

## UPOTREBA NESTEROIDNIH ANTIINFLAMATORNIH LEKOVA NA ODELJENJU OPŠTE I ENDOKRINE HIRURGIJE KLINIČKOG CENTRA „Kragujevac“ U KRAGUJEVCU

Srdan Stefanović<sup>1</sup>, Slobodan S. Novokmet<sup>1</sup>, Nebojša Milivojević<sup>2</sup>, Slobodan M. Janković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Odsek za farmaciju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

<sup>2</sup>Služba za kliničku farmakologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

## UTILIZATION OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN GENERAL AND ENDOCRINE SURGERY WARD AT CLINICAL CENTER “Kragujevac” IN KRAGUJEVAC

Srdjan Stefanovic<sup>1</sup>, Slobodan S. Novokmet<sup>1</sup>, Nebojsa Milivojevic<sup>2</sup>, Slobodan M. Jankovic<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

<sup>2</sup>Clinical Pharmacology Department, Clinical Center “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

### SAŽETAK

**Cilj.** Cilj rada je da se utvrdi i analizira trend upotrebe NSAIL na Odeljenju opšte i endokrine hirurgije Kliničkog centra „Kragujevac“ u periodu 2005–2009. godina.

**Metod.** Sprovedena je studija utvrđivanja i praćenja upotrebe lekove u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi prema međunarodno usvojenoj metodologiji Svetske zdravstvene organizacije zasnovanoj na izražavanju obima upotrebe brojem utrošenih definisanih dnevnih doza (DDD) korišćenih lekova na hiljadu bolesničkih dana.

**Rezultati.** Rezultati ove studije ukazali su na relativno visok obim upotrebe NSAIL na jednom hirurškom odeljenju ustanove u kojoj se obavlja zdravstvena delatnost na sekundarnom i tercijernom nivou, uzevši u obzir da su na osnovu upotrebe, u svakom posmatranom tromesečnom periodu ovi lekovi svrstavani u grupu sa 90% udelom u ukupnoj upotrebi. Zabeleženi porast upotrebe NSAIL u periodu praćenja uklapa se u globalni trend porasta upotrebe ovih lekova u današnje vreme.

**Zaključak.** Studije o bolničkoj upotrebi NSAIL su kod nas neophodne radi povećanja kliničke bezbednosti i kvaliteta propisivanja lekova.

**Ključne reči:** farmaceutski preparati; lekovi na recept; upotreba lekova; antiinflamatorni lekovi, nesteroidni; specijalnosti, hirurške.

### UVOD

Vreme u kome živimo karakteriše stalni porast upotrebe lekova u prevenciji i terapiji raznovrsnih patoloških stanja, praćen značajnim izdvajanjem novčanih sredstava ne samo za nabavku lekova, nego i za tretman neželjenih posledica njihove često neracionalne primene, što u velikoj meri opterećuje ograničene zdravstvene budžete i društvo u celini (1). S tim u vezi, savremeni zdravstveni sistemi, naročito oni zasnovani na načelu solidarnosti i uzajamnosti, kakav je i u našoj zemlji, neprestano su suočeni sa izazovom efikasne kontrole korišćenja lekova; u takvoj situaciji, utvrđivanje i praćenje

### ABSTRACT

**Objective.** The aim of this study is to determine and analyze the trend of consumption of NSAIDs on the Department of General and Endocrine Surgery, Clinical Center “Kragujevac” for the five-year period (2005-2009).

**Method.** The utilization study was conducted for determining and monitoring the drug consumption in inpatient medical institution according to the adopted methodology of the World Health Organization based on the expression of drug consumption in accordance with the number of defined daily doses/1000 patients/day (DDD/1000 pat/day).

**Results.** The results of this study indicated a relatively high rate of NSAIDs consumption in surgical department of the institution which performs health practice at the secondary and tertiary levels. According to the number of DDD/1000 pat/day, the following NSAIDs were within the DU 90% (drug utilization 90%): diclofenac and ketorolac. Ibuprofen was the least applied NSAIDs for the entire period of observation. The results are in accordance with the global trend of increased consumption of NSAIDs.

**Conclusion.** Studies on inpatients utilization of NSAIDs in our country are necessary to establish their safety and quality of drug prescription.

**Key words:** pharmaceutical preparations; prescription drugs; drug utilization; anti-inflammatory agents, non-steroidal; specialties, surgical.

njihove upotrebe prema standardizovanoj metodologiji predstavlja jedan od oslonaca i neizbežan korak u okviru procesa odlučivanja i planiranja strategije racionalizacije lečenja. Praćenje upotrebe lekova u društvenoj zajednici i stacionarnim zdravstvenim ustanovama kao važan pokazatelj moguće neracionalne upotrebe lekova omogućava identifikovanje i merenje primene skupih medikamenata male efikasnosti, odnosno male terapijske širine, zatim poređenje postojeće (stvarne) i očekivane (zasnovane na učestalosti bolesti) upotrebe lekova u određenoj populaciji pacijenata, i upoređivanje upotrebe između različitih ustanova, regiona ili država.

Među lekovima koji imaju znatan udeo u ukupnoj upotrebi u jednoj sredini posebno se ističe velika farmakološka grupa nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). Zahvaljujući svom pouzdanom analgetskom, antizapaljenskom i antipiretičkom dejstvu, NSAIL predstavljaju jednu od najpropisivanijih grupa lekova širom sveta (2), a zbog dostupnosti odgovarajućih oblika u slobodnoj prodaji pacijenti ih često koriste i u samolečenju, tako da su ovi lekovi praktično sastavni deo gotovo svake kućne apoteke (3). Međutim, ono što svakako dosta zabrinjava stručnu javnost u današnje vreme, s obzirom na moguća ozbiljna neželjena dejstva NSAIL (gastrointestinalna krvarenja, oštećenje bubrežne i hepaticne funkcije, i kardiovaskularne komplikacije), je rastuća upotreba ovih lekova, kojom su neretko obuhvaćeni i visokorizični pacijenti (2, 4, 5).

Kada je u pitanju upotreba NSAIL u bolnici, važno je naglasiti da osim farmakoloških karakteristika i cene, izbor leka značajno opredeljuje i dostupnost odgovarajućeg farmaceutske oblika za parenteralnu primenu. U hirurškim disciplinama ovi lekovi, iako imaju slabije analgetsko dejstvo, u znatnoj meri su smanjili potrebu za primenom (punih doza) toksičnijih opioidnih analgetika u lečenju različitih bolnih stanja, uključujući i tretman postoperativnog bola, gde se posebno ističe ketorolak kao najjači analgetik u grupi NSAIL (6–8). Osim ketorolaka, parenteralno se mogu koristiti i diklofenak, ketoprofen i meloksikam, pri čemu problem predstavlja činjenica da je u odnosu na druge lekove iz ove grupe, primena ketorolaka, ketoprofena, pa i diklofenaka, povezana sa većim rizikom od ispoljavanja karakterističnih neželjenih dejstava neselektivnih inhibitora cikloksigenaze (8).

Cilj ovog stručnog rada je da utvrdi i analizira trend upotrebe NSAIL na Odeljenju opšte i endokrine hirurgije Kliničkog centra „Kragujevac“ u periodu 2005–2009. godina.

## MATERIJAL I METODE

Sprovedena je studija utvrđivanja i praćenja upotrebe lekove u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi prema međunarodno usvojenoj metodologiji Svetske zdravstvene organizacije zasnovanoj na izražavanju obima upotrebe brojem utrošenih definisanih dnevnih doza (DDD) korišćenih lekova na hiljadu bolesničkih dana. Retrospektivno, praćenjem je obuhvaćen petogodišnji period (2005–2009) upotrebe NSAIL na Odeljenju opšte i endokrine hirurgije Hirurške klinike Kliničkog centra u Kragujevcu. Na ovom odeljenju kapaciteta 16 bolničkih postelja, sprovodi se operativno lečenje raznovrsnih oboljenja u domenu opšte hirurgije, koje u skladu sa uslugama koje pruža Klinički centar u Kragujevcu u okviru postojeće organizacije sistema zdravstvene zaštite, ne obuhvata samo uže-specijalističku hiruršku delatnost,

već i delatnost koja se obavlja na sekundarnom nivou, tj. u opštoj bolnici (s obzirom da na teritoriji grada Kragujevca opšta bolnica ne postoji).

Podaci o utrošku lekova na odeljenju dobijeni su iz mesečnih izveštaja o upotrebi, koji se redovno dostavljaju nadležnim stručnim i rukovodećim organima Kliničkog centra. Konkretni proračuni prema DDD metodologiji vršeni su zasebno za tromesečne periode (kvartale) u toku jedne kalendarske godine, na sledeći način: Prvo su sabirane sve utrošene količine leka u toku 3 meseca izražene u prirodnim jedinicama (miligramima), koje su zatim konvertovane u broj utrošenih DDD, pri čemu su DDD preuzete sa liste lekova koji se izdaju o trošku Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje (9); na kraju, utrošena količina DDD standardizovana je na 1000 bolesničkih dana. Nakon izračunavanja upotrebe, svi lekovi su prema anatomsko-terapijskoj klasifikaciji (ATC) svrstavani u tabelu, iz koje su izdvajani oni čija upotreba čini 90% od ukupne upotrebe lekova u posmatranom periodu. Svi proračuni upotrebe rađeni su u programu *Microsoft Excell*, verzija 2003.

Dobijeni rezultati o upotrebi dalje su statistički analizirani i prikazani tabelarno i grafički. Upoređivana je prosečna kvartalna upotreba u toku jedne kalendarske godine (srednja vrednost DDD/1000 bolesničkih dana po kvartalu) između pojedinih lekova za svaku godinu zasebno, odnosno između različitih kalendarskih godina u toku perioda posmatranja za svaki lek ponaosob, pri čemu je normalnost raspodele, s obzirom na veličinu uzorka ( $< 50$ ), ispitivana *Shapiro–Wilk* testom. Značajnost razlika testirana je jednosmernom analizom varijanse (ANOVA testom) u slučaju normalne raspodele, odnosno neparametrijskim *Kruskal–Wallis* testom ako rezultati nisu pratili normalnu distribuciju. Razlike su smatrane značajnim za nivo verovatnoće nulte hipoteze manji od 5 % ( $r < 0,05$ ). Sve statističke analize obavljene su u programu *SPSS*, verzija 18.

## REZULTATI

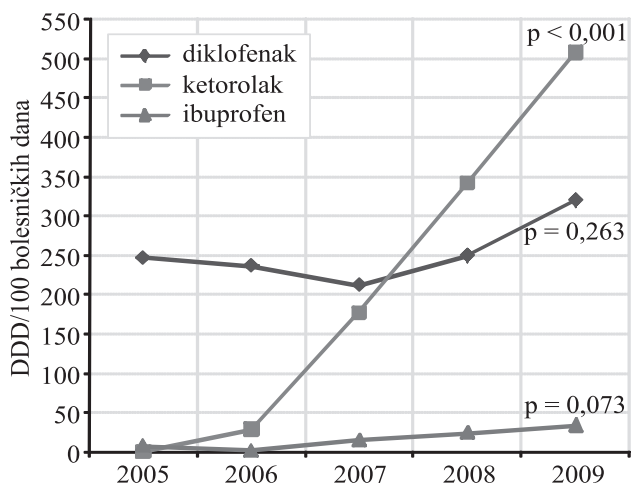
Na Odeljenju opšte i endokrine hirurgije Hirurške klinike Kliničkog centra u Kragujevcu u periodu 2005–2009. godina primenjivana su samo tri leka iz grupe NSAIL, i to: diklofenak u ampulama i tabletama, ampule ketorolaka i tablete ibuprofena. Prema broju utrošenih DDD na 1000 bolesničkih dana, u prve tri godine praćenja (2005–2007) najviše je korišćen diklofenak, da bi nakon toga vodeću ulogu u upotrebi preuzeo ketorolak; ibuprofen je najmanje primenjivan NSAIL u celokupnom periodu posmatranja (tabela 1). Na osnovu obima upotrebe, diklofenak i ketorolak (koji je uvršten u listu lekova bolnice početkom 2006. godine) su u svim kvartalima pripadali grupi lekova čiji je udeo u ukupnoj upotrebi iznosio 90%.

Tabela 1. Upotreba NSAIL na Odeljenju opšte i endokrine hirurgije Kliničkog centra „Kragujevac“ u periodu 2005–2009.

NSAIL	Q	DDD/1000 bolesničkih dana					Rezultat statističkog testa
		2005	2006	2007	2008	2009	
Diklofenak	I	287,64	262,77	155,06	297,56	389,18	F=1,642 p=0,263
	II	237,76	257,68	289,39	264,27	261,75	
	III	206,70	219,49	171,98	293,86	423,06	
	IV	254,48	206,38	231,85	141,03	203,31	
		246,64 ± 33,75	236,58 ± 27,90	212,07 ± 61,17	249,18 ± 73,62	319,33 ± 103,95	
Ketorolak	I	0 <sup>§</sup>	0	95,42	292,68	527,70	F=56,714 p<0,001*
	II	0 <sup>§</sup>	24,25	187,32	424,38	438,03	
	III	0 <sup>§</sup>	54,56	174,48	311,67	626,60	
	IV	0 <sup>§</sup>	36,05	250,00	335,80	435,07	
		0	28,72±22,85	176,80±63,50	341,13±58,24	506,85±90,67	
Ibuprofen	I	7,10	8,51	9,54	29,27	26,39	# $\chi^2$ =8,560 p=0,073
	II	24,49	0	9,61	23,15	21,37	
	III	0	0	39,88	44,52	59,68	
	IV	0	0	0	0	26,77	
		7,90±11,56	2,13±4,26	14,76±17,35	24,24±18,49	33,55±17,59	
Rezultat statističkog testa		# $\chi^2$ =9,116 r=0,01*	# $\chi^2$ =8,858 r=0,012 *	F=16,453 p=0,001*	F=34,845 p<0,001*	F=35,255 p<0,001*	

Brojevi predstavljaju apsolutne vrednosti i srednja vrednost ± standardna devijacija, gde je odgovarajuće; Q-kvartal; <sup>§</sup>lek tada nije bio na listi lekova kliničkog centra; rezultat statističkog testa: ANOVA ili #Kruskal–Wallis test; \*statistički značajna razlika

Prosečna kvartalna upotreba diklofenaka i ibuprofena na godišnjem nivou nije se značajno razlikovala između raličitih kalendarskih godina u toku perioda posmatranja, dok je u slučaju ketorolaka zabeležen značajan porast upotrebe iz godine u godinu (tabela 1 i slika 1). Razlika u prosečnoj kvartalnoj upotrebi između pojedinih lekova bila je značajna za svaku kalendarsku godinu u toku perioda praćenja (tabela 1).



Slika 1. Prosečna kvartalna upotreba NSAIL na godišnjem nivou u periodu 2005–2009.

## DISKUSIJA

Rezultati ove studije ukazali su na relativno visok obim upotrebe NSAIL na jednom hirurškom odeljenju ustanove u kojoj se obavlja zdravstvena delatnost na sekundarnom i tercijernom nivou, uzvši u obzir da su na osnovu upotrebe, u svakom posmatranom tromesečnom periodu ovi lekovi svrstavani u grupu sa 90% udelom u ukupnoj upotrebi. Uprkos tome što su danas relativno dobro definisani faktori rizika za ispoljavanje ozbiljne toksičnosti NSAIL, kako oni vezani za karakteristike pojedinih lekova, tako i oni koji se odnose na osobenosti pacijenata, što je dovelo do pojave novih, potencijalno bezbednijih medikamenata iz ove grupe na tržištu prevashodno u smislu manje gastrointestinalne toksičnosti, neke ustaljene navike u upotrebi ovih lekova i sa kvalitativnog i kvantitativnog aspekta nisu se značajno promenile (5).

Najviše su korišćeni ketorolak, koji jeste snažan analgetik u grupi NSAIL, ali je i jedan od najtoksičnijih, zbog čega je njegova upotreba prema važećim preporukama znatno ograničena, kako u pogledu doze, tako i u odnosu na dužinu primene (uz napomenu da je usled inhibitornog dejstva na agregaciju trombocita ovaj lek kontraindikovao pre i intraoperativno, kao i

posleoperativno kod pacijenata podvrnutih intervencijama sa visokim rizikom od krvarenja) (8), i diklofenak, koji je prema riziku od neželjenih efekata svrstan u kategoriju NSAIL sa umerenim rizikom (8). Ibuprofen, čija je primena u uobičajenim dozama povezana sa najmanjim rizikom od gastrointestinalnih krvarenja od svih neselektivnih inhibitora ciklooksigenaze (8), najmanje je upotrebljavan, što delom može biti posledica nedostatka odgovarajućeg oblika za intravensku primenu na tržištu.

Zabeleženi porast upotrebe NSAIL u periodu praćenja, uklapa se u opšti, globalni trend porasta upotrebe ovih lekova u današnje vreme (5, 10), uz napomenu da su studije o bolničkoj upotrebi NSAIL i kod nas i u svetu oskudne, tako da se navedena konstatacija zasnovana na poređenju sa utrošcima ostvarenim u društvenoj zajednici. Međutim, u ovoj studiji porast upotrebe NSAIL ostvaren je na račun veće upotrebe ketorolaka, što se i moglo očekivati nakon uvođenja leka na bolničku listu s obzirom na njegovo indikaciono područje, dok je dinamika upotrebe diklofenaka i ibuprofena imala jedan stabilan nivo tokom perioda posmatranja, bez značajnih izmena, kako je pokazano i u drugim sličnim istraživanjima sprovedenim na teritoriji naše zemlje (10, 11).

Isto tako, zanimljivo je da u toku perioda praćenja uopšte nisu korišćeni selektivni inhibitori ciklooksigenaze-2 (lekovi sa znatno manjim rizikom od gastrointestinalne toksičnosti u odnosu na konvencionalne NSAIL), poput meloksikama ili nimesulida, iako su bili lako dostupni za primenu nakon uvođenja na listu lekova bolnice, pri čemu je meloksikam uvršten i u obliku za parenteralnu upotrebu. U drugim istraživanjima koja su se bavila utvrđivanjem i praćenjem upotrebe NSAIL, po ovom pitanju dobijeni su različiti rezultati: s jedne strane, uvođenje selektivnih inhibitora ciklooksigenaze-2 rezultiralo je značajnim porastom njihove upotrebe (5, 12), dok u drugim okolnostima to nije bio slučaj, pri čemu njihova pojava nimalo nije ugrozila suverenost upotrebe konvencionalnih, neselektivnih inhibitora ciklooksigenaze, diklofenaka i ibuprofena (10, 11).

Na osnovu iznetih činjenica može se smatrati da nesteroidni antiinflamatorni lekovi ostvaruju značajnu upotrebu u bolničkim uslovima, u okviru koje i dalje dominira upotreba konvencionalnih lekova iz ove grupe. Pri tome, odluka o primeni NSAIL izgleda da je uglavnom determinisana subjektivnim stavovima i navikama propisivača, tako da je potrebno i dalje raditi na njihovoj edukaciji u cilju unapređenja racionalne upotrebe ovih terapijski svakako značajnih, ali nimalo bezazlenih lekova.

Sprovođenje studija o upotrebi lekova metodologijom korišćenom u ovom radu je od osobitog značaja. Ovakve studije u našoj i zemljama okruženja nisu česte (13, 14), a donose nam veoma korisne informacije u cilju planiranja

edukativnih intervencija. Podaci o primeni lekova na nacionalnom nivou (15) tada mogu da budu važan orijentir za međusobnu komparaciju opštih i lokalnih prilika u propisivačkoj praksi. Obezbeđivanje ovih saznanja, u integraciji sa individualnim potrebama pojedinačnih bolesnika (16), su dobar put ka racionalizaciji farmakoterapije u skladu sa najvišim važećim standardima.

## SKRAĆENICE

ATC – Anatomsko-terapijska klasifikacija  
DDD – Dnevne definisane doze  
NSAIL – Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

## LITERATURA

1. Rational use of medicines: progress in implementing the WHO medicines strategy. Report by the Secretariat, EB118/6. Geneva: World Health Organization, 2006.
2. Dubois R, Melmed G, Henning J, Bernal M. Risk of upper gastrointestinal injury and events in patients treated with cyclooxygenase (COX)-1/COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), COX-2 selective NSAIDs, and gastroprotective cotherapy - an appraisal of the literature. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 178–89.
3. De Bolle L, Mehuys E, Adriaens E, Remon JP, Van Bartel L, Christiaens T. Home medication cabinets and self-medications: a source of potential health threats? *Ann Pharmacother* 2008; 42: 572–9.
4. Barozzi N, Tett S. What happened to the prescribing of other COX-2 inhibitors, paracetamol and non-steroidal antiinflammatory drugs when rofecoxib was withdrawn in Australia? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1184–91.
5. Inotai A, Hankó B, Mészáros A. Trends in the non-steroidal anti-inflammatory drug market in six Central-Eastern European countries based on retail information. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 183–90.
6. Brown AK, Christo PJ, Wu CL. Strategies for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 703–17.
7. Myles PS, Power I. Clinical update: postoperative analgesia. *Lancet* 2007; 369: 810–12.
8. Sweetman SC, ed. Martindale: the complete drug reference 36. London: Pharmaceutical Press, 2009. (CD-ROM).
9. Pravilnika o Listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja. Beograd: Republički fond za zdravstveno osiguranje Republike Srbije, 2012. (<http://www.rfzo.rs/index.php/lekovi-actual/1129032012>).

10. Mijatović V, Čalasan J, Horvat O, Sabo A, Tomić Z, Radulović V. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Serbia: a comparison with Croatia and Denmark during 2005–2008. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 203–7.
11. Čalasan J, Mijatović V, Horvat O, Varga J, Sabo A, Stilinović N. The outpatient utilization of non-steroidal anti-inflammatory drugs in South Bačka District, Serbia. *Int J Clin Pharm* 2011; 33: 246–51.
12. Jose VM, Thomas Antony T. Recent trends in the utilization of „NSAIDS“ in a tertiary care hospital. *Indian J Pharmacol* 2003; 35: 318–19.
13. Milovanović M, Milovanović DR, Ružić-Zečević D. Farmakoterapija abscesa i flegmona u maksilofacijalnoj regiji – analiza bolničke serije slučajeva. *PONS Med Čas* 2010; 7: 9–15.
14. Muratović M. Potrošnja lekova u apoteci države na Balkanu koja je u socioekonomskoj tranziciji. *PONS Med Čas* 2011; 8: 14–7.
15. Tešić D, Stojadinović T, Anđelković J. Primena elektronskog poslovanja kod praćenja prometa i potrošnje lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji. *Racionalna Terapija* 2011; 3: 7–15.
16. Milovanović JR, Janković SM. Naša iskustva u terapijskom monitoringu lekova. *Med Čas* 2006; 1–2: 19–23.

## FAKTORI RIZIKA ZA OBOLEVANJE OPIJATSKIH ZAVISNIKA OD HEPATITISA C

Goran Vasić<sup>1</sup>, Goran Mihajlović<sup>2</sup>, Milosav Rafajlović<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Psihijatrijska služba, Zdravstveni centar, Valjevo

<sup>2</sup>Klinika za psihijatriju, Medicinski fakultet u Kragujevcu i Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

### RISK FACTORS FOR MORBIDITY OF HEPATITIS C IN OPIATE ADDICTS

Goran Vasic<sup>1</sup>, Goran Mihajlovic<sup>2</sup>, Milosav Rafajlovic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Psychiatry Service, Health Centre, Valjevo, Serbia

<sup>2</sup>Psychiatry Clinic, Medical Faculty and Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

#### SAŽETAK

**Cilj.** Cilj rada jeste prezentacija rezultata serološkog ispitivanja na HCV kod opijatskih zavisnika na metadonskom programu.

**Metod.** Serološko testiranje ispitanika koji su na tretmanu u Metadonskom centru Psihijatrijske službe Zdravstvenog centra u Valjevu bilo je sprovedeno u periodu od 1. jula 2008. do 30. juna 2010. godine. Za potrebe ove studije korišćen je odgovarajući upitnik („Pompidou“ upitnik), dizajniran za istraživanja zavisnosti od psihoaktivnih supstanci. Ispitanici su podeljeni u dve grupe u zavisnosti od načina uzimanja opijata. Sprovedeno je poređenje, u odnosu na serološki status i druge prediktore, sa unutargrupnom analizom za intravenske zavisnike. Za statističku obradu podataka korišćen je metod deskriptivne analize i testiranja hipoteze, sa verovatnoćom od  $p < 0,05$ .

**Rezultati.** Serološko ispitivanje je urađeno kod 72 ispitanika muškog pola. Ispitanici su podeljeni na dve grupe: grupa A – intravenski zavisnici (58 osoba) i grupa B – zavisnici koji opijate nisu uzimali intravenski (14 pacijenata). Iz grupe A kod ukupno 37 ispitanika (63,79%) dijagnostikovano je pozitivan nalaz na HCV, a u grupi B kod 4 ispitanika (28,57%) pronađen je HCV, što je bila statistički značajna razlika ( $\chi^2 = 4,36$ ;  $p = 0,037$ ). Unutargrupna analiza kod intravenskih zavisnika pokazala je značajnu povezanost HCV serološkog statusa i sledećeg: najviši stepen obrazovanja ( $\chi^2 = 7,59$ ;  $p = 0,023$ ), korišćenje zajedničkog pribora ( $\chi^2 = 5,35$ ;  $p = 0,020$ ) i trajanje intravenskog uzimanja ( $\chi^2 = 4,25$ ;  $p = 0,039$ ).

**Zaključak.** Intravensko uzimanje opijata znatno utiče na HCV infekciju, pri čemu neki bihevioralni i sociodemografski faktori povećavaju taj rizik.

**Ključne reči:** hepatitis C; oboljenja povezana sa opioidima; faktori rizika.

#### UVOD

Istraživanja pokazuju da je intravensko korišćenje psihoaktivnih supstanci (PAS), ključno u širenju infekcije hepatitisa C (HCV) u svetu. Smatra se da je ova bolest četiri puta više zastupljena od HIV infekcije, i da je obolelo preko 5 miliona Amerikanaca i oko 170 miliona ljudi u svetu. U razvijenim zemljama najveći broj obolelih

#### ABSTRACT

**Objective.** The aim of this paper is to present the results of serological testing for HCV infection in opiate addicts on methadone maintenance treatment.

**Method.** Serological testing of subjects who were on treatment at Methadone Center, Psychiatry Service of Health Centre in Valjevo was performed between 01/07/2008 and 30/06/2010. For the purpose of this study we used the appropriate questionnaire (Pompidou questionnaire), designed for psychoactive substance abuse researches. The subjects were divided into two groups according to the way opiates were taken. Comparison was made, according to serological status and other predictors, with subgroup analysis for intravenous abusers. Descriptive analysis and hypothesis testing were used for statistical calculations, with a probability of  $p < 0.05$ .

**Results.** Serological testing was performed on 72 male subjects. The subjects were divided as follows: 58 people in Group A (intravenous addicts) and 14 patients in Group B (addicts who had not been taking opiates intravenously). The total of 37 subjects from Group A (63.79%) were diagnosed with positive finding of HCV, whereas the HCV was found in 4 subjects (28.57%) from Group B, which was a statistically significant difference ( $\chi^2=4.36$ ,  $p=0.037<0.05$ ). Subgroup analysis of intravenous addicts showed significant relationships between HCV serological status and the following: the highest degree of education ( $\chi^2=7.59$ ;  $p=0.023<0.05$ ), use of common equipment ( $\chi^2=5.35$ ;  $p=0.020<0.05$ ) and duration of intravenous consumption ( $\chi^2=4.25$ ;  $p=0.039$ ).

**Conclusion.** Intravenous consumption of opiates shows significant association with HCV infection while some behavioral and socio-demographic factors increase the risk.

**Key words:** hepatitis C; opioid-related disorders; risk factors.

od HCV regrutuje se iz grupa intravenskih zavisnika (1). Tri od četiri osobe obolele od HCV su intravenski zavisnici (2), pri čemu ostali putevi prenosa infekcije uključuju transmisiju preko zaražene krvi i terapijskih produkata, seksualnim putem, ili vertikalnu transmisiju (sa majke na dete). Rizik od pojave HCV infekcije kod

intravenskih zavisnika se povećava ukoliko je duži vek konzumiranja PAS (3). Intranazalna (ušmrkavanje) i oralna administracija PAS takođe su mogući putevi prenosa HCV, pri čemu se smatra da se zaražene partikule krvi mogu preneti putem razmene pribora za ovaj vid konzumiranja (4).

HCV je glavni uzrok hroničnih oboljenja jetre. Smatra se da će se u periodu od 10 do 20 godina kod 20–50% obolelih razviti ciroza jetre. Kod 5–10% obolelih od HCV najverovatnije će se razviti maligno oboljenje jetre (hepatocelularni karcinom), a očekuje se da će se u narednom periodu povećati broj smrtnih slučajeva koji su povezani sa HCV (5).

Veliki broj projekata koji su realizovani ciljano je omogućavao intravenskim korisnicima da koriste sterilan pribor za aplikaciju i smanje rizično ponašanje, što je nesumnjivo doprinelo smanjenju transmisije virusnih bolesti (6). Supstitucionim, metadonskim program održavanja koji se koristi u tretmanu opijatskih zavisnika, ima dokazanu efikasnost u smanjenju rizika prenosa infektivnih bolesti među klijentima, korekcijom rizičnog ponašanja intravenskih zavisnika (7).

Cilj rada jeste prezentacija rezultata serološkog ispitivanja opijatskih zavisnika na metadonskom supstitucionom programu i faktora rizika koji utiču na obolevanje od HCV infekcije.

## BOLESNICI I METODE

Zbog svog rizičnog ponašanja koje se odnosi na upotrebu zajedničkog nesterilnog pribora za intravensku aplikaciju opijata, sklonosti ka menjanju partnera u okviru svojih grupa u sklopu neodgovornog „životnog stila“, kod zavisnika se evidentira visoka učestalost virusnih infekcija (8–10). Zbog takvog trenda se i primenjuju različiti programi za smanjenje štetnih posledica zloupotrebe PAS.

Naše istraživanje obuhvata serološko ispitivanje na HCV opijatskih zavisnika koji su na tretmanu u Metadonskom centru Psihijatrijske službe Zdravstvenog centra u Valjevu u periodu od 1. jula 2008. do 30. juna 2010. godine. Osim toga određene su njihove sociodemografske karakteristike, kao i faktori koji su povezani sa zloupotrebom PAS. Za ispitivanje je korišćen upitnik sa osnovnim podacima o zavisnicima u programu lečenja („Pompidou“ upitnik), koji se koristi u mnogim evropskim zemljama s ciljem da se utvrdi: rasprostranjenost zloupotrebe PAS, modalitet njihovog korišćenja i prateće štetne posledice. Serološko ispitivanje je urađeno kod 72 ispitanika muškog pola. Testirani ispitanici podeljeni su na dve grupe u odnosu na način uzimanja opijata (grupa A – intravenski zavisnici i grupa B – zavisnici koji opijate nisu uzimali intravenski). Urađena je komparacija ove dve grupe u odnosu na sociodemografske karakteristike i trajanje uzimanja primarne PAS. Potom je

u okviru grupe intravenskih zavisnika (grupa A) urađeno poređenje u odnosu na serološko testiranje i rizično ponašanje ispitanika, kao i povezanost seroprevalence sa njihovim sociodemografskim obeležjima. Za statističku obradu podataka korišćen je programski paket SPSS 13.0 for Windows.

## REZULTATI

U grupi A (intravenski zavisnici) bilo je 58 ispitanika, a u grupi B (zavisnici koji opijate nisu uzimali intravenski) 14 ispitanika. U proseku ispitanici iz A grupe su bili 2 godine mlađi u odnosu na ispitanike iz grupe B, ali nema statistički značajne razlike ( $t = 0,880$ ;  $p = 0,382$ ). Ispitanici iz grupe A su prosečno kraće uzimali primarnu PAS, pri čemu nema statistički značajne razlike ( $t = 0,820$ ;  $p = 0,415$ ). Kao tri najuticajnijih faktora, koji su uslovlili uzimanje PAS, ispitanici iz grupe A navode: uticaj vršnjaka ili partnera, znatiželju i neznanje o štetnim posledicama. Ispitanici iz grupe B navode sledeće faktore: uticaj vršnjaka ili partnera, znatiželju i psihološke probleme. Ispitanici su navodili tri faktora za koje smatraju da su bili presudni za početak uzimanja PAS (tabela 1).

Tabela 1. Tri najuticajnijih faktora za uzimanje PAS.

Faktori za uzimanje PAS	Grupe ispitanika	
	A	B
Želja za samopotvrđivanjem	11 (6,3)	3 (7,1)
Uticaj vršnjaka ili partnera	39 (22,4)	11 (26,2)
Problemi u porodici	9 (5,2)	5 (11,9)
Psihološki problemi	16 (9,2)	6 (14,3)
Dosada	13 (7,5)	5 (11,9)
Znatiželja	35 (20,1)	6 (14,3)
Zabava	21 (12,1)	2 (4,8)
Neznanje o štetnim posledicama	30 (17,2)	4 (9,5)

\*U zagradi je prikazana procentualna zastupljenost

Od 72 testirana ispitanika, 41 (56,94%) ispitanik bio je pozitivan na HCV. Iz grupe A kod 37 ispitanika (63,79%) dijagnostikovano je pozitivno nalaz na HCV, a u grupi B kod 4 ispitanika (28,57%), što je statistički značajna razlika ( $\chi^2 = 4,36$ ,  $p = 0,037$ ). Pri tome, intravenski zavisnici imaju 4,4 puta veću verovatnoću da obole nego zavisnici koji nisu uzimali opijate intravenski (OR = 4,4).

Analizom uticaja varijabli intravenskih zavisnika na serološki status dobijeni su sledeći pokazatelji: isti broj intravenskih zavisnika nalazi se u grupi mlađoj ili starijoj od 30 godina, pri čemu je u grupi ispitanika mlađoj od 30 godina 19 ispitanika (65,51%) pozitivno na testiranju. Od 37 ispitanika koji su stari klijenti 25 ispitanika (67,57%) je seropozitivno, a od 21 ispitanika koji su novi klijenti njih 12 (57,14%) je seropozitivno. U odnosu na najviši stepen obrazovanja seropozitivno je svih 10 ispitanika koji su se školovali manje od 8 godina, 26 ispitanika (57,78%) od 45

ispitanika sa završenom srednjom školom i jedan ispitanik (33,33%) sa završenom visokom školom pozitivan je na HCV. Od 23 ispitanika, koji materijalnu situaciju primarne porodice ocenjuju kao prosečnu, njih 13 (56,52%) pozitivno je na HCV, kao i 24 ispitanika (68,57%) od 35 ispitanika koji materijalnu situaciju ocenjuju kao ispodprosečnu. Najveći broj intravenskih ispitanika je nezaposlen. Od njih 40 seropozitivno je 25 (62,50%) ispitanika. Neoženjeno je 38 intravenskih ispitanika, u braku 13, a rastavljeno njih 7. Od neoženjenih njih seropozitivno je 25 (64,10%), od rastavljenih 6 (85,71%), a od onih u braku pozitivno na HCV je 6 ispitanika (46,15%). Najveći procenat seropozitivnih ispitanika (73,68%) registruje se u grupi ispitanika čiji su roditelji saznali za probleme zloupotrebe posle 2–3 godine. Od 50

ispitanika koji intravenski konzumiraju opijate duže od 1 godine 35 (70%) ispitanika je pozitivno, a od 31 ispitanika koji je koristio zajednički pribor 24 (77,41) ima pozitivan serološki nalaz. U odnosu na evidentirane varijable statistički značajna razlika se pokazuje kod poređenja u odnosu na najviši stepen obrazovanja ispitanika ( $\chi^2 = 7,59$ ;  $p = 0,023 < 0,05$ ), trajanje intravenskog uzimanja ( $\chi^2 = 4,25$ ;  $p = 0,039 < 0,05$ ) i korišćenje zajedničkog pribora ( $\chi^2 = 5,35$ ;  $p = 0,020 < 0,05$ ) (tabela 2).

## DISKUSIJA

Zloupotreba opijata povezana je sa rizičnim ponašanjem koje dovodi do širenja infektivnih bolesti kao što je hepatitis C, posebno kod intravenskih zavisnika, pri

Tabela 2. Povezanost seroprevalence HCV sa karakteristikama intravenskih zavisnika

Varijable	n	HCV+	$\chi^2$	p
Godine zavisnika:				
a) $\leq 30$	29	19 (65,51)	0,07	0,78
b) $>30$	29	18 (62,06)		
Tip zavisnika:				
a) stari klijent	37	25 (67,57)	0,26	0,610
b) novi klijent	21	12 (57,14)		
Najviši stepen obrazovanja ispitanika /broj godina/:				
a) $\leq 8$	10	10 (100,00)	7,59	0,023
b) 9–12	45	26 (57,78)		
c) 13–16	3	1 (33,33)		
Materijalna situacija primarne porodice:				
a) prosečna	23	13 (56,52)	0,87	0,350
b) ispodprosečna	35	24 (68,57)		
Radni status ispitanika:				
a) redovan posao	9	6 (66,67)	0,09	0,954
b) nezaposlen	40	25 (62,50)		
c) povremeni posao	9	6 (66,67)		
Bračni status ispitanika:				
a) u braku	13	6 (46,15)	3,27	0,195
b) neoženjen	38	25 (64,10)		
c) rastavljen	7	6 (85,71)		
Nakon koliko godina su roditelji saznali:				
a) nakon 1. godine	23	14 (60,87)	1,28	0,526
b) nakon 2–3 godine	19	14 (73,68)		
c) nakon 4 i više godina	16	9 (56,25)		
Trajanje intravenskog uzimanja:				
a) $\leq 1$	8	2 (25,00)	4,25	0,039
b) $>1$	50	35 (70,00)		
Korišćenje zajedničkog pribora:				
a) da	31	24 (77,41)	5,35	0,020
b) ne	27	13 (48,15)		

\*U zagradi je prikazana procentualna zastupljenost



čemu su mnogobrojna istraživanja pokazala da je 50–90% ovih konzumenata seropozitivno (11–14). U našem istraživanju u grupi intravenskih zavisnika 63,79% ispitanika je pozitivno na HCV, pri čemu je verovatnoća za obolevanje 4,4 puta veća nego kod ispitanika koji opijate nisu uzimali intravenski. Visoka prevalenca među intravenskim korisnicima rezultat je perzistencije infekcije HCV i stvaranja velikog rezervoara potencijalno zaraženih lica u zajednici, kao i pružanjem više mogućnosti za transmisiju (15).

Navodeći faktore koji su uticali na početak zloupotrebe PAS ispitanici su kao presudne navodili uticaj vršnjaka ili partnera i znatiželju, pri čemu se u sklopu biopsihosocijalne uslovljenosti nastanka bolesti zavisnosti, mora naglasiti kulturološki i socijalni ambijent. Izmena životnog stila, izolacija ili pripadnost marginalnim grupama, potreba da se svakodnevne aktivnosti zamene akcijama za nabavku opijata, strah od apstinencijalne krize, menjaju dotadašnje ponašanje zavisnika. Pri tome, nema statistički značajne razlike u odnosu na prosečno vreme trajanja uzimanja primarne PAS (većina zavisnika i počinje sa uzimanjem opijata ušmrkavanjem), što može da ukaže na to da je bitan period od početka intravenskog uzimanja.

Istraživanja pokazuju da postoji široka varijabilnost u odnosu na prosečno vreme za HCV konverziju od početka intravenskog uzimanja u intervalu od jedne do pet godina, što se često objašnjava individualnim karakteristikama kao što su učestalost ubrizgavanja PAS, broj partnera, korišćenje zajedničkog pribora (16, 17). U našem istraživanju u grupi intravenskih zavisnika se evidentira statistički značajna razlika u odnosu na trajanje intravenskog uzimanja PAS i korišćenje zajedničkog pribora, što ukazuje na to da ove varijable utiču na povećanje seropozitivnosti ispitanika. Infekcija se može preneti, osim preko igle i špriceva, i preko pribora za indirektnu razmenu (kašike, posude, filteri...) (18). Zbog svog rizičnog ponašanja – upotrebljavanja nesterilnih igala i ostalog pribora za intravensku administraciju, i njihove međusobne razmene, zavisnici predstavljaju grupu u kojoj je povećana izloženost za nastanak mnogih virusnih infekcija (19–21).

Većina intravenskih zavisnika iz našeg istraživanja je ranije lečena, pri čemu se poštuju uputstva da se u metadonski program uključuju zavisnici koji su ranije imali neefikasne tretmane za odvikavanje i nestabilne periode apstinencije. Takođe, većina ima završenu srednju školu, a statistički značajna razlika se evidentira u odnosu na najviši stepen obrazovanja i seropozitivnost na HCV. Svi intravenski zavisnici koji nisu imali završenu osnovnu školu su pozitivni, što se može tumačiti nedovoljnom edukacijom, nesređenim porodičnim odnosima, oskudnim socijalnim relacijama. Najveći broj intravenskih zavisnika nije u braku. Opijatski zavisnici prolaze turbulentne faze

kroz najveći deo svog adolescentnog perioda. Ove faze se odlikuju emocionalnim problemima, pogrešnim obrascima ponašanja, sklonošću ka identifikaciji sa pogrešnim uzorima i grupama, prvim sudskim problemima, porodičnim sukobima i drugo. U takvim odnosima teško je ostvariti adekvatne bračne relacije i one su uglavnom usmerene ka partnerima koji takođe nisu dostigli adekvatne socijalne pozicije.

Detaljno poznavanje faktora rizika kod osoba sa bolestima zavisnosti je od posebnog interesa (22). Ono omogućava preduzimanje savremenih terapijskih modaliteta, uključujući i infekcije virusima hepatitisa (23). Uvođenje supstitucione terapije u tretman opijatskih zavisnika predstavljalo je odgovor na porast virusnih infekcija zbog rizičnog ponašanja ove populacione grupe, kao i želju da se utiče na njihovo kriminogeno ponašanje i da se smanje sudski problemi. Osim toga, praćenjem utvrđenih smernica zavisnicima su omogućeni adekvatna socijalna rehabilitacija i praćenje kroz zdravstveni sistem (24). Edukativni programi usmereni na preventivno delovanje, kao što su aktivnost u široj zajednici na promociji zdravlja i zdravih načina ponašanja ali i stavova pacijenata utemeljenih na boljoj komunikaciji sa lekarima, trenutno su najefikasniji (25, 26). Ograničena efikasnost farmakološkog tretmana infekcije HCV, upućuje na programe lečenja u kojima će bitan oslonac predstavljati upoznavanje zavisnika sa posledicama rizičnog ponašanja, kao i na očuvanje njihovog zdravlja koliko je to moguće (27).

U zaključku, intravensko konzumiranje opijata je značajan faktor koji dovodi do povećanog broja obolelih od virusnih infekcija. Buduća istraživanja, sa većim brojem ispitanika uključenih u metadonski supstitucioni program lečenja, trebalo bi da potvrde uticaj rizičnog ponašanja opijatskih zavisnika na porast HCV infekcija, kao i da naglase značaj organizovanog lečenja zavisnika.

## LITERATURA

1. Brian RE, Michael RC. Injection drug users: the overlooked core of the hepatitis C epidemic. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 673–6.
2. Zou S, Forrester L, Giulivi A. Hepatitis C update. *Can J Public Health* 2003; 94: 127–9.
3. Smyth BP, Barry J, Keenan E. Irish injecting drug users and hepatitis C: the importance of the social context of injecting. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 166–72.
4. Tortu S, McMahon J, Pouget E, Hamid R. Sharing of noninjection drug-use implements as a risk factor for hepatitis C. *Subst Use Misuse* 2004; 39: 211–24.
5. Remis R. A study to characterize the epidemiology of hepatitis C infection in Canada, 2002. Final report. Ottawa: Health Canada, 2004.

6. Fischer B, Rehm J, Kim G, Robins A. Safer Injection Facilities (SIFs) for Injection Drug Users (IDUs) in Canada: a review and call for an evidence-focused pilot trial. *Can J Public Health* 2002; 93: 336–8.
7. Marsch L. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction* 1998; 93: 515–32.
8. Craine N, Hickman M, Parry JV, et al. Incidence of hepatitis C in drug injectors: the role of homelessness, opiate substitution treatment, equipment sharing, and community size. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 1255–65.
9. Dolan KA, Shearer J, White B, Zhou J, Kaldor J, Wodak AD. Four-year follow-up of imprisoned male heroin users and methadone treatment: mortality, re-incarceration and hepatitis C infection. *Addiction* 2005; 100: 820–8.
10. Hallinan R, Byrne A, Amin J, Dore GJ. Hepatitis C virus prevalence and outcomes among injecting drug users on opioid replacement therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1082–6.
11. Betz C, Mihalic D, Pinto ME, Raffa RB. Could a common biochemical mechanism underline addictions? *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 11–20.
12. Schaefer M, Heinz A, Backmund M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: time to change the rules? *Addiction* 2004; 99: 1167–75.
13. Shapatava E, Nelson KE, Tsertsvadze T, del Rio C. Risk behaviors and HIV, hepatitis B, and hepatitis C seroprevalence among injection drug users in Georgia. *Drug Alcohol Depend* 2006; 82: S35–S38.
14. Vassilev ZP, Hagan H, Lyubenova A, et al. Needle exchange use, sexual behaviour, and the prevalence of HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infections among Bulgarian injection drug users. *Int J STD AIDS* 2006; 17: 621–6.
15. Alter MJ, Moyer LA. The importance of preventing hepatitis C virus infection among injection drug users in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18: S6–S10.
16. Smyth BP, O'Connor JJ, Barry J, Keenan E. Retrospective cohort study examining incidence of HIV and hepatitis C infection among injecting drug users in Dublin. *J Epidemiol Commun Health* 2003; 57: 310–1.
17. Hahn JA, Page Shafer K, Lum PJ, et al. Hepatitis C virus seroconversion among young injection drug users: relationships and risks. *J Infect Dis* 2002; 186: 1558–64.
18. Crofts N, Caruana S, Bowden S, Kerger M. Minimising harm from hepatitis C virus needs better strategies. *BMJ* 2000; 321: 899.
19. Miller CL, Johnston C, Spittal PM, et al. Opportunities for prevention: hepatitis C prevalence and incidence in a cohort of young injection drug users. *Hepatology* 2002; 36: 737–42.
20. Patrick DM, Tyndall MW, Cornelisse PG, et al. Incidence of hepatitis C virus infection among injection drug users during an outbreak of HIV infection. *Can Med Assoc J* 2001; 165: 889–95.
21. Thorpe LE, Ouellet LJ, Hershov R, et al. Risk of hepatitis C infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 645–53.
22. Svrakić D, Cloninger CR, Svrakić N, Lazić B, Milivojević D, Nastasić P. Drug addiction and choice of drugs: temperament and personality as risk factors. *Ser J Exp Clin Res* 2010; 11: 93–8.
23. Mijailović Ž, Gajović O, Nešić Lj, Čanović P. Savremena terapija HBeAg negativnog hroničnog hepatitisa B. *Med Čas* 2006; 1–2: 59–63.
24. Vasić G, Mihajlović G, Rafajlović M. Sociodemografska obeležja opijatskih zavisnika – istraživanje obavljeno u Metadonskom centru psihijatrijske službe Zdravstvenog centra u Valjevu. *Socijalna misao* 2010; 1: 93–106.
25. Radovanović D, Radovanović G, Antić L. Promocija zdravlja – sveobuhvatni pristup ka unapređenju zdravlja pojedinca i populacije. *PONS Med Čas* 2010; 7: 161–6.
26. Savić D, Jakovljević M. Značaj procene kliničkih ishoda iz ugla pacijenta u donošenju kliničke odluke. *Racionalna terapija* 2012; 4: 47–49.
27. Strauss SM, Astone-Twerell J, Munoz-Plaza CE, et al. Drug treatment program patients' hepatitis C virus (HCV) education needs and their use of available HCV education services. *BMC Health Serv Res* 2007; 7: 39.