

Примљено	15.07.2025
Оргјед	
05	5725
Вредност	

**ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА**

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	АНАЛИЗА НЕЖЕЉЕНИХ ДЕЈСТАВА ЛЕКОВАЗА ЛЕЧЕЊЕ ГОЈАЗНОСТИ КОЈАСТВАРАЈУ ЗНАЧАЈНЕ ТРОШКОВЕ	
Кандидат	Бранислава Раичевић	
Ментор:	Проф. др Слободан Јанковић	
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	15.7.2025.	

Потврђујем да је докторска дисертација оригинална, тј. да представља резултат рада докторанда. У дисертацији су поштована академска правила цитирања, навођења извора и слично. Укупно подударање текста према провери плагијаризма износи 6%, и последица је искључиво цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, као и претходно публикованих резултата докторанткињих истраживања, који су проистекли из њене докторске дисертације.

Ова оцена извештаја о провери докторске дисертације је заснована на укупности релевантних критеријума, као што су повезаност, смисао и значај делова текста код којих је утврђено подударање.

Овај извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за одбрану може наставити (позитивна оцена).

Датум

15.7.2025.

ПОТПИС МЕНТОРА

ANALIZA NEŽELJENIH DEJSTAVA LEKOVA ZA LEČENJE GOJAZNOSTI KOJA STVARAJU ZNAČAJNE TROŠKOVE

By Branislava Raičević

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
БРОЈ: IV-03-401/3
ДАТУМ: 7.07.2025. ГОДИНЕ
КРАГУЈЕВАЦ



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Branislava B. Raičević

**ANALIZA NEŽELJENIH DEJSTAVA
LEKOVA ZA LEČENJE GOJAZNOSTI KOJA
STVARAJU ZNAČAJNE TROŠKOVE**

²
doktorska disertacija

Kragujevac, 2025



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Branislava B. Raičević

ANALYSIS OF ADVERSE EFFECTS OF OBESITY TREATMENT DRUGS WITH SIGNIFICANT COSTS

²
Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2025

Identifikaciona stranica doktorske disertacije

Autor
Ime i prezime: Branislava Raičević
Datum i mesto rođenja: 13.10.1974. Užice
Sadašnje zaposlenje: Farmaceut u veletrgovini
Doktorska disertacija
Naslov: ANALIZA NEŽELJENIH DEJSTAVA LEKOVA ZA LEČENJE GOJAZNOSTI KOJA STVARAJU ZNAČAJNE TROŠKOVE
Broj stranica: 89
Broj slika: 18
Broj bibliografskih podataka: 198
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac
Naučna oblast (UDK): Medicinske nauke
Mentor: titula, ime i prezime, zvanje, naziv fakulteta/instituta i univerziteta
Prof. Dr. Slobodan Janković, redovni profesor, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu
Datum prijave teme: 27.5.2024.
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije:
Broj: IV-03-667/37, datum: 25.09.2024. god.

Sa iskrenom ljubavlju i dubokim poštovanjem, izražavam zahvalnost svima koji su svojim prisustvom, podrškom i poverenjem obeležili moj naučni i lični put.

Najdublju zahvalnost dugujem svom mentoru i uzoru, Prof. dr Slobodanu Jankoviću, koji je za mene bio daleko više od akademskog vodiča. Njegov briljantni um, urođena skromnost, intelektualna snaga, dečaćka radoznalost i očinska blagost ostavili su neizbrisiv trag u meni. Svi koji su imali sreću da ga upoznaju, znaju kako njegovo prisustvo donosi svetlost, a njegova reč mir i sigurnost. Njegov pristup nauci, jasnoća misli i vera u znanje bili su oslonac bez kog ovaj rad ne bi bio moguć. On je utkan u svaki sloj mog mišljenja i ostaje trajna inspiracija za sve što dolazi.

Posebnu zahvalnost upućujem svojoj porodici, deci, suprugu, roditeljima i bratu, koji su me celog života okruživali ljubavlju i razumevanjem, omogućivši mi da kroz život koračam sa mirom, verom i sigurnošću. Svaki moj pad dočekan je na njihovim krilima. Iza svakog mog uspeha stoji njihova snaga. Omogućili su mi da sanjam, da verujem, da ne odustajem. Njihova nesebična žrtva i bezuslovna podrška naučili su me šta su prave vrednosti. Zbog njih i svega što su uložili u mene, svakodnevno preispitujem svoje izbore i trudim se da budem dostojna tog poverenja.

Zahvalna sam mojim prijateljima, kumovima i kolegama, čija su podrška i ljudska toplina učinili da i najizazovniji trenuci postanu lakši, a radost potpuna.

Hvala vam što ste mi omogućili da živim i stvaram u okruženju ljubavi, sigurnosti i smisla.

SAŽETAK

Uvod: Iako su lekovi protiv gojaznosti pokazali značajnu kliničku efikasnost i pomogli velikom broju pacijenata da normalizuju telesnu težinu ili bar da je smanje, njihova neželjena dejstva često nisu prepoznata kao značajan izvor morbiditeta i povećanja troškova lečenja.

Cilj: Ciljevi ove doktorske teze su utvrditi faktore povezane sa pojavom neželjenih dejstava lekova za lečenje gojaznosti koja stvaraju značajne troškove i utvrditi strukturu i iznos troškova koje stvaraju neželjena dejstva lekova za lečenje gojaznosti.

Metod: Ova doktorska teza je izrađena primenom metode triangulacije, tj. korišćenjem tri različite metode istraživanja za objašnjenje istog fenomena – neželjenih dejstava lekova za lečenje gojaznosti. U radu su bile korišćene sledeće tri metode: opservaciona studija preseka, studija troškova i sistematski pregled literature. Opservaciona studija preseka se bavila faktorima povezanim sa gastrointestinalnim neželjenim efektima metformina, leka koji se vanindikaciono koristi za lečenje gojaznosti. Studija troškova je obuhvatila neželjena dejstva lekova protiv gojaznosti koja zahtevaju značajno korišćenje zdravstvenih resursa i izvedena je na osnovu podataka iz 10 evropskih zemalja. Sistematski pregled je obuhvatio metode prilagođavanja ulaznih parametara studija odnosa troškova i efekata lekova zasnovanih na izradi farmakoekonomske modele.

Rezultati: Viši indeks telesne mase, trajni boravak na većim nadmorskim visinama, postojanje anemije i prethodnih crevnih infekcija u poslednja tri meseca, značajno povećavaju rizik od nastanka gastrointestinalnih tegoba kod pacijenata koji su na terapiji metforminom. S druge strane, istovremena primena statina ima zaštitni efekat u pogledu nastanka gastrointestinalnih tegoba. Konkretno, anemija povećava rizik od ovih tegoba 4,2 puta, a prethodna crevna infekcija 2,8 puta. Svaka dodatna jedinica BMI povećava učestalost gastrointestinalnih tegoba za 11%, dok prelazak sa 10 na 2000 metara nadmorske visine udvostručuje verovatnoću pojave ovih problema. Terapija statinima smanjuje učestalost gastrointestinalnih tegoba za oko 80%.

Ekonomsko stanje ispitivanih zemalja, izraženo kroz bruto nacionalni dohodak po glavi stanovnika, ima ključnu ulogu u formiranju troškova lečenja većine analiziranih neželjenih efekata, osim retinopatije, anafilakse i respiratornih poremećaja. Povećani troškovi privatnog zdravstvenog sektora u nekoj zemlji uticali su na više troškove lečenja depresije, infekcija gornjih disajnih puteva, melanocitnog nevusa i hepatitisa izazvanog lekovima. Nasuprot tome, veća ulaganja u farmaceutske proizvode, medicinsku opremu i preventivnu negu imala su tendenciju da smanje troškove lečenja različitih neželjenih efekata, nezavisno od njihove lokalizacije ili mehanizma delovanja u organizmu.

Neophodna prilagođavanja farmakoekonomske analiza obuhvataju sniženje diskontnih stopa za troškove i efekte lečenja koje rezultira značajnim produženjem života, diferencijalno diskontovanje troškova i efekata, izračunavanje lokalne granice isplativosti (inkrementalnog odnosa troškova i efekata) i dugoročna projekcija kretanja cene leka.

Zaključak: Neželjena dejstva lekova protiv gojaznosti u svim ispitivanim zemljama nose visoke troškove njihovog zbrinjavanja, koji su utoliko veći, ukoliko se neželjena dejstva otkriju kasnije ili se na njih nedovoljno misli prilikom propisivanja lekova zbog ograničene interakcije pacijenata sa zdravstvenim radnicima.

Ključne reči: lekovi protiv gojaznosti, neželjena dejstva, faktori rizika, troškovi.

ABSTRACT

Introduction: Although anti-obesity drugs have shown significant clinical efficacy and helped a large number of patients to normalize body weight or at least reduce it, their side effects are often unrecognized as a significant source of morbidity and increased treatment costs.

Objective: The objectives of this doctoral thesis are to determine the factors associated with the occurrence of adverse effects of drugs for the treatment of obesity that generate significant costs, and to determine the structure and amount of costs that generate adverse effects of drugs for the treatment of obesity.

Method: This doctoral thesis was prepared using the triangulation method, i.e. using three different research methods to explain the same phenomenon - the side effects of drugs for the treatment of obesity. The following three methods were used in the thesis: cross-sectional observational study, cost study and systematic literature review. A cross-sectional observational study looked at factors associated with gastrointestinal side effects of metformin, a drug used off-label to treat obesity. The cost study included side effects of anti-obesity drugs that require significant use of healthcare resources, and was based on data from 10 European countries. The systematic review included methods of adjusting the input parameters of drug cost-effectiveness studies based on the development of pharmacoeconomic models.

Results: Higher body mass index, permanent residence at higher altitudes, existence of anemia and previous intestinal infections in the last three months significantly increase the risk of gastrointestinal complaints in patients on metformin therapy. On the other hand, the simultaneous use of statins has a protective effect in terms of the onset of gastrointestinal complaints. Specifically, anemia increases the risk of these adverse effects 4.2 times, and previous intestinal infection 2.8 times. Each additional unit of BMI increases the frequency of gastrointestinal problems by 11%, while moving from 50 to 2000 meters above sea level doubles the probability of these problems. Statin therapy reduces the frequency of gastrointestinal complaints by about 80%.

The economic condition of the examined countries, expressed through the gross national income per capita, plays a key role in the formation of the costs of treating most of the analyzed side effects, except for retinopathy, anaphylaxis and respiratory disorders. Increased private health sector costs in a country have resulted in higher costs of treating depression, upper respiratory tract infections, melanocytic nevus and drug-induced hepatitis. Conversely, greater investment in pharmaceuticals, medical equipment, and preventive care tended to reduce the cost of treating various side effects, regardless of their location or mechanism of action in the body.

Necessary adjustments of pharmacoeconomic analyzes include reduction of discount rates for costs and effects of treatment that results in significant life extension, differential discounting of costs and effects, calculation of the local cost-effectiveness limit (incremental ratio of costs and effects) and long-term projection of drug price movements.

Conclusion: Adverse effects of anti-obesity drugs in all examined countries carry high costs of their care, which are all the higher if the adverse effects are discovered later or are insufficiently thought of when prescribing drugs due to limited interaction between patients and healthcare workers.

Key words: anti-obesity drugs, side effects, risk factors, cost

SADRŽAJ

UVOD	1
Gojaznost.....	1
Lekovi za lečenje gojaznosti	2
Neželjena dejstva lekova.....	10
Neželjena dejstva lekova za lečenje gojaznosti.....	14
Trajne posledice neželjenih dejstava lekova za lečenje gojaznosti.....	21
Troškovi zbrinjavanja pacijenata sa neželjenim dejstvima lekova protiv gojaznosti.....	24
Potencijalni finansijski efekti prevencije i pravovremenog zbrinjavanja neželjenih dejstava lekova za lečenje gojaznosti.....	26
Faktori povezani sa neželjenim dejstvima lekova protiv gojaznosti koja stvaraju značajne troškove.....	28
 CILJEVI	 30
 HIPOTEZE	 31
 METOD	 32
2 Vrsta studije.....	32
Populacija koja se istražuje	35
Uzorkovanje	36
Varijable koje se mere u studiji	37
Snaga studije i veličina uzorka.....	38
Statistička obrada podataka	40
 REZULTATI	 41
Analiza faktora povezanih sa gastrointestinalnim neželjenim dejstvima metformina: Studija preseka	41
Studija troškova ozbiljnih neželjenih efekata lekova koji se koriste u lečenju gojaznosti.....	47

Prilagođavanje diskontne stope i uzimanje u obzir uticaja pojave generičkih lekova i biosimilara na tržištu radi adekvatne procene troškova lečenja retkih i teških medicinskih fenomena.....	61
Promena ulaznih podataka u farmakoekonomske analize.....	63
Prilagođavanje pragovne vrednosti odnosa razlike troškova i razlike efekata nove i standardne terapijske opcije.....	65
Dopunski kriterijumi isplativosti.....	67

DISKUSIJA	68
------------------------	-----------

ZAKLJUČCI	74
------------------------	-----------

LITERATURA	76
-------------------------	-----------

UVOD

♦ GOJAZNOST

Gojaznost je globalni zdravstveni problem koji se karakteriše prekomernim nakupljanjem masnog tkiva u organizmu, pa je indeks telesne mase (BMI) jednak ili veći od 30 kg/m^2 (1). Prema vrednosti BMI, gojaznost se klasifikuje kao visoka (klasa I) ($30,0\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$), veoma visoka (klasa II) ($35,0\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$) i ekstremno visoka (klasa III) ($\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$) (2). Gojaznost je jedno od stanja sa najizraženijim štetnim posledicama po zdravlje: doprinosi većoj incidenci dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, psihičkih poremećaja, degenerativnih osteomišićnih poremećaja, respiratornih, malignih i drugih bolesti (3). Prevalencija gojaznosti se značajno povećala u poslednjim decenijama, dostižući razmere pandemije, što je izazvalo ozbiljne posledice po javno zdravlje i zdravstvene sisteme širom sveta. U celom svetu postoji epidemija gojaznosti (procenjuje se da trenutno u svetu ima 650 miliona odraslih i 340 miliona dece koja su gojazna) (4). Očekuje se da će troškovi gojaznosti porasti do 3% globalnog bruto domaćeg proizvoda (BDP) 2035. godine (5) (6).

Etiologija gojaznosti je multifaktorijalna i uključuje genetske, metaboličke, hormonske, psihološke i socijalne faktore, uz dominantan uticaj modernog načina života obeleženog povećanim unosom visokokalorične hrane i smanjenom fizičkom aktivnošću. Istraživanja su pokazala da od svih potencijalnih faktora, najveći etiološki značaj imaju sociodemografske karakteristike, navike, genetski poremećaji i život u gojaznom okruženju. Sociodemografske karakteristike koje imaju tendenciju da dovedu do gojaznosti su: starije životno doba, brak, siromaštvo, život u gradu, ženski pol, pohađanje privatnih škola, laka dostupnost brze hrane, migracija iz sela u grad, visoko obrazovanje i trudnoća (7). Od navika, gojaznosti doprinose regularno unošenje hiperkaloričnih namirnica, izbegavanje doručka i uzimanje hrane kasno uveče, izbegavanje voća u ishrani, slaba fizička aktivnost, dugo gledanje televizije, manjak sna, i stres na poslu. Ukupno je oko 250 gena povezano sa nastankom gojaznosti, ali najveći značaj ima gen povezan sa masom masnog tkiva i gojaznošću (engleski: fat mass- and obesity-associated gene - FTO), koji je povezan sa većom telesnom masom i koncentracijom leptina u krvi (8).

Kao što je već pomenuto, gojaznost je povezana sa značajnim morbiditetom, uključujući dijabetes tipa 2, hipertenziju, kardiovaskularne bolesti, dislipidemiju, sindrom opstruktivne apneje u snu, osteoartritis i određene vrste karcinoma. Pored fizičkih posledica, gojaznost utiče na mentalno zdravlje, povećavajući rizik od depresije, anksioznosti i socijalne stigmatizacije.

Ekonomске posledice gojaznosti su takođe značajne, uključujući povećane troškove zdravstvene zaštite, smanjenu produktivnost i skraćivanje očekivanog trajanja života. Iz tog razloga, tretman i prevencija gojaznosti predstavljaju ključne prioritete u savremenoj medicini i javnom zdravlju.

Razumevanje patofizioloških mehanizama koji dovode do razvoja gojaznosti, kao i razvoja novih terapijskih strategija, uključujući farmakološke, hirurške i bihevioralne intervencije, od suštinskog je značaja za kontrolu ovog složenog zdravstvenog problema. Osim individualnog pristupa pacijentu, neophodna je i implementacija širokih populacionih mera usmerenih na promenu životnog okruženja koje podstiče nezdrav način života.

♦ LEKOVI ZA LEČENJE GOJAZNOSTI

Farmakoterapija za lečenje gojaznosti predstavlja značajnu komponentu upravljanja ovim hroničnim stanjem, posebno kod pacijenata kod kojih promena načina ishrane i povećanje fizičke aktivnosti nisu dovoljni za postizanje i održavanje gubitka telesne mase. Farmakoterapija se uključuje kod osoba sa indeksom telesne mase (BMI) ≥ 30 kg/m² (gojaznost), kada promene životnog stila (promene u načinu ishrane, povećanje fizičke aktivnosti) ne daju zadovoljavajuće rezultate ili kada je BMI ≥ 27 kg/m², a prisutni su komorbiditeti poput dijabetesa tipa 2, hipertenzije ili srčanih oboljenja.

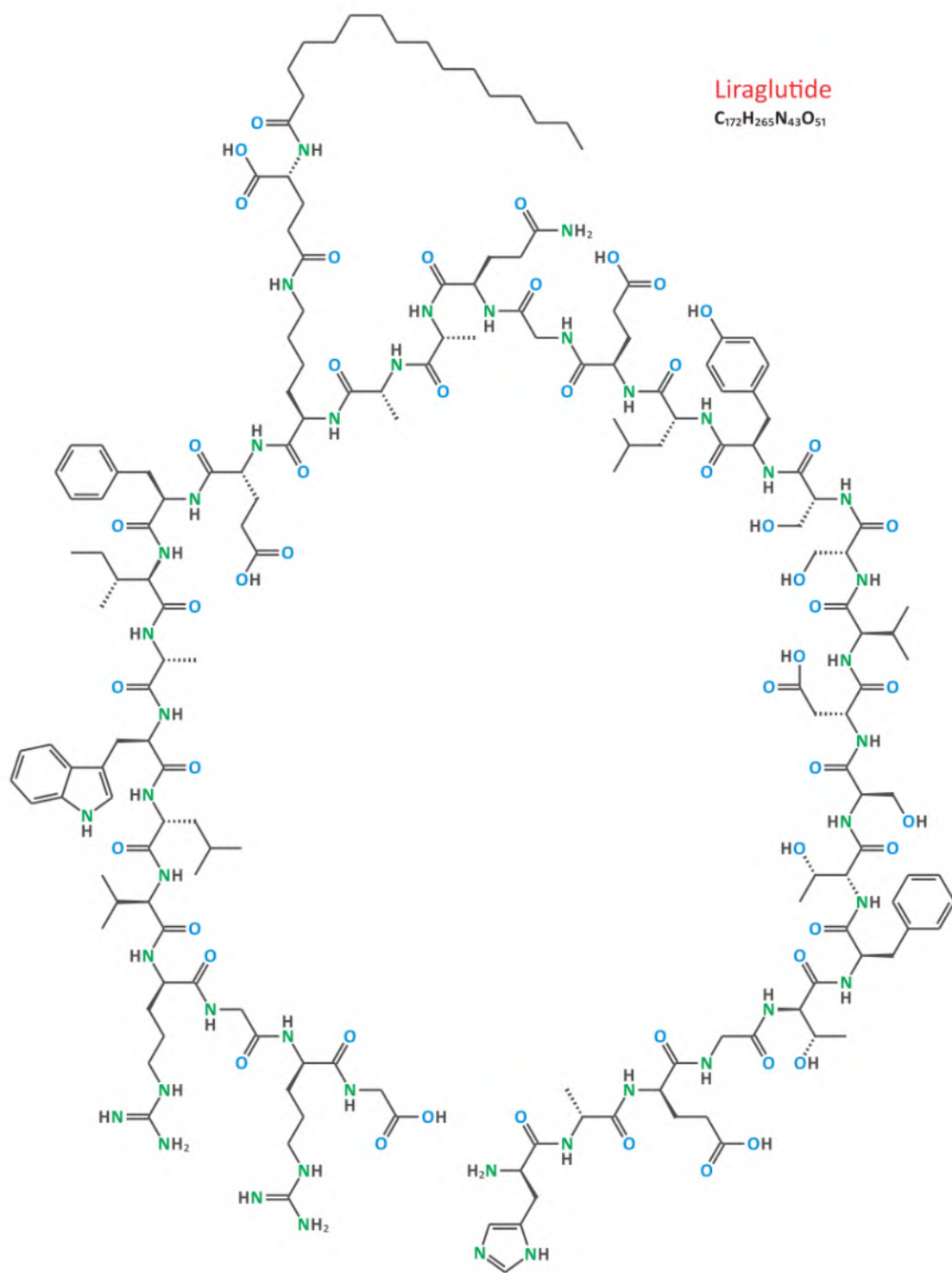
Lekovi za lečenje gojaznosti odobreni od Evropske agencije za lekove (EMA), koji su trenutno u upotrebi su analozi glukagonu sličnog peptida-1 (GLP1) liraglutid i semaglutid, inhibitor lipaze orlistat, dugodelujući dvostruki gastrični inhibitorni polipeptid (GIP) i GLP1 agonist tirzepatid, melanokortin 4 receptor agonist setmelanotid i kombinacija lekova sa centralnim delovanjem (inhibitor ponovnog preuzimanja dopamina/norepinefrina i antagonista opioidnih receptora) bupropion/naltrekson. Pored lekova koji imaju gojaznost kao odobrenu indikaciju, za tretman gojaznosti se koriste i neki lekovi koji nemaju ovu indikaciju u sažetku karakteristika leka (SmPC), što je takozvana off-label upotreba, ali koji su pokazali izvesne rezultate u smanjenju telesne mase, kao metformin (9).

Tabela 1. Lekovi registrovani u Evropskoj Uniji za lečenje gojaznosti*.

International non-proprietary name (INN)	Therapeutic area (MeSH)	ATC code
naltrexone; bupropion	Obesity; Overweight	A08AA
semaglutide	Obesity; Overweight	A10BJ06
orlistat	Obesity	A08AB01
liraglutide	Obesity; Overweight	A10BJ02
tirzepatide	Diabetes Mellitus, Type 2; Obesity; Overweight	A10BX16
setmelanotide	Obesity	A08AA

*Izvor: veb stranica Evropske agencije za lekove (EMA).

Liraglutid je analog glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1), sintetski oblik hormona koji igra ključnu ulogu u regulaciji nivoa glukoze i apetita. Koristi se u terapiji dijabetesa tipa 2 i prekomerne telesne težine, a njegovo delovanje uključuje stimulaciju sekrecije insulina zavisno od nivoa glukoze, inhibiciju lučenja glukagona i usporavanje pražnjenja želuca. Ovi mehanizmi doprinose boljoj kontroli glikemije i smanjenju apetita, čime pomaže u regulaciji telesne mase kod pacijenata s gojaznošću (10).



Liraglutide

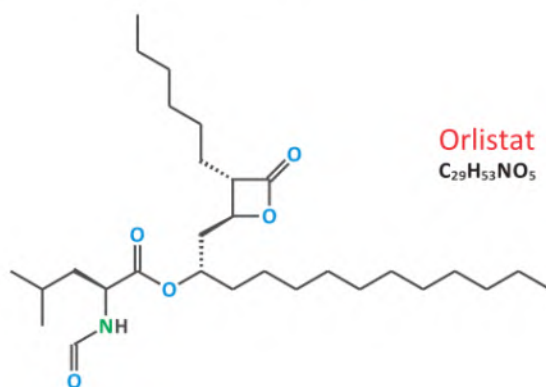
$C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$

Farmakokinetika liraglutida pokazuje da ima produženo vreme poluraspada zahvaljujući modifikacijama molekula koje omogućavaju vezivanje za albumin. Posle subkutane primene, maksimalna koncentracija u plazmi postiže se za 8–12 sati, a poluživot iznosi oko 13 sati, što omogućava primenu jednom dnevno. Liraglutid se metabolizuje putem endogenih mehanizama razgradnje proteina u retikuloendotelijalnom sistemu i ne izlučuje se u nepromenjenom obliku putem urina ili fecesa, pa nije potrebno prilagođavanje doze u slučaju insuficijencije bubrega ili jetre (10).

Kliničke studije su pokazale da liraglutid ne samo da poboljšava kontrolu glikemije već i smanjuje rizik od kardiovaskularnih neželjenih događaja kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i visokim kardiovaskularnim rizikom. Takođe je odobren za upotrebu u lečenju gojaznosti kod pacijenata sa indeksom telesne mase (BMI) od 30 kg/m² ili višim, ili kod onih s BMI od 27 kg/m² uz pridružene komorbiditete poput hipertenzije ili dislipidemije (10).

Najčešće nuspojave liraglutida uključuju gastrointestinalne tegobe, kao što su mučnina, povraćanje i dijareja, koje su obično prolazne i blage. Ozbiljnije nuspojave, iako retke, mogu uključivati pankreatitis, hipoglikemiju (uglavnom u kombinaciji s insulinom ili sulfonilurejama) i potencijalne probleme sa štitnom žlezdom, uključujući povećan rizik od medularnog karcinoma štitaste žlezde kod predisponiranih osoba.

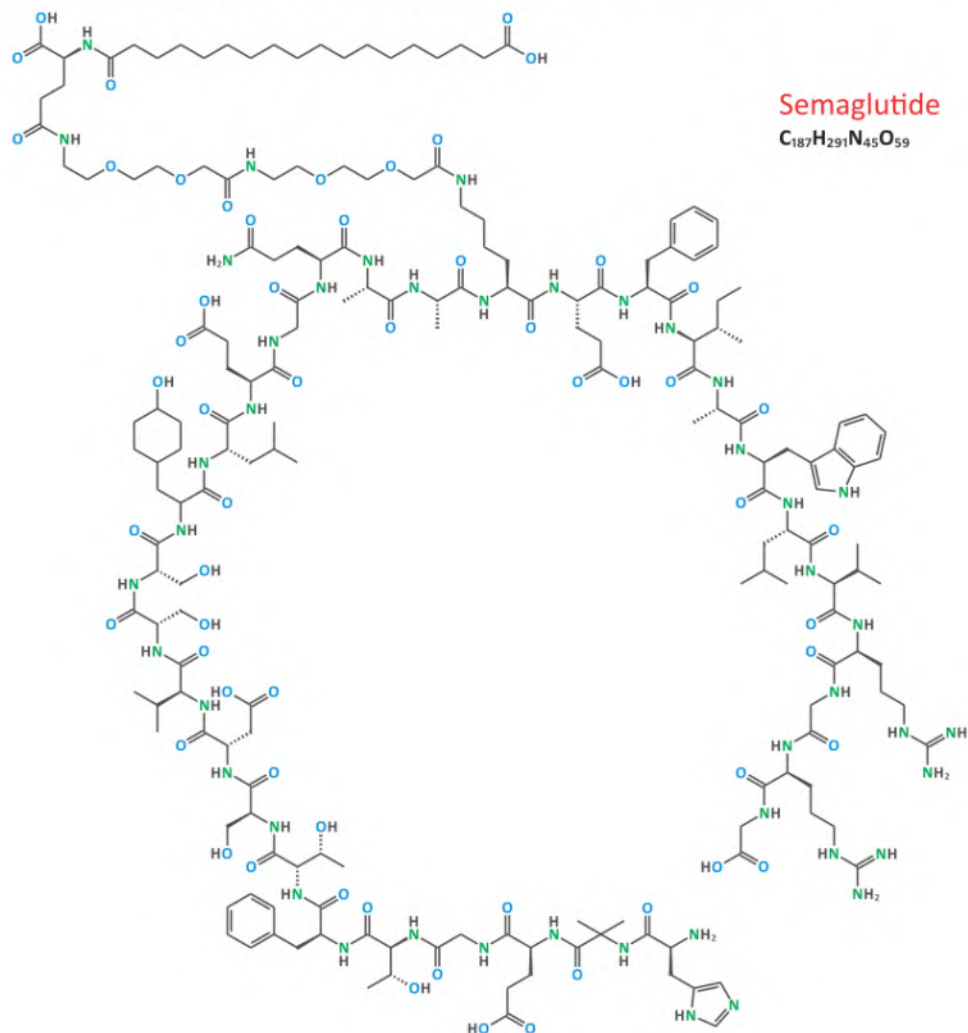
Orlistat je lek koji se koristi u terapiji gojaznosti, a njegovo primarno dejstvo zasniva se na ireverzibilnoj inhibiciji gastrointestinalne lipaze, enzima ključnog za hidrolizu triglicerida u tankom crevu, prevodeći ih u slobodne masne kiseline i monogliceride. Time se smanjuje apsorpcija masti iz ishrane oko 30%, što doprinosi negativnom energetsom bilansu i smanjenju telesne težine. Orlistat deluje lokalno u lumenu gastrointestinalnog trakta i ima minimalnu sistemsku apsorpciju (83% izlučeng leka je u nepromenjenom obliku) (12).



Eliminacija orlistata predominantno se odvija putem fecesa, a poluvreme eliminacije nije precizno definisano zbog minimalne sistemske apsorpcije. Njegova niska sistemska apsorpcija smanjuje rizik od sistemskih neželjenih efekata, kao i interakcije sa drugim lekovima, ali može uzrokovati gastrointestinalne tegobe kao što su steatoreja, meteorizam i povećana učestalost stolice. Studije su pokazale da su ovi neželjeni efekti uglavnom blagi i prolazni, a većina se povlači u roku od nekoliko nedelja od početka lečenja (12).

U brojnim randomizovanim, dvostruko slepim, placebom kontrolisanim multicentričnim studijama kod gojaznih odraslih pacijenata, pokazalo se da je orlistat značajno efikasniji od placeba u smanjenju telesne težine. Kliničke studije su pokazale da je orlistat pored svoje efikasnosti u postizanju gubitka težine, doveo i do poboljšanja glikemijskih parametara kod gojaznih odraslih osoba sa dijabetesom melitusom tipa 2, kao i do poboljšanja određenih karakteristike metaboličkog sindroma. Takođe, orlistat je pokazao efikasnost u smanjenju kardiovaskularnih faktora rizika bez obzira na dijabetički status ili potvrđenu dijagnostiku metaboličkog sindroma (12).

Semaglutid je analog glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) koji se koristi za lečenje dijabetesa tipa 2 i gojaznosti. Kao i liraglutid, deluje tako što povećava sekreciju insulina zavisno od nivoa glukoze, smanjuje lučenje glukagona i usporava pražnjenje želuca, što doprinosi poboljšanju kontrole nivoa šećera u krvi i smanjenju apetita. Osim efekata na glikemiju, semaglutid značajno smanjuje telesnu masu kod osoba sa prekomernom težinom, što omogućava njegovu primenu u terapiji metaboličkih poremećaja (11).



Semaglutid može da se primenjuje jednom nedeljno, što je značajna prednost u odnosu na druge GLP-1 agoniste. Posle potkožne primene, maksimalna koncentracija u plazmi postiže se za 1–3 dana, dok je vreme polu-eliminacije približno 165 sati (oko 7 dana). Semaglutid se kao i liraglutid vezuje za albumin, što doprinosi produženom delovanju i stabilnosti leka. Razgrađuje se u retikuloendotelijalnom sistemu, nezavisno od bubrega ili jetre (11).

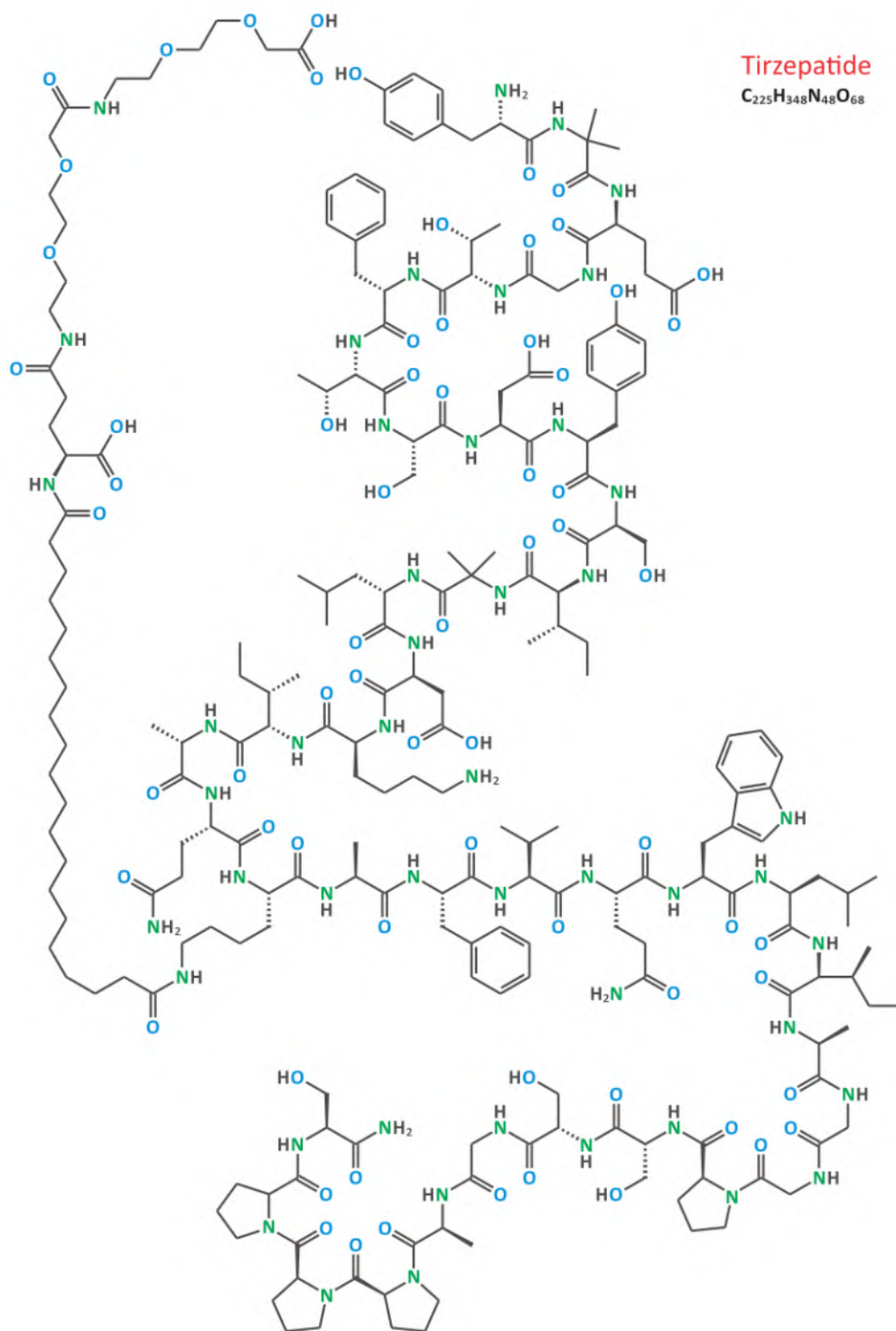
Kliničke studije su pokazale da semaglutid poboljšava kontrolu glikemije i značajno smanjuje telesnu masu, uz dodatnu korist u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i visokim kardiovaskularnim rizikom. U terapiji gojaznosti, koristi se kod pacijenata s indeksom telesne mase (BMI) od 30 kg/m² ili višim, ili kod onih s BMI od 27 kg/m² uz pridružene komorbiditete (11).

Najčešća neželjena dejstva semaglutida su slična onima kod liraglutida: blaga mučnina, povraćanje i dijareja. Veoma retko se može javiti pankreatitis ili poremećaji funkcije tiroidee. Semaglutid je kontraindikovao kod osoba s porodičnom anamnezom medularnog karcinoma štitaste žlezde ili multiplog endokrinog neoplazijskog sindroma tipa 2 (MEN 2) (11).

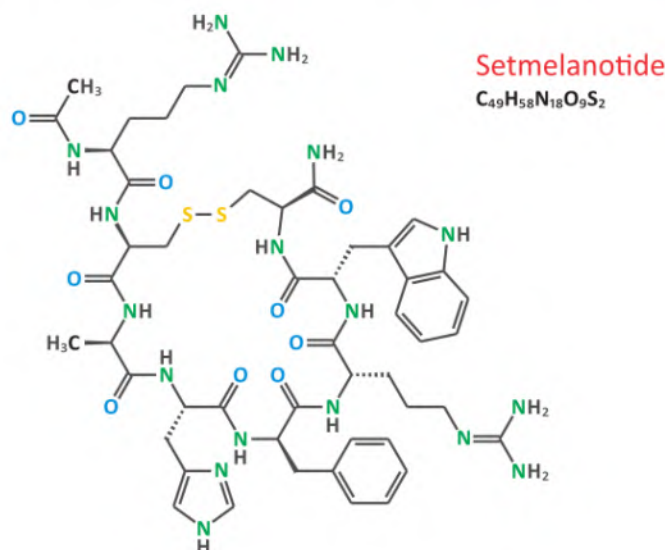
Tirzepatid je inovativni dualni agonist receptora za glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) i glukozno zavisni insulintropni polipeptid (GIP). Koristi se za lečenje dijabetesa tipa 2 i u kontroli telesne mase gde pokazuje značajan potencijal. Kao i kod ostalih glukagonu sličnih peptid-1 agonista receptora, njegov mehanizam delovanja uključuje stimulaciju sekrecije insulina u zavisnosti od nivoa glukoze u krvi, supresiju glukagona, usporavanje pražnjenja želuca i smanjenje apetita, čime doprinosi poboljšanju glikoregulacije i redukciji telesne mase (13).

Farmakokinetički, tirzepatid se primenjuje subkutano i ima visoku bioraspoloživost. Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se u proseku 8-72 sata nakon primene, a farmakokinetički profil karakteriše dugo poluvreme eliminacije od približno 5 dana, što omogućava primenu jednom nedeljno. Metabolička razgradnja tirzepatida odvija se pretežno putem proteolize, pri čemu nastaju neaktivni metaboliti. Glavni putevi eliminacije su putem renalne i fekalne ekskrecije, pri čemu je doprinos bubrega ograničen. Farmakokinetika je linearna i ne zavisi značajno od doze u terapijskom opsegu. Farmakokinetičke karakteristike tirzepatida čine ga pogodnim za primenu u dugoročnom tretmanu dijabetesa i telesne mase (13).

Najčešća neželjena dejstva su gastrointestinalni problemi koji su poznati neželjeni efekti klase GLP-1 agonista, kojoj pripada i tirzepatid, a oni uključuju mučninu, povraćanje, dijareju, zatvor i dispepsiju. Ovi simptomi su obično blagi do umereni i javljaju se na početku terapije, smanjujući se tokom vremena kako se organizam prilagođava leku. Pojava hipoglikemije se vezuje za istovremenu primenu tirzepatida i drugih antidijabetičkih lekova poput sulfonilurea ili insulina. Retki neželjeni efekti uključuju alergijske reakcije, poput osipa ili angioedema, koji zahtevaju prekid terapije i medicinsku intervenciju. Tirzepatid se ne preporučuje osobama sa istorijom medularnog karcinoma štitaste žlezde ili multiplog endokrinog neoplazijskog sindroma tipa 2, zbog potencijalnog rizika za razvoj tumora štitaste žlezde (13).



Setmelanotid je agonist melanokortinskog receptora 4 (MC4R) koji se koristi za lečenje gojaznosti kod odraslih pacijenata i dece starije od 6 godina sa određenim genetskim poremećajima, uključujući nedostatke proopiomelanokortina (POMC), proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 1 (PCSK1), leptinskog receptora (LEPR) i Bardet-Biedl sindrom. Deluje aktiviranjem MC4R puta u hipotalamusu, što dovodi do smanjenja apetita, unosa kalorija i povećanja potrošnje energije, čime se postiže gubitak telesne mase (14) (15).



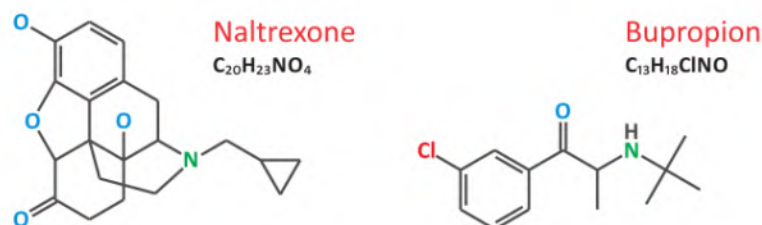
Nakon subkutane primene, setmelanotid se brzo apsorbuje, dostižući maksimalnu koncentraciju u plazmi unutar 8 sati. Ima terminalno poluvreme eliminacije od približno 60 sati, što omogućava primenu jednom dnevno. Metaboliše se putem opšte proteolize, a eliminacija se odvija uglavnom putem urina. Najčešće neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama uključuju hiperpigmentaciju kože i reakcije na mestu injekcije, a prosečan gubitak BMI je bio 7,9% (15).

Naltrekson-bupropion je kombinovani lek koji se, uz smanjenje kalorijskog unosa i povećanje fizičke aktivnosti, koristi za dugotrajno upravljanje telesnom težinom kod odraslih sa indeksom telesne mase (BMI) od 30 kg/m² ili više, ili kod onih sa BMI od 27 kg/m² ili više uz prisustvo barem jednog komorbiditeta povezanog sa težinom, poput hipertenzije, dijabetesa tipa 2 ili dislipidemije (16).

Mehanizam dejstva ove kombinacije uključuje centralno delovanje. Bupropion, antidepresiv i inhibitor ponovnog preuzimanja norepinefrina i dopamina, stimuliše neurone proopiomelanokortina (POMC), povećavajući oslobađanje alfa-MSH, što dovodi do smanjenja apetita. Naltrekson, antagonist opioidnih receptora, blokira autoinhibitorne povratne mehanizme na POMC neurone, pojačavajući efekat bupropiona (16).

Farmakokinetika pokazuje da se maksimalne koncentracije bupropiona postižu približno 3 sata nakon oralne primene, dok se naltrekson apsorbuje brzo, sa maksimalnom koncentracijom postignutom za oko sat vremena. Obe supstance se metabolišu u jetri. Bupropion se metabolizuje

putem citohroma P450 2B6 (CYP2B6), dok se naltrekson metabolizuje uglavnom putem dehidrogenaze. Poluvreme eliminacije bupropiona je oko 24 sata, dok je za naltrekson oko 5 sati. Oba leka se izlučuju uglavnom putem urina (16).



Najčešće neželjene reakcije uključuju mučninu, povraćanje, zatvor, glavobolju, vrtoglavicu, suva usta i nesanicu. Postoji povećan rizik od povišenog krvnog pritiska i ubrzanog rada srca, te je preporučljivo redovno praćenje ovih parametara tokom terapije. Takođe, kombinacija može povećati rizik od napada kod osoba sa predispozicijom za konvulzije. Zbog prisustva bupropiona, postoji upozorenje na mogućnost pojave suicidalnih misli i ponašanja, posebno kod mladih odraslih osoba (16) (17).

Studije pokazuju da lekovi za lečenje gojaznosti mogu dovesti do gubitka telesne mase i više od 15% u zavisnosti od vrste leka i adherencije pacijenata. Efikasnost lekova je izraženija kada se kombinuju s promenom životnog stila. Studija rađena na 1961 ispitaniku koji su odgovarali kriterijumu za uključjenje leka ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, odnosno $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ kada su prisutna stanja povezana sa gojaznošću) koji nisu imali dijabetes i koji su primali semaglutid u periodu od 68 nedelja, pokazala je prosečno smanjenje telesne mase od 14,9% (18). Druga studija koja je takođe pratila ispitanike na semaglutidu rezultirala je smanjenjem telesne mase od 17,4% tokom celog ispitivanja (19). Komparativna studija koja je merila uticaj tirzepatida i semaglutida tokom 40 nedelja, izveštava o dominantnijem dejstvu tirzepatida na gubitak telesne mase u odnosu na semaglutid (20).

Iako su lekovi za lečenje gojaznosti efikasni, određeni rizici kao što su gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje, dijareja) koji su česti kod GLP-1 agonista ili smanjena apsorpcija vitamina kod upotrebe orlistata, ukazuju da njihova efikasnost i sigurnost zahtevaju pažljiv odabir terapije prema individualnim potrebama pacijenata, kao i stalno praćenje i prilagođavanje terapije u skladu sa zdravstvenim stanjem pacijenta.

◆ NEŽELJENA DEJSTVA LEKOVA

Neželjena dejstva lekova se prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) definišu kao štetni i neželjeni odgovori na lek koji se primenjuje u odgovarajućoj terapijskoj dozi, prema standardnim indikacijama. Neželjena dejstva mogu biti posledica farmakološkog mehanizma leka, interakcije sa drugim supstancama, individualne osetljivosti pacijenta, ili nepravilne primene leka. Ova dejstva predstavljaju značajan javnozdravstveni problem, jer utiču na kvalitet života pacijenata, povećavaju morbiditet i mortalitet, te doprinose rastu zdravstvenih troškova (21). Čak 10 % ambulantnih pacijenata i 10–20 % hospitalizovanih pacijenata suočava se sa neželjenom reakcijom na lek (22).

Kada govorimo o neželjenim dejstvima lekova, treba napraviti distinkciju od neželjenih događaja tokom primene lekova. U momentu kada se nešto nepovoljno dogodi pacijentu koji uzima određeni lek, mi još uvek nismo sigurni da li je taj neželjeni događaj uzrokovan lekom ili nečim drugim. Proces utvrđivanja uzročno posledične veze između primene leka i neželjenog događaja se naziva procena kauzalnosti. Za procenu kauzalnosti neophodno je doći do sledećih podataka: prirode neželjenog događaja, naziva, doze, doznog intervala i dužine primene leka koji je potencijalni uzročnik, ostalih potencijalnih uzroka i vremenske povezanosti neželjenog događaja sa primenom leka. Na osnovu istorije bolesti, fizikalnog nalaza, anamneze i rezultata dijagnostičkih procedura se zaključuje o ostalim potencijalnim uzrocima neželjenog događaja. Mada postoji nekoliko upitnika za utvrđivanje kauzalnosti neželjenog događaja pri primeni leka (Naranjo upitnik, upitnik Svetske zdravstvene organizacije, RUCAM skor za hepatička neželjena dejstva, i slično), nijedan od njih nije validiran u stvarnom životu, tj. kroz metodološki adekvatno organizovano istraživanje. Razlog za to je nedostatak zlatnog standarda za neželjena dejstva lekova, sa kojim bi se rezultati upitnika mogli uporediti. Naime, ne postoji sigurna, nedvosmislena klinička ili laboratorijska metoda da se utvrdi uzročno-posledična veza između leka i neželjenog događaja. Zato je u praksi najbolje koristiti četiri ključna pitanja (koja se inače nalaze u svim pomenutim upitnicima) za utvrđivanje ne „sigurne kauzalnosti” (jer to nije moguće), već verovatnoće kauzalne veze (nije verovatna, malo verovatna, verovatna, veoma verovatna, ili slično). Ključna pitanja su: (1) da li je lek bio primenjen pre pojave neželjenog događaja (engleski „challenge”); (2) da li se neželjeni događaj povukao posle prekida primene leka (engleski „dechallenge”); (3) da li se neželjeni događaj ponovo pojavio posle ponovne primene leka (engleski „rechallenge”); i (4) da li postoje druga objašnjenja uzroka pojave neželjenog događaja (npr. pogoršanje oboljenja pacijenta – interesantan je primer visokog porasta aminotransferaza u krvi pacijenta koji ima dekompenzaciju srčane insuficijencije, koji se često pogrešno smatra za posledicu primene nekog leka) (23).

Postoji nekoliko klasifikacija neželjenih dejstava lekova. Najpre se mogu klasifikovati po težini: na ozbiljna neželjena dejstva i ona koja to nisu. Ozbiljna neželjena dejstva dovode do hospitalizacije ili produžavaju hospitalizaciju, mogu dovesti do smrti, invaliditeta, malignih oboljenja ili urođenih anomalija (24), i veoma često stvaraju velike troškove za zdravstveni sistem. Druga klasifikacija neželjenih dejstava se odnosi na njihovu učestalost. Prema učestalosti se mogu podeliti na veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $<1/10$); povremena ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$); retka ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$); veoma retka ($<1/10.000$); ili neželjena dejstva sa nepoznatom učestalošću (ne može se proceniti iz dostupnih podataka) (25). Sledeća

klasifikacija barata sa oznakama A, B i C (26): sa „A” su označena neželjena dejstva lekova koja predstavljaju produžetak farmakološkog efekta leka, odnosno mogu se predvideti na osnovu poznatih mehanizama dejstva leka (na primer preterana hipotenzija izazvana antihipertenzivom). Neželjena dejstva tipa A su obično česta i blaga, jer se mogu uočiti već u toku preregistracionih kliničkih studija leka, pa lek ne bi mogao dobiti odobrenje za primenu da se takva neželjena dejstva ne mogu tolerisati i kada se jave. Neželjena dejstva označena sa „B” nastaju nezvezano sa farmakološkim mehanizmom dejstva leka i, obično, predstavljaju imunološki odgovor organizma na lek ili idiosinkratsku reakciju koja nastaje zbog specifičnog genetskog profila pacijenta (na primer, pojava trombocitopenije kod leka koji se koristi za lečenje bakterijske infekcije). Najzad, oznaku „C” nose neželjena dejstva koja podsećaju na razvoj nekog oboljenja, tj. lek podstiče sled patofizioloških događaja koji se inače odvija prilikom nastanka i razvoja definisanog poremećaja (na primer, Lupus erythematodes izazvan hidralazinom ili prokainamidom). Pored navedenih podela, koristi se i sledeća klasifikacija neželjenih dejstava lekova na šest tipova (21):

- Augmentativna – Ova dejstva su predvidiva, povezana s osnovnim farmakološkim mehanizmom leka i često zavise od doze. Na primer, hipoglikemija izazvana insulinom ili krvarenje usled antikoagulantne terapije (27).
- Bizarna – Nepredvidiva dejstva koja nisu povezana s farmakološkim svojstvima leka, poput alergijskih reakcija ili idiosinkrazije. Ova dejstva su ređa, ali ozbiljnija.
- Hronična – Povezana s produženom primenom leka, često uzrokuju progresivno oštećenje organa, kao što je osteoporoza izazvana dugotrajnom primenom kortikosteroida.
- Odložena – Pojavljuju se nakon dužeg vremenskog perioda, uključujući kancerogene i teratogene efekte, na primer, lekovi iz grupe citostatika.
- Kraj terapije – Ova dejstva nastaju prilikom naglog prekida leka, kao što su simptomi apstinencije kod prekida primene benzodiazepina.
- Neuspeh – Kada primena leka ne dovede do očekivanih efekata

Simptomi neželjenih dejstava mogu varirati od blagih (mučnina, glavobolja) do ozbiljnih (anafilaktički šok, oštećenje jetre). Učestalost i ozbiljnost neželjenih dejstava zavise od niza faktora, uključujući individualnu farmakogenetiku, starost, pol, komorbiditete i interakciju sa drugim lekovima koji se istovremeno primenjuju. Neželjena dejstva su čest uzrok hospitalizacije. U nedavno sprovedenoj studiji u Liverpulske bolnici (28) od svih prijema u roku od mesec dana 16.5 % je bilo uzrokovano neželjenim dejstvima lekova. Ukupno je bilo 218 identifikovanih prijema pacijenata sa neželjenim dejstvima lekova, sa ukupnom prevalencijom od 18,4%. Većina neželjenih efekata (90,4%) je direktno dovela do prijema ili je doprinela prijemu, što čini već pomenutih 16,5% od ukupnog broja prijema. Pacijenti sa neželjenim dejstvima lekova su u proseku uzimali više lekova (10,5 prema 7,8, $p<0,01$) i imali su više komorbiditeta od onih bez neželjenih dejstava (6,1 naspram 5,2, $p<0,01$).

Praćenje i prijavljivanje neželjenih dejstava lekova ključni su aspekti farmakovigilance i od presudnog su značaja za unapređenje bezbednosti pacijenata i racionalnu upotrebu lekova. Međutim, u praksi je prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove daleko od optimalnog, zbog

čega se mnoga neželjena dejstva, posebno kod novih lekova, otkrivaju prekasno, pošto je izvesna šteta već učinjena. U nedavnoj meta-analizi sistema farmakovigilance u Australiji (25) sumirani su rezultati ukupno sedam relevantnih studija, što je pokazalo brojne nedostatke u prijavljivanju neželjenih dejstava lekova i pored dugogodišnjeg rada na unapređenju sistema. Iako je telefonska linija za prijavljivanje neželjenih medicinskih događaja uvedena još 2003. godine kako bi podržala prijavljivanje neželjenih reakcija od strane pacijenata, samo je 10,4% pacijenata uopšte bilo informisano o toj liniji i mogućnosti prijavljivanja neželjenih događaja vezanih za upotrebu lekova. Pacijenti koji imaju neželjena dejstva lekova su ih češće prijavljivali svojim lekarima ili farmaceutima nego proizvođačima lekova ili sistemu farmakovigilance. Dokumentacija o izveštajima vezanim za neželjena dejstva lekova koji su se mogli naći u bolničkim elektronskim zdravstvenim kartonima pokazala je da su medicinske sestre i farmaceuti značajno manje nego lekari izostavili detaljan opis reakcije na lek, a farmaceuti su znatno češće uneli tačnu klasifikaciju reakcije na lek nego lekari. Pregled i analiza svih prijava neželjenih dejstava lekova podnetih Agenciji za lekove istakli su pad doprinosa lekara sa 28% prijavljivanja u 2003. na svega 4% u 2016. godini; međutim, u istom vremenskom periodu, bolnički farmaceuti i farmaceuti u vanbolničkim apotekama bili su glavni izvor prijavljivanja neželjenih dejstava (tj. 16%). U 2014. godini, došlo je do povećanja prijavljivanja neželjenih dejstava od strane farmaceuta iz vanbolničkih apoteka posle uvođenja GuildLink ADR sistema za izveštavanje na internetu; međutim, godinu dana kasnije, učestalost prijavljivanja je opala. Agencija za lekove Australije je 2018. godine uvela oznaku crnog trougla na pakovanju novoodobrenih lekova, kako bi podsetila i podstakla prijavljivanje neželjenih dejstava o novim lekovima, ali je to bilo samo neznatno uspešno u povećanju broja prijava neželjenih dejstava lekova.

Osim putem spontanog prijavljivanja i analize prijava neželjena dejstva lekova se mogu otkriti istraživačkim metodama kao što su podstaknuto prijavljivanje, praćenje neželjenih dejstava lekova sa „stražarskih mesta”, kontrolisanim kliničkim studijama, opservacionim studijama (slučaj-kontrola, studije preseka, kohortne studije), praćenjem svakog slučaja propisivanja leka i uspostavljanjem registara bolesnika koji primaju određenu terapiju. Podstaknuto prijavljivanje (engleski „Post Marketing Surveillance”) podrazumeva da proizvođač leka još pre puštanja leka u promet napravi plan podstaknutog prijavljivanja, koji zatim sprovede nakon početka prodaje leka. Plan obično podrazumeva edukaciju propisivača o svim do tada poznatim i mogućim neželjenim dejstvima jednog leka i o tehnicama prijavljivanja kako proizvođaču, tako i Agenciji za lekove. Proizvođač zatim finansijski stimuliše propisivače da prijavljuju neželjena dejstva njemu, koji ih analizira i izveštaj podnosi Agenciji za lekove. Time proizvođač leka ostvaruje svoj interes da se što pre otkriju neželjena dejstva koja nisu mogla biti uočena tokom razvoja leka, i da se unesu u Sažetak karakteristika leka. „Stražarsko mesto” predstavlja tačku u zdravstvenom sistemu gde se tokom rutinskog rada prikupljaju brojni podaci o fiziološkim funkcijama ili laboratorijskim analizama pacijenata (npr. biohemijska laboratorija velike bolnice), kao i o lekovima koje pacijenti koriste. Ukrštanjem poremećaja biohemijskih ili drugih parametara sa primenom lekova moguće je otkriti izvesna neželjena dejstva koja bi inače zbog retкости prošla neprimećena. Na primer, analizom laboratorijskih merenja nivoa kalcijuma kod velikog broja bolesnika univerzitetske bolnice bilo je moguće otkriti hipokalcemijski efekat antipsihotika (29). Praćenje svakog slučaja propisivanja leka (engl. „Prescription Event Monitoring”) je metod prikupljanja podataka o neželjenim dejstvima novih lekova. Kancelarija zadužena za praćenje

neželjenih dejstava novog leka u okviru Ministarstva zdravlja ili neke druge vladine organizacije šalje lekaru i/ili pacijentu detaljan upitnik koji se odnosi na sva poznata i eventualna nova, nepoznata neželjena dejstva čim se utvrdi da je novi lek propisan. Lekar ili pacijent taj upitnik popunjavaju i vraćaju nazad kancelariji, koja potom vrši obradu podataka. Ovim je omogućeno da se utvrdi incidencija svih neželjenih dejstava, kako poznatih, tako i novih. Loša strana ovog metoda su visoki troškovi same studije. Opservacione studije (kohortne, studije preseka i studije slučaj-kontrola) su takođe standardni načini otkrivanja neželjenih dejstava lekova. Kohortne studije omogućavaju ne samo otkrivanje novih neželjenih dejstava, već i utvrđivanje njihove incidencije. Studije preseka su zgodne za utvrđivanje prevalencije neželjenih dejstava, dok se studijama slučaj-kontrola postavlja hipoteza da je neki neželjeni događaj uzrokovan primenom leka. Tako je bilo moguće otkriti studijom slučaj-kontrola povezanost primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova sa većom učestalošću gastrointestinalnog krvarenja kod pacijenata na hemodijalizi (30). Najzad, registri bolesnika sa određenim oboljenjem predstavljaju odlične izvore podataka o mogućim neželjenim dejstvima lekova koji se koriste za lečenje tih oboljenja. Registri u sebi obično sadrže podatke o uočenim neželjenim dejstvima za svakog pacijenta, kao i precizno unete doze lekova koji su korišćeni, uz dozne intervale i dužinu terapije. Na primer, registar pacijenata sa Hroničnom opstruktivnom bolešću pluća u Srbiji je omogućio određivanje prevalencije i incidencije poznatih neželjenih dejstava dugodelujućih bronhodilatatora i inhalacionih kortikosteroida (31).

◆ NEŽELJENA DEJSTVA LEKOVA ZA LEČENJE GOJAZNOSTI

Neželjeni efekti lekova za lečenje gojaznosti predstavljaju značajan izazov u kliničkoj praksi, a mogu varirati u zavisnosti od mehanizma delovanja leka, individualnih karakteristika pacijenta i trajanja terapije. Mnogi lekovi za lečenje gojaznosti mogu imati interakcije s drugim farmaceutskim preparatima, posebno kod pacijenata s komorbiditetima kao što su dijabetes, hipertenzija ili depresija.

Lekovi poput liraglutida i semaglutida (GLP-1 agonista) deluju putem regulacije osećaja gladi i sitosti. Ovi GLP-1 receptor agonisti mogu izazvati gastrointestinalne neželjene efekte kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, kao i gastroezofagealni refluks. U retkim slučajevima, prijavljeni su i akutni pankreatitis i holecistitisa. Multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, 68-nedeljna studija sprovedena u 10 zemalja od juna 2018. do marta 2020. na 907 odraslih osoba kojima je uključen semaglutid, izveštava o postojanju gastrointestinalnih neželjenih efekata kod skoro polovine ispitanika (19).

Orlistat, inhibitor gastrointestinalnih lipaza, sprečava apsorpciju masti u crevima, što dovodi do smanjenja unosa kalorija. Neželjeni efekti uključuju gastrointestinalne simptome kao što su masne stolice, učestala defekacija, meteorizam i steatoreja. Pored toga, dugotrajna primena može uzrokovati manjak liposolubilnih vitamina (A, D, E, K), što zahteva suplementaciju (32).

Lekovi sa centralnim dejstvom, kao što je kombinacija Naltrekson/Bupropion, deluju na centralni nervni sistem kako bi regulisali energetske homeostazu, ali pored mučnine, glavobolje, nesanice, mogu izazvati i povećan rizik od epileptičkih napada kod predisponiranih pacijenata.

Nova generacija lekova, poput tirzepatida, obećava značajnije efekte na telesnu masu, ali i potencijalne neželjene efekte slične liraglutidu i semaglutidu, uključujući gastrointestinalne tegobe i retke slučajeve pankreatitisa (33).

Ozbiljnost neželjenih efekata lekova za lečenje gojaznosti zahteva individualizovani pristup pri odabiru terapije, uz stalno praćenje pacijenata i procenu koristi i rizika. Farmakovigilanca, edukacija pacijenata i unapređenje farmakoterapije ključni su za bezbednu primenu ovih lekova.

NEŽELJENA DEJSTVA LIRAGLUTIDA

U monografijama o liraglutidu (34) je navedeno da su njegova najčešća neželjena dejstva smanjen apetit, mučnina, eventualno povraćanje, dispepsija i paradoksalno proliv ili zatvor. Međutim, neželjena dejstva sa najozbiljnijim posledicama (ozbiljna neželjena dejstva) obuhvataju akutni pankreatitis, kalkulozu žučne kese, pojavu tumora C-ćelija štitaste žlezde, anafilaktičke reakcije, oštećenje funkcije bubrega i sklonost samoubistvu.

Akutni pankreatitis se javlja kod oko 0.4% pacijenata koji koriste liraglutid. Još uvek nije sigurno da je akutni pankreatitis uzročno vezan za primenu liraglutida. Opisano je nekoliko studija i prikaza slučajeva predoziranja liraglutida i njegove povezanosti sa akutnim

pankreatitisom. Prikaz slučajeva autopsije pacijenata sa dijabetesom koji su lečeni lekovima zasnovanim na inkretinu pokazao je patološke promene pankreasa. Međutim, nedavna meta-analiza je potvrdila neželjena gastrointestinalna dejstva koja liče na pankreatitis, ali nije bilo moguće postaviti definitivnu dijagnozu akutnog pankreatitisa (35).

Postoji sumnja da liraglutid može povećati rizik od nastanka medularnog karcinoma štitaste žlezde i drugih maliglnih tumora C-ćelija; to je pokazano u eksperimentima na glodarima (36), ali još uvek nema potvrde u kliničkim studijama ili prikazima slučajeva kod ljudi.

Kod pacijenata koji koriste liraglutid je primećena nešto veća učestalost kamena u žučnoj kesici (holelitijaze) - oko 2.2%. Ponekada se holelitijaza komplikuje upalom žučne kese i pojavom bola ispod desnog rebarnog luka. Korkmaz i saradnici (37) su opisali slučaj žene od 75 godina sa dijabetesom u trajanju od preko 10 godina, koja je u poslednjih 6 meseci lečena liraglutidom. Pre primene liraglutida pacijentkinja nije imala holelitijazu. Posle 6 meseci primene liraglutida stvorio se kamen u žučnoj kesici i izazvao upalu, zbog čega je pacijentkinja hospitalizovana i lečena infuzijama antibiotika. Upala se smirila, ali je dalja primena liraglutida bila obustavljena. Oko 6 meseci posle prestaka primene liraglutida na ultrazvuku je primećeno smanjenje veličine kamena u žučnoj kesici.

Postoje izveštaji koji ukazuju da liraglutid može izazvati akutnu bubrežnu insuficijenciju ili pogoršati stanje kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i koji svedoče o smanjenju bubrežne funkcije pacijenata na liraglutidu do tačke dijalize (38).

Ozbiljna neželjena dejstva leka liraglutid su i hipoglikemija (kod istovremene primene liraglutida i drugih lekova za dijabetes, uključujući i insulin), povećan broj otkucaja srca, zatim ozbiljne reakcije preosetljivosti, kao što su anafilaksa i angioedem, depresija i suicidalne misli (38).

NEŽELJENA DEJSTVA SEMAGLUTIDA

Neželjeni efekti koji su najčešće prijavljivani (istovremeno i najčešći uzroci prekida terapije semaglutidom) su gastrointestinalni neželjeni događaji koji uključuju mučninu, povraćanje, bol u želucu, konstipaciju i dijareju (39). Nedavna klinička studija prikazuje da je preko 80% od 407 ispitanika, koji su primali semaglutid zbog prekomerne težine ili gojaznosti, prijavilo jedan ili više gastrointestinalnih neželjenih događaja, od čega je većina bila umerenog inteziteta i prošla je u relativno kratkom roku od par nedelja. Ipak je u pomenutoj studiji 5,9% ispitanika prekinulo terapiju uglavnom zbog gastrointestinalnih neželjenih efekata leka (40).

Kao i ostali agonisti GLP-1, semaglutid može dovesti do hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije značajno se povećava sa povećanjem doza i u slučaju kada se semaglutid primenjuje istovremeno sa drugim antihiperглиkemijskim lekovima kao što su derivati sulfonilureje, metformin ili insulin (38).

Od ozbiljnih neželjenih efekata semaglutida, čija je učestalost oko 9%, najviše su prijavljivani hepatobilijarni poremećaji, među kojima je najčešća holelitijaza. Incidencija hepatobilijarnih poremećaja može se barem delimično pripisati brzom gubitku težine, što je poznati faktor rizika

za nastanak kamena u žuči (40). Međutim, postoje studije rađene na životinjama i in vitro koje ukazuju da GLP-1 stimuliše proliferaciju i funkcionalnu aktivnost holangiocita, što može doprineti oboljenjima žučne kese (38).

Od ozbiljnih neželjenih efekata semaglutida prijavljivane su i teške reakcije preosetljivosti, kao što su anafilaksa i angioedem. Ove reakcije su retke i vezane su za sve GLP-1 receptor agoniste (41).

Akutni pankreatitis je takođe povezan sa upotrebom semaglutida, mada studija SUSTAIN 6 ukazuje na sličnu stopu incidencije pankreatitisa kod ispitanika koji su bili na semaglutidu u poređenju sa placebo grupom (42). Akutni pankreatitis je prijavljen kod većeg broja ispitanika iz placebo grupe, nego iz grupe koja je bila na semaglutidu, ali su ispitanici na semaglutidu imali značajno veće nivoe lipaze i amilaze od ispitanika iz placebo grupe. Ipak, kako je poznato da agonisti GLP-1 receptora direktno stimulišu GLP-1 receptore u beta ćelijama ostrvaca pankreasa i ćelijama izvodnih kanala egzokrinih žlezda, istraživači sugerišu da ova stimulacija može dovesti do prekomernog rasta ćelija koje pokrivaju manje kanale, uzrokujući hiperplaziju, povećanu težinu pankreasa, okluziju kanala, povećan intrakanalikularni pritisak i naknadnu akutnu ili hroničnu upalu (43).

Upotreba semaglutida može potencijalno povećati rizik od dijabetičke retinopatije, ili njenog pogoršanja kod pacijenata koji su već imali dijabetičku retinopatiju. Nedavno objavljen sistematski pregled literature na temu uticaja novije generacije lekova protiv dijabetesa, među kojima su i agonisti GLP-1 receptora, na pojavu i razvoj retinopatije, izveštava da semaglutid može dovesti do blagog pogoršanja dijabetičke retinopatije (44).

Monografija o semaglutidu navodi da je tokom početnih faza razvoja leka, otkriven razvoj tumora C-ćelija štitaste žlezde kod životinja kojima je uključen semaglutid (45). Nedavno objavljena studija američkih istraživača prikazuje najnovije informacije odobrene od Američke agencije za hranu i lekove, gde se za semaglutid vezuje potencijalni rizik od karcinoma štitaste žlezde, odnosno kao kontraindikacija za primenu semaglutida navodi se postojanje medularnog karcinoma štitaste žlezde (MTC – medullary thyroid carcinoma engl.) ili sindroma višestruke endokrine neoplazije tipa 2 (MEN 2 – multiple endocrine neoplasia syndrome type 2) (38).

Od ostalih ozbiljnih neželjenih događaja povezanih sa upotrebom semaglutida, kao i kod liraglutida, navode se bubrežna isuficijencija, ozbiljne reakcije preosetljivosti, teška depresija i samoubilačke misli (38).

NEŽELJENA DEJSTVA ORLISTATA

Obzirom da je orlistat lek koji deluje lokalno na nivou gastrointestinalnog trakta i iz organizma se u najvećoj meri izlučuje putem stolice i to predominantno u nepromenjenom obliku, to objašnjava činjenicu da su najčešća neželjena dejstva orlistata vezana upravo za gastrointestinalni trakt. Steatoreja je najčešći neželjeni efekat upotrebe orlistata, a javlja kao posledica smanjene apsorpcije masti iz ishrane. Ostali neželjeni efekti uključuju dijareju, bol u želucu i fekalne masne mrlje. Neželjeni efekti na gastrointestinalni trakt su uglavnom blagi i

smanjuju se tokom terapije orlistatom, a najveći efekat na smanjenje ovih neželjenih pojava ima hipokalorična dijeta sa niskim sadržajem masti (12).

Smanjena apsorpcija masti povlači sa sobom i smanjenu apsorpciju vitamina i drugih hranljivih materija rastvorljivih u mastima, pa ukoliko pacijenti uz orlistat ne koriste suplementaciju vitamina A, D, E, K i beta-karoten, može doći do deficita ovih materija (46). Smanjena apsorpcija masti utiče i na smanjenu apsorpciju lipofilnih lekova, poput nekih antiepileptika (lamotrigin, valproat, vigabatrin, gabapentin), varfarina, ciklosporina, amiodarona, levotiroksina i drugih, pa je potreban poseban oprez, praćenje i korekcija terapije kod istovremene primene ovih lekova i orlistata.

Pored činjenice da se orlistat gotovo ne apsorbuje sistemski, pa nisu ni očekivana sistemska neželjena dejstva orlistata, kao i da u velikim kliničkim ispitivanjima, abnormalnosti testova jetre u serumu nisu bile češće kod orlistata nego kod placeba, prijavljeni su i slučajevi ozbiljnih neželjenih efekata na jetru, poput holestitijaze, holestatskog hepatitisa i subakutne insuficijencije jetre, uprkos korisnim efektima orlistata na nealkoholnu masnu bolest jetre (46). Američki nacionalni institut za dijabetes i digestivne i bubrežne bolesti (NIDDK, National Institute of Diabetes and Digestive and Kindey Diseases engl.) izveštava o hepatotoksičnom uticaju orlistata (47). NIDDK navodi nekoliko kliničkih izveštaja o slučajevima akutnog oštećenja jetre povezanog sa upotrebom orlistata. Pojava simptoma oštećenja jetre u svim prijavljenim slučajevima je bila između 2 i 12 nedelja od početka primene orlistata. Uz činjenicu da su krajnji efekti u studijama bili jako teška oštećenja do potrebe za transplantacijom jetre, nijedan od objavljenih slučajeva nije uključivao rezultate ponovnog ispitivanja, pa je uprkos broju objavljenih izveštaja o slučajevima, hepatotoksičnost orlistata ostala kontroverzna. Obzirom da se samo mala količina orlistata apsorbuje, pretpostavka je da je mehanizam kojim je jetra oštećena preosetljivost. Međutim, tipične karakteristike preosetljivosti nisu bile prisutne u prikazima slučajeva.

Studije na životinjama su pokazale povećan rizik od kolorektalnog karcinoma kod upotrebe orlistata. Iako je zbog načina delovanja orlistata, očekivano da povećana fekalna mast na sluzokoži debelog creva i promenjen sastav fekalnih žučnih kiselina i slobodnih masnih kiselina može dovesti do proliferacije ćelija sluzokože debelog creva (biomarker povećanog rizika od raka debelog creva), kod ljudi takva povezanost nije pronađena (48).

NEŽELJENA DEJSTVA TIRZEPATIDA

Tirzepatid je relativno nov lek, koji je tek od nedavno odobren za lečenje gojaznosti, pa su dostupne postmarketinške studije imale relativno kratke periode praćenja. Na osnovu dostupnih podataka, primarni neželjeni efekti su gastrointestinalni, kao i kod drugih agonista GLP-1 receptora. Iako je smanjenje apetita razlog primene ovog leka kako bi se postigao gubitak težine, ovaj simptom je često prijavljivao kao neželjeni efekat leka (49).

Sveobuhvatna procena u pogledu bezbednosti tirzepatida može se naći u nedavno objavljenom pregledu literature koji je obuhvatio studije zasnovane na različitim tipovima istraživačkih metodologija, uključujući randomizirane kontrolisane kliničke studije, opservacione studije

(kohortne i studije slučaj/kontrola) i sistematske preglede/meta-analize. Fokus ovih istraživanja bile su odrasle osobe kojima je dijagnostikovana gojaznost ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ali ne pate od dijabetesa tip 2 (50). Nalazi pokazuju da se tirzepatid generalno dobro podnosi, sa blagim do umerenim neželjenim efektima od kojih su najčešće prijavljeni mučnina, dijareja i glavobolja.

Monografija o tirzepatidu (49) neželjene efekte tog leka upoređuje i svrstava kao vrlo slična neželjenim dejstvima ostalih GLP-1 receptor agonista. Uglavnom se prijavljuju gastrointestinalni neželjeni efekti i to mučnina i dijareja kod 10% pacijenata, a takođe je prijavljena i konstipacija. Bubrežna isuficijencija i reakcije preosetljivosti su klasifikovani kao retki slučajevi, dok se za hipoglikemiju navodi dozna zavisnost i korelacija sa istovremenom upotrebom drugih antidijabetičkih lekova, kao i kod drugih GLP-1 receptor agonista. Takođe se ukazuje na rizik od nastanka akutnog pankreatitisa, kao i na potencijalno pogoršanje kod pacijenata sa već postojećom dijabetičkom retinopatijom. Nedavni sistematski pregled, koji obuhvata 9 randomiziranih kontrolisanih studija sa ukupno 9818 pacijenata, takođe ukazuje da su ukupni podaci o bezbednosti tirzepatida slični onima za druge agoniste GLP-1 receptora, jedino se izdvaja povećan rizik od hipoglikemije u dozama većim od 10 mg (51).

Retrospektivna kohortna studija (52) obradila je podatke odraslih pacijenata koji su imali dijabetes tip 2 i koji su koristili tirzepatid ili druge GLP-1 receptor agoniste, a sa ciljem da se istraži povezanost tirzepatida sa mortalitetom i neželjenim kardiovaskularnim i bubrežnim ishodima u poređenju sa drugim GLP-1 receptor agonistima. Analizirani su podaci 14.834 pacijenata koji su primali tirzapeptid i 125.474 pacijenata koji su bili na terapiji sa drugim GLP-1 RA u periodu istraživanja od 13 meseci. Zaključak studije je da je lečenje tirzepatidom bilo povezano sa manjim rizicima od neželjenih događaja u poređenju sa GLP-1 RA: mortalitet je bio niži (0,6% umrlih pacijenata na tirzepatidu, u odnosu na 1,1% umrlih pacijenata na ostalim GLP-1 RA, u periodu praćenja), veliki neželjeni kardiovaskularni događaji ređi (3,2% pacijenata na tirzepatidu i 4% pacijenata na ostalim GLP-1 RA), akutno oštećenje bubrega manje učestalo (3,4% pacijenata na tirzepatidu i 4,4% na ostalim GLP-1 RA) i veliki neželjeni događaji na bubrezima takođe ređi (0,9% pacijenata na tirzepatidu, u odnosu na 1,6% pacijenata na ostalim GLP-1 receptor agonistima).

Prikaz slučaja žene od 42 godine, koja je u hitnu pomoć došla zbog ujeda psa, je otkrio da tirzepatid može izazvati akutno oštećenje bubrega (53). Redovnom analizom krvi u hitnoj pomoći je utvrđena smanjena funkcija bubrega i zatim dodatnom dijagnostikom postavljena dijagnoza akutnog oštećenja bubrega. Pacijentkinja je u kartonu već imala dijagnostifikovanu hipertenziju i dijabetes tip 2, ali je negirala bilo kakvu raniju povezanost sa nekim bubrežnim oboljenjem. Uvidom u karton pacijenta, tim nefrologa hitne pomoći pronalazi da je samo mesec dana ranije uključen tirzepatid, kao i da su nalazi pre uvođenja leka bili uredni, odnosno da su parametri koji ukazuju na rad bubrega bili u referentnim opsezima. Nakon isključenja tirzepatida i uključenja infuzije fiziološkog rastvora uz ostale mere zahtevane protokolom kod lekom izazvanog akutnog oštećenja bubrega, biohemijski parametri su u roku od dva dana krenuli da se stabilizuju i pacijentkinja je otpuštena na kućno lečenje. Ovaj slučaj upućuje na oprez i praćenje nakon uključivanja tirzepatida.

U kliničkim ispitivanjima pre registracije, tirzepatid je povezan sa nešto većom stopom akutnog oboljenja žučne kese (holelitijaza, bilijarna holika i holecistektomija zbog holecistitisa) koja je prijavljena kod 0,6% lečenih pacijenata u odnosu na 0% pacijenata koji su primali

placebo (54). Postoji izveštaj o slučaju 37-godišnje pacijentkinje sa metaboličkim sindromom za koju je primećeno da ima povišene enzime jetre usled upotrebe tirzepatida (55). Posle postavljanja sumnje na negativan uticaj tirzepatida na jetru, terapija je prekinuta i enzimi jetre su se normalizovali. Posle ponovnog uključenja tirzepatida nivoi enzima jetre u serumu su naglo porasli. Uz dodatne pretrage, potvrđena je dijagnoza oštećenja jetre izazvanog upotrebom tirzepatida (engl. drug-induced liver injury – DILI).

NEŽELJENA DEJSTVA SETMELANOTIDA

Nedavno objavljena studija predstavila je ažurirane podatke o farmakoterapiji gojaznosti, gde je između ostalih procenjena i efikasnost i bezbednost setmelanotida. Analiza je obuhvatila 21 pacijenta na setmelanotidu, od čega je 80% pacijenata bilo sa nedostatkom pro-opiomelanokortina (POMC) ili proproteinskog subtilizina/keksina tipa 1 (PCSK) i 46% pacijenata sa nedostatkom receptora leptina (LEPR). Gubitak težine je bio $\geq 10\%$ od početne telesne težine, a najčešći neželjeni efekti setmelanotida bile su reakcije preosetljivosti na mestu primene leka, hiperpigmentacija kože, glavobolja i gastrointestinalni neželjeni efekti (56).

Pretpostavlja se da je hiperpigmentacija, odnosno tamnjenje kože i kose posledica stimulacije melanokortinskih receptora (MC1R) u perifernim melanocitima usled čega dolazi do akumulacije melanocita. Teoretski bi mogla postojati veza između hronične stimulacije melanocita i razvoja melanocitnih tumora, od benignog nevusa do malignog melanoma i ovo bi mogao biti opravdan razlog za praćenje promena na koži pacijenata na setmelanotidu. Sa druge strane, iako se zna da melanokortinski receptor 4 utiče na centralnu kontrolu simpatikusa i da je primena agonista MC4R povezana sa povećanjem krvnog pritiska, ovaj efekat se nije ispoljio kod pacijenata na setmelanotidu. Nije poznato zašto setmelanotid u ovom slučaju ne daje reakcije ostalih srodnih lekova (57).

Studije potvrđuju i prisustvo seksualne disfunkcije kod pacijenata oba pola, i ženskog i muškog, koji su bili na terapiji setmelanotidom. Stimulacija MC4R dovodi do erotske senzibilizacije pacijenata, uključujući spontanu erekciju penisa kod muškaraca i labijalnu preosetljivost kod žena (58) (59).

Kuhnen P i ostali navode podatke da i pored činjenice da pacijenti sa teškom gojaznošću imaju 30% veću verovatnoću da će imati depresiju od pacijenata koji nisu gojazni, setmelanotid može izazvati depresiju kao neželjeni efekat (60). Depresija je prikazana u fazi 3 ispitivanja uticaja setmelanotida na telesnu težinu i glad kod pacijenata koji su imali gojaznost kao posledicu nedostatka proopiomelanokortina (POMC) ili leptinskih receptora (LEPR). Procena ozbiljnosti depresije od umerene do teške rađena je pomoću upitnika koji je sadržao skalu, a iz kog su bili isključeni svi pacijenti koji su prethodno prijavili simptome umereno teške i teške depresije.

NEŽELJENA DEJSTVA FIKSNE KOMBINACIJE NALTREKSON – BUPROPION

Ispitivanje faze 3 za procenu efikasnosti i bezbednosti fiksne kombinacije naltreksona/bupropion, sprovedeno kroz četiri placebo kontrolisane studije izveštava o gastrointestinalnim neželjenim efektima poput mučnine, zatvora, dijareje i povraćanja kao najčešćim. Takođe su zabeleženi neurološki simptomi kao što su glavobolja, vrtoglavica i nesanica, a ukazuje se i na već poznato dejstvo bupropiona na suicidalnost i neuropsihijatrijske reakcije (16). Gotovo istovetan je i nalaz izveštaja o efikasnosti i bezbednosti naltrekson bupropiona nastao pregledom više od 100 originalnih naučnih radova, koji pored navedenih gastrointestinalnih neželjenih efekata leka, uključuje i povećanje broja otkucaja srca (61). Isti rad izveštava i o retkim pojavama suicidalnih misli i konvulzija.

Studija koja se bavila isključivo neuropsihijatrijskim neželjenim događajima prilikom upotrebe lekova za lečenje gojaznosti (62) ukazuje da su neželjeni efekti vezani za kombinaciju naltrekson-bupropion, identični onima koja su vezana za ove lekove pojedinačno. Pa je nesanica prijavljivana kao najčešći neželjeni efekat bupropiona, ali i najčešće prijavljivani neželjeni efekat u studijama rane faze 2 kombinovanog leka naltrekson-bupropion. Najčešći neželjeni efekti povezani sa upotrebom naltreksona bili su sedacija i umor. Ovi neželjeni efekti su takođe prijavljeni i kod kombinacije ova dva leka.

Objedinjena analiza 5 prospektivnih randomizovanih kliničkih studija koje su procenjivale psihijatrijske neželjene događaje kombinovanog leka naltrekson-bupropion u odnosu na placebo (63), predstavlja da su najčešći neželjeni efekti nesanica, anksioznost i razdražljivost, respektivno. Ovi neželjeni događaji su bili uglavnom blagog do umerenog inteziteta i javili su se u ranoj fazi primene leka. Ova analiza nije ukazala na značajnost prijavljenih suicidalnih ideja.

♦ TRAJNE POSLEDICE NEŽELJENIH DEJSTAVA LEKOVA ZA LEČENJE GOJAZNOSTI

Mada je većina neželjenih dejstava lekova protiv gojaznosti prolaznog karaktera, kod jednog broja mogu zaostati trajne posledice, bilo zato što je lek doveo do ireverzibilnih fizičkih promena, ili što je ostavio trajan negativan uticaj na psihu osobe koja je doživela neželjeno dejstvo. Posledice neželjenih dejstava lekova za lečenje gojaznosti mogu uticati na dalje zdravstveno stanje pacijenata, pridržavanje terapiji u budućnosti i ukupne zdravstvene troškove. Ove posledice variraju u zavisnosti od farmakodinamičkog mehanizma leka, individualnih karakteristika pacijenta i pridruženih komorbiditeta, a mogu se klasifikovati kao fizičke, psihološke i socioekonomske.

Istorijski gledano, neki od lekova koji su se u prošlosti dugo koristili za lečenje gojazosti i ispoljili ireverzibilne fizičke promene u tkivima, doveli su do nastanka novih oboljenja sa pratećim smanjenjem kvaliteta života, skraćanjem životnog veka i povećanim troškovima zbog daleko većeg korišćenja zdravstvenih resursa. Jedan od takvih primera jesu kardiovaskularne komplikacije nastale zbog dugotrajne primene simpatomimetika u lečenju gojaznosti. Simpatomimetički agensi, kao što su fentermin i lekovi sa sličnim mehanizmom dejstva, mogu izazvati povišen krvni pritisak i tahikardiju. U velikim kliničkim studijama, kao što je istraživanje SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial), potvrđen je povećana učestalost kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa postojećim srčanim bolestima koji su uzimali sibutramin, što je rezultiralo njegovim povlačenjem sa tržišta (64). Neželjeni efekti poput aritmije i srčanog udara su retki, ali ozbiljni, posebno kod pacijenata s postojećim srčanim oboljenjima. Fiksna kombinacija fenfluramina i fentermina čak i posle relativno kraće primene od tri meseca je izazivala ireverzibilnu endokardijalnu fibrozu, koja je potom dovodila do mitralne i trikuspidalne insuficijencije sa daljim posledicama po mehaničku aktivnost srca (65). Značajan procenat pacijenata koji su razvili endokardijalnu fibrozu je morao kasnije da se podvrgne hirurškoj intervenciji ugradnje veštačkih srčanih zalistaka, a potom da doživotno bude na antikoagulantnoj terapiji (66).

Inhibitori apsorpcije masti, poput orlistata, često izazivaju gastrointestinalne simptome, uključujući steatoreju, proliv i bolove u stomaku. Iako ovi simptomi retko dovode do ozbiljnih komplikacija, hronična malapsorpcija može rezultirati deficitima liposolubilnih vitamina (A, D, E, K), što zahteva dodatnu suplementaciju (46). Jedno veoma retko neželjeno dejstvo orlistata, akutna insuficijencija bubrega, takođe može imati dugotrajne negativne posledice po pacijente i veoma povećati troškove zdravstvene zaštite (67). Zbog smanjene apsorpcije masti iz gastrointestinalnog trakta koja je rezultat inhibicije lipaze pankreasa orlistatom, dolazi do vezivanja kalcijuma u lumenu creva za masne kiseline i nastanka nerastvorljivih sapuna, usled čega se slobodni oksalat više apsorbuje. Hiperoksalemija koja nastaje usled povećane apsorpcije oksalata dovodi do njihove povećane filtracije u glomerulima bubrega i hiperoksalurije, što predstavlja osnovu za nastanak akutnog oštećenja bubrega, pa i akutne insuficijencije. Akutna insuficijencija bubrega kod oko 51% pacijenata zahteva primenu nekog oblika dijalize, a i praćena je visokom smrtnošću od oko 48% (68). Oko 10% dece koja dožive akutnu insuficijenciju bubrega i 24% odraslih potom razvija trajnu hroničnu bubrežnu

insuficijenciju (69), koja zahteva dugotrajno lečenje i često naknadnu primenu nekog oblika nadoknade bubrežne funkcije, od peritonealne dijalize, preko hemodijalize do transplantacije bubrega.

Lekovi sa centralnim dejstvom, poput bupropiona i naltreksona, povezani su sa neželjenim efektima koji imaju neurološke posledice kao što su nesanica, glavobolja, anksioznost i depresija. Kod predisponiranih pacijenata, ovi agensi mogu izazvati konvulzije, što zahteva dodatni oprez prilikom njihove primene. Bupropion snižava prag za nastanak konvulzija, i može izazvati epileptički napad kod jedne na 1000 osoba koje ga koriste (70). Mada je to još uvek kontroveržno pitanje, i jedan epileptički napad ukoliko duže traje i pređe u status epilepticus može izazvati oštećenje centralnog nervnog sistema sa narušavanjem strukture i stvaranjem budućeg epileptičkog fokusa (71), tj. pacijent može razviti epilepsiju koja zahteva preventivnu dugotrajnu primenu antiepileptika. Posle epileptičkog statusa smrtnost pacijenata prevazilazi 25%, i svi su na antiepileptičkoj terapiji najmanje par godina, dok se sa sigurnošću ne utvrdi da li je došlo do trajnih oštećenja u centralnom nervnom sistemu (u kom slučaju se terapija i dalje nastavlja), ili ne (72).

GLP-1 receptor agonisti, poput liraglutida i semaglutida, efikasni su u smanjenju telesne mase, ali mogu izazvati metaboličke posledice poput hipoglikemije kod pacijenata koji istovremeno koriste antidijabetičke lekove. Takođe, više je studija koje se bave pitanjem uticaja ovih lekova na bolesti štitaste žlezde i iako studije daju oprečne rezultate, savetuje se kontrola funkcije štitne žlezde kod pacijenata na terapiji ovim lekovima (73). Pankreatitis kao komplikacija duže primene liraglutida i semaglutida spada u veoma retka neželjena dejstva (74), ali kada se javi skopčan je sa visokom smrtnošću i trajnim komplikacijama kao što su pseudocista ili hronična insuficijencija pankreasa sa posledičnom malapsorpcijom. Kod blažih oblika akutnog pankreatitisa bolnički mortalitet iznosi 7.14%, ali kod teških formi se taj procenat povećava čak do 41% (75); oko 20% pacijenata sa teškim formama akutnog nekrotičnog pankreatitisa razvije pseudociste (76), koje zahtevaju operativno lečenje, ili se završe stvaranjem različitih oblika fistula. Hronična insuficijencija pankreasa nastaje kod 3–35% pacijenata sa akutnim pankreatitisom (77); hronična insuficijencija pankreasa je neizlečivo oboljenje, koje zahteva doživotnu specifičnu dijetu i supstitucionu terapiju pankreasnim enzimima, kao i periodično prećenje skupim morfološkim metodama poput nuklearne magnetne resonance radi pravovremenog otkrivanja eventualne maligne alteracije koja nastaje na tom terenu.

Upotreba lekova za gojaznost može negativno uticati na psihološko stanje pacijenata. Neki lekovi, kao što su bupropion i GLP-1 agonisti, mogu izazvati ili pogoršati anksioznost, depresiju ili razdražljivost, dok su kod GLP-1 agonista zabeležene i retke epizode suicidalnih misli (78). Izvršena samoubistva kod primene ovih lekova su još ređa (ona čine oko 0.003% svih spontano prijavljenih neželjenih dejstava liraglutida, semaglutida i tirzepatida) (79), ali su njihove posledice izuzetno teške i za članove porodice, i za društvo u celini. Osobe koje imaju iskustvo sa samoubistvom člana porodice, prijatelja ili poznanika su više sklone samoubistvu 4.5 puta, 3.7 puta i 2.2 puta, po redosledu (80). Uprkos ovim rizicima, pažljivo praćenje može smanjiti potencijalne negativne ishode.

Neželjeni efekti često dovode i do prekida terapije, što ugrožava efikasnost lečenja i povećava rizik od ponovnog dobijanja telesne mase (18) (19). Sa ponovni povećanjem telesne mase neminovno se vraća povećan rizik od mnogih oboljenja koji inače nosi gojaznost.

Odabir odgovarajuće farmakološke terapije na osnovu zdravstvenog profila pacijenata može minimizirati neželjene efekte. Kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim bolestima

treba izbegavati simpatomimetičke lekove, dok se GLP-1 agonisti preporučuju kod pacijenata sa pridruženim dijabetesom.

Redovno praćenje laboratorijskih parametara, uključujući nivo glukoze, elektrolita i funkcije jetre, od suštinskog je značaja za rano prepoznavanje nuspojava. Edukacija pacijenata o pravilnom načinu uzimanja lekova i upravljanju očekivanim simptomima može povećati adherenciju i smanjiti rizik od komplikacija. Međutim, i sam monitoring zapravo zahteva povećano korišćenje zdravstvenih resursa, a time i troškova lečenja.

Još jedan način da se negativne posledice korišćenja lekova protiv gojaznosti smanje je zapravo smanjeno korišćenje takvih lekova, tj. pribegavanje češće ne-farmakološkim merama u lečenju gojaznosti. Kako nefarmakološke mere nisu efikasne u svim slučajevima gojaznosti, onda treba pribeći integraciji farmakoloških i nefarmakoloških pristupa, uključujući bihevioralne terapije i promene životnog stila, što će sigurno smanjiti upotrebu lekova (ili smanjiti njihove doze) i rizik od neželjenih efekata.

U zaključku, iako farmakoterapija gojaznosti nudi značajne benefite u kontroli telesne mase i komorbiditeta, neželjena dejstva lekova za lečenje gojaznosti mogu biti i trajna, ostavljajući značajan uticaj na zdravlje i kvalitet života pacijenata, kao i na zdravstvene troškove. Pravilna procena rizika i pažljivo praćenje terapije ključni su za minimizaciju ovih posledica koje zahtevaju veliko korišćenje zdravstvenih resursa, a time i povećanje ukupnih troškova lečenja.

♦ TROŠKOVI ZBRINJAVANJA PACIJENATA SA NEŽELJENIM DEJSTVIMA LEKOVA PROTIV GOJAZNOSTI

Uvođenje farmakoterapije za lečenje gojaznosti ima potencijal da smanji troškove lečenja povezanih sa komorbiditetima poput dijabetesa, hipertenzije i dislipidemije. Međutim, neželjena dejstva lekova protiv gojaznosti mogu rezultirati dodatnim troškovima koji značajno opterećuju zdravstveni sistem (81). Dugoročni troškovi zbrinjavanja pacijenata sa neželjenim dejstvima lekova protiv gojaznosti mogu premašiti inicijalne koristi od gubitka težine. Ovi troškovi uključuju direktne medicinske troškove poput hospitalizacije, suplementacije, dodatne dijagnostike, hirurških intervencija i slično, zatim indirektne troškove povezane sa gubitkom produktivnosti i kvaliteta života, kao i nepredviđene administrativne troškove. Studija poprečnog preseka rađena na slučajnom uzorku od 14.000 švedskih punoletnih stanovnika pokazuje da su procenjeni direktni troškovi za lečenje neželjenih dejstava koje su pacijenti prijavili kao posledicu korišćenja propisanih lekova, iznosili više od 10% svih troškova za propisane lekove i zdravstvenu zaštitu ovih pacijenata (82). Uključivanje ovih troškova u analize troškovne efikasnosti farmakoloških intervencija ključno je za potpuno razumevanje ekonomskog opterećenja povezanog sa neželjenim događajima izazvanim lekovima.

Neželjena dejstva lekova poput gastrointestinalnih problema (npr. proliva, malapsorpcije), kardiovaskularnih komplikacija (npr. hipertenzije i tahikardije) i neuroloških efekata (npr. nesanice, anksioznosti) često zahtevaju dodatne medicinske intervencije uključujući dijagnostičke i terapijske postupke. Na primer, orlistat je inhibitor pankreasne lipaze koji blokira apsorpciju masti, ali izaziva gastrointestinalne neželjene efekte poput steatoreje, masne dijareje i fekalne inkontinencije. Kod pacijenata sa osnovnim gastrointestinalnim poremećajima, ovi efekti mogu dovesti do dehidracije i malnutricije. Lečenje gastrointestinalnih simptoma uzrokovanih orlistatom često uključuje primenu suplementacije liposolubilnih vitamina, što generiše dodatne troškove. Neželjeni efekti povezani sa malapsorpcijom masti javili su se kod više od 20% ispitanika tokom prve godine lečenja i uključivali su masne fleke u fecesu, bol u stomaku, nadutost i masnu stolicu (83). Ako pak dođe do akutne insuficijencije bubrega njeno lečenje je veoma skupo u svim zemljama: još 2005. godine u Sjedinjenim američkim državama je lečenje jednog slučaja akutne bubrežne insuficijencije koštalo oko 7,500 USD, ne računajući troškove posle otpusta iz bolnice (84). Nekih 12 godina kasnije, u istoj zemlji troškovi lečenja jednog slučaja akutne bubrežne insuficijencije su se povisili na 42,077 USD ako je bila neophodna primena dijalize, i na 11,016 USD ako je sve prošlo bez primene procedura za nadoknadu bubrežne funkcije (85).

Pacijenti koji dožive ozbiljna neželjena dejstva često zahtevaju dugotrajno praćenje od strane specijalista, uključujući kardiologe, gastroenterologe i psihijatre. Ozbiljna neželjena dejstva, poput akutnog pankreatitisa kod korisnika GLP-1 agonista, mogu zahtevati i hospitalizaciju, a troškovi lečenja ovog neželjenog dejstva kreću se i do oko 16.000 Eura po pacijentu (81). Japanska studija troškova lečenja pacijenata sa akutnim pankreatitisom je izračunala prosečnu vrednost od 4,373 USD po epizodi, pre svega zbog produžene hospitalizacije (86). Viši troškovi po epizodi akutnog pankreatitisa su zabeleženi u Sjedinjenim američkim državama, 13,187 USD u proseku, sa jasnom pozitivnom korelacijom visine troškova i težine bolesti (87). Najzad, troškovi hroničnog pankreatitisa, koji uključuju insuficijenciju kako egzokrinog, tako

i endokrinog dela ove žlezde, su posebno visoki: u Velikoj Britaniji godišnji troškovi lečenja osobe sa hroničnim pankreatitisom iznose čak 79,000 GBP po osobi (88).

Neželjena dejstva poput nesаницe, umora i kognitivnih poremećaja mogu smanjiti radnu sposobnost pacijenata, što dovodi do gubitka produktivnih radnih sati. Ovi pacijenti izostaju sa posla, što generiše dodatne indirektnе troškove za poslodavce i društvo. Ukupni troškovi povezani sa epilepsijom variraju u odnosu na trajanje i težinu stanja. Troškovi lečenja i gubici produktivnosti stvaraju značajno opterećenje za pojedinca, a predstavljaju i značajan ekonomski teret za zdravstveni sistem (89). Nedavna studija sprovedena u Kolumbiji u cilju procene direktnih troškova zdravstvene zaštite koji se odnose na ambulantnu negu i boravak u bolnici za odrasle sa epilepsijom, predstavila je da godišnji trošak odraslog pacijenta sa epilepsijom bez boravka u bolnici iznosi 2.416,31 USD. Ako je uključen najmanje 1 boravak u jedinici intenzivne nege (prosek od 8 dana) za lečenje pacijenta sa epileptičnim statusom, ukupni godišnji troškovi se povećavaju na 61.567,72 USD. Ukupna cena resektivne hirurgije, koja se primenjuje kod epilepsije rezistentne na medikamentoznu terapiju, je 14.894,44 USD. Kod pacijenata koji zahtevaju lečenje stimulacijom vagusnog nerva neophodna je implantacija elektroda, što je u navedenoj studiji povećalo ukupne godišnje troškove na 26.565,86 USD (90).

Mada se suicid kao neželjeno dejstvo lekova za lečenje gojaznosti javlja veoma retko, troškovi povezani sa svakim pojedinačnim slučajem su izuzetno visoki. U literaturi nema procene prosečnih troškova po slučaju suicida, već ukupnih troškova za celu zemlju. Tako je studija Greenberg-a i saradnika (91) pokazala da je u Sjedinjenim američkim državama tokom 2018 godine bilo ukupno 46,510 samoubistava odraslih osoba, od čega je 50% bilo rezultat depresije, koja je mogla biti uzrokovana i lekovima. Ovaj veliki broj samoubistava je koštao američko društvo oko 13.4 milijarde dolara. Isti autori su napravili sličnu analizu naredne, 2019. godine (92), kada su utvrdili postojanje 15,272 slučajeva samoubistva zbog depresije, što je koštalo celo društvo 7,9 milijardi američkih dolara.

Neželjeni efekti su čest razlog za prekid terapije, što dovodi do ponovnog dobijanja telesne mase i potrebe za alternativnim metodama lečenja, čime se povećavaju ukupni troškovi. Pacijenti koji prekidaju terapiju zbog neželjenih reakcija i događaja često zahtevaju dodatne konsultacije, intervencije i terapije, što dodatno povećava troškove.

Troškovi zbrinjavanja pacijenata sa neželjenim dejstvima lekova za lečenje gojaznosti predstavljaju značajan teret za zdravstveni sistem i društvo u celini, koji nije dovoljno prepoznat sa strane onih koji donose odluke u zdravstvenom sistemu. Direktni troškovi medicinskih intervencija i hospitalizacija, zajedno sa indirektnim troškovima smanjene produktivnosti, naglašavaju potrebu za pažljivom selekcijom pacijenata i stalnim praćenjem tokom terapije. Strategije za minimizaciju ovih troškova uključuju individualizaciju terapije, edukaciju pacijenata i pravovremeno upravljanje komplikacijama. Investiranje napora i finansijskih sredstava u prevenciju neželjenih dejstava lekova protiv gojaznosti ima veliki potencijal da donese značajne uštede zdravstvenom sistemu i smanji ukupni morbiditet i mortalitet.

♦ POTENCIJALNI FINANSIJSKI EFEKTI PREVENCIJE I PRAVOVREMENOG ZBRINJAVANJA NEŽELJENIH DEJSTAVA LEKOVA ZA LEČENJE GOJAZNOSTI

Prevenција i pravovremeno zbrinjavanje neželjenih dejstava lekova ključni su za bezbednost pacijenata i efikasnost terapije. Preventivnim delovanjem i pravovremenim otkrivanjem i zbrinjavanjem neželjenih dejstava lekova smanjuju se troškovi dodatne dijagnostike, lečenja komplikacija i dugoročnih posledica neželjenih događaja.

Prevenција najpre uključuje individualizaciju terapije koja podrazumeva odabir najmanje rizične terapije na osnovu detaljne analize anamneze pacijenta, sklonosti ka alergijama, određenih genetskih predispozicija, prisustvo komorbiditeta i upotrebu drugih lekova. Personalizacijom terapije kroz rano prepoznavanje i upravljanje rizičnim pacijentima, može se smanjiti rizik od neželjenih efekata lekova. Na primer, skrining pacijenata pre primene GLP-1 agonista može identifikovati one s predispozicijom za hipoglikemiju, omogućavajući prilagođavanje terapije. Ovim se smanjuju potencijalni troškovi lečenja hipoglikemije i dodatnih hospitalizacija. Studija sprovedena u tercijernoj zdravstvenoj ustanovi u Kataru (93) je pokazala da individualizacija terapije 281-og pacijenta pod vođstvom kliničkih farmaceuta (ukupno su sprovedene 1352 intervencije individualizacije, u kojima su izbor i doziranje lekova prilagođavani komorbiditetima i funkcionalnom stanju organizma) dovodi do ukupne uštede od 1,336,763 USD. Veći deo uštede se odnosio na izbegavanje troškova (USD 1,160,003), a manji na smanjenje upotrebe bolničkih resursa (USD 176,760).

Pravovremeno zbrinjavanje neželjenih reakcija podrazumeva ranu identifikaciju i prepoznavanje simptoma poput alergijskih reakcija, gastrointestinalnih tegoba ili neuroloških poremećaja, gde se u zavisnosti od ozbiljnosti reakcije pravovremeno preduzimaju mere poput simptomatskog lečenja (korišćenje antihistaminika, kortikosteroida ili drugih lekova za ublažavanje simptoma), prilagođavanja doze, promene ili prekida terapije. Rano prepoznavanje i ambulantno zbrinjavanje neželjenih efekata smanjuju potrebu za hospitalizacijom i intenzivnom negom. Studije su pokazale da proaktivno angažovanje zdravstvenih radnika u smislu eliminacije faktora rizika i ranog prepoznavanja neželjenih događaja, sa hitnim preduzimanjem mera koje sprečavaju nastanak komplikacija, dovodi do značajnog smanjenja troškova od oko 139,000 USD na 1000 pacijenata za godinu dana (94). Pravovremeno lečenje blage dijareje izazvane orlistatom može sprečiti dehidraciju koja zahteva hospitalizaciju (95). Praćenje pankreasnih enzima (amilaze i lipaze) kod pacijenata na GLP-1 agonistima sa simptomima nelagodnosti u trbuhu i faktorima rizika za nastanak pankreatitisa može omogućiti rano otkrivanje ove bolesti, a time i sprečavanje komplikacija. Merenje enzima pankreasa u serumu košta od 15 do 100 Eura, dok lečenje akutnog pankreatitisa može premašiti 16.000 EUR (81).

Edukacija pacijenata o mogućim nuspojavama leka koji koriste i redovno praćenje, odnosno redovna kontrola pacijenta su ključni za rano prepoznavanje neželjenih simptoma i sprečavanje komplikacija. Obuka zdravstvenih radnika i edukacija pacijenata o pravilnoj primeni lekova i potencijalnim rizicima značajno smanjuju učestalost neželjenih efekata; zbog unapređenja bezbedonosne kulture (96) kada su u pitanju neželjena dejstva lekova, prepoznavanje rizika ili ranih znakova neželjenih dejstava je olakšano, a time se sprečava nastanak težih posledica.

Edukacija pacijenata o važnosti suplementacije vitamina tokom terapije orlistatom smanjuje incidenciju nutritivnih deficita, koji su inače veoma prisutni kao posledica primene orlistata, posebno u pogledu liposolubilnih vitamina. Studija McDuffie-ja i saradnika na 17 gojaznih adolescenata lečenih orlistatom je pokazala značajno smanjenje apsorpcije vitamina E i D (97), što je lako nadoknaditi ako i lekari i pacijenti poznaju to neželjeno dejstvo. Edukacija o pravilnoj ishrani s niskim unosom masti može značajno smanjiti učestalost dijareja, steatoreja i abdominalnih tegoba. Ovim se smanjuje incidenca ozbiljnih neželjenih efekata, pacijenti mogu bolje tolerisati terapiju, što poboljšava kvalitet života i povećava verovatnoću postizanja terapijskih ciljeva.

Efikasna prevencija i pravovremeno upravljanje neželjenim efektima značajno smanjuju indirektne troškove sistema, koji nastaju usled smanjene radne sposobnosti, invaliditeta i smanjene produktivnosti. Dodatna prednost leži u optimalnijem korišćenju zdravstvenih resursa – blagovremena intervencija smanjuje broj pacijenata sa ozbiljnim komplikacijama, čime se rasterećuje zdravstveni sistem i omogućava efikasnija raspodela dostupnih resursa.

♦ FAKTORI POVEZANI SA NEŽELJENIM DEJSTVIMA LEKOVA PROTIV GOJAZNOSTI KOJA STVARAJU ZNAČAJNE TROŠKOVE

Odavno je uočeno da su određene grupe pacijenata sklonije neželjenim reakcijama na lekove u poređenju s drugima. Ova zapažanja podstakla su istraživanja faktora rizika koji doprinose nastanku neželjenih efekata, a pokazalo se da su ti faktori uglavnom univerzalni za gotovo sve vrste lekova. Velika retrospektivna kohortna studija Scott Evans-a i saradnika (98) je prikupila podatke o 4,376 neželjenih dejstava lekova kod pacijenata tercijerne bolnice u Sjedinjenim američkim državama tokom 10 godina. Pokazalo se da su značajni faktori rizika za nastanak neželjenih dejstava lekova ženski pol (odnos šansi, engl. odds ratio - OR 1.5–1.7), telesna težina (OR 1.2–1.4), broj komorbiditeta (OR 1.1–12.6), vrsta leka i doza (OR 1.2–3.7), put primene (OR 1.4–149.9), broj lekova u terapiji (OR 1.2–2.4) i vrsta osnovne dijagnoze (OR 1.5–5.7). Kao protektivan faktor izdvojena je starost pacijenata (OR 0.7–0.9). Mada u tom pogledu lekovi protiv gojaznosti nisu izuzetak, kod njih se u nekim studijama pojavljuju i posebni faktori rizika. Pored farmakoloških osobina leka, njegove farmakokinetike i načina primene leka, pojava neželjenih dejstava nastalih upotrebom lekova u lečenju gojaznosti zavisi od različitih faktora vezanih za pacijenta, kao i sistemskih aspekata zdravstvene zaštite poput nedovoljne edukacije pacijenata i neadekvatnog praćenja terapije. Prepoznavanje i razumevanje ovih faktora važno je za pravilno propisivanje terapijskih protokola u cilju minimizacije rizika od neželjenih dejstava terapije i poboljšanja sigurnosti pacijenata.

Choi i saradnici su sproveli studiju preseka svih neželjenih dejstava lekova protiv gojaznosti koja su bila prijavljena Korejskom centru za farmakovigilancu (99). Fokus njihovog istraživanja je bio na utvrđivanju ozbiljnih neželjenih dejstava i faktora koji su sa njima povezani, bilo da deluju protektivno ili pogoršavajuće, tj. povećavajući rizik. Najčešća ozbiljna neželjena dejstva od svih lekova za lečenje gojaznosti imali su liraglutid i fentermin, najviše iz grupa psihijatrijskih neželjenih dejstava, kardiovaskularnih neželjenih dejstava i oštećenja jetre odnosno žučnih puteva. Muški pol se pokazao kao faktor rizika za nastanak ozbiljnih neželjenih dejstava (OR=2.196), zatim korišćenje dva (OR=3.258) ili tri leka (OR=8.226) protiv gojaznosti istovremeno, kao i istovremena primena antidepresiva fluoksetina (OR=5.236). Dodatna analiza je pokazala da su muškarci imali veću sklonost da razviju gastrointestinalna neželjena dejstva lekova protiv gojaznosti (mera disproporcionalnosti „odnos šansi za prijavu neželjenog efekta“, tj. engl. Reporting Odds Ratio - ROR=1.411), a manje oboljenja srca i poremećaje ritma (ROR=0.507) (99).

Mehanizam delovanja leka, njegova doza, trajanje terapije i farmakokinetičke osobine igraju ključnu ulogu u pojavi neželjenih reakcija na lek. Lekovi koji utiču na centralni nervni sistem, poput simpatomimetika, mogu izazvati anksioznost, nesanicu, povećanje krvnog pritiska i ubrzan rad srca. S druge strane, lekovi sa perifernim dejstvom, kao što su lekovi koji utiču na gastrointestinalni sistem, često izazivaju simptome poput mučnine, dijareje ili bolova u stomaku. Doza leka i trajanje terapije takođe imaju značajan uticaj na učestalost neželjenih dejstava terapije. Visoke doze i produžena upotreba lekova mogu dovesti do kumulativnih toksičnih efekata, što zahteva pažljivo praćenje pacijenata. Može se očekivati da bi ova neželjena dejstva

bila češća kod osoba koje imaju komorbiditete iz navedenih organskih sistema, ali pouzdanih podataka o tome nema iz kontrolisanih kliničkih ili opservacionih studija.

Način na koji pacijent koristi lekove može značajno uticati na pojavu neželjenih dejstava. Nepravilna upotreba leka, poput preskakanja doza, samoinicijativnog povećanja doze ili neracionalne upotrebe suplemenata, može povećati rizik od nuspojava. Takođe, naglo prekidanje terapije može izazvati apstinencijalni sindrom, što je posebno izraženo kod lekova koji utiču na neurotransmitske sisteme, kao što su lekovi koji su supresori apetita. Međutim, kao što je već rečeno, dokazi za ove pretpostavke još uvek nedostaju.

Prisutnost komorbiditeta, kao što su dijabetes tipa 2 ili hipertenzija, može povećati rizik od ozbiljnih neželjenih efekata lekova sa metaboličkim mehanizmom dejstva, jer lekovi za lečenje gojaznosti mogu delovati na već postojeće zdravstvene probleme, i pogoršati ih. Takođe, polifarmacija je česta među pacijentima sa gojaznošću i predstavlja značajan faktor rizika za interakcije između lekova.

Sistemski faktori, poput nedovoljne edukacije pacijenata i neadekvatnog praćenja terapije, takođe mogu uticati na rizik od neželjenih efekata. Nedovoljna edukacija o mogućim nuspojavama može dovesti do nepravilne upotrebe lekova i povećanja rizika od ozbiljnih zdravstvenih problema. Nedostatak redovnih medicinskih kontrola i farmakovigilance takođe može otežati rano prepoznavanje i pravovremeno rešavanje problema sa neželjenim dejstvima.

Na osnovu dosadašnjih saznanja može se zaključiti da istraživanja faktora povezanih s neželjenim dejstvima lekova protiv gojaznosti još uvek nisu u potpunosti razvijena. Iako su sama neželjena dejstva relativno dobro proučena, za potpuno razumevanje faktora koji povećavaju rizik za njihov nastanak ili, s druge strane, imaju zaštitni efekat, neophodno je sprovesti dodatne opservacione studije s dovoljno velikom statističkom snagom. Međutim, ostvarenje ovog cilja predstavlja značajan izazov za buduća istraživanja.

CILJEVI

1. Utvrditi faktore povezane sa pojavom neželjenih dejstava lekova za lečenje gojaznosti koja stvaraju značajne troškove
2. Utvrditi strukturu i iznos troškova koje stvaraju neželjena dejstva lekova za lečenje gojaznosti

HIPOTEZE

1. Stepen gojaznosti povećava rizik od nastanka gastrointestinalnih neželjenih dejstava metformina kada se taj lek koristi za njeno lečenje
2. Hospitalizacija je glavna determinanta ukupnih troškova lečenja neželjenih dejstava lekova za terapiju gojaznosti
3. Troškovi lečenja neželjenih dejstava lekova za terapiju gojaznosti su u obrnutoj korelaciji sa izdvajanjima za zdravstvo i bruto nacionalnim dohotkom po glavi stanovnika evropskih zemalja
4. Za preciznu procenu troškova lečenja retkih i teških medicinskih fenomena su neophodna prilagođavanja diskontne stope i uzimanje u obzir uticaja pojave generičkih lekova i biosimilara na tržištu.

METOD

♦ VRSTA STUDIJE

Ova doktorska teza je izrađena primenom metode triangulacije, tj. korišćenjem tri različite metode istraživanja za objašnjenje istog fenomena – neželjenih dejstava lekova za lečenje gojaznosti. U radu su bile korišćene sledeće tri metode: opservaciona studija preseka, studija troškova i sistematski pregled literature.

Studija preseka je obuhvatila odrasle vanbolničke pacijente kojima je propisan metformin u terapiji gojaznosti ili drugih oboljenja, i koji su metformin uzimali najmanje mesec dana. Studijske varijable su od pacijenata bile prikupljane na osnovu intervjua i posebno pripremljene ankete koju je popunjavao istraživač tokom intervjua. U okviru ispitivane grupe pacijenata u ovoj studiji bile su formirane dve podgrupe, na osnovu pojave gastrointestinalnih neželjenih dejstava metformina (grupa sa neželjenim dejstvima, i grupa bez neželjenih dejstava), koje su potom poređene u pogledu zastupljenosti demografskih, morbiditetnih, terapijskih i karakteristika koje su se odnosile na navike.

Studija troškova je sprovedena u nekoliko koraka. U prvom koraku su na osnovu literaturnih podataka izdvojena neželjena dejstva lekova za lečenje gojaznosti (semaglutid, liraglutid, orlistat, setmelanotid, kombinacija naltreksona i bupropiona i metformin) koja zahtevaju dopunsku dijagnostiku i lečenje, tj. dovode do stvaranja troškova za sistem zdravstvenog osiguranja. U drugom koraku su, takođe na osnovu prikaza slučajeva i drugih literaturnih podataka, bili utvrđeni struktura i količina resursa koji se koriste za zbrinjavanje pomenutih neželjenih dejstava. Treći korak je obuhvatio utvrđivanje jediničnih cena lekova, zdravstvenih usluga i materijala koji se koriste za zbrinjavanje neželjenih dejstava u većem broju evropskih zemalja (u zemljama koje pripadaju Evropskoj uniji, i u zemljama van Evropske unije, ali koje pripadaju regionu Zapadnog Balkana), i izračunavanje troškova koje stvara svako od neželjenih dejstava u svakoj od ispitivanih zemalja. Najzad je izvršeno upoređenje među ispitivanim zemljama, korelaciona analiza povezanosti troškova i parametara ekonomskog stanja zemalja, i analiza faktora povezanih sa visinom troškova.

Treći metod istraživanja je bio sistematski pregled literature sa ciljem pronalaženja validiranih metoda prilagođavanja diskontnih stopa i cena lekova koje se koriste u farmakoekonomskim analizama isplativosti lekova za retke medicinske fenomene, gde spadaju i retka neželjena dejstva lekova za lečenje gojaznosti. Najpre je bio sastavljen plan sistematskog pregleda literature, potom izrada strategije pretraživanja. Strategija pretraživanja koja je dala najbolje rezultate u pogledu pronalaženja relevantnih studija je navedena u Tabeli 2.

Tabela 2. Strategija pretraživanja literature radi izrade sistematskog pregleda.

Search: rare diseases adjustment cost-effectiveness analysis

(„rare diseases”[MeSH Terms] OR („rare”[All Fields] AND „diseases”[All Fields]) OR „rare diseases”[All Fields]) AND („adaptation, psychological”[MeSH Terms] OR („adaptation”[All Fields] AND „psychological”[All Fields]) OR „psychological adaptation”[All Fields] OR „adjustment”[All Fields] OR „adjust”[All Fields] OR „adjusted”[All Fields] OR „adjusting”[All Fields] OR „adjustments”[All Fields] OR „adjusts”[All Fields]) AND („cost effectiveness analysis”[MeSH Terms] OR („cost effectiveness”[All Fields] AND „analysis”[All Fields]) OR „cost effectiveness analysis”[All Fields] OR („cost”[All Fields] AND „effectiveness”[All Fields] AND „analysis”[All Fields]) OR „cost effectiveness analysis”[All Fields])

Pretraga po navedenoj strategiji je sprovedena u tri baze publikovanih medicinskih studija: MEDLAJN, GUGLE SKOLAR i SKOPUS. Za odabir studija dobijenih navedenom strategijom pretraživanja (n = 72) korišćeni su sledeći kriterijumi za uključivanje i isključivanje.

Kriterijumi za uključivanje

- Opservaciona kohortna studija odnosa troškova i efekata lekova za lečenje retkih bolesti,
- Opservaciona studija preseka odnosa troškova i efekata lekova za lečenje retkih bolesti,
- Klinička studija koja obuhvata i analizu troškova lečenja
- Studije odnosa troškova i efekata lekova za lečenje retkih bolesti izrađene pomoću farmakoekonomskih matematičkih modela (Markovljev model model razdvojenog preživljavanja, model simulacije diskretnih događaja, i drugi)

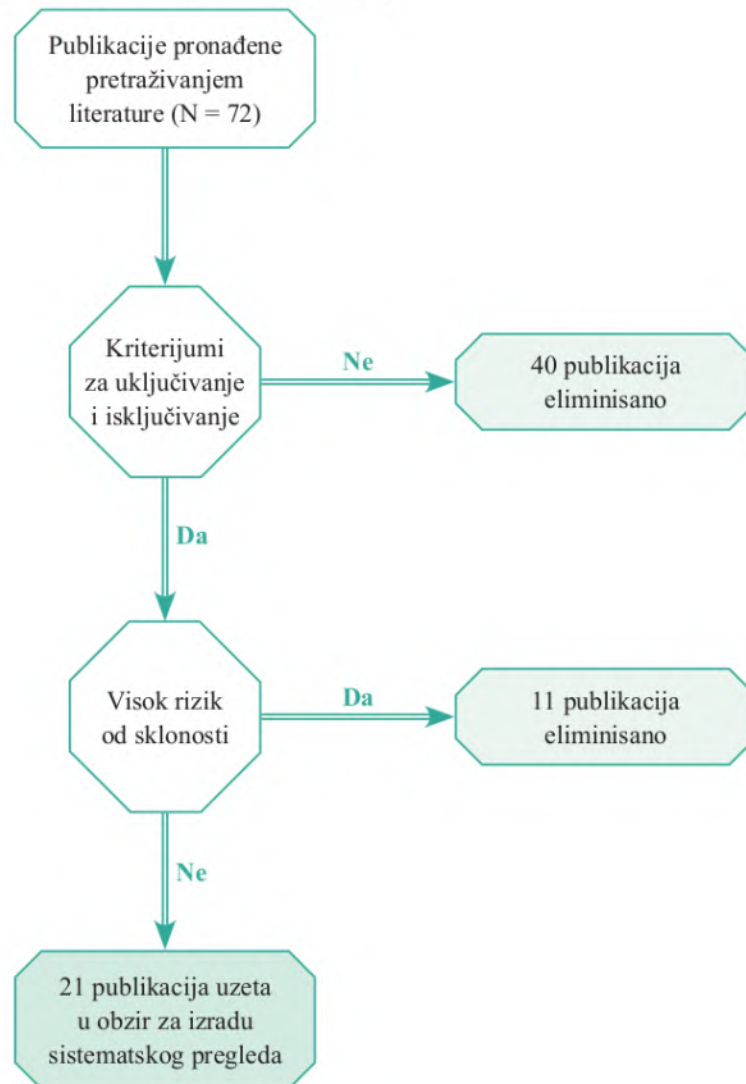
Kriterijumi za isključivanje

- Narativni i sistematski pregledni članci
- Kliničke studije koje ne uključuju analizu troškova
- Prekliničke studije
- Komentari i uputstva

Kvalitet studija koje su selekcionisane primenom kriterijuma za uključivanje i isključivanje je ispitan u pogledu rizika od sklonosti (engl. bias-a), da bi za krajnju analizu bile uzete samo studije visokog kvaliteta, tj. niskog rizika od sklonosti. Rizik od sklonosti je ispitan ECOBIAS upitnikom (100) koji poseduje posebne liste za opservacione farmakoekonomske studije i studije bazirane na modelima. Kod opservacionih studija za procenu rizika od sklonosti navedeni su sledeći kriterijumi: preuska perspektiva, neefikasan komparator, izostavljanje relevantnih troškova, selektivno prikupljanje podataka o efikasnosti, korišćenje cena koje nisu referentne, korišćenje nevalidiranih upitnika za procenu efekta, zaračunavanje istih troškova dva puta, neadekvatne diskontne stope, izostavljanje nekog od 4 tipa nesigurnosti (metodološko, strukturalno, heterogenost podataka iz literature, nesigurnost usled interindividualne varijabilnosti oko srednje vrednosti), pristrasnost sponzora, i registracija studije pre početka istraživanja. Rizik od sklonosti kod studija zasnovanih na modelima je procenjivan na osnovu: neodgovarajuće strukture modela, neadekvatnog komparatora, izbora neodgovarajuće vrste modela, prekratkog vremeskog horizonta, neodgovarajućih izvora za

ulazne podatke, neodgovarajuće transformacije ulaznih podataka, izostanka korišćenja sumacije efekata terapijskih opcija kroz meta-analize i sistematske preglede, neodgovarajuće primene indeksa koji odražavaju kvalitet života, netransparentnog izbora ulaznih podataka, izostavljanja nekog od 4 tipa nesigurnosti (metodološko, strukturalno, heterogenost podataka iz literature, nesigurnost usled interindividualne varijabilnosti oko srednje vrednosti) i nedosledne primene matematičke logike u izgradnji modela. Dijagram toka pronalaženja i selekcije publikacija je prikazan na slici 1.

Slika 1. Dijagram toka pronalaženja i selekcije publikacija.



Sumacija rezultata pronađenih studija koje su prošle proveru kvaliteta je sprovedena narativno, s obzirom da se radi o analizi metodologije, a ne rezultata.

♦ POPULACIJA KOJA SE ISTRAŽUJE

Studija preseka je sprovedena u Crnoj Gori, u sva njena tri regiona (severni, centralni i južni). Ciljna populacija u studiji preseka su bile odrasle osobe kojima je propisan metformin zbog gojaznosti ili neke druge indikacije, koje se leče van bolnice i svoje lekove nabavljaju u vanbolničkim apotekama. Od drugih kriterijuma za uključivanje je bilo neophodno da pacijent uzima metformin najmanje mesec dana u odnosu na vreme kada je intervjuisan, kao i da je osoba čiji maternji jezik je crnogorski. Kriterijumi za isključivanje su bili trudnoća, mentalna retardacija, demencija i drugi kognitivni poremećaji, veliki psihijatrijski komorbiditeti (psihoze, manija, depresija i sl.), terminalne maligne bolesti, kao i funkcionalna nepismenost.

Studija troškova je obuhvatila tri zemlje Zapadnog Balkana (Srbija, Crna Gora i Severna Makedonija) i sedam zemalja članica Evropske Unije (Hrvatska, Bugarska, Slovenija, Portugal, Poljska, Estonija i Slovačka), pri čemu su bili prikupljani samo direktni medicinski troškovi vezani za zbrinjavanje neželjenih dejstava lekova protiv gojaznosti. Neželjena dejstva za koja su izračunavani upotreba resursa i troškovi su: dijabetesna retinopatija kod osoba sa dijabetesom tip 2, akutni pankreatitis, holecistitisa, gastroezofagealna refluksna bolest, hepatitis, anafilaktička reakcija, angioedem, influenza, pojava melanocitnog nevusa, depresija, infekcija urinarnog trakta, infekcija gornjih respiratornih puteva i infekcija donjih respiratornih puteva.

Sistematski pregled je obuhvatio sve relevantne publikovane studije dostupne na MEDLAJN, GUGLE SKOLAR i SKOPUS bazama od njihovog osnivanja do danas. Kriterijumi za uključivanje publikacija su bili: farmakoekonomske studije na bazi modeliranja, i kliničke studije, kohortne studije, i studije preseka, ukoliko obuhvataju ekonomske aspekte lečenja. Kriterijumi za isključivanje su bili: kliničke i opservacione studije bez podataka o troškovima, prekliničke studije, pregledni članci i komentari.

◆ UZORKOVANJE

U ovoj tezi je uzorkovanje pacijenata za studiju preseka sprovedeno po principu „zgodnog uzorka” (engleski „convenient sampling”), sa konsektivnim pristupom. To znači da su u danima istraživanja bili intervjuisani svi pacijenti koji posete neku od vanbolničkih apoteka, i ispunjavaju kriterijume za uključivanje (a ne ispunjavaju kriterijume za isključivanje), bez zaobilaženja. Intervjuisanje je sprovedeno u svim vanbolničkim apotekama na teritoriji Crne Gore čiji rukovodioci su pristali da omoguće pristup.

Zemlje u kojima će biti sprovedena studija troškova su izabrane po principu ciljanog uzorkovanja, sa tendencijom da pripadaju Zapadnom Balkanu, odnosno Evropskoj Uniji, kako bi se omogućilo poređenje. Uzorkovanje kod sistematskog pregleda literature nije primenjiv koncept, pošto se pretraživanje relevantnih publikacija vrši u čitavoj populaciji publikacija sadržanih u određenoj bazi podataka.

♦ VARIJABLE KOJE SE MERE U STUDIJI

U studiji preseka zavisna varijabla je pojava gastrointestinalnih neželjenih dejstava metformina (dispepsija, mučnina, povraćanje, dijareja i ostala, navedeni u sažetku karakteristika leka), koja se utvrđivala intervjuom pacijenta.

Nezavisne varijable u studiji preseka su indeks telesne mase, gastrointestinalni komorbiditeti i korišćenje lekova sa dejstvom na gastrointestinalni trakt. Nezavisne varijable su se utvrđivale pomoću intervjuu pacijenta i predefinisane ankete.

Zbunjujuće varijable studije preseka su demografski podaci o pacijentu, navike (alkohol, kafa, duvan), ostali komorbiditeti i konkomitantna terapija. I zbunjujuće varijable su se utvrđivale pomoću intervjuu i ankete.

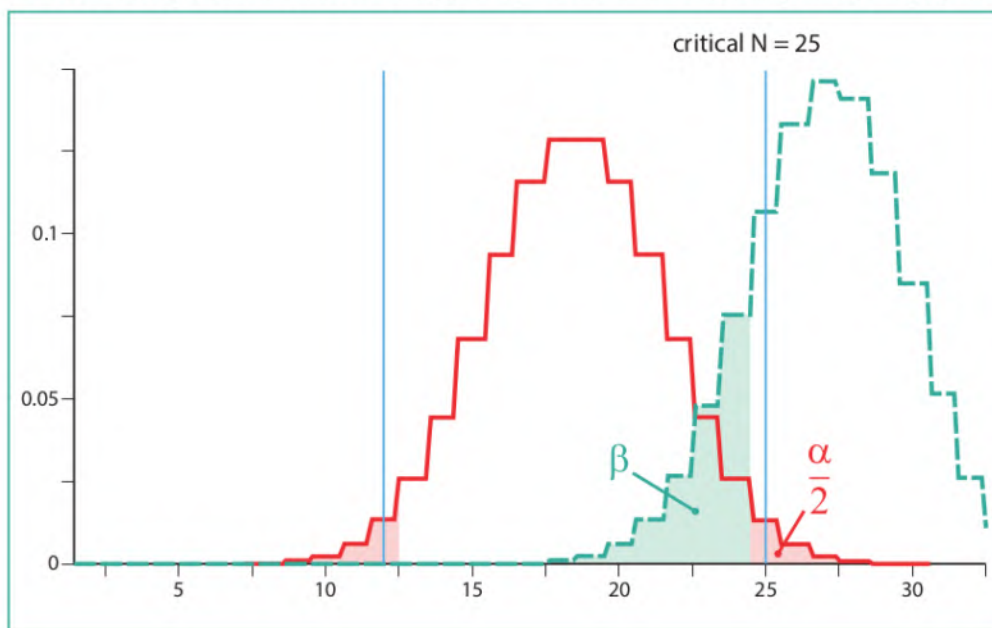
U studiji troškova su prikupljane vrste i količine utrošenih resursa u zbrinjavanju neželjenih dejstava lekova protiv gojaznosti: utrošeni lekovi, utrošeni medicinski materijal i utrošene zdravstvene usluge. Navedeni podaci su prikupljeni iz publikovanih opservacionih i kliničkih studija lečenja neželjenih dejstava lekova. Jedinичne cene lekova, usluga i materijala su preuzimane iz pravilnika i cenovnika fondova zdravstvenog osiguranja ispitivanih zemalja, s obzirom da je studija fokusirana na direktne troškove lečenja. Podaci o ekonomskom stanju ispitivanih zemalja su preuzimani iz baze podataka Svetske Banke koja je javno dostupna (101).

Kada su u pitanju varijable koje su prikupljane u sistematskom pregledu, one se odnose na metode prilagođavanja diskontne stope (diferencijalno diskontovanje, sniženje diskontnih stopa kod tretmana koji izuzetno produžavaju život pacijenata), korekciju cena tretmana za pojavu generika i biosimilara na tržištu (zbog gubitka patentne zaštite) i korekciju pragovne vrednosti isplativosti (engl. cost/effectiveness threshold) primenom „pravila spašavanja”, metode gubitka mogućnosti i metode utvrđivanja volje da se plati (engl. willingness to pay).

◆ SNAGA STUDIJE I VELIČINA UZORKA

Veličina uzorka studije preseka je izračunata na osnovu studije (102) koja je poredila učestalost gastrointestinalnih tegoba kod istih pacijenata na metforminu u obliku retardne dozne forme (11.71%) i u obliku dozne forme sa momentalnim oslobađanjem aktivne supstance (26.34%). Na osnovu verovatnoće statističke greške prvog tipa od maksimalno 0.05, i verovatnoće statističke greške drugog tipa od maksimalno 0.2 (odnosno minimalne statističke snage studije od 80%), a uz upotrebu dvostranog McNemar testa za upoređenje proporcije u dvema zavisnim grupama, proizilazi da je neophodna veličina ukupnog uzorka 370 pacijenata. Veličina uzorka je izračunata pomoću G*Power softvera verzija 3.1.9.2 (103); distribucija učestalosti određene zastupljenosti gastrointestinalnih simptoma po grupama je prikazana na slici 2.

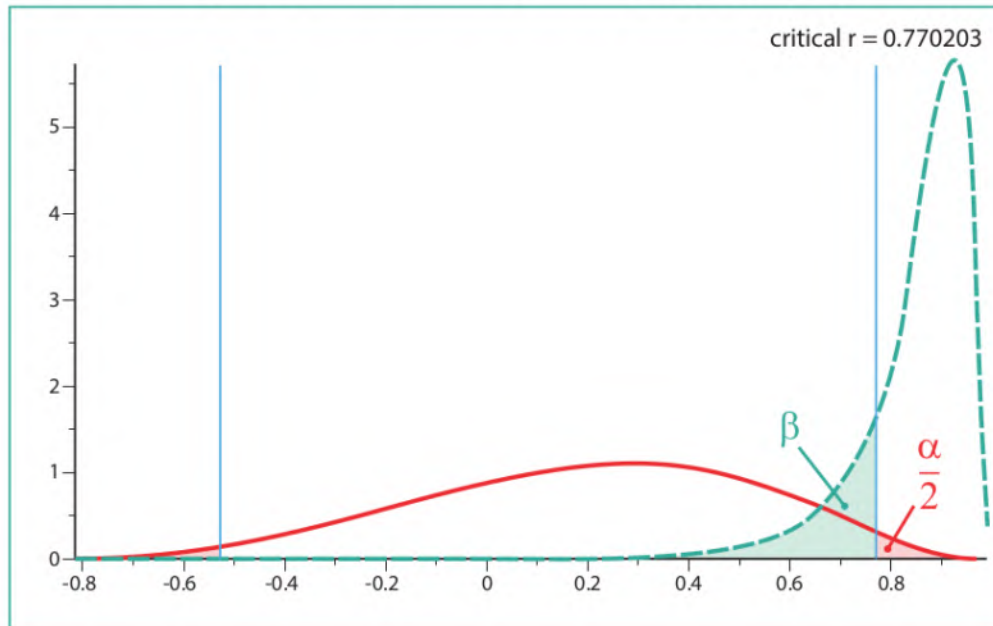
Slika 2. Distribucija učestalosti određene zastupljenosti gastrointestinalnih simptoma po studijskim grupama.



Veličina uzorka studije troškova je izračunata na osnovu testa značajnosti korelacije ekonomskog statusa zemlje i troškova lečenja neželjenih dejstava lekova protiv gojaznosti. U studiji Kavaleca i saradnika (104) pokazana je značajna korelacija između aktivnosti bolesti (psorijatskog artritisa) i troškova lečenja sa koeficijentom od 0.864. Na osnovu dvostranog testa korelacije bivarijabilnog modela, verovatnoće statističke greške prvog tipa od maksimalno 0.05, i verovatnoće statističke greške drugog tipa od maksimalno 0.2 (odnosno minimalne statističke snage studije od 80%), proizilazi da je potrebna veličina uzorka 9 zemalja. Veličina uzorka je takođe izračunata pomoću G*Power softvera verzija

3.1.9.7 (103); distribucije učestalosti vrednosti koeficijenta korelacije u slučaju tačnosti nulte hipoteze i u slučaju tačnosti alternativne hipoteze su prikazane na slici 3.

Slika 3. Distribucije učestalosti vrednosti koeficijenta korelacije u slučaju tačnosti nulte hipoteze i u slučaju tačnosti alternativne hipoteze, sa graničnim vrednostima za statističke greške prvog i drugog tipa.



U slučaju sistematskog pregleda literature izračunavanje veličine uzorka nije bilo primenjivo.

♦ STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

U slučaju studije preseka prikupljeni podaci su prvo tabulirani a zatim je proveren unos podataka u pogledu numeričkih grešaka, koje su po otkrivanju bile korigovane. Ispitanici sa ekstremnim vrednostima ključnih varijabli su eliminisani iz dalje statističke obrade (kod univarijantnih analiza su eliminisani ispitanici sa vrednostima koje od srednje vrednosti odstupaju više od 3 standardne devijacije, a kod regresione analize će biti korišćena Cook-ova distanca). Posle primarne obrade podataka sprovedena je deskriptivna statistika, za grupu kao celinu, i za podgrupe prema ishodnim varijablama. Kontinualne varijable su opisane srednjom vrednošću, medijanom, standardnom devijacijom i interkvartilnim opsegom. Pomoću Kolmogorov-Smirnovljevog testa su proverena normalnost distribucije podataka za kontinualne varijable.

U drugom koraku statističke analize urađeno je univarijantno testiranje razlika između studijskih grupa, i to kod kontinualnih varijabli Studentovim T-testom (ako je postojala normalna distribucija) odnosno Mann-Whitney U-testom (ako distribucija nije normalna), a kod kategorijskih varijabli Hi-kvadrat testom. Rezultati su smatrani statistički značajnim ukoliko je verovatnoća nulte hipoteze bila jednaka ili manja od 0.05.

U trećem koraku je sprovedena multivarijantna analiza uticaja studijskih varijabli na zavisne varijable tj. ishode, i to pomoću binarne logističke regresije. Validnost modela logističke regresije je procenjena pomoću Hosmer-Lemeshow testa, a procenat kojim model objašnjava varijabilnost ishoda pomoću Cox & Snellen i Nagelkerke testova. Uticaj pojedinih varijabli na ishode je procenjivan preko prilagođenog odnosa šansi (engl. „odds ratio”). Rezultati su takođe bili prikazani tabelarno i grafički.

U slučaju studije troškova posle tabulacije utroška resursa i novčanih troškova po neželjenom dejstvu za svaku zemlju sprovedena je deskriptivna statistika. Neparametarskom korelacionom analizom je ispitana povezanost troškova lečenja neželjenih dejstava sa ekonomskim pokazateljima ispitivanih zemalja. Generalizovani linearni model je potom iskorišćen za utvrđivanje značaja uticaja pojedinih ekonomskih pokazatelja svake zemlje na visinu ukupnih troškova lečenja neželjenih dejstava lekova protiv gojaznosti. U modelu je korišćena gama distribucija sa logaritamskom link funkcijom. Samo glavni efekti ekonomskih pokazatelja na troškove su biti ispitani, bez interakcija.

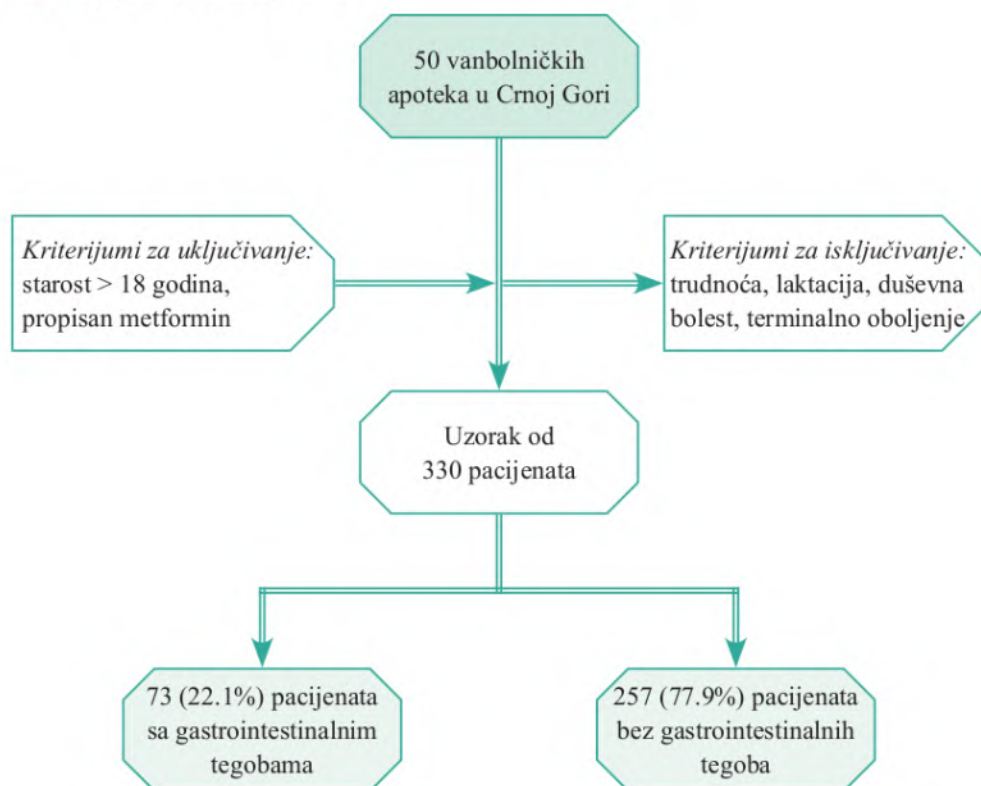
Sumacija rezultata sistematskog pregleda je sprovedena narativnim putem, tako da statistička obrada nije primenjiva.

REZULTATI

♦ ANALIZA FAKTORA POVEZANIH SA GASTROINTESTINALNIM NEŽELJENIM DEJSTVIMA METFORMINA: STUDIJA PRESEKA

Studija preseka je sprovedena na odraslim pacijentima u 50 javnih apoteka od ukupno 250 apoteka na teritoriji cele Crne Gore (Slika 4). Studija je sprovedena od juna 2022. do oktobra 2022. na prikladnom uzorku pacijenata koji su posetili apoteke u kojima su istraživači radili na izdavanju lekova. Kriterijumi za uključivanje su bili: starost preko 18 godina, posedovanje recepta za metformin, prebivalište u Crnoj Gori i potpisan obrazac saglasnosti pacijenta. Iz studije su isključeni trudnoća i dojenje, pacijenti kojima su propisani lekovi za psihijatrijska oboljenja ili demenciju, pacijenti sa hroničnom bolešću u terminalnoj fazi, kao i pacijenti koji su dolazili u apoteku po lekove zbog akutnih stanja. Prije početka, studiju su odobrili Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore i Etički komitet Farmaceutske komore Crne Gore.

Slika 4. Dijagram toka studije preseka.



Stopa odgovora na upitnik bila je 89%. Ukupno 330 pacijenata je završilo studiju, od kojih je 73 (22,1%) imalo gastrointestinalne tegobe koje su pratile primenu metformina, a njih 257 (77,9%) nije imalo gastrointestinalne tegobe posle uvođenja metformina u terapiju. Vrste gastrointestinalnih tegoba koje su pratile primenu metformina bile su raspoređene na sledeći način: mučnina se javila kod 11 (15,1%) pacijenata, dijareja kod 17 (23,3%) pacijenata, mučnina sa bolom u trbuhu kod 6 (8,2%), nadutost kod 9 (12,3%) pacijenata, mučnina, bol u trbuhu i dijareja kod 25 (34,3%) pacijenata, a bol u trbuhu u kombinaciji sa nadimanjem kod 5 (6,8%) osoba. Kod najvećeg broja pacijenata, njih 42 (57,5%), tegobe su prošle spontano, a pacijenti su nastavili da uzimaju metformin; dvadeset šest (35,6%) pacijenata je zahtevalo upotrebu lekova za suzbijanje gastrointestinalnih tegoba, ali su ipak nastavili da uzimaju lek. Samo 5 pacijenata (6,9%) je bilo prinuđeno da prekine uzimanje metformina zbog netolerancije na gastrointestinalne tegobe; nakon prestanka uzimanja leka, gastrointestinalne tegobe su nestale kod svih pacijenata. Gastrointestinalne tegobe su se javljale u proseku posle 6,3 nedelje od početka uzimanja metformina i trajale su u proseku 33,4 nedelje. Na skali od 1 do 10, prosečan intenzitet gastrointestinalnih tegoba povezanih sa upotrebom metformina u studijskom uzorku bio je $4,3 \pm 2,2$ poena. Detaljne karakteristike grupa pacijenata sa i bez gastrointestinalnih tegoba prikazane su u tabeli 3 i na slikama 5 – 8.

Tabela 3. Karakteristike ispitanika na terapiji metforminom sa i bez gastrointestinalnih tegoba.

Varijabla	Pacijenti sa gastrointestinalnim tegobama (n = 73)	Pacijenti bez gastrointestinalnih tegoba (n = 257)	Verovatnoća nulte hipoteze*
Starost (godine)	62 [19,5]	65 [13,0]	0,033 [§]
Pol (muški/ženski)	24/49 (32,9%/67,1%)	117/138 (45,9%/54,1%)	0,054
Indeks telesne mase (kg/m ²)	27,5 [6,4]	26,4 [5,2]	0,047 [§]
Dnevna doza metformina (mg)	1000,0 [1000,0]	1000,0 [1000,0]	0,594
Broj pojedinačnih doza dnevno	2,0 [1,0]	2,0 [1,0]	0,384
Terapija metforminom (meseci)	60,0 [99,0]	60,0 [96,0]	0,263
Nadmorska visina boravišta pacijenta (m)	173,0 [629,0]	44,0 [36,0]	0,003 [§]
Charlsonov indeks komorbiditeta	3,0 [2,0]	3,0 [2,0]	0,193
Sistolni krvni pritisak	130,0 [20,0]	130,0 [15,0]	0,707
Dijastolni krvni pritisak	85,0 [10,0]	80,0 [10,0]	0,715
Fizička aktivnost u satima nedeljno	7,0 [10,0]	10,0 [16,0]	0,013 [§]
Bračno stanje: oženjen/nije oženjen	59 (80,8%) / 14 (19,2%)	216 (84,0%) / 41 (16,0%)	0,514
Zanimanje : nije radno aktivan / kancelarijski poslovi / fizički poslovi	40 (54,8%) / 12 (16,4%) / 21 (28,8%)	150 (58,4%) / 24 (9,3%) / 83 (32,3%)	0,226
Obrazovanje: osnovna / srednja škola / visoko obrazovanje	4 (5,4%) / 40 (54,8%) / 29 (39,8%)	17 (6,6%) / 150 (58,7%) / 89 (34,7%)	0,313
Prebivalište : grad / selo	70 (95,9%) / 3 (4,1%)	246 (94,1%) / 10 (3,9%)	1,000
Prebivalište : kontinent / primorje	54 (74,0%) / 19 (26,0%)	148 (57,8%) / 108 (42,2%)	0,012 [§]
Metformin sa trenutnim / odloženim oslobađanjem	54 (74,0%) / 19 (26,0%)	193 (75,1%) / 64 (24,9%)	0,845
Monoterapija metforminom / fiksna kombinacija	50 (68,5%) / 23 (31,5%)	207 (80,5%) / 50 (19,5%)	0,052
Indikacije za metformin: dijabetes tipa 2 / drugo	62 (84,9%) / 11 (15,1%)	215 (83,7%) / 42 (16,3%)	0,794
Propuštene doze nedeljno: nijedna / 1-2 / ≥ 3	51 (69,9%) / 16 (21,9%) / 6 (8,2%)	202 (78,6%) / 46 (17,9%) / 9 (3,5%)	0,147

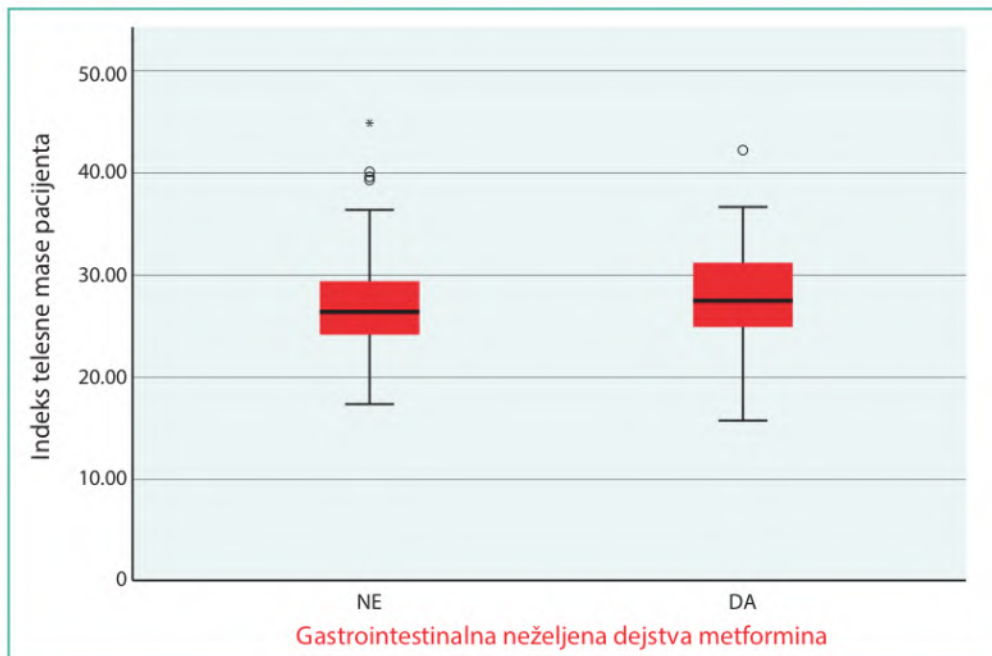
Varijabla	Pacijenti sa gastrointestinalnim tegobama (n = 73)	Pacijenti bez gastrointestinalnih tegoba (n = 257)	Verovatnoća nulte hipoteze*
Upotreba dodataka ishrani u poslednja 3 meseca: da / ne	24 (32,9%) / 49 (67,1%)	77 (30,0%) / 180 (70,0%)	0.633
Upotreba statina: da / ne	3 (4,1%) / 70 (95,9%)	42 (16,3%) / 215 (83,7%)	0,006§
Upotreba ACE inhibitora: da / ne	33 (45,2%) / 40 (54,8%)	101 (39,3%) / 156 (60,7%)	0,365
Prethodna operacija: da / ne	25 (34,2%) / 48 (65,8%)	80 (31,1%) / 177 (68,9%)	0.614
Prethodne povrede: da / ne	8 (11,0%) / 65 (89,0%)	38 (14,8%) / 219 (85,2%)	0,405
Bilo koja alergija na lek: da / ne	9 (12,3%) / 64 (87,7%)	38 (14,8%) / 219 (85,2%)	0.596
Bilo koja alergija: da / ne	12 (16,4%) / 61 (83,6%)	25 (9,7%) / 232 (90,3%)	0.109
Intestinalne infekcije u poslednja 3 meseca: da / ne	20 (27,4%) / 53 (72,6%)	28 (10,9%) / 229 (89,1%)	0.000§
Inflamatorna bolest creva: da / ne	2 (2,7%) / 71 (97,3%)	0 (0,0%) / 257 (100,0%)	0,048§
Migrena ili klaster glavobolja u poslednja 3 meseca: da / ne	8 (11,0%) / 65 (89,0%)	20 (7,8%) / 237 (92,2%)	0.390
Tenziona glavobolja u poslednja 3 meseca : da / ne	18 (24,7%) / 55 (75,3%)	33 (12,9%) / 224 (87,1%)	0,014§
GERB: da/ne	26 (35,6%) / 47 (64,4%)	46 (17,9%) / 211 (82,1%)	0,001§
Peptički ulkus: da / ne	2 (2,7%) / 71 (97,3%)	4 (1,6%) / 253 (98,4%)	0.617
Helicobacter pilori : da / ne	4 (5,5%) / 69 (94,5%)	5 (1,9%) / 252 (98,1%)	0.113
Anemija: da / ne	10 (13,7%) / 63 (86,3%)	10 (3,9%) / 247 (96,1%)	0,002§
Bolest bubrega: da / ne	7 (9,6%) / 66 (90,4%)	13 (5,1%) / 244 (94,0%)	0.152
Bolest jetre: da / ne	4 (5,5%) / 69 (94,5%)	14 (5,4%) / 243 (94,6%)	1.000
Pušenje: ne / da / bivši pušač	44 (60,3%) / 18 (24,7%) / 11 (15,1%)	159 (61,9%) / 64 (24,9%) / 34 (13,2%)	0.920
Konzumiranje alkohola: ne / da / bivši konzument	63 (86,3%) / 8 (11,0%) / 2 (2,7%)	212 (82,5%) / 39 (15,2%) / 6 (2,3%)	0.659
Pijenje kafe: da / ne	60 (82,2%) / 13 (17,8%)	199 (77,4%) / 58 (22,6%)	0.382
Vegetarijanac ili vegan: da / ne	1 (1,4%) / 72 (98,6%)	4 (1,6%) / 253 (98,4%)	1.000
Posebna ishrana u poslednja 3 meseca: da / ne	11 (15,1%) / 62 (84,9%)	20 (7,8%) / 237 (92,2%)	0,060
Verski post u poslednja 3 meseca: da / ne	9 (12,3%) / 64 (87,7%)	24 (9,3%) / 233 (90,7%)	0.452
Dominantan izvor proteina: riba / crveno meso / i riba i crveno meso / ni riba ni crveno meso	9 (12,3%) / 35 (47,9%) / 23 (31,5%) / 6 (8,2%)	39 (15,2%) / 97 (37,7%) / 102 (39,7%) / 19 (7,4%)	0.415
Konzumiranje začinjene, slane i tople hrane: da / ne	31 (42,5%) / 42 (57,5%)	92 (35,8%) / 165 (64,2%)	0.298
Dodavanje soli ili začina u već kuvanu hranu: da/ne	24 (32,9%) / 49 (67,1%)	72 (28,0%) / 185 (72,0%)	0.420
Dovoljno žvakanje hrane: da / ne	51 (69,9%) / 22 (30,1%)	179 (69,6%) / 78 (30,4%)	0.972
Konzumiranje voća zajedno sa semenkama: da/ne	36 (49,3%) / 37 (50,7%)	137 (53,3%) / 120 (46,7%)	0.547

*vrednosti kontinualnih varijabli su upoređene sa neparametarskim Mann-Whitney U testom, jer nisu pratile normalnu raspodelu, dok su kategorijske varijable upoređene sa Hi-kvadrat testom ili Fišerovim testom (u slučaju da je učestalost neke od kategorija bila manje od 5). Za kontinuirane varijable, vrednosti varijabli su predstavljene korišćenjem medijane i interkvartilnog opsega.

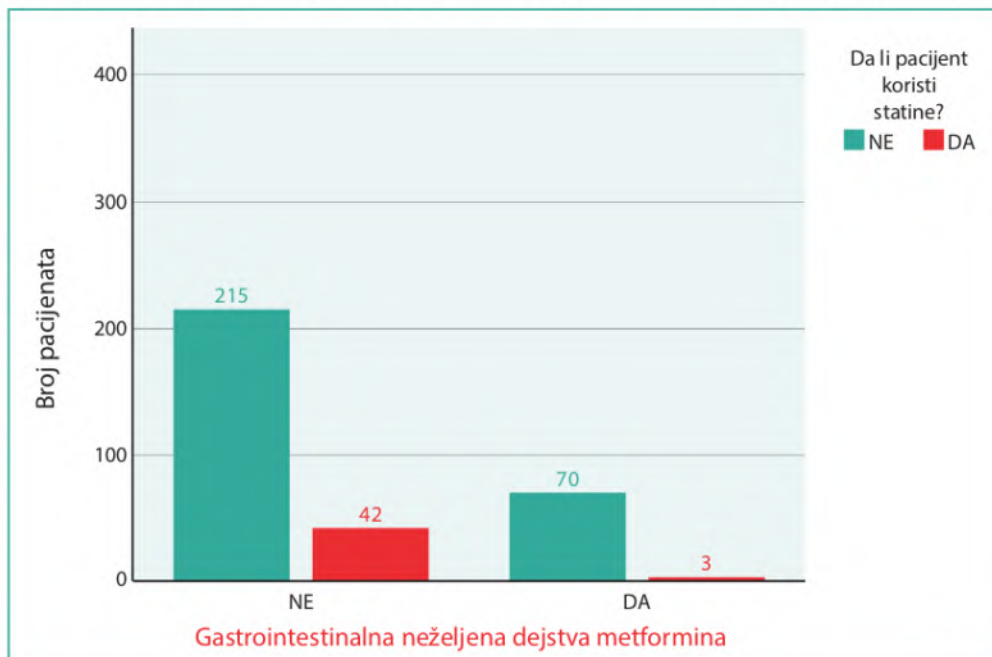
§ - statistički značajna razlika

GERB – Gastroezofagealna refluksna bolest

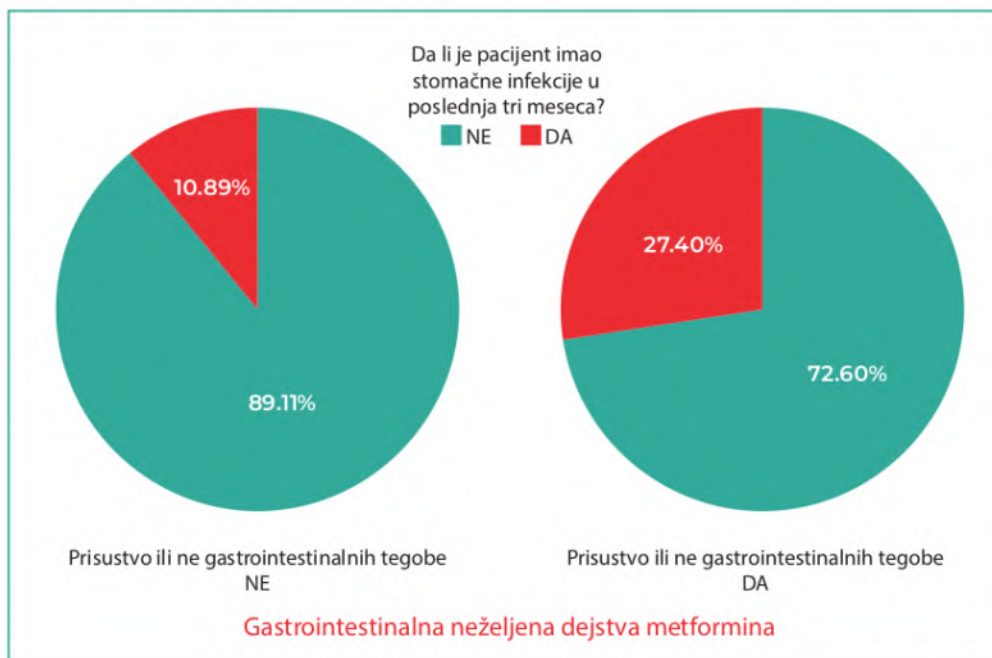
Slika 5. Poređenje indeksa telesne mase između pacijenata sa i bez gastrointestinalnih neželjenih dejstava metformina.



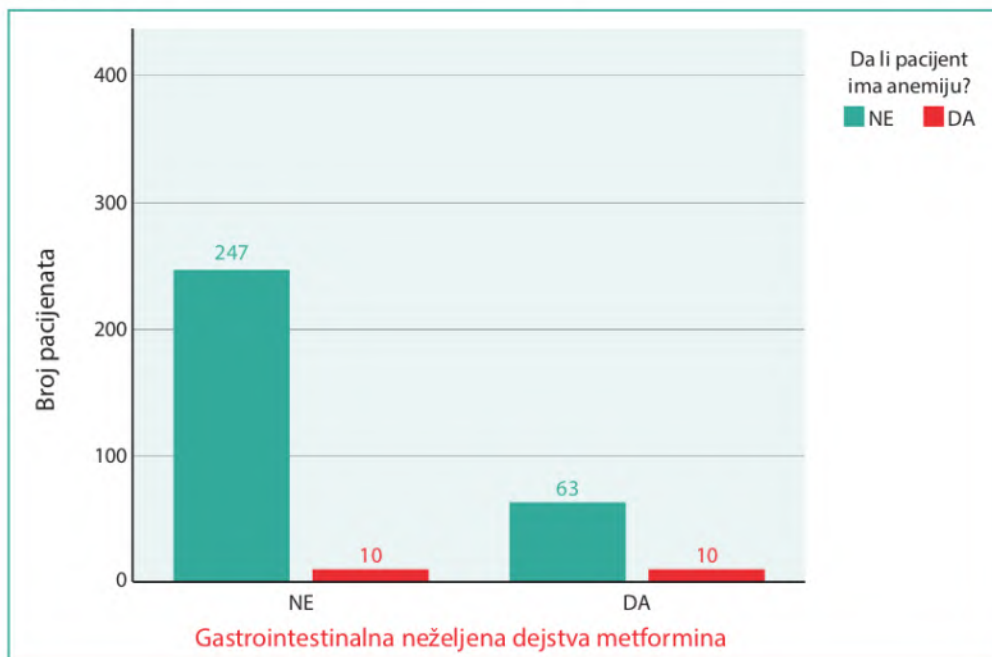
Slika 6. Poređenje korišćenja statina između pacijenata sa i bez gastrointestinalnih neželjenih dejstava metformina.



Slika 7. Poređenje učestalosti intestinalnih infekcija u poslednja 3 meseca između pacijenata sa i bez gastrointestinalnih neželjenih dejstava metformina.



Slika 8. Poređenje učestalosti anemije između pacijenata sa i bez gastrointestinalnih neželjenih dejstava metformina.



Multivarijantna binarna logistička regresija je korišćena da se ispita povezanost nezavisnih i zbunjujućih varijabli sa gastrointestinalnim neželjenim efektima metformina. Model logističke regresije je izgrađen metodom uslovne eliminacije varijabli unazad, počevši od sledećih potencijalnih prediktora: starost, pol, indeks telesne mase (BMI), dnevna doza metformina, broj dnevnih doza, dužina terapije metforminom, nadmorska visina prebivališta transformisana po Boks-Koksovoj metodi ($(\text{Nadmorska visina}^\lambda - 1) / \lambda$, $\lambda = -0,15$), Čarlsonov indeks komorbiditeta, krvni pritisak, učestalost fizičke aktivnosti nedeljno, bračni status, zanimanje, obrazovanje, boravište, metformin sa trenutnim/odloženim oslobađanjem, formulacija metformina, dijagnoza, broj propuštenih doza nedeljno, upotreba dodataka ishrani u poslednja 3 meseca, upotreba statina, upotreba inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), prethodna operacija, prethodna povreda, alergija, crevne infekcije u poslednja 3 meseca, inflamatorna bolest creva, migrena ili klaster glavobolja u poslednja 3 meseca, tenziona glavobolja u poslednja 3 meseca, GERB, peptički ulkus, *Helicobacter pylori* infekcija, anemija, bolest bubrega, bolest jetre, pušenje, konzumiranje alkohola, konzumiranje kafe, vegetarijanstvo ili veganstvo, posebna ishrana u poslednja 3 meseca, verski post u poslednja 3 meseca, dominantan izvor proteina u ishrani, konzumiranje začinjene, slane i ljute hrane, dodavanje soli ili začina već skuvanoj hrani, dovoljno žvakanje hrane i konzumiranje voća zajedno sa semenkama. Pretpostavke za primenu logističke regresije su bile ispunjene: binarni ishod (gastrointestinalni neželjeni efekti ili ne), opservacije su bile nezavisne, nije postojala multikolinearnosti između varijabli (faktor inflacije varijanse – VIF je bio ispod 1,5 za sve prediktore), dovoljna veličina uzorka i nije bilo ekstremnih odstupanja. Linearni odnos između eksplanatornih varijabli i logit ishoda je testiran i potvrđen za sve kontinuirane varijable Boks-Tidvel testom ($p > 0,05$). Promenljive uključene u konačni model binarne logističke regresije prikazane su u tabeli 4. Model je zadovoljavajuće opisao prikupljene podatke: Hosmer i Lemeshov test je iznosio 11,632 ($df = 8$, $p = 0,168$), Koks & Snel R kvadrat 0,166 i Nagelkerke R kvadrat 0,254.

Tabela 4. Prediktori pojave gastrointestinalnih neželjenih dejstava metformina.

Prediktori	Sirovi OR (95% CI)	p	Prilagođeni OR (95% CI)	p
Indeks telesne mase	1.052 (0,992 - 1,116)	0,091	1.113 (1,037 - 1,194)	0,003
Transformisana nadmorska visina prebivališta	1.605 (1.224 - 2.105)	0,001	1.725 (1.276 - 2.333)	0,001
Korišćenje statina	0.219 (0,066 - 0,730)	0,013	0.204 (0,056 - 0,747)	0,016
Intestinalna infekcija u poslednja 3 meseca	3.086 (1.616 - 5.894)	0,001	2.801 (1.346 - 5.829)	0,006
Anemija	3.921 (1.564 - 9.830)	0,004	4.221 (1.456 - 12.236)	0,008

OR – Odnos šansi (engleski: Odds Ratio); CI – interval poverenja (engleski: interval poverenja)

Rezultati ove studije preseka su potvrdili tačnost hipoteze da „stepen gojaznosti povećava rizik od nastanka gastrointestinalnih neželjenih dejstava metformina kada se taj lek koristi za njeno lečenje”, jer porast indeksa telesne mase, a samim tim i telesne mase (odnosno stepena gojaznosti) povećava verovatnoću nastanka gastrointestinalnih neželjenih dejstava metformina.

♦ STUDIJA TROŠKOVA OZBILJNIH NEŽELJENIH EFEKATA LEKOVA KOJI SE KORISTE U LEČENJU GOJAZNOSTI

Za studiju su izabrana ozbiljna neželjena dejstva lekova koji se koriste u lečenju gojaznosti pod uslovom da njihovo zbrinjavanje nosi značajne troškove: dijabetička retinopatija, gastroezofagealna refluksna bolest, akutni pankreatitis, holecistitisa, hepatitis koji može biti ozbiljan, anafilaktička reakcija, angioedem, influenza, melanocitni nevus, depresija, infekcija urinarnog trakta, infekcija donjih disajnih puteva i infekcija gornjih disajnih puteva (Tabela 5). Obim korišćenja zdravstvene zaštite i matrice troškova su napravljene za svako od odabranih neželjenih dejstava na osnovu objavljenih kliničkih smernica ili specifičnih studija troškova za lečenje njihovih posledica (Tabela 6).

Tabela 5. Ozbiljna neželjena dejstva lekova za gojaznost uzeta u obzir za izradu matrica korišćenja zdravstvene zaštite i troškova.

MedDRA sistem organa	Ozbiljna neželjena dejstva	Učestalost	Lekovi koji izazivaju ozbiljna neželjena dejstva
Poremećaji oka	Dijabetička retinopatija	Često	semaglutid, tirzepatid
Gastrointestinalni poremećaji	Gastroezofagealna refluksna bolest	Retko i veoma retko	setmelanotid, liraglutid, semaglutid
Gastrointestinalni poremećaji	Akutni pankreatitis	Veoma retko, nepoznata učestalost	orlistat, liraglutid, semaglutid, tirzepatid
Hepatobilijarni poremećaji	Holecistitisa	Često i nepoznata učestalost	orlistat, liraglutid, semaglutid
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis koji može biti ozbiljan	Nepoznata učestalost	orlistat, naltrekson/bupropion
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktička reakcija	Retko, veoma retko i nepoznata učestalost	orlistat, naltrekson/bupropion, liraglutid, semaglutid, tirzepatid
Poremećaji imunskog sistema Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Angioedem	Veoma retko i nepoznata učestalost	orlistat, naltrekson/bupropion, semaglutid
Infekcije i infestacije	Influenca	Vrlo često	orlistat
Neoplazme: benigne, maligne i nespecifične	Melanocitni nevus	Često	setmelanotid
Psijijatrijski poremećaji	Depresija	Često i nepoznata učestalost	setmelanotid, naltrekson/bupropion
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Infekcija urinarnog trakta	Često	orlistat
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Infekcija donjih disajnih puteva	Često	orlistat
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Infekcija gornjih disajnih puteva	Veoma često	orlistat

Učestalost: Veoma često ($\geq 1/10$); Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Retko ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); Veoma retko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); Izuzetno retko ($< 1/10.000$); Nije poznata (ne može se proceniti iz dostupnih podataka).

Matrica korišćenja zdravstvene zaštite za izabrana ozbiljna neželjena dejstva i jedinične cene zdravstvenih usluga i lekova po zemljama uključenim u studiju su prikazani u Tabeli 6.

Tabela 6. Cene svakog elementa matrice korišćenja zdravstvene zaštite u lečenju neželjenih dejstava lekova za gojaznost, izražene u evrima (EUR).

Neželjeno dejstvo i referenca	Usluge i lekovi korišćeni za lečenje neželjenih dejstava	Broj (lekova ili usluga)	BGR	HRV	EST	MNE	MKD	POL	PRT	SRB	SVK	SVN
GERB (105)	Lečenje pantoprazolom - 4 nedelje, dnevna doza: 20 mg	1	2.8	0.1	3.2	1.3	1.9	3.3	0.1	1.0	0.6	0.1
	Prva poseta lekaru opšte prakse	1	1.4	16.1	40.0	10.8	1.1	16.2	34.1	3.0	10.3	21.8
	Naknadna poseta lekaru opšte prakse	3	4.1	32.9	120.0	21.5	3.4	48.5	93.0	6.6	30.9	42.0
	Prva poseta specijalisti	1	23.3	13.5	39.7	8.3	6.2	36.8	34.1	5.0	8.1	22.8
	Ukupni troškovi GERB-a		31.6	62.6	202.9	41.9	12.6	104.8	161.3	15.7	49.9	86.7
Holelitijaza (106)	Prva poseta lekaru opšte prakse	1	1.4	16.1	40.0	10.8	1.1	16.2	34.1	3.0	10.3	21.8
	Naknadna poseta lekaru opšte prakse	1	1.4	11.0	40.0	7.2	1.1	16.2	31.0	2.2	10.3	14.0
	Prva poseta specijalisti	1	23.3	13.5	39.7	8.3	6.2	36.8	34.1	5.0	8.1	22.8
	Naknadne posete specijalistima	2	17.2	23.7	51.7	5.6	29.3	55.2	62.0	5.0	13.0	30.7
	Rendgen grudnog koša	1	13.9	3.6	20.3	4.3	11.4	27.6	9.0	8.6	6.6	13.5
	EKG	1	8.8	31.0	21.8	5.6	4.0	48.9	6.5	21.0	4.6	8.6
	Ultrazvuk abdomena	1	13.9	15.5	28.2	13.9	8.1	16.2	20.1	8.6	13.1	44.2
	Kompletna krvna slika	2	3.6	18.3	9.6	2.5	8.3	32.4	9.4	2.8	1.5	8.5
	Biohemijske analize krvi *	10	130.4	41.7	390.0	24.8	409.0	485.5	134.0	31.6	83.7	62.1
	Laparoskopska holecistektomija **	1	866.0	1,344.5	1,752.8	297.1	731.6	1,290.5	1,352.0	121.4	678.4	2,150.3
	Dani hospitalizacije na hirurškom odeljenju ***	7	700.0	600.1	1,407.8	317.5	182.1	1,519.8	252.0	246.1	4,543.6	378.1
	Ukupni troškovi Holelitijaza		1,779.9	2,118.9	3,802.0	697.6	1,392.2	3,545.1	1,944.3	455.4	5,373.2	2,754.8

Neželjeno dejstvo i referenca	Usluge i lekovi korišćeni za lečenje neželjenih dejstava	Broj (lekova ili usluga)	BGR	HRV	EST	MNE	MKD	POL	PRT	SRB	SVK	SVN
Akutni pankreatitis (107)	Poseta Urgentnom centru	1	33.3	35.1	40.0	8.3	12.7	73.6	85.9	3.0	178.7	56.7
	Ultrazvuk abdomena	2	27.8	31.0	56.3	27.9	16.3	32.4	40.2	17.2	26.2	88.4
	CT abdomena	2	154.6	138.3	154.0	124.6	129.8	141.2	169.0	61.3	148.7	268.8
	Amilaza u krvi	3	4.0	6.4	13.7	7.7	7.3	48.5	5.4	5.6	1.4	16.1
	Lipaza u krvi	3	4.7	8.0	13.7	4.5	2.9	48.5	6.9	4.0	4.4	20.2
	Kompletna krvna slika	4	7.3	27.2	19.2	5.1	16.6	64.7	18.8	5.5	3.0	9.9
	Biohemijske analize krvi *	50	652.0	208.5	1,950.0	124.0	2,045.0	2,427.3	670.0	158.1	418.5	310.4
	Dani hospitalizacije na Odeljenju intenzivne nege ***	7	980.0	1,333.5	2,054.6	576.9	182.1	8,658.8	252.0	246.1	7,747.1	560.0
	Dani hospitalizacije na Hirurškom odeljenju ***	14	2,520.0	1,200.2	2,815.7	634.9	364.3	4,769.7	504.0	716.1	5,362.3	756.3
	Meropenem, 3 g dnevno	14	586.4	240.8	287.4	188.5	422.9	0.0	117.6	77.9	910.4	168.0
	Intravenske infuzije izotonične tečnosti (fiziološki rastvor i 5% glukoze) 500 ml x 4 dnevno	56	224.0	97.4	0.0	65.5	257.6	0.0	336.0	65.1	402.1	327.2
	Usluga davanja intravenske infuzije	56	140.0	552.2	0.0	72.8	118.2	0.0	274.4	325.1	0.0	152.3
	Intravenski set	56	56.0	0.0	0.0	6.2	1.7	0.0	1.7	0.0	0.0	1.7
Ukupni troškovi Akutni pankreatitis			5,390.1	3,878.7	7,404.7	1,846.8	3,577.3	16,264.8	2,481.9	1,685.3	15,202.7	2,735.8
Depresija (108) (109)	Paroksetin 20 mg dnevno	6	9.2	1.3	1.1	12.8	41.6	1.2	0.8	0.3	0.2	0.9
	Prva poseta lekaru opšte prakse	1	1.4	16.1	40.0	10.8	1.1	16.2	34.1	3.0	10.3	34.1
	Naknadna poseta lekaru opšte prakse	7	9.6	76.7	280.0	50.2	7.9	113.3	217.0	15.5	72.2	152.9
	Prva poseta specijalisti psihijatrije	1	23.3	22.6	39.7	27.2	10.6	42.9	34.1	4.5	8.1	22.9
	Kontrolna poseta specijalisti psihijatrije	7	60.3	116.5	181.1	126.8	456.5	200.1	217.0	20.9	45.4	107.6
	Kompletna krvna slika	6	10.9	40.9	28.9	7.6	24.8	97.1	28.2	8.3	4.5	14.8
	Biohemijske analize krvi *	60	782.4	250.2	2,340.0	148.8	2,454.0	2,912.8	804.0	189.7	502.2	372.6
	Bromazepam 3 mg dnevno	6	25.4	1.0	0.9	0.2	4.4	1.5	0.3	0.2	0.1	0.5
	Ukupna cena Depresija		922.5	525.2	2,911.7	384.4	3,001.0	3,385.1	1,335.6	242.5	643.0	706.3

Neželjeno dejstvo i referenca	Usluge i lekovi korišćeni za lečenje neželjenih dejstava	Broj (lekova ili usluga)	BGR	HRV	EST	MNE	MKD	POL	PRT	SRB	SVK	SVN
Angioedem (110) (111)	Poseta Urgentnom centru	1	33.3	35.1	40.0	8.3	12.7	73.6	85.9	3.0	178.7	56.7
	Kompletna krvna slika	2	3.6	13.6	9.6	2.5	8.3	32.4	9.4	2.8	1.5	4.9
	Biohemijske analize krvi *	20	260.8	83.4	780.0	49.6	818.0	970.9	268.0	63.2	167.4	124.2
	Analiza stolice za jaja helminta	1	3.7	8.5	9.0	7.6	7.3	16.2	5.2	3.4	1.4	7.0
	Kultura urina	1	6.0	8.4	35.8	6.0	13.0	27.6	3.7	1.9	1.2	36.3
	Faringealna kultura	1	7.0	0.0	35.8	6.0	6.5	27.6	5.9	1.8	1.1	18.3
	Rendgen sinusa	1	8.5	192.7	18.3	1.7	9.6	16.2	5.0	7.5	6.0	6.1
	Rendgen zubnog područja	1	8.5	4.5	18.3	1.1	7.8	16.2	6.3	1.3	5.9	14.9
	TSH hormon	1	9.9	4.5	8.1	5.8	8.1	16.2	3.9	4.1	6.4	5.1
	tiroksin	1	9.9	7.7	8.1	5.6	8.1	16.2	3.5	3.8	3.0	5.1
	Anti-TPO antitela	1	9.9	19.7	10.5	10.1	14.6	27.6	7.2	8.8	0.0	17.1
	Anti-nuklearna antitela	1	41.2	53.9	10.5	10.1	11.7	27.6	13.2	9.3	11.4	17.1
	Test alergije na ubod kože	1	4.1	17.2	7.9	13.9	15.9	27.6	23.3	15.3	35.1	21.5
	Merenje specifičnog IgE	1	41.2	20.7	52.6	10.5	4.9	27.6	16.2	8.2	5.5	13.8
	Epinefrin (adrenalin) 1 mg ampula	1	7.3	0.0	22.4	0.3	4.2	21.0	0.9	0.9	0.8	1.4
	Metiprednizolon 120 mg, injekcija	1	2.2	2.5	7.2	4.4	8.6	16.4	4.3	2.9	8.9	6.7
	Ukupni troškovi Angioedem		457.2	472.3	1.073,8	143.6	959.4	1,360.6	461.8	138.3	434.1	356.4
Infekcija donjeg urinarnog trakta (112) (113)	Poseta lekaru opšte prakse	2	3.1	32.1	80.0	21.5	2.3	32.4	68.2	6.1	20.6	43.7
	Analiza sedimenta urina	2	1.7	6.2	13.1	5.9	22.1	32.4	3.8	3.7	4.0	8.7
	Kultura urina	2	11.9	16.7	71.5	11.9	26.0	55.2	7.3	3.7	2.4	72.7
	Fosfomicin 3 g	2	6.0	10.3	21.6	4.8	9.0	13.9	6.2	5.1	69.8	15.3
	Ukupni troškovi Infekcija donjeg urinarnog trakta		22.7	65.4	186.2	44.2	59.4	133.8	85.6	18.6	96.9	140.4

Neželjeno dejstvo i referenca	Usluge i lekovi korišćeni za lečenje neželjenih dejstava	Broj (lekova ili usluga)	BGR	HRV	EST	MNE	MKD	POL	PRT	SRB	SVK	SVN
Infekcija gornjih disajnih puteva (114) (115)	Poseta lekaru opšte prakse	2	3.1	32.1	80.0	21.5	2.3	32.4	68.2	6.1	20.6	43.7
	Brzi test streptokoknog antigena iz grla	1	7.5	0.0	14.7	4.4	3.6	16.2	3.9	1.4	2.6	18.3
	Kompletna krvna slika	1	1.8	6.8	4.8	1.3	4.1	16.2	4.7	1.4	0.8	4.3
	Biohemijske analize krvi *	10	130.4	41.7	390.0	24.8	409.0	485.5	134.0	31.6	83.7	62.1
	Amoksisilin sa klavulanskom kiselinom: 875/125 mg x 2 dnevno	7	9.8	4.9	3.3	2.7	52.1	6.0	4.4	3.3	4.3	6.2
	Paracetamol 2 g dnevno	3	4.7	8.2	1.6	1.7	15.6	4.0	0.6	7.7	0.9	0.5
	Ukupni troškovi Infekcija gornjih disajnih puteva		157.3	93.7	494.4	56.4	486.7	560.2	215.7	51.5	112.9	135.0
Retinopatija izazvana lekovima (116) (117)	Laserska fotokoagulacija, broj sesija	8	392.0	0.0	863.8	156.0	143.0	1,221.0	285.6	88.8	240.6	341.7
	anti-VGEF lek (ranibizumab): 0,5 mg mesečno, 6 meseci, intravitrealna injekcija	6	1,200.0	3,890.6	127.1	639.1	1,200.0	1,272.8	3,194.3	639.1	2,000.7	4,596.1
	anti-VGEF lek (aflibercept) 2 mg mesečno, intravitrealna injekcija	8	5,472.0	5,591.8	169.4	2,302.7	5,720.0	2,161.7	4,538.1	4,592.1	5,349.0	4,856.8
	Intravitrealna injekcija triamcinolona, amp.	3	15.2	731.9	216.8	26.1	341.5	19.6	0.0	26.1	0.0	14.9
	Intravitrealna injekcija fluocinolona, amp.	3	0.0	731.9	216.8	0.0	341.5	19.6	5,114.0	0.0	0.0	0.0
	Prva poseta oftalmologu	1	23.3	27.1	39.7	8.3	6.2	36.8	34.1	16.9	8.1	22.8
	Kontrolna poseta oftalmologu	7	60.3	147.0	181.1	19.5	176.4	193.1	217.0	118.3	45.4	107.6
	Fluoresceinska angiografija	1	18.3	83.8	76.4	23.4	162.6	80.5	94.1	30.4	12.7	105.0
	Optička koherentna tomografija	1	75.0	0.0	33.5	14.3	48.8	48.9	79.7	10.4	3.1	75.6
	Ukupni troškovi Retinopatija izazvana lekovima		7,256.0	11,203.9	1,924.6	3,189.4	8,140.0	5,054.0	13,556.9	5,522.1	7,659.6	10,120.6

Neželjeno dejstvo i referenca	Usluge i lekovi korišćeni za lečenje neželjenih dejstava	Broj (lekova ili usluga)	BGR	HRV	EST	MNE	MKD	POL	PRT	SRB	SVK	SVN
Hepatitis izazvan lekovima (118) (119)	Prva poseta lekaru opšte prakse	1	1.4	16.1	40.0	10.8	1.1	16.2	34.1	3.0	10.3	21.8
	Naknadna poseta lekaru opšte prakse	1	1.4	11.0	40.0	7.2	1.1	16.2	31.0	2.2	10.3	14.0
	Prva poseta specijalisti (gastroenterolog)	1	23.3	22.6	39.7	8.3	6.2	36.8	34.1	5.0	8.1	22.8
	Kontrolna poseta specijalisti (gastroenterolog)	7	60.3	116.5	181.1	19.5	102.4	193.1	217.0	17.6	45.4	107.6
	Kompletna krvna slika	2	3.6	13.6	9.6	2.5	8.3	32.4	9.4	2.8	1.5	8.5
	Biohemijske analize krvi *	5	65.2	20.9	195.0	12.4	204.5	242.7	67.0	15.8	41.9	31.0
	Ultrazvuk jetre	2	27.8	16.8	333.3	27.9	16.3	55.2	40.3	31.9	26.2	46.0
	Metilprednizolon 80 mg dnevno	3	7.5	0.0	7.8	8.7	25.8	6.8	11.0	5.8	4.8	17.0
	Prednizolon, 60 mg dnevno	5	17.4	0.0	2.9	1.7	88.2	12.8	3.2	1.9	8.4	6.0
	Prednizolon 40 mg dnevno	5	17.4	0.0	1.9	1.2	58.8	8.5	2.2	1.3	5.6	4.0
	Prednizolon 20 mg dnevno	10	34.8	1.9	1.9	1.2	99.3	8.5	1.7	1.3	3.2	4.0
	Prednizolon 10 mg dnevno	15	52.2	0.0	1.4	0.9	44.1	6.4	1.6	1.5	4.2	3.0
	Prednizolon 5 mg dnevno	20	69.6	2.1	1.0	0.6	29.4	51.2	1.1	1.0	2.8	2.0
	Ukupni troškovi Hepatitis izazvan lekovima		381.9	221.3	855.6	102.8	685.5	686.7	453.8	91.2	172.7	287.9
Anafilaktička reakcija (120) (121)	Poseta Urgentnom centru	1	33.3	35.1	40.0	8.3	12.7	73.6	85.9	3.0	178.7	56.7
	Poseta specijalisti alergologije	1	23.3	22.6	39.7	8.3	19.5	27.6	34.1	5.0	8.1	34.1
	Adrenalin ampule 1mg	5	36.4	0.0	297.3	1.7	21.0	104.8	4.6	4.4	4.1	7.0
	Hlorpiramin 2 0 mg	2	4.5	25.0	0.0	15.7	0.0	2.3	0.0	1.4	0.0	0.0
	Metilprednizolon ampula 120 mg	2	4.4	15.5	14.5	8.7	6.3	32.7	8.6	5.8	17.7	11.3
	Jednodnevna hospitalizacija ***	1	508.7	57.0	208.6	45.4	26.0	868.7	36.0	35.2	352.1	35.0
	Ukupni troškovi Anafilaktička reakcija		610.6	155.3	600.1	88.1	85.5	1,109.6	169.2	54.9	560.7	144.1
Melanocitni nevus (122) (123)	Prva poseta lekaru opšte prakse	1	1.4	16.1	40.0	10.8	1.1	16.2	34.1	3.0	10.3	21.8
	Naknadna poseta lekaru opšte prakse	1	1.4	11.0	40.0	7.2	1.1	16.2	31.0	2.2	10.3	14.0
	Prva poseta specijalisti (dermatologu)	1	23.3	22.6	39.7	8.3	34.1	36.8	34.1	5.0	8.1	22.8
	Kontrolna poseta specijalisti (dermatologu)	3	25.8	49.9	77.6	8.3	93.0	82.7	93.0	7.5	19.5	46.1
	Dermatoskopija	4	20.0	0.0	222.4	11.1	23.6	110.3	23.6	15.6	15.8	19.0
	Ukupni troškovi Melanocitni nevus		71.9	99.5	419.8	45.7	153.0	262.2	215.8	33.4	64.0	123.8

Neželjeno dejstvo i referenca	Usluge i lekovi korišćeni za lečenje neželjenih dejstava	Broj (lekova ili usluga)	BGR	HRV	EST	MNE	MKD	POL	PRT	SRB	SVK	SVN
Influenca (124) (125)	Prva poseta lekaru opšte prakse	1	1.4	16.1	40.0	10.8	1.1	16.2	34.1	3.0	10.3	21.8
	Naknadna poseta lekaru opšte prakse	1	1.4	11.0	40.0	7.2	1.1	16.2	31.0	2.2	10.3	14.0
	Oseltamivir 75 mg tableta dnevno	5	44.1	8.6	2.8	10.9	67.0	11.4	7.1	5.1	0.0	6.6
	Antigenski test na grip	1	6.4	23.8	10.5	15.9	48.8	27.6	10.7	9.4	2.1	5.0
	Kompletna krvna slika	1	1.8	6.8	4.8	1.3	4.1	16.2	4.7	1.4	0.8	4.3
	Biohemijske analize krvi *	1	13.0	4.2	39.0	2.5	40.9	48.5	13.4	3.2	8.4	6.2
	Ukupni troškovi Influenca		68.1	70.3	137.1	48.4	163.0	136.1	101.0	24.3	31.8	57.8
Infekcija donjeg respiratornog trakta, vanbolnička (126) (127) (128)	Prva poseta lekaru opšte prakse	1	1.4	16.1	40.0	10.8	1.1	16.2	34.1	3.0	10.3	21.8
	Naknadna poseta lekaru opšte prakse	1	1.4	11.0	40.0	7.2	1.1	16.2	31.0	2.2	10.3	14.0
	Prva poseta specijalisti (pulmologu)	1	23.3	22.6	39.7	8.3	19.6	36.8	34.1	5.0	8.1	22.8
	Kontrolna poseta specijalisti (pulmologu)	1	8.6	16.6	25.9	2.8	31.7	27.6	31.0	2.5	6.5	15.4
	Azitromicin, 500 mg oralno dnevno	6	11.2	10.5	8.7	3.2	20.9	14.1	8.3	3.2	3.5	10.3
	Ceftriakson, 2 g dnevno, iv infuzija	7	18.8	76.9	16.6	13.9	16.4	50.3	65.5	14.0	61.2	110.7
	Rendgen grudnog koša	2	27.8	7.1	40.5	8.6	18.0	32.4	18.0	17.2	13.2	27.1
	Kompletna krvna slika	2	3.6	13.6	9.6	2.5	8.3	32.4	9.4	2.8	1.5	8.5
	Biohemijske analize krvi *	20	260.8	83.4	780.0	49.6	818.0	970.9	268.0	63.2	167.4	124.1
	Hospitalizacija, dani (stopa hospitalizacije je 19,6%) ***	7	5,374.2	398.7	2,623.3	271.5	182.1	589.2	252.0	205.0	2,702.3	245.0
	Ukupni troškovi Infekcija donjeg respiratornog trakta, vanbolnička		5,731.1	656.5	3,624.3	378.4	1,117.2	1,785.9	751.4	318.2	2,984.3	599.8

RSD * prosečna cena za 10 osnovnih biohemijskih parametara - holesterol, HDL, LDL, trigliceridi, ALT, AST, D-dimer, vreme koagulacije, glukoza, klirens kreatinina
 ** ukupni troškovi operacije i povezani troškovi operacije
 *** cena po danu uključuje dnevne troškove hospitalizacije, troškove nege, ishranu,...

Kod zemlje	Ime zemlje	Kurs valute	Kurs valuta koji se koristi za konverziju u EUR
BGR	Bugarska	BGN	Bugarska: bugarski lev (BGN) u evro (EUR) koristeći fiksni kurs Bugarske narodne banke: BGN pomnožen sa 0,511292
HRV	Hrvatska	EUR	Nije primenjivo
EST	Estonija	EUR	Nije primenjivo
MNE	Crna Gora	EUR	Nije primenjivo
MKD	Severna Makedonija	MKD	1 EUR = 61,4950 MKD, prosečan kurs za prvih 6 meseci 2024.
POL	Poljska	PLN	1 EUR = 2,71905 PLN. Izvor: Eurostat. Pariteti kupovne moći (PPP), indeksi nivoa cena i stvarni rashodi za agregate ESA 2010 [PRC_PPP_IND_custom_4574820]: [PPP_EU27_2020] Pariteti kupovne moći (EU27_2020=1), 2022.
PRT	Portugal	EUR	Nije primenjivo
SRB	Srbija	RSD	1 evro = 117,1508 dinara, prosečni kurs za prvih 6 meseci 2024. godine.
SVK	Slovačka Republika	EUR	Nije primenjivo
SVN	Slovenija	EUR	Nije primenjivo

CT – kompjuterizovana tomografija; EKG – elektrokardiogram;

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest;

Za svaku zemlju učesnicu u studiji određeni broj indikatora zdravstvene zaštite (za poslednju godinu sa dostupnim podacima, 2021. ili 2022.) je preuzet iz baze podataka Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (129), koji su kasnije korišćeni kao potencijalne kovarijate ukupnih troškova lečenja neželjenih reakcija po pacijentu: trenutni zdravstveni troškovi (CHE) kao % bruto domaćeg proizvoda (BDP), trenutni zdravstveni troškovi (CHE) po glavi stanovnika u US\$, Opšta domaća državna zdravstvena potrošnja (GGHE-D) kao % bruto domaćeg proizvoda (BDP), Opšta domaća vladina zdravstvena potrošnja (GGHE-D) po glavi stanovnika u US\$, Privatna domaća zdravstvena potrošnja (PVT-D) kao % tekućih zdravstvenih rashoda (CHE), bruto domaći proizvod (BDP) po glavi stanovnika u američkim dolarima, plaćanja iz džepa domaćinstva (OOPS) u trenutnim US\$ po glavi stanovnika, medicinska dobra (nisu navedena po funkciji) u trenutnim US\$ po glavi stanovnika, plaćanja iz džepa stanovnika (OOPS) kao % tekućih zdravstvenih troškova (CHE), plaćanja iz džepa za zdravstvenu zaštitu (OOPS) po glavi stanovnika u američkim dolarima, ambulantno lečenje u trenutnim američkim dolarima po glavi stanovnika, farmaceutske proizvodi i druga trajna medicinska dobra u trenutnim američkim dolarima po glavi stanovnika, stanovništvo (u hiljadama) i preventivna nega u trenutnim američkim dolarima po glavi stanovnika (Tabela 7). Vrednosti u američkim dolarima su preračunate u evre po prosečnom kursu Evropske centralne banke za 2023. godinu (1 USD = 0,9248 EUR).

Tabela 7. Indikatori finansiranja zdravstvene zaštite u zemljama učesnicama studije.

Izdaci za zdravstvenu zaštitu	BGR	CRO	EST	MNE	MKD	POL	PRT	SRB	SVK	SVN
Tekući zdravstveni rashodi kao % bruto domaćeg proizvoda (BDP)	8.6	8.1	7.5	10.6	8.5	6.4	11.1	10.0	7.8	9.5
Trenutni zdravstveni rashodi, po glavi stanovnika, u EUR	961.8	1,280.0	1,937.0	911.0	518.2	1,072.1	2,540.1	850.1	1,557.8	2,566.3
Opšti državni rashodi za zdravstvo kao % bruto domaćeg proizvoda (BDP)	5.4	6.8	5.7	6.5	4.6	4.6	7.0	6.3	6.2	6.9
Opšta državna zdravstvena potrošnja, po glavi stanovnika, u EUR	604.3	1,076.6	1,475.2	557.3	282.3	773.0	1,603.1	531.5	1,242.1	1,878.5
Zdravstveni rashodi za privatne zdravstvene usluge kao % tekućih zdravstvenih rashoda	36.6	15.9	23.8	38.8	45.5	27.8	36.8	37.3	20.3	26.6

Izdaci za zdravstvenu zaštitu	BGR	CRO	EST	MNE	MKD	POL	PRT	SRB	SVK	SVN
Bruto domaći proizvod (BDP), po glavi stanovnika, u EUR	11.241,8	15.808,8	25.859,2	8.633,1	6.079,0	16,651.9	22,808.1	8,489.8	20,098.6	27,077.2
Plaćanja domaćinstava za zdravstvenu zaštitu iz džepa, po glavi stanovnika, u EUR	326.7	120.3	427.5	347.0	216.3	212.8	736.3	304.0	302.3	331.0
Medicinska sredstva, po glavi stanovnika, u EUR	308.1	257.6	328.5	366.7	140.4	225.2	476.7	230.5	451.0	526.7
Plaćanje iz džepa za zdravstvenu zaštitu kao % tekućih zdravstvenih troškova	35.1	9.4	22.3	38.1	41.7	20.3	29.0	35.8	19.4	12.9
Plaćanja iz džepa za zdravstvenu zaštitu, po glavi stanovnika, u EUR	337.4	120.3	431.0	347.0	216.3	217.7	736.3	304.0	302.3	331.0
Vanbolničko lečenje, po glavi stanovnika, u EUR	120.0	303.1	514.0	322.4	124.9	259.5	875.3	212.0	360.3	765.6
Farmaceutski proizvodi i ostala medicinska sredstva, po glavi stanovnika, u EUR	294.4	230.4	284.7	329.5	127.5	203.7	370.5	169.1	327.8	425.6
Stanovništvo (u hiljadama)	6,916.5	4,036.4	1,330.1	627.9	2,103.3	37,840.0	10,298.3	6,871.5	5,459.8	2,109.0
Izdvajanje za preventivnu zdravstvenu zaštitu, po glavi stanovnika, u EUR	31.3	56.7	161.4	31.6	22.8	22.5	80.5	28.9	25.1	134.8

1 USD = 0,9248 EUR (Prosečan kurs za 2023. Izvor: Evropska centralna banka)

Skraćenice zemalja: BGR: Bugarska; HRV: Hrvatska; EST: Estonija; CG: Crna Gora; MKD: Severna Makedonija; POL: Poljska; PRT: Portugal; SRB: Srbija; SVK: Republika Slovačka; SVN: Slovenija.

Ukupno, podaci o troškovima lečenja neželjenih dejstava lekova protiv gojaznosti izračunati su za deset evropskih zemalja, sedam članica EU (Bugarska, Hrvatska, Estonija, Poljska, Portugal, Slovačka i Slovenija) i tri zemlje Zapadnog Balkana (Crna Gora, Severna Makedonija i Srbija). Identifikovano je trinaest neželjenih dejstava lekova protiv gojaznosti koji stvaraju troškove, a za svaku zemlju su izračunati njihovi podaci o korišćenju zdravstvene zaštite i troškovi. Ukupni direktni troškovi lečenja neželjenih efekata (po pacijentu) u EUR za svaku od deset analiziranih zemalja prikazani su u tabeli 8.

Tabela 8. Ukupni troškovi lečenja neželjenih dejstava lekova protiv gojaznosti (po pacijentu) u deset evropskih zemalja (EUR).

Troškovi lečenja neželjenih dejstava po pacijentu (EUR)	BGR	HRV	EST	MNE	MKD	POL	PRT	SRB	SVK	SVN	Srednja vrednost $\pm$ SD, medijana [IKO]
GERB	31.6	62.6	202.9	41.9	12.6	104.8	161.3	15.7	49.9	86.7	77,0 $\pm$ 63,2, 56,3 [91,3]
Holelitijaza	1.779,9	2.118,9	3.802,0	697,6	1.392,2	3.545,1	1.944,3	455,4	5,373,2	2.754,8	2,386,3 $\pm$ 1,513,2, 2,031,6 [2,390,8]
Akutni pankreatitis	5,390,1	3.878,7	7,404,7	1,846,8	3,577,3	16,264,8	2,481,9	1,685,3	15,202,7	2,735,8	6,046,8 $\pm$ 5,391,8, 3,728,0 [7,031,1]
Depresija	922,5	525,2	2,911,7	384,4	3,001,0	3,385,1	1,335,6	242,5	643,0	706,3	1,405,7 $\pm$ 1,211,6, 814,4 [2,444,0]
Angioedem	457,2	472,3	1,073,8	143,6	959,4	1,360,6	461,8	138,3	434,1	356,4	585,7 $\pm$ 407,5, 459,5 [684,8]
Infekcija donjeg urinarnog trakta	22,7	65,4	186,2	44,2	59,4	133,8	85,6	18,6	96,9	140,4	85,3 $\pm$ 54,6, 75,5 [96,6]
Infekcija gornjih disajnih puteva	157,3	93,7	494,4	56,4	486,7	560,2	215,7	51,5	112,9	135,0	236,4 $\pm$ 198,1, 146,1 [404,2]
Retinopatija izazvana lekovima	7,256,0	11,203,9	1,924,6	3,189,4	8,140,0	5,054,0	13,556,9	5,522,1	7,659,6	10,120,6	7,362,7 $\pm$ 3,607,7, 7,457,8 [5,803,5]
Hepatitis izazvan lekovima	381,9	221,3	855,6	102,8	685,5	686,7	453,8	91,2	172,7	287,9	393,9 $\pm$ 269,6, 334,9 [530,5]
Anafilaktička reakcija	610,6	155,3	600,1	88,1	85,5	1,109,6	169,2	54,9	560,7	144,1	357,8 $\pm$ 348,0, 162,2 [515,3]
Melanocitni nevus	71,9	99,5	419,8	45,7	153,0	262,2	215,8	33,4	64,0	123,8	148,9 $\pm$ 120,6, 111,6 [168,0]
Influenca	68,1	70,3	137,1	48,4	163,0	136,1	101,0	24,3	31,8	57,8	83,8 $\pm$ 48,0, 69,2 [92,1]
Infekcija donjeg respiratornog trakta, vanbolnička	5,731,1	656,5	3,624,3	378,4	1,117,2	1,785,9	751,4	318,2	2,984,3	599,8	1,794,7 $\pm$ 1,786,2, 934,3 [2,599,8]

Skraćenice zemalja: BGR: Bugarska; HRV: Hrvatska; EST: Estonija; CG: Crna Gora; MKD: Severna Makedonija; POL: Poljska; PRT: Portugal; SRB: Srbija; SVK: Republika Slovačka; SVN: Slovenija.

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest; IKO: interkvartilni opseg; SD: standardna devijacija.

Efekti kovarijati (varijabli) na ishode studije (troškovi lečenja neželjenog efekta) analizirani su multivarijantnim generalizovanim linearnim modelom korišćenjem gama distribucije i log link funkcije, gde su zavisne varijable bili ukupni troškovi lečenja po pacijentu po zemlji, a prediktori SZO indikatori ulaganja u zdravstvenu zaštitu po zemlji. Korišćeni su samo validni modeli, sa devijacijom i Pirsonovim hi-kvadratom između 0,05 i 1, i p-vrednošću Omnibus testa ispod 0,05. Nulta hipoteza je testirala razliku između celog modela i modela bez kovarijata. Analizirani su samo direktni efekti kovarijata; validnost modela testirana je merenjem devijacije, Hi-kvadrat testom i Omnibus testom. Efekat kovarijate se smatrao značajnim ako je verovatnoća nulte hipoteze bila ispod 0,05, a pravac efekta je određen na osnovu predznaka B koeficijenta.

Ključni faktori sa uticajem na troškove lečenja neželjenih dejstava su prikazani u tabeli 9. BDP po glavi stanovnika je povećavao troškove svih neželjenih efekata osim dijabetičke retinopatije izazvane lekovima, anafilaktičke reakcije, gripa i vanbolničkih infekcija donjih disajnih puteva. Izdvajanje za preventivnu zdravstvenu zaštitu po glavi stanovnika i izdvajanje za lekove i druga trajna medicinska dobra po glavi stanovnika smanjili su troškove lečenja neželjenih dejstava, dok je PVT-D kao % tekućih zdravstvenih troškova povećavao troškove lečenja neželjenih dejstava. Trenutni rashodi za zdravstvo kao % BDP-a i plaćanja za zdravstvenu zaštitu iz džepa (OOPS) kao % CHE nisu pokazali značajan uticaj na troškove lečenja neželjenih dejstava.

Tabela 9. Koeficijenti B prediktora (i njihov značaj) u generalizovanim linearnim modelima sa troškovima lečenja neželjenih reakcija na lekove protiv gojaznosti kao ishodima.

Neželjena reakcija na lek	Bruto domaći proizvod (BDP), po glavi stanovnika, u EUR	Farmaceutski proizvodi i druga trajna medicinska sredstva, po glavi stanovnika, u EUR	Domaći zdravstveni rashodi za privatno zdravstvo kao % tekućih zdravstvenih rashoda	Izdvajanja za preventivnu negu, po glavi stanovnika, u EUR	Tekuci zdravstveni rashodi kao % bruto domaćeg proizvoda (BDP)	Plaćanja za zdravstvo iz džepa stanovnika kao % tekućih zdravstvenih troškova
GERB*	0,0001, p = 0,008	0,0000934, p = 0,963	0,0001, p = 0,988	- 0,001, p = 0,821	NA**	NA**
Holelitijaza	0,0001, p = 0,003	- 0,003, p = 0,124	- 0,009, p = 0,639	- 0,008, p = 0,043	NA**	NA**
Akutni pankreatitis	0,0001, p = 0,024	- 0,005, p = 0,034	-0,017, p = 0,576	- 0,013, p = 0,009	NA**	NA**
Depresija	0,0001, p = 0,002	- 0,009, p = 0,000	0,067, p = 0,012	- 0,004, p = 0,462	NA**	NA**
Angioedem	0,0001, p = 0,004	- 0,008, p = 0,000	0,026, p = 0,224	- 0,004, p = 0,349	NA**	NA**
Infekcija donjeg urinarnog trakta	0,0001, p = 0,008	- 0,003, p = 0,077	0,007, p = 0,720	- 0,001, p = 0,740	NA**	NA**
Infekcija gornjih disajnih puteva	0,0001, p = 0,001	- 0,009, p = 0,000	0,064, p = 0,008	- 0,004, p = 0,427	NA**	NA**
Retinopatija izazvana lekovima	- 0,00004, p = 0,440	0,001, p = 0,855	0,006, p = 0,762	- 0,007, p = 0,288	NA**	NA**
Hepatitis izazvan lekovima	0,0001, p = 0,011	- 0,007, p = 0,011	0,051, p = 0,023	- 0,001, p = 0,909	NA**	NA**

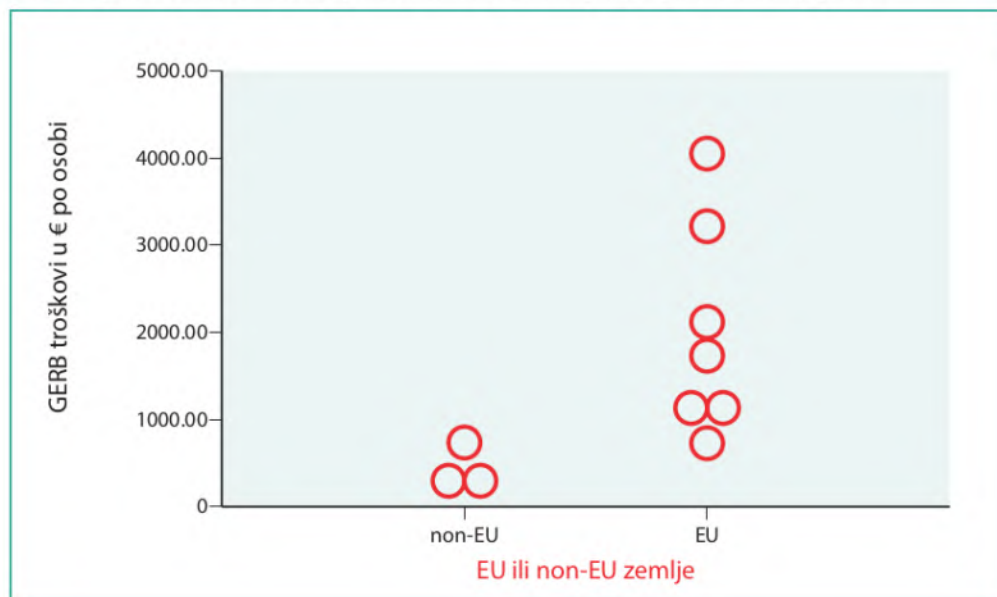
Neželjena reakcija na lek	Bruto domaći proizvod (BDP), po glavi stanovnika, u EUR	Farmaceutski proizvodi i druga trajna medicinska sredstva, po glavi stanovnika, u EUR	Domaći zdravstveni rashodi za privatno zdravstvo kao % tekućih zdravstvenih rashoda	Izdavanja za preventivnu negu, po glavi stanovnika, u EUR	Tekućí zdravstveni rashodi kao % bruto domaćeg proizvoda (BDP)	Plaćanja za zdravstvo iz džepa stanovnika kao % tekućih zdravstvenih troškova
Anafilaktička reakcija	0,0001, p = 0,193	- 0,003, p = 0,486	- 0,009, p = 0,875	- 0,011, p = 0,163	NA**	NA**
Melanocitni nevus	0,0001, p = 0,000	- 0,007, p = 0,000	0,039, p = 0,027	0,001, p = 0,892	NA**	NA**
Influenca	0,00006, p = 0,101	- 0,005, p = 0,005	0,036, p = 0,058	0,001, p = 0,748	NA**	NA**
Infekcija donjeg respiratornog trakta, vanbolnička	0,00001, p = 0,938	0,001, p = 0,879	- 0,009, p = 0,889	- 0,001, p = 0,915	NA**	NA**

* GERB: Gastroezofagealna refluksna bolest;

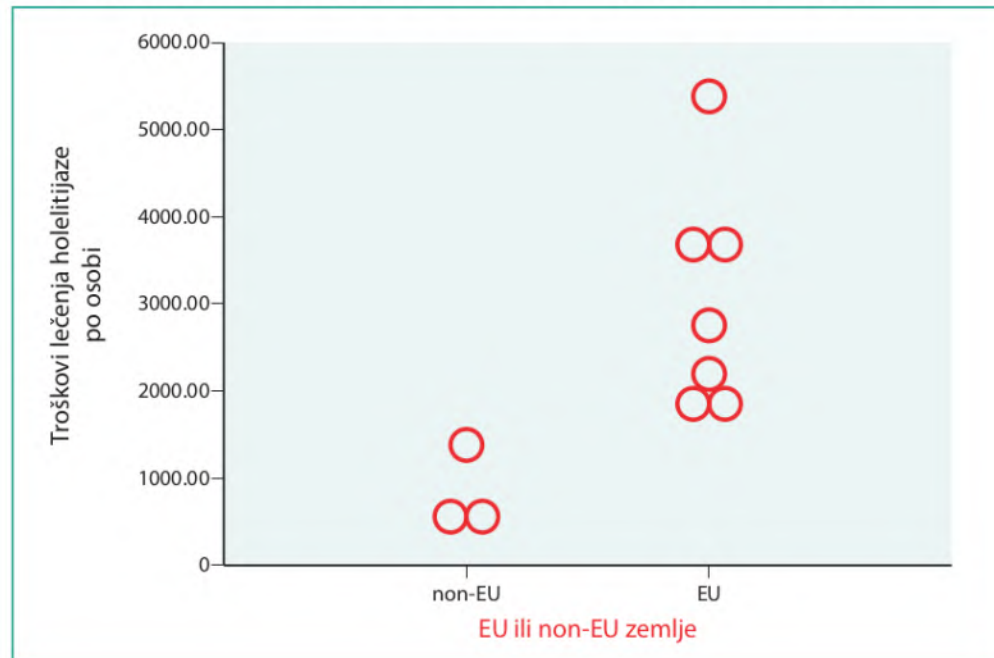
** NA – nije primenjivo, jer ovi prediktori nisu mogli biti uključeni u validan generalizovani linearni model.

Kada se uporede ukupni troškovi lečenja neželjenih dejstava lekova za gojaznost između zemalja EU i zemalja koje nisu članice EU, značajno veći troškovi u zemljama EU uočeni su samo za GERB (medijana troškova 86,7 EUR prema 15,7 EUR, p = 0,033), holeritijazu (medijana troškova 2,754,7 EUR vs. 697,5 EUR, p = 0,017), i anafilaktičku reakciju (srednji troškovi 560,7 EUR naspram 85,5 EUR, p = 0,017) (Slike 9, 10 i 11).

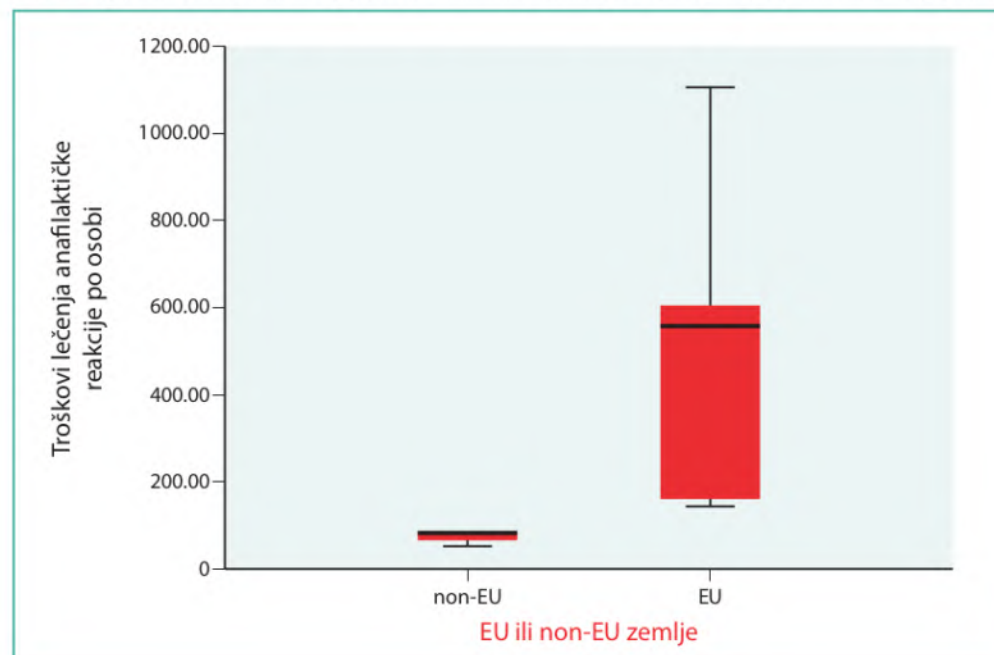
Slika 9. Upoređenje troškova lečenja po osobi GERB-a kao neželjenog dejstva lekova za gojaznost.



Slika 10. Upoređenje troškova lečenja po osobi holeritijaze kao neželjenog dejstva lekova za gojaznost.



Slika 11. Upoređenje troškova lečenja po osobi anafilaktičke reakcije kao neželjenog dejstva lekova za gojaznost.



Studija troškova je dala odgovor na dve hipoteze ove doktorske disertacije. Hipoteza „Hospitalizacija je glavna determinanta ukupnih troškova lečenja neželjenih dejstava lekova za terapiju gojaznosti” se pokazala tačnom samo za troškove lečenja 3 neželjena dejstva lekova protiv gojaznosti: akutni pankreatitis, anafilaktičku reakciju i vanbolničku infekciju donjih respiratornih puteva (vanbolnička pneumonija). U tabeli 6 se može videti odnos troškova hospitalizacije i ukupnih troškova lečenja ova tri neželjena dejstva. Kod lečenja ostalih neželjenih dejstava hospitalizacija nije potrebna.

Kada je u pitanju hipoteza „Troškovi lečenja neželjenih dejstava lekova za terapiju gojaznosti su u obrnutoj korelaciji sa izdvajanjima za zdravstvo i bruto nacionalnim dohotkom po glavi stanovnika evropskih zemalja” pokazalo se da je ona delimično tačna. Dok su veća izdvajanja za preventivnu zdravstvenu zaštitu i farmaceutske proizvode povezana sa smanjenjem troškova za lečenje neželjenih dejstava, veći bruto nacionalni dohodak po glavi stanovnika znači i veće troškove za lečenje neželjenih dejstava lekova protiv gojaznosti (videti tabelu 9).

◆ PRILAGOĐAVANJE DISKONTNE STOPE I UZIMANJE U OBZIR UTICAJA POJAVE GENERIČKIH LEKOVA I BIOSIMILARA NA TRŽIŠTU RADI ADEKVATNE PROCENE TROŠKOVA LEČENJA RETKIH I TEŠKIH MEDICINSKIH FENOMENA

Uticaj promena diskontne stope i pojave generika/biosimilara na tržištu na procenu troškova lečenja retkih i teških medicinskih fenomena je ispitan sistematskim pregledom literature. Sistematskom pretragom i analizom pronađenog je izdvojena 21 publikacija koja je prošla kriterijume za uključivanje i isključivanje, kao i kontrolu postojanja sklonosti. Kod opservacionih studija koje su uključene sklonost je ustanovljena za pet ili manje kriterijuma (od 11); kod studija zasnovanih na modelima sklonost je takođe bila ustanovljena za pet ili manje kriterijuma (od 11).

Iako ne postoji jedinstvena definicija retkih bolesti, većina zdravstvenih sistema priznaje određenu bolest kao „retku” ako je njena prevalencija ispod određene granice (od 0,5:10,000 do 6,5:10,000 stanovnika, u zavisnosti od zemlje). (130) (131) (132). Koja god da se definicija koristi, broj retkih bolesti je ogroman – negde preko 7.100. Budući da većina retkih bolesti ima neki genetski poremećaj u pozadini, njihovo lečenje mora biti ciljano, odnosno potrebno je razviti novi lek koji će selektivno sanirati genetski poremećaj ili selektivno lečiti posledice tog poremećaja (nadoknada nedostajućih molekula ili blokiranje molekula koji imaju neodgovarajuću aktivnost). Razvoj takve ciljane terapije zahteva značajna ulaganja (troškovi kliničkog razvoja po odobrenom leku za retku bolest procenjeni su na 291 milion dolara) (133), dok vrlo ograničen broj pacijenata može da ga koristi. Da bi se olakšala ova situacija proizvođačima lekova, glavne agencije za lekove uvele su naziv „lekovi siročad” (engleski „orphan drugs”). U Evropskoj uniji oznaka „lek siroče” se daje proizvodu koji se koristi za retku bolest koja je opasna po život, ozbiljno iscrpljujuća ili teška i hronična, a koja trenutno nema poseban tretman ili je postojeći tretman nesrazmerno manje efikasan od novih lekova (134). Lekovi siročad imaju značajne prednosti za farmaceutske kompanije u smislu ubrzanog pregleda dokumentacije od strane agencije za lekove i 10-godišnje tržišne ekskluzivnosti posle odobrenja, koju garantuju zdravstvene vlasti. Uprkos tim pogodnostima, u stvarnom životu cene nekih lekova siročadi se penju do nivoa koji više ne mogu da priušte zdravstveni obveznici (135). Cene godišnje terapije lekovima siročadi za retke bolesti kretale su se u Belgiji od 4600 evra za busulfan do 376 000 evra za galsulfazu u 2008 (136); iako ne postoji prihvaćena definicija „ekstremno skupih lekova za retke bolesti”, neki autori koriste ovu oznaku za lekove koji godišnje koštaju više od gornjeg praga cene/efikasnosti za jednu godinu života prilagođenu kvalitetu (QALY) postignutog u najrazvijenijoj zemlji u svetu: 100.000 USD (137). Situacija se dodatno pogoršava dramatičnim povećanjem broja novih lekova siročadi koji dobijaju dozvolu za stavljanje u promet (više od 40% svih nedavno odobrenih lekova na recept u Sjedinjenim Državama ima oznaku lek-siroče) i kasnije podnose zahtev za nadoknadu troškova od strane fondova zdravstvenog osiguranja.

Ako se uradi klasična analiza tržišni/efikasnost lekova za retke bolesti, u većini slučajeva vrednost inkrementalnog odnosa troškova i efikasnosti (ICER) je iznad praga isplativosti (C/E) koji se koristi za lekove koji nisu „siročići”, prvenstveno zbog izuzetno visokih cena lekova-

siročića, ali i zbog toga što se ne uzimaju u obzir specifičnosti dugotrajnog lečenja mnogih retkih bolesti koje utiču na troškove. Dok se u prošlosti ovo rešavalo tako što je nadoknada za lekove za retke bolesti dozvoljavana čak i ako lek nije isplativ (pravdajući takve odluke ozbiljnošću retkih bolesti i nedostatkom efikasne terapije), takav pristup više nije održiv jer bi budžeti za lekove mogli da budu prevaziđeni. zbog visokih zahteva koje nameću brojni lekovi siročad. Iako je bilo pokušaja upravljanja ovom situacijom, oni nisu imali efekta u praksi (138). Hitno je potrebno pronaći principe za donošenje odluka koji bi omogućili efikasno lečenje za sve pacijente sa retkim bolestima po cenama koje fondovi zdravstvenog osiguranja mogu da plate, ali i dovoljnim da farmaceutske kompanije pokriju svoja ulaganja, ostvare profit i nastave sa razvojem novih lekova (139). Jedan od mogućih principa bi se odnosio na precizniju procenu odnosa troškova i efekata lekova za retke bolesti, do koje se može doći prilagođavanjem klasičnih farmakoeekonomskih analiza. U ovom sistematskom pregledu literature su pronađene tri metode prilagođavanja farmakoeekonomskih analiza specifičnostima koje imaju lekovi-siročići.

◆ PROMENA ULAZNIH PODATAKA U FARMAKOEKONOMSKE ANALIZE

Postoji nekoliko ulaznih podataka koji se mogu prilagoditi kada su lekovi za retke bolesti u pitanju: diskontne stope, indeksi kvaliteta života zdravstvenih stanja, troškovi zdravstvenih usluga i cena leka. Promena pravila za izbor diskontne stope u analizama odnosa troškova i efekata može poboljšati inače nepovoljan položaj lekova za retke bolesti. Korišćenje nižih diskontnih stopa za troškove i efekte lečenja koje rezultira značajnim produženjem života je prikladnije, pošto veće stope potcjenjuju dobitke i gubitke koji se dešavaju kasnije u životu osobe sa retkom bolešću (140). Takođe, različito diskontovanje troškova i ishoda lečenja, sa nižim stopama za ishode, bi dalo realniju procenu odnosa troškovi/efikasnost, jer se kvalitet života može i povećati posle nekoliko decenija od početka lečenja retke bolesti, ako je terapija kauzalna (141).

Za utvrđivanje indeksa kvaliteta života kod retkih bolesti treba koristiti skale za merenje kvaliteta života specifične za bolest, pošto su generički instrumenti manje osetljivi da obuhvate sve aspekte. Pre početka lečenja pacijenti mogu oceniti svoj kvalitet života pomoću generičkih instrumenata višim nego što zapravo jeste, jer se obično prilagođavaju svojoj bolesti, tako da kasniji dobici u kvalitetu života zbog primene efikasne kauzalne terapije izgledaju manji nego što stvarno jesu (142). Drugi način da se dobije korisnija procena dobitaka u godinama života prilagođenim kvalitetu (QALY) sa novim, ali skupim lekom za retku bolest je da se koristi metodologija personalnog trgovanja (engleski: „Person Trade-Off” - PTO) za dodeljivanje indeksa kvaliteta života zdravstvenim stanjima pacijenata sa tom retkim bolesti. Iako sumnjive valjanosti (143), PTO metodologija se koristi umesto klasične metode trgovanja vremenom (engleski: „Time-Trade-Off” - TTO), kako bi se obuhvatilo ne samo mišljenje samih pacijenata o kvalitetu života u njihovom zdravstvenom stanju, već i ocena opšte javnosti: uzorku osoba iz opšte populacije se postavlja pitanje koliko bi osoba sa umerenim zdravstvenim stanjem menjal a za određeni broj osoba sa teškim zdravstvenim stanjem, ako su u situaciji da pomognu samo jednoj grupi. Deljenjem broja osoba sa teškim zdravstvenim stanjem sa brojem osoba sa umerenim zdravstvenim stanjem dobija se frakcija za koju treba umanjiti indeks kvaliteta života u teškom zdravstvenom stanju. Pošto retke bolesti obično imaju teška zdravstvena stanja, sa PTO njihovi indeksi kvaliteta života pre početka novog lečenja su veoma niski, što povećava dobitak u QALY-ima kada lečenje počne da deluje. Međutim, neki autori smatraju da je metod TTO ipak prikladniji, insistirajući na niskoj pouzdanosti vrednosti indeksa kvaliteta života izmerenih pomoću PTO-a (144).

Kada neko inovativno i veoma efikasno lečenje retke bolesti produži život decenijama, moglo bi se očekivati da će cena lečenja da padne, posebno nakon što farmaceutska kompanija izgubi patentnu zaštitu (to se obično dešava 6-7 godina posle dobijanja dozvole za promet) i na tržištu se pojavljuju generičke kopije ili biosimilari sa nižim cenama od cene inovativnog leka. Budući da će pacijent nastaviti da koristi takav tretman dugi niz godina, troškovi lečenja će značajno opasti kasnije u njegovom životu, i to treba uzeti u obzir prilikom izgradnje modela troškova/efikasnosti (145) (146).

Isključivanje troškova zbrinjavanja pacijenata koji nisu u direktnoj vezi sa samim lečenjem (npr. troškovi rehabilitacije) takođe bi omogućilo pravedniju procenu troškova/efikasnosti

lekova za retke bolesti. Kada se efektivnim lekom produžava život decenijama, ovi troškovi, ako su visoki po jedinici mere, mogu da rastu neproporcionalno, čineći novi lek troškovno neefikasnim samo iz razloga ekstenzivnog produžavanja života (147).

Kada su Rubin i saradnici (140) testirali ove metode prilagođavanja na farmakoeonomskom modelu lečenja cistične fibroze, inkrementalni odnos troškova/efikasnosti (ICER) je smanjen za 75%; najveće smanjenje ICER-a uzrokovano je uključivanjem pretpostavke o smanjenoj ceni lekova posle ulaska generičke kopije inovativnog leka na tržište (45%). Iako se ovo smanjenje čini velikim u relativnim brojevima, ICER u toj studiji nije pao ispod 122.000 američkih dolara, što je i dalje iznad praga isplativosti u većini zemalja. Međutim, postoji još jedan ulazni podatak čija promena može značajno uticati ako se pravilno primeni: početna cena leka. Dok je referentno određivanje cena lekova (postavljanje cena na sličan nivo kao u određenim referentnim zemljama) široko rasprostranjena praksa, sve više se koristi drugi pristup, tj. određivanje cena zasnovano na vrednosti (engleski: „value-based pricing”). Neki fondovi zdravstvenog osiguranja odlučuju o ceni na osnovu nekoliko kriterijuma, kao što su opterećenje populacije bolešću, vrednost koja se dobija za novac, dodatna terapijska korist ili drugo, što je dovelo do značajnih ušteda u zemljama u kojima je korišćeno (148) (149). Da bi se maksimizirala korist od određivanja cena zasnovana na vrednosti i povezala je sa rezultatima farmakoeonomске analize, Institut za kliničku i ekonomsku reviziju u Sjedinjenim Državama predložio je određivanje cena tako da se ICER spusti ispod praga isplativosti (148). Zaista, vrednost ICER-a već izražava terapijsku korist, bezbednost i vrednost za novac analiziranog leka; ako se cena leka za retku bolest spusti do te mere da ICER nije ništa veći od gornjeg praga isplativosti, to je svakako vrednost koju treba da plati zdravstveno osiguranje. Naravno, potrebno je i da se proizvođač leka složi sa takvom cenom. Poznato je da farmaceutska kompanija koja je razvila inovativni lek mora da vrati uloženi novac dok je aktivna patentna zaštita, što zahteva visoku cenu leka; međutim, to može da uradi i po nižoj ceni, ako se produženje tržišne ekskluzivnosti ugovori sa fondom zdravstvenog osiguranja ili zdravstvenim vlastima, i ako obim prodaje dostigne određenu granicu (što je mnogo verovatnije da će se desiti sa nižim cenama) (150).

♦ PRILAGOĐAVANJE PRAGOVNE VREDNOSTI ODNOSA RAZLIKE TROŠKOVA I RAZLIKE EFEKATA NOVE I STANDARDNE TERAPIJSKE OPCIJE

Dosta davno su Svetska zdravstvena organizacija (SZO) i Svetska banka postavile univerzalnu preporuku za pragovnu vrednost odnosa razlike troškova i razlike efekata nove i standardne terapijske opcije od 1 – 3 bruto domaćeg proizvoda (BDP) po glavi stanovnika po jednoj dobijenoj QALY, koja predstavlja granicu isplativosti. Posle dugogodišnje upotrebe takvog fiksnog praga isplativosti u studijama odnosa troškova i efekata napravljeno je više štete nego koristi, jer su mnoge neisplative zdravstvene tehnologije dospele na liste za refundaciju, dodatno ograničavajući budžete zdravstvene zaštite i smanjujući šanse za uvođenje nekih novih, zaista isplativih tehnologija (151). Ipak, većina zemalja nije ispoštovala ovu preporuku SZO i Svetske banke, pa čak ni danas nemaju zvanično utvrđen prag odnosa troškova i efekata za odlučivanje da li je nova tehnologija isplativa ili ne. Obe situacije iz prošlosti (da je fiksiran ili zvanično ne postoji prag isplativosti) treba zameniti izračunavanjem pragovne vrednosti ICER-a specifično za svaku državu. Pragovna vrednost ICER-a bi se mogla izračunati pomoću jednog od tri metoda: spremnost da se plati (engleski: „willingness to pay”), metod presedana i metod poređenja troškova svih raspoloživih opcija lečenja (152) (Tabela 10).

Tabela 10. Metode izračunavanja pragovne vrednosti ICER-a, tj. praga isplativosti.

Metod	Koncept	Prednosti	Izazovi
Spremnost da se plati	Na osnovu uzorka osoba iz opšte populacije koje procenjuju kvalitet života i monetarnu vrednost dobijenih efekata	Direktni dokazi	Obično precenjen
Metod presedana	Postavlja prag isplativosti na najvišu vrednost plaćenu u prošlosti	Lako se dobijaju podaci.	Malo je verovatno da će fondovi zdravstvenog osiguranja ponoviti sličnu odluku
Metod poređenja troškova svih raspoloživih opcija lečenja	Zasnovan je na zdravstvenim potrebama koje neće biti zadovoljene zbog ograničenja budžeta koje bi nametnula odluka o finansiranju nekih novih i skupih tretmana.	Daje sveukupnu sliku sistema zdravstvenog osiguranja	Teško se izvodi, jer su ključne informacije često nedostupne.
Pravilo spasa	Ako novi tretman spasava život pacijenta prag isplativosti se povećava	Nema ih.	Voluntaristički metod koji nije zasnovan na dokazima

Metod spremnosti da se plati se obično zasniva na dobijanju informacija iz uzorka opšte populacije, prvo o tome kako oni ocenjuju promenu u kvalitetu života između dva zdravstvena stanja, a drugo o tome koliko bi novca platili da bi dobili tu promenu; na osnovu ovih podataka

izračunava se spremnost da se plati za jednu dobijenu QALY. Informacije se mogu dobiti na više načina, kao što je korišćenje standardnog upitnika, igre licitiranja, diskretnog izbora, platnih kartica ili jednostavnih otvorenih pitanja (152) (153). Modifikacija metoda spremnosti da se plati koristi postojeće podatke o vrednosti statističkog života u određenoj populaciji (obično izračunate na osnovu očekivanih zarada, tj. korišćenjem pristupa ljudskog kapitala) i deli ih sa očekivanim životnim vekom prilagođenim za kvalitet (u godinama) u ovoj populaciji da bi se dobila vrednost jedne dobijene QALY (154).

Metod presedana postavlja prag isplativosti na najvišu vrednost koju je u prošlosti platio fond zdravstvenog osiguranja za određeni tretman, obračunat po dobijenoj QALY. Iako se metoda presedana čini jednostavnom, prethodne odluke o finansiranju sa visokim vrednostima po QALY su često nedosledne i politički motivisane, i malo je verovatno da će fondovi zdravstvenog osiguranja ponoviti takve odluke samo zato što su se desile u prošlosti (154).

Metod poređenja troškova svih raspoloživih opcija lečenja uzima u obzir zdravstvene potrebe koje neće biti zadovoljene zbog budžetskih ograničenja nametnutih odlukom o finansiranju nekog novog i skupog lečenja. Najbolji način da se primeni ovaj metod je da se napravi „tabela lige”, odnosno da se u tabeli navedu svi dostupni tretmani za određenu bolest i sortiraju se prema troškovima po QALY u rastućem redosledu (154). Poslednji tretman na listi sa najvećom cenom po QALY treba napustiti, a nove tretmane treba smatrati isplativim samo ako je njihova cena po QALY niža od cene napuštenog tretmana. Kako je konstruisanje „tabela lige” teško izvodljivo zbog čestog nedostatka informacija, lakši pristup je modeliranje porasta mortaliteta i smanjenja kvaliteta života ukoliko se odustane od određenih tretmana posle ograničenja budžeta nametnutog odlukom o preraspodeli određenog iznosa na novi, inovativni tretman. Dodeljeni iznos budžeta se zatim deli sa procenom ukupnih izgubljenih QALY da bi se dobio prag isplativosti (155). Još jedan pristup izračunavanju praga isplativosti je poređenje troškova svih raspoloživih opcija lečenja i prosečne produktivnosti zdravstvene usluge u smislu dobijenih QALY. Posledice napuštanja uspostavljenih tretmana zbog alokacije resursa na novi će se lako kvantifikovati i uporediti sa zdravstvenim dobicima sa novim tretmanom (156).

Pravilo spasa (engleski: Rule of Rescue - ROR) je jedan od načina koji se koristi za povećanje praga isplativosti za retke bolesti sa visokim mortalitetom, gde su pacijenti suočeni sa rizikom od neposredne smrti. Prema ROR-u, društvo bi platilo mnogo više za QALY dobijen ako bi novi tretman spasio život pacijenta, odnosno ako bi lečenjem pacijent izbegao neposrednu smrt. Iako formalno odbacuje ROR kao amorfan koncept zasnovan na saosećanju, a ne na ekonomičnosti, čak i najstroža agencija za procenu zdravstvene tehnologije na svetu, Nacionalni institut za kliničku izvršnost (NICE), primenjuje ROR za ultra-skupe lekove siročiće kroz svoj program visoko specijalizovanih tehnologija, povećavajući prag isplativosti za neke od ovih lekova skoro deset puta iznad praga koji se koristi za sve druge lekove (157).

◆ DOPUNSKI KRITERIJUMI ISPLATIVOSTI

Pošto mnogi skupi lekovi za retke bolesti imaju ICER iznad praga isplativosti, i pod pritiskom organizacija pacijenata sa retkim bolestima, pacijenata i njihovih rođaka i medija, donosioci odluka nastoje da pronađu neki strukturirani pristup koji bi omogućio transparentne i poštene odluke, a ipak sprečio probijanje raspoloživog budžeta za zdravstvenu zaštitu. Za mnoge uključene u procenu lekova za retke bolesti izlaz bi bio uvođenje dodatnih, uglavnom neekonomskih kriterijuma, i izrada matrice odlučivanja u kojoj se kriterijumi ponderišu, a posle ocenjivanja izračunava ukupan skor. Konstrukcija takve matrice odlučivanja se inače naziva višekriterijumska analiza odlučivanja (engleski: „Multicriteria Decision Analysis” - MDA). Postoji obimna literatura o ovoj temi, ali većina je teorijske prirode ili su neke predložene šeme testirane na lekovima za retke bolesti koji su već prihvaćeni ili odbijeni za nadoknadu. U nedavnom preglednom članku sumirane su studije o MDA i lekovima za retke bolesti (158). Više puta korišćeni dodatni kriterijumi su: težina bolesti, komparativna efikasnost, dostupnost terapijskih alternativa, retkost bolesti, bezbednost, odnosa trošak/efikasnost, uticaj na budžet, upotreba za samo jednu indikaciju, inovativnost i složenost proizvodnje. Međutim, kao što je nedavno pregled donošenja odluka o finansiranju novih lekova u različitim zemljama pokazao (159), dodatni kriterijumi pored odnosa troškovi/efikasnost primenjuju se bez organizovanja u matricu, na osnovu ad hoc odluka imenovanih komisija. Iako su pacijenti i kliničari uključeni u proces donošenja odluka u većini zemalja, na ovaj ili onaj način, to ne dodaje dokaze odlukama, već samo omogućava uticaj njihovih interesa. Varijabilna i voluntaristička primena kriterijuma je verovatno posledica, a ne uzrok problema. U stvari, kriterijumi su konceptualno problematični: neki od njih su već sadržani u klasičnoj analizi odnosa troškovi/efektivnost (težina bolesti, komparativna efikasnost, dostupnost terapijskih alternativa, bezbednost, isplativost, nezadovoljene potrebe), ili u analizi uticaja na budžet (retkost bolesti, uticaj na budžet), a ostali su loše definisani i slabo interpretirani (upotreba za pojedinačne indikacije, inovativnost i složenost proizvodnje). Takav skup kriterijuma pokušava da pomeša principe farmakoeonomije sa društveno-političkim aspektima zdravstvene zaštite; ne čudi što se ne može dosledno primenjivati. U nekim zemljama analiza troškova/efikasnosti lekova za retke bolesti čak i nije potrebna ako je projektovani uticaj na budžet ispod određenog iznosa, a u drugim se lekovi za retke bolesti koji nisu isplativi i dalje razmatraju za refundaciju od strane posebnih komiteta, u okviru posebnih postupaka (159). U takvoj situaciji saosećanje javnosti prema pacijentima sa retkim bolestima koji imaju samo jednu opciju lečenja koja je izuzetno skupa, makar i minimalno efikasna, pojedini mediji zloupotrebljavaju da bi stvorili „slučaj” i izvršili dodatni pritisak na fondove zdravstvenog osiguranja.

Sistematski pregled literature je dao odgovor na hipotezu „Za preciznu procenu troškova lečenja retkih i teških medicinskih fenomena su neophodna prilagođavanja diskontne stope i uzimanje u obzir uticaja pojave generičkih lekova i biosimilara na tržištu”. Metode prilagođavanja diskontne stope su detaljno opisane (sniženje diskontnih stopa za troškove i efekte lečenja koje rezultira značajnim produženjem života i diferencijalno diskontovanje troškova i efekata), kao i njihovi efekti, a dokumentovan je i povoljan uticaj smanjenja cena lekova na odnos troškova i efekata posle isteka patentne zaštite originalnih lekova i pojave generika odnosno biosimilara na tržištu.

DISKUSIJA

Sumarno gledano, ovo istraživanje je dalo nekoliko jasno izdvojenih rezultata. Najpre, kada su u pitanju faktori povezani sa gastrointestinalnim neželjenim dejstvima metformina, viši indeks telesne mase, trajni boravak na većim nadmorskim visinama, postojanje anemije i prethodnih crevnih infekcija u poslednja tri meseca, značajno povećavaju rizik od nastanka gastrointestinalnih tegoba kod pacijenata koji su na terapiji metforminom. S druge strane, istovremena primena statina ima zaštitni efekat u pogledu nastanka gastrointestinalnih tegoba. Konkretno, anemija povećava rizik od ovih tegoba 4,2 puta, a prethodna crevna infekcija 2,8 puta. Svaka dodatna jedinica BMI povećava učestalost gastrointestinalnih tegoba za 11%, dok prelazak sa 10 na 2000 metara nadmorske visine udvostručuje verovatnoću pojave ovih problema. Terapija statinima smanjuje učestalost gastrointestinalnih tegoba za oko 80%.

Analiza troškova lečenja neželjenih dejstava lekova protiv gojaznosti je otkrila značajne razlike u troškovima među ispitivanim zemljama. Međutim, ove varijacije mogu se delimično objasniti geopolitičkim položajem zemlje (npr. članstvom u Evropskoj Uniji) samo za određena neželjena dejstva, poput GERB-a, holelitijaze i anafilakse, dok kod drugih neželjenih dejstava postoje dodatni skriveni uzroci. Ekonomsko stanje neke zemlje, izraženo kroz BDP po glavi stanovnika, igralo je ključnu ulogu u formiranju troškova lečenja većine analiziranih neželjenih efekata, osim retinopatije, anafilakse i respiratornih poremećaja (pneumonija i grip). Povećani troškovi privatnog zdravstvenog sektora u nekoj zemlji uticali su na više troškove lečenja depresije, infekcija gornjih disajnih puteva, melanocitnog nevusa i hepatitisa izazvanog lekovima. Nasuprot tome, veća ulaganja u farmaceutske proizvode, medicinsku opremu i preventivnu negu imala su tendenciju da smanje troškove lečenja različitih neželjenih efekata, nezavisno od njihove lokalizacije ili mehanizma delovanja u organizmu.

Analiza metodologije izrade studija odnosa troškova i efekata lekova za retke bolesti je sumirala najadekvatnije načine prilagođavanja diskontne stope (sniženje diskontnih stopa za troškove i efekte lečenja koje rezultira značajnim produženjem života i diferencijalno diskontovanje troškova i efekata), i ukazala je na povoljan uticaj smanjenja cena lekova na odnos troškova i efekata posle isteka patentne zaštite originalnih lekova i pojave generika odnosno biosimilara na tržištu. Ovim se stvaraju uslovi da se načini realnija procena odnosa troškova i efekata lekova za retke bolesti, čime se može opravdati njihova visoka tržišna cena i učiniti veća dostupnost takvih lekova pacijentima kojima su oni potrebni.

Veza između anemije i gastrointestinalnih problema kod pacijenata koji uzimaju metformin nije neočekivana. Poznato je da metformin može izazvati deficit vitamina B12, što dovodi do makrocitne anemije (160). Takođe, hipohromna anemija je često rezultat oboljenja gastroduodenalne sluzokože, poput peptičnog ili želudačnog ulkusa, što može učiniti sluznicu osetljivijom na delovanje lekova. Budući da u ovoj studiji nisu analizirani laboratorijski rezultati pacijenata, nije bilo moguće precizno odrediti da li je anemija makrocitna (izazvana nedostatkom vitamina B12) ili hipohromna i mikrocitna (uzrokovana krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta) i potvrditi prethodne pretpostavke. Takođe, treba uzeti u obzir da prethodna istraživanja nisu dosledno potvrdila povezanost anemije i gastrointestinalnih tegoba usled upotrebe metformina, što ukazuje na potrebu za dodatnim ispitivanjima (161).

Posle gastrointestinalnih infekcija, kod nekih pacijenata može doći do hronične inflamacije gastrointestinalnog trakta, što može dalje dovesti do postinfekcijskog sindroma iritabilnog creva (PI-IBS) (162). U takvim slučajevima, primena lekova koji dodatno opterećuju digestivni trakt, poput metformina, može rezultirati većim intenzitetom simptoma. Metformin se u visokim koncentracijama akumulira u sluzokoži gastrointestinalnog trakta, gde podstiče anaerobni metabolizam glukoze, što rezultira povećanom proizvodnjom laktata i lokalnom acidozom (163). Ovaj proces može izazvati kontrakcije glatkih mišića i osećaj bola, a posledice su izraženije kada je sluznica već prethodno oštećena infekcijama.

Studija sprovedena u Kini nije pronašla značajnu povezanost između $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ i gastrointestinalnih tegoba kod pacijenata na terapiji metforminom (164). U ovoj studiji, univarijantna analiza takođe nije pokazala jasnu vezu između BMI i gastrointestinalnih problema, ali nakon prilagođavanja drugih faktora u multivarijantnoj analizi, viši BMI se ipak pokazao kao značajan prediktor tegoba. Ova razlika može biti posledica veće statističke preciznosti prilikom posmatranja BMI kao kontinuirane varijable u studiji koja je deo ove teze, a ne samo kao kategorije iznad ili ispod 25 kg/m^2 . Osobe sa prekomernom telesnom težinom ili gojaznošću često pate od gastrointestinalnih tegoba zbog loših prehrambenih navika, poput brzog jedenja, gutanja velikih zalogaja ili aerofagije. Uobičajeni simptomi uključuju nadimanje, bol u stomaku, povraćanje i dijareju, što su tegobe koje su česte i kod pacijenata koji uzimaju metformin (165).

S obzirom na to da i metformin i statini utiču na metabolizam glukoze i lipida, njihova kombinovana terapija je česta kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2. Postoji niz istraživanja koja ukazuju na pozitivne efekte ove kombinacije u lečenju kardiovaskularnih bolesti, određenih vrsta karcinoma i policističnih jajnika (166) (167). Jedno istraživanje je pokazalo da pacijenti koji koriste statine bolje podnose metformin. Naime, među onima koji nisu imali gastrointestinalne tegobe, 66% je koristilo statine, dok je među pacijentima koji su imali probleme s tolerancijom metformina taj procenat bio 48% (168). Ovaj efekat se može objasniti sposobnošću statina da utiču na crevni mikrobiom, menjajući broj bakterija i metabolizam žučnih kiselina (169). Eksperimentalne studije na miševima su dodatno potvrdile pozitivan uticaj rosuvastatina na sastav crevnog mikrobioma i imunološki odgovor gastrointestinalnog trakta (170).

Studija koja je deo ove teze je pokazala i da su problemi sa gastrointestinalnim traktom česti kod osoba koje žive na većim nadmorskim visinama, a koriste metformin (171). Smatra se da hipoksija, koja se javlja u ovim uslovima, utiče na promene u varenju, apsorpciji i metabolizmu lekova, uključujući metformin. Povećana učestalost gastrointestinalnih tegoba kod pacijenata koji žive na višim nadmorskim visinama može biti posledica usporene razgradnje metformina, kao i produženog vremena njegovog zadržavanja u organizmu. Eksperimentalna studija na pacovima pokazala je da hipoksija značajno menja farmakokinetiku metformina, smanjujući ekspresiju transportnih proteina, što produžava njegovo poluživotno vreme (172).

Mehanizam kojim metformin izaziva gastrointestinalne neželjene efekte verovatno uključuje aktivaciju adenzin-monofosfat kinaze (AMPK) i inhibiciju mTOR puta, koji je ključan za sintezu proteina i rast ćelija. Inhibicija ovog mehanizma dovodi do apoptoze ćelija gastrointestinalnog epitela (173) (174) (175) (176). Takođe, farmakokinetičke interakcije sa lekovima koji inhibiraju transportere metformina mogu dodatno pojačati ovaj efekat (177). Iako oksidativni stres može imati ulogu u pojavi ovih problema (178), istraživanja sugerišu da

antioksidansi poput beta-karotena mogu smanjiti neželjene efekte metformina kod određenih pacijenata (179) (180).

Posmatrajući moguće uzročne veze između faktora rizika, hipoksija se ističe kao zajednički faktor koji može doprineti gastrointestinalnim problemima kod pacijenata koji uzimaju metformin. Povećana nadmorska visina i anemija mogu direktno dovesti do hipoksije tkiva, a gojaznost, usled povezane opstruktivne apneje u snu, može uzrokovati hroničnu intermitentnu hipoksiju (181). Ovaj proces dovodi do aktivacije hipoksijom indukovanih faktora, koji izazivaju inflamaciju i oštećenje tkiva gastrointestinalnog trakta, čineći ga podložnijim dejstvu metformina (182).

Uočena varijabilnost troškova lečenja neželjenih reakcija na lekove protiv gojaznosti može biti od ključnog značaja za buduće farmakoekonomske modele, s obzirom na to da bi takvi troškovi trebalo da budu uzeti u obzir pri definisanju ulaznih parametara. Ako se farmakoekonomska model razvija za određenu zemlju, neophodno je uključiti specifičnu varijabilnost te zemlje, ukoliko su podaci dostupni u literaturi. U slučaju da takvi podaci ne postoje, preporučuje se uzimanje u obzir maksimalne varijabilnosti uočene u ovoj i sličnim studijama. Tradicionalno, neželjeni efekti lekova su retko bili deo farmakoekonomske modela, što je moglo dovesti do netačnih procena ukupnih troškova i odnosa troškova i efikasnosti (183).

Opšte je poznato da su troškovi zdravstvene zaštite viši u bogatijim i razvijenijim zemljama, uglavnom zbog većih troškova hospitalizacije i plata zdravstvenih radnika (184). U istraživanju koje je deo ove teze, troškovi lečenja gastroezofagealne refluksne bolesti kao neželjenog efekta lekova protiv gojaznosti po pacijentu varirali su gotovo dvadeset puta, između Severne Makedonije (13 EUR) i Estonije (203 EUR). Iako je logično da više cene zdravstvenih usluga proizlaze iz viših plata medicinskog osoblja i opšte kupovne moći stanovništva, ovaj odnos nije uvek linearan i može značajno varirati u zavisnosti od vrste neželjenih efekata. Na primer, u ovom istraživanju nije uočena velika varijabilnost troškova lečenja angioedema – razlike između Severne Makedonije i Estonije bile su minimalne (959 EUR naspram 1,074 EUR). Mnoge farmakoekonomske analize oslanjaju se na troškove iz drugih zemalja, prilagođene za odnos pariteta kupovne moći (PPP) (185). Studija koja je deo ove teze pokazuje da ovakav metod nije uvek precizan, jer varijabilnost troškova između različitih neželjenih efekata u pojedinačnim zemljama nije bila dosledna (videti tabelu 6), što čini jednokratno prilagođavanje troškova za isti procenat neadekvatnom metodom.

Velike razlike u troškovima lečenja neželjenih efekata lekova protiv gojaznosti, uočene u ovoj studiji, mogu imati dva najverovatnija uzroka: varijacije u jediničnim cenama među zemljama i razlike u standardima zdravstvene nege (186). U pojedinim zemljama uključenim u analizu, određene medicinske usluge ili lekovi nisu bili refundirani od strane nacionalnih fondova zdravstvenog osiguranja (npr. intravenska infuzija nije prepoznata kao plaćena usluga u tri od deset analiziranih zemalja), što značajno utiče na ukupne troškove lečenja. Većina evropskih zemalja koristi eksterni referentni sistem cena ili ga kombinuje sa internim referentnim cenama, što može rezultirati značajnim razlikama u cenama istog leka među zemljama (187). Pored toga, treba uzeti u obzir i pitanje transparentnosti cena, budući da se troškovi za mnoge nove lekove određuju putem pregovaranja i ugovora o kontrolisanom ulasku leka na tržište, pri čemu krajnje cene nisu javno dostupne (188).

Najveće varijacije u troškovima lečenja zabeležene su kod čestih i veoma čestih neželjenih efekata lekova protiv gojaznosti. Ove razlike delimično objašnjavaju razlike u ukupnim zdravstvenim izdacima među zemljama, budući da neželjeni efekti sa visokom prevalencijom značajno doprinose ukupnim troškovima zdravstvenih sistema. Usklađivanje politika cena lekova u evropskim zemljama moglo bi doprineti smanjenju ovog jaza, omogućavajući ekonomijama u razvoju da efikasnije rasporede budžete za lekove i usmere sredstva ka inovativnim terapijama. Takođe, uvođenje minimalne cene rada za zdravstvene radnike unutar EU moglo bi doprineti smanjenju razlika u troškovima zdravstvene zaštite i, posredno, racionalnijoj raspodeli budžeta za zdravstvo.

Troškovi lečenja neželjenih reakcija na lekove su značajni i variraju u zavisnosti od zemlje, krećući se od 3.000 do 12.000 USD u zemljama sa visokim dohotkom (189), između 6.000 i 10.000 EUR u evropskim državama (190), te između 65 i 600 USD u azijskim zemljama, poput Indije. Ulaganje u preventivnu negu, posebno u prevenciju neželjenih reakcija na lekove, može pomoći u izbegavanju troškova povezanih sa tim reakcijama ili barem omogućiti njihovo rano otkrivanje, kada je lečenje jeftinije i efikasnije. To bi na kraju dovelo do smanjenja ukupnih troškova lečenja neželjenih reakcija na lekove. Prosečna stopa neželjenih reakcija na lekove koje se mogu sprečiti iznosi čak 38% (191), što sugerise da bi troškovi mogli biti gotovo prepolovljeni uz pravilno planiranje i sprovođenje preventivnih mera.

Iako je zdravstvena zaštita u državnom vlasništvu ili organizaciji dominantna u evropskim zemljama, zbog ograničenog finansiranja i preopterećenih zdravstvenih budžeta, dostupnost zdravstvene zaštite u nekim aspektima predstavlja izazov za mnoge pacijente. To je posebno izraženo kada je reč o savetovanju pacijenata i komunikaciji, što je ključno za rano otkrivanje neželjenih efekata lekova. Privatne zdravstvene ustanove često popunjavaju ovu prazninu, naročito kada su integrisane u nacionalni sistem zdravstvenog osiguranja (192). Očekuje se da će šira integracija privatnih zdravstvenih ustanova u nacionalne sisteme zdravstvenog osiguranja smanjiti vreme čekanja na elektivne tretmane i sastanke sa lekarima opšte prakse i specijalistima (193), što će između ostalog doprineti ranijem prepoznavanju neželjenih reakcija na lekove i smanjenju ukupnih troškova lečenja (194).

Pravi odnos troškova i efekata lekova za retke bolesti treba proceniti tek posle prilagođavanja ključnih ulaza i varijabli u analizi troškova i koristi (diskontne stope, troškova različitih zdravstvenih stanja, troškova lečenja bolesti koje nisu povezane sa ispitivanim lekom i cene leka), kao i određivanja pragovne vrednosti inkrementalnog odnosa troškova i efekata zasnovane na dokazima iz prethodnih studija (195). Glavne prepreke za adekvatnu procenu odnosa troškova i efekata lekova za retke bolesti i primenu rezultata procene u praksi su tendencija brzog ostvarivanja profita od strane nekih proizvođača lekova i neformalni uticaj koji oni mogu imati na različite donosiocce odluka. Organizacije pacijenata se ponekada koriste kao sredstvo pritiska na donosiocce odluka da prihvate lekove za retke bolesti čiji odnos troškova i efekata nije povoljan. S obzirom na to da su u mnogim zemljama neki neisplativi lekovi za retke bolesti već ranije odobreni za nadoknadu, sada ih je teško isključiti iz finansiranja i sprečiti ulazak novih lekova koji nisu gori, ali nisu ni isplativi (tj. odnos troškova i efekata im je nepovoljan). Ipak, ovo bi moglo biti lakše rešivo u zemlji kao što je Škotska, gde se konačne odluke o nadoknadi troškova donose na osnovu učinka leka u svakodnevnoj kliničkoj praksi tokom 2-3 godine probnog perioda (196).

Donošenje odluka zasnovanih na dokazima iz farmakoekonomske studije moglo bi se realizovati uz podršku međunarodnih naučnih i stručnih organizacija iz oblasti farmakoeconomije, koje bi trebale da promovišu ovu ideju i razviju detaljne i konkretne smernice za proces donošenja odluka, koje bi se mogle primeniti u svakoj zemlji. Sa takvim smernicama na raspolaganju, nacionalna ministarstva zdravlja i fondovi zdravstvenog osiguranja bi mogli da uspostave transparentan sistem odlučivanja i da ga promovišu u medijima, objašnjavajući široj javnosti njegovu racionalnost i pravednost. Obezbeđivanje potpune transparentnosti u procesu donošenja odluka je od suštinskog značaja za održivost ovog sistema, s obzirom na to da će biti mnogo pokušaja onih koji stoje iza neisplativih lekova za retke bolesti da ga destabilizuju (197).

Postoji značajna potreba za novim farmakoekonomske istraživanjima lekova namenjenih retkim bolestima, uključujući ispitivanje različitih metoda za prilagođavanje ulaznih podataka i praga troškova/efikasnosti. Intenzivna potraga za dokazima i rigoroznom metodologijom ovih studija mogla bi doneti rezultate koji bi, nakon recenzije i objavljivanja u međunarodnim časopisima, doprineli izradi i/ili ažuriranju smernica za proces donošenja odluka u vezi sa zahtevima za refundaciju lekova za retke bolesti. Istraživanje troškova i efikasnosti svakog novog leka za retke bolesti proširiće znanje i pružiti širu perspektivu, nudeći dragocene argumente donosiocima odluka prilikom evaluacije određenog leka (198).

Pored istraživanja troškova i efikasnosti, od izuzetne je važnosti da se objavi više studija o troškovima vezanim za retke bolesti, koje bi bile dostupne svim zainteresovanim stranama. Kako se broj lekova za retke bolesti stalno povećava, tačna procena ukupnih troškova primene svakog od njih, a posebno strukture troškova, uključujući direktne i indirektne troškove (kao što su troškovi lekova, troškovi hospitalizacije i poseta specijalistima, troškovi drugih zdravstvenih usluga, troškovi materijala, troškovi prevoza, troškovi prilagođavanja doma, itd.), pružiće pouzdane podatke za buduće studije odnosa troškova i efekata. Takođe, od velike koristi bi bilo osnivanje i vođenje registara pacijenata sa retkim bolestima, jer bi to omogućilo direktno praćenje efikasnosti, bezbednosti i troškova lekova, kao i pristup podacima o korišćenju zdravstvene zaštite.

Ova teza ukazuje na neophodnost širenja istraživanja u oblasti farmakoeconomije retkih bolesti i stanja, kakva su ozbiljna neželjena dejstva lekova protiv gojaznosti. Povećanim istraživanjima u ovoj oblasti, mnoge neizvesnosti će biti razjašnjene, a pravi odnos troškova i efekata mnogih lekova za retke bolesti i neželjena dejstva lekova protiv gojaznosti će postati jasan, što će uticati na održivo formiranje cena.

Studije koje su u osnovi ove doktorske teze imaju izvesna ograničenja, na koja treba ukazati, i uzeti ih u obzir kada se izvode zaključci. Studija faktora povezanih sa gastrointestinalnim neželjenim efektima metformina ima nekoliko ograničenja. Pre svega, uzorak pacijenata nije bio nasumično odabran, budući da su ispitanici regrutovani kroz apoteke koje su prihvatile saradnju, što može uticati na rezultate. Takođe, podaci su prikupljeni putem ankete, bez potvrde u medicinskoj dokumentaciji. Osim toga, relativno mali broj ispitanika mogao je ograničiti mogućnost detekcije suptilnijih uticaja različitih faktora, koji bi u kombinaciji mogli uticati na pojavu gastrointestinalnih tegoba kod pacijenata koji koriste metformin.

Studija troškova neželjenih dejstava lekova je takođe sprovedena sa izvesnim ograničenjima. Zemlje koje su uzete u obzir imaju različite zdravstvene usluge i tretmane koje refundiraju

fondovi zdravstvenog osiguranja. Takođe, za neke zdravstvene usluge stepen refundacije nije bio isti (npr. bolnički dan u Srbiji uključuje samo troškove za hospitalizaciju pacijenata bez uzimanja u obzir drugih troškova kao što su hrana, troškovi nege itd., dok se u Crnoj Gori ovi dodatni troškovi refundiraju i priznaju u zvaničnom cenovniku) ili se neki lekovi uopšte ne refundiraju u nekim zemljama što može dovesti do potcenjivanja troškova. Podaci o korišćenju zdravstvene zaštite bili su zasnovani na kliničkim smjernicama i literaturnim podacima umjesto da su bili prikupljeni direktno iz kliničke prakse, što je vjerovatno dovelo do smanjene preciznosti procjena. Konačno, neočekivani neželjeni događaji nisu uključeni u studiju (Serious Unexpected Suspected Adverse Reactions -SUSARs, i drugi) pošto bi mogli dovesti do značajnog povećanja troškova za ispitivani lek zbog nepredviđenih promena odnosa koristi i rizika utvrđenog ranije u kliničkim ispitivanjima.

ZAKLJUČCI

- Neželjena dejstva lekova protiv gojaznosti u svim ispitivanim zemljama nose visoke troškove njihovog zbrinjavanja, koji su utoliko veći, ukoliko se neželjena dejstva otkriju kasnije ili se na njih nedovoljno misli prilikom propisivanja lekova zbog ograničene interakcije pacijenata sa zdravstvenim radnicima.
- Svaki slučaj netolerancije metformina treba pažljivo istražiti u pogledu faktora rizika, jer bi se neki od njih mogli neutralisati i pre pojave neželjenih dejstava, a time i omogućiti većem broju pacijenata da koriste ovaj lek. Anemija bi se mogla korigovati, i metformin ponovo uvesti u terapiju kasnije nakon gastrointestinalne infekcije. Takođe, metformin bi se mogao postepeno uvoditi kod pacijenata koji žive na velikim nadmorskim visinama, a ponekad bi moglo biti od pomoći uvođenje statina na osnovu postojanja druge indikacije za njihovu primenu.
- Korišćenje zdravstvene zaštite i troškovi lečenja neželjenih reakcija na lekove protiv gojaznosti značajno variraju među evropskim zemljama, u zavisnosti pre svega od njihovog socio-ekonomskog razvoja i ulaganja u zdravstvenu zaštitu uopšte, ali posebno u preventivnu zaštitu i raznovrsnost zdravstvenog sistema. Ove razlike svakako treba uzeti u obzir prilikom kreiranja ulaza za farmakoekonomske modele odnosa troškova i efekata lekova protiv gojaznosti, i uticaja na budžet, kako bi se smanjila nesigurnost njihovih rezultata i zaključaka.
- Način da se uspešno nosi sa problemom sve većeg broja orphan lekova za retke bolesti, pokrivajući potrebe pacijenata, ne obeshrabrujući farmaceutske kompanije od razvoja budućih inovativnih lekova i istovremeno ne narušavajući budžet zdravstvenih fondova, jeste da se odnos troškovi/efekat zadrži kao glavni kriterijum i izbegnu proizvoljni argumenti. Treba plaćati samo farmakoekonomske opravdane tretmane za retke bolesti, inače ćemo izgubiti živote u našim društvima kroz izgubljene mogućnosti za lečenje drugih pacijenata. Međutim, apsolutno je neophodno prilagoditi ulaze u analize odnosa troškova/efekata **lekova za retke bolesti** izborom realne **diskontne stope, preciznijom procenom** troškova usluga, **isključivanjem troškova koji nisu povezani sa lečenjem, izračunavanjem lokalnog C/E praga,** i što je veoma važno, pregovaranjem o ceni leka sve dok se C/E odnos ne spusti ispod praga. Sa prilagođavanjima, saznaće se stvarna isplativost lekova za retke bolesti, i omogućiti donošenje potpuno transparentnih odluka o refundaciji na osnovu validnih naučnih dokaza.

- Iako farmakoterapija gojaznosti nudi značajne koristi u pogledu kontrole telesne mase i komorbiditeta, neželjena dejstva lekova za lečenje gojaznosti mogu biti i trajna, ostavljajući značajan uticaj na zdravlje i kvalitet života pacijenata, kao i na zdravstvene troškove. Pravilna procena rizika i pažljivo praćenje terapije ključni su za minimizaciju ovih posledica koje zahtevaju veliko korišćenje zdravstvenih resursa, a time i povećanje ukupnih troškova lečenja.
- Troškovi zbrinjavanja pacijenata sa neželjenim dejstvima lekova za lečenje gojaznosti predstavljaju značajan teret za zdravstveni sistem i društvo u celini, koji nije dovoljno prepoznat sa strane onih koji donose odluke u zdravstvenom sistemu. Direktni troškovi medicinskih intervencija i hospitalizacija, zajedno sa indirektnim troškovima smanjene produktivnosti, naglašavaju potrebu za pažljivom selekcijom pacijenata i stalnim praćenjem tokom terapije. Strategije za minimizaciju ovih troškova uključuju individualizaciju terapije, edukaciju pacijenata i pravovremeno upravljanje neželjenim dejstvima kada se ona pojave. Investiranje u prevenciju neželjenih dejstava lekova protiv gojaznosti ima veliki potencijal da donese značajne uštede zdravstvenom sistemu i smanji ukupni morbiditet i mortalitet.
- Prevencija i pravovremeno zbrinjavanje neželjenih dejstava lekova ključni su za bezbednost pacijenata i efikasnost terapije. Preventivnim delovanjem, pravovremenim otkrivanjem i zbrinjavanjem neželjenih dejstava lekova smanjuju se troškovi dodatne dijagnostike, lečenja komplikacija i dugoročnih posledica neželjenih događaja.
- Efikasna prevencija i pravovremeno zbrinjavanje neželjenih efekata smanjuju indirektno troškove povezane sa smanjenjem radne sposobnosti, invaliditetom i smanjenom produktivnošću. Dodatni benefit je i efikasnije korišćenje zdravstvenih resursa, jer pravovremeno zbrinjavanje neželjenih efekata rezultira manjim brojem pacijenata sa ozbiljnim posledicama neželjenih događaja i time rasterećuje zdravstveni sistem i omogućava bolju raspodelu resursa.
- Iz svega navedenog se može zaključiti da su definitivna saznanja o faktorima koji su povezani sa neželjenim dejstvima lekova protiv gojaznosti još uvek u povelju. Dok je o samim neželjenim dejstvima mnogo toga poznato, za potpuno razumevanje faktora koji predisponiraju za nastanak neželjenih dejstava lekova protiv gojaznosti, ili pak deluju protektivno, neophodno je sprovesti nove opservacione studije sa dovoljnom statističkom snagom, što nije nimalo lak zadatak za budućnost.

LITERATURA

1. Purnell JQ. What is Obesity?: Definition as a Disease, with Implications for Care. *Gastroenterol Clin North Am.* 2023;52(2):261–75.
2. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care.* 2016;22(7 Suppl):s176–185.
3. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* 2021;136:104754.
4. Sørensen TIA, Martinez AR, Jørgensen TSH. Epidemiology of Obesity. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;274:3–27.
5. Stević I, Vajagić M, Knežević B, Raičević B, Janković SM, Krajnović D, et al. Antiobesity drugs utilization trend analysis and reimbursement lists status: The perspective of selected European countries. *Arh Za Farm.* 2024;74(3):436–59. Available at: <https://scindeks.ceon.rs/article.aspx?artid=0004-19632403436S&lang=sr>
6. World Obesity Federation Global Obesity Observatory. World Obesity Day Atlases | Obesity Atlas 2024. Available at: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22>
7. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *J Obes.* 2020;2020:6134362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7281819/>
8. Huang C, Chen W, Wang X. Studies on the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and its impact on obesity-associated diseases. *Genes Dis.* 2023;10(6):2351–65.
9. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics.* 2023;151(2):e2022060640.
10. Hasanzad M, Sarhangi N, Nikfar S, Ostad SN, Aghaei Meybodi HR. A narrative review of current trends in liraglutide: insights into the unmet needs in management of type 2 diabetes and obesity. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(2):1863–72.
11. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(1):18–35.
12. Henness S, Perry CM. Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs.* 2006;66(12):1625–56.
13. Drugs.com 2025. Tirzepatide: Uses, Dosage, Side Effects & Warnings. Available at: <https://www.drugs.com/tirzepatide.html>
14. Setmelanotide Injection: MedlinePlus Drug Information 2025. Available at: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a622059.html>

15. Abdi Beshir S, Ahmed Elnour A, Soorya A, Parveen Mohamed A, Sir Loon Goh S, Hussain N, et al. A narrative review of approved and emerging anti-obesity medications. *Saudi Pharm J SPJ*. 2023;31(10):101757.
16. Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/Bupropion ER (Contrave). *Pharm Ther*. 2016;41(3):164–72.
17. Naltrexone and Bupropion: MedlinePlus Drug Information 2025. Available at: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a619020.html>
18. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Gaal LFV, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989–1002.
19. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414–25.
20. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes | New England Journal of Medicine 2024. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107519>
21. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl*. 2000;356(9237):1255–9.
22. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(5):178–84.
23. Јанковић С, Јанковић С. Нежељена дејства лекова у пулмологији. Петровић М, Петровић М, урединици. Акутна Стања У Пулмологији. 2017;Стр. 307-309.
24. Kommu S, Carter C, Whitfield P. Adverse Drug Reactions. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599521/>
25. Fossouo Tagne J, Yakob RA, Dang TH, Mcdonald R, Wickramasinghe N. Reporting, Monitoring, and Handling of Adverse Drug Reactions in Australia: Scoping Review. *JMIR Public Health Surveill*. 2023;9:e40080.
26. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf*. 2000;22(6):415–23.
27. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15–9.
28. Osanlou R, Walker L, Hughes DA, Burnside G, Pirmohamed M. Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open*. 2022;12(7):e055551.
29. Milovanovic DR, Stanojevic Pirkovic M, Zivancevic Simonovic S, Matovic M, Djukic Dejanovic S, Jankovic SM, et al. Parameters of Calcium Metabolism Fluctuated during Initiation or Changing of Antipsychotic Drugs. *Psychiatry Investig*. 2016;13(1):89–101.

30. Jankovic SM, Aleksic J, Rakovic S, Aleksic A, Stevanovic I, Stefanovic-Stoimenov N, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding among patients on hemodialysis. *J Nephrol.* 2009;22(4):502–7.
31. Lazic Z, Stankovic I, Milenkovic B, Zvezdin B, Hromis S, Jankovic S, et al. Characteristics of COPD Phenotypes in Serbia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:643–54.
32. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27(1):155–61.
33. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205–16.
34. Cerillo JL, Parmar M. Liraglutide. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.* Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK608007/>
35. AlSaadoun AR, AlSaadoun TR, Al Ghumlas AK. Liraglutide Overdose-Induced Acute Pancreatitis. *Cureus.* 14(1):e21616.
36. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology.* 2010;151(4):1473–86.
37. Korkmaz H, Araz M, Alkan S, Akarsu E. Liraglutide-related cholelithiasis. *Aging Clin Exp Res.* 2015;27(5):751–3.
38. Brandfon S, Eylon A, Khanna D, Parmar MS. Advances in Anti-obesity Pharmacotherapy: Current Treatments, Emerging Therapies, and Challenges. *Cureus.* 15(10):e46623.
39. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):524–36.
40. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA.* 2021;325(14):1–11.
41. Pradhan R, Montastruc F, Rousseau V, Paterno E, Azoulay L. Exendin-based glucagon-like peptide-1 receptor agonists and anaphylactic reactions: a pharmacovigilance analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):13–4.
42. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–44.
43. Knapen LM, de Jong RGPI, Driessen JHM, Keulemans YC, van Erp NP, De Bruin ML, et al. Use of incretin agents and risk of acute and chronic pancreatitis: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(3):401–11.
44. Effects of newer-generation anti-diabetics on diabetic retinopathy: a critical review - PubMed 2025. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37728754/>

45. Kommu S, Whitfield P. Semaglutide. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603723/>
46. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf.* 2008;31(1):53–65.
47. Orlistat. Y: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548898/>
48. Ahnen DJ, Guercioli R, Hauptman J, Blotner S, Woods CJ, Wargovich MJ. Effect of orlistat on fecal fat, fecal biliary acids, and colonic cell proliferation in obese subjects. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2007;5(11):1291–9.
49. Farzam K, Patel P. Tirzepatide. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585056/>
50. Al Zweihary AM. Safety and Effectiveness of Tirzepatide Use in Obesity Without Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2024;16(1):e51788.
51. Meng Z, Yang M, Wen H, Zhou S, Xiong C, Wang Y. A systematic review of the safety of tirzepatide-a new dual GLP1 and GIP agonist - is its safety profile acceptable? *Front Endocrinol.* 2023;14:1121387.
52. Chuang MH, Chen JY, Wang HY, Jiang ZH, Wu VC. Clinical Outcomes of Tirzepatide or GLP-1 Receptor Agonists in Individuals With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2024;7(8):e2427258.
53. Aleman Espino A, Aleman Espino E, Aleman Oliva C, Monteagudo H, Frontela O. An Incidental Finding of a Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1)-Induced Acute Kidney Injury: A Case Report. *Cureus.* 2023;15(9):e45261.
54. Tirzepatide. Y: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581694/>
55. Sohal A, Casanova L, Kowdley KV. A Rare Case of Tirzepatide-Induced Hepatotoxicity. *ACG Case Rep J.* 2024;11(10):e01484.
56. A C, L B, R V. Pharmacotherapy of obesity: An update. *Pharmacol Res.* 2021;169. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33962014/>
57. Müller TD, Tschöp MH, O’Rahilly S. Metabolic Precision Medicines: Curing POMC Deficiency. *Cell Metab.* 2016;24(2):194–5.
58. Low MJ. Neuroendocrinology: New hormone treatment for obesity caused by POMC-deficiency. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(11):627–8.
59. Thurston L, Hunjan T, Mills EG, Wall MB, Ertl N, Phylactou M, et al. Melanocortin 4 receptor agonism enhances sexual brain processing in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Invest.* 2022;132(19):e152341.

60. Kühnen P, Wabitsch M, von Schnurbein J, Chirila C, Mallya UG, Callahan P, et al. Quality of life outcomes in two phase 3 trials of setmelanotide in patients with obesity due to LEPR or POMC deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):38.
61. Christou GA, Kiortsis DN. The efficacy and safety of the naltrexone/bupropion combination for the treatment of obesity: an update. *Horm Athens Greece.* 2015;14(3):370–5.
62. Nathan PJ, O'Neill BV, Napolitano A, Bullmore ET. Neuropsychiatric adverse effects of centrally acting antiobesity drugs. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(5):490–505.
63. Pi-Sunyer X, Apovian CM, McElroy SL, Dunayevich E, Acevedo LM, Greenway FL. Psychiatric adverse events and effects on mood with prolonged-release naltrexone/bupropion combination therapy: a pooled analysis. *Int J Obes* 2005. 2019;43(10):2085–94.
64. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2010;363(10):905–17.
65. Fowles RE, Cloward TV, Yowell RL. Endocardial Fibrosis Associated with Fenfluramine–Phentermine. *N Engl J Med.* 1998;338(18):1316–7.
66. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, и
остали. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med.* 1997;337(9):581–8.
67. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-Associated Adverse Effects and Drug Interactions. *Drug Saf.* 2008;31(1):53–65.
68. Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, Khan IH, Simpson K, Smith WCS, et al. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2007;22(9):2513–9.
69. Niculae A, Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, Nechita AM, Checherita IA. Pathway from Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease: Molecules Involved in Renal Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):14019.
70. Kuate C, Gélisse P, Baldy-Moulinier M, Crespel A. [Bupropion-induced epileptic seizures]. *Rev Neurol (Paris).* 2004;160(6–7):701–3.
71. Holmes GL. Do seizures cause brain damage? *Epilepsia.* 1991;32 Suppl 5:S14–28.
72. Horváth L, Fekete I, Molnár M, Válczy R, Márton S, Fekete K. The Outcome of Status Epilepticus and Long-Term Follow-Up. *Front Neurol.* 2019;10:427.
73. Capuccio S, Scilletta S, La Rocca F, Miano N, Di Marco M, Bosco G, et al. Implications of GLP-1 Receptor Agonist on Thyroid Function: A Literature Review of Its Effects on Thyroid Volume, Risk of Cancer, Functionality and TSH Levels. *Biomolecules.* 2024;14(6):687.
74. Franks AS, Lee PH, George CM. Pancreatitis: a potential complication of liraglutide? *Ann Pharmacother.* 2012;46(11):1547–53.

75. Nawacki Ł, Gluszek S. Hospital mortality rate and predictors in acute pancreatitis in Poland: A single-center experience. *Asian J Surg.* 2024;47(1):208–15.
76. Braha J, Tenner S. Fluid Collections and Pseudocysts as a Complication of Acute Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018;28(2):123–30.
77. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet Lond Engl.* 2020;396(10249):499–512.
78. Kornelius E, Huang JY, Lo SC, Huang CN, Yang YS. The risk of depression, anxiety, and suicidal behavior in patients with obesity on glucagon like peptide-1 receptor agonist therapy. *Sci Rep.* 2024;14(1):24433.
79. Tobaiqy M, Elkout H. Psychiatric adverse events associated with semaglutide, liraglutide and tirzepatide: a pharmacovigilance analysis of individual case safety reports submitted to the EudraVigilance database. *Int J Clin Pharm.* 2024;46(2):488–95.
80. Song IH, Kwon SW, Kim JE. Association between suicidal ideation and exposure to suicide in social relationships among family, friend, and acquaintance survivors in South Korea. *Suicide Life Threat Behav.* 2015;45(3):376–90.
81. Raičević B, Stević I, Lakić D, Männik A, Gjorgjievska K, Labachevski B, et al. Costs of treating serious adverse effects of drugs used for treatment of obesity: comparison of selected European countries. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2024;38(1):2422546.
82. Gyllensten H, Rehnberg C, Jönsson AK, Petzold M, Carlsten A, Andersson Sundell K. Cost of illness of patient-reported adverse drug events: a population-based cross-sectional survey. *BMJ Open.* 2013;3(6):e002574.
83. Ballinger A. Orlistat in the Treatment of Obesity. *Expert Opin Pharmacother.* 2000;1(4):841–7.
84. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2005;16(11):3365–70.
85. Silver SA, Long J, Zheng Y, Chertow GM. Cost of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *J Hosp Med.* 2017;12(2):70–6.
86. Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S, Fushimi K. Effect and cost of treatment for acute pancreatitis with or without gabexate mesylate: a propensity score analysis using a nationwide administrative database. *Pancreas.* 2013;42(2):260–4.
87. Pokras S, Ray M, Zheng S, Ding Y, Chen CC. The Short- and Long-Term Burden of Acute Pancreatitis in the United States: A Retrospective Cohort Study. *Pancreas.* 2021;50(3):330.
88. Hall TC, Garcea G, Webb MA, Al-Leswas D, Metcalfe MS, Dennison AR. The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2014;20(3):203–7.
89. Allers K, Essue BM, Hackett ML, Muhunthan J, Anderson CS, Pickles K, et al. The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurol.* 2015;15:245.

90. Alegría-Muñoz M, Buitrago-Guzmán CA, Espinosa-Jovel C, Ramírez-Molina JL, Enciso-Zuluaga M, Escobar OA, et al. Cost Analysis of Epilepsy Healthcare in Adults: A Direct Cost Estimate From a Colombian Perspective. *Value Health Reg Issues*. 2025;47:101074.
91. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Simes M, Berman R, Koenigsberg SH, et al. The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2010 and 2018). *Pharmacoeconomics*. 2021;39(6):653–65.
92. Greenberg P, Chitnis A, Louie D, Suthoff E, Chen SY, Maitland J, et al. The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2019). *Adv Ther*. 2023;40(10):4460–79.
93. Abushanab D, Gulied A, Hamad A, Abu-Tineh M, Abdul Rouf PV, Al Hail M, et al. Cost savings and cost avoidance with the inpatient clinical pharmacist interventions in a tertiary cancer care hospital. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2023;29(8):1935–43.
94. Negrini R, Appel LC, Beck APA, Eisencraft ACG, Fascina LP, Fernandes FP. Contribution of proactive management of healthcare risks to the reduction of adverse events in a maternity hospital. *BMJ Open Qual*. 2024;13(1):e002456.
95. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2016;111(5):602.
96. González-Formoso C, Martín-Miguel MV, Fernández-Domínguez MJ, Rial A, Lago-Deibe FI, Ramil-Hermida L, et al. Adverse events analysis as an educational tool to improve patient safety culture in primary care: A randomized trial. *BMC Fam Pract*. 2011;12(1):50.
97. McDuffie JR, Calis KA, Booth SL, Uwaifo GI, Yanovski JA. Effects of Orlistat on Fat-Soluble Vitamins in Obese Adolescents. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2002;22(7):814–22.
98. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk Factors for Adverse Drug Events: A 10-Year Analysis. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7–8):1161–8.
99. Choi YJ, Choi CY, Kim CU, Shin S. A nationwide pharmacovigilance investigation on trends and seriousness of adverse events induced by anti-obesity medication. *J Glob Health*. 2023;13:04095.
100. Adarkwah CC, van Gils PF, Hilgsmann M, Evers SMAA. Risk of bias in model-based economic evaluations: the ECOBIAS checklist. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16(4):513–23. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737167.2015.1103185>
101. World Bank Open Data | Data 2024. Available at: <https://data.worldbank.org/?s=1>
102. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(4):565–72.

- 2
103. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009;41(4):1149–60.
 104. Kawalec P, Malinowski KP, Pilc A. Disease activity, quality of life and indirect costs of psoriatic arthritis in Poland. *Rheumatol Int*. 2016;36(9):1223–30.
 105. Sakurai K, Suda H, Fujie S, Takeichi T, Okuda A, Murao T, et al. Short-Term Symptomatic Relief in Gastroesophageal Reflux Disease: A Comparative Study of Esomeprazole and Vonoprazan. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):815–22.
 106. Keus F, de Jonge T, Gooszen HG, Buskens E, van Laarhoven CJHM. Cost-minimization analysis in a blind randomized trial on small-incision versus laparoscopic cholecystectomy from a societal perspective: sick leave outweighs efforts in hospital savings. *Trials*. 2009;10:80.
 107. Milosavljević MN, Janković SM, Kostić MJ, Pejčić AV. Mirtazapine-induced Acute Pancreatitis in Patients With Depression: A Systematic Review. *J Psychiatr Pract*. 2023;29(1):58–70.
 108. Patten SB, Barbui C. Drug-induced depression: a systematic review to inform clinical practice. *Psychother Psychosom*. 2004;73(4):207–15.
 109. Maddock C, Baita A, Orrù MG, Sitzia R, Costa A, Muntoni E, et al. Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon-alpha: a prospective case series and a discussion of biological mechanisms. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2004;18(1):41–6.
 110. Lerch M. Drug-induced angioedema. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:98–105.
 111. Bertazzoni G, Spina MT, Scarpellini MG, Buccelletti F, De Simone M, Gregori M, et al. Drug-induced angioedema: experience of Italian emergency departments. *Intern Emerg Med*. 2014;9(4):455–62.
 112. Wagenlehner F, Nicolle L, Bartoletti R, Gales AC, Grigoryan L, Huang H, et al. A global perspective on improving patient care in uncomplicated urinary tract infection: expert consensus and practical guidance. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;28:18–29.
 113. Sadler S, Holmes M, Ren S, Holden S, Jha S, Thokala P. Cost-effectiveness of antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infection in women: a comparison of four antibiotics. *BJGP Open*. 2017;1(3):bjgpopen17X101097.
 114. Godman B, Haque M, McKimm J, Abu Bakar M, Sneddon J, Wale J, et al. Ongoing strategies to improve the management of upper respiratory tract infections and reduce inappropriate antibiotic use particularly among lower and middle-income countries: findings and implications for the future. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(2):301–27.
 115. Zoorob R, Sidani MA, Fremont RD, Kihlberg C. Antibiotic use in acute upper respiratory tract infections. *Am Fam Physician*. 2012;86(9):817–22.
 116. Mansour SE, Browning DJ, Wong K, Flynn HW, Bhavsar AR. The Evolving Treatment of Diabetic Retinopathy. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2020;14:653–78.

117. Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, Hernández C, Ruiz-Moreno JM, Salvador J, et al. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). *J Ophthalmol*. 2017;2017:8234186.
118. Tan CK, Ho D, Wang LM, Kumar R. Drug-induced autoimmune hepatitis: A minireview. *World J Gastroenterol*. 2022;28(24):2654–66.
119. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2011;56(4):958–76.
120. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers. *Resuscitation*. 2008;77(2):157–69.
121. McHugh K, Repanshek Z. Anaphylaxis: Emergency Department Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(3):453–66.
122. Kurihara, Y., Sakamoto-Tanegashima, K., Kinjo, M., Nakahara, T., & Furue, M. (2023). A case of tegafur/gimeracil/oteracil (TS-1)-induced acral hyperpigmentation: correlation between histopathological features and dermoscopic findings. *Iranian Journal of Dermatology*, 26(4), 229-231.
123. Mologousis MA, Tsai SYC, Tissera KA, Levin YS, Hawryluk EB. Updates in the Management of Congenital Melanocytic Nevi. *Child Basel Switz*. 2024;11(1):62.
124. ISHIDA, Tadashi. Treatment Guidelines for Influenza Virus Infection: What Does the Recent Guideline State?. *Influenza: Advances in Diagnosis and Management*, 2021, 129-136.
125. Antoon JW, Sarker J, Abdelaziz A, Lien PW, Williams DJ, Lee TA, et al. Trends in Outpatient Influenza Antiviral Use Among Children and Adolescents in the United States. *Pediatrics*. 2023;152(6):e2023061960.
126. Tse J, Near AM, Cheng M, Karichu J, Lee B, Chang SN. Outpatient Antibiotic and Antiviral Utilization Patterns in Patients Tested for Respiratory Pathogens in the United States: A Real-World Database Study. *Antibiot Basel Switz*. 2022;11(8):1058.
127. Vukadinović D, Samardžić N, Janković S, Tomić-Smiljanić M, Pavlović R, Stefanović S. Factors associated with early treatment failure in adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Vojnosanit Pregl*. 2017;74(9):803–13.
128. Colice GL, Morley MA, Asche C, Birnbaum HG. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population. *Chest*. 2004;125(6):2140–5.
129. Global Health Expenditure Database 2024. Available at: <https://apps.who.int/nha/database>
130. Silva EN da, Sousa TRV. Economic evaluation in the context of rare diseases: is it possible? *Cad Saude Publica*. 2015;31(3):496–506.
131. Shafie AA, Chaiyakunapruk N, Supian A, Lim J, Zafra M, Hassali MAA. State of rare disease management in Southeast Asia. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):107.

132. Giugliani L, Vanzella C, Zambrano MB, Donis KC, Wallau TKW, Costa FM da, et al. Clinical research challenges in rare genetic diseases in Brazil. *Genet Mol Biol.* 2019;42(1 suppl 1):305–11.
133. Jayasundara K, Hollis A, Krahn M, Mamdani M, Hoch JS, Grootendorst P. Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):12.
134. Zajdel J, Zajdel R. Brand-name drug, generic drug, orphan drug. Pharmacological therapy with biosimilar drugs - provision of due diligence in the treatment process. *Contemp Oncol Poznan Pol.* 2013;17(6):477–83.
135. Ollendorf DA, Chapman RH, Pearson SD. Evaluating and Valuing Drugs for Rare Conditions: No Easy Answers. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2018;21(5):547–52.
136. Simoens S, Cassiman D, Picavet E, Doooms M. Are some orphan drugs for rare diseases too expensive? A study of purchase versus compounding costs. *Drugs Ther Perspect* 2011;27(10):24–6. Available at: <https://doi.org/10.2165/11601640-000000000-00000>
137. Ehni HJ. Expensive cancer drugs and just health care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(2):327–37.
138. Annemans L, Aymé S, Le Cam Y, Facey K, Gunther P, Nicod E, et al. Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL). *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):50.
139. Blonda A, Denier Y, Huys I, Simoens S. How to Value Orphan Drugs? A Review of European Value Assessment Frameworks. *Front Pharmacol.* 2021;12:631527.
140. Rubin JL, Lopez A, Booth J, Gunther P, Jena AB. Limitations of standard cost-effectiveness methods for health technology assessment of treatments for rare, chronic diseases: a case study of treatment for cystic fibrosis. *J Med Econ.* 2022;25(1):783–91.
141. Zanichelli A, Azin GM, Cristina F, Vacchini R, Caballero T. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):51.
142. Cohen JS, Biesecker BB. Quality of life in rare genetic conditions: a systematic review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(5):1136–56.
143. Green C. On the societal value of health care: what do we know about the person trade-off technique? *Health Econ.* 2001;10(3):233–43.
144. Robinson S. Test-retest reliability of health state valuation techniques: the time trade off and person trade off. *Health Econ.* 2011;20(11):1379–91.
145. Lakdawalla D, MacEwan JP, Dubois R, Westrich K, Berdud M, Towse A. What do pharmaceuticals really cost in the long run? *Am J Manag Care.* 2017;23(8):488–93.
146. Cole AL, Dusetzina SB. Generic Price Competition For Specialty Drugs: Too Little, Too Late? *Health Aff Proj Hope.* 2018;37(5):738–42.

147. Schlander M, Garattini S, Holm S, Kolominsky-Rabas P, Nord E, Persson U, et al. Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders. *J Comp Eff Res*. 2014;3(4):399–422.
148. Yeung K, Bloudek L, Ding Y, Sullivan SD. Value-Based Pricing of US Prescription Drugs: Estimated Savings Using Reports From the Institute for Clinical and Economic Review. *JAMA Health Forum*. 2022;3(12):e224631.
149. Zanotto BS, Etges APB da S, Marcolino MAZ, Polanczyk CA. Value-Based Healthcare Initiatives in Practice: A Systematic Review. *J Healthc Manag Am Coll Healthc Exec*. 2021;66(5):340–65.
150. Angelis A, Polyakov R, Wouters OJ, Torreele E, McKee M. High drug prices are not justified by industry's spending on research and development. *BMJ*. 2023;380:e071710.
151. Kazibwe J, Gheorghe A, Wilson D, Ruiz F, Chalkidou K, Chi YL. The Use of Cost-Effectiveness Thresholds for Evaluating Health Interventions in Low- and Middle-Income Countries From 2015 to 2020: A Review. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2022;25(3):385–9.
152. Santos AS, Guerra-Junior AA, Godman B, Morton A, Ruas CM. Cost-effectiveness thresholds: methods for setting and examples from around the world. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(3):277–88.
153. Iino H, Hashiguchi M, Hori S. Estimating the range of incremental cost-effectiveness thresholds for healthcare based on willingness to pay and GDP per capita: A systematic review. *PloS One*. 2022;17(4):e0266934.
154. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Linertová R, et al. On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2016;19(5):558–66.
155. Vanness DJ, Lomas J, Ahn H. A Health Opportunity Cost Threshold for Cost-Effectiveness Analysis in the United States. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):25–32.
156. Hernandez-Villafuerte K, Zamora B, Feng Y, Parkin D, Devlin N, Towse A. Estimating health system opportunity costs: the role of non-linearities and inefficiency. *Cost Eff Resour Alloc*. 2022;20(1):56.
157. Charlton V. Does NICE apply the rule of rescue in its approach to highly specialised technologies? *J Med Ethics*. 2022;48(2):118–25.
158. Lasalvia P, Prieto-Pinto L, Moreno M, Castrillón J, Romano G, Garzón-Orjuela N, и остали. International experiences in multicriteria decision analysis (MCDA) for evaluating orphan drugs: a scoping review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019;19(4):409–20.
159. Stafinski T, Glennie J, Young A, Menon D. HTA decision-making for drugs for rare diseases: comparison of processes across countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):258.

160. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1754–61.
161. Bardou M, Barkun AN. Preventing the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from risk factor identification to risk factor intervention. *Joint Bone Spine.* 2010;77(1):6–12.
162. Berumen A, Edwinston AL, Grover M. Post-infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50(2):445–61.
163. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):473–81.
164. Guo L, Guo X, Li Y, Hong X, Jiang X, Su Q, et al. Effects of body mass index or dosage on gastrointestinal disorders associated with extended-release metformin in type 2 diabetes: Sub-anal³is of a Phase IV open-label trial in Chinese patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(3):137–42.
165. Eslick GD. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2012;13(5):469–79.
166. Akhtar J, Ahmad U, Badruddeen, Khan MI. Metformin: Pharmacology and Drug Interactions. *BoD – Books on Demand*; 2021. 155 crp.
167. Liu Y, Shao Y, Xie J, Chen L, Zhu G. The efficacy and safety of metformin combined with simvastatin in the treatment of polycystic ovary syndrome: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(31):e26622.
168. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. What is the phenotype of patients with gastrointestinal intolerance to metformin? *Diabetes Metab.* 2013;39(4):322–9.
169. Tuteja S, Ferguson JF. Gut Microbiome and Response to Cardiovascular Drugs. *Circ Genomic Precis Med.* 2019;12(9):421–9.
170. Nolan JA, Skuse P, Govindarajan K, Patterson E, Konstantinidou N, Casey PG, et al. The influence of rosuvastatin on the gastrointestinal microbiota and host gene expression profiles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(5):G488–97.
171. Anand AC, Sashindran VK, Mohan L. Gastrointestinal problems at high altitude. *Trop Gastroenterol Off J Dig Dis Found.* 2006;27(4):147–53.
172. Zhu JB, Yang JX, Nian YQ, Liu GQ, Duan YB, Bai X, et al. Pharmacokinetics of Acetaminophen and Metformin Hydrochloride in Rats After Exposure to Simulated High Altitude Hypoxia. *Front Pharmacol.* 2021;12:692349.
173. Khezri MR, Malekinejad H, Majidi-Zolbanin N, Ghasemnejad-Berenji M. Anticancer potential of metformin: focusing on gastrointestinal cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;87(5):587–98.
174. Guo S, Zhang J, Wei C, Lu Z, Cai R, Pan D, et al. Anticancer effects of brusatol in nasopharyngeal carcinoma through suppression of the Akt/mTOR signaling pathway. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020;85(6):1097–108.

175. Guo SB, Huang WJ, Tian XP. Brusatol modulates diverse cancer hallmarks and signaling pathways as a potential cancer therapeutic. *Acta Mater Medica* 2022;1(3). Available at: <https://scienceopen.com/hosted-document?doi=10.15212/AMM-2022-0014>
176. Guo SB, Pan DQ, Su N, Huang MQ, Zhou ZZ, Huang WJ, et al. Comprehensive scientometrics and visualization study profiles lymphoma metabolism and identifies its significant research signatures. *Front Endocrinol*. 2023;14:1266721.
177. Stanisławiak-Rudowicz J, Karbownik A, Szkutnik-Fiedler D, Otto F, Grabowski T, Wolc A, et al. Bidirectional pharmacokinetic drug interactions between olaparib and metformin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2024;93(1):79–88.
178. Guo SB, Du S, Cai KY, Cai HJ, Huang WJ, Tian XP. A scientometrics and visualization analysis of oxidative stress modulator Nrf2 in cancer profiles its characteristics and reveals its association with immune response. *Heliyon*. 2023;9(6):e17075.
179. Wu J, Zhou Y, Hu H, Yang D, Yang F. Effects of β -carotene on glucose metabolism dysfunction in humans and type 2 diabetic rats. *Acta Mater Medica*. 2022;1:138–53.
180. Chen X, Shi M, Yang L, Guo F, Liang Y, Ma L, et al. Phenylethanoid glycoside verbascoside ameliorates podocyte injury of diabetic kidney disease by regulating NR4A1-LKB1-AMPK signaling. *Acta Mater Medica*. 2023;2:72–83.
181. Bonsignore MR. Obesity and Obstructive Sleep Apnea. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;274:181–201.
182. Singhal R, Shah YM. Oxygen battle in the gut: Hypoxia and hypoxia-inducible factors in metabolic and inflammatory responses in the intestine. *J Biol Chem*. 2020;295(30):10493–505.
183. Xue Y, Zou H, Ruan Z, Chen X, Lai Y, Yao D, et al. Pharmacoeconomic evaluation of anti-obesity drugs for chronic weight management: a systematic review of literature. *Front Endocrinol*. 2023;14:1254398.
184. Koechlin F, Lorenzoni L, Schreyer P. Comparing Price Levels of Hospital Services Across Countries: Results of Pilot Study. *OECD Health Work Pap* 2010; Available at: <https://ideas.repec.org/p/oec/elsaad/53-en.html>
185. Busse R, Schreyögg J, Smith PC. Variability in healthcare treatment costs amongst nine EU countries - results from the HealthBASKET project. *Health Econ*. 2008;17(1 Suppl):S1-8.
186. de Sá VK, Coelho JC, Capelozzi VL, de Azevedo SJ. Lung cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. *Lung Cancer Auckl NZ*. 2016;7:141–8.
187. Rémuzat C, Urbinati D, Mzoughi O, El Hammi E, Belgaied W, Toumi M. Overview of external reference pricing systems in Europe. *J Mark Access Health Policy*. 2015;3(1):27675.
188. Jommi C, Bertolani A, Armeni P, Costa F, Otto M. Pharmaceutical pricing and managed entry agreements: An exploratory study on future perspectives in Europe. *Health Policy Technol*. 2023;12(3):100771.

189. Abu SF, Shafie AA, Chandriah H. Cost Estimations of Managing Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Systematic Review of Study Methods and Their Influences. *Pharmacoepidemiology*. 2023;2(2):120–39.
190. Durand M, Castelli C, Roux-Marson C, Kinowski JM, Leguelinel-Blache G. Evaluating the costs of adverse drug events in hospitalized patients: a systematic review. *Health Econ Rev*. 2024;14(1):11.
191. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(7):681–95.
192. Hoel M, Saether EM. Public health care with waiting time: the role of supplementary private health care. *J Health Econ*. 2003;22(4):599–616.
193. James C, Denholm R, Wood R. The cost of keeping patients waiting: retrospective treatment-control study of additional healthcare utilisation for UK patients awaiting elective treatment. *BMC Health Serv Res*. 2024;24(1):556.
194. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4(2):e4439.
195. Santos AS, Guerra-Junior AA, Godman B, Morton A, Ruas CM. Cost-effectiveness thresholds: methods for setting and examples from around the world. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(3):277–88.
196. McCormick JI, Berescu LD, Tadros N. Common drug review recommendations for orphan drugs in Canada: basis of recommendations and comparison with similar reviews in Quebec, Australia, Scotland and New Zealand. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):27.
197. Tappenden P, Caro JJ. Improving Transparency in Decision Models: Current Issues and Potential Solutions. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(11):1303–4.
198. Stafinski T, Glennie J, Young A, Menon D. HTA decision-making for drugs for rare diseases: comparison of processes across countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):258.

BIOGRAFIJA AUTORA

Branislava Raičević je rođena 13. oktobra 1974. godine u Užicu. Udata je, majka dvoje dece, i trenutno živi i radi u Podgorici.

Farmaceutsku srednju školu završila je kao uvod u svoje dalje obrazovanje, nakon čega je 2001. godine diplomirala na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Profesionalnu karijeru započela je iste godine, posvetivši se radu u apotekarstvu. Tokom narednih dvanaest godina napredovala je kroz različite pozicije – od pripravnika i farmaceuta do upravnika apoteke, rukovodioca nabavke i kvaliteta, a potom i direktora apoteke. Najveći deo ovog perioda, deset godina, provela je u ZU Pharmanova/Pharmacity (danas BENU) u Beogradu, a zatim nastavila karijeru kao direktor apoteke Galenika i Dubaipharm u Podgorici.

Godine 2013. prelazi u Agenciju za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, CALIMS (danas CInMED), gde se dve godine usavršavala u različitim sektorima – pre svega u oblasti registracije lekova, ali i u sektorima za registraciju medicinskih sredstava, uvoz droga i prekursora, kao i farmakovigilanci.

Tokom karijere kontinuirano se usavršavala u oblasti organizacije i upravljanja procesima u zdravstvu. Od aprila 2015. godine rukovodi jednom od najvećih crnogorskih veleprodajnih – Farmegra Podgorica, gde obavlja funkciju izvršnog direktora. U okviru veleprodaje odgovorna je za sprovođenje GDP smernica, standarda kvaliteta, zastupanje farmaceutskih kompanija, klinička ispitivanja, kao i za poslove registracije lekova i farmakovigilancu.

² Vođena željom da dodatno produbi svoje stručno znanje, 2021. godine upisuje doktorske studije na Fakultetu medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, na studijskom programu Klinička i eksperimentalna farmakologija, s ciljem da se u budućnosti profesionalno usmeri u tom pravcu.

IZJAVA AUTORA O ORIGINALNOSTI DOKTORSKE DISERTACIJE

Izjavljujem da doktorska disertacija pod naslovom: ANALIZA NEŽELJENIH DEJSTAVA LEKOVA ZA LEČENJE GOJAZNOSTI KOJA STVARAJU ZNAČAJNE TROŠKOVE predstavlja *originalno autorsko delo* nastalo kao rezultat *sopstvenog istraživačkog rada*.

Ovom Izjavom takođe potvrđujem:

- da sam *jedini autor* navedene doktorske disertacije,
- da u navedenoj doktorskoj disertaciji *nisam izvršila povredu* autorskog niti drugog prava intelektualne svojine drugih lica,

U Kragujevcu, 31.03.2025. godine,



potpis autora

***IZJAVA AUTORA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE
I ELEKTRONSKE VERZIJE DOKTORSKE DISERTACIJE***

Izjavljujem da su štampana i elektronska verzija doktorske disertacije pod naslovom:
ANALIZA NEŽELJENIH DEJSTAVA LEKOVA ZA LEČENJE GOJAZNOSTI KOJA
STVARAJU ZNAČAJNE TROŠKOVE istovetne.

U Kragujevcu, 31.03.2025. godine,

A handwritten signature in blue ink, reading "J. Raičević", positioned above a horizontal line.

potpis autora

IZJAVA AUTORA O ISKORIŠĆAVANJU DOKTORSKE DISERTACIJE

Ja, Branislava Raičević,

- ☒ dozvoljavam
☐ ne dozvoljavam

Univerzitetnoj biblioteci u Kragujevcu da načini dva trajna umnožena primerka u elektronskoj formi doktorske disertacije pod naslovom:

ANALIZA NEŽELJENIH DEJSTAVA LEKOVA ZA LEČENJE GOJAZNOSTI KOJA STVARAJU ZNAČAJNE TROŠKOVE

i to u celini, kao i da po jedan primerak tako umnožene doktorske disertacije učini trajno dostupnim javnosti putem digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Kragujevcu i centralnog repozitorijuma nadležnog ministarstva, tako da pripadnici javnosti mogu načiniti trajne umnožene primerke u elektronskoj formi navedene doktorske disertacije putem *preuzimanja*.

Ovom Izjavom takođe

- ☒ dozvoljavam
☐ ne dozvoljavam

pripadnicima javnosti da tako dostupnu doktorsku disertaciju koriste pod uslovima utvrđenim jednom od sledećih *Creative Commons* licenci:

- 1) **Autorstvo**
- 2) Autorstvo - deliti pod istim uslovima
- 3) Autorstvo - bez prerada
- 4) Autorstvo - nekomercijalno
- 5) Autorstvo - nekomercijalno - deliti pod istim uslovima
- 6) **Autorstvo - nekomercijalno - bez prerada**

U Kragujevcu, 31.03.2025. godine,



potpis autora

ANALIZA NEŽELJENIH DEJSTAVA LEKOVA ZA LEČENJE GOJAZNOSTI KOJA STVARAJU ZNAČAJNE TROŠKOVE

ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	Branislava Raičević, Slobodan Janković. "Improving estimate of cost/effectiveness of drugs for rare diseases", Acta Facultatis Medicae Naissensis, 2024 Crossref	613 words — 2%
2	fedorakg.kg.ac.rs Internet	457 words — 1%
3	Branislava Raičević, Slobodan Janković. "Predictors of gastrointestinal complaints in patients on metformin therapy", Open Medicine, 2023 Crossref	403 words — 1%
4	www.scielo.br Internet	277 words — 1%
5	www.degruyter.com Internet	265 words — 1%

EXCLUDE QUOTES OFF
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE SOURCES < 1%
EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS