

Trendovi potrošnje lokalno primijenjenih lijekova za liječenje kožnih bolesti: retrospektivna studija 2005. – 2015.

Utilisation of topical dermatologicals in Croatian primary health care: retrospective study, 2005 – 2015

Branka Živković Duvnjak, Vesna Tabak, Mladenka Vrcić Keglević*

Sažetak

Uvod i cilj: Istraživanja kožnih bolesti (KB) i potrošnja dermatoloških lijekova za lokalnu primjenu su rijetka, iako je njihova prevalencija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti visoka. Cilj je bio istražiti jedanaestogodišnju potrošnju dermatoloških lijekova za lokalnu primjenu i potrošnju pojedinih lijekova iste grupe.

Metoda: Korišteni su podaci o prometu lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode, u razdoblju 2005. – 2015. Sukladno anatomske-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji pripravci koji djeluju na KB prikazani su u skupini D (D01-D11). Budući da je većina lijekova za lokalnu primjenu, nije im pridodana DDD vrijednost, pa je praćena samo financijska potrošnja.

Rezultati: Potrošnja se kretala između 2-3% sveukupne potrošnje lijekova u RH (deseto mjesto), a zamijećen je trend smanjenja udjela u ukupnoj potrošnji (s 2,8% na 2,2%). Na prvom mjestu bili su kortikosteroidi (D07) (pad potrošnje od 17,6%) i to "jaki"- betametazon, i kombinacije s ostalim supstancijama, potom antimikotici (D01, najčešće klotrimazol) i antibiotici (D06, najčešće mupirocin). Antiseptici i dezinficijensi (D08) sudjelovali su s oko 16%. Potrošnja cikatrizanata (D03) porasla je za 1467,3%, a najveći porast je zabilježen kod antiprurika (D04), za 1666,4%. Potrošnja lijekova za liječenje akni (D10) blago je rasla, pa potom padala. Udio potrošnje za ostale skupine emolijenata i protektiva (D02), antipsorijatika (D03) i ostalih (D11) bila je mala, oko 1% od ukupne potrošnje ovih lijekova.

Zaključak: Potrošnja lijekova za KB je u jedanaestogodišnjem razdoblju praćenja porasla, ali manje nego ukupna potrošnja na lijekove u RH. Osobito je bila visoka potrošnja čistih kortikosteroida i u kombinacijama s drugim supstancama. Problem bi se sigurno umanjio kada bi postojale dijagnostičko-terapijske smjernice za KB.

Ključne riječi: kožne bolesti, lijekovi za liječenje kožnih bolesti, trendovi potrošnje

Summary

Background & Aim: Skin disorders are highly prevalent in primary care, including family practice, but rather neglected as research topic. The study aim was to investigate eleven-year trends in the utilisation of dermatologicals in Croatia.

Method: Data were collected from the annual reports of the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices, 2005 – 2015; anatomical therapeutic chemical classification (ATC) is used and pharmaceutical utilization is expressed in Defined Daily Doses per 1000 inhabitants per day (DDD/TID) and financial spending in Croatian kunas. According to the ATC classification, dermatologicals belong to the group D, subgroups D01 - D11, and they are mostly (more than 95%) prescribed in primary care. Due to their mainly topical use, DDD/TID cannot be given exactly, consumption is only presented as financial spending.

Results: In the observational period, the financial spending on dermatologicals shares is between 2-3% of the total drug consumption in Croatia, with downward trend. But looking separately, dermatologicals exhibit a slightly increased trend. The largest share in utilisation (around 50%) is in sub-group D07 (corticosteroids), which since 2009 have a declining trend. It is followed by sub-group D01 (antifungal) with a stable trend in about 20%, and sub-group D08 (disinfectants and antiseptics) with about 15% share. The largest growing

* **Privatna specijalistička ordinacija obiteljske medicine "Dr. Branka Živković Duvnjak", Silba** (Branka Živković Duvnjak, dr. med.); **Privatna specijalistička ordinacija obiteljske medicine "Dr. Vesna Tabak", Zagreb** (Vesna Tabak, dr. med.); **Zaklada za razvoj obiteljske medicine, Zagreb** (prof. dr. sc. Mladenka Vrcić Keglević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*. Branka Živković Duvnjak, dr.med., Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Silba 409, 23 295 Silba, 23 295 Silba; E-mail adresa. branka.zivkovic.duvnjak@gmail.com

Primljeno/Received 2018-02-05; Ispravljeno/Revised 2018-04-09; Prihvaćeno/Accepted 2018-05-04

trend is observed in sub-group D03 (cicatrizants) and subgroup D04 (antipruritics); the spending for antipruritics increased in 1467.3%, and for cicatrizants in 1666.4%. The largest fluctuation is observed in sub-group D10 (anti-acne drugs).

Conclusions: During the ten-year period, the utilisation of dermatologicals slightly increased, but in comparison to the total drug utilisation, it shows decreasing trends. The most used are topical corticosteroids, and the most increasing trends are observed in the groups of cicatrizants and antipruritics. The quality of the utilisation of dermatologicals, should, in the future, be investigated within skin disorders morbidity trends.

Key words: skin diseases, dermatological, utilisation, trends

Med Jad 2018;48(4):241-251

Uvod

Sukladno iskustvu, kožne bolesti (KB) su "svakodnevni kruh" liječnika primarne zdravstvene zaštite (PZZ). Stoga su istraživanja ukupnoga pobola i pobola od pojedinih vrsta KB važna zbog planiranja i praćenja sadržaja njihovoga rada. Prema istraživanju Tabak i Živković Duvnjak, na KB bolesti otpadalo je oko 5,4% ukupnog pobola s tendencijom rasta od 25% u jedanaestogodišnjem razdoblju praćenja. Najčešće su se KB javljale u starijoj dobnoj skupini, a najčešće dijagnoze bile su dermatitis i urtikarija. Od sveukupnog pobola registriranog u Nizozemskoj obiteljskoj medicini, na KB je otpadalo 12,4%. U njihovom istraživanju su dermatitisi i benigne kožne neoplazme bile najčešće.¹ U studiji belgijskih liječnika koji su koristili rutinsku bazu podataka Integ, KB su bile na četvrtom mjestu, s udjelom od 10% u ukupnom pobolu.²

Pored pobola, praćenje potrošnje lijekova za liječenje KB, dodatno je važno zbog praćenja kvalitete rada liječnika u PZZ i provjere poštivanja principa racionalne farmakoterapije pri njihovom propisivanju.^{3,4,5} Analiza potrošnje lijekova potaknut će liječnike na razmišljanje je li propisivanje bilo racionalno i u skladu sa znanstvenim spoznajama.⁶ Međutim, analize će pomoći i u identifikaciji mogućih problema u korištenju dermatoloških lijekova za lokalnu primjenu.⁷ Praćenje potrošnje pojedinih grupa, osobito kortikosteroida, je relativno prisutno u literaturi.^{8,9} Praćenje, pak, potrošnje svih grupa dermatoloških lijekova za lokalnu primjenu, osobito kroz dulje vremensko razdoblje relativno je slabo zastupljeno.

Osobito je malo objavljenih radova u Republici Hrvatskoj (RH) o pobolu od KB i potrošnji dermatoloških lijekova. U nama dostupnoj literaturi nije pronađena niti jedna studija u kojoj bi se istražili dugoročni trendovi potrošnje tih lijekova. Stoga je cilj ovoga istraživanja bio istražiti jedanaestogodišnju potrošnju dermatoloških lijekova i potrošnju pojedinih lijekova iz te grupe, na temelju rutinski prikupljenih podataka. Također smo željeli istražiti jesu li trendovi

potrošnje ovih lijekova u suglasju s trendovima pobola od KB i je su li u skladu sa znanstvenim spoznajama o liječenju tih bolesti.

Metode

Istraživanje je retrospektivno, a za praćenje potrošnje lijekova za liječenje KB korišteni su podaci o prometu lijekova u RH – Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), koji su dostupni javnosti i nalaze se na njihovim web stranicama, za razdoblje 2005. – 2015. godine.¹⁰ U HALMED-ovoj bazi podataka, lijekovi su svrstani u 14 skupina Anatomsko-terapijsko-kemijskog (ATK) sustava klasifikacije Svjetske zdravstvene organizacije i prema internacionalnom nezaštićenom nazivu pojedinoga lijeka (INN). Osnova za izradu Izvješća je popis gotovih lijekova s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet u RH, te popis lijekova koji su se nalazili u prometu u RH, a koji nemaju odobrenje već su se nalazili u prometu na osnovu interventnog uvoza/unosa ili su izdani na pojedinačni recept na ime određenog bolesnika u pojedinoj godini. Godišnji izvještaji sačinjeni su na temelju podataka o broju izdanih originalnih pakiranja lijeka u svim ljekarnama (vanbolničkim i bolničkim) i specijaliziranim prodavaonicama lijekova na malo u RH. Na temelju njih, za svaki lijek izračunate su definirane dnevne doze na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan), a promet je iskazan i financijski, ukupnim iznosom u kunama.¹⁰

Sukladno ATK klasifikaciji, pripravci koji djeluju na KB prikazani su u skupini D, s podskupinama od D01 do D11. Skupina D01 obuhvaća antimikotike za lokalnu primjenu i antimikotike za sustavnu primjenu. Skupina D02 obuhvaća emolijente i protektive. U skupinu D03 uključeni su cikatrizanti i ostali dermatološki pripravci za opekline, te dexpantenol. Skupina D04 obuhvaća antiprurike, a skupina D05 antipsorijetike za lokalnu primjenu. U skupini D06 nalaze se antibiotici za lokalnu primjenu i kemoterapeutici za lokalnu primjenu. U skupini D07 nalaze se čisti kortikosteroidi (D07A), te kombinacije

kortikosteroida i antiseptika, kortikosteroida i antibiotika, i kortikosteroida u ostalim kombinacijama (D07C i D07X). U skupini D08 su antiseptici i dezinficijensi, a u skupini D09 su zavoji, oblozi, flasteri i slično. D10 skupinu čine lijekovi za akne, lokalno primijenjeni i lijekovi za sustavna primjena. U D11 skupini svrstani su svi ostali dermatolozi, lijekovi za liječenje bradavica i kurjih očiju, te ostali, kao što su monoksidil, takrolimus, pimekrolimus.

U izvješćima je prikazana ukupna potrošnja lijekova iz skupine D, potrošnja po podskupinama D01-D11 i potrošnja po pojedinom lijeku iz podskupine. Potrošnja preparata iz skupine D09 nije prikazana u izvješćima. Upravo na taj način prikupljeni su podaci za ovo istraživanje, pa su izostali i podaci o potrošnji lijekova iz skupine D09. Prema izvješćima, a sukladno WHO suradnom centru za metodologiju statistike lijekova u Oslu, koji su zaduženi za određivanje DDD vrijednosti za svaku pojedinu aktivnu tvar, samo oralni preparati iz ATK skupine D imaju izraženu DDD vrijednost.¹⁰ Većina preparata iz ove skupine su preparati za lokalnu primjenu i nije im pridodana DDD vrijednost. Zbog toga je praćena samo financijska potrošnja lijekova za liječenje KB, izražena u kunama. Iako su se tijekom jedanaestogodišnjeg praćenja cijene lijekova najvjerojatnije mijenjale, ovo je ipak bio najbolji mogući, usporedivi način praćenja ukupne potrošnje tih lijekova. Budući da oblozi za liječenje ulkusa ne pripadaju D skupini lijekova, njihova potrošnja nije obuhvaćena ovim radom.

U obradi dobivenih podataka korištene su najjednostavnije metode deskriptivne statistike s ciljem što manjeg manipuliranja podacima i uz, što je moguće veću razumljivost dobivenih rezultata.¹¹ Stoga su izračunati udjeli (izraženi u postocima) skupine D lijekova u ukupnoj potrošnji svih lijekova u RH u pojedinim godinama, udjeli pojedine podskupine unutar sveukupne potrošnje D lijekova, te udio pojedinoga lijeka unutar podskupine kojoj taj lijek pripada. Također su izračunati desetogodišnji trendovi potrošnje, izraženi u postotku porasta ili pada u odnosu na početnu godinu praćenja – 2005. godinu. Podaci su obrađeni korištenjem Microsoft Office paketa (Excel). Rezultati obrade prikazani su u apsolutnim brojevima i postocima, a trendovi kao linijski grafikoni.

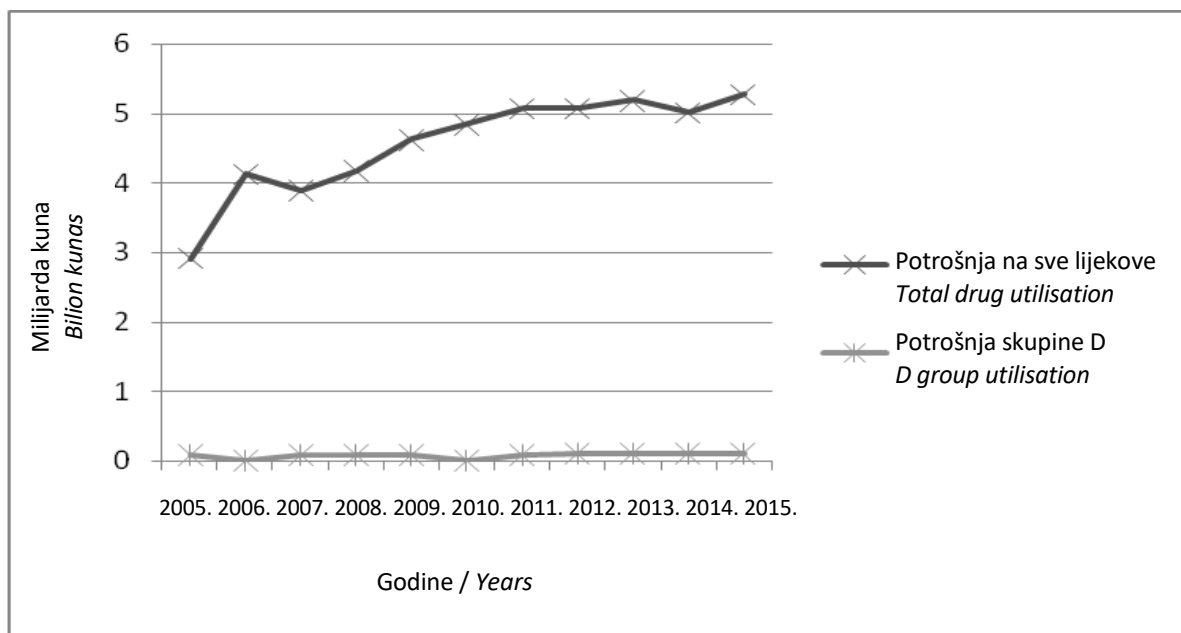
Rezultati

Potrošnja lijekova za liječenje KB u promatranom se razdoblju (2005. – 2015. godina) kretala između 2-3% sveukupne potrošnje na lijekove u RH, što ovu grupu lijekova svrstava na deseto mjesto u ukupnoj potrošnji. Uz manje oscilacije, zamijećen je trend smanjenja udjela u ukupnoj potrošnji, s 2,8% u 2005.

godini, na 2,2% u 2015. godini. Za razliku od ukupne potrošnje (u kunama) za lijekove u RH, koja je u promatranom razdoblju porasla za 81%, potrošnja na lijekove za liječenje KB porasla je za 43,9% (Slika 1).

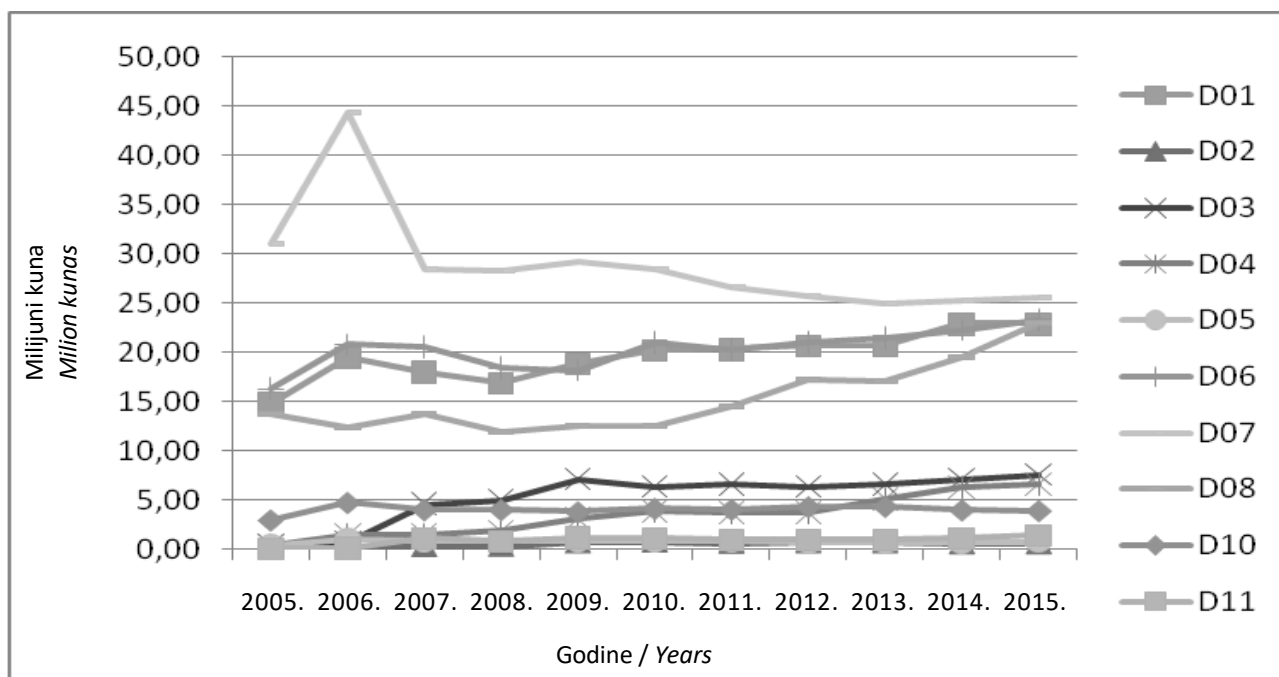
Najveći udio u potrošnji lijekova za liječenje KB odnosio se na skupinu kortikosteroida (D07), s ukupnim padom potrošnje u promatranom razdoblju od 17,6%. Na početku praćenja, udjel potrošnje u ukupnoj potrošnji D skupine porastao je s 38,5% u 2005. godini, na 49,8% u 2008. godini. Od 2009. godine prisutan je stalan trend pada potrošnje kortikosteroida, pa je 2015. godine udio iznosio 22,1%. Potom su slijedile skupine antimikotika (D01) i antibiotika i kemoterapeutika (D06), s udjelom od po 20% od sveukupne potrošnje D skupine lijekova, bez značajnijih promjena u udjelu potrošnje tijekom promatranoga razdoblja. Međutim, potrošnja izražena u apsolutnim brojevima (kunama) je tijekom promatranoga razdoblja porasla kod obje grupe lijekova. Potrošnja antimikotika porasla je za 54,7%, antibiotika za lokalnu primjenu za 53,7%, a kemoterapeutika za 26,9%. Uz manje oscilacije antiseptici i dezinficijensi (D08) su pokazali stabilni udjel potrošnje od oko 16%, ali potrošnja izražena u kunama porasla je za 67,5%. Potrošnja skupine cikatrizanata (D03) porasla je za 1467,3%, a najveći porast zabilježen je u skupini antiprurika (D04) – za 1666,4%. Potrošnja lijekova za liječenje akni (D10) imala je blagi trend rasta od 2005. do 2008. godine, s 3,7% na 4,7% udjela, nakon čega je nastupio blagi trend pada. Udio potrošnje za ostale skupine lijekova, kao npr. emolijente i protektive (D02), antipsorijatičke (D03) i ostale dermatike (D11) bila je mala, obično se kretala oko 1% od ukupne potrošnje lijekova za liječenje KB (Slika 2).

Kao što smo napomenuli, potrošnja lijekova iz skupine kortikosteroida (D07) je bila najveća, s trendom pada od 2009. godine. Međutim, zamijećeni su različiti trendovi u strukturi potrošnje čistih kortikosteroida (D07A) i kortikosteroida u kombinacijama (D07C i D07X). Uz blage oscilacije, udio čistih kortikosteroida u ukupnoj potrošnji kortikosteroida je u promatranom razdoblju bio u padu, s 47,7% u 2005. godini, na 38,1% udjela u 2015. godini. Najveći udio u potrošnji čistih kortikosteroida otpadao je na, sukladno njemačkoj klasifikaciji, "jake" (skupina III, D07AC) kortikosteroide (najčešće betametazon), uz blagi pad udjela u ukupnoj potrošnji kortikosteroida, s 89,5% u 2005. godini, na 83,4% u 2015. godini. Potrošnja umjereno jakih kortikosteroida (skupina II, D07AB) bila je znatno manja, a uz povremene oscilacije kretala se ispod 5% od ukupne potrošnje kortikosteroida. Potrošnja vrlo jakih kortiko-



Slika 1. Ukupna potrošnja (u kunama) na sve lijekove i potrošnja na lijekove za liječenje kožnih bolesti (D skupina) u RH, 2005. – 2015. godina

Picture 1 Total drug utilisation and the utilisation of dermatologicals (in kuna) in Croatia, 2005 – 2015

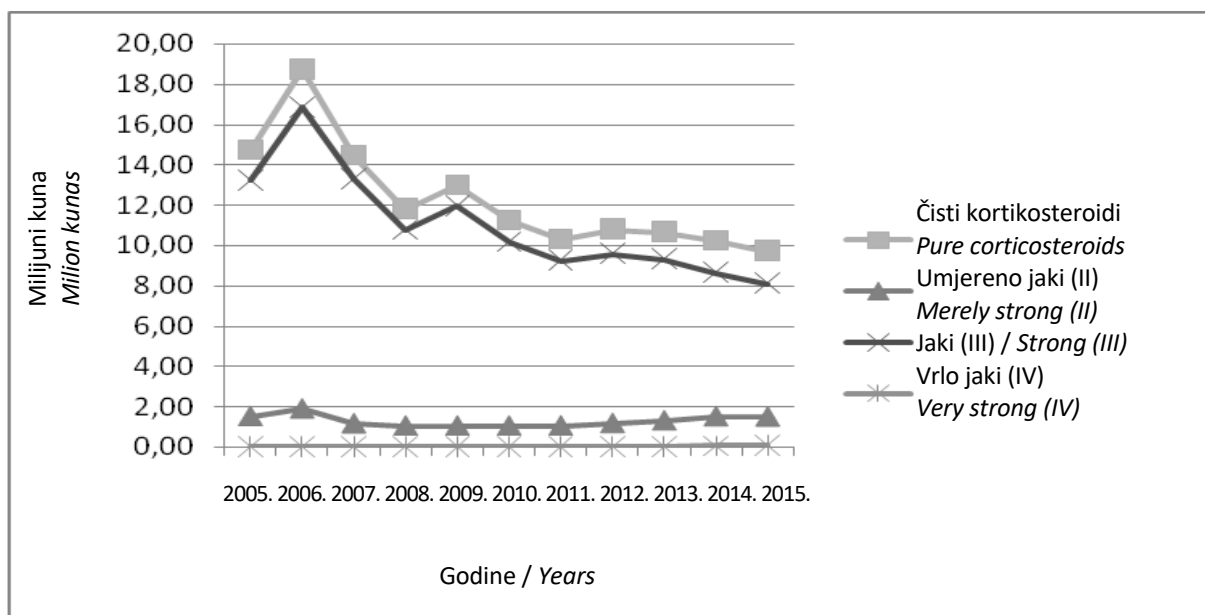


Slika 2. Potrošnja (u kunama) za pojedinu podskupinu lijekova za liječenje kožnih bolesti u RH, 2005. – 2015. godina (D01 – antimikotici, dermatici; D02 – emolijenti i protektivi; D03 – cikatrizanti; D04 – antiprurici; D05 – antipsorijatici; D06 – antibiotici i kemoterapeutici; D07 – kortikosteroidi, dermatici; D08 – antiseptici i dezinficijensi; D10 – lijekovi za akne; D11 – ostali dermatologici)

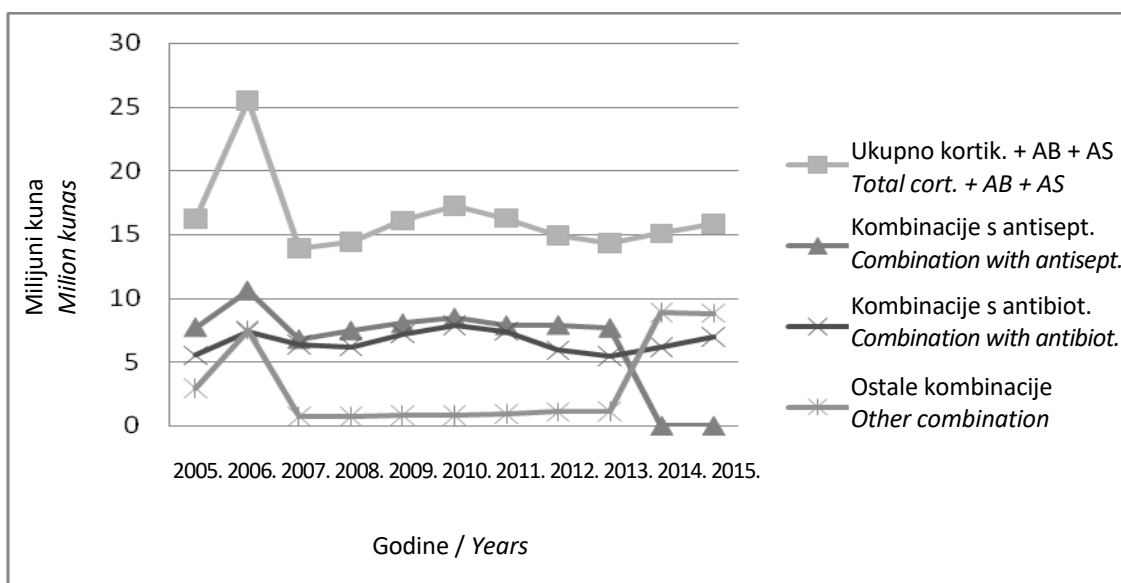
Picture 2 Utilisation (in kuna) of different groups of dermatologicals in Croatia, 2005 – 2015 (D01 – antifungals, D02 – emollients and protectives, D03 – cicatrizants (wounds and ulcers), D04 – antipruritics, D05 – antipsoriatics, D06 – antibiotics, D07 – corticosteroids, D08 – antiseptics and disinfectants, D09 – medicated dressings, D10 – anti-acne; D11 – other)

steroida (skupina IV, D07AD) bila je zanemariva i kretala oko 0,5% od ukupne potrošnje kortikosteroida, a nije zabilježena nikava potrošnja blagih kortikosteroida (skupina I jakosti) (Slika 3a). Međutim, udio kortikosteroida u kombinacijama je porastao. Najveća zabilježena potrošnja bila je u skupini kortikosteroida s ostalim kombinacijama, najčešće u kombinaciji sa salicilnom kiselinom (D07X) – porast s 9,6% udjela u

2005, na 34,7% udjela u ukupnoj potrošnji kortikosteroida u 2015. godini. Potrošnja kortikosteroida u kombinaciji s antibioticima (D07C) također je porasla. Njihov udjel u ukupnoj potrošnji kortikosteroida je u 2005. iznosio 17,7%, a u 2015. godini 27,2%. I potrošnja kortikosteroida u kombinaciji s antisepticima (D07B) je porasla, ali znatno manje, s 25% na 30,9% udjela (Slika 3b).



Slika 3a. Struktura potrošnje (u kunama) čistih kortikosteroida (D07A) u RH, 2005. – 2015.
 Picture 3a Structure of the utilisation (in kunas) of pure corticosteroids (D07A) in Croatia: 2005 – 2015



Slika 3b. Struktura potrošnje (u kunama) kortikosteroida u kombinacijama (D07C i D07X) u RH, 2005. – 2015.
 Picture 3b Utilisation (in kunas) of corticosteroids in combinations (D07C, D07X) in Croatia: 2005 – 2015

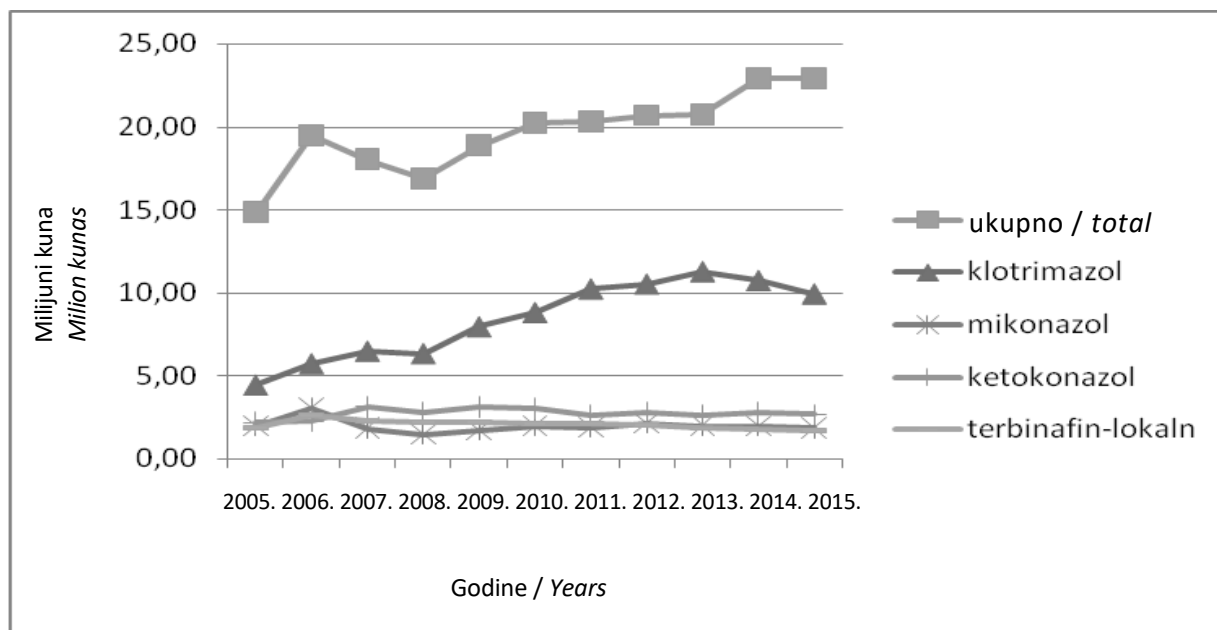
Skupine antimikotika i antibiotika dijelile su drugo i treće mjesto po učestalosti potrošnje u D skupini lijekova. Antimikotici (D01) su imali stabilan trend udjela u potrošnji od oko 20%. Međutim, porasla je apsolutna potrošnja iskazana u kunama, porast od 54,7% u promatranom razdoblju, 2005. – 2015. godina. Klotrimazol je bio najčešće korišten antimikotik s porastom udjela u ukupnoj potrošnji antimikotika, s 30,3% u 2005. na 54,5% u 2013. Konsekutivno je rasla i potrošnja iskazana u kunama – porast za 252%. Zadnje dvije godine praćenja uočen je blagi pad udjela i pad apsolutne potrošnje izražene u kunama. Na drugom mjestu potrošnje je bio ketonazol, s padom udjela (15% u 2005, 11,8% u 2015.), a na trećem mikonazol, s padom udjela s 13,4% u 2005. na 8,2% u 2015. godini, te blagim padom apsolutne potrošnje iskazane u kunama. U zadnje dvije godine promatranja, potrošnja ostalih antimikotika porasla je za 35%, a među njima najčešće je korišten terbinafin primjenjen lokalno, s oko 10% ukupne potrošnje antimikotika (Slika 4).

Potrošnja antibiotika i kemoterapeutika za lokalnu upotrebu (D06) bila je stabilna s oko 20% udjela potrošnje u D skupini lijekova. Potrošnja iskazana u kunama porasla je za 41,2% u razdoblju 2005. – 2015. godine. Udio potrošnje antibiotika (D06A) i udio potrošnje kemoterapeutika je ostao relativno stabilan, na antibiotike je otpadalo oko 65%, a na kemotera-

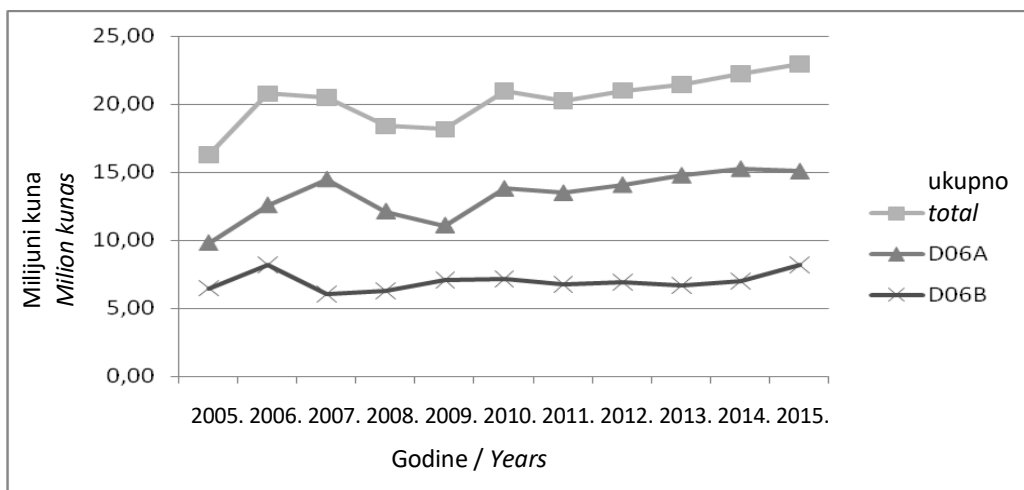
peutike oko 35% tijekom cijelog promatranog razdoblja. Međutim, apsolutna potrošnja iskazana u kunama bila je veća za antibiotike (porast za 53,7%), nego za kemoterapeutike (porast za 26,9%). Među antibioticima, najčešće je korišten mupirocin, s udjelom od 41% do 49%, zatim je slijedila kombinacija neomicina i bacitracina, s udjelom od 9% do 16%, a među kemoterapeuticima najčešće je korišten aciklovir s udjelom između 20% i 25% (Slika 5).

Udio potrošnje antiprurika, uključujući antihistaminike, anestetike i slično (D04) porastao je u ukupnoj potrošnji D skupine lijekova, s 0,5% u 2005. na 5,7% u 2015. godini. Potrošnja izražena u kunama porasla je za 1666,4%. U cijelom ispitivanom razdoblju, antihistaminici obuhvaćali su gotovo 100% potrošnje ove skupine lijekova. Uglavnom se radi o dva lijeka, dimetiden i kloropiramin. Dimetiden je nešto češće korišten nego kloropiramin, a oba s uzlaznim trendom rasta u promatranom razdoblju (Slika 6).

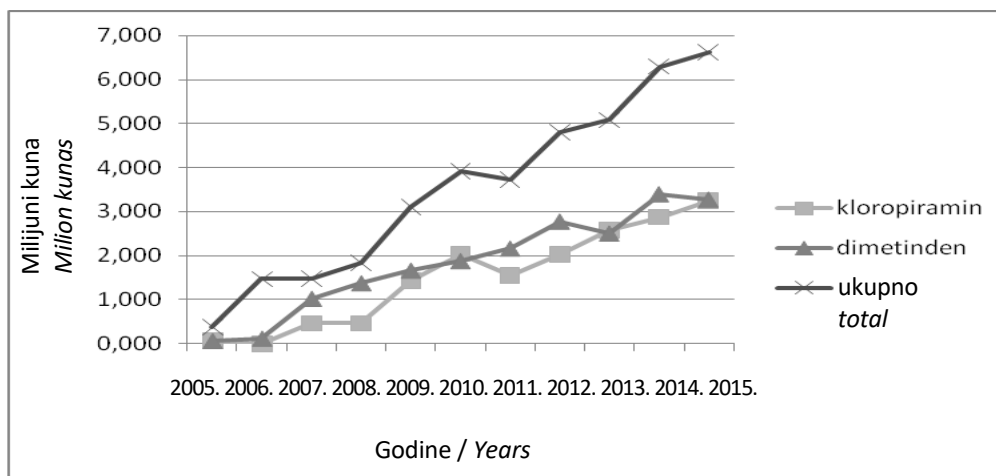
Potrošnja ostalih dermatika (D011) kretala se oko 1% ukupne potrošnje D skupine lijekova, ali uz porast potrošnje za 1563,5%. Potrošnja minoksidila je oscilirala i iznosila je 57% ukupne potrošnje ove grupe lijekova u 2009. godini (uz oscilacije porast za 2349,1%). Na pimekrolimus i takrolimus otpadalo je od 1% do 9% ukupne potrošnje ove grupe lijekova, porast za 2933,5%, osobito u zadnjoj godini praćenja (Slika 7.)



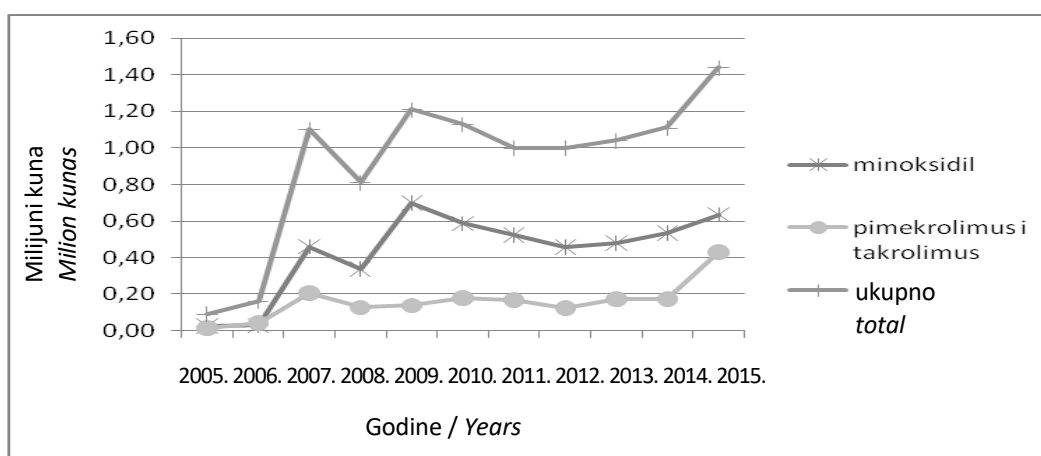
Slika 4. Struktura potrošnje (u kunama) antimikotika (D01) u RH, 2005. – 2015.
 Picture 4 Structure of the antimicrobial's utilisation (in kunas) in Croatia: 2005 – 2015



Slika 5. Struktura potrošnje (u kunama) antibiotika i kemoterapeutika (D06) u RH, 2005. – 2015. (D06A - antibiotici za lokalnu primjenu; D06B – kemoterapeutici za lokalnu primjenu)
 Picture 5 Structure of antibiotic and chemotherapeutic utilisation (in kunas) in Croatia: 2005. – 2015. (D06A topical antibiotics; D06B topical chemotherapeutics)



Slika 6. Struktura potrošnje (u kunama) antiprurika (D04) u RH, 2005. – 2015.
 Picture 6 Structure of antipruritic utilisation (in kunas) in Croatia: 2005 – 2015



Slika 7. Struktura potrošnje (u kunama) podskupine ostalih dermatika (D11) u RH, 2005. – 2015.
 Picture 7 Structure of utilisation of other dermatologicals (in kunas) in Croatia: 2005 – 2015

Rasprava

Dobiveni rezultati pokazuju da je potrošnja lokalno primijenjenih lijekova za liječenje kožnih bolesti (KB) obuhvaćala 2-3% ukupne financijske potrošnje za lijekove u RH. U usporedbi s pobolom od KB, a on se kretao oko 5% od ukupnoga pobola u RH, manji je postotak potrošnje otpadao na lijekove za liječenje KB u odnosu na lijekove za liječenje ostalih bolesti. U promatranom razdoblju je potrošnja na sve lijekove u RH izražena u kunama porasla za 81%, a za lijekove za liječenje KB za 43,9%. Istovremeno je pobol od KB porastao za 25%, pa se može zaključiti da porast pobola nije bio praćen jednakim porastom potrošnje lijekova za liječenje KB. Iako dobiveni rezultati ne ukazuju na mogući uzrok, možda je u pitanju promjena cijena lijekova do kojih je došlo u nekoliko navrata tijekom ispitivanoga razdoblja, što bi trebalo dodatno istražiti. Naime, prema istraživanju Rapić i suradnika, farmakološka potrošnja antihipertenziva izraženu u definiranim dnevnim dozama na 1000 stanovnika u danu (DDD/TID) je u razdoblju 2004. – 2013. godina porasla sa 168,1 u 2004. na 285 DDD/TID u 2014. godini. Istovremeno se financijska potrošnja antihipertenziva smanjila sa 593 na 562 milijuna kuna, što autori tumače smanjenjem cijena antihipertenziva, sukladno odlukama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO).¹²

Usporedba sa sličnim istraživanjima

Dobivene rezultate o ukupnoj potrošnji i strukturi potrošnje lokalno primijenjenih lijekova za liječenje KB nije bilo moguće uspoređivati, jer u nama dostupnoj literaturi nismo naišli na slična istraživanja. Naišli smo na istraživanje koje je provedeno u bolničkoj zdravstvenoj zaštiti u Indiji, gdje je pojavnost KB i potrošnja lijekova sigurno drugačija nego naša.¹³ Za razliku od našeg istraživanja u kojem su najčešće korišteni kortikosteroidi, u njihovom istraživanju je potrošnja antihistaminika bila na prvom, a potrošnja kortikosteroida na drugom mjestu. Sukladno mišljenju Lipozenčić i Geogijevske Sukarovske, visoka potrošnja kortikosteroida je očekivana, jer su oni "u širokoj primjeni u liječenju velikoga broja dermatoloških bolesti".⁹ Visoka potrošnja kortikosteroida dobivena u našem istraživanju u skladu je s pobolom, jer su najčešće registrirane KB bile dermatitisi i urtikarije, u liječenju kojih se najčešće koriste kortikosteroidi. Za razliku od pobola od dermatitisa i urtikarije koji je bio u porastu za 21%, potrošnja kortikosteroida smanjila se za 17%. To su ohrabrujući rezultati, uzmu li se u obzir neželjene pojave terapije kortikosteroidima, ne samo sustavno,

nego i onih lokalno primijenjenih.¹⁴ Izgleda da je svijest o neželjenim učincima terapije kortikosteroidima porasla i kod liječnika i kod bolesnika. Pojava je to koju bi trebalo dodatno istražiti. Osobito su ohrabrujući rezultati koji ukazuju na pad potrošnje čistih kortikosteroida.

Međutim, dobiveni rezultati ukazuju na dvije nepovoljne pojave kada je u pitanju potrošnja kortikosteroida. Prva je struktura potrošnje čistih kortikosteroida, a druga je potrošnja kortikosteroida u kombinacijama. Što se tiče čistih kortikosteroida, preko 80% potrošnje odnosilo se na "jake" kortikosteroide, prema njemačkoj klasifikaciji skupine III, a malo na "umjereno jake", skupine II. Doduše, još manja je bila potrošnja "vrlo jakih" kortikosteroida skupine IV, dok potrošnja "slabih" kortikosteroida uopće nije zabilježena, što je razumljivo, jer ih u RH i nema u prodaji.¹⁵ Dobiveni rezultati nepovoljni su, jer sukladno USA i EU smjernicama za liječenje atopijskog dermatitisa, trebalo bi prvenstveno koristiti kortikosteroide sa što je moguće manje jakosti, osobito ako se uz ostalu terapiju postižu dobri klinički ishodi.^{16,17} Na slične preporuke nailazimo i u kanadskim smjernicama za farmaceute.¹⁸

Druga nepovoljna pojava u dobivenim rezultatima je porast potrošnje kortikosteroida u kombinacijama. Najviše je porasla potrošnja kortikosteroida u kombinaciji sa salicilnom kiselinom i u kombinacijama s antibioticima, dok je značajno manje porasla u kombinaciji s antisepticima. Iako na temelju rezultata istraživanja nije moguće zaključiti zbog kojih KB su primijenjeni kortikosteroidi u kombinacijama s drugim supstancijama, svjedoci smo svakodnevne prakse njihove primjene kod atopijskog dermatitisa, psorijaze, pa čak i kronične urtikarije. U smjernicama za liječenje dermatitisa nije moguće naći opravdanje za porast njihove potrošnje, a obično se smatra neracionalnom terapijom.¹⁹ Sigurno je u liječenju atopijskog dermatitisa potrebno kombinirati više načina liječenja, ali sukladno smjernicama, svaki se provodi samostalno i nadopunjuje jedan drugim, sukladno kliničkoj slici i tijeku bolesti kod pojedinog bolesnika, a ne preporučuju se fiksne, tvornički priređene kombinacije.^{16,17} Sukladno literaturi primjena kortikosteroida je opravdana i kod psorijaze, osobito u početnim fazama i blažim oblicima bolesti, ali mora biti poštena na način da se koriste slabi ili umjereno jaki kortikosteroidi, a posebno da se ne koriste kombinacije s drugim substancijama.^{20,21} Problem zaslužuje još veću pozornost ako uzmemo u obzir potrošnju ciljanih antipsoriatika koja je u našem istraživanju mala. Ako bi primjena kortikosteroida u kombinaciji i bila djelomično opravdana kod atopijskog dermatitisa i psorijaze, to se sigurno ne može reći za kroničnu urtikariju.²²

Osim toga, kortikosteroidi se, nakon akutne faze, sve više zamjenjuju biološkom terapijom, antagonistima kalcineurina (takrolimus i pimekrolimus).^{23,24} Iako je došlo do značajnog porasta njihove financijske potrošnje u zadnjim promatranim godinama, rezultati našega istraživanja ukazuju da je potrošnja još uvijek mala (oko 9% od ukupne potrošnje D skupine u 2015. godini), s tim više što su, prema literaturi, indikacije za primjenu antagonista kalcineurina, ne samo atopijski, nego i seboroični dermatitis, te neki oblici psorijaze i kroničnog pruritusa.^{25,26,27,28} Možda je problem u visokoj cijeni tih lijekova; deset puta su skuplji od najčešće korištenog jakog kortikosteroida, beta-mezona. Problem je i u režimu izdavanja na liječnički recept, jer se nalaze na B listi lijekova, pa oko 80% troškova lijeka snosi sam bolesnik.¹⁵

Još je teže komentirati dobivene rezultate o potrošnji ostalih lijekova iz skupine D, jer u nama dostupnoj literaturi nismo naišli na usporedive podatke. Pojava klortrimazola na prvom mjestu u potrošnji antimokotika mogla bi se stručno i opravdati.^{29,30} Međutim, mogla bi biti posljedica činjenice što su neki njegovi oblici svrstani u skupinu bezreceptnih lijekova, a bolesnik ih može kupiti i koristiti i bez konzultacije s liječnikom.¹⁵ I rezultati o potrošnji antibiotika također bi mogli biti posljedica režima izdavanja i pokriva troškova za te lijekove. Iako je u smjernicama većine zemalja Europe, fusidatna kiselina prvi terapijski izbor za liječenje kožnih infekcija, kod nas je na prvom mjestu po potrošnji mupirocin.³¹ Možda je njegova široka primjena stručno neopravdana,³² ali možda je razlog i taj što je to jedini antibiotik za lokalnu primjenu koji se može propisati na teret HZZO-a, dok su svi ostali bezreceptni lijekovi, ili je, kao za fusidatnu kiselinu, potreban recept, ali troškove snosi sam bolesnik.¹⁵ Slična je situacija i s antisepticima i dezinficijensima, cikatrizantima i emolijentima, te antihistaminicima, čija je potrošnja izrazito porasla. Međutim, i oni su najčešće bezreceptni lijekovi koje bolesnici sami kupuju, pa je upitna opravdanost njihovoga korištenja.¹⁵

Prednosti i nedostaci istraživanja

Najveća prednost ovoga istraživanja je što je utemeljeno na relevantnoj nacionalnoj bazi podataka o potrošnji lijekova koje godišnje prikuplja i publicira HALMED. Naime, sve je više istraživanja koja se temelje na rutinski prikupljenim podacima, jer oni, za razliku od eksperimentalnih istraživanja, predstavljaju stvarno stanje istraživanoga sadržaja i njegove praktične aspekte.^{33,34} Dodatna prednost je jedanaestogodišnje razdoblje praćenja. To je dovoljno dugo razdoblje na temelju kojega je moguće

predvidjeti potrošnju ovih lijekova i u budućnosti. Međutim, rezultate istraživanja treba promatrati i u svjetlu njegovih nedostataka. Prvenstveno se to odnosi na praćenje financijske potrošnje i u situaciji kada je dolazilo do promjene cijene svih, pa i lijekova za KB.^{10,12} Iako smo planirali, također nije bilo moguće pratiti potrošnju D skupine lijekova, obzirom na to jesu li propisani, u bolnicama ili izvanbolničkoj zdravstvenoj zaštiti, jer su u izvješćima ti podaci dostupni samo za pojedine lijekove, i to za prvih 20, 30, ili 50 (ovisno o godini) najčešće korištenih. Međutim, ostale skupine lijekova najčešće su propisivane u izvanbolničkoj zaštiti (udio se kreće oko 95%), a znatno rjeđe u bolničkoj. Stoga je za pretpostaviti da se potrošnja D skupine lijekova u najvećoj mjeri odnosi na izvanbolničku potrošnju.¹⁰ Na isti problem naišli smo kad smo željeli pratiti potrošnju D skupine lijekova s obzirom na načine izdavanja, na liječnički recept, odnosno o trošku HZZO-a ili kupnju bez recepta, na trošak samih bolesnika. Međutim, u izvješćima su dostupni podaci samo za najčešće korištene lijekove.¹⁰ Ovaj bi podatak bilo važno istražiti, jer veliki broj ovih lijekova spada u skupinu bezreceptnih, bolesnici ih sami kupuju, pa kvaliteta potrošnje najčešće ne ovisi o preporukama stručnjaka.¹⁵ Osim toga, nije bilo moguće pratiti niti razloge propisivanja pojedinih lijekova, pa na temelju dobivenih rezultata ne možemo znati zbog kojih bolesti ili stanja su propisani, odnosno ne možemo sa sigurnošću zaključiti jesu li se u njihovom propisivanju poštivali principi racionalne terapije i medicine zasnovane na dokazima. Također, istraživanjem nisu obuhvaćeni oblozi za liječenje ulkusa, važna skupina lijekova za liječenje kožnih bolesti, jer nisu svrstani u D skupinu lijekova.

Važnost dobivenih rezultata za praksu

Usprkos nedostacima istraživanja, dobiveni rezultati mogli bi poslužiti dermatolozima i liječnicima u PZZ u njihovom svakodnevnom radu, kao poticaj za razmišljanje o racionalnom propisivanju ovih lijekova. Stručno izrađene smjernice, također bi pomogle racionalnijem propisivanju, posebice "jakih" kortikosteroida ili kortikosteroida u različitim kombinacijama. Pri tome najmanje mislimo na financijske uštede. Dapače, potrošnja novih, osobito bioloških lijekova, koji su znatno skuplji, relativno je mala i ne bi smjela biti samo na teret bolesnika, nego bi osnovnu listu HZZO-a trebalo proširiti i na ove lijekove. Budući da je veliki dio lijekova za liječenje KB svrstan u skupinu bezreceptnih lijekova; bolesnici ih kupuju i bez nadzora stručnjaka, postavlja se pitanje balansiranja između samoliječenja i liječenja. Naravno da je

samoliječenje prisutno u svakodnevnom životu ljudi, da je neophodno potrebno u sustavu zdravstvene zaštite, ali pitanje je treba li proširiti osnovnu listu sa stručno opravdanim dermatološkim lijekovima, kako ih bolesnici ne bi kupovali samoinicijativno i kako bi se izbjeglo nestručno liječenje,^{35,36} tim više što veliki dio KB spada u skupinu kroničnih bolesti, pa je terapija dugotrajna, ali i zbog dokazanog socio-ekonomskog značenja. Kod KB, osobito onih koje se javljaju na licu i otvorenim dijelovima tijela, bolesnik se ne osjeća ugodno, a kvaliteta njegovog života i razina samopoštovanja je smanjena.³⁶ Dobiveni rezultati, brojne dileme i poteškoće na koje smo nailazili tijekom ovoga istraživanja, mogu poslužiti kao poticaj za nova istraživanja, jer KB predstavljaju važan sadržaj rada liječnika u PZZ, a potrošnja lijekova za njihovo liječenje važan je segment zdravstvene potrošnje.

Zaključak

Potrošnja lijekova za KB u jedanaestogodišnjem razdoblju praćenja je porasla, ali manje nego ukupna potrošnja na lijekove u RH. Porast potrošnje ovih lijekova u odnosu na pobol bio je veći. Iako u blagom pada, najčešće korišteni lijekovi bili su kortikosteroidi, i to jaki, a potrošnja kortikosteroida u kombinaciji s antibioticima i antisepticima je čak i porasla. Potrošnja novijih, bioloških lijekova, iako u porastu, bila je relativno mala. S obzirom na to da je najveći broj lijekova najvjerojatnije propisan u PZZ, trebalo bi razraditi stručno utemeljene smjernice koje bi pomogle tim liječnicima u donošenju dijagnostičkih i terapijskih odluka. Osobitu važnost imale bi u propisivanju kortikosteroida, kao i u mogućim zamjenama u indiciranim slučajevima. Trebalo bi proširiti osnovnu listu lijekova HZZO-a, i dermatološke lijekove učiniti dostupnijima, ne samo zbog financijskog rasterećenja bolesnika, nego i zbog stručno kontroliranog liječenja.

Literatura

- Verhoeven EW, Kraaijaat FW, van Weel C, et al. skin diseases in family medicine: prevalence and health care use. *Ann Fam Med.* 2008;6:349-354.
- Truyers C, Goderis G, Dewitte H, Akker My, Buntinx F. The Intego database: background, methods and basic results of a Flemish general practice-based continuous morbidity registration project. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2014;14:48.
- Rosenberg ME, Rosenberg SP. Changes in retail prices of prescription dermatologic drugs from 2009 to 2015. *JAMA Dermatol.* 2016;152:158-63.
- Skojec A, Foulke G, Kirby JS. variation in the cost of generic topical corticosteroids. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1255-6.
- Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
- Ridd MJ, Redmond NM, Hollinghurst S et al. Choice of Moisturiser for Eczema Treatment (COMET): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16:304.
- Havlickova B, Weyandt GH. Therapeutic management of anal eczema: an evidence-based review. *Int J Clin Pract.* 2014;68:1388-99.
- Khalid JM, Globe G, Fox KM, Chau D, Maguire A, Chiou CF. Treatment and referral patterns for psoriasis in United Kingdom primary care: a retrospective cohort study. *BMC Dermatol.* 2013;13:9.
- Lipozenčić J, Gorgievska Sukarovska B. Lokalna kortikosteroidna terapija u dermatovenerologiji – kada, zašto i koji oblik? *Medicus.* 2007;16:95-99.
- Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Izvješća o potrošnji lijekova, 2005. – 2015. HALMED, Zagreb 2006. – 2017. Dostupno na URL adresi: <http://www.halmed.hr>.
- BabušV. Epidemiološke metode. Zagreb: Medicinska naklada; 2000.
- Rapić M, Maćešić B, Vrcić Keglević M. Kretanje hipertenzije registrirane u obiteljskoj medicini i potrošnja antihipertenziva: longitudinalna studija, 2004. – 2013. Hrvatska udružba obiteljske medicine. Zbornik XXII Kongresa obiteljske medicine s međunarodnim sudjelovanjem, Metabolični sindrom i polipragmazija. Varaždin: Hrvatska udružba obiteljske medicine; 2015.
- Narwane SP, Patel TC, Shetty YC, Chikhalkar SB. Drug utilization and cost analysis for common skin diseases in dermatology OPD of an Indian tertiary care hospital – A prescription survey. *Bri J Pharm Res.* 2011;1:9-18.
- Thomas KS, Armstrong S, Avery A, et al. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ.* 2002; 324:768.
- Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu; 2014.
- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2: Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:116-132.
- European Dermatology Forum. Guidelines for treatment of Atopic Eczema (Atopic dermatitis) part I and II. Dostupno na: [www.EDF-guideline_Atopic-Eczema_update2018\(1\).pdf](http://www.EDF-guideline_Atopic-Eczema_update2018(1).pdf).
- Wong ITY, Tsuyuki RT, Cresswell-Melville A, Doiron P, Drucker AM. Guidelines for the management of atopic dermatitis (eczema) for pharmacists. *Can Pharm J (Ott).* 2017;150:285-297.
- Verma SB. Topical corticosteroid misuse in India is harmful and out of control. *BMJ* 2015;351:h6079.
- Sukarovska BG, Lipozenčić J, Vržogić P. Lokalni kortikosteroidi i poštena kortikosteroidna terapija u liječenju psorijaze. *Acta Med Croatica.* 2007;61:375-81.

21. Khosravi H, Siegel MP, Van Voorhees AS, Merola JF. Treatment of inverse / intertriginous psoriasis: Updated guidelines from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Drugs Dermatol*. 2017;16:760-766.
22. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2014;69:e1-29.
23. Chia BK, Tey HL. Systematic review on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Dermatitis*. 2015; 26:122-32.
24. Poole CD, Chambers C, Allsopp R, Currie CJ. Quality of life and health-related utility analysis of adults with moderate and severe atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment vs. topical corticosteroids. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:674-8.
25. Guttman-Yassky E, Dhingra N, Leung DY. New era of biological therapeutics in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13:549-61.
26. Kim GK, Del Rosso J. Topical pimecrolimus 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6: 29-35.
27. Wang J, Wang YMC, Ahn HY. Biological products for the treatment of psoriasis: therapeutic targets, pharmacodynamics and disease-drug-drug interaction implications. *AAPS J*. 2014;16: 938-947.
28. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:1673-1682.
29. Skerlev M. Bolesti kože uzrokovane gljivama i suvremeni terapijski principi. *Medicus*. 2007;16:7-12.
30. Nenoff P, Krüger C, Paasch U, Ginter-Hanselmayer G. Mycology - an update Part 3: Dermatomycoses: topical and systemic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13:387-410.
31. van Bijnen EME, Paget J, den Heijer CDJ, Stobberingh EE, Bruggeman CA, Schellevis FG& in collaboration with the APRES study team. Evidence-based primary care treatment guidelines for skin infections in Europe: a comparative analysis. *Eur J Gen Pract*. 20014;20:294-300.
32. Youn SH, Lee SS, Kim S, et al. Drug utilization review of mupirocin ointment in a Korean university-affiliated hospital. *Korean J Intern Med*. 2015;30:515-520.
33. de Lusignan S, van Weel C. The use of routinely collected computer data for research in primary care: opportunities and challenges. *Fam Pract*. 2006;23:253-63.
34. Barry SJE, Dinnett E, Kean S, Gaw A, Ford I. Are routinely collected NHS administrative records suitable for endpoint identification in clinical trials? Evidence from the West of Scotland Coronary Prevention Study. *PLoS One*. 2013;8:e75379.
35. World Health Organisation. Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for Use in Self-Medication. Geneva: World Health Organisation; 2000.
36. Council of Europe CM Resolution ResAP on a good practice for the distribution of medicine as regards their supply. Adopted by the Committee on 22 April 2007 at the 993rd of the ministers' Deputies. Dostupno na: www.edqm