



Univerzitet u Novom Sadu

Medicinski fakultet

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku
farmakologiju



Troškovi liječenja ulkusne bolesti

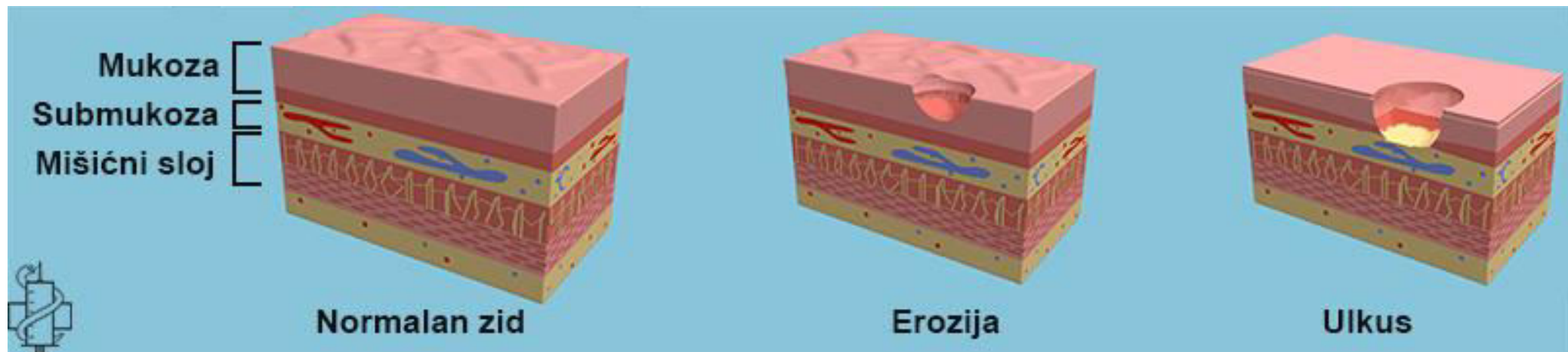
Boris Ž. Milijašević, Marija B. Blagojević, Nataša Z.
Tomić, Dragana S. Milijašević, Radmila N. Popović,
Zdenko S. Tomić



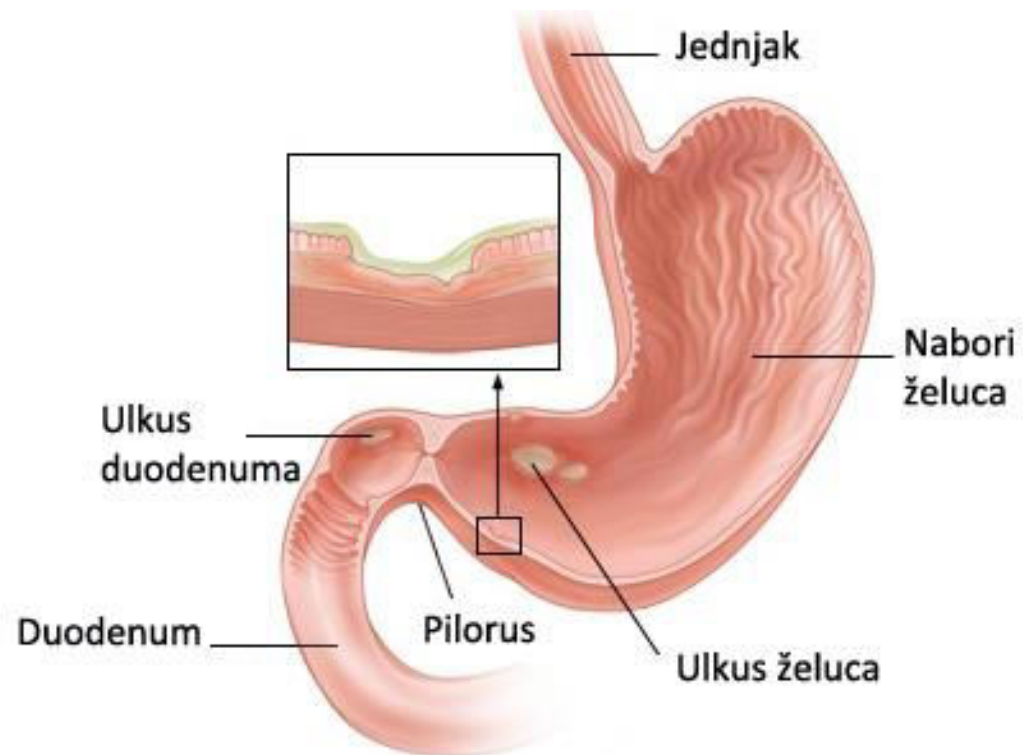
XIV Nedelja bolničke kliničke farmakologije 24-25. decembar 2022.
Sekcija za kliničku farmakologiju "Dr Srdjan Djani Marković"
Srpsko lekarsko društvo

Uvod

- Ulkusna bolest je skupno ime za ulkus želuca i dvanaestopalačnog crijeva.
- Predstavlja eroziju gastične ili duodenalne sluzokože i mišićnog sloja koja je prouzrokovana agresivnim dejstvom HCl i pepsina.



- Ulkusi se mogu javiti na svim dijelovima digestivnog trakta gdje postoji aktivnost želučanog soka: jednjak, želudac, duodenum, rjeđe na ileumu i u području Mekelovog divertikuluma.



- Prirodni tok bolesti se kreće od potpunog zarastanja ulkusa bez liječenja do komplikacija kao što su perforacija i krvarenje.

Epidemiologija i etiologija

- U opštoj populaciji se procijenjuje da je prevalencija ulkusne bolesti 5-10% sa godišnjom incidencijom od 0,1-0,3%
- Prevalencija ulkusne bolesti je dostigla svoj vrhunac početkom 20. vijeka, ali se smanjila poslednjih nekoliko decenija.
- Prisustvo bolesti se povezuje sa infekcijom bakterijom *Helicobacter pylori*, upotrebom malih doza NSAID i velikim količinama stresa.

- Većina ulkusa je povezana sa infekcijom *Helicobacter pylori*.
- Kod bolesnika sa ulkusom dvanaestopalačnog crijeva prisutna je čak u 90-95% slučajeva.
- *H. pylori* je gram negativna, spiralna bakterija koja kolonizuje sluznicu želuca.
- To joj olakšava ureaza koju luči i koja hidrolizuje ureu u amonijak i ugljendioksid čime neutrališe HCL i podešava pH.
- Amonijak je korozivna materija koja oštećuje sluznicu .



Patogeneza

- Nastaje kao disbalans između sekrecije hlorovodonične kiseline i pepsina sa jedne strane kao agresivnih faktori i odbrambenih mehanizama sluzokože sa druge strane, a to su mukus i bikarbonati.
- Postoje stanovništa da je povećano lučenje HCL povezano sa psihosomatskim mehanizmima, ali
- Većina gastroenterologa smatra da je glavi uzrok nastanka bolesti prisustvo H. pylori i njeno ometanje mehanizama odbrane.
- Dr. faktori (pušenje, genetička predispozicija, NSAIL) .

Klinička slika

- Simptomi ulkusa mogu da se kreću od nespecifičnih dispepsija, preko klasičnih simptoma pa sve do potpunog nedostatka simptoma.
- Abdominalna bol, epigastrične lokalizacije koja budi noću i periodični bol koji prolazi nakon konzuminacije hrane su karakteristični znakovi u kliničkoj slici.
- Pacijenti sa ulkusom na dvanaestopalačnom crijevu obično osjećaju glad ili imaju noćne bolove, dok će pacijenti sa ulkusom na želucu više žaliti na postprandijalni bol, mučninu, povraćanje i gubitak težine.

Terapija

- Sastoji se od antiulkusnih lijekova, lijekova za eradikaciju *H. pylori* i hirurgije koja je rezervisana za komplikacije bolesti.
- Antiulkusni lijekovi: anacidi (Al-hidroksid, Mg-hidroksid...) blokatori H₂ histaminskih receptora (cimetidin, ranitidin, famotidin...), inhibitori protonske pumpe (omeprazol, pantoprazol...) i ostali (sukralfat).
- Terapija za eradikaciju *H. pylori* je trojna terapija (2 antibiotika i IPP) Traje 10-14 dana.

Tabela broj 1. Terapija ulkusne bolesti prema preporukama Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse-
Racionalna upotreba antibiotika

Dijagnoza	Najvjerovatniji uzročnici	Terapija prvog izbora	Alternativna terapija
K25 i K26 Duodenalni ili želudačni ulkus	H. pylori	Omeprazol 20mg p.o na 12h ili Pantoprazol 20mg p.o. na 12h ili Esomeprazol 20mg p.o. na 12h + Amoksicilin 1g p.o. na 12h + Klaritromicin 500mg p.o. na 12h ili Metronidazol 500mg p.o. na 8h 10-14 dana	Omeprazol 20mg p.o. na 12 h ili Pantoprazol 20mg p.o. na 12h ili Esomeprazol 20mg p.o. na 12h + Tetraciklin 500mg p.o. na 6h+ Metronidazol 500mg p.o. na 8h + Bizmut subcitrat 300mg na 8h

Ciljevi istraživanja

- Cilj ovog istraživanja je bio da se analiziraju i uporede troškovi liječenja ulkusne bolesti izazvane H. pylori preporučenom terapijom iz "Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse - Racionalna upotreba antibiotika", a analiza je rađena iz ugla Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO) u Republici Srbiji i da se na osnovu prikupljenih podataka predloži najekonomičnija opcija u liječenju ulkusne bolesti.

Materijal i metode



INSTITUT ZA JAVNO ZDRAVLJE SRBIJE
„Dr Milan Jovanović Batut”



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

- Za protokol liječenja smo koristili smjernice Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse-Racionalna upotreba antibiotika.
- Troškovi liječenja ulkusne bolesti su izračunati na osnovu cijene IPP i antibiotika koji su na pozitivnim listama koje se nalaze u elektronskoj bazi podataka Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO). Ljekovi se nalaze na A i A1 listama.
- Ljekovima koji se ne nalaze na pozitivnim listama, a registrovani su na listama humanih lijekova Agencije za lekove i medicinska sredstva cijena je preuzeta iz Uredbi o najvišim cijenama lijeka koje izdaje Ministarstvo zdravlja Republike Srbije.
- Podaci o učestalosti ulkusne bolesti preuzeti su iz zdravstveno –statističkog godišnjaka Republike Srbije koji izdaje Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“.



- **Metronidazol** se nalazi na pozitivnoj listi u dozi od 400mg, ali kako su preporuke 500mg terapija je korigovana tabletom od 250mg koja se nalazi na listi humanih lijekova ALIMS-a. Cijena lijeka preuzeta iz Uredbe o najvišim cijenama lijeka.
- **Tetraciklin** se ne nalazi na pozitivnim listama, ali je registrovan na listi humanih lijekova ALIMS-a pod nazivima **doksiciklin i amracin**. U njihovim SmPC se ne nalazi H. pylori kao indikacija za upotrebu, međutim Reflux centar navodi doksiciklin kao preporuku u terapiji pa je doziranje korigovano prema njihovim upustvima. Doksiciklin se nalazi na pozitivnoj listi A.
- **Bizmut subcitrat** se ne nalazi na pozitivnim listama i pacijent plaća sam punu cijenu ovog lijeka. Cijena mu je odedena po Uredbama o najvišoj cijeni lijeka.



Rezultati

Tabela 2. Ljekovi koji se koriste kao terapija prvog izbora i alternativna terapija za eradikaciju *H. pylori* u ulkusnoj bolesti prema vodiču

ATC	A02BC01	A02BC02	A02BC05	J01C04	J01FA09	P01AB012	J01AA02	A02BX05
INN	omeprazol	pantoprazol	esomeprazol	amokiscilin	kalitromicin	metronidazol	doksickilin	bizmut
zaštićeno ime	Omepral	Nolpaza	Emanera	Sincilin	Fromilid	Orvagil	Doksiciklin HF	Ulcamed
farmaceutski oblik lijeka	GRZ kapsula tvrda	GRZ kapsula tvrda	GRZ kapsula tvrda	kapsula tvrda	film tableta	tableta	kapsula tvrda	film tableta
pakovanje i jačina	blister 15 po 20mg	blister 14 po 20mg	blister 14 po 20mg	blister 16 po 500mg	blister 14 po 500mg	blister 20 po 250mg	blister 5 po 100mg	blister 56 po 120mg
doziranje	20mg/12h p.o	20mg/12h p.o	20mg/12h p.o	1g/12h p.o.	500mg/12h p.o.	500mg/8h p.o.	100mg/12h p.o.	120mg/6h p.o.
trajanje terapije (dan)	10 – 14	10 - 14	10 - 14	10 - 14	10 - 14	10 - 14	10 - 14	10 - 14
broj tableta (10 do 14 dana)	20- 28	20-28	20 - 28	40 - 56	20 - 28	60 - 84	20 - 28	40 - 64
broj pakovanja (10 do 14 dana)	2	2	2	3 - 4	2	3 - 5	4 - 6	1 - 2
neutrošeni dio pojedinačnog oblika lijeka	10 – 2	8- 0	8 - 0	8 - 8	8 - 0	0 - 16	0 - 2	16 - 48
cijena na veliko za pakovanje	234,20	99,70	152,40	117,80	355,70	131,40	74,40	879,50
participacija osiguranog lica	80%	80%	75%	50 RSD	55%	50 RSD	50 RSD	100%
cijena nakon participacije RSD	46,84	19,94	38,10	67,80	160,07	81,40	24,40	0
cijena pojedinačnog oblika lijeka	3,12	1,42	2,72	4,23	11,43	4,07	4,88	0
ukupni troškovi RSD	93,68	39,88	76,20	203,40 - 271,20	320,14	244,20 – 407,00	97,60- 146,40	0
ukupni troškovi RSD	93,68 - 271,20	39,88 - 271,20	76,20 - 271,20	203,40 - 271,20	320,14 - 271,20	244,20 - 407,00	97,60 - 146,40	0

Tabela br 3. Pregled realnih i ukupnih troškova za liječenje ulkusne bolesti u trajanju od 10 do 14 dana.

ATC	INN	Realni troškovi	Ukupni troškovi
A02BC01	omeprazol	62,40 - 87,36	93,68
A02BC02	pantoprazol	28,40 - 39,76	39,88
A02BC05	esomeprazol	54,40 – 76,16	76,16
J01CA04	amoksicilin	169,20 – 236,88	203,40 – 271,20
J01FA09	klaritromicin	228,60 – 320,04	320, 14
P01AB012	metronidazol	244,20 – 341,88	244,20 – 407,00
J01AA02	doksiciklin	97,60 – 136,64	97,60 – 146,40

Cijene su izražene u RSD

- Razlikom između ukupnog i realnog troška vidimo da postoje rashodi u terapiji.
- Terapija ulkusne bolesti je kombinacija više lijekova i na osnovu podataka iz tabele broj 3 možemo izračunati cijenu svake kombinacije.
- Postoje razlike u cijeni terapije prvog izbora i alternativne terapije.
- Najekonomičnije kombinacije terapije prvog izbora su :
 - PAM (pantoprazol, amoksicilin i metronidazol) kombinacija za 10 dana.
 - PAK (pantoprazol amoksicilin i klaritromicin) kombinacija za 14 dana.
- Najpovoljnija kombinacija alternativne terapije je PDMB (pantoprazol, doksiciklin, metronidazol i bizmut) za 10 i 14 dana.

- Prema podacima posljednjeg zdravstveno-statističkog godišnjaka za 2020. godinu Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ u Srbiji je bilo 5761 pacijent sa ulkusnom bolešću izazvanom prisustvom H. pylori.
- Republički fond za zdravstveno osiguranje ima objavljene finansijske izvještaje za 2020. godinu i u njemu vidimo da je budžet izdvojen za lijekove izdate na recept te godine bio 32.900.000.000,00 RSD.
- Na osnovu tih podataka možemo izračunati da je 0,1% budžeta za lijekove izdate na recept potrošeno na ulkusnu bolest.



Problemi terapije:

- Uočava se sve veća rezistencija *H. pylori* u svijetu na klaritomicin i metronidazol, a oba lijeka su u terapiji prvog izbora.
- Svjetska zdravstvena organizacija je objavila listu bakterija za koje su hitno potrebni novi antibiotici. *H. pylori* otporan na klaritromicin je uključen u grupu visokog prioriteta.
- Standardna trojna terapija je popularna u oblastima gdje je stopa rezistencije niža od 15%, ali je primećeno smanjenje efikasnosti te terapije.
- U oblastima gdje je stopa veća od 15% preporuka je da se propisuje četvorostruka terapija sa bizmutom, kod nas pod nazivom alternativna terapija. Ova terapija na najjeftinija.

Zaključak

- Postoje jeftinije i skuplje terapijske kombinacije.
- Svaka kombinacija sa pantoprazolom je povoljnija za budžet.
- 2020. godine je potrošeno 0,1% budžeta za lijekove izdate na recept.
- Postoji rezistencija H. pylori na klaritromicin i metronidazol. Trebalo bi pratiti prevalenciju te rezistencije.
- Alternativna terapija PDMB ima najviše prednosti i po budžet (0,06%) i po kontrolu rezistencije na klaritromicin.

Hvala na pažnji!