

NOVOSTI I AKTUALNOSTI
U KLINIČKOJ
PSIHOFARMAKOLOGIJI

.....
LATEST TRENDS IN CLINICAL
PSYCHOPHARMACOLOGY

Farmakoeekonomska istraživanja psihofarmaka

Pharmacoeconomics Investigation of Psychopharmacs

Neven Henigsberg¹, Vera Folnegović-Šmalc², Saša Jevtović³

¹Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
10000 Zagreb, Šalata 12

²Psihijatrijska bolnica Vrapče
10000 Zagreb, Bolnička cesta 32

³PLIVA d.d., Farmaceutska divizija, Tržište Hrvatska
10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

Sažetak *Gospodarske procjene posljedica narušenja mentalnog zdravlja i istraživanja u kojima se terapijski ishod uspoređuje s uloženim sredstvima sve se češće susreću u stručnoj i znanstvenoj literaturi, usporedno s porastom broja raspoloživih mogućnosti u farmakoterapiji psihijatrijskih poremećaja. U ovom je prikazu dan osvrt na važnija istraživanja ekonomskih posljedica psihijatrijskih poremećaja, kretanja u potrošnji psihofarmaka, načela provođenja farmakoekonomskih istraživanja te na mogućnost njihove primjene u praksi.*

Ključne riječi: farmakoeconomija, psihofarmaci

Summary *Economic estimation of consequences of disturbed mental health and of research in which therapeutic outcome is compared with invested funds has often been met in professional and scientific literature, along with the increase of available possibilities in pharmacotherapy of psychiatric disorders. This review presents more important research work in economic sequelae of psychiatric disorders, trends in use of psychopharmaca, principles of conducting pharmacoeconomic investigations, and the possibilities of their practical application.*

Key words: pharmacoeconomy, psychopharmaca

Gospodarsko značenje mentalnog zdravlja

Prije desetak godina procjenjivalo se da duševni poremećaji sudjeluju s udjelom od oko 12% u ukupnom teretu svih bolesti i poremećaja, no novije su procjene puno teže. Analize za 2000. godinu upućuju na to da duševni poremećaji i neurološke bolesti u svijetu čine čak 30.8% gubitka godina zdravog života zbog onesposobljenosti (1). S obzirom na promjenu dobne strukture populacije, pogoršanje socijalnih problema u nekim zemljama te povećanje nasilja, očekuje se da će taj udio i dalje rasti. Četiri psihijatrijska poremećaja već su sada među deset vodećih uzroka onesposobljenosti u svijetu, s time da su depresije na 1. mjestu, alkoholizam na 5, shizofrenija na 7., a bipolarni poremećaj na 9. mjestu (2). Udio psihijatrijskih poremećaja među uzrocima onesposobljenosti u mlađoj životnoj dobi još je veći (grafikon 1). Prevalencija duševnih poremećaja stabilna je u svijetu, a novija istraživanja pokazuju da tijekom života više od 25% osoba oboli od jednog ili više poremećaja.

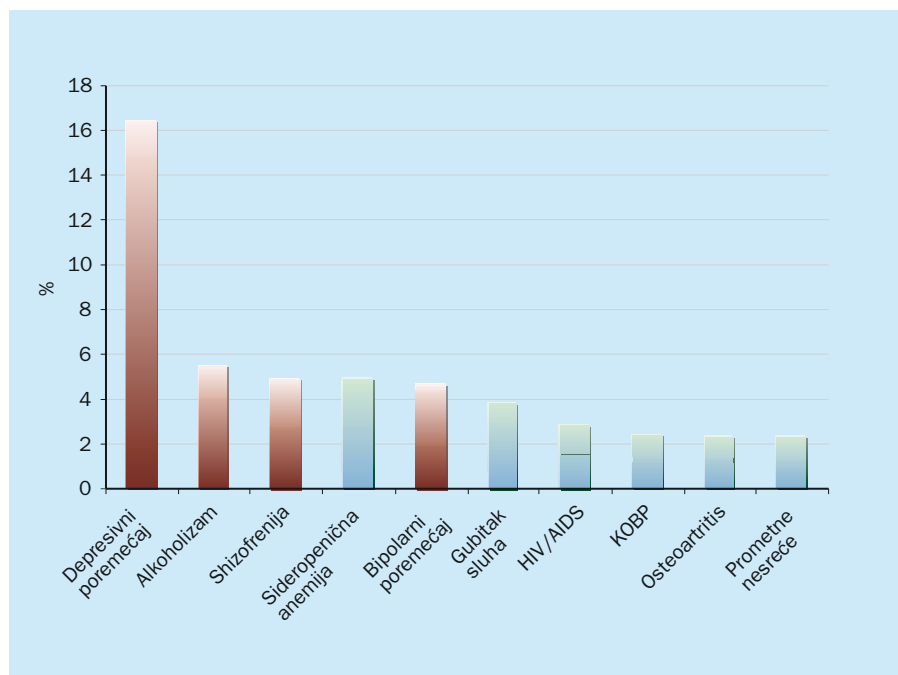
Čest je slučaj, poglavito u manje razvijenim zemljama, da bolesnici sa psihijatrijskim poremećajima ne ostvaruju prava u jednakom opsegu kao oni s tjelesnim bolestima. Posljedica neravnopravnog odnosa brojnih zdravstvenih sustava prema psihijatrijskim bolestima i

psihijatrijskim bolesnicima jest izrazit nerazmjer između udjela većeg od jedne desetine u broju izgubljenih dana kvalitetnog života i prosječnih samo 1% od ukupnih zdravstvenih troškova koji se izdvajaju za liječenje psihijatrijskih bolesnika (1). S druge strane, u nekim razvijenim europskim zemljama udio troškova skrbi za duševne bolesnike u ukupnim zdravstvenim troškovima puno je veći i iznosi više od 20% (3, 4).

Uz subjektivne patnje bolesnika, psihijatrijski su poremećaji povezani s nizom izravnih i neizravnih troškova, uključujući troškove liječenja i druge skrbi te gubitka prihoda bolesnika. Osobit je teret članova obitelji psihijatrijskih bolesnika koji uključuje ne samo gospodarske gubitke nego i povećanu izloženost stresu i smanjenje ukupnih društvenih aktivnosti (1). Od novčano mjerljivih gubitaka obitelji osobito su značajni oni povezani s poslovnim mogućnostima koje, zbog skrbi za člana obitelji, nisu mogle biti ostvarene (tzv. oportunitetni troškovi).

Potrošnja lijekova

Sve veći broj raspoloživih lijekova dovodi do stabilnog porasta u potrošnji lijekova. Taj je porast osobito izražen u zemljama veće gospodarske snage, pa se u samo jednogodišnjem razdoblju potrošnja za lijekove na recepte po stanovniku povećala u Kanadi za 10,7% (1999./



Grafikon 1. Deset vodećih uzroka godina proživljenih s onesposobljenošću (disabilitetom) u svijetu, u dobi od 15 do 44 godine, procjene za 2000. godinu (1).

2000. godine), a u SAD-u za 15,9% (1998./1999.). U zemljama manje prosječne gospodarske snage porast je puno manji (npr. u Grčkoj je iznosio 2%, a u Češkoj 6%) (5). Dok je prosječan porast potrošnje lijekova na recepte u posljednjem razdoblju za koje su raspoloživi podaci u zemljama OECD-a iznosio 9%, javna potrošnja za zdravstvo u istom je razdoblju porasla u prosjeku samo za 4,2%.

Potrošnja psihofarmaka

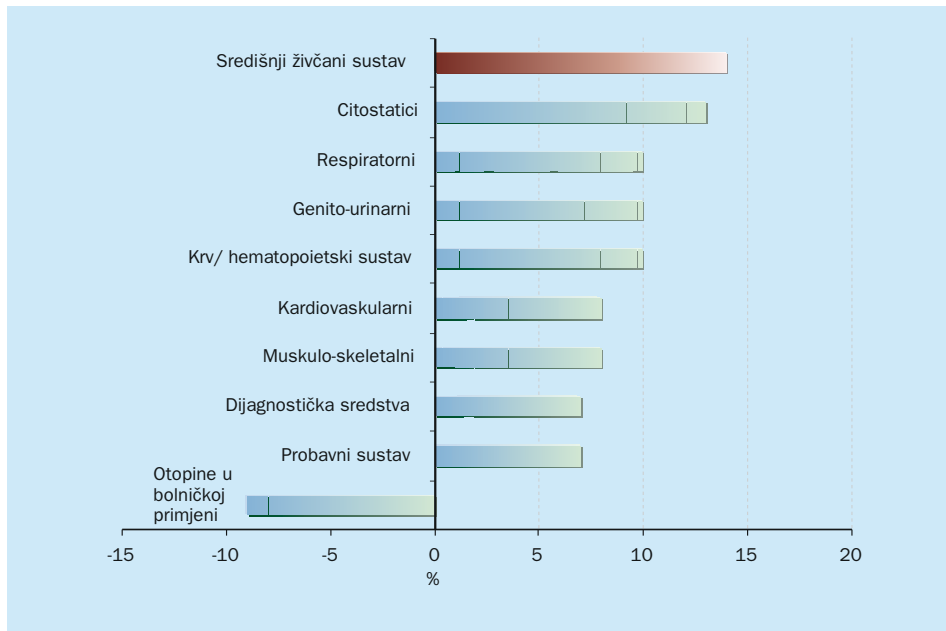
Udio potrošnje psihofarmaka u ukupnoj potrošnji lijekova u razvijenim se zemljama tijekom posljednjih godina kreće između 16 i 17% (5). Potrošnja psihofarmaka, ne samo u apsolutnim nego i u relativnim iznosima, pokazuje stabilan rast u posljednjem razdoblju. Dok se procjenjuje da je ukupna potrošnja lijekova u svijetu u jednogodišnjem razdoblju porasla za 8%, potrošnja za lijekove u terapiji bolesti i poremećaja središnjega živčanog sustava porasla je 2002. godine čak za 14% (6), više od bilo koje druge skupine lijekova (grafikon 2). U većini je razvijenih zemalja promjena u istom razdoblju bila znatno veća od prosjeka - npr. u pet europskih zemalja prosjek porasta potrošnje bio je 16%, a u Sjevernoj Americi čak 21%. Potrošnja antidepresiva u razvijenijim zemljama sudjeluje s 4,8% na tržištu lijekova, a antipsihotici s 1,5% (7), no u pojedinim zemljama ovi su udjeli puno veći. Prema potrošnji na tržištu SAD-a, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i noradrenalina (SNRI) čine čak 5,6% tržišta (uz jednogodišnji porast potrošnje od 18%), a antipsihotici 3,1% (uz jednogodišnji porast od 33%) (8). Noviji antipsihotici imaju sve veći udio u ukupnoj potrošnji antipsihotika - na primjer, u Njemačkoj četiri novija antipsihotika (olanzapin, risperidon,

klozapin i ziklopentiksol) imaju udio veći od 40% (9). Istodobno, istraživanja psihofarmaka, uz citostatike, čine najbrojniju skupinu lijekova u ranim fazama istraživanja (pretklinička faza - faza II). Zaključno, sve veća pozornost koja se u svijetu pridaje mentalnom zdravlju, uza sve veći broj farmaceutskih pripravaka raspoloživih na tržištu i znatna ulaganja u istraživanja novih psihofarmaka, dovela su do stabilnog porasta u potrošnji psihofarmaka tijekom posljednjeg desetljeća te neizostavno i do povećanih troškova za lijekove u terapiji psihijatrijskih poremećaja.

Važnost farmakoekonomskih istraživanja na području mentalnog zdravlja

Značajni rast potrošnje psihofarmaka i velik udio troškova mentalnog zdravlja u ukupnoj zdravstvenoj potrošnji dva su glavna poticaja za sve veće zanimanje za farmakoekonomska istraživanja u psihijatriji. Motivi povezani s ta dva razloga mogu se čak činiti suprotnima: dok bi, s jedne strane, zdravstveni sustavi mogli biti zainteresirani za provođenje što jeftinijeg liječenja psihijatrijskih bolesnika koje dovodi do podudarnih rezultata, motivi povezani sa željom za smanjenje ukupnih izravnih i neizravnih troškova duševnih poremećaja načelno su drugačiji i teže što boljem izlječenju psihijatrijskih bolesnika (ne neizostavno primjenom samo jeftinih metoda) kako bi se smanjili ukupni izravni i neizravni troškovi šire zajednice od kojih je većina izvan zdravstvenog sustava.

Farmakoekonomska istraživanja najsvrhovitije je provoditi kod poremećaja koji su u populaciji povezani s većom



Grafikon 2. Postotna promjena potrošnje za lijekove u svijetu, prema organskim sustavima, jednogodišnja promjena do srpnja 2002.

Izvor:

IMS Health, IMS Drug Monitor, 2002

potrošnjom lijekova. Dvije su skupine od posebnog značenja: poremećaji s dugotrajnim, kroničnim tijekom (a obično i s manjom incidencijom) te oni povezani s većim rizikom od obolijevanja (odnosno velikom incidencijom). U prvu se skupinu može ubrojiti shizofrenija, s prevalencijom od svega 1%, a u drugu depresija, poremećaj kod kojeg je prevalencija 15-ak puta veća, ali se relapsi ne javljaju neizostavno (javljaju se u oko 35% bolesnika tijekom dvije godine nakon prve epizode), a remisije su duže. Oba poremećaja povezana su sa značajnim rizikom od suicida, čije je posljedice gotovo nemoguće gospodarski mjeriti: 15-20% depresivnih (10) i oko 10% shizofrenih (11) bolesnika život završava suicidom. Dugotrajnija farmakoe ekonomska istraživanja u psihijatriji dodatno su otežana činjenicom da je kod 79% psihijatrijskih bolesnika prisutna bar još jedna bolest (12) i da je prosječni životni vijek kroničnih psihijatrijskih bolesnika kraći i za desetak godina (1).

Načela farmakoe ekonomskih istraživanja

Četiri su metode najčešće primjenjivane u farmakoe ekonomskim istraživanjima. Njihove glavne osobitosti prikazane su na tablici 1.

Provedena farmakoe ekonomska istraživanja znatno se razlikuju prema opsegu troškova koje uzimaju u obzir. Značajniji izravni i neizravni troškovi koji se češće analiziraju u farmakoe ekonomskim istraživanjima prikazani su na tablici 2.

Farmakoe ekonomska istraživanja u psihijatriji često rabe mjere kvalitete života. Istraživanja u kojima su primijenjeni takvi mjerni instrumenti jasno su pokazala da dugotrajno hospitalizirani bolesnici imaju dugoročno znatno lošiju kvalitetu života od onih koji su liječeni u zajednici.

Pokazalo se, s druge strane, da primjena novijih (i skupljih) antipsihotika omogućuje stabilnije i dugotrajnije remisije.

Multicentrična, randomizirana, kontrolirana istraživanja postala su standard u suvremenim kliničkim istraživanjima. Dobro razrađenim planom istraživanja smanjuje se mogućnost pogreške pristranog odabira uzorka te se nastoji da istraživane skupine budu podudarne po pokazateljima koji, osim onog od prvenstvenog interesa, mogu utjecati na ishod istraživanja. U takvim istraživanjima koja uključuju ekonomske pokazatelje moguće je primijeniti dva načela: prema prvom, ekonomski se pokazatelji, po provedenom istraživanju, naknadno analiziraju, dok se po drugom prikupljaju usporedno s kliničkim podacima. Dok su ranija farmakoe ekonomska istraživanja uglavnom bila retrospektivne prirode, novija u mnogo većoj mjeri slijede načela randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja. Razlike u strukturi zdravstvenih sustava, načinima njihova financiranja i uobičajenoj praksi korištenja zdravstvenih usluga ipak znatno ograničavaju provođenje istraživanja po multicentričnom načelu.

Velika Britanija i Kanada primjeri su zemalja koje ne samo da provode velik broj istraživanja nego i široko primjenjuju načela farmakoe ekonomike. Nedostatak izvora podataka potrebnih za farmakoe ekonomske analize i nedostatan određena metodologija provođenja ovih istraživanja nije posebnost manje razvijenih zemalja, nego se javlja u nekim visoko razvijenima (13).

Struktura zdravstvenih troškova

Lijekovi, premda imaju izravan i najveći učinak ne samo na psihičko stanje bolesnika nego i na korištenje psihijatrijske i drugih oblika zdravstvene zaštite te na radnu

Tablica 1. Najčešće metode farmakoekonomskih istraživanja

Metoda	Načela	Mjere rezultata
Cost-minimization	Određivanje najjeftinijeg postupka koji dovodi do istog ishoda.	Odabir najjeftinijeg postupka.
Cost-effectiveness	Uložena sredstva uspoređuju se s dobitkom izraženim u prirodnim jedinicama (npr. promjene na ocjenskoj skali, godine produženog života)	Troškovi po jedinici kojom je mjerena učinkovitost (npr. trošak po jedinici mjere učinkovitosti ili po godini produženog života)
Cost-utility	Uloženo s obzirom na dobitak u dužini i kvaliteti života. Najčešće se procjenjuje dobitak u danima kvalitetno provedenog života (QUALY - engl. quality adjusted life years), u danima života bez onesposobljenosti (DALY - engl. disability adjusted life years), u godinama ekvivalentnim zdravom životu (HYE - engl. health year equivalent)	Troškovi uloženi po jedinici kojom se mjeri dobitak u dužini i kvaliteti života (npr. USD / QUALY)
Cost-benefit	Usporedba dobiti u odnosu na uloženu vrijednost s ciljem određivanja najpovoljnije metode. Mogu se procjenjivati i osobne sklonosti (npr. spremnost plaćanja za postizanje određenog cilja)	Odluka je li učinak veći od uloženi troškova.

sposobnost bolesnika i njegovih skrbnika, ipak čine svega 5-6% izravnih zdravstvenih troškova (14), a prema novijima čak i ispod 2% (15). Brojna su istraživanja pokazala da su izravni troškovi (npr. lijek, bolničko i izvanbolničko liječenje, socijalna prava i dr.) manji od onih neizravnih (npr. oportunitetni troškovi, smanjena radna sposobnost skrbnika i dr.).

Premda detaljnije analize strukture potrošnje u liječenju psihijatrijskih bolesnika u Hrvatskoj nisu rađene, usporedba broja dana bolničkog liječenja shizofrenih bolesnika i ukupno raspoloživih bolničkih kapaciteta upućuje na

to da se oko 10% bolničkih kapaciteta rabi za liječenje shizofrenih bolesnika.

Primjeri farmakoekonomskih istraživanja

Porast troškova farmakoterapije najočitiji je trenutačni financijski učinak nakon uvođenja novih antipsihotika. Takav, trenutačni porast ipak može u dužem razdoblju biti poništen uštedama u broju dana hospitalizacija, manjoj potrošnji lijekova za suzbijanje nuspojava, manjim korištenjem izvanbolničke zdravstvene zaštite ili poboljšanim radnim funkcioniranjem bolesnika i članova njegove obitelji. U ovom su dijelu u većoj mjeri opisana farmakoekonomska istraživanja onih psihofarmaka koji su registrirani u Hrvatskoj.

U farmakoekonomskim istraživanjima antipsihotika valja uzeti u obzir nekoliko čimbenika koji utječu na ukupnu cijenu liječenja: nakon uvođenja antipsihotika liječenje se nastavlja u dužem razdoblju; kod značajnog broja bolesnika ne opaža se pozitivan odgovor na primijenjenu terapiju (16) (čak do 30% bolesnika); antipsihotici se znatno razlikuju po profilu nuspojava, a pridržavanje propisane terapije izravno ovisi o podnošljivosti lijeka, osobito o pojavi ekstrapiramidnih nuspojava (17). Razlika u profilu nuspojava novih antipsihotika u odnosu na klasične dokazana je nizom kontroliranih kliničkih istraživanja, no novije metaanalize pokazuju znatne razlike i među novim antipsihoticima pojedinačno: dok se kod klopazina češće pojavljuju umor, hipersalivacija, mučnina i ortostatska hipotenzija, noviji antipsihotici s izuzetkom olanzapina (risperidon, remoksiprid, iloperidon, kvetiapin, serdintol, ziprazidon i zotepin) češće izazivaju ekstrapiramidne nuspojave (18). Izraženost negativnih simptoma prediktor je

Tablica 2. Značajniji izravni i neizravni troškovi u skrbi za psihijatrijske bolesnike analizirani u farmakoekonomskim istraživanjima.

Izravni troškovi	Neizravni troškovi
Lijekovi	Gubitak zaposlenja
Hospitalizacija	Smanjena produktivnost bolesnika
Dijagnostika	Smanjena produktivnost skrbnika
Primarna zdravstvena zaštita	Ranija smrtnost
Izvanbolničko specijalističko liječenje	
Troškovi iz sustava socijalne skrbi	
Troškovi pravosudnog sustava	

lošijeg pridržavanja propisane terapije (nesuradljivosti) (19), no noviji (i skuplji) antipsihotici imaju povoljnije djelovanje na negativne simptome od klasičnih.

Najjednostavnije farmakoekonomske studije uspoređuju troškove nakon primjene novog lijeka s onima u vrijeme primjene klasičnog antipsihotika („cost-offset“), a da izravno međusobno ne uspoređuju učinkovitost antipsihotika. Više je takvih istraživanja u različitim zemljama pokazalo da su uštede nakon primjene klopazina veće od troškova uzrokovanih primjenom skupljeg lijeka (20, 21, 22, 23, 24). Studije u kojima su analizirani troškovi nakon primjene risperidona također su pokazale povoljan rezultat (25, 26), a i one u kojima su analizirani troškovi nakon primjene olanzapina (27, 28). Uštede u izravnim ukupnim troškovima liječenja postanu očite tek nakon stanovitog razdoblja. U provedenim se istraživanjima obično pokazalo da su ukupni troškovi nakon uvođenja novog antipsihotika podudarni onima kod primjene klasičnih i samo godinu dana nakon započete primjene (29). Sva provedena istraživanja ovog tipa promatrala su samo troškove zdravstvenih sustava, pa se pretpostavlja da bi uključivanje i drugih troškova, izvan ovog sustava, dalo još očitiji rezultat.

Po načelu istovrsna istraživanja provedena su i kod antidepressiva. Retrospektivnim istraživanjima ili modelima pokazalo se da je primjena npr. fluoksetina (30), sertralina (31) ili mirtazapina (32) povezana s manjim ukupnim troškovima liječenja u jednogodišnjem razdoblju nego kod tricikličkih antidepressiva, iako su troškovi samog lijeka veći. Premda istraživani modeli u pravilu govore u prilog novim antidepressivima, randomizirana prospektivna klinička istraživanja vrlo su rijetka (33) i provode se tek u novije vrijeme.

Farmakoekonomska istraživanja uporabe psihofarmaka provedena su, uz shizofreniju i poremećaje raspoloženja i kod brojnih drugih psihijatrijskih poremećaja, no takvih je istraživanja ipak mnogo manje nego kod prve dvije dijagnostičke kategorije.

Usporedba troškova, promatrana samostalno, ipak, nije pouzdan pokazatelj. Zbog toga, brojne farmakoekonomske metode, uz troškove, uzimaju u omjer i pokazatelj učinkovitosti. Učinkovitost se u takvim istraživanjima najčešće mjeri putem ocjenske ili samoocjenske ljestvice te se postignuti stupanj poboljšanja dovodi u omjer s troškovima farmakoterapije. Neka takva farmakoekonomska istraživanja antipsihotika provedena u posljednje vrijeme prikazana su na tablici 3. Raniji primjeri, u kojima su bili uspoređivani samo troškovi, uključivali su primjenu retrospektivnih i prospektivnih metoda. Za razliku od njih, istraživanja u kojima se, uz troškove, procjenjuje i učinkovitost, u pravilu su prospektivna. Većina navedenih istraživanja, ali i drugih koja ovdje nisu prikazana, bez obzira na veću cijenu novijih antipsihotika, ipak upućuju na to da su uštede do kojih oni dovode veće od njihove samostalne cijene. Kao što se da uočiti iz tablice s primjerima, obuhvat troškova koji se istražuju vrlo je različit - u nekim se studijama istražuju samo troškovi bolničkog liječenja, druge procjenjuju ukupne troškove pruženih zdravstvenih usluga, dok su izuzetno

malobrojne one koje obuhvaćaju i troškove izvan zdravstvenog sustava.

Prenosivost rezultata farmakoekonomskih istraživanja

Rezultati istraživanja učinkovitosti, podnošljivosti i sigurnosti primjene lijekova potpuno su prenosivi između pojedinih zemalja. S druge strane, farmakoekonomska su istraživanja u velikoj mjeri ovisna o iznosima i strukturi troškova u pojedinim zdravstvenim sustavima, pa i o makroekonomskim uvjetima sredine u kojoj se istraživanje provodi.

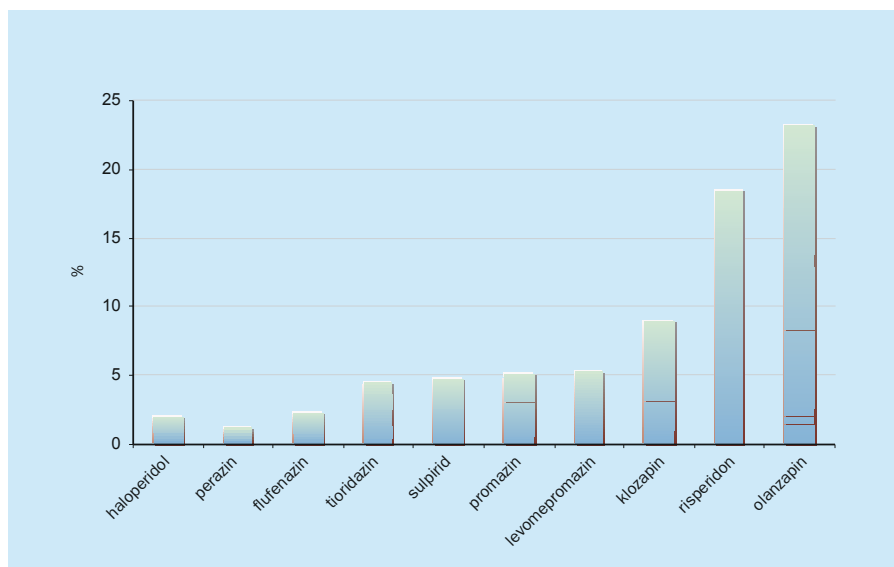
Troškovi bolničkog liječenja u razvijenim zemljama imaju najveći udio u ukupnim troškovima liječenja psihijatrijskih bolesnika. U brojnim se istraživanjima pokazalo da su povoljniji rezultati u primjeni nekih, početno skupljih, psihofarmaka postignuti upravo na skraćenju bolničkih tretmana. Ipak, pristupi prema hospitalizaciji psihijatrijskih bolesnika znatno se razlikuju čak i u razvijenijim zemljama. Na primjer, 1999. godine prosječno trajanje hospitalizacije bolesnika sa psihijatrijskim poremećajima u Norveškoj je trajalo svega 5,1 dan (uz 193 otpusta na 100.000 stanovnika), dok je u Finskoj trajalo 41,9 dana (uz 957 otpusta na 100.000) (5). Znatna varijabilitet koji postoji između zemalja čak i sa sličnim ustrojem zdravstvenih sustava, podudarne gospodarske snage i sa sličnom raspoloživošću psihofarmaka upućuje da trajanje bolničkog liječenja ne ovisi značajnije o primjeni novih psihofarmaka, nego i o stručnim razlikama u pristupu bolničkom liječenju te o ustrojstvu sustava skrbi na području mentalnog zdravlja.

Znatne su razlike i u prosječnim troškovima specijalističkog pregleda. Dok, na primjer, prosječna cijena u Kanadi iznosi 54,7 USD (prema paritetu kupovne moći), u Švedskoj ona iznosi upola manje (20,4 USD), a u Turskoj (9,4 USD) oko šestine cijene u Kanadi (5).

Istraživanja provedena u zemljama u kojima su cijene rada, a posljedično i troškovi hospitalizacija, znatno viši od onih u Hrvatskoj, upućuju da je udio troškova samog lijeka vrlo malen. Udio lijeka u izravnim troškovima liječenja uglavnom se u zemljama Zapadne Europe procjenjuje (14, 34) na 4-6%. Premda detaljne analize u Hrvatskoj nisu provedene, omjer cijena novih antipsihotika u odnosu na troškove smještaja i prehrane tijekom bolničkog liječenja mogao bi biti značajno veći. Analizira li se udio cijene lijeka (cijena za DDD prema Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje) u pretpostavljenim troškovima bolničkog smještaja (35) i farmakoterapije, samo je kod klasičnih antipsihotika taj udio ispod 6% (grafikon 3). Udio haloperidola u monoterapiji u takvim troškovima iznosi 2,1%, a jedino je niži udio perazina. Udio flufenazina u ovim troškovima tek je nešto veći nego u slučaju haloperidola. Nešto su veći udjeli troška lijeka u slučaju liječenja tioridazinom, sulpiridom, promazinom i levopromazinom. Udio cijene klopazina iznosio bi 9%, a risperidona dvostruko više od toga (18,5%). Udio cijene olanzapina je najveći i iznosi 23,3%.

Tablica 3. Značajnija novija farmakoekonomska istraživanja antipsihotika koja uključuju mjere učinkovitosti

Istraživanje	Dijagnostička kategorija (broj ispitanika)	Lijek u istraživanju	Mjera učinkovitosti	Tip analize troškova	Najvažniji rezultati
Rosenheck i dr., 1997 (37)	shizofrenija (423)	klozapin, haloperidol	PANSS	-	Klozapin učinkovitiji od haloperidola, nuspojave i hospitalizacije rjeđe, veće korištenje izvanbolničkih usluga, ukupni troškovi liječenja podudarni.
Hamilton i dr., 1999 (28)	shizofrenija bez ranijeg terapijskog odgovora (817)	olanzapin, haloperidol	BPRS, QLS	-	Ukupni troškovi u akutnoj fazi liječenja značajno niži kod bolesnika koji su dobivali olanzapin. U skupini s olanzapinom značajno veći troškovi lijeka, ali bolnički i izvanbolnički troškovi značajno niži. Poboljšanje mjereno BPRS i QLS veće kod olanzapina.
Tunis i dr., 1999 (38)	shizofrenija, shizoafektivni poremećaj, shizofreniformni poremećaj (1155)	olanzapin, haloperidol	podskale SF-36	cost-effectiveness	Omjer troškova za postignut stupanj poboljšanja na SF-36 za ukupno tjelesno zdravlje pokazuje uštedu od 1632.5 USD po jedinici, a kod podskale za mentalno zdravlje i funkcioniranje uštedu od 5654.7 USD kod primjene olanzapina.
Chouinard i Albright, 1997 (39)	shizofrenija (135)	risperidon, haloperidol	PANSS, ESRS, CGI, QUALY	cost-utility	Ušteda od 21.333 USD po stupnju poboljšanja QUALY kod primjene risperidona.
Nightengale i dr., 1998 (40)	shizofrenija, shizoafektivni poremećaj, depresija sa psihotičnim simptomima (60)	risperidon, haloperidol	GAF i korištenje usluga	-	Ukupni mjesečni troškovi bez statističke značajnosti. Kod risperidona troškovi liječenja veći, učestalost hospitalizacija manja te češći posjeti liječniku.
Lynch i dr., 2001 (41)	shizofrenija (21)	kvetiapin	BPRS, AIMS, CGI, Simpson-Angus	usporedba prije i nakon primjene	Značajno poboljšanje na BPRS, CGI, AIMS i Simpson-Angusovoj skali nakon primjene kvetiapina. Smanjenje broja dana hospitalizacija i troškova liječenja, ali ne i statistički značajno.
Galvin i dr., 1999 (42)	različiti poremećaji (37)	klozapin, risperidon, klasični antipsihotici	korištenje usluga	cost-benefit	Klozapin i risperidon povezani s manjim korištenjem usluga, manjom učestalošću tardivne diskinezije u usporedbi s klasičnim antipsihoticima. Troškovi farmakoterapije značajno veći kod klozapina i risperidona, no ukupni godišnji troškovi skrbi po bolesniku za 3.000 USD niži u tim skupinama.



Grafikon 3. Udio cijene lijeka u ukupnim troškovima stacionarnog smještaja i farmakoterapije kod primjene antipsihotika na Listi lijekova HZZO.

Napomena:

Trošak lijeka računat kao cijena za DDD. Smještaj i prebrana izračunani u iznosima za liječenje duševnih bolesti.

Zaključak

Farmakoekonomska istraživanja korisna su pri odlučivanju o namjeni sredstava za zdravstvenu potrošnju. Ipak, ona su samo pomoć i nije ih opravdano primjenjivati kao kruta pravila pri odabiru načina liječenja. Farmakoekonomska istraživanja ponajprije mogu biti od pomoći pri odabiru između dvije dobre mogućnosti, koje obje dovode

do jednako povoljnog ishoda liječenja. Već se pokazalo da štednja na liječenju psihijatrijskih bolesnika dovodi do znatnog povećanja neizravnih troškova (36). S druge strane, otežana prenosivost rezultata farmakoekonomskih istraživanja, uz nedostatak takvih istraživanja u Hrvatskoj i sredinama koje bi se mogle smatrati podudarnim, onemogućuju širu primjenu farmakoekonomike u odlučivanju o racionalnoj farmakoterapiji psihijatrijskih poremećaja u Hrvatskoj.

Literatura

- World Health Organization. The world health report 2001. Geneva: World Health Organization. 2001.
- MURRAY CJL, LOPEZ AD (urednici). The global burden of disease. Harvard University Press. 1996.
- MEERDING WJ, BONNEUX L, POLDER JJ, KOOPMAN-SCHAP MA, Van der MAAS PJ. Demographic and epidemiological determinants of healthcare costs in Netherlands: cost of illness study. *BMJ* 1998; 317 (7151): 111-5.
- PATEL A, KNAPP MRJ. Costs of mental illness in England. *Mental Health Research Review*. 1998;5:4-10.
- CREDES. OECD health data 2001. CREDES. 2001.
- IMS Health. IMS drug monitor. IMS. 2002.
- Reed Business Information. The 1999 pharmacy trade report. Chatswood: Reed Business Information. 1999.
- IMS. IMS health, retail and provider perspective, 2002. IMS. 2002.
- IMS. IMS health Pharmcast therapy profiles - sample report Germany 2000. IMS. 2000.
- GOODWIN FK, JAMISON KR. Suicide, in manic-depressive illness. New York: Oxford University Press. 1990. 227-44.
- CALDWELL CB, Gottesman II. Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull*. 1990;16:571-89.
- KESSLER RC, MCGONAGLE KA, ZHAO S, NELSON CB, HUGHES M, ESHLEMAN S, WITTCHEN HU, KENDLER KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
- NISHIMURA S, TORRANCE GW, IKEGAMI N, FUKUHARA S, DRUMMOND M, SCHUBERT F. Information barriers to the implementation of economic evaluations in Japan. *Pharmacoeconomics* 2002;20 Suppl 2:9-15.
- ROUILLON F, TOUMI M, DANSETTE GY, BENYAYA J, AUQUIER P. Some aspects of the cost of schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics*. 1997;11(6):578-94.

15. Access economics. Schizophrenia: costs - an analysis of the burden of schizophrenia and related suicide in Australia. Access economics. 2002.
16. TATTAN TM, CREED FH. Negative symptoms of schizophrenia and compliance with medication. *Schizophr Bull* 2001;27(1):149-55.
17. KEMP R, HAYWARD P, APPLEWHAITE G, EVERITT B, DAVID A. Compliance therapy in psychotic patients: randomized controlled trial. *British Medical Journal*. 1996; 312: 345-9.
18. TUUNAINEN A, WAHLBECK K, GILBODY SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000966.
19. KAMPMAN O, LAIPPALA P, VAANANEN J, KOIVISTO E, KIVINIEMI P, KILKKU N, LEHTINEN K. Indicators of medication compliance in first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 2002;110(1):39-48.
20. JONSSON D, WALINDER J. Cost-effectiveness of clozapine treatment in therapy-refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1995;92(3):199-201.
21. HONIGFELD G, PATIN J. A two-year clinical and economic follow-up of patients on clozapine. *Hosp Community Psychiatry*. 1990;41(8):882-5.
22. MELTZER HY, COLA P, WAY L, THOMPSON PA, BASTANI B, DAVIES MA, SNITZ B. Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1993;150(11):1630-8.
23. AITCHISON KJ, KERWIN RW. Cost-effectiveness of clozapine. A UK clinic-based study. *Br J Psychiatry*. 1997;171:125-30.
24. PERCUDANI M, FATTORE G, GALLETTA J, MITA PL, CONTINI A, ALTAMURA AC. Health care costs of therapy-refractory schizophrenic patients treated with clozapine: a study in a community psychiatric service in Italy. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;99(4):274-80.
25. FINLEY PR, SOMMER BR, CORBITT JL, BRUNSON GH, LUM BL. Risperidone: clinical outcome predictors and cost-effectiveness in a naturalistic setting. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34(1):75-81.
26. KEEGAN DL, ALBRIGHT P, PETERSEN T. Long-term healthcare resource utilisation and costs before and after initiation of risperidone treatment in patients with chronic schizophrenia. *Clin Drug Invest* 1999; 18:233-7.
27. SACRISTAN JA, GOMEZ JC, MARTIN J. Pharmacoeconomic assessment of olanzapine in the treatment of refractory schizophrenia based on a pilot clinical study. *Clin Drug Invest* 1998; 15:29-35.
28. HAMILTON SH, REVICKI DA, EDGELL ET, GENDUSO LA, TOLLEFSON G. Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomised clinical trial. *Pharmacoeconomics*. 1999;15(5):469-80.
29. KUPFER DJ, SARTORIUS N (urednici). The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications. *Current Opinion in Psychiatry* 2002; 15(suppl.1): 1-51
30. SCLAR DA, ROBISON LM, SKAER TL, LEGG RF, NEMEC NL, GALIN RS, HUGHES TE, BUESCHING DP. Antidepressant pharmacotherapy: economic outcomes in a health maintenance organization. *Clin Ther*. 1994; 16(4):715-30.
31. SKAER TL, SCLAR DA, ROBISON LM et al. Economic evaluation of amitriptyline, desipramine, nortriptyline and sertraline in the management of patients with depression. *Curr Ther Res* 1995;56(6):556-67.
32. BROWN MC, NIMMERRICHTER AA, GUEST JF. Cost-effectiveness of mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in Austria. *Eur Psychiatry*. 1999;14(4):230-44.
33. REVICKI DA. Cost-effectiveness of antidepressants in the USA. *Biological Psychiatry* 1997;42(1 Suppl1):11S.
34. SALIZE HJ, ROSSLER W. How expensive is the comprehensive health care of schizophrenic patients living in the community? A cost evaluation from a German catchment area. *Br J Psychiatry* 1996;169:42-8.
35. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Godišnje izvješće o poslovanju zdravstvenog osiguranja i zdravstva Republike Hrvatske za 2001. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. 2002.
36. CHISHOLM D, SEKAR K, KUMAR KK, SAEED K, JAMES S, MUBBASHAR M, MURTHY RS. Integration of mental health care into primary care. Demonstration cost-outcome study in India and Pakistan. *Br J Psychiatry*. 2000;176:581-8.
37. ROSENHECK R, CRAMER J, XU W, THOMAS J, HENDERSON W, FRISMAN L, FYE C, CHARNEY D. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 1997;337(12):809-15.
38. TUNISL, JOHNSTONE BM, GIBSON J, LOOSBROCK DL, DULISSE BK. Changes in perceived health and functioning as a cost - effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60, 38- 45.
39. CHOUINARD G, ALBRIGHT PS. Economic and health state utility determinations for schizophrenic patients treated with risperidone or haloperidol. *J. Clin. Psychopharmacol*. 1997;17, 298-307.
40. NIGHTENGALE BS, GARRETT L, WAUGH S, LAWRENCE BJ, ANDRUS J. Economic outcomes associated with the use of risperidone in a naturalistic group practice setting. *Am. J. Manage Care* 1998; 4, 360-6.
41. LYNCH J, MORRISON J, GRAVES N, MEDDIS D, DRUMMOND MF, HELLEWELL JSE. The health economic implications of treatment with quetiapine: an audit of long-term treatment for patients with chronic schizophrenia. *Eur. Psychiatr*. 2001;16, 307-12.
42. GALVIN PM., KNEZEK LD, RUSH AJ, TOPRAC MG, JOHNSON B. Clinical and economic impact of newer versus older antipsychotic medications in a community mental health center. *Clin. Ther*. 1999; 21, 1105-16.