity of financial-statistical, pharmacoeconomic and epidemiological indicators, their international comparability and monitoring over a long period of time [11]. The WHO Centre for Drug Statistics at the Norwegian Institute of Public Health is in charge of establishing and maintaining this methodology [12].

The components of the methodology are the Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification (ATC) and the defined daily doses (DDD) for a related ATC code [11].

Chemical, АТС) и дефинисане дневне дозе (DDD) за дату АТС шифру [11]. АТС систем класификује активне састојке лекова према органу или систему органа на које лекови делују, с обзиром на терапеутска, фармаколошка и хемијска својства лекова. DDD је техничка, статистичка јединица мере употребе лека и не изражава препоручену или стварну дозу лека. Ова вредност представља просечну дневну дозу за примарну индикацију лека код одраслих, без обзира на цену паковања, облик, дозу или величину [13]. Премда се подаци добијају од носилаца дозволе, они приближно одражавају потрошњу, јер не постоји прецизнији метод за мерење колико су пацијенти заправо преузели лекова. Потрошња становништва за сваки АТС се изражава као DDD на 1000 становника дневно (енг. *Thousand inhabitants per day*, TID). Ова статистичка вредност сугерише колико је становника (од њих 1000) користило одређени лек и колико је било изложено деловању лека свакога дана. На пример, вредност од 10 DDD/1000/дан означава просечну употребу од 10 DDD на 1000 становника свакога дана у току године; другим речима, 1% популације је користио дефинисану дозу свакодневно [14].

У анализи су праћени лекови из групе антидепресива (АТС: N06A) и бензодиазепина. Антидепресиви су класификовани у неселективне инхибиторе преузимања моноамина (АТС: N06AA), селективне инхибиторе поновног преузимања серотонина (АТС: N06AB), док су инхибитори моноамин оксидазе А (АТС: N06AG) и други антидепресиви (АТС: N06AX) груписани у Групу осталих бензодиазепина. Бензодиазепини укључују деривате бензодиазепина међу анксиолитицима (АТС: N05BA), хипнотицима и седативима (АТС: N05CD), као и лекове сродне бензодиазепинима (АТС: N05CF). Најважнији представници N05CF групе су 3-хипнотици. Иако по хемијској структури не припадају бензодиазепинима уз које се често анализирају, 3-хипнотици су агонисти GABA рецептора који се првенствено користе за лечење несанице [15].

Промет је анализиран кроз DDD/TID, посебно за антидепресиве и бензодиазепине.

Анализа података

За анализу временских трендова промета посматраних лекова примењена је сегментирана регресија са логаритамском трансформацијом, уз претпоставку о хомоскедастичности података [16]. Ова регресија анализира трендове промета лекова тражећи превојне тачке (енг. *joinpoint*) у којима се тренд промета статистички значајно мења. Вредности између две тачке одговарају годишњој процентуалној промени (енг. *Annual percentage of*

The ATC system classifies the active ingredients of drugs according to the organ or system of organs on which the drugs primarily act, according to the therapeutic, pharmacological and chemical properties of the drug. DDD is a technical, statistical unit of measure of drug use and does not express the recommended or actual dose of the drug. This value represents the average daily dose for the primary indication of the drug in adults, regardless of the price of the package, shape, dose or size [13]. Although data are obtained from license holders, they roughly reflect consumption because there is no method for measuring how much medication patients have actually taken that would be more precise. Population consumption for each ATC is expressed as DDD per thousand inhabitants per day (TID). This statistical value indicates how many people (out of 1000) used a certain medicine and how much they were exposed to the action of the medicine every day. For example, a value of 10 DDD / 1000 / day means an average use of 10 DDD per 1000 inhabitants every day during the year; in other words, 1% of the population used a defined dose every day [14].

Drugs from the group of antidepressants (ATC: N06A) and benzodiazepines were analysed. Antidepressants are classified into nonselective monoamine reuptake inhibitors (ATC: N06AA), selective serotonin reuptake inhibitors (ATC: N06AB), monoamine oxidase A (ATC: N06AG) inhibitors and other antidepressants (ATC: N06Aupina) and others. Benzodiazepines include benzodiazepine derivatives among anxiolytics (ATC: N05BA), hypnotics and sedatives (ATC: N05CD), as well as benzodiazepine-related drugs (ATC: N05CF). The most important representatives of the N05CF group are Z-hypnotics. They do not belong to the benzodiazepines, with which they are often analysed, in terms of their chemical structure; Z-hypnotics are GABA receptor agonists that are primarily used for insomnia treatment [15].

Consumption was analysed through DDD / TID specifically for antidepressants and benzodiazepines.

Data analysis

For the analysis of time trends in the consumption of the observed drugs, segmented regression with logarithmic transformation was applied with the assumption of homoskedastic data [16]. This regression analyses drug consumption trends by looking for breakpoints ("joinpoints") at which the consumption trend changes statistically significantly. The values between the two points correspond to the Annual Percentage Change (APC). The change during the total observation period from 2006 to 2019 represents the average annual percentage change (AAPC). The null

change, APC). Промена током укупног периода посматрања од 2006. до 2019. године представља просечну годишњу процентуалну промену промета (енг. *Average annual percentage of change, AAPC*). Нулта хипотеза сугерише одсуство превојних тачака. Максималан број превојних тачака је постављен на две. За анализу је коришћен одговарајући статистички програм [17].

Резултати

Антидепресиви

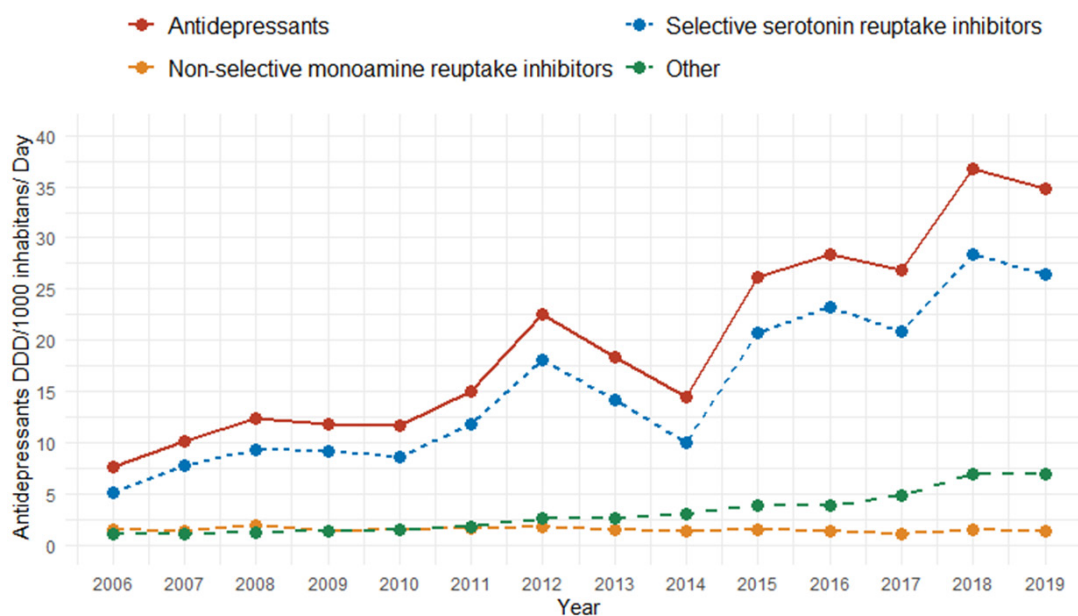
Промет антидепресива порастао је 4,6 пута, са 8 DDD/TID у 2006. години на 35 DDD/TID у 2019. години. AAPC у посматраном периоду износио је 11,8 ($p < 0,001$) и није било превојних тачака (*joinpoint*). Селективни инхибитори преузимања серотонина имали су највећи промет од 5 DDD/TID у првој години и 26 DDD/TID у последњој години посматрања. Они су чинили 67% прометованих антидепресива у 2006. години и 82% у 2019. години, са вредношћу просечне годишње процентуалне промене промета AAPC = 12,4 ($p < 0,001$). Лекови сврстани у Остале антидепресиве су забележили највећи пораст промета од AAPC = 17,2 ($p < 0,001$) са 0,8 DDD/TID у 2006. години на 7 DDD/TID у 2019. години. MAO-инхибитори имали су опадајући тренд промета са AAPC = -1,2 ($p = 0,206$).

hypothesis suggests the absence of inflection points. The maximum number of turning points is set to two. An appropriate statistical program was used for the analysis [17].

Results

Antidepressants

Consumption of drugs for the treatment of depression increased 4.6 times, from 8 DDD/TID in 2006 to 35 DDD/TID in 2019. AAPC was 11.8 ($p < 0.001$) during the observed period without joinpoints. Selective serotonin reuptake inhibitors had the greatest consumption of 5 DDD/TID in the first year and 26 DDD/TID in the last year of observation. They accounted for 67% of antidepressant consumption in 2006 and 82% in 2019. They had AAPC = 12.4 ($p < 0.001$). Other antidepressants recorded the largest increase with AAPC = 17.2 ($p < 0.001$), with consumption increased from 0.8 to 7 DDD/TID. MAO-inhibitors use had decreased with AAPC = -1.2 ($p = 0.206$).



Графикон 1. Промет антидепресива у Србији од 2006. године до 2019. године у DDD/1000 ст./дан

Figure 1. The consumption of antidepressants in Serbia from 2006 to 2019 in DDD/1000 inhabitants/day.

Бензодиазепини

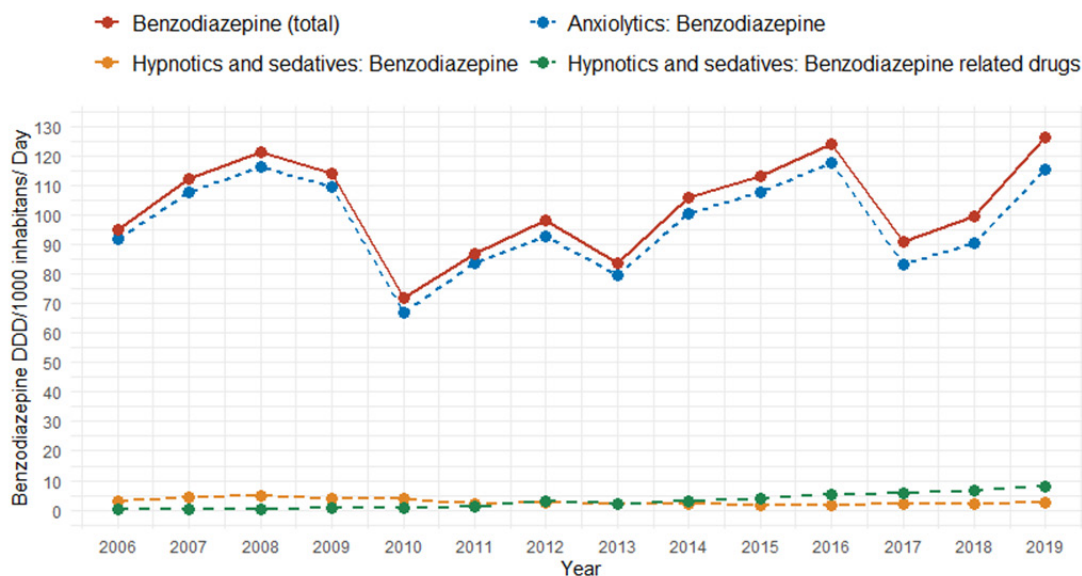
Промет бензодиазепина у Србији је порастао за трећину током посматраног периода са 94 DDD/TID у 2006. на 126 DDD/TID у 2019. години. Просечно годишње

Benzodiazepines

The consumption of benzodiazepines in Serbia increased by a third from 94 DDD/TID in 2006 to 126 DDD/TID in 2019. The average annual increase was 0.7% (AAPC =

повећање износило је 0,7% (AAPC = 0,700; $p = 0,564$). Раст је био константан без превојних тачака (*joinpoint*). Анксиолитици су имали највећи удео у промету, бележећи раст са 92 DDD/TID на 115 DDD/TID током посматраног периода и AAPC = 0,3 ($p = 0,806$). У преостале две групе уочена је по једна преломна тачка. Бензодиазепини сврстани међу хипнотике и седативе су имали преломну тачку у 2016. години са статистички значајним падом промета од 2006. године до 2016. године (APC = -10,0; $p = 0,002$). Након 2016. године уследио је пораст промета N05CD групе лекова (APC = 20,7; $p = 0,266$). Лекови сродни бензодиазепинима имали су статистички значајну вредност AAPC = 42,1 ($p < 0,001$), бележећи растући промет са 0,1 DDD/TID у 2006. на 8,1 DDD/TID у 2019. години. Ова група је имала преломну тачку у 2009. години са APC = 111,1 ($p = 0,007$) пре и APC = 26,2 ($p < 0,001$) након те године.

0.7, $p = 0.564$). Anxiolytics accounted for the largest consumption share, increasing from 92 DDD/TID to 115 DDD/TID during the observed period and AAPC = 0.3 ($p = 0.806$). In the other two groups, one breakpoint was observed in each. Among hypnotics and sedatives, Benzodiazepine had a joinpoint in 2016 with a significant decrease in consumption from 2006 to 2016 (APC = -10.0, $p = 0.002$). After 2016, the consumption of the N05CD drug group increased (APC = 20.7; $p = 0.266$). Benzodiazepine-related drugs had statistically significant AAPC = 42.1 ($p < 0.001$), from 0.1 DDD/TID in 2006 to 8.1 DDD/TID in 2019. This group had a joinpoint in 2009 with APC = 111.1 ($p = 0.007$) before and APC = 26.2 ($p < 0.001$) after that year.



Графикон 2. Промет бензодиазепина у Србији од 2006. године до 2019. године у DDD/1000 ст./дан

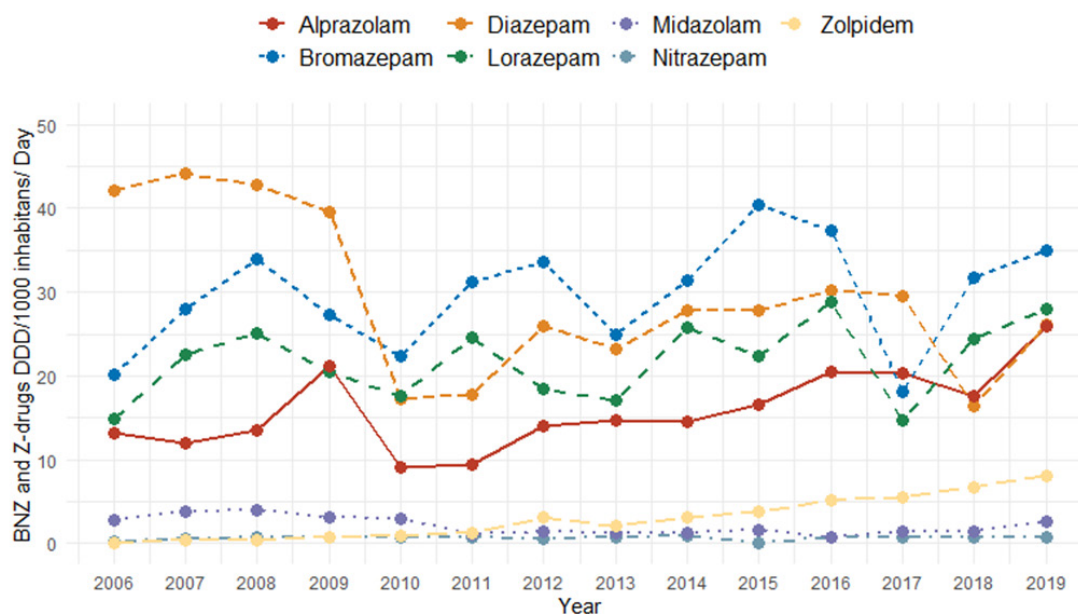
Figure 2. The consumption of benzodiazepines in Serbia from 2006 to 2019 in DDD/1000 inhabitants/day.

Лекови из N05BA, N05CD и N05CF анализирани су на нивоу појединачне супстанце којој одговара пети ниво АТС класификације (графикон 3). Bromazepam (ATC: N05BA08) и Lorazepam (ATC: N05BA06) су предњачили у промету са вредностима промета од 35 DDD/TID и 28 DDD/TID у 2019. години и AAPC вредностима од 1,7 за Bromazepam и 1,8 за Lorazepam, што сугерише раст промета ова два лека. Трендови раста за ова два лека нису били статистички значајни, а у њиховом промету није било значајних превојних тачака (*joinpoint*). Употреба лекова Diazepam (ATC: N05BA01) и Midazolam (ATC: N05CD08) имала је опадајући тренд са вредностима AAPC = -4,0 ($p = 0,061$) за Diazepam и AAPC = -3,9 ($p = 0,490$) за Midazolam. Лек Diazepam је имао промет од 26 DDD/TID, а Midazolam од 3 DDD/TID у 2019. Промет лека Midazolam је имао статистички

Medications from N05BA, N05CD, and N05CF groups were analysed on the substance level which corresponds to the fifth level of the ATC classification (figure 3). Bromazepam (ATC: N05BA08) and Lorazepam (ATC: N05BA06) were most used, with consumption volumes of 35 DDD/TID and 28 DDD/TID in 2019 and AAPC values of 1.7 for Bromazepam and 1.8 for Lorazepam, suggesting increasing trends in consumption. Growth trends for these two drugs were not statistically significant. Consumption of Diazepam (ATC: N05BA01) and Midazolam (ATC: N05CD08) showed decreasing trends with AAPC = -4.0 ($p = 0.061$) for Diazepam and AAPC = -3.9 ($p = 0.490$) for Midazolam with utilization of 26 DDD/TID and 3 DDD/TID in final year, respectively. Midazolam had a statistically significant drop until 2016 (APC = -13.6, $p = 0.002$), after which its consumption grew (APC = 37.4, $p = 0.180$). Zolpidem (ATC: N05CF02)

значајан пад од 2006. године до 2016. године ($APC = -13,6$; $p = 0,002$), након чега је његов промет почео да расте ($APC = 37,4$; $p = 0,180$). Лекови Zolpidem (ATC: N05CF02) (AAPC = 42,2; $p < 0,001$) и Alprazolam (ATC: N05BA12) (AAPC = 4,7; $p = 0,015$) су имали статистички значајне годишње промене и значајно повећање обима промета до вредности од 8 DDD/TID и 26 DDD/TID у 2019. години. Zolpidem је имао раст промета од 2006. године до 2009. године ($APC = 111,0$; $p < 0,007$) и спорији раст од 2009. године до 2019. године ($APC = 26,3$; $p < 0,001$). Промет лека Nitrazepam (ATC: N05CD02) је износио само 1 DDD/TID у 2019. години, бележећи раст током посматраног периода који није био статистички значајан (AAPC = 1,2; $p = 0,819$).

(AAPC = 42.2, $p < 0.001$) and Alprazolam (ATC: N05BA12) (AAPC = 4.7, $p = 0.015$) had statistically significant annual changes and significant increase with consumptions of 8 DDD/TID and 26 DDD/TID in 2019, respectively. Zolpidem had a surge in utilization from 2006 to 2009 ($APC = 111.0$, $p < 0.007$) and a slower increase thereafter ($APC = 26.3$, $p < 0.001$). Nitrazepam (ATC: N05CD02) utilization was only 1 DDD/TID in 2019, with a related statistically insignificant AAPC of 1.2 ($p = 0.819$).



Графикон 3. Промет бензодиаземина и З-хипнотика у Србији од 2006. године до 2019. године у DDD/1000 ст./дан

Figure 3. The consumption of benzodiazepines and Z-hypnotics in Serbia from 2006 to 2019 in DDD/1000 inhabitants/day.

Дискусија

Од 2006. године до 2019. године промет антидепресива и бензодиаземина је порастао у Србији према подацима АЛИМС-а. Промет антидепресива је порастао скоро пет пута. Овај налаз је у складу са недавном студијом која је открила растуће трендове у коришћењу психотропних лекова током десетогодишњег периода на глобалном нивоу [18]. Најразвијеније државе света су имале највећу потрошњу и бележиле највећи раст потрошње у посматраном периоду.

Антидепресиви су имали увећање промета у Србији са просечним годишњим растом од 11,8%, који је био већи у односу на просечну годишњу стопу раста од 3,5% на светском нивоу [18]. Промет антидепресива на нивоу популације у Србији био је на нивоу Хрватске (34 DDD/TID), изнад мађарског нивоа (30 DDD/TID), а нижи него

Discussion

From 2006 to 2019, the consumption of antidepressants and benzodiazepines increased in Serbia, according to ALIMS data. The consumption of antidepressants increased almost five times. This finding is consistent with a recent study that found growing trends in the use of psychotropic drugs over a ten-year period globally [18]. The most developed countries in the world had the highest consumption and recorded the highest growth in consumption in that period.

In Serbia, antidepressant use showed an annual growth rate of 11.8%, which was higher than the average annual growth rate of 3.5% worldwide [18]. The turnover of antidepressants at the level of the population in Serbia was at the level of Croatia (34 DDD / TID), above the Hungarian level (30 DDD / TID), and lower than in Slovenia (63 DDD / TID)

у Словенији (63 DDD/TID) [19, 20]. Исланд, Португал, Аустралија, Шпанија и Шведска су светски лидери, с прометом већим од 100 DDD/TID [20]. Расту промета антидепресива највише је допринео раст промета инхибитора поновног преузимања серотонина, који су чинили највећи удео промета антидепресива [21, 22]. Могућа објашњења за растући тренда прописивања и издавања ових лекова од стране лекара су повећана учесталост депресивних поремећаја, продужено лечење и широки критеријуми за увођење фармаколошке терапије, уз нејасне смернице за њено окончање [23]. Неке културолошке карактеристике и карактеристике здравствених система (трошкови за лекове и број лекара опште праксе према броју становника) повезују се са повећаним коришћењем антидепресива [22, 24–26]. Такође, пораст промета може бити последица могућег коришћења антидепресива за третман непсихијатријских стања или изолованих поремећаја спавања [27, 28]. Данас је фармаколошки третман менталних болести и стања доминантан вид лечења ових поремећаја здравља. По неким студијама, лекови се користе у скоро 80% менталних болести и стања [29]. Због тога би било потребно спровести додатна истраживања која би размотрила ефекте обезбеђења приступа другим облицима лечења, како у болницама тако и у примарној здравственој заштити [26].

Промет бензодиазепина у Србији је бележио флукуације, уз благи пораст током посматраног периода. Промет је био најнижи у 2010. години, а највиши у последњој години посматрања, варирајући око 100 DDD/TID. Док бензодиазепини бележе само незнатни пораст, промет 3-хипнотика је значајно порастао, посебно у периоду од 2006. године до 2009. године. Раст 3-хипнотика је повезан са великим очекивањима која су пратила ове лекове у првим годинама коришћења, када су се сматрала ефикаснијим и безбеднијим од широко распрострањених бензодиазепина [30]. На светском нивоу, постоји општи тренд смањења употребе бензодиазепина на рачун пораста употребе антидепресива. Од земаља бивше Југославије такав тренд постоји у Словенији [20]. Супротно, у неким суседним земљама, попут Хрватске, потрошња бензодиазепина расте. У Хрватској су два анксиолитика, Diazepam и Alprazolam, били међу првих десет по промету, на седмом и десетом месту међу свим лековима у 2019. години. Та два лека су имала укупни промет од 67 DDD/TID у поређењу са 52 DDD/TID у Србији [19]. И на глобалном нивоу, Хрватска и Србија су препознате по великој потрошњи хипнотика [18]. За разлику од антидепресива, анксиолитици су намењени краткотрајној употреби, до најдуже неколико дана или недеља [31]. То објашњава изостанак израженог континуираног пораста промета.

[19, 20]. Iceland, Portugal, Australia, Spain and Sweden are world leaders, with a turnover of more than 100 DDD / TID [20]. The increase in the consumption of antidepressants was mostly due to the increase in the consumption of serotonin reuptake inhibitors, which accounted for the largest share of the consumption of antidepressants [21, 22]. Possible explanations for the growing trend of prescribing and dispensing these drugs by physicians are the increased incidence of depressive disorders, prolonged treatment, and broad criteria for introducing pharmacological therapy with unclear guidelines for its cessation [23]. Some cultural and health system characteristics (drug costs and number of GPs per capita) are associated with increased use of antidepressants [22, 24–26]. Also, the increase in consumption may be a consequence of the possible use of antidepressants for the treatment of non-psychiatric conditions or isolated sleep disorders [27, 28]. Nowadays, the pharmacological treatment of mental illnesses and conditions is the dominant type of treatment for these health disorders. According to some studies, drugs are used in almost 80% of mental illnesses and conditions [29]. Therefore, additional research would be needed to consider the effects of providing access to other forms of treatment in both hospitals and primary care [26].

The consumption of benzodiazepines in Serbia recorded fluctuations with a slight increase during the observed period. The consumption was the lowest in 2010, and the highest in the last year of observation, varying around 100 DDD / TID. While benzodiazepines recorded only a slight increase, the consumption of Z-hypnotics increased significantly, especially in the period from 2006 to 2009. The growth in Z-hypnotics use is associated with the high expectations that accompanied these drugs in the first years of use, when they were considered more effective and safe than the widespread benzodiazepines [30]. Globally, there is a general trend of declining benzodiazepine use at the expense of increasing antidepressant use. Of the countries of the former Yugoslavia, such a trend exists in Slovenia [20]. However, in some neighbouring countries, such as Croatia, benzodiazepine consumption is rising. In Croatia, two anxiolytics, Diazepam and Alprazolam, were among the top ten in terms of consumption, in seventh and tenth place among all drugs in 2019. These two drugs had a total turnover of 67 DDD / TID compared to 52 DDD / TID in Serbia [19]. At the global level, Croatia and Serbia were recognized for their high hypnotics consumption [18]. Unlike antidepressants, anxiolytics are intended for short-term use, up to a few days or weeks [31]. This explains the lack of a pronounced continuous increase in consumption. On the other hand, due to the demographic trends of increasing population age, an increase in benzodiazepine consumption should be expected in the future, according

С друге стране, због демографских трендова увећања популације старих треба очекивати раст промета бензодиазепина у будућности, с обзиром да студије говоре да индивидуална потрошња бензодиазепина расте са старењем [32, 33]. Просечна потрошња бензодиазепина међу старијима од 65 година у земљама Европске уније је 86 DDD/TID, са већим коришћењем дугоделујућих препарата. И међу овим земљама постоје велике разлике у промету, од Италије где су те вредности блиске нули, до Португала, Шпаније, Ирске, Исланда где су те вредности скоро двоструко веће од просека Европске уније [34].

Ограничења

Подаци коришћени у овој студији се заснивају на обавезним извештајима носилаца дозволе за промет лекова на велико. Представљање лекова кроз АТС класификацију има своје недостатке јер истиче само главну терапијску индикацију, занемарујући остале индикације. На пример, Diazepam се може користити за лечење анксиозног поремећаја, алкохолног апстиненцијалног синдрома, епилептичког статуса, за релаксацију скелетних мишића и преанестетичку припрему [35]. Број корисника лекова може да одступи од оног израженог у DDD/TID из више разлога, укључујући ниску адхеренцу и истовремену употребу више лекова из исте групе, што је заступљено међу корисницима бензодиазепина [35–37]. Стопа особа које се не придржавају прописане терапије се креће од 13% на почетку третмана до преко 50% након шест месеци лечења [38].

Закључци

Промет антидепресива и бензодиазепина у Србији је порастао од 2006. до 2019, пратећи светске трендове. Обе групе лекова су имале константан раст без превојних тачака. Раст је посебно приметан међу антидепресивима и био је већи од светског просека.

Литература / References

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. The European Mental Health Action Plan 2013–2020. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe; 2015 2015.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(9):655-79. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.018
3. Braslow JT, Marder SR. History of Psychopharmacology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2019;15:25-50. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050718-095514
4. National Cancer Institute. Psychotropic substance. [Available from: <https://www.cancer.gov/>]

to the study which found that individual consumption of benzodiazepines increases with age [32, 33]. The average consumption of benzodiazepines among people over 65 in the European Union is 86 DDD / TID, with greater use of long-acting drugs. There are also large differences in turnover between these countries, from Italy, where these values are close to zero, to Portugal, Spain, Ireland, Iceland, where these values are almost twice as high as the European Union average [34].

Limitations

The data used in this study are based on the mandatory reports of wholesale marketing authorization holders. The presentation of drugs through the ATC classification has its drawbacks because it emphasizes only the main therapeutic indication, ignoring other indications. For example, Diazepam can be used to treat anxiety disorder, alcohol withdrawal syndrome, status epilepticus, skeletal muscle relaxation, and pre-anaesthetic preparation [35]. The number of drug users may deviate from that expressed in DDD / TID for numerous of reasons, including low adherence and use of multiple drugs from the same group, which are common among benzodiazepine users [35–37]. The ratio of people who do not adhere to the prescribed therapy ranges from 13% at the beginning of treatment to over 50% after six months of treatment [38].

Conclusions

The consumption of antidepressants and benzodiazepines in Serbia increased from 2006 to 2019, following world trends. Both drug groups had a constant growth without breakpoints. The growth is especially noticeable among antidepressants and was higher than the world average.

5. Ilyas S, Moncrieff J. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *Br J Psychiatry*. 2012;200(5):393-8. doi:10.1192/bjp.bp.111.104257
6. Wineinger NE, Zhang Y, Topol EJ. Trends in Prices of Popular Brand-Name Prescription Drugs in the United States. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e194791. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.4791
7. Harro J, Adamsoo K, Rootslane L, Laius O, O'Leary A, Adomaitiene V, et al. Comparison of psychotropic medication use in the Baltic countries. *Nord J Psychiatry*. 2020;74(4):301-6. doi:10.1080/08039488.2019.1707283
8. Krajnović D, Mujović H. Zakonska regulativa u odnosu na lekove koji deluju na nervni sistem. 2017.
9. Gotzsche PC, Young AH, Crace J. Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? *BMJ*. 2015;350:h2435. doi:10.1136/bmj.h2435
10. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije - ALIMIS. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji u 2019. godini. Belgrade: 2020.
11. Rønning M. Coding and classification in drug statistics—From national to global application. *Norsk epidemiologi*. 2001;11(1).
12. Ronning M. A historical overview of the ATC/DDD methodology. *WHO drug information*. 2002;16(3):233.
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Definition and general considerations 2018 [Available from: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/].
14. Hollingworth S, Kairuz T. Measuring Medicine Use: Applying ATC/DDD Methodology to Real-World Data. *Pharmacy (Basel)*. 2021;9(1). doi:10.3390/pharmacy9010060
15. Mihic SJ, Harris RA. Hypnotics and Sedatives. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
16. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19(3):335-51. doi:10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z
17. National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program Version 4.9.1.0, April 2022. Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program. 2022.
18. Brauer R, Alfageh B, Blais JE, Chan EW, Chui CSL, Hayes JF, et al. Psychotropic medicine consumption in 65 countries and regions, 2008-19: a longitudinal study. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(12):1071-82. doi:10.1016/S2215-0366(21)00292-3
19. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Izvešće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini. Available from: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/>
20. Pharmaceutical Market [Internet]. 2020 [cited 21 May 2022]. Available from: https://stats.oecd.org/viewhtml.aspx?datasetcode=HEALTH_PHMC&lang=en.
21. Gomez-Lumbreras A, Ferrer P, Ballarin E, Sabate M, Vidal X, Andretta M, et al. Study of antidepressant use in 5 European settings. Could economic, sociodemographic and cultural determinants be related to their use? *J Affect Disord*. 2019;249:278-85. doi:10.1016/j.jad.2019.01.039
22. Forns J, Pottegard A, Reinders T, Poblador-Plou B, Morros R, Brandt L, et al. Antidepressant use in Denmark, Germany, Spain, and Sweden between 2009 and 2014: Incidence and comorbidities of antidepressant initiators. *J Affect Disord*. 2019;249:242-52. doi:10.1016/j.jad.2019.02.010
23. Sorensen A, Juhl Jorgensen K, Munkholm K. Clinical practice guideline recommendations on tapering and discontinuing antidepressants for depression: a systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022;12:20451253211067656. doi:10.1177/20451253211067656
24. Lewer D, O'Reilly C, Mojtabai R, Evans-Lacko S. Antidepressant use in 27 European countries: associations with sociodemographic, cultural and economic factors. *Br J Psychiatry*. 2015;207(3):221-6. doi:10.1192/bjp.

bp.114.156786

25. Hollingworth SA, Burgess PM, Whiteford HA. Affective and anxiety disorders: prevalence, treatment and antidepressant medication use. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44(6):513-9. doi:10.3109/00048670903555138
26. Sigurdsson E, Olafsdottir T, Gottfredsson M. Public views on antidepressant treatment: lessons from a national survey. *Nord J Psychiatry*. 2008;62(5):374-8. doi:10.1080/08039480801984156
27. Moore M, Yuen HM, Dunn N, Mullee MA, Maskell J, Kendrick T. Explaining the rise in antidepressant prescribing: a descriptive study using the general practice research database. *BMJ*. 2009;339:b3999. doi:10.1136/bmj.b3999
28. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau JP, Schuurs M, Boulet P, Hermil JL, et al. Evidence of prescription of antidepressants for non-psychiatric conditions in primary care: an analysis of guidelines and systematic reviews. *BMC Fam Pract*. 2013;14:55. doi:10.1186/1471-2296-14-55
29. Frank RG, Conti RM, Goldman HH. Mental health policy and psychotropic drugs. *Milbank Q*. 2005;83(2):271-98. doi:10.1111/j.1468-0009.2005.00347.x
30. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(4):270-7. doi:10.1093/ijnp/pyz007
31. National Health Service (NHS). Treatment - Generalised anxiety disorder in adults 2018 [Available from: <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/generalised-anxiety-disorder/treatment/>].
32. Chen YT, Liu CY, Chang CM, Lai YM, Wang BH, Yang TY, et al. Perceptions, clinical characteristics, and other factors associated with prolonged and high daily dose of benzodiazepine use among patients with anxiety or depressive disorders. *J Affect Disord*. 2020;271:215-23. doi:10.1016/j.jad.2020.03.077
33. Cosci F, Mansueto G, Faccini M, Casari R, Lugoboni F. Socio-demographic and clinical characteristics of benzodiazepine long-term users: Results from a tertiary care center. *Compr Psychiatry*. 2016;69:211-5. doi:10.1016/j.comppsy.2016.06.008
34. OECD. Safe prescribing 2020 [Available from: <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/9e3e825f-en/index.html?itemId=/content/component/9e3e825f-en#>].
35. Torres-Bondia F, de Batlle J, Galvan L, Buti M, Barbe F, Pinol-Ripoll G. Trends in the consumption rates of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs in the health region of Lleida from 2002 to 2015. *BMC Public Health*. 2020;20(1):818. doi:10.1186/s12889-020-08984-z
36. Poluzzi E, Piccinni C, Sangiorgi E, Clo M, Tarricone I, Menchetti M, et al. Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(12):2095-101. doi:10.1007/s00228-013-1567-8
37. Townsend M, Pareja K, Buchanan-Hughes A, Worthington E, Pritchett D, Brubaker M, et al. Antipsychotic-Related Stigma and the Impact on Treatment Choices: A Systematic Review and Framework Synthesis. *Patient Prefer Adherence*. 2022;16:373-401. doi:10.2147/PPA.S343211
38. Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant adherence: are patients taking their medications? *Innov Clin Neurosci*. 2012;9(5-6):41-6.



Кореспонденција / Correspondence

Александар Медаревић - Aleksandar Medarević
aleksandar_medarevic@batut.org.rs