



## Општи подаци и протокол истраживања

### Назив Пројекта :

ПРОЦЕНА УКУПНИХ ТРОШКОВА ЛЕЧЕЊА МЕНТАЛНИХ ПОРЕМЕЋАЈА И ПОРЕМЕЋАЈА ПОНАШАЊА СА ФОКУСОМ НА ФАРМАКОЕКОНОМСКУ АНАЛИЗУ ЛЕЧЕЊА ДЕПРЕСИВНИХ ПОРЕМЕЋАЈА ТРАЗОДОНОМ

### Кључне речи :

Ментални поремећаји, фармакоэкономија, депресија, тразодон, сертралин

### Предмет, садржај и циљ истраживања

### Сажетак

Према бројним епидемиолошким студијама, ментални поремећаји и поремећаји понашања су све заступљенији а посебно у нашој популацији, која је последњих година била изложена бројним акутним и хроничним стресорима, узрокованим не само социјалном транзицијом него и ратним дешавањима. Осим субјективних тегоба пацијената, ова обољења повезана су са низом директних и индиректних трошкова као и специфичним теретом чланова породице. Додатни пораст трошкова узрокован је и увођењем нових и, по правилу, скупљих психофармака. Стога је све веће оптерећење здравственог буџета збрињавањем менталних болести, уз органиченост економских ресурса, посебно у неразвијеним земљама, афирмисало фармакокономска истраживања у овој области.

Сходно наведеном, истраживање ће се базирати на евиденцији и анализи укупних трошкова лечења менталних обољења на локалном нивоу и екстраполацији резултата на национални ниво. Прецизно ће се пратити директни и индиректни трошкови по сваком пацијенту, који користи услуге здравственог система Републике Србије, везани за њихово ментално обољење. Истовремено ће се пратити исплативост лечења депресије тразодоном у поређењу са сертралином. Ефекти две терапијске опције пратиће се кроз четири (неуро)психијатријска прегледа, а на основу клиничког искуства, важећих дијагностичких критеријума и стандардизованим упитницима: Бековом, Монтгомери-Осберговом и Хамилтоновом скалом за депресију као и Скалама општег клиничког утиска (*CGI-S* и *CGI-I*), на почетку, током и на завршетку лечења. Истовремено ће се пратити директни и индиректни трошкови терапије наведеним антидепресивима.

Очекује се да ће студија показати да су укупни трошкови лечења менталних обољења значајно виши од процењених и утврдити реално оптерећење здравственог буџета Републике Србије. Поред тога, претпоставка је и да се исплативост лечења тразодоном неће значајније разликовати у поређењу са сертралином.



### Циљ истраживања:

Пимарни циљ студије је анализа укупних трошкова лечења особа са менталним поремећајима и поремећајима понашања, који користе услуге здравственог система Републике Србије.

Други циљ овог истраживања је да се на основу добијених резултата у испитиваном узорку направи пројекција укупних трошкова на националном нивоу, узимајући у обзир процену Института за здравствену заштиту Србије о преваленцији менталних обољења.

Упоредо ће студија имати за циљ и анализу исплативости тј. односа трошкова и ефикасности (*Cost-effectiveness*) лечења депресије антидепресивом тразодоном у поређењу са сертралином.

### Актуелност истраживања:

Ментални поремећаји и поремећаји понашања представљају значајан светски али и друштвени и јавноздравствени проблем Републике Србије, због све већег оптерећења, хроничног тока, смањења квалитета живота и инвалидности али и њихове повезаности са појединим соматским обољењима(1,2). Према подацима СЗО из 2000. године, оптерећење униполарном депресијом је било на четвртном месту у оквиру 20 изабраних поремећаја здравља и до 2020. године ће постати други водећи узрок оптерећења у свету а први у земљама у развоју (1,3,4). Поред универзалних ризикофактора за ментална обољења, становништво наше земље је у последње две деценије било изложено бројним акутним и хроничним стресорима, узрокованим не само социјалном транзицијом него и ратним дешавањима (5). Иако нема епидемиолошких истраживања која би дала прецизније податке о стању менталног здравља наше популације (5), према резултатима Студије оптерећења болестима и повредама у Србији, из 2000. године, униполарна депресија била је на четвртном месту међу водећим поремећајима здравља (3).

Осим субјективних тегоба психијатријских пацијената, ова обољења су повезана са низом директних и индиректних трошкова, укључујући не само трошкове лечења него и туђе неге (код пацијената са умањеном аутономијом) и губитком прихода пацијената. Поред тога, специфичан је и терет чланова породице, који подразумева повећану вулнерабилност према стресу и смањење укупне социјалне активности као и новчани губици повезани са ограничењем пословних могућности, које нису могле бити реализоване због старања о болесном члану породице (тзв. опортунитетни трошкови)(1). С друге стране, пораст трошкова лечења узрокован је и увођењем нових и, по правилу, скупљих лекова не само код великих психијатријских обољења (психоза, депресија) него и код анксиозних поремећаја, болести зависности и др.(6). Тако је, на пример, у САД, за шест година, од 1990. до 1995., употреба антидепресива повећана за 50%, код пацијената са депресијом с тим да се удео инхибитора



поновног преузимања серотонина (*SSRI*) у потрошњи повећавао веома брзо (7). Све веће оптерећење здравственог буџета не само трошковима збрињавања менталних већ и других обољења, уз ограниченост економских ресурса, посебно у неразвијеним земљама, утицало је на развој фармакоекономије, мултидисциплинарне науке, која свеобухватније сагледава корист појединих фармаколошких и нефармаколошких опција, а нарочито њихове економске импликације(8,9,10). Ова врста истраживања данас су све фреквентнија и корисна су при доношењу одлука о намени средстава за здравствену делатност а од посебног су значаја при одабиру између две добре могућности, које доводе до подједнако повољног исхода лечења.

У последњих неколико деценија се за лечење не само депресије већ и читавог низа поремећаја који спадају у афективни континуум користи све шири спектар антидепресива. Подаци из релевантне литературе показују да је клиничка ефикасност различитих група антидепресива углавном слична али да се разликују према механизму дејства, сигурности и нежељеним појавама. Стога оптимална индивидуализација терапије ових поремећаја полази од специфичности клиничке слике, етиопатогенезе и својстава антидепресива. Модулатори серотонина (тразодон и нефазодон) су новији антидепресиви, који повољно утичу на архитектуру спавања (11) док им је антидепресивни ефекат еквивалентан лековима из групе *SSRI*, што је потврдило неколико компаративних студија ефикасности (12,13,14). Међутим, према доступној литератури, до сада није објављено ниједно истраживање које је прецизније анализирано фармакоекономске аспекте примене модулатора серотонина тј. тразодона и нефазодона.

### **Предмет и опис истраживања:**

#### **задачи, методологија, очекивани резултати**

Истраживање ће се базирати на евидентирању, обради и анализи свих директних (набавка лекова, пружене услуге, потрошена медицинска средства ) и индиректних трошкова (превремена смрт, смањена радна способност, превремена пензија, апсентизам пацијената) по сваком пацијенту, који користи услуге националног здравственог система, везани за њихово ментално обољење.

Пратиће се следећи параметри:

- a) број посета изабраном доктору на примарном нивоу;
- b) број посета психијатру/неуропсихијатру на секундарном и/или терцијарном нивоу;
- v) услуге стационарног лечења на секундарном и/или терцијарном нивоу;
- г) обављене лабораторијске анализе;
- д) дијагностички тестови (психолошко тестирање, електроенцефалографски преглед, скенер главе, преглед главе магнетном резонанцом и др.);
- ђ) количина и врста потрошених лекова према АТЦ/ДДД (анатомско-хемијско-



- терапијска/ дефинисана дневна доза) методологији;
- е) потрошена медицинска средства (бризгалице, игле за апликацију лекова, вата, дезинфекционо средство и др.);
  - ж) евентуална нежељена дејства прописаних психофармака и непсихијатријских лекова и здравствене услуге везане за њихово збрињавање;
  - з) вредност туђе неге и помоћи (код пацијената који су остварили то право);
  - и) трошкови санитетског и приватног транспорта пацијента (евентуално и пратиоца), уколико се пружа услуга ван места становања;
  - ј) новчани губици повезани са ограничењем пословних могућности, које нису могле бити реализоване због старања о болесном члану породице (тзв. опортунитетни трошкови).

Утрошени ресурси ће се обрачунавати на основу важећих ценовника Дома здравља и Опште болнице у Шапцу и/или друге установе у којој је пацијент лечен стационарно. Цене лекова обрачунаваће се на основу вредности дефинисане дневне дозе (ДДД) датог лека у националној валути а потрошена медицинска средства према ценама прописаним од стране Републичког завода за здравствено осигурање (РЗЗО). Трошкови везани за нежељена дејства лекова биће обрачунати у зависности од пружених услуга током збрињавања наведеног стања. Вредност апсентизма као и опортунитетни трошкови биће прорачунати на основу просечне зараде у Републици Србији у том периоду. Транспортни трошкови пацијената (и пратилаца) обрачунаће се у случајевима када се услуга пружа ван места становања. Сви финансијски издаци биће приказани официјелном валутом, у динарима (РСД), кориговани за реалну стопу инфлације у нашој земљи, у посматраном периоду.

За анализу исплативости (*Cost effectiveness analysis*) лечења депресије тразодоном, праћеће се пацијенти који узимају тразодон односно сертралин а припадају следећим дијагностичким категоријама:

F 32. i F33.-Депресивна епизода и рекурентни депресивни поремећај-умереног и тешког степена;

F 31.- Биполарни афективни поремећај-депресивне епизоде;

F 06.- Органски поремећај-депресивне епизоде.

Дијагноза и степен депресивног поремећаја код изабраног лекара верификоваће се на основу клиничког искуства, важећих критеријума и Бековом скалом депресивности.

Антидепресивна ефикасност тразодона и сертралина биће праћена кроз четири (неуро)психијатријска прегледа а на основу клиничког искуства, актуелних дијагностичких критеријума (МКБ-10) и стандардизованим упитницима. Процена степена депресивности тј. ефекат терапије биће праћена помоћу Монтгомери-Осбергове скале за депресију (*MADRS*) и Хамилтонове скале за депресију (*HAMD*), процена тежине болести и процена општег



побољшања помоћу Скала општег клиничког утиска (*CGI-S* и *CGI-I*) и то на почетку лечења, након 1,2,3,6 месеци трајања терапије, односно на завршетку лечења. Истовремено ће се пратити директни и индиректни трошкови терапије наведеним антидепресивима.

Ова кохортна проспективна опсервациона студија по типу серије случајева (*Case series study*), са усађеном студијом случај-контрола (*Case-control study*) биће спроведена у Дому здравља Шабац и Општој болници Шабац. У истраживање ће бити укључени пацијенти оба пола, старији од 18 година, којима је дијагностиковано ментално обољење и који су потписали информисани пристанак за добровољно учествовање у студији. За пацијенте са умањеном аутономијом (одузетом пословном способношћу) тражиће се пристанак њихових законских старатеља. За анализу исплативости (*Cost effectiveness analysis*) лечења депресије тразодоном, из узорка пацијената са менталним обољењима (кохорте), методом случајног узорковања, издвојиће се пацијенти који испуњавају важеће дијагностичке критеријуме и којима је прописан тразодон (случајеви) и пацијенти који узимају сертралин (контроле).

Приликом обраде података биће коришћене стандардне методе дескриптивне и инференцијалне статистике. Нумеричка обележја биће описана аритметичком средином и стандардном девијацијом док ће атрибутивне варијабле бити приказане апсолутним и релативним фреквенцијама. За тестирање статистичке значајности и проверу хипотеза биће коришћени стандардни статистички тестови (*Pearson  $\chi^2$*  тест независности, Студентнов т-тест за независне узорке, *Fisherova* једнофакторска *ANOVA*). Вероватноћа од  $p < 0,05$  ће бити узета као минимални ниво статистичке значајности. За анализу добијених података биће коришћен софтверски пакет *SPSS (Chicago, USA)*. Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

На основу досадашњих фармакоекономских истраживања, очекује се да ће ова студија показати да су укупни трошкови лечења менталних обољења значајно виши од процењених и утврдити реално оптерећење здравственог буџета Републике Србије. Поред тога, претпоставка је и да се однос трошкова и ефикасности лечења тразодоном неће значајније разликовати у поређењу са сертралином.

### **Значај истраживања:**

У нашој средини и земљама са еквивалентном здравственом политиком до сада није спроведено ниједно свеобухватније истраживање укупних трошкова лечења менталних обољења. Стога ће студија прецизније указати на економске консеквенце ове нозолошке категорије на целокупан систем здравствене заштите и наше друштво уопште, што би значајно утицало на рационализацију постојећих ресурса тј. избор најоптималнијег третмана.

Према нашим сазнањима, досада је публикована само једна фармакоекономска студија лечења депресије тразодоном, која је показала да не постоје значајније разлике у укупним трошковима третмана овим леком у поређењу са флуоксетином и два трициклична антидепресива (15). Нашом анализом би се добили прецизнији подаци о исплативости лечења депресије тразодоном у поређењу са сертралином.



### Временски оквир:

У циљу прикупљања адекватних и потпуних података, неопходних за добијање релевантних резултата, који би омогућили пројекцију на националном нивоу, истраживање би требало да траје од 6 до 9 месеци.

### Литература:

1. WHO. The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva:World Health Organization, 2001.
2. Bromet EJ, Parkinson DK. Psychiatric Disorders. In: Last JM, Wallace RB (eds): Maxcy-Rosentau Public Health and Preventive Medicine, 13th ed. East Norwalk, CN: Appleton & Lange, 1992; pp.947-61.
3. Јанковић С. Учесталост и распрострањеност депресије у свету и Србији. Acta clinica. 2005; 5(3):34-41. 9.
4. Јанковић С. Депресија. У: Атанацковић-Марковић З, Бјеговић В, Јанковић С. И сар. Оптерећење болестима и повредама у Србији. Београд: Министарство здравља Републике Србије, 2003:109-113.
5. Лечић Тошевски Д. Заштита менталног здравља у Србији-изазови и решења. Psihijat.dan., Supp. 2005; 37(1):9-15.
6. Rollman BL, Belnap BH, Mazumdar S, et al. A randomized trial to improve the quality of treatment for panic and generalized anxiety disorders in primary care. Arch Gen Psychiatry.2005;62:1332-41.
7. Sclar DA, Robison LM, Skaer TL, et al. Trends in the prescribing of antidepressant pharmacotherapy: office-based visits, 1990-1995. Clin Ther 1998;20: 871-84
8. Croom KF, Plosker GL. Escitalopram A Pharmacoeconomic Review of its Use in Depression. Pharmacoeconomics 2003; 21 (16): 1185-1209.
9. Leichsenring F, Rabung S. Effectiveness of Long-term Psychodynamic Psychotherapy. A Meta-analysis .JAMA. 2008;300(13):1551-1565.
10. Breitborde NJ, Woods SW, Srihari VH. Multifamily psychoeducation for first-episode psychosis:a cost-effectiveness analysis. Psychiatr Serv. 2009 Nov;60(11):1477-83.
11. Stahl SM; Essential Psychopharmacology.Cambridge University Press 2000.



12. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Psychiatry*. 2007 Oct;22(7):444-7.
13. Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2006 Sep;22(9):1703-13.
14. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2005 Aug;21(8):1139-46.
15. Croghan TW, Lair TJ, Engelhart L, Crown WE, Copley-Merriman C, Melfi CA, Obenchain RL, Buesching DP. Effect of antidepressant therapy on health care utilization and costs in primary care. *Psychiatr Serv*. 1997 Nov;48(11):1420-6.