УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИМЉЕНО: 27. 05. 2026
Орг. јед. | Прилог | Вредност
05 | 6327

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

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	ФАРМАКОЕКОНОМСКА АНАЛИЗАТРЕТМАНА СХИЗОФРЕНИЈЕАТИПИЧНИМ АНТИПСИХОТИЦИМА УРЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ
Кандидат	Александра Дутина Грујевски
Ментор:	проф. др Слободан Јанковић
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	26.5.2026.

Потврђујем да је докторска дисертација оригинална, тј. представља резултат рада докторанда. У докторској тези су поштована академска правила цитирања, навођења извора и сл. У тези нема подударања текста која нису последица цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, као и претходно публикованих резултата истраживања докторанткиње, који су проистекли из њене докторске дисертације (укупно 3%)

Докторска дисертација је оригинална, те се прописани поступак припреме за одбрану може наставити (позитивна оцена).

Датум 26.5.2026.

ПОТПИС МЕНТОРА

ФАРМАКОЕКОНОМСКА АНАЛИЗА ТРЕТМАНА СХИЗОФРЕНИЈЕ АТИПИЧНИМ АНТИПСИХОТИЦИМА У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ

By Александра Дутина Грујевски

WORD COUNT 44430
TIME SUBMITTED 19-MAY-2026 08:43PM
PAPER ID 121680757

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
БРОЈ. IV-03-266/1
ДАТУМ: 15.05.2026. ГОДИНЕ
КРАГУЈЕВАЦ



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Александра В. Дутина Грујевски

ФАРМАКОЕКОНОМСКА АНАЛИЗА ТРЕТМАНА СХИЗОФРЕНИЈЕ АТИПИЧНИМ АНТИПСИХОТИЦИМА У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ

докторска дисертација

Крагујевац, 2026.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Aleksandra V. Dutina Grujevski

PHARMACOECONOMIC ANALYSES OF SCHIZOPHRENIA TREATMENT WITH ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS IN THE REPUBLIC OF SERBIA

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2026.

Идентификациона страница докторске дисертације

Аутор
Име и презиме: Александра В. Дутина Грујевски
Датум и место рођења: 02.08.1985., Приштина
Садашње запослење: специјалиста психијатрије у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду
Докторска дисертација
Наслов:Фармакоекономска анализа третмана схизофреније атипичним антипсихотицима у Републици Србији
Број страница: 128
Број слика: 12
Број библиографских података: 372
Установа и место где је рад израђен: Клиника за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“, Београд
Научна област (УДК): Медицинске науке
Ментор: Проф. др Слободан Јанковић, Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-175/11 од 10.03.2021.

Doctoral dissertation identification page

Author
Name and surname: Aleksandra V. Dutina Grujevski
Date and place of birth: 02.08.1985., Priština
Current employment: Psychiatrist at the Clinic for Psychiatric Diseases "Dr Laza Lazarevic" in Belgrade
Doctoral Dissertation
Title: Pharmacoeconomic analyses of schizophrenia treatment with atypical antipsychotics in the Republic of Serbia
No. of pages: 128
No. of images: 12
No. of bibliographic data: 372
Institution and place of work: Clinic for Psychiatric Diseases "Dr Laza Lazarevic" in Belgrade
Scientific area (UDK): Medical Sciences
Mentor: Prof Dr. Slobodan Janković, Faculty of medical sciences, University of Kragujevac
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: IV-03-175/11 od 10.03.2021.

Захвалница

Највећу захвалност дугујем свом ментору, проф. др Слободану Јанковићу, који ме је увео у свет фармакоекономије и помогао ми да дубље разумем њене принципе. Његова доследна подршка у сваком сегменту израде дисертације, посебно у делу везаном за студију исплативости и израду сложених статистичких модела била ми је од непроцењиве вредности. Његова доступност, стрпљење, разумевање и посвећеност су ми давали осећај сигурности да сам на правом путу и да свака препрека може да се премости ако посматрамо ствари из исправне перспективе. Захвална сам што сам имала прилику да ми такав, не само научник, већ и човек, буде ментор.

Велику захвалност изражавам проф. др Ивани Сташевић Карличић, која је од самог почетка мог професионалног и научног рада веровала у моје способности, подстицала ме да напредујем и охрабривала да истрајем у изради ове дисертације, чак и онда кад сам сама сумњала у себе. Њена подршка, животни савети и јасно и практично усмеравање на важне и битне ствари помогле су ми да останем фокусирана на своје циљеве упркос свим животним околностима. Посебно сам захвална на неизмерној помоћи око прикупљања података на Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду.

Колегама из Клинике за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“, др Јулијани Вулевић, др Емилији Новаковић, др Маји Радовановић, др Данилу Стојковићу, др Ивани Полуги, др Ивани Радовановић, Др Ђурђи Чича, др Тамари Кољеншић, др Сузани Аџић и др Дарији Томић, се такође захваљујем на великој несебичној помоћи при прикупљању података.

Захвална сам својим пријатељима на разумевању, охрабривању и подршци коју су ми пружали и поред моје често ограничене доступности и обавеза.

Дубоко сам захвална својим сестрама, које су биле упознате са сваком лаганом шетњом и тежином појединих корака на овом путу, на безграничном поверењу да ће овај рад бити завршен.

Хвала мом супругу на разумевању, подршци, охрабрењима и практичној помоћи при обради података, а нашој највећој Радости на бескрајној инспирацији.

Не постоје речи којима бих могла да се захвалим својим родитељима.

Они су део мене и сваког мог постигнућа. Овај рад посвећујем њима.

„Ако сам видео даље од других, то је зато што сам стајао на раменима дивова.“

Исак Њутн

Апстракт

Студије о трошковима лечења схизофреније широм света показују широк опсег средстава која се издвајају за лечење ове болести. Циљеви ове студије били су прорачунавање трошкова лечења схизофреније по пацијенту у Србији, процена укупних директних трошкова за лечење ове болести на националном нивоу ради процене оптерећења здравственог буџета Републике Србије и испитивање фармакоекономских профила атипичних антипсихотика, ради утврђивања оног са најповољнијим профилом исплативости у Републици Србији. Ово истраживање се састојало из три студије: студије исплативости урађене путем Марковљевих модела, студије трошкова и квалитативне студије методом интервјуа. Оланзапин је у здравственом сетингу Републике Србије показао најповољнији однос трошкова и ефеката, затим следи рисперидон па кветиапин, док је арипипразол показао најнижу вероватноћу исплативости. Просечни годишњи директни медицински трошкови за лечење схизофреније по пацијенту у нашој студији износили су 799358.8 РСД, односно 6797,2 ЕУР или 7642,1 УСД. Укупни годишњи директни медицински трошкови лечења схизофреније износе око 0.41% БДП-а по глави становника у Републици Србији, односно око 212,6 милиона УСД, што чини 4,78% укупних здравствених расхода. Стручњаци из клиничке, фармацеутске и регулаторне праксе који учествују у процесима здравственог одлучивања указали су да би унапређење образовања на тему здравствене економије, повећање броја стручњака, укључивање најрелевантнијих фармакоекономских података у водиче за лечење хроничних болести као што је схизофренија уз уважавање резултата фармакоекономских анализа од стране експерата на највишем нивоу, могло да делује подстицајно на клиничаре да и у сопственој пракси интегришу економске аспекте лечења као део рутинског клиничког размишљања.

Кључне речи: антипсихотици, схизофренија, Марковљев модел, однос трошкова и ефикасности, студија трошкова

Abstract

Cost-of-illness studies on schizophrenia worldwide demonstrate a wide range of expenditures allocated to the treatment of this disorder. The aims of this study were to estimate the cost of schizophrenia treatment per patient in Serbia, assess the total direct medical costs of schizophrenia at the national level to determine the burden on the healthcare budget of the Republic of Serbia, and examine the pharmacoeconomic profiles of atypical antipsychotics to identify the most cost-effective option for Serbia.This research consisted of three components: a cost-effectiveness analysis using Markov models, a cost-of-illness study, and a qualitative study using semi-structured interviews. Olanzapine demonstrated the most favorable cost-effectiveness ratio within the Serbian healthcare setting, followed by risperidone and quetiapine, while aripiprazole showed the lowest probability of cost-effectiveness. The average annual direct medical cost of schizophrenia treatment per patient was 799,358.8 RSD, corresponding to 6,797.2 EUR or 7,642.1 USD. The total annual direct medical costs of schizophrenia accounted for approximately 0.41% of GDP per capita in Serbia, or about 212.6 million USD, representing 4.78% of total national health expenditures. Experts from clinical, pharmaceutical, and regulatory practice involved in healthcare decision-making indicated that improving education on health economics, increasing the number of trained professionals, incorporating the most relevant pharmacoeconomic data into clinical guidelines for chronic diseases such as schizophrenia, together with acknowledging the results of pharmacoeconomic analyses by high-level experts, could encourage clinicians to integrate economic aspects of treatment into their routine clinical reasoning.

Keywords: antipsychotics, schizophrenia, Markov model, cost-effectiveness, cost-of-illness study

САДРЖАЈ

1.УВОД 1
Дефиниција 1
Историјски осврт 1
Епидемиологија 2
Етиологија и етиопатогенеза 3
Генетски фактори 3
Трудноћа и перинатални период 3
Оштећен неуроразвој у раном животном добу 4
Траума у детињству, социо-економски и биолошки фактори ризика 4
Биохемијска основа симптоматологије 4
Допаминергичка теорија 4
Глутаматергичка и GABA-ергичка теорија схизофреније 5
“Dysconnectivity” теорија схизофреније 5
Клиничка слика 6
Позитивни синдром 6
Дезорганизација 6
Негативни синдром 6
Остали симптоми 7
Ток и прогноза 7
Дијагноза 8
Дијагностички критеријуми за схизофренију према МКБ-10 8
Терапија 8
Терапија прве епизоде и акутне фазе 9
Терапија одржавања 10
Терапија терапорезистентне схизофреније 10
Терапија нежељених дејства антипсихотика 10
Антипсихотици 11
Механизам дејства типичних антипсихотика 11

Механизам дејства атипичних антипсихотика 12
Оланзапин 12
Рисперидон 12
Кветиапин 13
Арипипразол 13
Клозапин 13
Здравствена економија 14
Фармакоекономија и фармакоекономске анализе 15
Фармакоекономија схизофреније 16
Трошкови лечења схизофреније 17
Фармакоекономија антипсихотика у лечењу схизофреније 18
2. ЦИЉЕВИ 20
3. ХИПОТЕЗЕ 20
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД 21
Студија исплативости 21
Студија трошкова 23
Квалитативна студија 24
5. РЕЗУЛТАТИ 25
5.1 Студија исплативости 25
5.1.а Арипипразол у поређењу са оланзапином 25
5.1.б Арипипразол у поређењу са рисперидоном 30
5.1.в Арипипразол у поређењу са кветиапином 34
5.2 Студија трошкова 43
5.3 Квалитативна студија 73
6. ДИСКУСИЈА 79
7. ОГРАНИЧЕЊА СТУДИЈЕ 92
8. ЗАКЉУЧЦИ 93
9. ПРЕДЛОГ КОРЕКТИВНИХ МЕРА 94
10. РЕФЕРЕНЦЕ 95
ПРИЛОЗИ 122
ПРИЛОГ 1: Информисана сагласност за учешће у студији 122
ПРИЛОГ 2: Водич за квалитативно истраживање са питањима 123
БИОГРАФИЈА АУТОРА 125

СПИСАК СКРАЋЕНИЦА

СЗО- Светска здравствена организација

ЦТ- Компјутеризована томографија, скенер

МРИ- Магнетна резонантна томографија, магнетна резонанца

АЕСОП- Етиологија и етницитет у схизофренији и другим психозама

NMDA- Н-метил-Д-аспартат

GABA- Гама-аминобутерна киселина

МКБ- Међународна класификација болести

ДСМ- Дијагностички и статистички приручник за душевне поремећаје

ЕКТ- Електроконвулзивна терапија

ТМС- Транскранијална магнетна стимулација

Д2 рецептор- допамински 2 рецептор

5-ХТ- 5-хидрокситриптамин (серотонин)

Х1 рецептор- Хистамински 1 рецептор

ЕПС- екстрапирамидална симптоматологија

РФЗО- Републички фонд за здравствено осигурање

QALY- Године живота кориговане за квалитет

DALY- Године живота кориговане у односу на неспособност

БДП- Бруто домаћи производ

САД- Сједињене Америчке Државе

РСД- Српски динар

ИЦЕР- Инкрементални однос трошка и ефекта

CCI- Чарлстонов индекс коморбидитета

ДДД- Дефинисане дневне дозе

PSA- Пробабилистичка анализа осетљивости

СД- Стандардна девијација

ИКР-интерквартални распон

РТГ- Радиографско снимање

ДД- Дате дозе (лекова)

БО дани- Болнички дани

ЦНС- Централни нервни систем

ICUR- Инкрементални однос трошка и корисности

ЕУР- Еуро

УСД- Амерички долар

ПТПП- Просечни трошкови по пацијенту

ЕПСИЛОН- Европске психијатријске службе- улазни ресурси повезани са исходима и потребама

1.УВОД

Дефиниција

Схизофренија представља једну од најтежих психијатријских болести која припада групи неафективних психоза. Манифестује се поремећајима мишљења, перцепције, емоција и понашања и има полигенску наследну основу. Различити спољашњи фактори могу имати улогу у развоју болести, док су симптоми и клинички ток последица поремећаја у биохемијским процесима мозга (1). С обзиром на рани почетак, хроничан ток, као и на компромитовану радну и социјалну способност, коморбидне болести и краћи очекивани животни век, схизофренија је повезана и са значајним трошковима које осим здравственог система, сноси породица и шира друштвена заједница (2).

Историјски осврт

Концепт схизофреније се током времена мењао и прошао више модификација. Средином 19. века, европски психијатри су почели да описују менталне поремећаје који се јављају код младих и имају хроничан, прогресиван ток. У Француској је Morel за такве случајеве користио термин „*démence précoce“,* у Шкотској Clouston “адолесцентско лудило”, док је у Немачкој Kahlbaum описао кататони синдром а Hecker хебефренију (3-6). Ипак, тек је Emil Kraepelin 1896.године систематично описао поремећај који данас називамо схизофренија. Он је у оквир једног дијагностичког ентитета интегрисао хетерогене клиничке слике којима су заједнички рани почетак и прогресиван ток са когнитивним дефицитом и бихејвиоралном дисфункционалношћу и поремећај назвао „dementia praecox“ (7). Eugen Bleuler је 1911.године за ову болест сковао назив схизофренија (грч. schizein- rascep, cepati, phrēn- svest, душа, um) и значајно изменио Kraepelin-ов концепт, сматрајући да није у питању једна, већ група болести која обухвата не само оне са тешким и прогредијентним, већ и оне са лакшим клиничким сликама. Он је такође нагласио разлику између основних (поремећај асоцијација, афективни поремећај, амбиваленција, аутизам) и допунских (суманутости и халуцинације) симтома (8). Karl Jaspers је 1913.године у психијатрију увео феноменолошки поступак и у фокус ставио неопходност не само описа симптома, већ и разумевања психички измењеног човека, што остаје стандардни приступ у психијатрији до данас (9). Ослањајући се на Jaspers-ов рад, Kurt Schneider је 1959.године предложио класификацију психотичних симптома, издвојивши оне за које је сматрао да могу разликовати схизофренију од других психотичних поремећаја (10). Према Schneider-у, симптоми „првог реда“ су озвученост мисли, аудитивне халуцинације у форми дијалога, аудитивне халуцинације које коментаришу пацијента, ценестетичке халуцинације спољашњих утицаја на тело, феномени одузимања, наметања и читања мисли, суманутости спољашње контроле и утицаја и суманута перцепција. Strauss је 1974.године изнео концепт позитивних и негативних симптома, ослањајући се сличне претходне поделе других аутора. Позитивни симптоми одговарају Schneider-овим симптомима првог реда, укључујући и суманутости и халуцинације, а негативни подразумевају алогију, афективно осиромашење, абулију, анхедонију и дефицит пажње (11). Crow је са сарадницима 1980.године предложио поделу схизофреније на два типа, на основу биохемијских разлика: Тип 1 или позитивна форма

болести у чијој је основи допаминергичка хиперактивност, има акутни почетак, бољу прогнозу и карактеришу је позитивни симптоми и поремећај мишљења по форми, и Тип 2 или негативну форму болести, коју карактеришу негативни симптоми са постепеним почетком и лошијом прогнозом, а у чијој основи лежи допаминергичка хипоактивност са структуралним абнормалностима мозга (12). Nancy Andreasen је 1982.године предложила класификацију схизофреније у три типа на основу тога да ли превлађују позитивни, негативни или комбинација симптома. У каснијим ревизијама је дала предлог да се симптоми схизофреније поделе у 3 димензије, тако да позитивни симптоми чине прву (сумануотости и халуцинације) и другу димензију (формални поремећаји мишљења, бизарно понашање и неадекватан афекат), а негативни трећу димензију и увела скале за процену позитивног и негативног синдрома (13, 14). 1987.године Kay са сарадницима конструисао PANSS-скалу за процену тежине симптоматологије код пацијената са схизофренијом и предложио пирамидни модел болести истичући четири димензије симптоматологије (позитивни синдром, негативни синдром, ексцитација, депресивност) (15). Carpenter је 1988.године увео појмове "дефицитног" и "недефицитног" облика схизофреније, а додатно је дао допринос и разумевању негативних симптома, раздвајајући примарно негативне симптомиме (настају као последица болести) од секундарно негативних симптома (настају као последица социјалне депривације, антипсихотичне терапије или депресије) (16). Jean-Pierre Lindenmayer је 1994.године представио петодимензионални модел истичући да се кроз пет димензија (негативни, позитивни и когнитивни симптоми, ексцитација и анксиозност/депресија) може боље рашчланити и разумети симптоматологија (17).

Епидемиологија

Процењује се да преко 24 милиона људи широм света болује од схизофреније (18). Према анализи 188 радова коју су спровели Saha и сарадници, утврђена средња вредност животне преваленце износи 4 на 1000 особа (19). Годишње се у свету дијагностикује преко милион новооболелих, а годишња инциденца износи 15 на 100 000 становника (20, 21).

Према студији Kirkbride и сарадника, пик инциденце схизофреније код мушкараца је између 20. и 24. године, а пик инциденце код жена између 25. и 29. године, док је инциденца значајно већа код мушкараца у поређењу са женама пре 40 године (22). И даље није јасно да ли је ризик за схизофренију исти код оба пола. Према студији СЗО, кумулативни ризици за жене и мушкарце до 54 године били су приближно исти, према студији Helgason-a ризик је већи код жена, док је према студијама других аутора ризик већи за мушки пол (1.4:1) (19, 23-25). Сматра се да је болест тежа код мушкараца и да они чешће имају мождане абнормалности, док жене имају боље преморбидно функционисање и социјално су активније током болести (26-28).

Према McGrath, стандардизована стопа морталтета за схизофренију је 2.6 и највећим делом је повезана са повећаном стопом самоубистава и повећаним ризиком од преране смрти изазване кардиоваскуларним болестима (24, 29, 30). Од 4% do 10% оболелих изврши самоубиство, а у већем ризику од самоубиства су млади мушкарци, са вишеструким рецидивима болести, злоупотребом психоактивних супстанци, увидом у лошу прогнозу и губитком вере у лечење. (31-38). Према студији Westermeyer-a, ризик за суицидално понашање највећи је у првих 6 година болести, када се изврши 2/3 свих

суицида (39). Повећање морбидитета и морталитета повезано са кардиоваскуларним болестима вероватно је последица гојазности, хипергликемије, хиперлипидемије, веће употребе цигарета, неправилне исхране, недовољне физичке активности и смањеног ангажовања у превенцији и лечењу других болести (40-45). Поред кардиоваскуларних болести, код пацијената са схизофренијом се, у односу на општу популацију, значајно чешће јављају епилепсија, дијабетес, метаболички синдром, анемија, ХИВ/АИДС, хепатитис Ц, туберкулоза и поремећаји зависности (42, 43, 46). Са друге стране, у неколико студија је евидентирана нижа стопа реуматоидног артритиса (42).

Етиологија и етиопатогенеза

Сматра се да је схизофренија мултифакторијална болест која се јавља као последица поремећаја неуроразвоја (неуроразвојни поремећај). Овај концепт подразумева да код пацијента постоје генетска предиспозиција за болест и оштећења развоја мозга која су детерминисана различитим факторима који делују у пренаталном, перинаталном и постнаталном периоду до адолесценције (47).

Генетски фактори

Молекуларно-генетско истраживање схизофреније објављено 2014. године, које је обухватило око 37 хиљада оболелих од шизофреније и 113 хиљада здравих контрола, показало је повезаност схизофреније са полиморфизмом 108 гена, али је израчунавањем суме ризика за појаву схизофреније (Polygenic Risk Score) било објашњено 7% ризика, иако је херитабилност схизофреније око 80% (48, 49). Гени повезани са предиспозицијом за схизофренију кодирају протеине који имају важну улогу у диференцијацији и пролиферацији неурона. Поред ових гена, присутне су и епигенетске промене које настају деловањем фактора животне средине у раном периоду живота и могу бити значајан окидач за развој прве психотичне епизоде (50, 51). Истраживања на пољу генетике показала су и да постоји заједничка генетска основа схизофреније и других неуропсихијатријских болести као што су биполарни афективни поремећај, аутизам, ментална ретардација и епилепсија (51). Ризик за појаву болести у односу на сродство за монозиготне близанце износи 50%, а дизиготне 4.1%. Ако су оболела оба родитеља шанса за болест је 48%, ако је оболео један родитељ 6% (31).

Трудноћа и перинатални период

На повећање ризика за развој схизофреније могу да утичу компликације мајке током трудноће, абнормални развој фетуса, као и компликације током порођаја (51-53). Истраживања су показала да инфекција мајке рубеолом и токсоплазмом гонди могу бити фактори ризика за схизофренију код деце (54). Време рођења током зиме и пролећа такође може бити повезано са повећањем релативног ризика за схизофренију, док се

сезонска изложеност вирусу грипа мајке као могући фактор ризика и даље се испитује (55, 56).

Оштећен неуроразвој у раном животном добу

Студије су показале да код пацијента са схизофренијем постоји већа инциденца поремећаја развоја моторике и говора пре друге године живота, меки неуролошки знаци, поремећаји говора, увећане латералне коморе на ЦТ-у и МРИ, редукован проток крви у фронталном и префронталном кортексу на функционалној МРИ и абнормалности у аутоматској контексно зависној преради слушних информација и слушној сензорној меморији (57-60). И пре појаве прве епизоде болести, код пацијента се може регистровати дефицит вербалног памћења, пажње и егзекутивних функција, као и абнормалности евоцираних потенцијала и окуломоторне контроле. Клинички здрави рођаци оболелих од схизофреније такође могу имати ове абнормалности (61-65). Један од најважнијих узрока прогресивног когнитивног дефицита пре појаве прве психотичне епизоде је претерано „орезивање“, тј. уклањање синапси у префронталном и темпоралном кортексу, које је условљено генетском предиспозицијом и абнормалностима гена за дисбиндин, DISC1 и неурорегулин који „ојачавају“ синапсе (51, 66-68).

Траума у детињству, социо-економски и биолошки фактори ризика

Трауматска искуства у раном детињству препозната су као значајан фактор ризика за настанак схизофреније. Тако је у студији израелских истраживача утврђено да губитак родитеља пре девете године повећава ризик од шизофреније за 4.3 пута, док је у оквиру АЕСОП студије показано да је учесталост психоза значајно већа међу особама које су пре 16. године живота доживеле дуготрајно одвајање или смрт родитеља (69, 70). Више студија потврдило је и повезаност злостављања са каснијим развојем психозе (71-73). Сматра се да су биолошки посредници, који могу посредовати утицај различитих трауматских искуства, дисфункција хипоталамо-хипофизно-надбубрежне осовине и сензибилизација допаминергичког система (74,75). Урбанизација и миграције значајно повећавају ризик од психозе (76, 77). Више истраживања је потврдило да злоупотреба канабиса, амфетамина, халуциногена и других психоактивних супстанци може индуковати појаву психотичних епизода, при чему се у таквим случајевима бележи повишен ризик од каснијег развоја схизофреније (78, 79).

Биохемијска основа симптоматологије

Допаминергичка теорија

Откриће првог антипсихотика 1952.године и механизма деловања антипсихотичних лекова претходило је развоју допаминергичке теорије којом се објашњава генеза симптома схизофреније (80). Позитивни симптоми настају као последица хиперактивности у допаминском мезолимбичком путу који пружа пројекције из вентралног тегментума можданог стабла до нуклеус акумбенса у вентралном стријатуму (68, 81). Велики број неуроимиџинг студија потврдио је код оболелих од схизофреније повишене нивое пресинаптичког допамина у стријатуму, за које се претпоставља да су последица

дисрегулације глутаматергичке неуротрансмисије у префронталном кортексу и хипокампусу. (81-84). Са неуропсихолошког аспекта, интересантан је концепт Kapur-a, према коме допамин има улогу у процени важности стимулуса из унутрашње и спољашње средине, па хипердопаминергија доводи до тога да се сви стимулуси, без обзира на значај, процењују као важни што доводи до информационог преоптерећења мозга. Према овој теорији, позитивни симптоми настају као адаптациони механизам у служби редуковања перцептивне и когнитивне хаотичности (85). За настанак негативних, когнитивних и афективних симптома схизофреније сматра се важна хиподопаминергија у мезокортикалном допаминском путу. Овај пут пружа пројекције из вентралног тегментума можданог стабла до дорзолатералног (регулација когнитивних и извршних функција) и вентромедијалног префронталног кортекса (регулација емоција и афекта) (68). У Slifstein-овој неуроимиџинг студији потврђено је смањено ослобађање допамина у префронталном кортексу код особа са схизофренијом (86).

Глутаматергичка и GABA-ергичка теорија схизофреније

Хипотеза о хипофункцији NMDA и GABA рецептора у патофизиологији схизофреније заснива се на запажањима да дисоцијативни анестетици, као што су фенциклидин и кетамин, делујући као NMDA антагонисти, код здравих испитаника изазивају транзиторна психотична стања са симптомима који су карактеристични за схизофренију (83, 87, 88). Из тог запажања проистекла је теорија према којој схизофренију узрокују генске абнормалности које доводе до дисфункције глутаматергичких NMDA рецептора и њихових синапси на GABA интернеуронима у префронталном кортексу (68, 83, 89, 90). Као последица тога, долази до повећаног ослобађања глутамата који омета нормално функционисање допаминских неурона и потенцира хипердопаминергију у мезолимбичком и хиподопаминергију у мезокортикалном путу (90).

“Dysconnectivity” теорија схизофреније

Теорија је настала као одговор на налазе неуроимиџинг и неуробиолошких студија који указују да симптоми схизофреније не проистичу из изоловане дисфункције појединачних можданих региона већ из генетски и епигенетски изазваног поремећаја у њиховој функционалној и структурној повезаности (91-95). Сматра се да су најизраженије захваћене везе између префронталног кортекса, темпоралног режња и лимбичких структура (95, 96). Поремећаји структурне повезаности обухватају промене у интегритету беле масе што подразумева редукцију густине и организованости аксонских влакана и абнормалности у мијелинизацији, док се оштећена синаптичка пластичност огледа у променама у морфологији дентрита, броју рецептора у синапси и варијацијама у експресији и фосфорилационом статусу NMDA рецептора (95-97). Ова теорија објашњава настанак Шнајдерових симптома првог реда поремећајем у генерисању или преносу пратећег еферентног сигнала, што доводи до тога да мозак не препознаје унутрашње мисли, говор или намере као сопствене (95, 98). Негативни и когнитивни симптоми објашњавају се дефицитом учења и памћења који настају због поремећаја синаптичке пластичности (95, 99).

Клиничка слика

Позитивни синдром

Суштина позитивног синдрома огледа се у губитку его граница, поремећеној способности тестирања стварности и неспособности да се сопствене мисли, осећања и перцепције разликују од оних који потичу из спољашње средине. Синдром обухвата халуцинације и сумануте идеје. Халуцинације могу да се јаве у било ком модалитету, али најчешће су слушне у форми непријаних гласова или буке. Визуелне халуцинације се ређе јављају у схизофренији, док се олфактивне и густативне најчешће јављају заједно као непријатан укус и мирис. Тактилне халуцинације подразумевају сензорне поремећаје у сфери чула додира или ценестетички доживљај да се нешто дешава у унутрашњим органима. Сумануте идеје или делузије одражавају садржајни поремећај мишљења. У схизофренији најчешће су сумануте идеје персекуције, утицаја и односа, али се могу јавити и религиозне, мегаломанске, нихилистичке и/или ценестетичке (31, 68, 100).

Дезорганизација

Синдром дезорганизације обухвата дезорганизован говор, дезорганизовано понашање и инконгруентан афекат. Дезорганизован говор је манифестација формалног поремећаја мишљења и одраз је дезинтеграције когнитивних процеса у области асоцијација, логичке повезаности и усмерености мисаоног тока. У говору оболелог се опажају неологизми, апроксимативне речи, ехолалија, персеверација и блок мисли. Дезорганизација понашања представља поремећај у структури, сврсисходности и предвидивости поступака, што доводи до значајне дисфункције у обављању свакодневних активности и социјалном и пословном функционисању. Оболели могу испољавати бизарно, непредвидиво или понашање које није прилагођено социјалном контексту. Клиничке манифестације укључују и кататоне феномене, моторну дезорганизацију и занемаривање личне хигијене и физичког изгледа. Овакви облици понашања одражавају поремећаје у планирању, вољној контроли, моторичкој координацији и афективном модулисању, те у значајној мери компромитују способност за самостално функционисање и социјалну интеракцију. Инконгуентан афекат представља облик емоционалног реаговања који је неусклађен са садржајем мисли, вербалним исказом или објективним околностима ситуације (31, 68, 100).

Негативни синдром

Основни симптоми овог синдрома су афективно осиромашење, абулија, алогија, анхедонија и поремећај пажње. Заравњен афекат се односи на смањен интензитет емоционалног одговора и експресије осећања. Абулија подразумева губитак воље и иницијативе. Алогија се карактерише смањеном флуентношћу говора и говором који је сиромашан садржајем. Анхедонија представља неспособност доживљавања задовољства. Поремећај пажње се односи на лошу концентацију (31, 68, 100).

Остали симптоми

Губитак увида је чест симптом у схизофренији, може да перзистира и по повлачењу позитивних симптома болести и значајно утиче на комплијансу и пацијентову мотивисаност за лечење. Отежана контрола импулса као симптом може предиспонирати испољавање агресивног, деструктивног и социјално неадекватног понашања. У акутној фази болести, као последица сумануних идеја и халуцинација, могу се јавити и хомицидалне и суицидалне идеје и намере (31, 68, 100).

Ток и прогноза

Још је Kraepelin сматрао да је ток поремећаја један од критеријума за дијагнозу схизофреније (7). Важност концепта стадијума и фаза болести у схизофренији огледа се у препознавању особа са високим и ултрависоким ризиком за психозу ради предузимања мера превенције и раних интервенција које могу утицати на ток болести, адекватног лечења прилагођеног фази болести, али и у праћењу односа између фазе болести и познатих биолошких маркера и психосоцијалних фактора (101).

Први модел стадијума схизофреније предложио је Hoffman 1982.године, ослањајући се на емоционални одговор оболелог на симптоме болести. Прва фаза овог модела је анксиозност (емоционални одговор на почетне измене које оболели доживљава), друга порицање (због позитивних симптома особа не прихвата да је болесна), трећа амбиваленција (особа почиње да стиче увид у болест, али одбија лекове), четврта депресија (оболели схвата тежину болести) и пета прихватање (101, 102).

Следећи модел предложили су Fava и Kellner 1993.године. Према овом моделу, схизофренија почиње продромалним стадијумом који карактеришу негативни и афективни симптоми и премене у социјалном функционисању. Друга фаза представља акутну епизоду болести са позитивним симптомима. У трећој, резидуалној фази доминирају негативни симптоми. По овим ауторима, четврта или субхронична фаза траје од 6. до 24. месеца, а пета, последња (хронична) подразумева да је особа болесна више од 2 године (101, 103).

Lieberman је ток схизофреније подело у три патофизиолошка стадијума и четири фазе. Први стадијум, односно прва фаза болести се односе на преморбидно функционисање током адолесценције. Други стадијум се састоји се од продромалне фазе и прве психотичне епизоде, док се трећи стадијум, односно четврта фаза, односи на хронични део болести (101, 104).

Birchwood је 1998.године предложио хипотезу „критичног периода“, која се односи на неколико година након завршетка прве психотичне епизоде. Birchwood сматра да је у „критичном периоду“, поред фармакотерапије, неопходна и интезивна психолошка и психосоцијална подршка оболелом, као и да се постигнут ниво опоравка може користити као предиктор даљег тока болести (105, 106).

Најразрађенији модел схизофреније предложио је McGorry са сар. Овај модел има 8 стадијума развоја болести и аутори су за сваки дефинисали клиничку слику, тип

интервеција и биолошке маркере. У фази 0 пацијент нема симптоме, али је под повећаним ризиком за развој психозе, у 1а фази има благе и/или неспецифичне симптоме а у 1б фази симптоми су субклинички и постоји ултрависок ризик за психозу. Фаза 2 обухвата прву психотичну епизоду, а фаза 3 непотпуну ремисију (3а), рецидив (3б) и вишеструке релапсе (3ц). Фаза 4 односи се на тешку и трајну схизофренију (101, 107, 108).

Према систематском прегледу и мета-анализи из 2022.године, свих проспективних студија о схизофренији, које обухватају период од више од 20 година, код 24.2% пацијената утврђена је комплетна ремисија, 35.5 % имало је комплетну или задовољавајућу ремисију, а 59.7%,, комплетну, задовољавајућу или парцијалну ремисију. Неповољна прогноза са прогредијентним током болести утврђена је код 40.3 % пацијената (109).

Дијагноза

Дијагноза схизофреније поставља се на основу критеријума Међународне класификације болести (МКБ) који је развила Светска Здравствена Организација и Дијагностичког и статистичког приручника за душевне поремећаје (ДСМ) који је развила Америчка психијатријска асоцијација. Најновија верзија Дијагностичког и статистичког приручника за душевне поремећаје издата је 2013.године (ДСМ-5), а Међународне класификације болести 2018.године (МКБ-11), са тим да је у нашој земљи и даље у употреби МКБ-10 (110-112).

Дијагностички критеријуми за схизофренију према МКБ-10

Према МКБ-10, симптоми на основу којих се поставља дијагноза обухватају : (а) ехо, убацивање, одузимање или емитовање мисли, (б) делузије спољашње контроле и утицаја и сумануту перцепцију, (в) аудитивне халуцинације, (г) културолошки неприхватљиве и објективно немогуће делузије, (д) перзистентне перцептивне обмане уз делузије, уз изостанак изражене афективне пратње (ђ) дезорганизацију говора, е) кататону симптоматологију, (ж) негативне симптоме, и (з) значајну и трајну промену понашања која је јасно одступајућа од претходног нивоа функционисања. Дијагноза схизофреније се поставља уколико пацијент месец дана или дуже има минимално један симптом од (а) до (г), или бар 2 симптома од (д) до (з). Ток поремећаја може бити епизодичан са потпуном или делимичном ремисијом, прогресиван са погоршањима, континуиран или карактерисан претежно резидуланом симптоматологијом. Према МКБ-10, схизофренија се може дефинисати и према подтиповима: параноидна (најчешћа), хебефрена (рани почетак са лошом прогнозом), кататона (доминирају психомоторни поремећаји), једноставна (постепен почетак са прогредијентним током), резидуална (хронична фаза болести) и недиференцирана. Из МКБ-11 уклоњени су подтипови схизофреније, а уместо њих уведене су одреднице за присуство (има/нема) и тежину (нема/благ/умерен/изражен) шест група симптома (позитивни, негативни, депресивни, манични, психомоторни, когнитивни) у претходних седам дана. У МКБ-11 се први пут уводи процена когнитивних симптома због значаја у психосоцијалном и функционалном опоравку (110, 111).

Терапија

Терапија схизофреније је комплексна, јер поред третмана позитивне симптоматологије подразумева и менаџмент негативних и когнитивних симптома, психосоцијалну рехабилитацију и рад на комплијанси. Према смерницама за лечење схизофреније, за сваког пацијента неопходно је направити индивидуално прилагођен план лечења који укључује фармаколошки и нефармаколошки третман. Кад год је могуће, у доношење одлука у вези избора лечења треба укључити и пацијента, јер су добра комплијанса и развијање терапијског савеза важни за успех у лечењу (113).

Основа фармаколошке терапије схизофреније су антипсихотици. Њихова употреба доприноси побољшању квалитета живота, бољој функционалности и смањењу онеспособљености пацијената. Редовно узимање повезано је са мањом стопом рехоспитализација и релапса, а доприноси и мањем морталитету особа са схизофренијом (114, 115). Као адјувантна терапија користе се стабилизатори расположења, анксиолитици, хипнотици и антидепресиви. Стабилизатори расположења се прописују код узнемирених пацијената са ослабљеном контролом над понашањем и склоношћу ка импулсивном реаговању, или код оних са нестабилним афектом (116). Анксиолитици и хипнотици су корисни у контроли агитације, анксиозности и поремећајима сна (116, 117). Антидепресиви своју улогу имају у терапји депресивних симптома, а према анализи 36 рандомизованих контролисаних истраживања, могу утицати и на негативне и когнитивне симптоме (118).

Нефармаколошки третман обухвата електроконвулзивну терапију (ЕКТ), транскранијалну магнетну стимулацију (ТМС) и психосоцијане интервенције. ЕКТ се саветује код пацијента који су терапорезистентни на клозапин, посебно код оних који имају кататонију или значајан ризик од суицида (113, 119-123). Више студија је испитивало ефекат ТМС на позитивне и негативне симптоме схизофреније, али за сада се сматра да је потребно још доказа о ефикасности овог третмана (113, 124). Препоручене психосоцијалне интервенције од стране Америчког удружења психијатара су: когнитивно-бихејвиорална терапија, психоедукација, подржано запошљавање, асертивни третман у заједници, породична терапија, тренинг социјалних вештина, супортивна терапија, когнитивна ремедијација, тренинг развоја вештина самоуправљања и интервенције фокусиране на опоравак (113).

Терапија прве епизоде и акутне фазе

Правовремено и адекватно лечење прве психотичне епизоде утиче на даљи ток болести и прогнозу (105, 106). Према великом мултицентричном истраживању из 2008.године, у терапији прве психотичне епизоде атипични антипсихотици су показали бољу подношљивост и били су повезани са нижим стопама престанка узимања терапије, у односу на типичне антипсихотике (125). Због веће осетљивости на нежељене ефекте и бољег терапијског одговора, препоручује се монотерапија антипсихотицима, са што нижим ефективним дозама (113). Неке препоруке говоре да се дугоделујући антипсихотици користе већ у терапији прве епизоде. (126, 127). Ако први укључени антипсихотик није био ефикасан или је био праћен развојем нежељених ефеката, саветује се укључивање другог антипсихотика (ако је први био типични, саветује се прелазак на атипични антипсихотик- рисперидон или оланзапин) (113, 128-130). Да би се антипсихотик проценио као ефикасан у третману, неопходно је да за најмање 20% редукује симптоматологију (мерено на скалама за процену симптома схизофреније) (131).

Не постоји концензус о дужини лечења прве психотичне епизоде. Према неким смерницама, терапија прве епизоде треба да траје од 1 до 2 године, док друге нису дале временске одреднице већ само препоручиле наставак третмана и по повлачењу симптоматологије (113, 121, 128, 130). Када је у питању лечење друге и осталих акутних епизода (релапси), при одлуци о избору антипсихотика узима се у обзир претходни одговор на терапију, испољавање нежељених дејства и комплијанса (121, 128, 130, 131). За третман негативних симптома саветују се атипични антипсихотици уместо типичних, додатак антидепресива или ламотригина у терапију или увођење клозапина (122, 123, 129, 132).

Терапија одржавања

Терапија одржавања односи се на период између релапса. У овом периоду доза се може редуковати и индивидуално прилагодити сваком пацијенту, мада постоје препоруке да доза антипсихотика треба да буде или иста или скоро иста као доза којом је постигнуто повлачење симптома (113, 123, 128, 132-134). Употребу дугоделујућих антипсихотика треба размотрити кад год је пацијент мотивисан за овакав третман или постоји лоша комплијанса (113). После првог релапса терапија одржавања треба да траје најмање од 2 до 5 година, а после следеће епизоде болести, индикована је континуирана терапија антипсихотицима (123, 128, 130, 132).

Терапија терапорезистентне схизофреније

Терапорезистентна схизофренија је велики изазов за клиничаре и подразумева да код пацијента није дошло до задовољавајућег повлачења симптоматологије и после адекватне узастопне примене два антипсихотика. У оваквим случајевима саветује се примена клозапина (113). Ако одговор на клозапин није задовољавајућ, саветује се аугментација клозапина другим антипсихотиком, комбинација друга два антипсихотика, или коришћење ЕКТ уз клозапин. (113, 123, 130).

Терапија нежељених дејства антипсихотика

Код акутне дистоније, терапијски одговор се најчеће постиже краткотрајном администрацијом лекова са антихолинергичким деловањем. У случају развоја акатизије, препоручује се редукција дозе антипсихотика, уз могућност укључивања бензодиазепина или бета блокатора, а ако симптоми и даље перзистирају, саветује се промена антипсихотика. Код пацијената који развију екстрапирамдалне симптоме сличне паркинсонизму препоручује се терапија антихолинергицима, смањење дозе примењеног антипсихотика или промена антипсихотика. Америчка психијатријска асоцијација за третман тардивне дискинезије саветује примену инхибитора моноаминског транспортера. Малигни неуролептички синдром, иако ретка, представља потенцијално фаталну компликацију која се може јавити након примене пре свега типичних, али и атипичних антипсихотика. У том случају је неопходно одмах искључити антипсихотичну терапију и започети мере рехидратације и симптоматске терапије, уз разматрање фармаколошке интервенције амантадином, бромокриптином или дандроленом (113, 135).

Ако се појави продужење QTc интервала, због ризика од настанка вентрикуларне аритмије и „Torsades de Pointes“, саветује се промена антипсихотика. Ортостатска хипотензија се често јавља и третира се надокнадом течности (орално или интравенски) и прилагођавањем антипсихотичне терапије уз едукацију пацијента о безбедном устајању из кревета. Тахикардија се може јавити као одговор на ортостатску хипертензију или да буде директна последица лека, Лечи се корекцијом ортостатске хипотензије, корекцијом дозе антипсихотика, променом антипсихотика или увођењем бета блокатора у терапију. Миокардитис и кардиомиопатија су ретки нежељени ефекти који су већином повезани са употребом клозапина. У случају сумње на ова озбиљна стања, саветује се да се одмах прекине терапија антипсихотицима и хитно консултује кардиолог. Хиперлипидемија се лечи применом статина. Хипергликемија и дијабетес мелитус најчешће су повезани са употребом клозапина и оланзапина, а лече се према стандардним протоколима за ове болести. Хиперпролактинемија изазвана антипсихотика може довести до поремећаја менструалног циклуса, галактореје и поремећаја сексуалних функција. Дугорочно, могла би да повећа ризик за остеопорозу и карциноме дојки и ендометријума, али за сада нема јасних доказа за то и потребна су даља испитивања. При појави клинички манифесне хиперолактинемије саветује се редукција дозе антипсихотика, промена антипсихотика или додавање бромокриптина. Неке студије су показале позитиван ефекат додавања арипипразола при лечењу хиперпролактинемије (113, 136).

Антипсихотици

Антипсихотици су темељ фармакотерапије схизофреније. Поред тога, они се користе за лечење других психијатријских болести и стања, укључујући психотичну депресију, биполарни поремећај, опсесивно-компулсивни поремећај, органске поремећаје, поремећаје личности и поремећаје контроле импулса и зависности. Својим дејством доводе до повлачења психотичних симптома, смиривања психомоторне агитације и емоционалне и афективне стабилизације. Међутим, њихова ефикасност у третману схизофреније је ограничена, неретко праћена нежељеним ефектима и често повезана са самоиницијативним прекидима у лечењу, рецидивима и рехоспитализацијом (68, 113).

Антипсихотици се у литератури и клиничкој пракси углавном деле на типичне (прва генерација) и атипичне (друга генерација). Прва генерација обухвата класичне антипсихотике, као што су халоперидол и хлорпромазин, који блокадом допаминских Д2 рецептора редукују позитивне симптоме, али истовремено могу изазвати екстрамирамидалне нежељене ефекте. Из тежње да се смањи ризик од појаве екстрапирамидних симптома и побољша деловање на негативне и когнитивне симптоме схизофреније настали су атипични антипсихотици које одликује деловање на допаминске Д2 и серотонинске 5-ХТ2а рецепторе. Као подгрупа атипичних, издвајају се антипсихотици треће генерације као што је арипипразол, које карактерише парцијални агонизам допаминских Д2 рецептора (68).

Механизам дејства типичних антипсихотика

Основни механизам дејства ове групе лекова, којим долази до повлачења позитивне симптоматологије, је блокада допаминских Д2 рецептора у мезолимбичком путу. Међутим, типични антипсихотици доводе до блокаде Д2 рецептора и у другим путевима

преноса допамина, што за последицу има настанак нежељених ефеката антипсихотика. Тако, блокада Д2 рецептора у мезокортикалном путу, у коме већ постоји низак ниво допамина код особа за схизофренијом, доводи до потенцирања негативних и когнитивних симптома, блокада Д2 рецептора у нигростијатном путу до екстрапирамидалних симптма, а док се блокада Д2 рецептора у тубероинфудибуларном путу сматра одговорном за настанак нежељених ефеката као што су хиперпролактинемија, галактореја и аменореја. Поред дејства на допаминергичку трансмисију, типични антипсихотици делују и на друге неуротрансмитерске системе, укључујући норадренергичке, холинергичке и хистаминске рецепторе, што доприноси широком спектру нежељених ефеката (68).

Механизам дејства атипичних антипсихотика

Механизам дејства атипичних антипсихотика карактерише, осим блокаде Д2 рецептора, и блокада централних серотонинергичких 5-ХТ2а рецептора. На нивоу мезолимбичког пута, блокада допаминских Д2 рецептора доводи до редукције позитивних симптома јер блокада 5-ХТ2а рецептора не доводи до инвезије блокаде допаминских рецептора. У мезокортикалном путу, блокада обиља серотонинских рецептора повећава ниво допамина и на тај начин, сматра се, утиче на негативне симптоме. Због блокаде 5-ХТ2а рецептора у нигростријатном путу, атипични антипсихотици имају нижи афинтет за настанак екстрапирамидалних нежељених ефеката. Атипични антипсихотици у различитом степену доводе до хипепролактинемије изазване блокадом допаминских рецептора у тубероинфудибуларном путу, без обзира на блокаду 5-ХТ2а рецептора у истом путу. И атипични, као и типични антипсихотици, делују на друге рецепторе и неуротрансмитерске системе, што за последицу има разлике у клиничким специфичностима дејства сваког лека и профилу нежељених дејстава (68).

Оланзапин

Оланзапин је атипични антипсихотик који је своју ефикасност показао у третману позитивних, негативних и когнитивних симптома, а додатну клиничку предност представља могућност да се узима једном дневно. Мада је препоручена просечна дневна доза од 10мг до 15мг/дневно, а максимална 20мг/дневно, овај лек се показао као безбедан и у дозама до 40мг/дневно код терапорезистентних пацијената. Поред таблетарних форми, за контролу агитације постоји краткоделујућа интрамускуларна инјекциона форма лека, а за пацијенте који имају честе релапсе због самоиницијативног прекида узимања терапије формулисана је дугоделујућа интрамускуларна депо форма лека. Оланзапин може изазвати екстрапирамидалне симптоме али се они значајно ређе јављају и мањег су интензитета, у односу на оне изазване типичним антипсихотицима. Најважнији нежељени ефекти оланзапина су гојазност, хипергликемија, дијабетес мелитус и дислипидемија. Седативни ефекат овог лека на почетку лечења је пожељан ако постоји агитација, а у каснијем току лечења или долази до адаптације на лек или је неопходна редукција дозе. Ортостатска хипотензија и пораст ензима јетре се такође могу јавити, али су обично пролазног карактера (68, 137).

Рисперидон

Рисперидон је атипичан антипсихотик који се показао ефикасним у третману позитивне, негативне и когнитивне симптоматологије. Препоручена дневна доза је 4 до 8мг дневно, а најчешће се прописује у дозама до 6мг/дневно. Ефикасност и безбедност лека испитивана је у дозама до 16мг/дневно, мада постоје пацијенти код којих се терапијски ефекат постиже и са 2мг/дневно. Сем у форми таблета, лек постоји и у облику солуције, као и у форми дугоделујуће интрамускуларне депо форме од 25мг до 50мг, која се даје на 2 недеље. Поред ектрапирамидалних симптома који су дозно зависни, као нежељени ефекат рисперидона може се јавити хиперпролактинемија, чак и у ниским дозама. При примени овог лека постоји умерено висок ризик за повећане телесне тежине, хиперлипидемију и седацију. Поред рисперидона, као атипични антипсихотик, у употреби је и његов активни метаболит, 9-хидрокси-рисперидон или палиперидон. Овај лек је сличне је ефикасности и профила нежељених ефеката као рисперидон, а значајан је јер постоји у облику једномесечне и тромесечне интрамускуларне депо форме (68, 137).

Кветиапин

Кветиапин је атипични антипсихотик који је у више студија показао ефикасност у третману свих симптома схизофреније. У дозама до 150мг/дневно има седативни ефекат, у дози од 300мг/дневно антидепресивни, а у вишим дозама антипсихотични ефекат. Максимална препоручена дневна доза је 800мг/дневно. Осим теблетарне форме са тренутним ослобађањем, постоји и таблетарна форма са продуженим ослобађањем која омогућава да се лек дозира једном дневно, уз стабилан ниво лека у плазми читавог дана. Кветиапин не показује клинички релевантну повезаност са ЕПС и хиперпролактинемијом. Гојазност, хипергликемију, дијабетес мелитус и дислипидемију може да изазове када је прописан у вишим дозама, док је седативни ефекат посебно изражен током увођења лека и титрације дозе (68, 137).

Арипипразол

Арипипразол је атипични антипсихотик који свој ефекат остварује као парцијални агониста Д2 рецептора. Почетна доза је 10 до 15мг/дневно, а ова доза се може титрирати до максимално препоручене дневне дозе од 30мг/дневно. Код неких пацијента са тешком клиничком сликом схизофреније арипипразол ни у максималној дневној дози није довољан за купирање позитивне симптоматологије, али је своје место у клиничкој пракси нашао због свог повољног профила нежељених ефеката по питању кардиометаболичких ефеката и утицаја на пролактин. Арипипразол скоро да нема кардиометаболичке нежељене ефекте, не изазива хиперпролактинемију и није седативан. Хиперпролактинемија узрокована антипсихотицима може се купирати додавањем арипипразола у терапију или заменом датог антипсихотика арипипразолом. Током увођења арипипразола могу се јавити акатизије, мучнина, повраћање, анксиозност, инсомнија, немир, проблеми са контролом импулса и суицидалне идеје. Поред таблетарне, постоје и краткоделујуће и дугоделујуће интрамускуларне форме овог лека (68, 137).

Клозапин

Клозапин представља златни стандард у лечењу схизофреније који се, због свог профила нежељених ефеката, уводи онда када се други антипсихотици покажу као неделотворни, тј у лечењу терапорезистентне схизофреније. Осим тога, индикације за увођење клозапина у лечењу схизофреније су суицидалност и агитација. Максимална препоручена доза је 900мг/дневно, мада се код већине пацијената психотична симптоматологија купира са 300 до 450мг/дневно. Када пацијент узима преко 300мг/дневно клозапина саветује се увођење адјувантне терапије антиепилептиком, јер клозапин може да снизи конвулзивни праг. Најтежи и по живот опасни нежељени ефекти клозапина су агранулоцитоза (која се јавља код 0.5% до 2% пацијената и захтева да пацијент редовно проверава крвну слику када пије клозапин), миокардитис, кардиомиопатија и паралитички илеус. Седативан је, изазива хиперсаливацију, опстипацију, као и тахикардију. Његова употреба је повезана са највећим ризиком за развој кардиометаболичких нежељених дејстава у поређењу са другим типичним и атипичним антипсихотицима (68, 137).

Здравствена економија

Здравствена економија је наука чији је циљ обезбеђивање најбоље могуће здравствене заштите за појединца и друштво кроз примену економских принципа на област здравствене заштите, што пружа основ за доношење информисаних одлука и економски поткрепљену алокацију расположивих средстава у здравственом систему (138).

Пре скоро једног века почео је развој концепта примене економских принципа у здравству кроз радове Miltona Friedmana, док се сам појам здравствене економије први пут јавља у публикацијама Arrowa i Mushkina шездесетих година прошлог века (139-141). Обзиром на велика новчана средства која се улажу у истраживања и проналазак нових лекова, као и потребу да се све већа средства издвајају за превенцију, дијагностику и лечење болести, значај здравствене економије је све већи (142). Препознајући ово, Светска Здравствена Организација је 2020.године оформила посебан економски савет који се бави проналажењем нових приступа да се „Здравље за све“ стави у центар свих економских одлука на свим нивоима, те да се улагање у здравље не посматра као трошак, већ као инвестиција за стабилну економију једне земље (143).

Последњих 20 година и у нашој земљи је порасла свест о значају фармакоекономских анализа и неопходности да се знања из здравствене економије уткају у процес доношења одлука у здравству. Тако су од 2006. до 2014. године из буџета финансирани велики пројекти из домена здравствене економије, а 2011. године је издат Водич за фармакоекономске евалуације у Србији (144). Пратећи земље Европске Уније, и у нашој земљи је имплементиран Систем Националног здравственог рачуна, који пружа информације о расподели и токовима новца у здравственом систему и даје увид у могућности за боље искоришћавање доступних ресурса (145). Процена здравствених технологија, као важан алат за унапређење здравствене политике једне земље, и у Србији је законски регулисана, а спроводи се координисаним радом Министарства здравља, Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, Агенције за лекове и медицинска средства и Републичког фонда за здравствено осигурање, у складу са прописаним критеријумима (146, 147).

Постоје три врсте здравствено-економских студија: проспективне, ретроспективне студије база података и студије математичког моделирања. Проспективне студије се ретко раде јер

су скупе за извођење и дуго трају, али њихова предност је што у базама постоје сви неопходни подаци. Ретроспективне су јефтиније и брже се изводе, али неки подаци могу недостајати у бази јер нису циљано прикупљани за ове врсте студија. Најчешће се раде студије математичког моделовања, јер се њима превазилазе недостаци проспективних и ретроспективних студија. Када не постоји зависност између појединаца у моделу, користе се дрво одлучивања, Марковљев модел или модел појединачних узорака. Када постоји интеракција између појединаца (као нпр. у случају заразних болести), користе се модел симулације дискретних догађаја или динамички системи. У здравствено-економским студијама хроничних болести најчешће се користи Марковљев модел (148).

Фармакоекономија и фармакоекономске анализе

Фармакоекономија, као део здравствене економије, бави се проучавањем економског и хуманистичког аспекта вредности лекова. Фармакоекономске анализе пружају важне информације о трошковима болести, о томе на који начин је могуће трошкове умањити, о томе који лек од више алтернативних за лечење једне болести има најповољнији однос ефикасности у поређењу са трошковима, како примена различитих лекова утиче на квалитет живота и задовољство пацијента и које нове лекове треба одобрити, а које уклонити са листе доступних лекова (148-150).

Основне врсте фармакоекономских анализа су:

1. Студија трошкова болести - има за циљ утврђивање трошкова болести по пацијенту, као и укупне трошкове за дијагностику и лечење неке болести у одређеној популацији, односно земљи, без поређења ефикасности алтернативних третмана. Резулатати ових студија обезбеђују податке за извођење других фармакоекономских анализа, пружају могућност одређивања значаја болести за друштво у целини и процене финансијског оптерећења које ствара одређена болест, користе се за прављење јавноздравствене стратегије, а фармацеутској индустрији пружају информације о обиму тржишта. Трошкови у здравственој економији и фармакоекономији представљају утрошене ресурсе при пружању услуга из домена здравствене заштите. Основна подела трошкова је на директне, индиректне и нематеријални трошкове. Директни трошкови настају коришћењем услуга здравственог система. Директни медицински трошкови су трошкови болничног и амбулантног лечења и рехабилитације, трошкови лекова, потрошног медицинског материјала, лабораторијских анализа, дијагностичких процедура и других здравствених услуга. Директни немедицински трошкови се односе на трошкове транспорта од/до здравствених установа, трошкове посебних хигијенско-дијететских режима, кућне неге, као и трошкове услуга социјалне службе. Индиректни трошкови су трошкови који се односе на будуће трошкове здравствене заштите у добијеним годинама живота и трошкови због смањења или губитка продуктивности због болести или смртног исхода. Нематеријални трошкови представљају трошкове претрпљеног психолошког бола и патње који настају због болести и њих је тешко утврдити и квантификовати. У зависности од тога да ли се трошкови мењају при промени обима пружања здравствених услуга, трошкови се деле на фиксне (нпр. плате радника, трошкови одржавања опреме и простора) и

варијабилне (нпр трошкови лекова и потрошног медицинског материјала) (148-150).

2. Анализа утицаја на буџет - има за циљ да утврди утицај усвајања новог лека/интервенције на буџет опредељен за задравствену заштиту једне земље. Значајна је при доношењу одлуке да ли нов лек/интервенцију ставити на листу која се финансира из РФЗО-а (150).
3. Студија минимизације трошкова - користи се при поређењу трошкова алтернативних интервенција у лечењу исте болести, при чему је познато да су исходи лечења еквивалентни (149, 150).
4. Анализа исплативости (трошкови - ефекат) – користи се при поређењу интервенција са различитим профилима безбедности и ефикасности. Трошкови су изражени у новчаним јединицама, а исходи у квантитативним природним јединицама (добијене године живота, број излечених пацијената итд.). Резултати анализе се изражавају кроз просечан однос исплативости (ACER) и као прираштај односа исплативости односно инкрементални однос трошкова и ефикасности (ICER). Подврста анализе исплативости у којој су исходи изражени у јединицама мере корисности назива се анализа трошкови – корисност а користи се када се не очекује ефекат интервенције на морталитет, већ на смањење морбидитета (нпр. фармакотерапија психотичних поремећаја). Као јединица мере корисности користе QALY (године живота кориговане за квалитет) или DALY (године живота кориговане у односу на неспособност). Када се раде економске анализе у здравству, најчешће се раде анализе исплативости, а као мера исхода доминантно се препоручује употреба QALY (148-150).
5. Анализа трошкови - последице – овом анализом се пореде трошкови и исходи две или више алтернативних третмана или терапија, при чему су трошкови изражени у новчаним јединицама, а исходи не морају бити сумирани у једној вредности, већ могу обухватити више различитих исхода (149, 150).
6. Анализа односа трошкова и користи (добити)- овом методом се упоређују две или више алтернативних интервенција чији су исходи, ко и трошкови, изражени у новчаним јединицама. Резултат анализе се изражава кроз нето добит (добит умањена за нето трошкове). Ретко се користе у здравству због етичких питања приликом превођења исхода у новчане јединице (149, 150).

Фармакоекономија схизофреније

Схизофренија значајно доприноси здравственом, социјалном и економском оптерећењу пацијената оболелих од ове болести, породице, неговатеља, као и шире друштвене заједнице (151). У студијама које су се бавиле проценом и анализом трошкова схизофреније може се запазити велика хетерогеност података, како због различитих методологија прикупљања, обраде и евалуације података, разлика у социо-економским условима и организацији здравствених система земаља из којих потичу подаци, тако и због различитих финансијских средстава које земље издвајају за третман психијатријских болести, а посебно схизофреније (152-154).

Трошкови лечења схизофреније

Процењује се да је укупно економско оптерећење трошковима за лечење схизофреније од 0.02% до 1.65% бруто домаћег производа (БДП) (152). Новчани издаци за лечење менталних поремећаја у односу на укупан буџет издвојен за здравство битно се разликују од земље до земље. Тако је у протходном периоду новчано издвајање за лечење менталних поремећаја у Бразилу смањено са 5.8% на 2.3%, у Пољској са 3.7% на 3.29%, док су се у Јужној Кореји повећала средства која се издвајају за лечење ових поремећаја (2.6% од укупног буџета за здравство) (155-158). У развијеним земљама света издвајања за превенцију и лечење менталних поремећаја, укључујући и схизофренију, су у значајном порасту. У Немачкој се процењује да је економски терет за лечење схизофреније између 9.6 и 13.5 милијарди евра, у Италији 2.7 милијарди еура, у Јапану 23.8 милијарди америчких долара (159-161). Што се тиче Сједињених Америчких Држава (САД), процењени укупни трошкови за лечење схизофреније у у 2019.години износили су 343.2 милијарди долара. Од тога, директни медицински трошкови износили су 62.3 милијарди долара или 18.2%, док је 3.5% укупних трошкова или 12.1 милијарди долара потрошено за психофармакотерапију (151). Поредећи резултате ове студије са резултатима ранијих истраживања из Сједињених Америчких Држава, може се закључити да су трошкови лечења схизофреније у значајном порасту- према подацима из 2013. укупни трошкови процењени су на 155,7 милијарди долара, односно трошкови су били више него дупло мањи (162).

Према резултатима већине објављених студија индиректни трошкови су више пута већи од директних, мада има студија према којима су индиректни трошкови мањи или једнаки половини укупних, као што су европска студија Fasseeh и сарадника која је индиректне трошкове проценила на 44% укупних трошкова или студија италијанских аутора према којој су индиректни трошкови износили 50.5% (151, 154, 159, 163, 164). Индиректни трошкови за лечење схизофреније према студији из Кине износе 2/3 укупних, према истраживању спроведеном у Аустралији индиректни трошкови су били два пута већи од директних, према подацима из Немачке индиректни трошкови чинили 87% а према студији из Јапана 72% укупних трошкова (160, 165-168).

Хоспитално лечење пацијената значајно утиче на директне трошкове оболелих од схизофреније (157). Резултати студија показују да се трошкови за стационамо лечење схизофреније повећавају, али да се веома разликују од земље до земље (157, 169). Тако је анализом резултата више студија које су се бавиле директним трошковима схизофреније утврђено да се највећи удео директних трошкова односи на хоспитално лечење, те да има студија према којима се и 90% директних трошкова односи на трошкове хоспитализације (153, 167). У Италији хоспитално лечење чини 81%, а у Немачкој 43% укупних трошкова (159, 170). Ипак, при тумачењу и поређењу резултата треба бити опрезан, пошто различите методологије и приступи процени трошкова могу значајно да утичу на резултате студије. Тако су истраживачи у Бразилу у једној студији трошкове хоспитализације проценили на 80%, а у другој студији на 5.6% директних трошкова схизофреније (171, 172).

Свеобухватно хоспитално лечење, које укључује и нефармаколошке мере као што су психотерапија и социотерапија, може утицати на смањење трошкова, такође захваљујући смањењу броја дана хоспитализације и броју хоспитализација (173). Нефармаколошка терапија је посебно важна за ресоцијализацију, квалитет живота, суочавање и прихватање живота са болешћу као што је схизофренија и радно ангажовање (174-179). Квалитет и доступност нефармаколошке терапије доприноси ефикаснијем лечењу особа са схизофренијом уопште, што може да корелира и са већом стопом запослености (177, 179). Тако је у Немачкој стопа запослености особа са схизофренијом око 30%, док је у Француској 11,5% а у Великој Британији 12.9% (177).

Фармакоекономија антипсихотика у лечењу схизофреније

Удео директних трошкова који се издваја за фармакотерапију варира од земље до земље: у Пољској је 6.60%, у Швајцарској 14%, у Француској 16%, док је у Нигерији процењен на чак 53% (158, 180-182). Према студији Knapp a и сарадника, трошкови за лекове крећу се између 1.1 до 9% директних трошкова у развијеним земљама, али има студија чији резултати сугеришу да ти трошкови чине и 25% директних трошкова (167, 183-185). Подаци показују да коришћење иновативних лекова може водити значајном смањењу трошкова (186). Улагање у иновативну фармакотерапију у почетку доводи до повећања трошкова, али ће се исплатити у будућности због веће ефикасности, мањег броја и подношљивијих нежељених ефеката, боље комплијансе и мање рехоспитализација (167, 187-193). Смањење укупних трошкова, као последица смањења броја и дужине хоспитализација забележена је посебно при увођењу дугоделујућих инјекционих атипичних антипсихотика који због своје цене и даље нису доступни свим пацијентима у свим земљама света (194-201).

Ако се узме у обзир ограничена продуктивност фармаколошког лечења схизофреније, која је повезана са високим трошковима болести и све већим издацима за лекове, неопходно је проценити профил исплативости антипсихотика како би се омогућио адекватан избор фармакотерапије за пацијенте, а у складу са здравственом реалношћу здравственог система.

Већина објављених радова сугерише да атипични антипсихотици имају бољи профил исплативости у поређењу са првом генерацијом антипсихотика. Према студији коју су спровели Santos и његови сарадници 2016. године, која је процењивала исплативост атипичних антипсихотика у бразилском јавном здравственом систему, утврђено је да је оланзапин доминантан у односу на друге лекове (202). Са друге стране, рандомизована контролисана студија коју су спровели Davis и сарадници је показала да су економски трошкови мањи, а квалитету прилагођене године живота веће када се антипсихотички лекови прве генерације користе у терапији пацијената са схизофренијом који су слабо реаговали на претходни третман, у поређењу са употребом атипичних антипсихотика (203). Још две студије спроведене у Великој Британији дошле су до сличних закључака (204, 205).

Међутим, систематски преглед литературе анализа исплативости антипсихотика у третману схизофреније којим је обухваћено 24 студије из 14 земаља, показао је да су клозапин, рисперидон и оланзапин, антипсихотици за које је утврђено да су најисплативији у лечењу схизофреније (206).

Постојеће литературне податке треба пажљиво пратити у погледу начина избора субјеката, начина процене директних и индиректних трошкова лечења, као и интереса финансијера. Наиме, фармацеутске компаније израђују студије чији резултати показују предност пласирања нових лекова на тржиште, док истраживачи које финансирају министарства или фондови углавном истичу јефтиније и старије антипсихотике (207). Приликом тумачења резултата фармакоекономских анализа неопходно је узети у обзир и да ли су оне спроведене у складу са важећим методолошким упутствима, како би се обезбедила валидност, транспарентност и могућност примене добијених резултата у доношењу здравствених политика и клиничких одлука (208).

2. ЦИЉЕВИ

Циљеви ове студије су:

1. Прорачун трошкова лечења схизофреније по пацијенту у Србији, као и процена укупних директних трошкова за лечење ове болести на националном нивоу ради процене оптерећења здравственог буџета Републике Србије.

2. Упоређивање трошкова и ефеката различитих атипичних антипсихотика за лечење схизофреније ради одређивања оног који има најповољнији профил трошак-ефикасност у Републици Србији

3. ХИПОТЕЗЕ

1. Трошкови лечења схизофреније у Србији су нижи од трошкова у развијеним земљама света.

2. Оланзапин има најповољнији однос трошкова и ефеката у третману схизофреније у односу на остале атипичне антипсихотике у здравственом сетингу Републике Србије

3. Оптерећење буџета РФЗО-а се може значајно смањити кроз повећање прописивања антипсихотика са најповољнијим односом трошкова и ефеката

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Током израде ове дисертације урађена су три истраживања: студија исплативости, студија трошкова и квалитативна студија методом интервјуа.

Студија исплативости

У нашем истраживању коришћена је студија трошкови-корисност, подврста студије исплативости у којој су исходи изражени кроз број добијених година живота прилагођених за квалитет (QALY). Циљ нашег истраживања био је да се упореде трошкови и корисност 4 атипична антипсихотика за дуготрајно лечење пацијената са схизофренијом: оланзапина, кветиапина, рисперидона и арипипразола. То је учињено коришћењем Марковљевог модел, пошто је схизофренија са релапсима хронична болест са јасно раздвојеним здравственим стањима.

Марковљев модел се користи за приказивање процеса у којима будуће стање система зависи од стања система у прошлости. Модел се заснива се на смењивању одређеног броја циклуса кроз које пацијент пролази. У сваком од циклуса, пацијент, са одговарајућом вероватноћом, може бити у одређеном броју дефинисаних стања, а током времена, прелазак из једног у друго стање има одговарајућу вероватноћу. Свако стање је повезано са одређеном вредношћу трошкова и исхода. Неизвесност постоји у свим математичким моделима те је њена анализа неопходон део сваког модела. Испитују се неизвесност модела и параметарска неизвесност. Неизвесност модела односи се на неизвесност структуре и самог процеса моделовања, док се параметарска односи на вредности улазних параметара. . За анализу параметарске неизвесности (тј. неизвесност другог реда) стандардно се користи пробабилистичка анализа осетљивости, док се за неизвесност првог реда користи Монте Карло симулација основног модела (148, 149, 209).

Модели су конструисани за одрасле пацијенте оба пола који живе у Србији и који су ушли у другу епизоду схизофреније, упркос континуираној употреби једног антипсихотика од почетка лечења, и којима ће бити укључен други антипсихотик (оланзапин, кветиапин, рисперидон или арипипразол). Пацијенти код којих дође до погоршања здравственог стања после употребе једног од ова четири антипсихотика даље су лечени клозапином. Кроз моделе је урађено поређење оланзапина и арипразола, рисперидона и арипразола и кветиапина и арипипразола пошто су у питању лекови исте фармакотерапијске класе (атипични или антипсихотици друге генерације) и алтернативно се прописују у третману схизофреније према важећим смерницама, а арипипразол лек који је последњи од ова четири постао доступан у Републици Србији (122). Одабрана је популација за коју сви укључени антипсихотици имају одобрену индикацију- лечење схизофреније код особа старијих од 15 година. Укупно је посматрано пет здравствених стања (ремисија без нежељених ефеката, ремисија са нежељеним ефектима, релапс/почетна епизода без одговора на терапију (почетна епизода је присутна само у првом циклусу модела, касније је могућ само релапс) и смрт, према описима природног тока болести, а трајање једног циклуса је било три месеца (цео модел имао је 40 циклуса), јер се промене изабраних здравствених стања добро уклапају у овај временски оквир (198, 210).

Поставка за анализу био је здравствени систем Републике Србије, који се састоји од здравствених установа у државном власништву и финансира се од стране Републичког фонда за здравствено осигурање (РФЗО), на основу доприноса за обавезно здравствено осигурање свих запослених одраслих лица у Србији. Перспектива за ову економску анализу била је из угла РФЗО, а у обзир су узети само директни медицински трошкови. Временски хоризонт студије био је 10 година, јер је то био максимални период за који су раније кохортне студије давале резултате (211). Трошкови и исходи су дисконтовани са годишњом референтном каматном стопом стопом Народне банке Србије (212).

Варијабле које су се мериле су трошкови и ефекти антипсихотика у свим стањима болести и транзиционим вероватноћама преласка из једног стања болести у друго. Иницијалне и транзиционе вероватноће су преузете из различитих клиничких студија. Процене ефикасности анализираних антипсихотика биле су засноване на подацима узетим из мета-анализа или систематских прегледа ако су доступне, или су сумиране из доступних извештаја контролисаних клиничких испитивања који су задовољили стандарде квалитета медицине засноване на доказима (213) Процене трошкова здравствених стања у моделу (укључујући трошкове лекова, здравствених услуга и друге директне медицинске трошкове) биле су засноване на објављеним подацима о коришћењу здравствених ресурса, који су помножени јединичним трошковима лекова, услуга и материјала, које је РФЗО одредио својим законским актима, а када су били недоступни преузети су од произвођача (214, 215). Датуми процењених количина ресурса зависили су од датума објављених студија. Сви трошкови су исказани у српским динарима (РСД).

У моделима је коришћена корекција полуциклуса. Модели за 1000 виртуелних пацијената су направљени коришћењем програма Microsoft Excel 2016, а затим симулирани по кохортном принципу помоћу Monte Carlo микростимулације покренуте макроима у Visual Basic-у, написаним од стране аутора. Добијени резултати приказани су као средње вредности са границом поверења на нивоу 99% вероватноће. Израчунат је инкрементални однос трошкова/ефикасности (ИЦЕР) по добијеној години живота прилагођеној квалитету за једну терапијску алтернативу у односу на другу, што је приказано и графички (ИЦЕР

график), за сваког виртуелног пацијента и целу кохорту. Након тога су урађене мултипла једносмерна анализа и пробабилистичка анализа осетљивости чији су резултати представљени Торнадо дијаграмом и табеларно (компарација основног случаја и пробабилистичке анализе осетљивости)

Студија трошкова

Студија трошкова је урађена као ретроспективна, опсервациона студија. У студију су укључени сви пацијенти старији од 18 година, стационарно и парцијално хоспитално лечени у Клиници за психијатријске болести "Др Лаза Лазаревић" у трогодишњем периоду (март 2017. године - март 2020. године) под дијагнозом схизофреније, која је постављена на основу критеријума међународне класификације болести (МКБ10). Из студије су искључени пацијенти млађи од 18 година, као и они чија је документација о лечењу током посматраног периода била непотпуна. За студију трошкова, величина узорка је израчуната према формули $n = (1.96)2 \times 4\ SD2/d2$, где је SD стандардна девијација измерених трошкова, а d жељена ширина интервала поверења. Према студији трошкова Wilson и сар. стандардна девијација је 9987 долара, а за d можемо узети да је +-20% ширина интервала поверења у односу на средњу вредност трошкова од 6220 долара, тј. 2644 долара (216). Вероватноћа грешке првог типа је 0.05, а жељена снага студије 80%, а када се наведене вредности унесу у формулу, израчуната потребна величина узорка износи 219 пацијента. Наш узорак је чинио 831 пацијенат. Узорак је подељен у три групе, у зависности од времена појаве симптома: пацијенти чија болест траје до 2 године, пацијенти чија болест траје 2 до 5 година, пацијенти чија болест траје дуже од 5 година. У литератури се период првих 5 година од почетка болести дефинише као „критичан период“, али је у овом раду, због прецизније анализе трошкова, ова фаза додатно подељена. Термин „рана фаза“ односи се на прве две године болести, а „хронична фаза“ на болест која траје дуже од 5 година (104, 106, 107).

Подаци за студију су прикупљани из електронских историја болести пацијената и електронских фактура. За сваког пацијента анализирана је медицинска документација и фактуре из једногодишњег периода, са почетком праћења од хоспиталног лечења. Из историја болести су преузети следећи подаци: социодемографски подаци (пол, старост, школска спрема, брачни статус), податак о почетку симптома болести (време трајања болести), број хоспитализација и број амбулантних прегледа током периода праћења, дужина трајања хоспитализација, подаци о појави и врсти нежељених ефеката на антипсихотике (гојазност, хиперпролактинемија, акатизија, повишен шећер у крви, абнормалности липидног статуса, екстрапирамидална симптоматологија, акатизије), подаци о спроведеним дијагностичким процедурама, лабораторијским анализама, консултативним прегледима, као и подаци о прописаној фармакотерапији и коморбидитетима. Присуство и тежина коморбидитета изражени су кроз Чарлсонов индекс коморбидитета (Charlson Comorbidity Index, CCI), који сумира присутне коморбидитете у јединствен скор узимајући у обзир њихову тежину и утицај на морталитет, а широко се користи у процени здравствених исхода и трошкова код хроничних болести (217). Електронске фактуре су кодиране и убачене у јединствену EXEЛ табелу, а одатле декодиране, груписане и убачене у СПСС програм ради даље статистичке обраде. У матриксу трошкова су приказани директни медицински и немедицински трошкови: трошак боравка у болници и амбулатних прегледа, трошкови

лекова и потрошног медицинског материјала, трошкови дијагностичких процедура, трошкови лабораторијских анализа, трошкови услуга психијатара, психолога, социјалних радника, лекара консултаната и медицинских сестара и трошкови лечења нежељених ефеката. Цене здравствених услуга су преузете из ценовника Републичког фонда за здравствено осигурање (РФЗО), а цене лекова из актуелно важеће Одлуке о изменама и допунама Одлуке о највишим ценама лекова за употребу у хуманој медицини у Републици Србији, а чији је режим издавања на рецепт (218-221). Коришћени психофармаци су представљени кроз број потрошених дефинисаних дневних доза лекова (ДДД) током хоспиталног и амбулантног лечења (222).

Подаци су анализирани методама дескриптивне и аналитичке статистике. Од метода дескриптивне статистике коришћене су мере централне тенденције (медијана), мере варијабилитета (интерквартилни опсег), апсолутни и релативни бројеви. Нормалност расподеле је тестирана графичким и математичким методама. За поређење статистички значајне разлике између испитиваних група коришћен Krucscal Wallis тест. Генерализовани линеарни модел је коришћен за испитивање фактора удружених са трошковима лечења. Статистичка значајност је прихваћена на нивоу 0.05. Резултати су приказани табеларно. За обраду података коришћен је софтверски пакет СПСС 26.0.

Квалитативна студија

Овом студијом су испитивани: (1) ниво знања испитаника о здравственој економији, трошковима лекова и лечења схизофреније, (2) степен коришћења и капацитет за израђивање фармакоекономских анализа, посебно у области психијатрије, (3) перцепције о важности економског аспекта лечења схизофреније, (4) регулаторни оквир Министарства здравља којим се одређује обима права на здравствену заштиту оболелих од схизофреније, (5) значај фармакоекономских евалуација у процедурама одобравања цене лекова у Републици Србији и увођења нових лекова на листу коју финансира РФЗО и (6) Алгоритам лечења пацијената са схизофренијом и ставови психијатара при прописивању антипсихотика.

Полазећи од потенцијала испитаника да обезбеде релевантне информације за студију, узорак за ову студију је формиран методом случајног сврсисходног узорковања (223). Како би се испунили циљеви истраживања, а водећи се идејом да узорак буде теоријски репрезентативан, испитаници су одабрани на основу свог образовања, квалификација, специјалности и установе у којој раде. Узорак је чинило 20 испитаника: представник Министарства здравља Републике Србије, представник Агенције за лекове и медицинска средства, представник Апотекарске установе Београд, представник Института за јавно здравље Србије "Др Милан Јовановић-Батут", директори психијатријских установа, професори факутета (Економски, Медицински, Фармацеутски), фармацеути, психијатри, апсолвенти медицинског, економског и фармацеутског факултета. Величина узорка је одређена на основу препорука из водича за квалитативне студије, истраживања везаних за величину узорка, правила сатурације, концепта "снаге информација" и квалитета разговора током самог прикупљања података. Onwuegbuzie је дао предлог да је минимална величина узорка за квалитативне студије 6 до 10 испитаника (224). Mason је испитујући величину узорка докторских дисертација са квалитативним студијама закључио да су узорци најчешће имали по 20 и 30 испитаника (225). Malterud је са сарадницима

представио концепт “снаге информација” и указао да величина узорка зависи од квалитета разговора и важности информација које се добију кроз сваки интервју (“квалитетнији” разговори- мањи узорак) (226). Многи часописи који објављују квалитативне студије, дају препоруке о величини узорка који студије треба да имају како би чланци били прихваћени за публикацију (227). Током узорковања је на 5 испитаника прављен пресек како би се проценио квалитет разговора и пратила сатурација. Сваком испитанику је пре почетка испитивања био објашњен циљ и методологија истраживања. Након тога је сваком испитанику било понуђено да учествује у истраживању, а свој пристанака су испитаници верификовали потписивањем информисаног пристанка за учешће у студији.

Подаци су прикупљани методом полуструктурираног интервјуа који омогућава детаљније прикупљање података везаних за тему истраживања, у односу на друге методе (228). Интервјуи су обављени на српском језику. Када год је било могуће, интервјуи су у договору са испитаницима бити обављени уживо, а када то није било могуће, разговори су били обављени путем видео позива. На почетку сваког разговора истраживач је представио себе и истраживање, а потом је постављао испитанику демографска питања. Након тога је истраживач постављао унапред формулисана питања везана за тему истраживања. Сваком испитанику су била постављена она питања из упитника која одговарају његовом образовању, звању и позицији на радном месту. На крају интервјуа, испитаницима је пружена могућност да изнесу додатне коментаре или информације релевантне за тему разговора, а које нису биле обухваћене претходно постављеним питањима, уколико су их сматрали значајним. Интервјуи су трајали између 15 и 30 минута и били су снимани када је од испитаника добијен пристанак за то.

У процесу обраде добијених података, интервјуи су најпре бити транскрибовани, а онда су из транскрипта уклоњени сви подаци који би могли открити идентитет испитаника. Након тога подаци су кодирани кроз шест фаза, према Braun и Clarke (229). У првој фази истраживач се упознавао са транскриптом, у другој су генерисани иницијалне кодови, да би у трећој фази кодови били повезани у теме. У четвртој фази теме су рецензиране, а у петој фази јасно дефинисане и именоване. На крају, направљен је извештај у форми резултата студије.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1 Студија исплативости

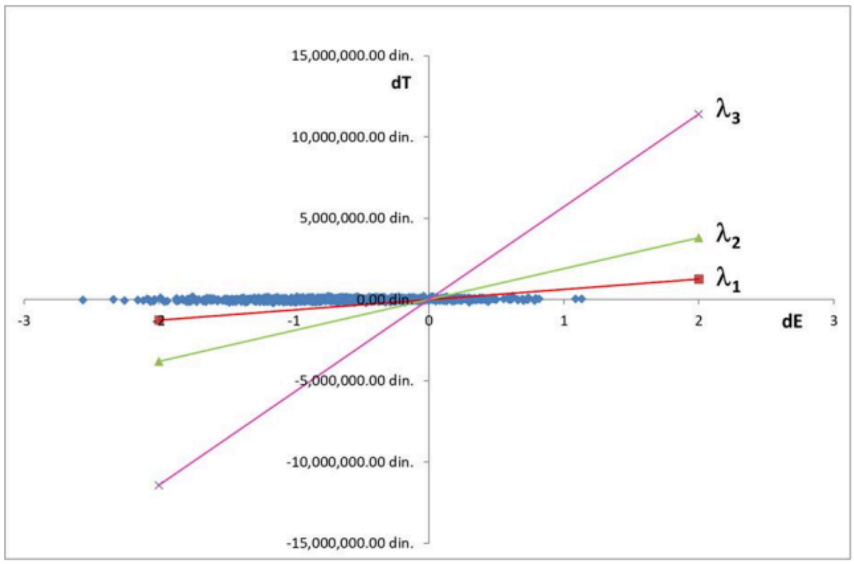
5.1.а Арипипразол у поређењу са оланзапином

Основни случај

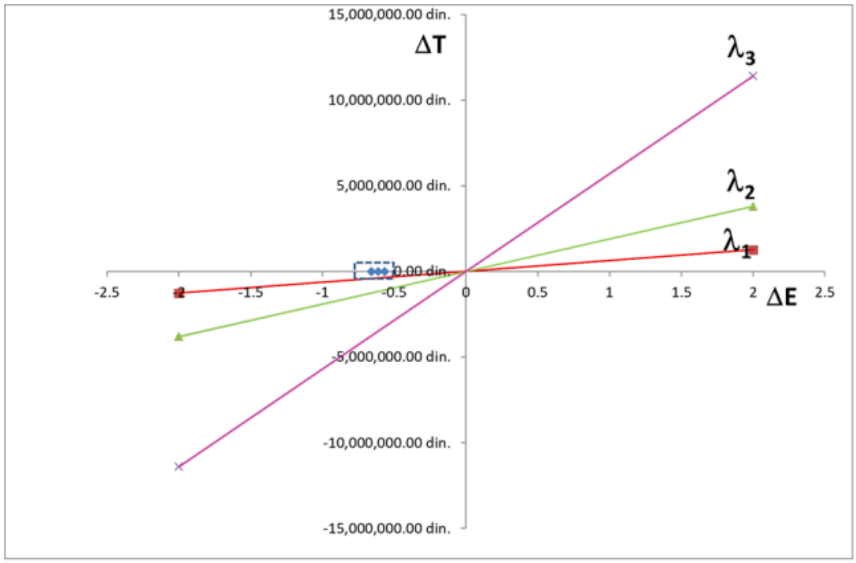
Монте Карло микросимулација за 1000 виртуелних пацијената лечених арипипразолом дала је следеће резултате: просечан трошак по пацијенту за 10 година износио је 428,082.91 ± 4,755.66 РСД (99% интервал поверења), а просечан број добијених година прилагођених квалитету био је 6,82 ± 0,04. На основу исте симулације, за пацијенте лечене оланзапином, просечни трошак по пацијенту током 10 година износио је 426.213,49 ± 4.186,63 динара (99% интервал поверења), а просечан број добијених година прилагођених

квалитету био је 7,43 ± 0,03. Када је арипипразол упоређен са оланзапином, инкрементални однос трошкова/ефикасности (ИЦЕР) по добијеној години живота прилагођеној квалитету износио је 131.417,69 ± 127.548,34 динара (99% интервал поверења), док је новчана нето корист била негативна, -390,341.96 ± 29,131.53 РСД (99% интервал поверења). Слика 1 приказује ИЦЕР за сваког виртуелног пацијента посебно, а слика 2 приказује просечни ИЦЕР за целу кохорту, са интервалом поверења од 99%. Са слике 2 може се видети да је већина ИЦЕР вредности изнад линија које одражавају спремност РФЗО да плати за још једну годину прилагођену за квалитет (QALY) добијену новим леком (арипипразол) у поређењу са старим (оланзапин). Приказане линије су ламбда 1 (један БДП по становнику по добијеној QALY), ламбда 2 (три БДП по глави становника по добијеној QALY) и ламбда 3 (девет БДП по глави становника по добијеној QALY).

Слика 1. Инкрементални однос трошкова/ефикасности-ИЦЕР (основни случај) за сваког виртуелног пацијента у моделу дуготрајног лечења схизофреније арипипразолом у поређењу са оланзапином. Ефекат је на скали приказан као број добијених година прилагођених квалитету (QALY)



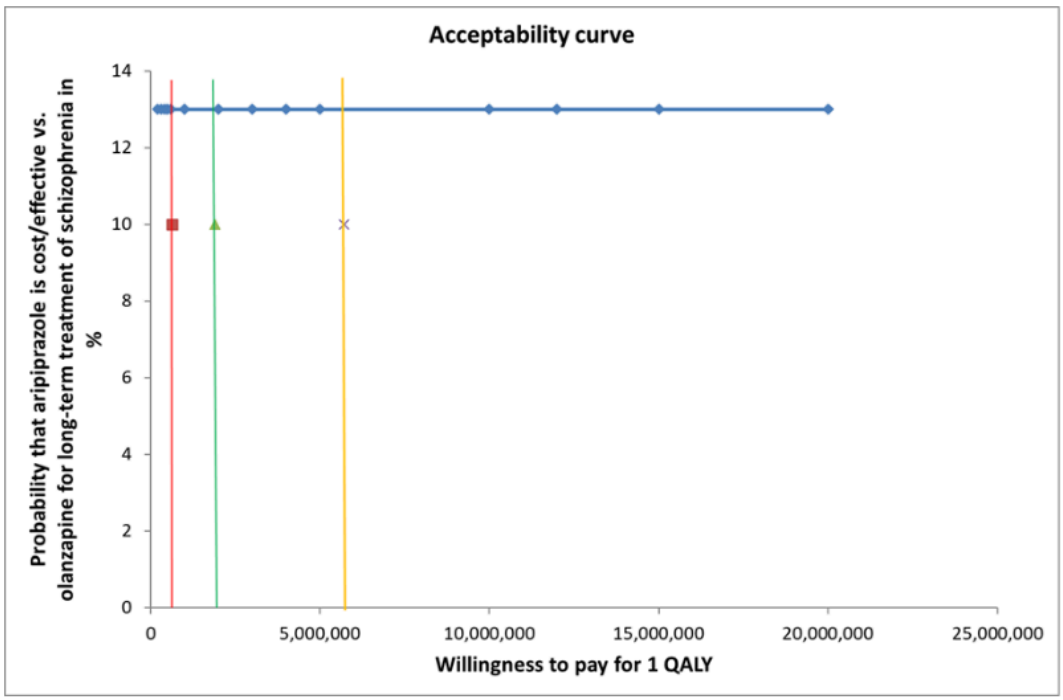
Слика 2. Просечни инкрементални однос трошкова/ефикасности-ИЦЕР са интервалом поверења од 99% (основни случај) за целу кохорту у моделу дуготрајног лечења схизофреније арипипразолом у поређењу са оланзапином. Ефекат је на скали приказан као број добијених година прилагођених квалитету (QALY)



Крива прихватљивости

Ако се спремност РФЗО-а да плати још једну добијену QALY креће од 200.000,00 РСД до 20.000.000,00 РСД, тада се се на основу Монте Карло симулације могу утврдити промене у проценту виртуелних пацијената код којих је терапија арипипразолом исплатива, односно прати се вероватноћа да је инкрементални однос трошкова и ефеката (ИЦЕР) испод одређеног прага спремности на плаћање, у поређењу са оланзапином. Ове вероватноће могу се приказати помоћу криве прихватљивости. На основу слике 3 може се закључити да је вероватноћа исплативости арипипразола око 13%, и то само ако је РФЗО спреман да плати износ у висини једног до девет БДП-а по глави становника за једну добијену QALY (634.156,00 РСД).

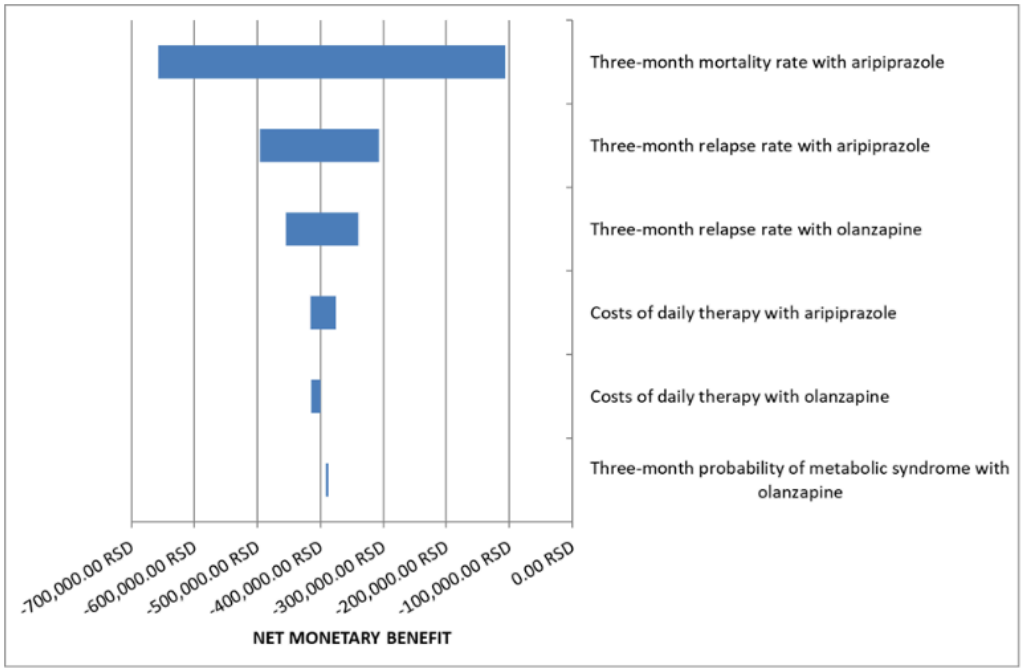
Слика 3. Крива прихватљивости. Црвена вертикална линија – један БДП по становнику за добијену QALY; зелена вертикална линија - три БДП-а по становнику за добијену QALY; жута вертикална линија - девет БДП-а/ по становнику за добијену QALY.



Једносмерна анализа осетљивости

У оквиру једносмерне анализе осетљивости вариране су вредности улазних варијабли ± 50% једна по једна, а за сваку од варираних вредности израчуната је нето новчана корист. Резултати анализе су приказани за најутицајније варијабле на Торнадо дијаграму (слика 4). Једносмерна анализа осетљивости је показала да различите вредности улазних варијабли нису промениле резултате анализе трошкова/корисности, пошто је нето новчана корист остала негативна чак и са најекстремнијим улазним вредностима.

Слика 4. Торнадо дијаграм



Пробабилистичка анализа осетљивости (PSA)

За пробабилистичку анализу осетљивости, вредности улазних варијабли су замењене дистрибуцијама, бета дистрибуција је коришћена за варијабле стопе и корисности, а гама дистрибуција за варијабле трошкова. Након Монте Карло микросимулације забележене су диспергованије вредности излазних варијабли, а њихове средње вредности са интервалима поверења од 99% су представљене у табели 1. Са прекограничном вредношћу ИЦЕР-а и негативном вредношћу нето новчане користи, анализа је потврдила да арипипразол није био исплатив у поређењу са оланзапином за дуготрајно лечење схизофреније.

Табела 1. Вредности излазних варијабли пре и после PSA (средња вредност ± 99% интервал поверења).

Излазне варијабле	**Основни случај**	**PSA**
Трошкови лечења арипипразолом по пацијенту	428,082.91 ± 4,755.66 РСД	435,072.79 ± 11,077.85 РСД
Трошкови лечења оланзапином по пацијенту	426,213.49 ± 4,186.63 RSD	430,481.08 ± 9,273.21 РСД
QALYs добијене арипипразолом	6.82 ± 0.04	6,95 ± 0,08
QALYs добијене оланзапином	7.43 ± 0.03	7,51 ± 0,07
ICER	131,417.69 ± 127,548.34 РСД	102,750.08 ± 176,564.03 РСД

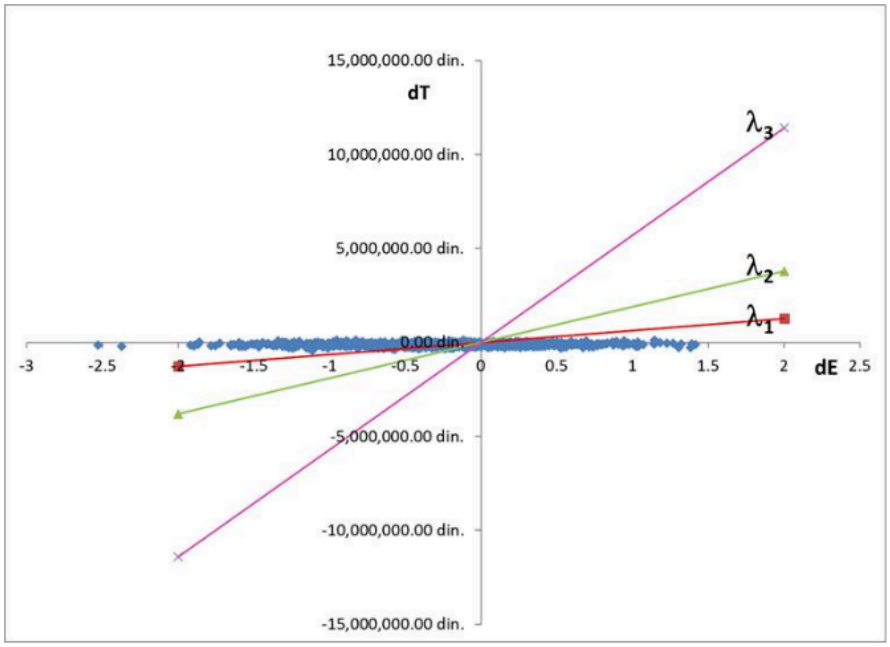
Нето новчана корист	-390,341.96 ± 29,131.53 РСД	-359,894.06 ± 58,321.83 РСД

5.1.б Арипипразол у поређењу са рисперидоном

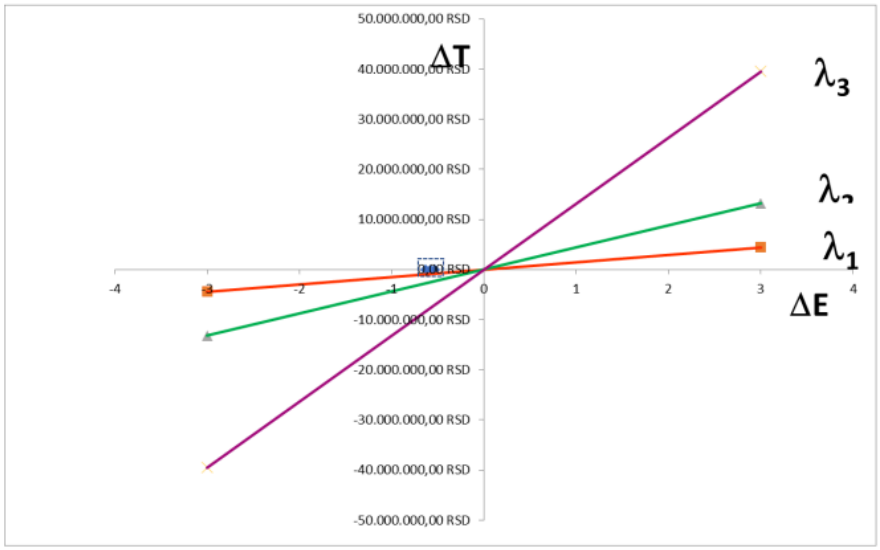
Основни случај

Монте Карло микросимулација за 1000 виртуелних пацијената лечених арипипразолом дала је следеће резултате: просечан трошак по пацијенту за 10 година износио је 423.752,84 ± 4.650,65 РСД (99% интервал поверења), а просечан број добијених година прилагођених квалитету био је 6,79± 0,04. На основу исте симулације, за пацијенте лечене кветиапином, просечни трошак по пацијенту током 10 година износио је 447.774,43 ± 4.871,60 РСД (99% интервал поверења), а просечан број добијених година прилагођених квалитету био је 7,37± 0,03. Када је арипипразол упоређен са рисперидоном, инкрементални однос трошкова/ефикасности (ИЦЕР) по добијеној години живота прилагођеној квалитету износио је 826.874,11 ± 71.334,08 РСД (99% интервал поверења), док је новчана нето корист била 423.752,84 ± 4.650,65 RSD РСД (99% интервал поверења). Слика 5 приказује ИЦЕР за сваког виртуелног пацијента посебно, а слика 6 приказује просечни ИЦЕР за целу кохорту, са интервалом поверења од 99%. На приказаним ИЦЕР графиконима може се видети да се рисперидон у већини симулација може сматрати и ефикаснијим и исплативијим у односу на арипипразол.

Слика 5. Инкрементални однос трошкова/ефикасности-ИЦЕР (основни случај) за сваког виртуелног пацијента у моделу дуготрајног лечења схизофреније арипипразолом у поређењу са рисперидоном. Ефекат је на скали приказан као број добијених година прилагођених квалитету (QALY)



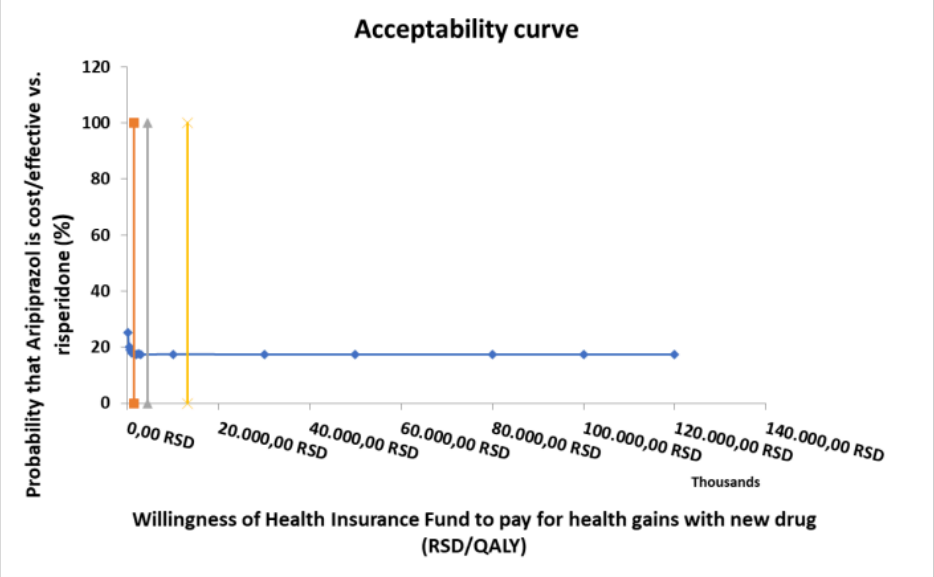
Слика 6. Просечни инкрементални однос трошкова/ефикасности-ИЦЕР са интервалом поверења од 99% (основни случај) за целу кохорту у моделу дуготрајног лечења схизофреније арипипразолом у поређењу са рисперидоном. Ефекат је на скали приказан као број добијених година прилагођених квалитету (QALY).



Крива прихватљивости

Ако се спремност РФЗО-а да плати још једну добијену QALY креће од 200.000,00 РСД до 20.000.000,00 РСД, тада се се на основу Монте Карло симулације могу утврдити промене у проценту виртуелних пацијената код којих је терапија арипипразолом исплатива, односно прати се вероватноћа да је инкрементални однос трошкова и ефеката (ИЦЕР) испод одређеног прага спремности на плаћање, у поређењу са рисперидоном. На слици 7 ове вероватноће су приказане помоћу криве прихватљивости. Крива прихватљивости показује да је вероватноћа да арипипразол буде трошковно ефикаснији у односу на рисперидон мања од 20% на свим анализираним праговима спремности за плаћање. Ово указује да рисперидон има велику предност у дуготрајном лечењу схизофреније.

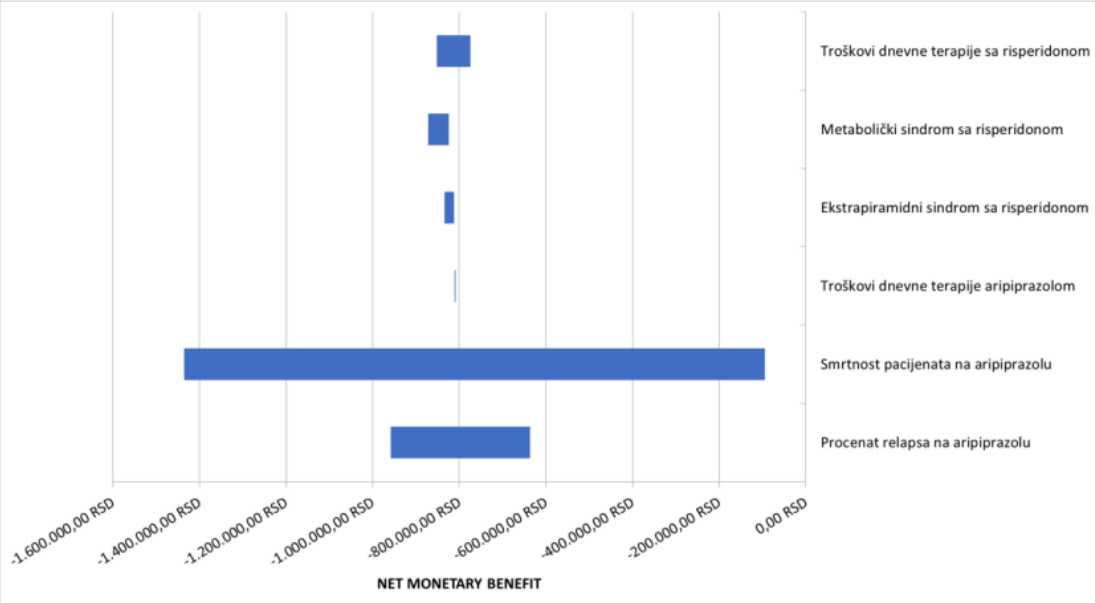
Слика 7. Крива прихватљивости. Наранџаста вертикална линија – један БДП по становнику за добијену QALY; сива вертикална линија - три БДП-а по становнику за добијену QALY; жута вертикална линија - девет БДП-а/ по становнику за добијену QALY



Једносмерна анализа осетљивости

У оквиру једносмерне анализе осетљивости вариране су вредности улазних варијабли ± 50% једна по једна, а за сваку од варираних вредности израчуната је нето новчана корист. Резултати анализе су приказани за најутицајније варијабле на Торнадо дијаграму (слика 8). Једносмерна анализа осетљивости је показала да различите вредности улазних варијабли нису промениле резултате анализе трошкова/корисности.

Слика 8. Торнадо дијаграм арипипразол/рисперидон



Пробабилистичка анализа осетљивости (PSA)

За пробабилистичку анализу осетљивости, вредности улазних варијабли су замењене дистрибуцијама, бета дистрибуција је коришћена за варијабле стопе и корисности, а гама дистрибуција за варијабле трошкова. Након Монте Карло микросимулације забележене су диспергованије вредности излазних варијабли, а њихове средње вредности са интервалима поверења од 99% су представљене у табели 2. Са прекограничном вредношћу ИЦЕР-а и негативном вредношћу нето новчане користи, анализа је потврдила да арипипразол није био исплатив у поређењу са рисперидоном за дуготрајно лечење схизофреније.

Табела 2. Вредности излазних варијабли пре и после PSA (средња вредност ± 99% интервал поверења).

Излазне варијабле	**Основни случај**	**PSA**
Трошкови лечења арипипразолом по пацијенту	423.752,84 ± 4.650,65 РСД	413.871,15 ± 8.198,13 РСД
Трошкови лечења рисперидоном по пацијенту	447.774,43 ± 4.871,60 РСД	428.960,67 ± 7.555,41 РСД

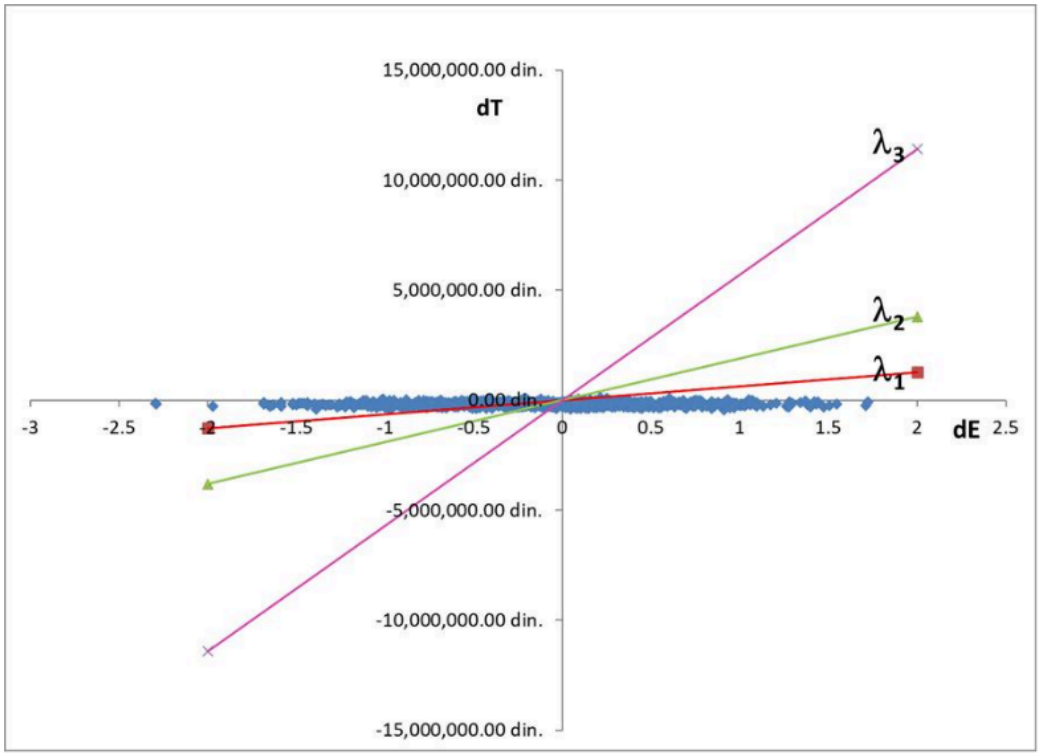
QALYs добијене арипипразолом	6,79 ± 0,04	6,60 ± 0,08
QALYs добијене рисперидоном	7,37 ± 0,03	7,07 ± 0,07
ICER	826.874,11 ± 71.334,08 РСД	-18.800,73 ± 115.579,33 РСД
Нето новчана корист	423.752,84 ± 4.650,65 РСД	-662.716,07 ± 131.342,95 РСД

5.1.в Арипипразол у поређењу са кветиапином

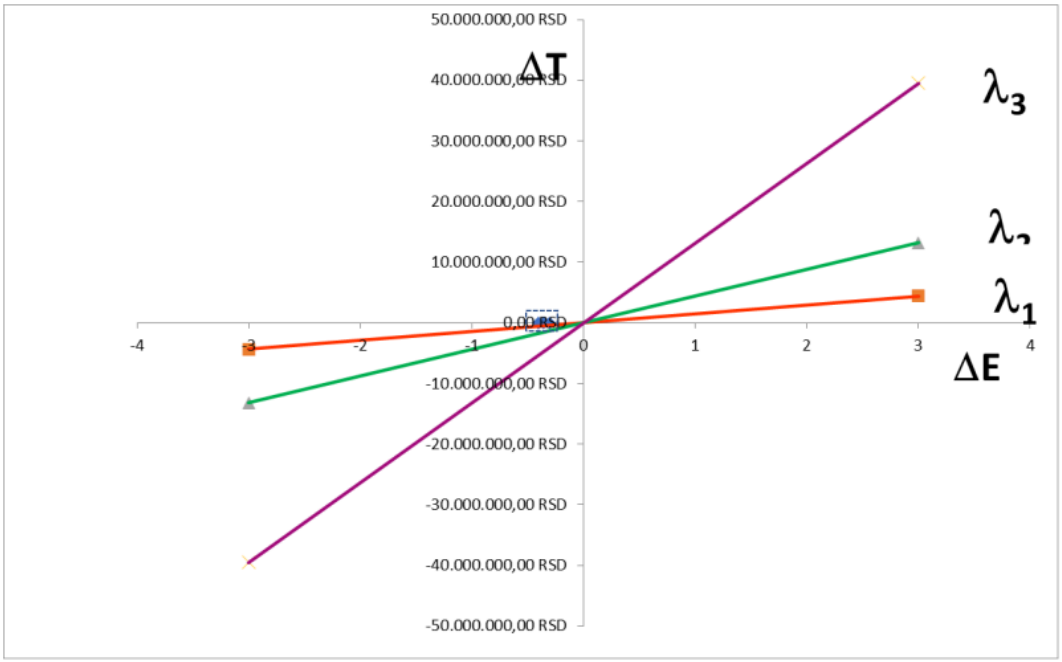
Основни случај

Монте Карло микросимулација за 1000 виртуелних пацијената лечених арипипразолом дала је следеће резултате: просечан трошак по пацијенту за 10 година износио је 425,739.96 .± 4,719.36 РСД (99% интервал поверења), а просечан број добијених година прилагођених квалитету био је 6,77 ± 0.04. На основу исте симулације, за пацијенте лечене кветиапином, просечни трошак по пацијенту током 10 година износио је 611,658.14 ± 6,329.31 РСД (99% интервал поверења), а просечан број добијених година прилагођених квалитету био је 6,89 ± 0.03. Када је арипипразол упоређен са кветиапином, инкрементални однос трошкова/ефикасности (ИЦЕР) по добијеној години живота прилагођеној квалитету износио је 971,087.75 . ± 5,268,385.18 РСД (99% интервал поверења), док је новчана нето корист била 107,965.40 ± 31,696.85 РСД (99% интервал поверења). Слика 9 приказује ИЦЕР за сваког виртуелног пацијента посебно, а слика 10 приказује просечни ИЦЕР за целу кохорту, са интервалом поверења од 99%. На приказаним ИЦЕР графиконима може се видети да се већина симулација налази у области где арипипразол има ниже трошкове и мању ефективност.

Слика 9. Инкрементални однос трошкова/ефикасности-ИЦЕР (основни случај) за сваког виртуелног пацијента у моделу дуготрајног лечења схизофреније арипипразолом у поређењу са кветиапином. Ефекат је на скали приказан као број добијених година прилагођених квалитету (QALY)



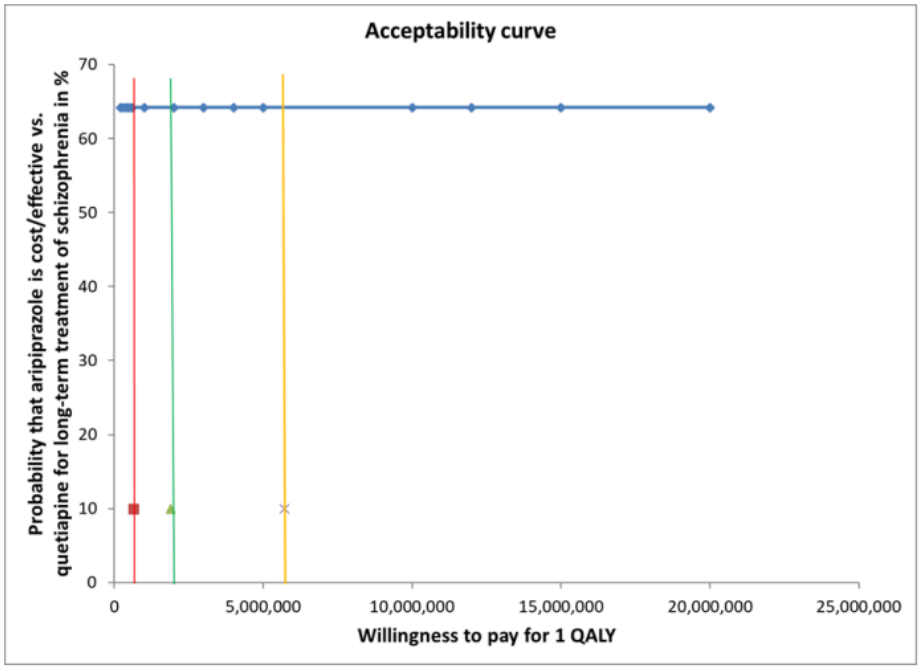
Слика 10. Просечни инкрементални однос трошкова/ефикасности-ИЦЕР са интервалом поверења од 99% (основни случај) за целу кохорту у моделу дуготрајног лечења схизофреније арипипразолом у поређењу са кветипином. Ефекат је на скали приказан као број добијених година прилагођених квалитету (QALY).



Крива прихватљивости

Ако се спремност РФЗО-а да плати још једну добијену QALY креће од 200.000,00 РСД до 20.000.000,00 РСД, тада се се на основу Монте Карло симулације могу утврдити промене у проценту виртуелних пацијената код којих је терапија арипипразолом исплативa, односно прати се вероватноћа да је инкрементални однос трошкова и ефеката (ИЦЕР) испод одређеног прага спремности на плаћање, у поређењу са кветиапином. На слици 11 се може видети да вероватноћа да је арипипразол исплатив у односу на кветиапин не прелази 65% чак ни при високом прагу спремности за плаћање.

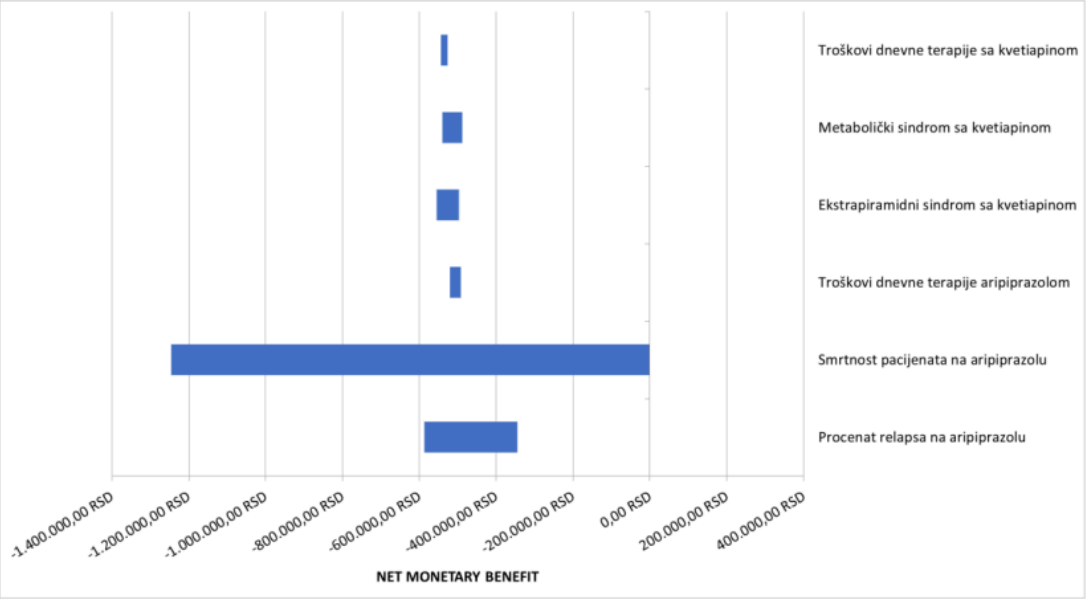
Слика 11. Крива прихватљивости. Црвена вертикална линија – један БДП по становнику за добијену QALY; зелена вертикална линија - три БДП-а по становнику за добијену QALY; жута вертикална линија - девет БДП-а/ по становнику за добијену QALY.



Једносмерна анализа осетљивости

У оквиру једносмерне анализе осетљивости вариране су вредности улазних варијабли ± 50% једна по једна, а за сваку од варираних вредности израчуната је нето новчана корист. Резултати анализе су приказане су за најутицајније варијабле на Торнадо дијаграму (слика 12). Једносмерна анализа осетљивости је показала да различите вредности улазних варијабли нису промениле резултате анализе трошкова/корисности, пошто је нето новчана корист није прошла нула чак и са најекстремнијим улазним вредностима.

Слика 12. Торнадо дијаграм арипипразол/кветиапин



Пробабилистичка анализа осетљивости (PSA)

За пробабилистичку анализу осетљивости, вредности улазних варијабли су замењене дистрибуцијама, бета дистрибуција је коришћена за варијабле стопе и корисности, а гама дистрибуција за варијабле трошкова. Након Монте Карло микросимулације забележене су диспергованије вредности излазних варијабли, а њихове средње вредности са интервалима поверења од 99% су представљене у табели 3. Са прекограничном вредношћу ИЦЕР-а и негативном вредношћу нето новчане користи, анализа је потврдила да арипипразол није био исплатив у поређењу са кветиапином за дуготрајно лечење схизофреније.

Табела 3. Вредности излазних варијабли пре и после PSA (средња вредност ± 99% интервал поверења).

Излазне варијабле	**Основни случај**	**PSA**
Трошкови лечења арипипразолом по пацијенту	425,739.96 ± 4,719.36 РСД	411.077,44 ± 7.799,71 РСД
Трошкови лечења кветиапином по пацијенту	611,658.14 ± 6,329.31 РСД	440.853,82 ± 7.906,55 РСД
QALYs добијене арипипразолом	6,77 ± 0.04	6,63 ± 0,08
QALYs добијене	6,89 ± 0.03	6,88 ± 0,07

кветиапином		
ICER	971,087.75 ± 5,268,385.18 РСД	22.226,68 ± 187.909,50 РСД
Нето новчана корист	107,965.40 ± 31,696.85 РСД	-341.039,48 ± 134.754,07 РСД

Вредности улазних параметара за Марковљев модел коришћен у студији, како за основни случај тако и за анализу осетљивости вероватноће, приказане су у табели 4.

Табела 4. Вредности улазних варијабли за Марковљев модел коришћен у студији, како за основни случај тако и за пробабилистичку анализу осетљивости

Варијабле	**Вредности основног случаја**	**PSA - коришћена дистрибуција и вредности параметара**	**Референце**
Стопа одговора на лечење током прве епизоде схизофреније	0,53	Бета дистрибуција, α=53, β=47	(230)
Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији арипипразолом добију релапс	0,0473	Бета дистрибуција, α=5, β=95	(230)
Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији арипипразолом добију екстрапирамидни синдром	0,0325	Бета дистрибуција, α=3, β=97	(230)
Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији арипипразолом добију метаболички синдром	0,0025	Бета дистрибуција, α=0.25, β=99.75	(230)
Смртност пацијената са схизофренијом за 3 месеца на терапији арипипразолом	0,0088	Бета дистрибуција, α=0.88, β=99.12	(231)
Тромесечна вероватноћа терапијског одговора на клозапин	0,401	Бета дистрибуција, α=40.1, β=59.9	(232)
Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији клозапином добију екстрапирамидни синдром	0,0368	Бета дистрибуција, α=3.7, β=96.3	(233)
Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији клозапином добију метаболички синдром	0,0049	Бета дистрибуција, α=0.49, β=99.51	(234)

Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији клозапином добију неутропенију	0,0021	Бета дистрибуција, α=0.21, β=99.79	(234)
Смртност пацијената са схизофренијом за 3 месеца на терапији оланзапином или клозапином	0,004	Бета дистрибуција, α=0.4, β=99.6	(231)
Квалитет живота пацијената са схизофренијом у фази ремисије	0,919	Бета дистрибуција, α=92, β=8	(235)
Квалитет живота пацијената са схизофренијом у фази релапса	0,604	Бета дистрибуција, α=60.4, β=39.6	(235)
Смањење квалитета живота због метаболичког синдрома	0,132	Бета дистрибуција, α=13.2, β=86.8	(235)
Смањење квалитета живота због екстрапирамидног синдрома	0,256	Бета дистрибуција, α=25.6, β=74.4	(235)
Трошкови хоспитализације	52.465,28 РСД	Гама дистрибуција, α=16, β= 3279.08	(236)
Трошкови дневне терапије оланзапином орално (5-20 mg)	25,00 – 122,00 РСД	Гама дистрибуција, α=16, β=5.87	(237)
Тромесечни трошкови лечења стабилне схизофреније	5.693,14 РСД	Гама дистрибуција, α=16, β=335,82	(236), (238)
Тромесечни трошкови лечења релапса схизофреније	11.142,43 РСД	Гама дистрибуција, α=16, β=696,40	(236), (238)
Тромесечни трошкови лечења метаболичког синдрома	3.992,21 РСД	Гама дистрибуција, α=16, β=249,51	(239)
Тромесечни трошкови лечења екстрапирамидног синдрома	49,00 -1319,00 РСД	Гама дистрибуција, α=16, β=40,63	(240)
Проценат пацијената са релапсом схизофреније који се хоспитализује због свог стања	38%	Бета дистрибуција, α=38, β=62	(241)
Трошкови дневне терапије арипипразолом орално (15mg)	54,68 РСД	Гама дистрибуција, α=16, β=3,42	(242)

Трошкови дневне терапије клозапином орално (200-400mg)	35,00 – 70,00 РСД	Гама дистрибуција, α=16, β=3,25	(243)
Трошкови лечења неутропеније	53.000,99 РСД	Гама дистрибуција, α=16, β=3.312,56	(244)
Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији оланзапином добију релапс	2,28%	Бета дистрибуција, α=2, β=98	(245)
Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији оланзапином добију екстрапирамидни синдром	0,1175	Бета дистрибуција, α=12, β=88	(246)
Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији оланзапином добију метаболички синдром	0,0200	Бета дистрибуција, α=2, β=98	(247)
Референтна годишња каматна стопа Народне банке Србије	3%	Бета дистрибуција, α=3, β=97	(248)
Трошкови једног дана хоспитализације на одељењу опште болнице	1.545,40 РСД	Административно регулисано	(238)
Цена првог прегледа код специјалисте	284,01 РСД	Административно регулисано	(238)
Цена првог прегледа код лекара опште праксе	356,44 РСД	Административно регулисано	(238)
Цена контролног прегледа код специјалисте	186,98 РСД	Административно регулисано	(238)
Цена контролног прегледа код лекара опште праксе	259,49 РСД	Административно регулисано	(238)
Цена узимања узорка крви за анализу	105,33 РСД	Административно регулисано	(238)
Крвна слика – цена	287,95 РСД	Административно регулисано	(238)
Ниво креатинина у серуму – цена	235,15 РСД	Административно регулисано	(238)
Ниво AST-а или ALT-а у серуму – цена	229,15 РСД	Административно регулисано	(249)

ЕКГ (ECG) – цена	600,00 РСД	Административно регулисано	(238)
Бруто домаћи производ (БДП) по глави становника у Србији 2017. године	634.156,00 РСД	Административно регулисано	(250)
Бруто домаћи производ (БДП) по глави становника у Србији 2024.године	1.464.512,07 РСД	Административно регулисано	(251)
Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији кветиапином добију релапс (24.1% годишње)	5,85%	Бета дистрибуција, $\alpha=24$, $\beta=76$	(252)
Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији кветиапином добију екстрапирамидни синдром	3,22%	Бета дистрибуција, $\alpha=3$, $\beta=97$	(252)
Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији кветиапином добију метаболички синдром	0,32%	Бета дистрибуција, $\alpha=0.3$, $\beta=99$	(252)
Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији рисперидоном добију релапс (17.6% годишње)	4,30%	Бета дистрибуција, $\alpha=4$, $\beta=96$	(252)
Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији рисперидоном добију екстрапирамидни синдром	7,85%	Бета дистрибуција, $\alpha=8$, $\beta=92$	(252)
Проценат пацијената који за 3 месеца на терапији рисперидоном добију метаболички синдром	0,37%	Бета дистрибуција, $\alpha=0,4$, $\beta=99$	(252)
Смртност пацијената са схизофренијом за 3 месеца на терапији кветиапином (1.41 пута већа од смртности у општој популацији)	0,52%	Бета дистрибуција, $\alpha=0.5$, $\beta=99$	(253)
Смртност пацијената са схизофренијом за 3 месеца на терапији рисперидоном	0,38%	Бета дистрибуција, $\alpha=0,3$, $\beta=99$	(253)

Трошкови дневне терапије рисперидоном орално, 5mg	34,14 RSD	Гама дистрибуција, α=16, β=2,4	(254)
Трошкови дневне терапије кветиапином орално, 400mg - 800mg, партиципација 65%	15,90 RSD	Гама дистрибуција, α=16, β=0.99	(254)

5.2 Студија трошкова

У табели 1. су приказане карактеристике пацијената. Просечна старост пацијената је била 39.5±11.1 година, са највећом учесталошћу у старосној категорији од 36-45 година. Половина пацијената је била мушког пола. Две трећине пацијената је имало средњу школу, вишу и високу школу петина испитаника, а само основну школу је завршило 13% испитаника. Више од половине испитаника је било незапослено, трећина у пензији а 13.7% је било запослено. Готово три четвртине испитаника је било неожењено/неудато, ожењених/удатих је било 14%, разведених десетина испитаника. Три четвртине пацијената је имало трајање болести дуже од 5 година, петина од 2 до 5 година, а десетина краће од 5 година. Пацијенти су просечно имали 4 хоспитализације у току живота, једну у току периода праћења и 7 амбулантних прегледа у току праћења. Код половине пацијената су били присутни нежељени ефекти терапије, Најћешћи нежељени ефекат је била је екстрапирамидална симптоматологија (ЕПС). Коришћење здравствене заштите и трошкови лечења по пацијенту су приказани у табели 2.

Табела 1. Карактеристике испитаника (N=831)

Карактеристика		Вредност (средња вредност ±СД, медијана, ИКР) или учесталост (проценат)
Старост (године)		39.5±11.1, 39.0, [17.0]
Старост (по групама)	Од 18 do 25 година	99 (11.9%)
	Од 26 do 35 година	220 (26.5%)
	Од 36 do 45 година	261 (31.4%)
	Од 46 do 55 година	177 (21.3%)
	Од 56 do 65 година	64 (7.7%)
	Више од 65 година	10 (1.2%)
Пол	Мушки	449 (54.0%)
	Женски	382 (46.0%)
Образовање	Без основне школе	7 (0.8%)
	Основна школа	108 (13.0%)

	Средња школа	538 (64.7%)
	Виша школа	47 (5.7%)
	Факултет	131 (15.8%)
Запосленост	Запослен/а	114 (13.7%)
	Незапослен/а	485 (58.4%)
	Пензионер/ка	231 (27.8%)
Брачни статус	Неожењен/неудата	576 (71.7%)
	Ожењен/удата	117 (14.1%)
	Разведен/а	99 (11.9%)
	Удовац/удовица	19 (2.3%)
Трајање болести (године)		12.7±9.4, 11.0, [16.0]
Трајање болест (по групама)	До 2 године	89 (10.7%)
	Од 2 до 5 година	142 (17.1%)
	Више од 5 година	600 (72.2%)
Укупан број хоспитализација током живота		4.3±3.5, 3.0, [3.0]
Број хоспитализација током периода праћења		1.5±0.8, 1.0, [1.0]
Број хоспитализација у оквиру Дневне Болнице током периода праћења		0.2±0.5, 0.0, [0.0]
Број амбулантних прегледа током праћења		7.2±4.3, 7.0, [6.0]
Индекс коморбидитета по Чарлстону (CCI)		0.4±0.8, 0.0, [1.0]
Нежељени ефекти	Не	422 (51.0%)
	Да	405 (49.0%)
	Гојазност	37 (4.5%)
	Хиперпролактинемија	18 (2.2%)
	Повишен шећер у крви	10 (1.2%)
	Хиперлипидемија	26 (3.1%)
	ЕПС	359 (43.5%)

	Акатизије	22 (2.7%)

Табела 2. Коришћење здравствене заштите и трошкови лечења по пацијенту (N=831)

Варијабла		Вредност (средња вредност ±СД, медијана, ИКР) или учесталост (проценат)
Број дана стационарног лечења		62.5±38.6, 52.0, [41.0]
Врста стационарног лечења	Општа нега	38.2±31.4, 31.0, [32.0]
	Полуинтензивна нега	18.1±18.0, 14.0, [17.0]
	Интензивна нега	6.1±7.3, 4.0, [7.0]
Број дана дневне болнице		7.58±26.6, 0.0, [0.0]
Услуге, лекови и материјали потрошени у току хоспиталног лечења (број/ количина)		
Консултативни прегледи		1.1±2.0, 0.0, [1.0]
Дијагностичке процедуре-укупно		0.6±1.1, 0.0, [1.0]
Радиолошка дијагностика	Укупно	0.2±0.7, 0.0, [0.0]
	Ултразвучна дијагностика	0.1±0.3, 0.0, [0.0]
	РТГ дијагностика	0.1±0.4, 0.0, [0.0]
	ЦТ дијагностика	0.1±0.3, 0.0, [0.0]
	МРИ дијагностика	0.0±0.5, 0.0, [0.0]
Остале дијагностичке процедуре		0.3±0.7, 0.0, [1.0]
Лабораторијске анализе-укупно		96.1±72.6, 77.0, [86.0]
Врсте лабораторијских анализа	Опште хематолошке и анализе хемостазе	4.4±3.6, 3.0, [4.0]
	Биохемијске и имунохемијске анализе	91.3±69.4, 74.0, [83.0]
	Микробиолошке анализе	0.1±0.5, 0.0, [0.0]
	Токсиколошке анализе	0.3±1.1, 0.0, [0.0]
Услуге-укупно		371.8±361.8, 277.0, [364.0]

Услуге психијатара-дијагностичке		137.4±148.3, 96.0, [152.0]
Услуге психијатара –терапијске		141.3±128.6, 107.0, [145.0]
Услуге неуролога		2.7±8.9, 0.0, [1.0]
Услуге физијатра		1.8±4.9, 0.0, [2.0]
Услуге психолога- дијагностичке		8.3±17.0, 4.0, [8.0]
Услуге психолога – терапијске		23.9±32.1, 7.0, [41.0]
Услуге социјалног радника		39.7±75.8, 22.0, [50.0]
Услуге медицинских сестара		8.5±19.5, 4.0, [7.0]
Удружене услуге		8.1±12.6, 1.0, [13.0]
Број ДД психотропних лекова-укупно		202.9±169.7, 160.6, [141.0]
Број ДД антипсихотика	Укупно	63.2±83.6, 42.1, [60.1]
	Број ДД атипичних антипсихотика	19.3±45.3, 6.0, [16.0]
	Број ДД типичних антипсихотика	44.0±66.7, 28.1, [51.0]
Број ДД стабилизатора расположења		9.7±17.0, 0.0, [16.3]
Број ДД антидепресива		4.7±23.5, 0.0, [0.0]
Број ДД антипаркинсоника		5.1±10.3, 0.0, [6.0]
Број ДД анксиолитика		108.0±91.2, 87.0, [97.0]
Број ДД хипнотика		12.3±21.6, 1.0, [19.0]
Медицински потрошни материјал		308.6±303.7, 218.0, [263.0]

Трошкови лечења у РСД по пацијенту у току хоспиталног лечења

	Вредност	Проценат укупних трошкова
Укупни трошкови (хоспитално и амбулантно лечење)	799358.8±463870.9, 692130.5, [499638.5]	100%
Трошкови болничких дана (БО дани) током стационарног лечења	124641.4±77381.4, 101851.8, [82197.5]	15.6%

Трошкови за БО дане према типу стационарног лечења	Општа нега	59076.7±48537.5, 47907.4, [49452.8]	7.4
	Полуинтензивна нега	40375.7±40179.7, 31269.6, [37970.2]	5.1
	Интензивна нега	25189.0±29955.3, 16427.0, [28747.2]	3.2
Трошкови БО дана током лечења у Дневној Болници		9377.3±32924.0, 0.0, [0.0]	1.2%
Трошкови услуга, лекова и материјала у току хоспиталног лечења			
Консултативни прегледи		311.7±580.3, 0.0, [284.0]	0.04%
Дијагностичке процедуре- укупно		1156.7±2248.7, 0.0, [2360.0]	0.1%
Радиолошка дијагностика	Укупно	416.1±1440.2, 0.0, [0.0]	0.05%
	Ултразвучна Дијагностика	137.8±737.5, 0.0, [0.0]	0.02%
	РТГ дијагностика	103.8±404.7, 0.0, [0.0]	0.01%
	ЦТ дијагностика	161.3±810.9, 0.0, [0.0]	0.02%
	МРИ дијагностика	13.2±269.4, 0.0, [0.0]	0.00%
Остале дијагностичке процедуре		740.6±1440.7, 0.0, [1940.0]	0.09%
Лабораторијске процедуре- укупно		9562.3±8644.5, 7152.5, [8530.5]	1.2%
Врсте лабораторијских анализа	Опште хематолошке и анализе хемостазе	492.2±845.6, 312.1, [312.1]	0.06%
	Биохемијске и имунохемијске анализе	8846.3±7908.4, 6632.4, [7765.1]	1.1%
	Микробиолошке анализе	134.1±724.1, 0.0, [0.0]	0.01%

	Токсиколошке анализе	89.8±366.9, 0.0, [0.0]	0.01%
Услуге- укупно		511164.9±387340.4, 429384.8, [406257.8]	64.0%
Услуге психијатра- дијагностичке		175662.6±146911.9, 140892.3, [137765.0]	22%
Услуге психијатра- терапијске		229685.4±175383.1, 208081.7, [207331.1]	28.7%
Услуге неуролога		23401.5±22431.6, 20430.0, [20060.0]	2.9%
Услуге физијатра		197.2±697.8, 0.0, [138.4]	0.02%
Услуге психолога- дијагностичке		12743.6±14659.2, 9592.1, [14790.5]	1.6%
Услуге психолога- терапијске		14368.8±14114.1, 12071.8, [14217.3]	1.8%
Услуге социјалног радника		46767.3±56016.0, 29376.0, [47133.8]	5.9%
Услуге медицинских сестара		7673.1±9247.0, 4938.4, [5839.6]	1.0%
Удружене услуге		665.4±3490.9, 0.0, [337.3]	0.1%
Психотропни лекови- укупно		14038.2±27332.5, 8337.8, [9551.3]	1.8%
Антипсихотици	Укупно	10122.6±26597.9, 5181.2, [6144.3]	1.3%
	Атипични антипсихотици	7954.2±23771.2, 3729.7, [5623.2]	1%
	Типични антипсихотици	2168.4±11823.7, 1050.0, [1757.1]	0,3%
Стабилизатори расположења		1565.8±1642.6, 1158.7, [1778.9]	0.2%
Антидепресиви		60.9±312.2, 0.0, [0.0]	0.00%
Антипаркинсоници		91.5±199.0, 0.0, [100.9]	0.01%

Анксиолитици		1143.3±972.7, 889.5, [898.8]	0.1%
Хипнотици		1054.0±1673.9, 322.3, [1445.6]	0.1%
Непсихотропни лекови	Укупно	997.8±3150.8, 209.1, [939.2]	0.1%
	Антибиотици	398.9±1284.5, 0.0, [388.1]	0.05%
	Нискомолекуларни хепарин	110.9±1171.5, 0.0, [0.0]	0.01%
	Кардиолошка терапија	65.3±277.8, 0.0, [0.0]	0.01%
	Терапија за дијабетес	17.1±112.0, 0.0, [0.0]	0.00%
	Остала терапија	405.6±1721.2, 0.0, [306.6]	0.05%
Медицински потрошни материјал		536.0±747.3, 297.0, [532.5]	0.1%
Услуге и лекови потрошени у току амбулантног лечења			
Број амбулантних прегледа		7.2±4.3, 7.0, [6.0]	
Психотропни лекови- укупно		1171.5±510.4, 1134.6, [713.5]	
Број ДД антипсихотика	Укупно	523.7±255.8, 506.6, [381.3]	
	Атипични антипсихотици	360.1±216.5, 356.7, [341.5]	
	Типични антипсихотици	163.6±176.1, 124.7, [275.0]	
Број ДД стабилизатора расположења		162.0±110.9, 1840.0, [177.0]	
Број ДД антидепресива		34.0±97.5, 0.0, [0.0]	
Број ДД антипаркинсоника		18.0±30.6, 0.0, [28.6]	
Број ДД анксиолитика		351.3±297.4, 314.0, [493.2]	
Број ДД хипнотика		82.5±119.1, 0.0, [151.0]	
Трошкови амбулантног лечења у РСД по пацијенту			
Амбулантни прегледи		68273.7±41026.8,	8.5%

		66691.5, [57164.2]	
Психотропни лекови- укупно		58813.7±70448.7, 46394.9, [28818.2]	7.4%
Антипсихотици	Укупно	47428.0±70582.2, 35635.5, [29743.7]	5.9%
	Атипични антипсихотици	43571.1±71319.8, 31596.5, [28920.2]	5.4%
	Типични антипсихотици	3856.9±4266.2, 3105.0, [5836.1]	0.5%
Стабилизатори расположења		6283.6±4487.3, 6914.8, [6055.2]	0.8%
Антидепресиви		528.0±1517.3, 0.0, [0.0]	0.1%
Антипаркинсоници		294.6±536.9, 0.0, [459.7]	0.04%
Анксиолитици		2419.4±2535.2, 1820.7, [3866.3]	0.3%
Хипнотици		1839.6±2959.7, 0.0, [2369.1]	0.2%
Остали психотропни лекови		20.5±590.8, 0.0, [0.0]	0.00%

У табели 3 приказане су карактеристике пацијената према трајању болести. Просечна старост пацијената је била највећа у групи пацијената који се лече дуже од 5 година, са статистички значајном разликом између група. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика била значајна између групе која се лечила мање од 2 године (1. група) и групе чија је болест трајала дуже од 5 година (3. група) ($p<0.001$) и групе чија је болест трајала између 2 и 5 година (2. група) и 3. групе ($p<0.001$), док је између 1. и 2. групе разлика била близу конвенционалног нивоа значајности ($p=0.070$). У прве две групе две трећине пацијената је било мушког пола, док је у групи леченој више од 5 година половина пацијената била мушког пола, разлика је била близу конвенционалног нивоа значајности. Степен образовања се није статистички значајно разликовало према трајању болести. Запослених пацијената је било највише у 1. групи, док је у групи пацијената са трајањем болести преко 5 година било две трећине пацијената у пензији, разлика је била статистички значајна. Петина пацијената у 1. групи је била удата/ожењена, у поређењу са десетином пацијената у преостале две групе, а учесталост развода је била највећа у 3. групи, са статистички значајном разликом између група. Укупан број хоспитализација током живота је био највећи у 3. групи, разлика је била статистички значајна. Пост хок

тестирањем је утврђена разлика између 1. и 2. групе пацијената ($p<0.001$), 1. и 3. групе ($p<0.001$) и 2. и 3. групе ($p<0.001$). Није било статистички значајне разлике између група у броју хоспитализација у Дневној болници током периода праћења. Број амбулантних прегледа се није статистички значајно разликовао између група. Учесталост категорија 1, 2 и >2 индекса коморбидитета по Чарлстону је била највиша у групи пацијената чија је болест трајала дуже од 5 година, разлика је статистички значајна. Највећа учесталост нежељених дејстава антипсихотика је била присутна у 3. групи, разлика је значајна између група. Екстрапирамидална симптоматологија (ЕПС) је био најучесталија у групи пацијената лечених дуже од 5 година, разлика је статистички значајна. Није било статистички значајне разлике у осталим појединачним нежељеним дејствима између група.

У табели 4 приказани су резултати поређења укупних годишњих директних трошкова пацијената према трајању болести. Укупни трошкови се нису статистички значајно разликовали између група.

Табела 3. Карактеристике пацијената према групама по трајању болести (N=831)

Карактеристика		Вредност (средња вредност ±СД, медијана, ИКР) или учесталост (проценат)			p
Групе према трајању болести		До 2 године (N=89, 10.7%)	Од 2 до 5 година (N=142, 17.1%)	Више од 5 година (N=600, 72.2%)	
Старост (године)		33.8±10.2	31.2±8.9	42.3±10.3	<0.001
Старост (по групама)	Од 18 до 25 година	26 (29.2)	47 (33.1)	26 (4.3)	<0.001
	Од 26 до 35 година	27 (30.3)	57 (40.1)	136 (22.7)	
	Од 36 до 45 година	23 (25.8)	25 (17.6)	213 (35.5)	
	Од 46 до 55 година	11 (12.4)	12 (8.5)	154 (25.7)	
	Од 56 до 65 година	2 (2.2)	1 (0.7)	61 (10.2)	
	Више од 65 година	0 (0)	0 (0)	10 (1.7)	
Пол	Мушки	54 (60.7)	86 (60.6)	309 (51.5)	0.062
	Женски	35 (39.3)	56 (39.4)	291 (48.5)	
Образовање	Без основне школе	2 (2.2)	1 (0.7)	4 (0.7)	0.471
	Основна школа	7 (7.9)	14 (9.9)	87 (14.5)	
	Средња школа	59 (66.3)	96 (67.6)	383 (63.8)	
	Виша школа	6 (6.7)	10 (7)	31 (5.2)	
	Факултет	15 (16.9)	21 (14.8)	95 (15.8)	
Запосленост	Запослен/а	17 (19.1)	20 (14.1)	77 (12.9)	<0.001
	Незапослен/а	68 (76.4)	118 (83.1)	299 (49.9)	
	Пензионер/ка	4 (4.5)	4 (2.8)	223 (37.2)	
Брачни статус	Неожењен/неудата	59 (66.3)	110 (77.5)	427 (71.2)	0.013
	Ожењен/удата	22 (24.7)	19 (13.4)	76 (12.7)	

	Разведен/а	8 (9)	11 (7.7)	80 (13.3)	
	Удовац/удовица	0 (0)	2 (1.4)	17 (2.8)	
Укупан број хоспитализација током живота		2(1)	2(2)	4(3)	<0.001
Број хоспитализација током периода праћења		1(0)	1(1)	1(1)	0.387
Број хоспитализација у оквиру Дневне болнице током периода праћења	0	82 (92.1)	120 (84.5)	539 (90.3)	0.361
	1	3 (3.4)	11 (7.7)	36 (6)	
	2	3 (3.4)	9 (6.3)	18 (3)	
	>2	1 (1.1)	2 (1.4)	4 (0.7)	
Број амбулантних прегледа током праћења		7(4)	7(4)	7(5)	0.061
Индекс коморбидитета по Чарлстону (CCI)	0	77 (86.5)	0 (93)	374 (63.1)	<0.001
	1	10 (11.2)	9 (6.3)	144 (24.3)	
	2	2 (2.2)	0 (0)	52 (8.8)	
	>2	0 (0)	1 (0.7)	23 (3.9)	
Нежељени ефекти	Не	55 (61.8)	88 (62)	279 (46.8)	0.001
	Да	34 (38.2)	54 (38)	317 (53.2)	
	Гојазност	4 (4.5)	6 (4.2)	27 (4.5)	0.987
	Хиперпролактинемија	0 (0)	6 (4.2)	12 (2)	0.090
	Повишен шећер у крви	0 (0)	1 (0.7)	9 (1.5)	0.401
	Хиперлипидемија	1 (1.1)	3 (2.1)	22 (3.7)	0.326
	ЕПС	32 (36.4)	44 (31)	283 (47.5)	0.001
	Акатизије	1 (1.1)	4 (2.8)	17 (2.9)	0.642

Табела 4. Укупни директни трошкови према групама по трајању болести

Групе према трајању болести	До 2 године		Од 2 до 5 година		Више од 5 година		Kruscall Wallis тест	Post hoc		
	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	P	До 2 г. vs 2-5 г.	До 2 г. vs >5 г.	2-5 г. vs >5 г.
Укупни директни трошкови	732631.2 (441821.1)	89	697522.7 (506447.7)	142	686751.3 (508880)	600	0.248	0.927	0.222	0.188

У табели 5 приказане су трошкови болничких дана, амбулантних прегледа и консултативних прегледа, по групама према трајању болести. Трошкови за дане опште неге су се статистички значајно разликовали између група, са највишим трошковима за пацијенте који су се лечили дуже од 5 година. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика значајна између 2. и 3. групе. Трошкови за дане полуинтензивне неге нису се статистички значајно разликовали између група. Трошкови за дане интензивне неге су се статистички значајно разликовали између група према трајању болести, а највише трошкове имали су пацијенти који се лече дуже од 5 година. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика значајна између 1. и 3. групе. Трошкови укупних стационарних болничких дана статистички су се значајно разликовали између група према трајању болести, са највишим трошковима у 3. групи. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика значајна између пацијената 1. и 2. групе и пацијената 1. и 3. групе. Трошкови болничких дана у Дневној болници нису се статистички значајно разликовали између група. Трошкови амбулантних и консултативних прегледа нису се статистички значајно разликовали између група.

У табели 6 приказани су трошкови за непсихотропну терапију током хоспитализације, по групама према трајању болести. Укупни трошкови за антибиотике и нискомолекуларни хепарин нису се статистички значајно разликовали између група. Укупни трошкови кардиолошке терапије били су највиши код пацијената чија је болест трајала дуже од 5 година, разлика је била статистички значајна између група. Пост хок тестирањем је утврђена значајна разлика између пацијената 2. и 3. групе. У групи пацијената чија је болест трајала краће од 2 године није било пацијената са дијабетесом, у другој групи је један пацијент је имао дијабетес, па трошкови лечења дијабетеса нису могли да се упореде према трајању болести. Укупни трошкови остале и укупне непсихотропне терапије нису се статистички значајно разликовали по групама према трајању болести.

У табели 7 приказани су трошкови за психотропну терапију током хоспиталног лечења, по групама према трајању болести. Укупни трошкови за типичне антипсихотике су се статистички значајно разликовали између група, са највећим трошком за пацијенте чија је болест трајала дуже од 5 година. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика била значајна између 1. и 3. групе и између 2. и 3. групе. Трошкови за атипичне антипсихотике и укупни трошкови за све антипсихотике нису се значајно разликовали између група. Трошкови за анксиолитике се такође нису значајно разликовали између група. Трошкови за хипнотике су се значајно разликовали између група, са највећим трошком за пациенте чија је болест трајала дуже од 5 година. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика била значајна између 2. и 3. групе. Трошкови за стабилизаторе расположења су се значајно разликовали између група, са највећим трошком за пацијенте 3. групе. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика била значајна између 1. и 3. групе. Трошкови за антидепресиве се нису значајно разликовали између група. Трошкови за антипаркинсонике су се значајно разликовали између група. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика била значајна између пацијената чија је болест трајала до 2 године и пацијената чија је болест трајала дуже од 5 година. Укупни трошкови за психотропне лекове током хоспиталног лечења нису се значајно разликовали према групама.

У табели 8 приказани су трошкови за спроведене дијагностичке, терапијске и друге услуге лекара, сарадника у лечењу и медицинских сестара/техничара током хоспиталног третмана, по групама према трајању болести. Трошкови за терапијске услуге психијатра

статистички су се значајно разликовали између група, са најмањим износом за пацијенте чија је болест трајала преко 5 година. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика значајна између пацијената 1. и 3. групе и пацијената 2. и 3. групе. Трошкови дијагностичких услуга психијатра, неуролога, и физијатра се нису статистички значајно разликовали између група. Трошкови за терапијске услуге психолога су се статистички значајно разликовали између група, са најмањим износом за пацијенте за пацијенте чија је болест трајала преко 5 година. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика значајна између пацијената 1. и 3. групе и пацијената 2. и 3. групе. Није било значајне разлике у трошковима за дијагностичке услуга психолога. Трошкови за услуге социјалног радника су се статистички значајно разликовали између група, са највећим износом за пацијенте за пацијенте чија је болест трајала преко 5 година. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика значајна између пацијената 1 и 3. групе и пацијената 2. и 3. групе. Није било значајне разлике у трошковима за услуге медицинских сестара/техничара, трошковима удружених услуга и укупним трошковима за све услуге.

Табела 5. Трошкови болничких дана, амбулантних прегледа психијатара и консултативних прегледа по групама према трајању болести

Групе према трајању болести	До 2 године		Од 2 до 5 година		Више од 5 година		Kruscall Wallis тест	Post hoc		
	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	P	до 2 г. vs 2-5 г.	до 2 г. vs >5г.	2-5 г. vs >5 г.
Трошкови болничких дана (БО дани) током стационарног лечења	99415.4(58598.7)	89	89041.1(58225.5)	142	109089.1(89990.6)	600	<0.001	0.607	0.011	0.001
Трошкови БО дана опште неге	44816.6(37089.6)	85	43271.2(33998.8)	139	52543.6(52543.6)	573	0.004	0.477	0.062	0.003
Трошкови БО дана полуинтензивне неге	33503.1(29036)	82	33503.1(35736.7)	133	31269.6(37970.2)	564	0.828			
Трошкови БО дана интензивне неге	12320.2(24640.5)	81	12320.2(20533.7)	133	20533.7(32853.9)	551	0.001	0.952	0.013	0.002
Трошкови БО дана током лечења у Дневној Болници	95196.6(107559.9)	7	95196.6(116214.1)	23	76651.8(93960.3)	58	0.294			
Трошкови амбулантних прегледа	71455.2(38109.4)	88	66691.5(38109.4)	139	66691.5(57164.2)	573	0.107			
Трошкови консултативних	568(284)	46	568(568)	58	568(568)	277	0.758			

прегледа										

Табела 6. Трошкови за непсихотропну терапију по групама према трајању болести (током хоспитализације)

Групе према трајању болести	До 2 године		Од 2 до 5 година		Више од 5 година		Kruscall Wallis тест	Post hoc		
	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	P	до 2г. vs 2-5 г.	до 2г. vs >5г.	2-5 г. vs >5 г.
Трошкови за антибиотике	441(836)	33	414.5(588.1)	49	582.9(774.3)	234	0.16			
Трошкови за нискомолекуларни хепарин	684.8(720.4)	4	759.9(4749.4)	3	2267.2(5706.3)	18	0.602			
Трошкови за кардиолошку терапију	51.7(181.9)	8	47(154.8)	18	177.2(336.4)	149	0.012	0.345	0.244	0.005
Трошкови за терапију дијабетеса	NA	0	NA	1	267.5(508.4)	36	NA	NA	NA	NA
Трошкови за осталу непсихијатријску терапију	357.5 (1083.6)	45	573.5(934.1)	57	405.7(956)	276	0.708	0.914	0.559	0.5
Укупни трошкови непсихијатријске терапије	602.7 (1542.8)	57	597.2(1272.4)	77	633.1(1280.6)	394	0.564			

Табела 7. Трошкови за психотропну терапију током хоспиталног лечења по групама према трајању болести

Групе према трајању болести	До 2 године		Од 2 до 5 година		Више од 5 година		Kruscall Wallis тест	Post hoc		
	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	P	до 2г. vs 2-5 г.	до 2г. vs >5г.	2-5 г. vs >5 г.
Трошкови за типичне антипсихотике	795.4(1013.8)	85	916.3(1030.2)	135	1302(1906.1)	561	<0.001	0.101	<0.001	0.004
Трошкови за атипичне антипсихотике	4469(5151.5)	84	4383.7(4623.4)	130	4279.1(5367.6)	527	0.105			
Трошкови за све антипсихотике	5160.6(6798)	89	5300.2(6174)	142	5168.3(6101.6)	596	0.334			
Трошкови за анксиолитике	879.2(516.2)	85	847.9(713.7)	139	921.3(1054.8)	584	0.623			
Трошкови за хипнотике	902.4(1575.4)	59	712.4(1229.9)	78	1072.5(1830.9)	400	0.04	0.461	0.238	0.017
Трошкови за стабилизаторе расположења	1170.8(1258.2)	69	1196.8(1491.8)	116	1489.3(1742.2)	507	0.011	0.365	0.009	0.063
Трошкови за антидепресиве	289.4(869.2)	7	175.4(506.6)	16	286.1(362.3)	81	0.638			
Трошкови за антипаркинсонике	78(108.9)	29	120.3(171)	53	142.8(267.4)	281	0.017	0.467	0.021	0.051
Укупни трошкови за све	8218.4(10137.3)	89	7536.9(9881.4)	142	8569.4(9472.3)	598	0.99			

психотропне лекове										

Табела 8. Трошкови за спроведене дијагностичке, терапијске и друге услуге лекара, сарадника у лечењу и медицинских сестара/техничара током хоспиталног третмана, по групама према трајању болести

Групе према трајању болести	До 2 године		Од 2 до 5 година		Више од 5 година		Kruscall Wallis тест	Post hoc		
	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	p	до 2г. vs 2-5 г.	до 2г. vs >5г.	2-5 г. vs >5 г.
Трошкови за терапијске услуге психијатра	232405.8(172691.7)	89	238611.8(232120.9)	142	192146.8(201618)	596	0.014	0.919	0.03	0.022
Трошкови за дијагностичке услуге психијатра	139522(118445.6)	89	139783.7(111024)	142	143401.7(147757.7)	597	0.723			
Трошкови за услуге неуролога	22030(15630)	89	23260(20430)	137	21660(20245)	540	0.634			
Трошкови за услуге физијатра	276.9(700.6)	37	633.1(702.9)	49	276.9(563.3)	209	0.108			
Трошкови за терапијске услуге	15176.4(7965.3)	78	15068.1(11106.7)	132	12705.5(13107.3)	510	0.005	0.815	0.018	0.01

психолога										
Трошкови за дијагностичке услуге психолога	13619.3(16455.9)	78	10874.5(15602.5)	124	11490.5(14293.7)	503	0.608			
Трошкови за услуге социјалног радника	20289.7(19866.2)	89	22367.7(36169.9)	142	33969(54790.1)	594	0.001	0.474	0.001	0.016
Трошкови за услуге медицинских сестара/техничара	5379.6(5643.8)	89	4389.8(5427.6)	142	4996.3(5769.6)	598	0.37			
Трошкови за удружене услуге	281.1(224.9)	61	337.3(393.5)	89	281.1(562.2)	259	0.066			
Укупни трошкови за све услуге	454586.6(297673.3)	89	442293.6(361765.4)	142	422071.3(417596.5)	599	0.253			

У табели 9 приказани су трошкови за медицински потрошни материјал током хоспиталног лечења, по групама према трајању болести. Није било статистички значајне разлике у трошковима за медицински потрошни материјал између група.

Табела 9. Трошкови за медицински потрошни материјал током хоспиталног лечења, по групама према трајању болести

Групе према трајању болести	До 2 године		Од 2 до 5 година		Више од 5 година		Kruscall Wallis тест
	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	p
Трошкови медицинског потрошног материјала	391.3(550.3)	89	254(392.9)	142	300.9(556.9)	598	0.053

У табели 10 приказани су трошкови спроведених дијагностичких процедура током хоспиталног лечења, по групама према трајању болести. Између посматраних група није било значајне разлике у овим трошковима.

Табела 10. Трошкови спроведених дијагностичких процедура током хоспиталног лечења, по групама према трајању болести

Групе према трајању болести	До 2 године		Од 2 до 5 година		Више од 5 година		Kruscall Wallis тест
	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	p
Трошкови за радиолошку дијагностику	2567.1 (2220)	9	2567.1(1009.4)	9	2567.1(2567.1)	91	0.257
Трошкови за остале дијагностичке процедуре	2360 (0)	41	2360(0)	45	2360(570)	136	0.189
Укупни трошкови за све дијагностичке процедуре	2360(0)	45	2360(207.1)	50	2360(2463.5)	184	0.969

У табели 11 приказани су посебно трошкови за хематолошке, биохемијске, микробиолошке, токсиколошке и анализе, као у укупни трошкови свих урађених лабораторијских анализа, по групама према трајању болести. Између посматраних група није било значајне разлике у овим трошковима.

Табела 11. Трошкови лабораторијских анализа, по групама према трајању болести

Групе према трајању болести	До 2 године		Од 2 до 5 година		Више од 5 година		Kruscall Wallis test
	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	p
Трошкови за опште хематолошке и анализе хемостазе	234.1(390.1)	89	234.1(312.1)	142	312.1(390.1)	595	0.292
Трошкови за биохемијске и имунохемијске анализе	6151.6(9650.5)	89	6875.3(8298)	142	6673.2(7531.9)	596	0.968
Трошкови за микробиолошке анализе	3113.3(0)	7	1504.6(2507.6)	4	2534.7(2955.1)	41	0.313
Трошкови за токсиколошке анализе	1181.6(1350.4)	14	337.6(1350.4)	29	337.6(1350.4)	34	0.516
Укупни трошкови за све лабораторијске анализе	6866.5(11182.8)	89	7148.4(8454.6)	142	7161.4(8133.9)	597	0.983

У табели 12 приказани су трошкови за психотропну терапију током амбулантног лечења, по групама према трајању болести. Трошкови антипсихотичне терапије (укупни трошкови за све антипсихотике и посебно трошкови за атипичне и типичне) су се статистички значајно разликовали између група. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика значајна између пацијената 1. и 3. групе и пацијената 2. и 3. групе. Није било значајне разлике између група у трошковима за антидепресиве. Трошкови за хипнотике и стабилизаторе расположења су се разликовали између група. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика значајна између пацијената 1. и 3. групе и пацијента 2. и 3. групе за хипнотике, и између пацијената 1. и 3. групе за стабилизаторе расположења. Трошкови за анксиолитике и антипаркинсонике су се такође значајно разликовали између група, а највеће трошкове имали су пацијенти који су се лечили дуже од 5 година. Пост хок тестирањем је утврђено да је за ове групе лекова разлика значајна између пацијената 1. и 3. групе и пацијента 2. и 3. групе. Укупан износ потрошен за психотропне лекове кроз амбулантном лечење се значајно разликовао између група, са највишим износом од пацијената који су се лечили краће од 2 године. Пост хок тестирањем није утврђена статистички значајна разлика између група (добијена разлика је била близу статистичке значајности између пацијената 1. и 3. групе и пацијента 2. и 3. групе).

У табели 13 приказани су трошкови за појединачне антипсихотике током хоспиталног лечења, по групама према трајању болести. Није било статистички значајне разлике ни за један антипсихотик између посматраних група.

У табели 14 приказани су трошкови за појединачне антипсихотике током амбулантног лечења, по групама према трајању болести. Трошак за рисперидон се значајано разликовао између група. Пост хок тестирањем је уврђена разлика између пацијената 1. и 3. групе и

пацијента 2. и 3. Није било статистички значајне разлике између трошкова других појединачних антипсихотика нити збирно депо препарата.

У табели 15 приказане су дате дневне дефинисане дозе психотропних лекова током амбулантног лечења, по групама према трајању болести. За рисиперидон је утврђена статистички значајна разлика, са највећим бројем датих дефинисаних дневних доза лека пацијентима чија болест траје дуже од 5 година. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика била значајна између пацијената 1. и 3. групе и пацијента 2. и 3. групе. Такође, констатована је статистички значајна разлика у укупном броју датих дефинисаних дневних доза атипичних антипсихотика. Пост хок тестирањем је утврђено да је разлика значајна између пацијената 1. и 3. групе. За остале атипичне антипсихотике није било статистички значајне разлике у датим дефинисаним дневним дозама између група.

Табела 12. Трошкови за психотропну терапију током амбулантног лечења по групама према трајању болести

Групе према трајању болести	До 2 године		Од 2 до 5 година		Више од 5 година		Kruscall Wallis тест	Post hoc		
	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	P	до 2г. vs 2-5 г.	до 2г. vs >5г.	2-5 г. vs >5 г.
Трошкови за типичне антипсихотике	4003.5(4399.5)	48	3424.9(3459.1)	81	4892.7(4557.9)	457	<0.001	0.597	0.004	<0.001
Трошкови за атипичне антипсихотике	40809.2(23480.2)	89	35195.5(28357.7)	142	29704.6(27986.8)	600	<0.001	0.335	<0.001	<0.001
Трошкови за све антипсихотике	43425.7(26317.9)	89	39993.1(27761.6)	142	32652.7(29932.9)	600	<0.001	0.314	<0.001	0.003
Трошкови за антидепресиве	1555.3(3003.1)	16	2905.4(2890.8)	29	2752.1(2584.1)	108	0.217			
Трошкови за хипнотике	1441.8(4548.6)	28	1621.4(3555)	51	3031.8(5955)	314	0.003	0.931	0.026	0.005
Трошкови за стабилизаторе расположења	7131.6(3094.1)	68	7453.9(4219.2)	121	7547.7(4453.6)	498	0.013	0.099	0.005	0.228
Трошкови за анксиолитике	2450.5(3098.5)	62	2447(3307.1)	97	3231.1(3293.8)	441	0.001	0.791	0.007	0.004
Трошкови за антипаркинсонике	437.5(748.1)	23	643.5(821.1)	33	817.9(630.8)	247	0.018	0.987	0.044	0.028
Укупни трошкови за све психотропне лекове	53366.9(26041.8)	89	49316.8(27654.4)	142	44659.2(29676.6)	600	0.048	0.669	0.054	0.069

Табела 13. Трошкови за појединачне антипсихотике током хоспиталног лечења по групама према трајању болести

Групе према трајању болести	До 2 године		Од 2 до 5 година		Више од 5 година		Kruscall Wallis тест
	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	P
Трошкови за оланзапин	4236.1(5067.1)	68	3632.4(3632.4)	98	3986.9(5218.5)	363	0.615
Трошкови за клозапин	1832.1(604.8)	17	2280.1(3445.3)	45	1861.7(3017)	202	0.644
Трошкови за рисперидон	511.7(881.4)	16	679.2(1009.8)	27	511.7(959.1)	73	0.541
Трошкови за арипипразол	0(0)	89	0(0)	142	0(0)	600	0.245
Трошкови за кветиапин	2668.2(95.5)	5	2357.6(2515.9)	7	2251.4(3490.1)	53	0.968
Трошкови за депо препарат рисперидона	43534.6(60324.6)	3	20818.5(38700.3)	4	16119.7(146167.5)	4	0.898
Трошкови за депо препарат палиперидона	79219.9(76225.3)	3	82799.3(7158.70)	8	79219.9(7160.40)	11	0.864

Табела 14. Трошкови за појединачне антипсихотике током амбулантног лечења по групама према трајању болести

Групе према трајању болести	До 2 године		Од 2 до 5 година		Више од 5 година		Kruscall Wallis тест	Post hoc		
	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	p	до 2г. vs 2-5 г.	до 2г. vs >5г.	2-5 г. vs >5 г.
Трошак за оланзапин	43122.7(14625.6)	58	36080.3(28310.3)	86	39417.9(21122.1)	306	0.09			

Трошак за рисперидон	2438.4(4114.8)	13	4368.8(8839.2)	25	9067.8(13868.4)	70	0.021	0.46	0.027	0.037
Трошак за кветиапин	33841.9(25116.3)	4	26045(29514.5)	7	13394.3(20753.1)	45	0.111			
Трошак за клозапин	19186(12566.5)	17	19906.6(16047.1)	38	16463.4(17164.3)	198	0.107			
Трошак за арипипразол	7635(48086.4)	3	11548.7(11668.2)	14	13692.1(14913.7)	29	0.725			
Трошак за једномесечни палиперидон депо	300753.6(291692.4)	9	308031(279462)	12	257916(136123.2)	17	0.928			
Трошак за тромесечни палиперидон депо	NA	0	128778.1(128778.1)	3	171749.6(0)	1	NA	NA	NA	NA
Трошак за депо препарат рисперидона	80664.8(37643.5)	4	148207.2(153148.2)	4	43021.2(171935.4)	5	0.263			
Укупни трошкови за атипичне депо препарате	315308.4(205650)	9	307537.2(363531.6)	15	271429.2(148013.4)	20	0.71			

Табела 15. Дате дефинисане дневне дозе психотропних лекова током амбулантног лечења по групама према трајању болести.

Групе према трајању болести	До 2 године		Од 2 до 5 година		Више од 5 година		Kruscall Wallis тест	Post hoc		
Име лека/групе лекова	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	p	до 2г. vs 2-5 г.	до 2г. vs >5г.	2-5 г. vs >5 г.
	Број датих дефинисаних дневних доза (ДДД) лека									
Оланзапин	536.5(193)	58	445.5(368)	86	486.3(273)	306	0.087			
Рисперидон, тбл.	38.4(64.8)	13	68.8(139.2)	25	142.8(218.4)	70	0.021	0.46	0.027	0.037
Кветиапин	383(284.2)	4	281.8(358.2)	7	121.1(222.8)	45	0.126			
Клозапин	181.3(134.7)	17	207.2(167)	38	163.5(184.2)	198	0.074			
Арипипразол	50(415.7)	3	103.7(99.3)	14	98.7(144.7)	30	0.766			
Рисперидон, депо	104.2(48.6)	4	180.6(189.8)	4	55.6(240.8)	5	0.338			
Палиперидон, депо	420(410)	9	460(500)	12	370(220)	17	0.924			
Атипични антипсихотици у таблетама	443.3(311.3)	86	363.6(330.4)	137	352.7(322)	538	0.167			
Атипични антипсихотици у депо облику	440(298.9)	9	425.9(508.1)	15	365(199.9)	20	0.815			
Атипични антипсихотици	472.5(297)	87	400.4(293.6)	139	369.8(316.8)	542	0.002	0.129	0.001	0.073

У табели 16 приказане су дате дневне дефинисане дозе психотропних лекова током хоспитализације, по групама према трајању болести. Ни за један лек није било статистички значајне разлике у датим дефинисаним дневним дозама између група

Табела 16. Дате дефинисане дневне дозе психотропних лекова током хоспитализације по групама према трајању болести

Групе према трајању болести	До 2 године		Од 2 до 5 година		Више од 5 година		Kruscall Wallis тест
Име лека/групе лекова	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	Медијана (ИКР)	N	P
	Број датих дефинисаних дневних доза (ДДД) лека/групе лекова						
Оланзапин	9.8(8.8)	48	10.5(8.5)	77	8(11.5)	243	0.435
Клозапин	3.5(10.8)	14	4.3(6.7)	38	6.7(9.9)	161	0.26
Рисперидон, тбл.	14(19.6)	19	12.4(10.8)	24	12(17.6)	81	0.817
Арипипразол	11.7(0)	1	4(13.6)	9	8.3(12.1)	20	0.823
Кветиапин	16.6(29.3)	2	2(11.7)	5	5(10)	35	0.841
Рисперидон, депо	41.7(55.5)	3	23.1(41.7)	4	16.2(150.4)	4	0.845
Палиперидон, депо	100(80)	3	100(0)	9	100(0)	10	0.644
Атипични антипсихотици у таблетама	12(15.3)	61	11(11.5)	110	10.8(16.9)	406	0.328
Атипични антипсихотици у депо облику	84.7(58.3)	6	100(16.7)	13	100(60)	13	0.946
Атипични антипсихотици	13.1(18.9)	62	12(15.6)	113	11.3(17.6)	408	0.071

Генерализовани линеарни модел за укупне годишње директне медицинске трошкове (зависна варијабла) није показао статистички значајну повезаност између анализираних предиктора и укупних трошкова (Омнибус тест: однос вероватноће Хи-квадрат = 8.517, дф = 7, п =0.289). Резултати су приказани у табели 17.

Табела 17. Резултати генерализованог линеарног модела за укупне годишње директне медицинске трошкове

	Coefficient B ± 95% CI*	**P**
[Пол=1] мушки	0.002(-0.069-0.073)	0.961

[Пол=2] женски		.
[запосленост=1] запослен	-0.026 (-0.145-0.093)	0.667
[запосленост=2] незапослен	-0.086 (-0.181-0.01)	0.078
[запосленост=3] пензионер		.
[време трајања болести-групе=1] До 2 године	-0.003 (-0.121-0.115)	0.962
[време трајања болести-групе=2] Од 2 до 5 година	0.028(-0.074-0.129)	0.594
[време трајања болести-групе=3] Више од 5 година		.
Старост	-0.004 (-0.009-0.001)	0.11
Индекс коморбидитета по Чарлстону (CCI)	-0.024 (-0.081-0.032)	0.404

*CI- confidence interval (интервал поверења)

Генерализовани линеарни модел за годишње трошкове психотропних лекова током хоспитализације (зависна варијабла) био је на задовољавајући начин прилагођен посматраним подацима (Омнибус тест: однос вероватноће Хи-квадрат = 32.363, дф = 7, п < 0.001). Модел је обухватао: пол, запосленост, време трајања болести, старост и индекс коморбидитета по Чарлстону (CCI). Следећи фактори унети у модел су показали статистичку значајност: незапосленост, време трајања болести између 2 и 5 година и старост (Табела 18). Пол и CCI се нису показали као статистички значајни фактори.

Табела 18. Резултати генерализованог линеарног модела за годишње трошкове психотропних лекова током хоспитализације

	Coefficient B ± 95% CI*	**P**
[Пол=1] мушки	10.213 (9.794-10.633)	0.18

[Пол=2] женски	0.09(-0.041-0.221)	.
[запосленост=1] запослен		0.092
[запосленост=2] незапослен	-0.188 (-0.408-0.031)	<0.001
[запосленост=3] пензионер	-0.336 (-0.508--0.163)	.
[време трајања болести- групе=1] До 2 године		0.995
[време трајања болести- групе =2] Од 2 до 5 година	0.001(-0.22-0.221)	0.043
[време трајања болести- групе =3] Више од 5 година	0.197(0.006-0.388)	.
Старост	-0.013 (-0.22-0.04)	0.004
Индекс коморбидитета по Чарлстону (CCI)	-0.013 (-0.022--0.004)	0.591

*CI- confidence interval (интервал поверења)

Генерализовани линеарни модел за годишње трошкове психотропних лекова у амбулантном третману (зависна варијабла) био је на задовољавајући начин прилагођен посматраним подацима (Омнибус тест: однос вероватноће Хи-квадрат = 59.543, дф = 7, п < 0.001). Модел је обухватао: пол, запосленост, време трајања болести, старост и CCI. Следећи фактори унети у модел су показали статистичку значајност: пол (мушки), време трајања болести до 2 године и трајање болести од 2 до 5 година (Табела 19). Старост, запосленост и CCI се нису показали као статистички значајни фактори.

Табела 19. Резултати генерализованог линеарног модела за годишње трошкове психотропних лекова током амбулантног третмана

	Coefficient B ± 95% CI*	**P**
[пол=1] мушки	0.134(0.036-0.232)	0.008
[пол=2] женски		.

[запосленост =1] запослен	0.086(-0.078-0.251)	0.304
[запосленост =2] незапослен	-0.047(-0.18-0.087)	0.494
[запосленост =3] пензионер		.
[време трајања болести- групе =1] До 2 године	0.316(0.155-0.478)	<0.001
[време трајања болести- групе =2] Од 2 до 5 година	0.238(0.1-0.375)	0.001
[време трајања болести- групе =3] Више од 5 година		.
Старост	-0.005 (-0.012-0.001)	0.122
Индекс коморбидитета по Чарлстону (CCI)	-0.041 (-0.116-0.034)	0.282

*CI- confidence interval (интервал поверења)

Генерализовани линеарни модел за годишње трошкове атипичних антипсихотика у амбулантном третману (зависна варијабла) био је на задовољавајући начин прилагођен посматраним подацима (Омнибус тест: однос вероватноће Хи-квадрат = 64.949, дф = 7, п < 0.001). Модел је обухватао: пол, запосленост, време трајања болести, старост и CC индекс. Следећи фактори унети у модел су показали статистичку значајност: пол (мушки), време трајања болести до 2 године и трајање болести од 2 до 5 година (Табела 20). Старост, запосленост и CCI се нису показали као статистички значајни фактори.

Табела 20. Резултати генерализованог линеарног модела за годишње трошкове атипичних антипсихотика током амбулантног третмана

	Coefficient B ± 95% CI*	**P**
[пол=1] мушки	0.129(0.002-0.257)	0.047
[пол=2] женски		.
[запосленост =1] запослен	0.199(-0.014-0.413)	0.067
[запосленост =2] незапослен	-0.006	0.943

	(-0.181-0.168)	
[запосленост =3] пензионер		.
[време трајања болести- групе =1] До 2 године	0.449(0.246-0.652)	<0.001
[време трајања болести- групе =2] Од 2 до 5 година	0.337(0.164-0.51)	<0.001
[време трајања болести- групе =3] Више од 5 година		.
Старост	-0.004 (-0.013-0.004)	0.31
Индекс коморбидитета по Чарлстону (CCI)	-0.069 (-0.164-0.027)	0.158

*CI- confidence interval (интервал поверења)

5.3 Квалитативна студија

Демографски подаци

У студији је учествовало 20 испитаника: 10 доктора медицине, 6 дипломираних фармацеута, један доктор економских наука и 3 студента. Четири испитаника је било мушког, а шеснаест женског пола. Што се тиче старосне структуре, троје је било млађе од 30 година, 4 испитаника је имало између 30 и 40 година, 6 између 40 и 50 година, 6 између 50 и 60 година, а један испитаник је имао више од 60 година. Један испитаник је имао мање од 5 година радног искуства, 2 испитаника од 6 до 10 година, 1 између 11 и 15 година, 4 испитаника између 16 и 20 година, а 9 испитаника је имало више од 20 година радног стажа. У узорку је био 1 представник Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, 2 представника Агенције за лекове и медицинска средствва, 1 представник Министарства здравља, 2 представника Апотекарске установе Београд, 2 директора психијатријских установа и 1 испитаник са предходним искуством директора психијатријске клинике. Од 10 доктора медицине, у узорку је било двоје специјалиста фармакологије, 7 специјалиста психијатрије, од чега је четворо имало завршену и субспецијализацију, и 1 специјалиста опште медицине. Од укупног броја фармацеута, њих 5 је имало завршену и специјализацију, од чега је троје имао специјализацију из фармакоекономије. У узорку је било 6 универзитетских професора и 1 клинички асистент.

5.3.1 ТЕМА 1: Институционалне баријере и недовољни капацитети за примену фармакоекономских анализа у здравственом систему Србије

Већина испитаника (који не раде у психијатријским клиникама) истакла је да у њиховим установама не постоје јасно дефинисана стручна тела која се систематски баве менталним здрављем. Неколико учесника навело је да су постојеће активности ограничене на опште јавноздравствене секторе или на делатности без директног фокуса на ментално здравље. У Институту за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут“ постоји Центар за промоцију здравља и епидемиологију. У оквиру Агенције за лекове и медицинска средства постоји Центар за хумане лекове у којем се анализирају и лекови који се примењују за психијатријске болести. У оквиру Министарства здравља постоји Сектор за јавно здравље и програмску здравствену заштиту који се између осталог бави темама менталног здравља као и Републичка стручна комисија за ментално здравље. Ни у једној од установа у којима раде испитаници истраживања не постоји сектор који се фави фармакоекономијом, док у Министрастству здравља и Институту за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут“ постоје сектори који се баве проценама нових здравствених технологија. Изузев професора економског и фармацеутског факултета који израђују фармакоекономске анализе, сви остали испитаници негирали су да у њиховим установама постоје стручњаци који се баве фармакоекономским анализама и њиховом израдом. Важно је напоменути и да су професори поменутих факултета нагласили да су практично једини на својим факултетима који се баве темом фармакоекономије и знају да израђују овакве анализе. Неки од испитаника сматрају да постоји потреба да се генерално повећа број стручњака из ове области, док појединци сматрају да у њиховим радним срединама нема потребе за тим.

„Није ми познато… само центар за промоцију здравља и за епидемиологију, само за прикупљање информација за искоришћење болничких капацитета.“

„Само центар за хумане лекове у којем се анализирају и лекови за ЦНС.“

„Нема за фармакоекономију, има за процену здравствених технологија — сектор за организацију здравствене службе.“

„То се не ради… могли би да напредујемо у том смислу, али због обима рутинског посла нема потребе за таквим анализама у овом тренутку.“

„Не раде се, али мислим да би било значајно да се праве и користе… то мора кренути од менаџмента.“

5.3.2 ТЕМА 2: Изазови у примени фармакоекономских анализа при одлучивању, формирању позитивне листе лекова и прописивању антипсихотика

Испитаници углавном препознају значај фармакоекономских анализа за процес одлучивања на нивоу Републичког фонда за здравствено осигурање (РФЗО) и приликом стављања лекова на позитивну листу. Један испитаник сматра да се у овим процесима ипак не уважавају софистициране фармакоекономске анализе, да доминира „буџет импакт“, те да се занемарују индиректни медицински трошкови и индиректни немедицински трошкови и бенфити. Друга испитаница је као проблем навела и то што РФЗО нема експлицитно наведену вредност за граничну вредност прихватања и јасније наведене критеријуме за стављање лека на позитивну листу. Поред тога, она сматра да постоји и недовољна транспарентност токова новца у РФЗО. Психијатријске установе у

којима раде испитаници овог истраживања немају формалну улогу у процесима одлучивања везаним за доступност нових лекова и стављања на позитивну листу, осим ако је неко од лекара члан републичке стручне комисије. Представници Агенције за лекове и медицинска средства дају стручна мишљења која су важна за регистрацију лека, без узимања фармакоекономских анализа у обзир, док се у Институту за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ праве стручна мишљења за медицинска средства, као нове здравствене технологије, на захтев Министраства здравља. Само се из Клинике једног испитаника могу директно упућивати РФЗО-у захтеви за одобравање лекова, с тим да је у питању установа која збрињава и психијатријске и неуролошке пацијенте дечијег узраста, а да се овај изузетак односи само на неуролошку терапију, што оставља отвореним питање зашто то није могуће и за психијатријске лекове. Само један испитаник сматра да у новом водичу ла лечење схизофреније не треба да постоје информације о фармакоекономским профилима лекова, док сви други испитаници сматрају да је тај сегмент неопходан део сваког водича те да је то начин да и они клиничари који немају никаква знања на ову тему, буду информисани. Испитаници су сагласни да би прописивање антипсихотика са најбољим фармакоекономским профилом могло значајно да смањи оптерећење РФЗО-а. Сви испитаници сматрају да је коришћење резултата фармакоекономских истраживања важно у земљама са ограниченм буџетом у циљу обезбеђивања квалитетне здравствене заштите, а нарочито за незаразне хроничне болести каква је схизофренија. Већина испитаника потврђује да размишља о цени лека приликом прописивања терапије, јер неки пацијенти немају могућности да приуште лекове који се купују или доплаћују, односно нису на позитивној листи. Један испитаник је истакао да узима у обзир и друштвени аспект, односно колико ће то лечење коштати друштво и да ли има смисла „улагати“.

„Без фармакоекономске анализе РФЗО неће ставити лек на листу“

„Не уважава се „cost utility“ приступ довољно...не гледа се да је овај лек Б скупљи 30 посто у односу на лек А, али тај лек Б има позитивне ефекте јер су мањи неки други трошкови у здравственом систему... мање хоспитализација, па ће мање бити оптерећен здравствени систем и биће мање рехабилитација, плаћања бања од стране РФЗО или биће мање одсуствовања са радног места... што ће имати позитиван ефекат у смислу ширег друштвеног бенефита“

„Из било којег финансијског плана републичког фонда за здравствено осигурање тешко да можете да схватите на шта је тачно отишао новац, кад имате написано лекови на рецепт а то су сви лекови са а и а1 групе па немате појма која је то терапијска група данас, односно ове године... онда имате огромну буџетску линију која се зове лекови и медицинска средства у стационарним здравственим установама где ви немате појма шта је отишло на лекове а шта на остала медицинска средства... можда најтранспарентније што постоји су лекови са ц листе, односно лекови који имају посебан режим издавања...“

„Ми процењујемо ту нову здравствену технологију, с тим што ми радимо онај део који се односи на медицинска средства и део који се односи на медицинску процедуру, док део који се односи на лекове ради Републички фонд за здравствено осигурање“

„Водич треба да осликава најбоље стандарде лечења независно од цене...“

„Сматрам да је у целој медицини потребно рационално коришћење лекова па управо због тога и сматрам да је фармакоекономија уопште значајна због тога... било би превише да

сваки лекар то заиста учи, већ да то треба да буде имплементирано управо у та упутства са највишег нивоа...“

„Предност би увек имали лекови који су, наравно, ако су на истом фармакотерапијском нивоу, из фармакоекономског угла повољнији... да кажемо ово ће нас више коштати у првој години, али ћемо ми превентивно смањити нешто друго... Ако гледамо дужи временски хоризонт, тад то посматрамо као инвестицију која има свој принос који се зове мање оптерећење здравственог система болесним људима“

„Размишљам о цени јер за већину постоји доплата и многи пацијенти не могу да приуште да плате чак ни ту доплату“

5.3.3 ТЕМА 3: Недовољна едукација као баријера у разумевању фармакоекономије и економских аспеката лечења схизофреније

Ниво познавања фармакоекономских принципа међу испитаницима варира од минималног до напредног. Испитаници већином своје знање описују као површно, слабо и ограничено. Средњи ниво знања имају два фармацеута са завршеним специјализацијама из фармакоекономије, док висок ниво знања поседују само два професора, са економског и фармацеутског факултета. Предавачи са медицинског факултета своје знање описују такође као елементарно, мада наводе да има колега на катедри за фармакологију који имају више знања из ове области. Испитаници који су психијатри наводе да њихове колеге готово да немају никаква знања о фармакоекономији. Испитаници су углавном своја знања стицали неформално (семинари, читање стручне литературе), уз истицање да на додипломским студијама нису имали прилику да се значајније упознају са принципима фармакоекономије. Изузетак су апсолвенткиња медицине која је истакла да у новом уџбенику из Клиничке фармакологије на шестој години постоји поглавље о фармакоекономији и апсолвент фармације који је нагласио да се фармакоекономија на додипломским студијама овог факултета изучава у оквиру изборног предмета. Професорка фармацеутског факултета додатно је прецизирала да ће у новој акредитацији фармакоекономија бити део новог, обавезног предмета за све студенте овог факултета. На Фармацеутском факултету Унивезитета у Београду постоји специјализација из фармакоекономије, док се на Медицинском факултету Универзитета у Београду тема фармакоекономије обрађује у виду неколико предавања на различитим специјалистичким програмима који се тичу фармакологије, здравствене политике и менаџмента (академска специјализација, специјализација, субспецијализација). Само 8 испитаника је знало да наведе макар једну фармакоекономску анализу, док су од тога само 3 испитаника знала да наведу све основне фармакоекономске анализе. Испитаници се слажу да су фармакоекономске анализе корисне, посебно за доносиоце одлука на вишим инстанцама у здравственом систему. Сви испитаници су сагласни да је додатна едукација на ову тему неопходна. Испитаници су дали различите предлоге на које начине би та едукација могла да се изведе, али сви се слажу да би током додипломског образовања сваки будући запослени у здравственом сектору требало да стекне барем основна знања о фармакоекономији. Професор на економском факултету је истакао да би, што се тиче његовог факултета, важан корак могао да буде формирање мастер програма из ове области или бар предмета на неком мастер програму, што би током времена могло да изнедри студента који би одбранио мастер рад или докторску дисертацију из теме фармакоекономије а што би била полазна тачка да се касније направи уџбеник и предмет

на додипломским студијама. Испитаници наводе да би семинари и предавања у оквиру континуиране медицинске едукације, као и стручни састанци између представника лекара клиничара и експерата из ове области са виших инстанци у здравственом систему, биле прихватљиви и адекватни начини да се информишу и добију знања из ове области.

„Мислим да је слабо, не бавим се тиме… знам отприлике шта је фармакоекономија.“

„Јако оскудно.“

„Лимитирано, ограничено“

„Свест и знање о фармакоекономији готово да не постоји код психијатара“

„Читањем стручних публикација, у току школовања не да се сећам“

„Имамо нову књигу из клиничке фармакологије која је из 2024. и то нам је једно од новијих испитних питања, тако да мислим да генерације пре моје нису баш упознате са овим“

„У садашњој акредитацији фармакоекономија је изборни предмет на 5.години, али од следће акредитације 2026. фармакоекономија ће бити прикључена фармацеутској пракси и биће обавезан предмет који ће сви слушати...“

„Едукације, конгреси, секције на семинарима… и на додипломским студијама.“

„Потребно је формално образовање лекара, али и приближавање ове теме у установама.“

„Да се направе заједнички састанци између клиничара и људи који се баве буџетом.“

„Мора да постоји и формално и неформално образовање на ову тему“

5.3.4. ТЕМА 4: Препреке у остваривању права пацијената са схизофренијом на свеобухватну здравствену заштиту и лечење

Испитаници оцењују да пацијенти са схизофренијом имају обезбеђено лечење у систему, али да је приступ непсихијатријским здравственим услугама ипак отежан. Већина испитаника сматра да постоји ограничена доступност нових антипсихотка, као и нових формулација старијих антипсихотика. Установе лекове набављају путем централизованог система јавних набавки који се спроводи на основу претходне потрошње. Испитаници овај модел сматрају функционалним, али истиче се потреба за изменама у оквиру истог. При избору антипсихотика испитаници се углавном воде водичима добре клиничке праксе, искуством и консултацијама са колегама. Цена лека остаје споредна при избору антипсихотика, због чега неки пацијенти и не узимају прописану терапију. Један испитаник је нагласио и проблем коришћења лекова ван одобрене индикације („off label“ употреба).

„ Мислим да то може много више... приступ здравственом систему је иначе њима отежан, може се пуно радити на томе“

„ Треба увести формулације које повећавају комплијансу...“

„ Мислим да нема нових лекова...“

„ То је у принципу доста добро, не могу да кажем лоше, али увек може боље“

„ Доступност нових лекова је ограничена.. велики број нових лекова нису доступни или постоји доплата због чега нису доступни свима“

„Ограничено, нажалост“

„Централизовани тендер из РФЗО на основу претходне потрошње... потребне су измене јер потрошња није увек у складу са водичима добре клиничке праксе.“

„Неки пацијенти купују и сами, а други избегавају терапију за коју треба партиципација...“

„Пратим водиче добре клиничке праксе, али мислим да се у Србији искуство прецењује“

„Све зависи од клиничке слике… консултујем се са колегама, пратим смернице“

„Водичи, профил ефикасности и безбедности лекова, затим реалност одређеног пацијента“

„Проширење индикационог подручја је више претпостављам у надлежности агенције за регистрацију лекова и уопште самог произвођача...“

6. ДИСКУСИЈА

Ефикасност анализираних антипсихотика у лечењу шизофреније у нашој студији исплативости је већ тестирана и доказана у рандомизованим контролисаним клиничким испитивањима. Међутим, иако сви припадају групи атипичних антипсихотика, имају различите фармакоекономске профиле које је потребно поредити у сваком појединачном социоекономском окружењу појединачно.

На основу појединачних поређења са арипипразолом, према резултатима наше студије, оланзапин је имао најповољнији однос трошкова и ефеката, затим следи рисперидон па кветиапин, док је арипипразол показао најнижу вероватноћу исплативости. Ови налази произилазе из анализе ИЦЕР вредности, нето монетарних бенефита, крива прихватљивости и анализа сензитивности. Иако сви лекови нису директно међусобно упоређени, већ у односу на заједничку компаративну основу (арипипразол), коришћење истог методолошког оквира омогућило нам је валидно упоређивање њихових фармакоекономских профила.

Резултати студија исплативости урађених широм света су неконзистентни, што је вероватно последица примене различитих метода процене трошкова, различитих извора података, варијација у социоекономском окружењу и разликама у режимима дозирања лекова (202). Поред тога, временски хоризонти коришћени у овим студијама нису били исти, што би могло да значи да у неким од ових студија временски хоризонт није био довољно дуг да обухвати дугорочне исходе у лечењу схизофреније (202). Такође, доступне студије нису узимале у обзир хетерогеност пацијената према подтипу схизофреније, а разликовале су се и према перспективи посматрања, укљученим трошковима, исходима и дизајну модела који су коришћени у евалуацији исплативости (202). При анализи резултата неопходно је имати у виду и да су економске студије често финансиране од стране фамацеутских компанија, што може утицати на објективност налаза, будући да се у преко 90% таквих радова као најисплативија опција наводи управо лек из портофолија спонзора (202, 255).

Према студији Furiak и сарадника, у истраживању спроведеном у Сједињеним Америчким Државама, оланзапин се показао као исплативија стратегија лечења у односу на рисперидон, са мањом стопом рехоспитализација, мањим укупним трошковима лечења и бољим квалитетом живота, док су се арипипразол, кветиапин и зипрасидон показали као мање исплативи и од оланзапина и од рисперидона (256). Међутим, истраживање које је такође спроведено у САД, а у којем су поређени оланзапин, халоперидон и рисперидон, показало је да је рисперидон фармакоекономски најисплативији (257). Предност оланзапина у исплативости утврђена је и студији урађеној у Сингапуру у којој је, користећи Марковљев модел, поређено 11 оралних антипсихотика (258). Студија урађена у сетингу бразилског здравственог система такође је показала супериорност оланзапина над другим антипсихотима у погледу исплативости, арипипразол је, као и у нашој студији, био мање исплатив и од оланзапина и од рисперидона, док су кветиапин и зипрасидон били мање исплативи и од оланзапина и од рисперидона и од арипипразола (259). Фармакоекономска предност оланзапина у Бразилу утврђена је и другом студијом истих аутора, док је закључак бразилског истраживања Lindner и сарадника да је рисперидон исплативија терапијска стратегија од оланзапина (202, 260). Резултат нашег истраживања

у складу је и са закључком студије Ascher-Svanum и сарадника, у којој су поређени ефикасност и трошкови оланзапина и арипипразола (261). И истраживањем из Кине, у коме су, поред поређења стандардне и ородисперзибилне таблете оланзапина, поређене и стандардне оралне таблете оланзапина и арипипразола, утврдила се фармакоекономска доминантност оланзапина, и то у ородисперзибилној формулацији (262). Међутим, студије урађене у Италији и Шведској показале су предност фармакоекономског профила арипипразола у односу на оланзапин због мањег ризика за развој метаболичког синдрома, дијабетеса и кардиоваскуларног морбидитета и нижих укупних трошкова лечења (263, 264). И у студији урађеној у Енглеској, у којој су у фокусу били адолесценти са схизофренијом, арипипразол се показао као ефикаснија и јефтинија опција лечења у односу на оланзапин (265). У студији спроведеној у условима здравственог система Републике Српске, у којој је процењивана исплативост оланзапина и рисперидона у односу на халоперидол, оланзапин је показао предност у погледу трошкова (266). Доминација рисперидона у фармакоекономском смислу утврђена је и у две канадске студије, једној белгијској и једној студији из Уганде (210, 267-269). У једној студији индијских научника у којој је исплативост анализираних антипсихотика представљена као распон трошкова (минимални и максимални трошак) потребан за побољшање скора на PANSS скали (Скала позитивних и негативних симптома) за 1 поен, рисперидон је био најисплативији, онда следи оланзапин, док је арипипразол био на трећем месту (270). Ипак, у другој студији спроведеној такође у Индији, утврђена је предност оланзапина над рисперидоном у погледу исплативости (271). У студији Kim и Aas, спроведеној у здравственом сетингу Норвешке, у основном моделу, оланзапин је показао вишу исплативост у поређењу са рисперидоном (272). Међутим, резултати пробабилистичке анализе осетљивости нису указали на јасну предност ниједне терапијске опције, што сугерише да исход анализе зависи од варијабилности улазних параметара и претпоставки модела (272). Овакав резултат је у складу са преовлађујућим налазима у литератури, према којима поједине студије наводе као најисплативији избор оланзапин, а друге рисперидон, али се свакако оба лека у већини здравствених система препознају као економски најповољније опције у фармакотерапији схизофреније (202, 210, 255-262, 266-273). И у студији Обрадовић и сарадника, оланзапин и рисперидон су показали најбољи профил исплативости (273). Што се тиче кветиапина, као и у нашој студији, и студије у свету су показале да он није фармакоекономски најоптималнији избор у терапији схизофреније (202, 256, 259). Са друге стране, његова фармакотерапијска исплативост је потврђена у студијама којима је у основи разматрања била терапија за биполарни поремећај (274). Систематски преглед Henrique и сарадника из 2020. године идентификовао је 17 релевантних економских евалуација које су испитивале исплативост арипипразола у лечењу схизофреније (255). Већина ових студија (14 од 17) показала је да је арипипразол био доминиран у поређењу са другим атипичним антипсихотицима, као што је случај и у нашој студији (255). Међутим, аутори истичу да просечни методолошки квалитет студија није био висок, те да многе студије нису истакле ICER/ICUR вредности, што указује на потребу за даљим истраживањима са већом методолошком транспарентношћу, као и да је важно у процену укључити индиректне трошкове и користити податке из свакодневне клиничке праксе (255).

Према нашим сазнањима, наша студија трошкова је део првог истраживања трошкова лечења схизофреније у Републици Србији. Просечни годишњи директни медицински трошкови за лечење схизофреније по пацијенту у нашој студији износили су 799358.8

РСД, односно 6797,2 ЕУР или 7642,1 УСД. У прегледном чланку Kotzeve и сарадника из 2023. године разматрани су и приказани годишњи социоекономски трошкови схизофреније по пацијенту (275). У овом прегледу представљени су трошкови схизофреније из 10 земаља, студија је обухватила 64 студије, а сви трошкови су конвертовани у УСД, када су били исказани у другој валути. У зависности од студије и године из које су прикупљани подаци, директни просечни трошкови по пацијенту у Сједињеним Америчким Државама (САД) су се кретали од 6657 УСД до 28310 УСД, а у Европи од 3250 УСД у Француској, до 31798 УСД у Великој Британији (275). Директни просечни трошкови по пацијенту (ПТППП) у Француској кретали су се од 3250 до 20544 УСД (182, 276). Према студији Laidi и сар. у 2015.години у Француској су директни трошкови процењени на 14995 ЕУР, што је преко 2 пута више него у нашој студији (275, 276). У Немачкој је Frey са сар. проценио ПТППП на 12251 ЕУР, што је скоро 2 пута више него у Србији (170, 275). У Шпанији су ПТППП 6302 УСД, што је слично резултатима наше студије, али треба имати у виду да су у овој студији трошкови процењивани за 2002.годину (275, 277). У Италији су се у ранијим студијама директни годишњи ПТППП кретали од 4157 ЕУР у 2008.години до 6483 ЕУР у 2014.години, док су у најновијој студији из 2024.године, која је анализирала трошкове схизофреније за 2022.годину, ови трошкови износили 16477 ЕУР, што је 2.5 пута више у односу на трошкове у нашој студији (153, 159, 185, 275, 278-281). Директни ПТППП у Великој Британији су према студији Guest и сарадника из 1999. године износили 25538 УСД, према студији Mangalore и Knappa из 2013/14. године процењени су на 31798 УСД (275, 282, 283), што је 4 пута више у односу на трошкове из наше студије. И у другим богатим земљама Европе директни годишњи ПТППП за лечење схизофреније били су виши у односу на резултате наше студије- у Швајцарској су износили 9507 ЕУР, у Данској од 16353 до 24246 ЕУР, у Шведској 9728 ЕУР, а у Холандији 13705 ЕУР, према резултатима студија (153, 181, 284-286). У САД, Према студији Kadakia и сар. из 2022.године, у којој су базирано на преваленци израчунати трошкови за лечење схизофреније за 2019.годину, директни медицински годишњи ПТППП износили су 11963 УСД, 15347 УСД и 19293 УСД, у зависности од врсте осигурања, што је пораст од 78.8%, у односу на 2013.годину (151). Поредећи ове резултате са нашом студијом, у Америци су директни медицински ПТППП за лечење схизофреније већи 1.5 до 2.6 пута. У Бразилу су ови трошкови мањи него у Србији и износе 1812 УСД, у Кини и Јужној Кореји слични као у Србији и износе 6852 УСД, односно 5024 УСД до 7019 УСД, а у Канади и Јапану већи од резултата наше студије и износе 12488 УСД и 9365 УСД (160, 172, 287-289). Нижи директни медицински трошкови по пацијенту у Бразилу могли би се објаснити спроведеном реформом здравственог система која је подразумевала смањење издвајања за ментално здравље смањењем броја хоспитализација и повећањем пружања услуга у оквиру центара за ментално здравље у заједници, као и развијеном фармацеутском индустријом која производи генеричке лекове (156). Иако су укупни трошкови за лечење схизофреније у Кини и Јужној Кореји у значајном порасту, директни медицински трошкови по пацијенту су нижи од директних ПТППП већине богатих земаља света (157, 165, 287, 288, 290). Ово може бити последица тога што су у овим земљама, као и у Србији, плате здравствених радника релативно ниске што такође значајно утиче на директне медицинске трошкове, посебно ако узмемо у обзир да трошкови услуга болничког особља чине и преко 50% укупних директних медицинских трошкова (у нашој студији су процењени на 64%) (291-294). Треба узети у обзир и да су Кина и Јужна Кореја, као и Србија, традиционалне земље у којима породица и даље

заузима централно место у бризи око оболелог, те да постоји снажна стигма према психијатријским поремећајима што може да смањи коришћење здравствених услуга што индиректно може да утиче и на директне медицинске трошкове (295-300). Иако има један од највећих укупних БДП-а у свету, Кина као друга најмногољуднија земља света има нижи БДП по становнику од већине најбогатијих земаља (301). Вероватно да онда и због огромног броја пацијената медицински трошкови у овој земљи морају бити посебно оптимизовани како би услуге биле доступне што већем броју пацијената.

Студије аустралијских аутора су показале да приказивање директних и индиректних трошкова болести као процента БДП-а по глави становника омогућава лакше поређење између земаља и уклања разлике у апсолутним новчаним вредностима (302, 303). На тај начин, сматрају аутори, се добија реалнија слика економског оптерећења болести, независно од нивоа развијености земље (302, 303). Овај приступ је посебно користан за земље које немају своје податке, јер им омогућава да користе процене из других држава прилагођене сопственом БДП-у по глави становника, а такође може послужити и као основа за процену ефикасности здравствених система (302, 303). Ипак, и у овом случају при тумачењу резултата треба бити опрезан, пошто се, према резултатима Kovács и сарадника, само половина варијација у проценама трошкова по пацијенту може објаснити висином БДП-а, док преостале разлике рефлектују факторе попут организације здравственог система, доступности терапија и националних здравствених политика (153). Користећи овај метод и просечан БДП за године из којих су наши подаци прикупљани (52,12 милијарди УСД), годишњи директни трошкови лечења схизофреније износе око 0.41% БДП-а по глави становника у Србији (19, 304, 305). У поређењу са Немачком, где годишњи директни трошкови лечења схизофреније износе око 0.20% БДП-а по глави становника, може се закључити да у Србији, упркос нижим апсолутним трошковима, релативно веће економско оптерећење одражава ограничене ресурсе здравственог система и повећану осетљивост на финансијске последице хроничних болести као што је схизофренија (170). Уз претпостављену преваленцу од 0.4% (према нашим сазнањима у Србији није урађено истраживање у којем се израчуната преваленца, те је ова преузета из истраживања Saha и сар.), процењује се да у Србији од схизофреније болује око 28 хиљада становника, те укупни годишњи директни медицински трошкови износе приближно 212,6 милиона УСД (19, 304, 305). Просечно издвајање за здравствену заштиту у периоду 2017-2020. године износило је 8.53% БДП-а, при чему произилази да су директни трошкови лечења схизофреније чинили 4,78% укупних здравствених расхода (306). Овај податак указује на значајно економско оптерећење које ова болест представља у оквиру здравственог система Републике Србије, посебно имајући у виду да у развијеним земљама трошкови лечења ове болести учествују са значајно мањим процентом, који се креће између 1.6% и 2,6% укупних здравствених издатака (307).

У нашој студији није утврђена статистички значајна разлика у укупним директним медицинским трошковима између група, у односу на дужину трајања болести. Резултати доступних истраживања која су испитивала трошкове схизофреније у односу на трајање болести нису конзистентни. У студији Pinton и сар. није потврђена повезаност између трајања болести и укупних трошкова, Knapp и сарадници су у ЕПСИЛОН студији утврдили да је дуже лечење (у њиховој студији изражено кроз број хоспитализација) повезано са већим трошковима болести, док су у прегледном чланку Kotzeva и сарадника наведена истраживања чији резултати говоре да су највећи директни трошкови на почетку

болести, вероватно као последица процеса суочавања са болешћу због неретко поновљених хоспитализација, слабе комлијансе и потребе за дијагностиком (275, 281, 308).

Према резултатима наше студије, 82,5% укупних годишњих директних ПТПП односи се на трошкове хоспиталног лечења, 8.5% на трошкове амбулантног лечења, а 9.2% чине трошкови психотропних лекова. Према нашим резултатима, од укупних ПТПП, 15.6% су трошкови за хоспиталне болничке дане, 1.2% су трошкови болничких дана у Дневној болници, 0.1% су трошкови за дијагностичке процедуре, 1.2% трошкови лабораторијских анализа, 0.1% трошкови непсихотропних лекова, 0.1% трошкови медицинског потрошног материјала, а 64% се односи на трошкове услуга које пружају професионалци из домена менталног здравља током хоспитализације.

У студијама које су се бавиле трошковима схизофреније, углавном је анализирано који се проценат директних медицинских трошкова односи на болничко, ванболничко лечење и утрошене психофармаке, док су се у малом броју студија појединачно анализирали трошкови лабораторијских, дијагностичких услуга и трошкови особља (152). Према већини студија урађених широм света трошкови хоспитализације чине највећи део укупних директних медицинских трошкова, као и у нашој студији. У већини земаља трошкови хоспиталног збрињавања чине између 60 и 90% укупних директних медицинских трошкова (151, 157, 159, 160, 171, 276, 277, 181, 182, 284, 287, 309-315), мада има студија према којим су ови трошкови и испод 50% (170, 278, 279, 285, 286, 316, 317). Ове резултате није могуће апсолутно поредити обзиром на различите методологије истраживања и здравствене системе, али и на оно што се у свакој појединачној студији подразумевало под „трошкове хоспитализације“. Наиме, има студија које су трошкове продуженог психијатријског боравка, односно неке врсте домског смештаја под надзором психијатара и медицинског особља, подразумевале под хоспитализацијом, док су у другим студијама ови трошкови изостављени или приказани кроз директме немедицинске трошкове У нашој студији ови трошкови нису приказани, односно из студије су искључени пацијенти који су користили ову врсту услуга током периода праћења. Интересантно је да су у студији Сализе и сарадника, у којој су поређени директни трошкови у 6 развијених европских земаља (Шпанија, Холандија, Уједињено Краљевство, Шведска, Немачка, Швајцарска), а у којој су трошкови институционог лечења рашчлањени на интрахоспитално лечење, лечење у Дневној болници и прихватилиште за лица са схизофренијом под медицинским надзором, трошкови хоспиталног лечења чинили 6.2% до 41% укупних директних медицинских трошкова, што је значајно мање у односу на резултате наше студије, али и на резултате већине других објављених студија (151, 157, 159, 160, 171, 181, 182, 276, 277, 284, 287, 309-316). Ипак, када би се трошкови свих врста институционог збрињавања сабрали, проценти би били слични као и у другим студијама (153, 316). Све ове земље имају развијену ванбоничку мрежу центара за ментално здравље чији трошкови чине од око 15% у Немачкој и Швајцарској, до око 50% укупних директних медицинских трошкова у Холандији (316). Када се овим процентима додају и трошкови амбулантне неге, можемо да закључимо да се у овим земљама значајно више троши на ванболничко лечење него у нашој земљи, у којој само 8.5% чине трошкови ванболничког лечења, према резултатима наше студије. У нашој земљи је концепт лечења тешких психијатријских болести у заједници и даље недовољно имплементиран, односно и даље не постоји довољан број добро развијених и организованих центара у којима би овакви

пацијенти могли бити збринути као алтернатива хоспиталном лечењу (318). Ипак, деинституцијализација, смањивање броја болничких постеља за третман хроничних психијатријских болести као што је схизофренија, и лечење у оквиру заједнице у центрима за ментално здравље јесу циљеви којима се тежи и у нашој земљи (318). Реорганизација мреже психијатријских установа у овом правцу, са релокацијом људских и економских ресурса ка заједници може значајно да утиче на смањење директних трошкова, посебно имајући у виду да су трошкови хоспитализације највећи део директних трошкова, а да највећи удео трошкова хоспитализације чине трошкови услуга професионалаца (пре свега психијатара) из домена менталног здравља и трошкови болничких дана (319, 320). Сличан проценат трошкова за ванболничко лечење као и у нашем истраживању добијен је у студијама урађеним у Аустралији, Ирској, Бразилу и Француској (171, 276, 182, 309, 311). И у Италији резултати већине студија сугеришу да трошкови ванболничког лечења чине од 5 до 10% укупних директних трошкова, мада је у једном истраживању ова компонента трошкова процењена на 29% укупних трошкова што може да имлицира коришћење различитих методологија истраживања, али треба узети у обзир и да Италија има велики број центара за ментално здравље у заједници (159, 278, 279, 315).

Што се тиче удела за трошкове лекова, у већини земаља он износи до 12% директних медицинских трошкова (157, 159, 276, 278, 286-288, 309-312, 314-316), као што је случај и у нашој студији. Студије сугеришу да мали удео за трошкове за лекове углавном имају земље са високим издвајањима за лечење схизофреније, као што је Швајцарска у којој је овај проценат испод 5%, док велики удео за трошкове лекова у укупним трошковима углавном значи да су укупна издвајања за лечење схизофреније ниска, или да постоје одређена ограничења у погледу доступности антипсихотика или других услуга и сервиса важних за третман ове болести (172, 316). Ипак, ако трошкове лекова изразимо у апсолутним бројевима, трошкови лекова у нашој студији износе годишње 625.3 ЕУР, што је значајно мање у односу на трошкове лекова већине развијених земаља света (153, 172, 316). Ово имплицира да се у развијеним земљама света вероватно више користе скупљи лекови као што су дугоделујући депо препарати атипичних антипсихотика и лекови којима још нису истекла патентна права. Поред тога, цене лекова у једној земљи зависе и од економских фактора, модела здравственог осигурања, различитих приступа при одређивању цена лекова и преговарању са фармацеутским компанијама, тржишне конкуренције, као и развијености фармацеутске индустрије. Ипак, има развијених земаља, као што је Холандија, у којима је трошак за лекове као и у Србији испод 1000 ЕУР годишње, али се у овим земљама ово пре може објаснити добро организованом ванболничком службом која обезбеђује континирану негу и рационалној употреби лекова заснованој на резултатима фармакоекономских анализа, него ограниченом доступношћу нових лекова због лимитираних буџетских средстава, као што је случај у Србији (286, 316, 321-323). У нашој студији, од укупних трошкова за лекове годишње, 435 ЕУР односно 70% је потрошено за атипичне антипсихотике, 55 ЕУР односно 9% за типичне антипсихотике, док је за остале психотропне лекове издвојено 135 ЕУР односно 21%. Слична расподела удела трошкова за лекове добијена је и у истраживањима спроведеним у другим земљама- удео трошкова за атипичне антипсихотике кретао се између 65% и 80% , удео за типичне између 5.5% и 11%, а удео за остале психотропне лекове био је између 10% и 27% (316). Овакав тренд говори о томе да се атипични антипсихотици, као и у нашој студији, више и користе, што је, иако су ови лекови скупљи од типичних антипсихотика, у складу са њиховом дугорочном исплативошћу (158, 179, 324). Мада су у

нашој студији укупне просечне ДДД годишње по пацијенту утрошених атипичних антипсихотика значајно веће од потрошње типичних антипсихотика (379,3 ДДД атипичних антипсихотика према 207,6 ДДД типичних антипсихотика), ако погледамо само потрошене антипсихотике у хоспиталним условима, резултати говоре да је просечна потрошња атипичних антипсихотика по пацијенту дупло мања од потрошње типичних антипсихотика (44 ДДД типичних антипсихотика према 19.3 ДДД атипичних антипсихотика). Овакав резултат осликава актуелну ситуацију са парентералним антипсихотицима у Србији- у нашој земљи нису доступни атипични антипсихотици у парентералној форми, осим депо препарата. Наиме, обзиром да се у хоспиталним условима углавном збрињавају пацијенти који су у погоршању, неретко агресивни и без увида, парентерална терапија се често користи, те се прописују типични антипсихотици који су доступни у овој формулацији (халоперидол и хлорпромазин). У односу на трајање болести, трошак за типичне антипсихотике је био највећи у групи пацијената која се лечила дуже од 5 година, како у хоспиталним, тако и у амбулантним условима. Иако се са трајањем болести и сваким новим релапсом клиничка слика усложњава и може да захтева веће дозе антипсихотика и полифармацију, овај резултат налаже даља истраживања, утврђивање тренда прописивања типичних антипсихотика у односу на године старости у нашој популацији и образаца прописивања код старије популације, те испитивање усклађености са смерницама. Типични антипсихотици нису први избор код старијих пацијената, али је и више студија из других земаља показало да се прописивање ове групе антипсихотика, посебно халоперидола, изненађујуће повећава са годинама старости (325-327). Пошто су атипични антипсихотици ефикаснији у третману негативних и когнитивних симптома и превенцији релапса, може се претпоставити да преференције психијатара и ослањање на лично клиничко искуство доприносе оваквим резултатима (328). Поред тога, треба узети у обзир и да је ово уницентрична студија, спроведена у Клиници која једина у Београду има Ургентну психијатријску службу, те да узорак чине, између осталих, и они пацијенти са најтежим клиничким сликама. У нашој студији, трошак за атипичне антипсихотике током амбулантног праћења био је највећи у групи пацијената која се лечила краће од две године, што је испраћено и највећом потрошњом истих антипсихотика у овој групи. Овај резултат би са економске стране имао упориште у препорукама, када би код ове групе пацијента били прописиванији дугоделујући депо препарати атипичних антипсихотика у односу на друге две групе, али то ова студија није показала (131). Мада постоје пацијенти који и на почетку болести захтевају високе дозе антипсихотика, смернице јасно сугеришу да се у почетној фази болести прописује ниже дозе антипсихотика и монотерапија због бољег терапијског одговора и великог ризика за развој нежељених ефеката (131). Према трајању болести, није било статистички значајне разлике у трошковима и потрошњи појединачних атипичних антипсихотика током хоспитализације. Ни у амбулантним условима није било разлике у трошковима и потрошњи појединачних атипичних антипсихотика између посматраних група према трајању болести, осим за рисперидон који је се статистички значајно више прописивао и чији су трошкови били значајно већи код пацијената који су се лечили дуже од 5 година. Мада пацијенти нису били класификовани према трајању болести, и у великој европској студији која је испитивала обрасце прописивања антипсихотика код више од 32000 пацијента са схизофренијом, једини атипични антипсихотик чије је прописивање порасло са годинама старости, био је рисперидон (325). Вероватно да његов повољан профил нежељених ефеката са ниским потенцијалом за изазивање антихолинергичких нежељених

ефеката, потврђено дејство на бихејвиоралне и психолошке симптоме код старијих пацијената са психозом и клиничко искуство психијатара доприносе оваквим резултатима (325, 329, 330). Адјувантна терапија се често прописује у третману схизофреније (331). Према резултатима наше студије, у групи пацијента која се лечи дуже од 5 година је значајно већи трошак за хипнотике, стабилизаторе расположења и антипаркинсонике у хоспиталним условима, односно за хипнотике, стабилизаторе расположења, антипаркинсонике и анксиолитике у амбулантним условима, у односу на друге две групе. Ово потврђује претходно изнето, да са дужим трајањем болести, долази до усложњавања клиничке слике и појаве симптома који могу да захтевају увођење и других психотропних лекова, осим антипсихотика. Што се тиче антипаркинсоника, обзиром на њихову индикацију у терапији схизофреније, овај резултат је вероватно последица претходно изнетог резултата о значајно већем прописивању типичних антипсихотика у групи пацијента који се лече дуже од 5 година. Резултати једног истраживања урађеног у Србији говоре да постоји тренд да се бензодиазепини, стабилизатори расположења и антипаркинсоници користе мање него пре, али да у нашој земљи и даље постоји претерана употреба истих у терапији схизофреније (324). Више истраживања у свету је испитивало повезаност прописивања адјувантне терапије и рехоспитализације (као највеће компоненте директних трошкова) (332, 333). У више студија је потврђено да је употреба бензодиазепина повезана са већим ризиком од рехоспитализације (332, 333). Антидепресиви су показали позитиван ефекат, у смислу смањења стопе рехоспитализације и смртности, што је у складу и са клиничком добити описаној у више студија (332-335). Што се тиче стабилизатора расположења, резултати показују недостатак конзистентности и потребна су даља истраживања (332, 333, 336-339). Може се закључити да је индикована, рационална употреба адјувантне терапије, са ограниченом употребом до повлачења симптома и прописивањем минимално неопходних доза, не само фармакотерапијски оправдана, већ и фармакоекономски најоптималнија. Према нашим резултатима, кад је реч о непсихијатријској фармакотерапији, трошкови кардиолошке терапије значајно се разликују између група и највећи су у групи пацијената чије лечење траје дуже од 5 година, што се може довести у везу са годинама старости али и са повећаним кардиоваскуларним ризиком као последицом метаболичких поремећаја (нежељени ефекти антипсихотика) (340).

У нашој студији просечни трошкови болничких дана чинили су 16.8% укупних трошкова, од чега је 15.6% био удео трошкова стационарних болничких дана, а 1.2% удео трошкова за болничке дане у Дневној Болници. Према истраживању из Кине које је узимало у обзир врсту осигурања и временски хоризонт од четири године, удео трошкова за болничке дане кретао се између 14.0% і 17.4% укупних трошкова, што је слично резултатима наше студије, док у другим доступним истраживањима трошкови болничких дана нису били посебно приказани, већ збирно са другим трошковима хоспитализације (152, 288, 316). У истом истраживању из Кине, удео трошкова за лабораторијске услуге и дијагностику кретао се од 7.2% до 17.6% што је значајно више у односу на резултате наше студије према којима је удео за дијагностику био 0.1% а за лабораторијске анализе 1.2% (288). У студији Zaprutko и сарадника, удео за дијагностичке процедуре у Пољској и Украјини просечно је био 2.38%, што је такође више у односу на резултате наше студије (158). У једном италијанском истраживању такође су посебно приказани ови трошкови, при чему је удео трошкова за дијагностичке процедуре био 0.04% а удео за лабораторијске анализе 0.1%, што је мање у односу на наше резултате (315). Разлике у процентима могу бити

последица различитих услуга које су обухваћене и приказане у различитим студијима, као и различитих цена истих услуга. У нашој студији услуге дијагностике и лабораторијских анализа односе на све процедуре и услуге пружене у нашој установи, као и услуге које су пружене у другим установама током периода праћења.

У нашој студији утврђена је статистички значајна разлика у односу на дужину трајања болести у трошковима укупних стационарних болничких дана, дана опште неге и дана интензивне неге. Највећи трошкови били су групи пацијента чија болест траје дуже од 5 година. Ово потврђује да се са дужим трајањем болести развија сложенија клиничка слика, због које, у случајевима хоспитализације, настају већи трошкови услед већих потреба за интензивним надзором и продуженом стабилизацијом пацијента. У доступној литератури нисмо пронашли студије које упоређују посебно трошкове болничких дана у односу на трајање болести. Већина објављених студија анализирала је повезаност дужине хоспитализације са годинама старости пацијента. У највећем броју радова утврђена је позитивна корелација између година старости и трајања хоспитализације, мада има студија у којима ова повезаност није потврђена (341-346).

У нашем истраживању највећи удео директних медицинских трошкова односио се на трошкове пружаоца услуга током хоспитализације, односно професионалаца из домена менталног здравља. Па тако, трошкови услуга психијатара, као носиоца делатности, чинили су 50.7% укупних годишњих директних медицинских трошкова, од чега се 22% односило на трошкове дијагностичких, а 28.7% на трошкове терапијских услуга. Трошкови услуга психолога чинили су 3.4%, социјалног радника 5.9% а медицинских сестара и техничара 1% укупних годишњих директних медицинских трошкова у нашој студији. И у шпанској студији Saldivia Bórquez и сарадника највећи удео трошкова чинили су трошкови персонала и износили су 52.6% укупних трошкова (291). Од укупних трошкова, удео трошкова за услуге психијатра у овој студији износио је 30.8% (мање него у нашој студији), за услуге психолога 9.9% (више него у нашој студији), за услуге социјалног радника 5.7% (слично као у нашој студији), а за услуге медицинских сестара и техничара 6.2% (више него у нашој студији) (291). Мада је тешко поредити ове резултате, могло би се претпоставити да су у овим медицинским тимовима психолози ангажованији у лечењу у односу на психијатре или да су њихове услуге, као и услуге медицинских сестара и техничара, скупље у здравственом сетингу Шпаније. Према резултатима наше студије, трошкови социјалног радника су били највећи у групи пацијента који се лече дуже од 5 година, у односу на групе пацијента чија болест трајала 2, односно између 2 и 5 година. Ово потврђује да дуже трајање болести захтева интензивнију социјалну подршку због сложенијих социјалних и економских потреба пацијената (347). Временом, болест доводи до социјалне дисфункционалности, смањеног капацитета за радно ангажовање и губитка самосталности те пацијент постаје зависнији од социјалне подршке и има веће потребе за услугама социјалног радника везано за остваривање права из домена социјалне заштите и помоћи (347).

У нашој студији је удео за немедикаментозну терапију износио 30.5% укупних директних трошкова, што је дупло мање у односу на удео ових трошкова у Кини, али дупло више у односу на резултате студије са Тајланда (288, 317). Различит обухват услуга немедикаментозног третмана у студијама отежава дубље поређење, посебно јер постоје студије у којима су ови трошкови приказани кроз трошкове болничких дана или они нису посебно назначени (179, 288, 317). У нашој студији су се под немедикаментозним

третманом подразумевале терапијске услуге псхијатара и психолога. Психоедукација, психотерапија и психосоцијална терапија, имају не само повољан ефекат на опоравак са особа са схизофренијом, већ су и са економске стране веома ефикасне јер утичу на смањење стопа рехоспитализација, а могу да утичу и на повећање стопе запослености код особа са схизофренијом, што значајно утиче на смањење директних и индиректних трошкова (174, 177, 179, 348). У нашој студији проценат запослених износио је 13.7%, слично као и у Француској и Великој Британији, док је у Немачкој, земљи у којој је примена нефармаколошке терапије у третману особа са схизофренијом веома развијена, стопа запослености особа са схизофренијом преко 30% (177). Доступност и прилагођеност нефармаколошког третмана овој групи пацијената, постојање „запошљавања уз подршку“, уз то да стручну едукацију професионалаца из домена менталног здравља за ове терапијске модалитете финансира послодавац, могу објаснити ове резултате у Немачкој (177). У Србији ову врсту терапије добија између 25% и 35% пацијента, и то углавном током хоспитализације (349). Предоминантно ослањање терапеута на фармакотерапију и недостатак обученог кадра сматрају се главним разлозима за то (349). Према резултатима наше студије, трошкови за терапијске услуге психијатра и психолога током хоспитализације су значајно мањи у групи пацијената која се лечи дуже од 5 година, у односу на групе пацијента чија болест траје до две, односно од 2 до 5 година. Ово се може објаснити тиме да пацијенти којима болест дуже траје имају већ развијене стратегије за суочавање са болешћу и искуство у лечењу те мању потребу за психотерапијским интервенцијама током хоспиталног лечења или да због дужег трајања болести имају смањен интерес и капацитет за активно учешће у овој врсти терапије. Овај налаз може имати значајне имликације на планирање нефармаколошког третмана који у раној фази болести може допринети стабилнијој и дугорочнијој ремисији, што би на дуже стазе могло да смањи укупне трошкове.

С обзиром на то да је ова студија ретроспективног карактера, нису нам били доступни потпуни подаци о третману нежељених ефеката антипсихотика у амбулантним условима, те стога није било могуће прецизно израчунати трошкове везане за њихово лечење. Истраживања спроведена у иностранству указују на то да ови трошкови нису занемарљиви, будући да нуспојаве попут метаболичког синдрома, екстрапирамидалних симптома и кардиоваскуларних компликација често захтевају додатне дијагностичке и терапијске интервенције, повећавају број посета лекару и могу захтевати хоспитално лечење (340, 350, 351). Такође, нежељени ефекти значајно утичу на адхеренцију пацијената, што додатно компликује терапију и повећава укупни економски терет болести (352).

Користећи генерализован линеарни модел, као стандард у анализама здравствених трошкова у процени утицаја клиничких и социодемографских фактора на трошковне исходе, у нашој студији испитали смо утицај пола, старости, запослености, трајања болести и скора Charlson Comorbidity Index-а на трошкове (укупне трошкове и трошкове лекова).

У нашем истраживању није утврђен статистички значајан утицај испитиваних предиктора на укупне директне медицинске трошкове. Резултати досадашњих истраживања су инконзистентни. У ЕПСИЛОН студији утврђена је повезаност мушког пола и дужег трајања болести са већим директним трошковима (308). У истраживању Laidi и сарадника, брачни статус (неожењен/неудата), нижи скор на Глобалној скали процене

функционисања и нижи едукативни ниво су били повезани са вишим трошковима, док се године, пол и запосленост нису показали као значајни предиктори трошкова (276). У студији италијанских аутора су ранији почетак болести, јачина изражености симптома и нижи скор на Глобалној скали процене функционисања били повезани са вишим трошковима, док старост и трајање болести нису показали утицај на трошкове лечења (281). Према резултатима студије из Енглеске, старост и скор Charlson Comorbidity Index-а су били негативно повезни са трошковима за ментално здравље особа са тешким менталним поремећајима (353). У једанаестогодишњој бразилској кохортној студији утврђена је повезаност мушког пола и присуства коморбидитета са укупним директним медицинским трошковима пацијената са схизофренијом, али при тумачењу треба имати у виду да је трошковима обухваћено и лечење соматских болести ове групе пацијената (172). Нижи скор на Глобалној скали процене функционисања био је повезан са вишим директним трошковима, а старост са нижим, у истраживању из Тајвана којим су обухваћени само ванхоспитално лечени пацијенти (354). Нелинеарна повезаност година и дирекних медицинских трошкова, при чему су највише трошкове лечења имали пацијенти између 30 и 40 година старости, утврђена је у истраживању из Кине (288).

У доступној литератури мали број студија је испитивао повезаност различитих фактора са укупним годишњим трошковима психофармака. У истраживању Salize и сарадника, старост показала као статистички значајан предиктор трошкова и за укупне директне трошкове и за трошкове психофармака, при чему је свака додатна година живота била повезана са смањењем обе врсте трошкова (316). И у једној француској студији старост је била негативно повезана са трошковима лекова (182). Према нашим резултатима, идентификовано је да су незапосленост, трајање болести од 2 до 5 година и старост статистички значајно повезани са висином трошкова хоспитално потрошених психотропних лекова. Пацијенти чија је болест трајала од 2 до 5 година имали су значајно веће трошкове хоспитално потрошених лекова, док су незапослени и старији пацијенти имали ниже трошкове. Већи трошкови за лекове у групи пацијената чија болест траје од 2 до 5 година вероватно су последица саме фазе болести. Наиме, период од 2 до 5 године од почетка болести представља део критичног периода који се карактерише повећаним ризиком од рецидива и потребом за интензивнијом фармакотерапијом (104, 106, 107). Удруженост животне доби и трошкова хоспитално потрошених лекова може бити последица примене нижих доза лекова, примене јефтинијих, типичних антипсихотика и/или краће хоспитализације (182, 316, 325, 355, 356). У нашем истраживању незапосленост је била повезана са нижим трошковима хоспитално потрошених лекова, што је донекле неочекиван налаз, посебно ако узмемо у обзир да укупни трошкови лечења и трошкови амбулантно потрошених лекова нису били повезани са овим фактором у нашем истраживању. У већини досадашњих студија незапосленост је била повезана са тежом клиничком сликом и продуженим трајањем хоспиталног лечења, што би оправдало очекивање виших трошкова хоспитално потрошених лекова (357, 358). Свакако, овај резултат изискује даља истраживања на тему утицаја социоекономских фактора на трошкове и обрасце прописивања психотропних лекова током хоспиталног лечења. Што се тиче амбулантне потрошње психотропних лекова, резултати генерализованог линеарног модела су показали да су мушки пол и трајање болести до 2 године и од 2 до 5 година били повезани са повећаним трошковима. Такође, применом генерализованог линеарног модела за анализу амбулантно потрошених атипичних антипсихотика утврђено је да су мушки пол и краће трајање болести (до 2 године и од 2 до 5 година) значајни

предиктори повећаних трошкова ове групе лекова. Повезаност мушког пола и виших трошкова амбулантно потрошених лекова се потенцијално могу објаснити тиме што мушкарци могу захтевати веће дозе лекова, имају ранији почетак болести, тежи ток и слабији терапијски одговор, док је повезаност краћег трајања болести и виших трошкова амбулантно потрошених лекова могла бити последица фазе болести (критични период), као што је претходно поменуто (104, 106, 107, 359, 360). Ипак, обзиром на савремене препоруке у вези са прописивањем фармакотерапије у раној фази болести, неопходна су додатна истраживања усмерена на разумевање повезаности обрасаца прописивања и трошкова лекова у овој фази болести у нашој популацији (131).

Кроз нашу квалитативну студију идентификовали смо неколико основних проблема у институционализацији и практичној примени фармакоекономских принципа у нашој земљи: недовољни капацитети за примену фармакоекономских анализа у здравственом систему Србије, недовољна едукованост, недовољан број експерата, недовољна доследност у примени фармакоекономских анализа при одлучивању, формирању позитивне листе лекова и прописивању антипсихотика.

Уводећи фармакоекономске принципе у своје здравствене системе, многе земље широм света наилазиле су на проблеме због чега су испитивани ставови, перцепције и знања о фармакоекономији свих учесника укључених у пружање здравствене заштите. У студији пресека урађеној у нашој земљи, испитиван је утицај примене владиних мера за рационализацију трошкова у здравству спроведених од 2010.г. до 2013.г. на свест лекара, стоматолога и фармацеута. У студији је учествовало 1487 испитаника, а утврђено је да ове мере нису значајно утицале на економску свест лекара и фармацеута, као и да испитаници нису имали адекватна знања из здравствене економије како би разумели жељене исходе спроведених мера владе (361). Као и у нашој студији, и у другим студијама урађеним широм света резултати говоре да иако постоји свест о значају фармакоекономије, не постоји довољна информисаност на ову тему, као ни довољно коришћење фармакоекономских принципа у свакодневном раду. У Норвешкој је 2001. године објављена студија којом су испитивана знања и ставови о фармакоекономским евалуацијама. Студија је обухватила 33 испитаника из државног сектора и 46 из фармацеутске индустије који су интервјуисани уз коришћење полуструктурисаног упитника. Резултати су показали да испитаници обе групе имају површна знања о фармакоекономији, као и да запослени у државном сектору имају позитивнији став према увођењу и употреби фармакоекономских анализа (362). Khalil је у својој квалитативној студији са фокус групом из 2018.године процењивао примену фармакоекономских анализа у Египту и препреке које су се јавиле при имплементацији принципа здравствене економије. У студији је закључено да је главна сметња напретку примене фармакоекономије недостатак јединственог информационог система за цео Египат, али и да су принципи здравствене економије почели да се користе од стране доносиоца одлука у здравству (363). У судији Hoffmann и сарадника из 2002.године, којом су се испитивали ставови о корисности доступних економских евалуација у доношењу одлука у здравству, истраживачи су закључили да доносиоци одлука сматрају важним и корисним анализе о исплативости, али да је неопходно да будућа истраживања буду методолошки боље урађена како би добијени подаци били поузданији (364). У Вијетнаму је током 2017. и 2018.г спроведена квалитативна студија методом семиструктурисаног интервјуа којом су се испитивало познавање принципа здравствене економије и процене здравствених

технологија, као и колико су испитаници користили економске евалуације у пракси. У истраживање је укључено 24 испитаника који су били доносиоци одлука на различитим нивоима у здравственом систему, а резултати су показали да се одлуке још увек не доносе на основу принципа здравствене економије, мада већина испитаних подржава употребу и институционализацију процене здравствених технологија. Као главне препреке испитаници су навели недостатак експерата у овој области, недовољну информисаност, одсуство смерница и недовољну посвећеност владе (365). У Јордану су током 2018.године Alefan и сарадници урадили квалитативну анализу методом полуструктурисаног интервјуа којом су обухватили ставове и мишљења 25 фармацеута који су радили на различитим местима и нивоима у систему здравствене заштите, те за које се претпоставило да су фамилијарни са фармакоекономским анализама. Истраживање је имало за циљ да утврди препреке ка пуној примени фармакоекономских принципа у Јордану. Резултати су показали да су најважније баријере недовољно знања из области здравствене економије, мали број недовољно квалитетних фармакоекономских студија спроведених у Јордану, као и некоришћење студија исплативости у процесу доношења одлука у здравству(366).

Као и према налазима наше студије, резултати више студија које су испитивале познавање трошкова лекова и лечења, показали су да лекари имају низак ниво знања о трошковима лекова, док значај који придају економском аспекту варира од студије до студије (367, 368). Покушавајући да одговоре на проблем дефицита у знању лекара о трошковима лекова и лечења, Korn и сарадници су спровели интервентну студију којом су желели да утврде да ли ће учешће на предавањима о здравственој економији и џепни водич са ценама лекова који су поделили свим учесницима испитивања, утицати на њихову економски свест и процес избора лека. Евалуација је учињена након 6 и 12 месеци од интервенције, а резултати су показали да је 62% користило дати водич бар једном месечно, а да је 54% сматрало да је водич користан. Након интервенција лекари су чешће размишљали и разговарали са пацијентима о трошковима лекова, мада је утицај ове интервенције оцењен као умерен (369). Израелски научници су у студији пресека у којој је било укључено 175 психијатара и специјализаната психијатрије испитивали њихова знања о трошковима психотропних лекова и ставове везане за важност економског аспекта. Резултати су показали да је ниво знања о трошковима лекова низак, иако је чак 68% оценило економски аспект као важан или веома важан. Занимљиво је да су лекари који нису радили у главном граду, били свеснији економских аспеката лечења (370). Истраживање спроведено у Америци које је испитивало информисаност психијатара о трошковима лечења психијатријских болести, показало је да они имају свест о важности економског аспекта лечења, али да стварни ниво знања о трошковима лекова није био у складу са овим уверењем, иако је 42% изјавило да трошкове лечења узима у обзир приликом избора третмана, а 50% је сматрало да добро познаје цене лекова. Преко 60% испитаних је сматрало да би им нова знања о трошковима лечења значајно помогла у свакодневном клиничком раду (371). Свест о цени психотропних лекова испитивана је и у студији спроведеној у Великој Британији. Према резултатима ове студије, чак 33% испитиваних лекара никада није размишљао о цени лека приликом прописивања, 5% је тврдило да зна цене лекова, док је само 2% испитиваних увек узимао у обзир и цену лека при одлучивању (372).

7. ОГРАНИЧЕЊА СТУДИЈЕ

Наша студија исплативости има одређена ограничења која се пре свега односе на извор података о трошковима. Трошкови здравствених стања су процењени на основу објављених студија о коришћењу ресурса, умножавајући приказане цифре са јединичним трошковима које је одредио РФЗО. Процена трошкова заснована на таквој методи је свакако мање поуздана него на основу стварних података, али смо то покушали да надокнадимо широким дистрибуцијама процена трошкова коришћених у пробабилистичкој анализи осетљивости. Ограничење представља и груписање свих клиничких облика схизофреније у јединствену популацију (укључујући и терапорезистентну схизофренију), чиме нису обухваћене потенцијалне разлике у терапијском одговору међу подтиповима болести, будући да одређене форме могу боље реаговати на један антипсихотик у односу на други. Још једно ограничење наше студије је и то што антипсихотици нису директно међусобно упоређени, већ у односу на заједничку компаративну основу. Будућа фармакоекономска истраживања би требало да укључе и директна поређења између свих терапијских опција у здравственом сетингу Републике Србије, ради додатне валидације налаза.

Што се тиче студије трошкова, и она такође има ограничења. Због ретроспективне природе истраживања, није било могуће утврдити све нежељене реакције на антипсихотике, због чега су неопходна будућа, проспективна истраживања у Републици Србији, како би се свеобухватно проценили директни и индиректни трошкови повезани са нежељеним ефектима антипсихотика.

Иако је у оквиру истраживачког дизајна квалитативне студије било планирано укључивање представника Републичког фонда за здравствено осигурање, њихово учешће није остварено због објективних тешкоћа у успостављању контакта. Одсуство саговорника из ове установе представља ограничење наше квалитативне студије, јер би њихови ставови и мишљења допринели потпунијем сагледавању институционалних аспеката примене фармакоекономских анализа. Иако је тиме изостала перспектива ове институције, саговорници из клиничке, академске и регулаторне праксе пружили су довољно података за релевантну анализу и интерпретацију резултата. У будућим истраживањима би свакако требало узети и обзир и угао гледања представника РФЗО, а занимљиво би било и сагледати сличности и разлике у ставовима и мишљењима испитаника из јавног и приватног сектора (укључивање саговорника из фармацеутске индустрије и приватаних здравствених установа и апотека).

8. ЗАКЉУЧЦИ

1. Оланзапин је у здравственом сетингу Републике Србије показао најповољнији однос трошкова и ефеката, затим следи рисперидон па кветиапин, док је арипипразол показао најнижу вероватноћу исплативости.

2. Просечни годишњи директни медицински трошкови за лечење схизофреније по пацијенту у нашој студији износили су 799358.8 РСД, односно 6797,2 ЕУР или 7642,1 УСД.

3. Укупни годишњи директни медицински трошкови лечења схизофреније износе око 0.41% БДП-а по глави становника у Републици Србији, односно око 212,6 милиона УСД, што чини 4,78% укупних здравствених расхода.

4. Од укупних годишњих директних просечних трошкова по пацијенту, 82,5% односи се на трошкове хоспиталног лечења, 8.5% на трошкове амбулантног лечења, а 9.2% чине трошкови психотропних лекова.

5. Од укупних трошкова за лекове годишње, 435 ЕУР односно 70% је потрошено за атипичне антипсихотике, 55 ЕУР односно 9% за типичне антипсихотике, док је за остале психотропне лекове издвојено 135 ЕУР односно 21%.

6. У односу на трајање болести, једино се рисперидон у амбулантним условима статистички значајно више прописивао и једино су за овај лек трошкови били значајно већи код пацијената који су се лечили дуже од 5 година.

7. У односу на трајање болести, у групи пацијента која се лечи дуже од 5 година је значајно већи трошак за хипнотике, стабилизаторе расположења и антипаркинсонике у хоспиталним условима, односно за хипнотике, стабилизаторе расположења, антипаркинсонике и анксиолитике у амбулантним условима, у односу на друге две групе.

8. Трошкови услуга психијатара чинили су 50.7% укупних годишњих директних медицинских трошкова, од чега се 22% односило на трошкове дијагностичких, а 28.7% на трошкове терапијских услуга. Трошкови услуга психолога чинили су 3.4%, социјалног радника 5.9% а медицинских сестара и техничара 1% укупних годишњих директних медицинских трошкова у нашој студији.

9. У нашем истраживању није утврђен статистички значајан утицај пола, старости, запослености, трајања болести и скора Charlson Comorbidity Index-а на укупне директне медицинске трошкове.

10. Незапосленост, трајање болести од 2 до 5 година и старост статистички су били значајно повезани са висином трошкова хоспитално потрошених психотропних лекова, док су са висином трошкова свих амбулантно потрошених лекова и потрошених атипичних антипсихотика у амбулантном третману били повезани мушки пол и трајање болести до 2 године и од 2 до 5 година.

9. ПРЕДЛОГ КОРЕКТИВНИХ МЕРА

У Србији постоји низак ниво формално стеченог знања о фармакоекономији као и примене фармакоекономских принципа у пракси због чега је неопходно да се системски унапреди ниво знања на ову тему кроз едукацију на додипломском али и постдипломском нивоу, укључујући и едукацију већ запосленог кадра у оквиру здравствевног система. Институционални капацитети за систематску примену фармакоекономских анализа у Србији тренутно нису развијени, због чега је важно радити на повећању број експерата у овој области како би се у здравственом сетингу Републике Србије радило много више независних фармакоекономских анализа које би дале најрелевантније податке на основу којих би најсврсисходније могла да се троше ограничена материјална средства опредељена за овај сектор. Иако постоји висок степен свести о значају резултата фармакоекономских анализа, да би њихова примена у свакодневно раду била омасовљена неопходно је да сви релевантни актери имају приступ транспарентним и потпуним информацијама о правилима и критеријумима за стављање лекова на позитивну листу, као и о разлозима због којих је одређени лек прихваћен или одбијен. Критеријуми би требали бити јасно дефинисани, једнако примењивани на све подносиоце захтева, а резултати фармакоекономских анализа не само формално достављени, већ и суштински коришћени у процесу доношења одлука. Уважавање резултата фармакоекономских анализа од стране експерата на највишем нивоу, уз унапређење транспарентности финансијских токова у оквиру РФЗО-а, могло би да делује подстицајно на клиничаре, охрабрујућиих да и у сопственој пракси интегришу економске аспекте лечења као део рутинског клиничког размишљања. Посебно би било значајно да се резултати релевантних фармакоекономских евалуација, барем у сажетом облику, инкорпорирају у националне клиничке водиче за лечење болести као што је схизофренија. То би допринело унапређењу клиничког одлучивања, повећању свести о трошковној ефикасности терапија и рационалнијем управљању ограниченим ресурсима у систему здравствене заштите. Што се тиче остваривања права пацијената са схизофренијом на свеобухватну здравствену заштиту и лечење, неопходна је већа доступност савремених антипсихотика, флексибилнији модел јавних набавки, већа повезаност свих инстанци у здравственом систему, као и укључивање стручњака из праксе у процесима одлучивања.

10. РЕФЕРЕНЦЕ

1. Silveira C, Marques-Teixeira J, Jose de Bastos-Leite A. More Than One Century of Schizophrenia- An Evolving Perspective. J Nerv Ment Dis 2012;200: 1054-1057.

2. Same K, Shobeiri P, Rashidi MM, Ghasemi E, Saeedi Moghaddam S, Mohammadi E, Masinaei M, Salehi N, Mohammadi Fateh S, Farzad Maroufi S, Abdolhamidi E, Moghimi M, Abbasi-Kangevari Z, Rezaei N, Larijani B. A Global, Regional, and National Burden and Quality of Care Index for Schizophrenia: Global Burden of Disease Systematic Analysis 1990-2019. Schizophr Bull. 2024 Aug 27;50(5):1083-1093.

3. Morel BA. Traité des maladies mentales. Paris, France: Masson; 1860.

4. Clouston TS. Clinical Lectures on Mental Diseases. 6th ed London, UK: J&A Churchill; 1904.

5. Kahlbaum KL. Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Einteilung der Seelenstörungen. [The Grouping of Psychiatric Diseases and the Classification of Mental Disturbances]. Danzig, Germany: Kafemann; 1863.

6. Hecker E. Die Hebephrenie: ein Beitrag zur klinischen Psychiatrie. [Hebephrenia: a contribution to clinical psychiatry] Archiv für pathologische Anatomie und für klinische Medizin. 1871;52:394–429.

7. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. Dialogues Clin Neurosci. 2010;12(3):271-87.

8. Hoff P. Eugen Bleuler's concept of Schizophrenia and its relevance to present-day psychiatry. Neuropsychobiology 2012;66:6–13.

9. Jaspers K. The phenomenological approach in psychopathology. Br J Psychiatry. 1968; 114 (516): 1313–23.

10. Schneider K., 1959. Clinical Psychopathology (M.W. Hamilton, trans.). Grune and Stratton, New York.

11. Strauss JS, Carpenter WT Jr, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. Schizophr Bull. 1974 Winter;(11):61-9

12. Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. Br J Psychiatry. 1980 Oct;137:383-6.

13. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. Arch Gen Psychiatry. 1982;39:789-794.

14. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. Symptoms of Schizophrenia: Methods, Meanings, and Mechanisms. Arch Gen Psychiatry. 1995;52(5):341–351.

15. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261-76.

16. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept. Am J Psychiatry. 1988;145:578-583.

17. Lindenmayer JP., Bernstein-Hyman R. & Grochowski S. A new five factor model of schizophrenia. Psych Quart.1994; 65:299–322.

18. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Psychiatry.2022; 9:137 – 150.

19. Saha S., Chant D., Welham J., et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Medicine.2005; 2: 413–33.

20. Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, Correll CU, Dragioti E, Guimond S, Tuominen L, Dargél A, Carvalho AF, Fornaro M, Maes M, Monaco F, Song M, Il Shin J, Cortese S. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. Mol Psychiatry. 2023 Dec;28(12):5319-5327.

21. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. Schizophr Res. 2008 Jul;102(1-3):1-18.

22. Kirkbride JB, et al. Heterogeneity in Incidence Rates of Schizophrenia and Other Psychotic Syndromes.Findings From the 3-Center ÆSOP Study. Arch Gen Psychiatry. 2006;63:250-258.

23. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, et al. Schizophrenia: manifestations and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. 1992;Psychological Medicine, Monograph Supplement. 20: 1–97

24. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev. 2008;30:67-76.

25. Helgason T, Magnusson H. The first 80 years of life. A psychiatric epidemiological study. Acta Psychiatrica Scandinavica.1989;79(348): 85–94.

26. Giordano GM, Bucci P, Mucci A, Pezzella P, Galderisi S. Gender Differences in Clinical and Psychosocial Features Among Persons With Schizophrenia: A Mini Review. Front Psychiatry. 2021 Dec 22;12:789179. doi: 10.3389/fpsyt.2021.789179.

27. Usall J, Busquets E, Araya S, Ochoa S, Gost A. Diferencias de género en la esquizofrenia. Una revisión de la literatura [Gender differences in schizophrenia. A literature review]. Actas Esp Psiquiatr. 2000 May-Jun;28(3):178-85.

28. Flaum M, Arndt S, Andreasen NC. The role of gender in studies of ventricle enlargement in schizophrenia: a predominantly male effect. Am J Psychiatry. 1990 Oct;147(10):1327-32. doi: 10.1176/ajp.147.10.1327.

29. Heilä H, Lönnqvist J. The clinical epidemiology of suicide in schizophrenia. In The epidemiology of schizophrenia (eds. Murray RM, Jones P, Susser E,, Van Os J, Cannon M). Cambridge: Cambridge University Press; 2003; p. 288–314.

30. Mamtani H, Pathak H, Sakhardande K, Gowda GS, Muliyala KP, Philip M, Moirangthem S, Reddi VSK, Varambally S. Suicide attempts in schizophrenia - A large retrospective cohort study from a tertiary care psychiatry centre in India. Asian J Psychiatr. 2024 Jun;96:104053.

31. Geddes JR, Andreasen NC, Goodwin GM, editors. New Oxford Textbook of Psychiatry, 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2020.

32. Phillips MR, Yang G, Li S, et al. Suicide and the unique prevalence pattern of schizophrenia in mainland China: a retrospective observational study. Lancet.2004;364:1062–8.

33. Drake R, Whitaker A, Gates C, Cotton P.Suicide among schizophrenics: A review. Comprehensive Psychiatry.1985;26:90-100.

34. Heilä H, Haukka J, Suvisaari J, lönnqvist J. Mortality among patients with schizophrenia and reduced psychiatric hospital care. Psychological Medicine.2005;35(5), 725-732.

35. Hor K, Taylor M. Review: Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. Journal of Psychopharmacology. 2010;24:81-90.

36. Tanskanen, A, Tiihonen, J, Taipale, H. Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2018; 138(6): 492-499.

37. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess Early Mortality in Schizophrenia. Annual Review of Clinical Psychology.2014; 10(1):425-448

38. Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Lester D, Shrivastava A, Girardi P, Nordentoft M.Suicide risk in first episode psychosis: A selective review of the current literature.Schizophrenia Research.2011;129(1):1-11.

39. Westermeyer JF, Harrow M, Marengo JT. Risk for suicide in schizophrenia and other psychotic and nonpsychotic disorders. Journal of Nervous and Mental Disease. 1991;179(5): 259–266.

40. Bergamo C, Sigel K, Mhango G, Kale M, Wisnivesky JP.Inequalities in lung cancer care of elderly patients with schizophrenia: an observational cohort study.Psychosom Med. 2014; 76(3):215-20.

41. Moore S, Shiers D, Daly B, Mitchell AJ, Gaughran F. Promoting physical health for people with schizophrenia by reducing disparities in medical and dental care. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2015; 132(2):109-121.

42. Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, Lacro JP. Medical Comorbidity in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin.1996; 22(3):413–430.

43. Lambert TJR, Velakoulis D, Pantelis C.Medical comorbidity in schizophrenia.MJA 2003; 178:67-70.

44. Nishanth KN, Chadda RK, Sood M, Biswas A, Lakshmy R. Physical comorbidity in schizophrenia and its correlates. Indian J Med Res. 2017;146(2):281-284.

45. Kugathasan P, Horsdal HT, Aagaard J, Jensen SE, Laursen TM, Nielsen RE. Association of Secondary Preventive Cardiovascular Treatment After Myocardial Infarction With Mortality Among Patients With Schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2018;75(12):1234–1240.

46. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin.2009;35(2):383–402.

47. Murray RM, Bhavsar V, Tripoli G, Howes O. 30 Years on: How the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia Morphed Into the Developmental Risk Factor Model of Psychosis. Schizophrenia Bulletin.2017; 43(6): 1190–1196.

48. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JT; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophreniaassociated genetic loci. Nature.2014;511(7510):421-7.

49. Owen MJ, Harrison PJ Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. Lancet 2003;361:417–19.

50. Khavari B, Cairns MJ. Epigenomic dysregulation in schizophrenia: In search of disease etiology and biomarkers.Cells.2020; 9(8): 1837.

51. Rybakowski J.Etiopathogenesis of schizophrenia – the state of the art for 2021. Psychiatr. Pol. 2021;55(2):261–274.

52. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. Am. J. Psychiatry.2002;159(7):1080–1092.

53. Kotlicka-Antczak M, Pawelczyk A, Rabe-Jablonska J, Smigielski J, Pawelczyk T. Obstetrical complications and Apgar score in subjects at risk of psychosis. J.Psychiatr.Res.2014;48(1): 79–85.

54. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: A review of epidemiologic and translational studies. Am. J. Psychiatry 2010; 167(3): 261–280.

55. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, Andersen PK, Melbye M. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. N Engl J Med. 1999;340(8):603-8.

56. Grech A, Takei N, Murray RM. Maternal exposure to influenza and paranoid schizophrenia. Schizophrenia Research.1997; 26:121–5.

57. Cannon TD, Mednick SA, Parnas J, et al.Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers.Archives of General Psychiatry.1993;50: 551–64.

58. Keshavan MS, Diwadkar VA, Spencer SM, et al. A preliminary functional magnetic resonance imaging study in offspring of schizophrenic patients. Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry.2002;26:1143–49.

59. Leask SJ, Done DJ, Crow TJ. Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort. The British Journal of Psychiatry.2002;181:387–92.

60. Umbricht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res. 2005;76(1):1-23.

61. Thaden E, Rhinewine JP, Lencz T, et al. Early-onset schizophrenia is associated with impaired adolescent development of attentional capacity using the identical pairs continuous performance test. Schizophrenia Research.2006;81:157–66.

62. Winterer G, Egan MF, Raedler T, et al. P300 and genetic risk for schizophrenia. Archive of General Psychiatry. 2003;60:1158–67.

63. Calkins ME, Curtis CE, Iacono WG, et al. Antisaccade performance is impaired in medically and psychiatrically healthy biological relatives of schizophrenia patients. Schizophrenia Research.2004;71:167–78.

64. Heuvel van den MP, Sporns O, Collin G, Scheewe T, Mandl RC, Cahn W et al. Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2013; 70(8): 783–792.

65. Collin G, Kahn RS, Reus de MA, Cahn W, Heuvel van den MP. Impaired rich club connectivity in unaffected siblings of schizophrenia patients. Schizophr. Bull. 2014; 40(2): 438–448.

66. Berdenis van Berlekom A, Muflihah CH, Snijders GJLJ, MacGillavry HD, Middeldorp J, Hol EM et al. Synapse pathology in schizophrenia: A meta-analysis of postsynaptic elements in postmortem brain studies. Schizophr. Bull. 2020; 46(2): 374–386.

67. Sekar A, Bialas AR, Rivera de H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N et al.; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. Nature. 2016; 530(7589): 177–183.

68. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications (4th ed.). Cambridge University Press. 2013.

69. Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H, Troudart T, Bloch M, Heresco-Levy U, Lerer B. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. Mol Psychiatry. 1999 Mar;4(2):163-72. doi: 10.1038/sj.mp.4000473.

70. Morgan C, Kirkbride J, Leff J, Craig T, Hutchinson G, McKenzie K, Morgan K, Dazzan P, Doody GA, Jones P, Murray R, Fearon P. Parental separation, loss and psychosis in different

ethnic groups: a case-control study. Psychol Med. 2007 Apr;37(4):495-503. doi: 10.1017/S0033291706009330.

71. Bonoldi I, Simeone E, Rocchetti M, Codjoe L, Rossi G, Gambi F, Balottin U, Caverzasi E, Politi P, Fusar-Poli P. Prevalence of self-reported childhood abuse in psychosis: a meta-analysis of retrospective studies. Psychiatry Res. 2013 Nov 30;210(1):8-15. doi: 10.1016/j.psychres.2013.05.003.

72. Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, Senner F, Papiol S, Malchow B, Fischer A, Schulze TG, Koutsouleris N, Falkai P. Childhood Trauma in Schizophrenia: Current Findings and Research Perspectives. Front Neurosci. 2019 Mar 21;13:274.

73. Sideli L, Mule A, La Barbera D, Murray RM. Do child abuse and maltreatment increase risk of schizophrenia? Psychiatry Investig. 2012 Jun;9(2):87-99.

74. Murphy F, Nasa A, Cullinane D, Raajakesary K, Gazzaz A, Sooknarine V, Haines M, Roman E, Kelly L, O'Neill A, Cannon M, Roddy DW. Childhood Trauma, the HPA Axis and Psychiatric Illnesses: A Targeted Literature Synthesis. Front Psychiatry. 2022 May 6;13:748372.

75. Dahoun T, Nour MM, McCutcheon RA, Adams RA, Bloomfield MAP, Howes OD. The relationship between childhood trauma, dopamine release and dexamphetamine-induced positive psychotic symptoms: a [11C]-(+)-PHNO PET study. Transl Psychiatry. 2019 Nov 11;9(1):287. doi: 10.1038/s41398-019-0627-y.

76. Kelly BD, O'Callaghan E, Waddington JL, Feeney L, Browne S, Scully PJ, Clarke M, Quinn JF, McTigue O, Morgan MG, Kinsella A, Larkin C. Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. Schizophr Res. 2010 Jan;116(1):75-89.

77. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. Psychol Med. 2011 May;41(5):897-910.

78. Niemi-Pynttäri JA, Sund R, Putkonen H, Vorma H, Wahlbeck K, Pirkola SP. Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. J Clin Psychiatry. 2013 Jan;74(1):e94-9.

79. Starzer MSK, Nordentoft M, Hjorthøj C. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. Am J Psychiatry. 2018 Apr 1;175(4):343-350. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17020223. Epub 2017 Nov 28. Erratum in: Am J Psychiatry. 2019 Apr 1;176(4):324.

80. Madras BK. History of the discovery of the antipsychotic dopamine D2 receptor: a basis for the dopamine hypothesis of schizophrenia. J Hist Neurosci. 2013;22(1):62-78. doi: 10.1080/0964704X.2012.678199.

81. Howes OD, Egerton A, Allan V, McGuire P, Stokes P, Kapur S. Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging. Curr Pharm Des. 2009;15(22):2550-9.

82. Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Bielau H, Bernstein HG, Steiner J, Bogerts B, Braun K, Jankowski Z, Kumaratilake J, Henneberg M, Gos T. The role of dopamine in schizophrenia from

a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. Front Psychiatry. 2014 May 19;5:47.

83. Seeman P. Glutamate and dopamine components in schizophrenia. J Psychiatry Neurosci. 2009 Mar;34(2):143-9.

84. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. Arch Gen Psychiatry. 2012 Aug;69(8):776-86.

85. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2003 Jan;160(1):13-23.

86. Slifstein M, van de Giessen E, Van Snellenberg J, Thompson JL, Narendran R, Gil R, Hackett E, Girgis R, Ojeil N, Moore H, D'Souza D, Malison RT, Huang Y, Lim K, Nabulsi N, Carson RE, Lieberman JA, Abi-Dargham A. Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. JAMA Psychiatry. 2015 Apr;72(4):316-24.

87. Nakazawa K, Sapkota K. The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. Pharmacol Ther. 2020 Jan;205:107426.

88. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Arch Gen Psychiatry. 1994 Mar;51(3):199-214.

89. Dienel SJ, Lewis DA. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. Neurobiol Dis. 2019 Nov;131:104208. doi: 10.1016/j.nbd.2018.06.020. Epub 2018 Jun 22.

90. Perrottelli A, Marzocchi FF, Caporusso E, Giordano GM, Giuliani L, Melillo A, Pezzella P, Bucci P, Mucci A, Galderisi S. Advances in the understanding of the pathophysiology of schizophrenia and bipolar disorder through induced pluripotent stem cell models. J Psychiatry Neurosci. 2024 Mar 15;49(2):E109-E125.

91. Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD, Brown T, Egan MF, Weinberger DR, Berman KF. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2005 Apr;62(4):379-86.

92. Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC, Frith CD, Friston KJ, Johnstone EC. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. Biol Psychiatry. 2002 Jun 15;51(12):1008-11.

93. Friston KJ, Frith CD, Fletcher P, Liddle PF, Frackowiak RS. Functional topography: multidimensional scaling and functional connectivity in the brain. Cereb Cortex. 1996 Mar-Apr;6(2):156-64.

94. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? Clin Neurosci. 1995;3(2):89-97.

95. Friston K, Brown HR, Siemerkus J, Stephan KE. The dysconnection hypothesis (2016). Schizophr Res. 2016 Oct;176(2-3):83-94.

96. Ellison-Wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. Schizophr Res. 2009 Mar;108(1-3):3-10.

97. Coyle JT. NMDA receptor and schizophrenia: a brief history. Schizophr Bull. 2012 Sep;38(5):920-6. doi: 10.1093/schbul/sbs076.

98. Ford JM, Mathalon DH. Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: can it explain auditory hallucinations? Int J Psychophysiol. 2005 Nov-Dec;58(2-3):179-89.

99. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. Cell Mol Neurobiol. 2006 Jul-Aug;26(4-6):365-84.

100. Jašović Gašić M, Lečić Toševski D. Psihijatrija za studente medicine. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2017.

101. Borbála Dombi Z, Barabássy Á, Sebe B, Laszlovszky I, Németh G. Clinical Staging in Schizophrenia Spectrum Disorders [Internet]. Psychosis - Phenomenology, Psychopathology and Pathophysiology. IntechOpen; 2022. Available from: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.98276

102. Hoffman BF. The stages of schizophrenia and their management. Can Fam physician. 1982;28:2046-2050.

103. Fava GA, Kellner R. Staging: A neglected dimension in psychiatric classification. Acta Psychiatr Scand. 1993;87:225-230.

104. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, et al. The early stages of schizophrenia: Speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. Biol Psychiatry. 2001;50:884-897.

105. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis: the critical period hypothesis. The British journal of psychiatry. 1998 Jun;172(S33):53-9.

106. Birchwood, M. Early intervention in psychosis: the critical period. In The recognition and management of early psychosis: A preventative approach (eds McGorry PD, Jackson HJ) Cambridge: Cambridge University Press;1999; 226-264.

107. McGorry PD, Killackey E, Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. World Psychiatry. 2008 Oct;7(3):148-56. doi: 10.1002/j.2051-5545.2008.tb00182.x.

108. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. Clinical staging: A heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. Canadian Journal of Psychiatry. 2010.

109. Molstrom IM, Nordgaard J, Urfer-Parnas A, Handest R, Berge J, Henriksen MG. The prognosis of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis with meta-regression of 20-year follow-up studies. Schizophr Res. 2022 Dec;250:152-163.

110. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.

111. Clinical descriptions and diagnostic requirements for ICD-11 mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. Geneva: World Health Organization; 2024.

112. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5TH ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing; 2013.

113. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association; 2021.

114. Tiihonen J. Real-world effectiveness of antipsychotics. Acta Psychiatr Scand. 2016 Nov;134(5):371-373.

115. Vanasse A, Blais L, Courteau J, Cohen AA, Roberge P, Larouche A, Grignon S, Fleury MJ, Lesage A, Demers MF, Roy MA, Carrier JD, Delorme A. Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. Acta Psychiatr Scand. 2016 Nov;134(5):374-384.

116. Miron AA, Petric PS, Teodorescu A, Ifteni P, Chele G, Szalontay AS. Benzodiazepines and Mood Stabilizers in Schizophrenia Patients Treated with Oral versus Long-Acting Injectable Antipsychotics-An Observational Study. Brain Sci. 2023 Jan 20;13(2):173.

117. Furihata R, Otsuki R, Hasegawa N, Tsuboi T, Numata S, Yasui-Furukori N, Kashiwagi H, Hori H, Ochi S, Muraoka H, Onitsuka T, Komatsu H, Takeshima M, Hishimoto A, Nagasawa T, Takaesu Y, Nakamura T, Asami T, Miura K, Matsumoto J, Ohi K, Yasuda Y, Iida H, Ogasawara K, Hashimoto N, Ichihashi K, Yamada H, Watanabe K, Inada K, Hashimoto R. Hypnotic medication use among inpatients with schizophrenia and major depressive disorder: results of a nationwide study. Sleep Med. 2022 Jan;89:23-30.

118. Terevnikov V, Joffe G, Stenberg JH. Randomized Controlled Trials of Add-On Antidepressants in Schizophrenia.International Journal of Neuropsychopharmacology. 2015; 18(9):1-14.

119. Ali SA, Mathur N, Malhotra AK, Braga RJ: Electroconvulsive therapy and schizophrenia: a systematic review. Mol Neuropsychiatry. 2019; 5(2):75-83.

120. Wang G, Zheng W, Li XB, Wang SB, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS, Xiang YT, Correll CU. ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Psychiatr Res. 2018 Oct;105:23-32.

121. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014.

122. Hasan, A. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J. Biol. Psychiatry 13, 318–378; 2012.

123. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Schizophrenia: A National Clinical Guideline. 2013.

124. He H, Lu J, Yang Let al: Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: a PRISMA compliant meta-analysis. Clin Neurophysiol.2017; 128(5):716-724.

125. Kahn RS, Fleischhacker WW, et al. EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet. 2008;371(9618):1085-97.

126. Florida Medicaid Drug Therapy Management Program. 2019–2020 Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults. University of South Florida, Florida Medicaid Drug Therapy Management Program sponsored by the Florida Agency for Health Care Administration. 2020.

127. Llorca, P. M. et al. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. BMC Psychiatry. 2013; 13, 340.

128. Remington, G. et al. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. Can. J. Psychiatry. 2017; 62, 604–616.

129. Ostuzzi, G. et al. Mapping the evidence on pharmacological interventions for non-affective psychosis in humanitarian non-specialised settings: A UNHCR clinical guidance. BMC Med. 2017; 15, 197.

130. Barnes, T. R. et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J. Psychopharmacol. 2020; 34, 3–78.

131. Correll CU et al. Systematic literature review of schizophrenia clinical practice guidelines on acute and maintenance management with antipsychotics. Schizophrenia.2022; 8:5

132. New Jersey Division of Mental Health Services. Pharmacological Practice Guidelines for the Treatment of Schizophrenia. Trenton, NJ: New Jersey Division of Mental Health Services. 2005.

133. Buchanan, R. W. et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr. Bull. 36 2010; 71–93.

134. Kreyenbuhl, J. et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. Schizophr. Bull. 2010; 36, 94–103.

135. Pileggi DJ, Cook AM: Neuroleptic malignant syndrome. Ann Pharmacother.2016; 50(11):973-981.

136. Rusgis MM, Alabbasi AY, Nelson LA. Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option. Am J Health Syst Pharm. 2021;78(10):862-871.

137. Stahl SM. Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology. 8th ed. Cambridge University Press; 2024.

138. Hussain A, Umair M, Khan S, Alonazi WB, Almutairi SS, Malik A. Exploring sustainable healthcare: Innovations in health economics, social policy, and management. Heliyon. 2024 Jun 18;10(13):e33186.

139. Friedman M, Kuznets S. Income from Independent Professional Practice. Chicago: NBER Books. 1954.

140. Mushkin SJ. Health as an investment. J Polit Econ.1962; 70:129–57.

141. Arrow KJ. Uncertainty and the welfare economics of medical care. Am Econ Rev.1963;53(5):941–73.

142. Jakovljevic MM, Ogura S. Health Economics at the Crossroads of Centuries - From the Past to the Future. Front Public Health. 2016 Jun 9;4:115.

143. WHO Council on the Economics of Health for All. Health for All – transforming economies to deliver what matters: final report of the WHO Council on the Economics of Health for All. Geneva: World Health Organization; 2023.

144. Jakovljevic, MB. Resource allocation strategies in Southeastern European health policy. Eur J Health Econ.2013; 14: 153–159.

145. Gajić-Stevanović M. Sistem Nacionalnog Zdravstvenog Računa (NZR) - put ка razumnim odlukama. [citirano 04.08.2025]. Dostupno na https://www.batut.org.rs/index.php?category_id=50

146. Закон о здравственој заштити. Службени гласник РС. 2019;(25):чл. 48-52. Измењен и допуњен: Службени гласник РС.2023;(92).

147. Република Србија. Правилник о ближим условима и начину вршења процене здравствених технологија. Службени гласник Републике Србије бр. 87/2024.

148. Jakovljević MB, urednik. Zdravstvena ekonomija sa farmakoekonomijom za studente medicinskih nauka. Kragujevac: Fakultet medicinskih nauka, 2014.

149. Prostran M, Samardžić R, Timotijević I, Đurić D, urednici. Farmakoekonomija u psihijatriji. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2006.

150. Tonin FS, Aznar-Lou I, Pontinha VM, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Principles of pharmacoeconomic analysis: the case of pharmacist-led interventions. Pharm Pract (Granada). 2021 Jan-Mar;19(1):2302.

151. Kadakia A, Catillon M,Fan Q' et al. The economic burden of schizophrenia in the United States. J Clin Psychiatry. 2022;83(6):22ml4458.

152. Chong HY, Teoh SL, Wu DBC, Kotirum S, Chiou CF, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:357-373.

153. Kovács G, Almási T, Millier A, et al. Direct healthcare cost of schizophrenia – European overview. Eur Psychiatry. 2018; 48:79-92.

154. Fasseeh A, Németh B, Molnár A, et al. A systematic review of the indirect costs of schizophrenia in Europe. Eur J Public Health. 2018;28:1043-1049.

155. Daltio DS, Mari JJ, Ferraz MB. Direct medical costs associated with schizophrenia relapses in health care services in the city of Sao Paulo. Rev Saude Publica. 2011;45:14–23.

156. Andreoli SB, Almeida-Filho N, Martin D, Mateus MD, Mari Jde J. Is psychiatric reform a strategy for reducing the mental health budget? The case of Brazil. Rev Bras Psiquiatr. 2007;29:43–46..

157. Jo M, Kim HJ, Rim SJ, Lee MG, Kim CE, Park S. The cost-of-illness trend of schizophrenia in South Korea from 2006 to 2016. PLoS One. 2020 Jul 16;15(7):e0235736.

158. Zaprutko, T.Nowakowska, E.Kus, K.Bilobryvka, R.Rakhman, L.Pogłodziński, A.The cost of inpatient care of schizophrenia in the polish and Ukrainian academic centers – Poznan and Lviv. Acad Psychiatry 2015;39(2):165-73.

159. Marcellusi A, Fabiano G, Viti R, Francesa Morel PC, Nicolò G, Siracusano A, Mennini FS. Economic burden of schizophrenia in Italy: a probabilistic cost of illness analysis. BMJ Open. 2018 Feb 8;8(2):e018359.

160. Sado M, Inagaki A, Koreki A, Knapp M, Kissane LA, Mimura M, Yoshimura K. The cost of schizophrenia in Japan. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:787-98.

161. Mahlich J, Olbrich K, Wilk A, Wimmer A, Wolff-Menzler C. Hospitalization Rates and Therapy Costs of German Schizophrenia Patients Who are Initiated on Long-Acting Injectable Medication: A Mirror-Image Study. Clin Drug Investig. 2020 Apr; 40(4):355-375.

162. Cloutier M, Aigbogun MS, Guerin A, Nitulescu R, Ramanakumar AV, Kamat SA, DeLucia M, Duffy R, Legacy SN, Henderson C, Francois C, Wu E. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013. J Clin Psychiatry. 2016 Jun;77(6):764-71.

163. Andrews G, Sanderson K, Corry J, Issakidis C, Lapsley H. Cost-effectiveness of current and optimal treatment for schizophrenia. Br J Psychiatry. 2003;183:427-435.

164. Davies LM, Drummond MF. Economics and schizophrenia: the real cost. Br J Psychiatry. 1994;165:18-21.

165. Zhai J, Guo X, Chen M, Zhao J, Su Z. An investigation of economic costs of schizophrenia in two areas of China. Int J Ment Health Syst. 2013 Nov 15;7(1):26.

166. Smark CJ. Schizophrenia-The Costs 2006. https://ro.uow.edu.au/commpapers/136

167. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. Schizophr Bull. 2004;30(2):279–293.

168. Kissling W, Höffler J, Seemann U, Müller P, Rüther E, Trenckmann U et al. Graf von der Schulenburg JM, Glaser P, Glaser T, Mast O, Schmidt D. Direct and indirect costs of schizophrenia (Die direkten und indirekten kosten der schizophrenie). Fortschr Neurol Psychiatr 1999; 67:29-36.

169. Chen E, Bazargan-Hejazi S, Ani C, Hindman D, Pan D, Ebrchim G, Shirazi A, Banta JE. Schizophrenia hospitalization in the US 2005-2014: Examination of trends in demographics, length of stay, and cost. Medicine (Baltimore). 2021 ; loo(15):e25206.

170. Frey S. The economic burden of schizophrenia in Germany: apopulation-based retrospective cohort study using genetic match-ing. Eur Psychiatry. 2014;29(8):479–89

171. Leitão RJ, Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Cost of schizophrenia: direct costs and use of resources in the State of São Paulo. Rev Saude Publica. 2006 Apr;40(2):304-9.

172. Barbosa WB, Costa JO, de Lemos LLP, Gomes RM, de Oliveira HN, Ruas CM, Acurcio FA, Barbui C, Bennie M, Godman B, Guerra AA Jr. Costs in the Treatment of Schizophrenia in Adults Receiving Atypical Antipsychotics: An 11-Year Cohort in Brazil. Appl Health Econ Health Policy. 2018 Oct;16(5):697-709.

173. Jim H, Tappenden P, Maccabe JH, Robinson S, By ford S. Evaluation of the Cost-effectiveness of Services for Schizophrenia in the UK Across the Entire Care Pathway in a Single Whole- Disease Model. JAMA Netw Open. 2020;3(5):e205888.

174. Kluge-Rummel C, Pitschel-Walz G, Bäuml J, et al. Psychoeducation in Schizophrenia - Results of a Survey of All Psychiatric Institutions in Germany, Austria, and Switzerland. Schizophr Bull. 2006;32(4):765–775.

175. Kovach JG, Dubin WR, Combs CJ. Use and characterization of personal psychotherapy by psychiatry residents. Acad Psychiatry. 2015;39(1):99–103.

176. Mueser KT, Salyers MP, Mueser PR. A prospective analysis of work in schizophrenia. Schizophr Bull. 2004; 27(2):281–296.

177. Marwaha S, Johnson S, Bebbington P, et al. Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK. France and Germany. Brit J Psychiat. 2007;191:30–37.

178. Burns T, Catty J, White S, et al. The impact of supported employment and working on clinical and social functioning: results of an international study of Individual Placement and Support. Schizophr Bull. 2009;5:949–958.

179. Zaprutko T, Göder R, Kus K, Rakhman L, Bilobryvka R, Nowakowska E. The Cost of Inpatient Care of Schizophrenia and Treatment Schedules Used in German Academic Center: Kiel. Psychiatr Q. 2016 Dec;87(4):595-603.

180. Suleiman TG, Ohaeri JU, Lawal RA, Haruna AY, Orija OB. Financial cost of treating out-patient with schizophrenia in Nigeria. Br J Psychiatry. 1997;171:364–368.

181. Pletscher M, Mattli R, von Wyl A, Reich O, Wieser S. The societal costs of schizophrenia in Switzerland. J Ment Health Policy Econ. 2015;18(2):93–103.

182. Sarlon E, Heider D, Millier A, Azorin J-M, König H-H, Hansen K, Angermeyer MC, Aballéa S, Toumi M. A prospective study of health care resource utilisation and selected costs of schizophrenia in France. BMC Health Serv Res. 2012;12(1):269–277.

183. Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. J Clin Psychiatry. 2005;66(9):1122–1129.

184. Fitch K, Iwasaki K, Villa KF. Resource utilization and cost in a commercially insured population with schizophrenia. Am Health Drug Benefits. 2014;7(1):18–26.

185. Degli Esposti L, Sangiorgi D, Mencacci C, et al. Pharmaco-utilisation and related costs of drugs used to treat schizophrenia and bipolar disorder in Italy: the IBIS study. BMC Psychiatry. 2014;14:282.

186. Lee D, Lee BC, Choi SH, Kang DH, Jon DI, Jung MH. Effects of paliperidone Palmitate on Healthcare Utilization and Costs for Patients with Schizophrenia: A Claim-based Mirrorimage Study in South Korea. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2020; 18(2):303-310.

187. Garcia-Ruiz A, Costillas LP, Montesinos AC, Alcalde J, Oyagüez I, Casado M. Cost-effectiveness analysis of antipsychotics in reducing schizophrenia relapses. Health Econ Rev. 2012; 2:8.

188. Kirino E. Efficacy and safety of aripiprazole in child and adolescent patients. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2012;21:361–368.

189. Chue P, Llorca PM, Duchesne I, Leal A, Rosillon D, Mehnert A. Hospitalization rates in patients during long-term treatment with long-acting risperidone injection. J Appl Res. 2005;2:266–274.

190. Rothbard A, Murrin MR, Jordan N, et al. Effects of antipsychotic medication on psychiatric service utilization and cost. J Ment Health Policy Econ. 2005;8:83–93.

191. Peng X, Ascher-Svanum H, Faries D, et al. Decline in hospitalziation risk and health care cost after initiation of depot antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Clinicoecon Outcomes Res. 2011;3:9–14.

192. Asseburg C, Willis M, Lothgren M, et al. Hospitalization Utilisation and Costs in Schizophrenia Patients in Finland before and after Initiation of Risperidone Long-Acting Injection. Schizophr Res Treat. 2012.

193. Kane J, Sanchez R, Zhao J, et al. Hospitalization rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia. J Med Econ. 2013;7:917–925.

194. Greene M, Yan T, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. J Med Econ. 2018;21(2):127–134.

195. Marcus SC, Zummo J, Pettit AR, Stoddard J, Doshi JA. Antipsychotic adherence and rehospitalization in schizophrenia patients receiving oral versus long-acting injectable antipsychotics following hospital discharge. J Manag Care Spec Pharm. 2015;21(9):754–768.

196. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtala J, Hoti F, Jedenius E, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29823 patients with schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2017;74(7):686–693.

197. Taipale H, Mehtala J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia-a nationwide study with 20-year follow-up. Schizophr Bull. 2018;44(6):1381–1387.

198. Zeidler J, Mahlich J, Greiner W, Heres S. Cost effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in Germany. Appl Health Econ Health Policy. 2013;11(5):509–521.

199. Laux G, Heeg B, van Hout BA, Mehnert A. Costs and effects of long-acting risperidone compared with oral atypical and conventional depot formulations in Germany. Pharmacoeconomics. 2005;23(Suppl 1):49–61.

200. Achilla E, McCrone P. The cost effectiveness of long-acting/extended-release antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a systematic review of economic evaluations. Appl Health Econ Health Policy. 2013;11(2):95–106.

201. Diaz-Fernandez S, Frias-Ortiz DF, Fernandez-Miranda JJ. Mirror image study (10 years of follow-up and 10 of standard pre-treatment) of psychiatric hospitalizations of patients with severe schizophrenia treated in a community-based, case-managed programme. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2019.

202. Santos AS, Vidal CEL, Brandão CMR. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia. J Bras Econ Saúde. 2016; 8(3): 204-215.

203. Davies LM, Lewis S, Jones PB, et al. Cost-effectiveness of first- v. second-generation antipsychotic drugs: results from a randomised controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy. The British Journal of Psychiatry. 2007; 191(1): 14-22.

204. Davies L, Lewis S. Antipsychotic Medication for People with Schizophrenia: An Exploratory Economic Analysis of Alternative Treatment Algorithms. 2000; Discussion Paper 178. University of York, Centre for Health Economics.

205. Bagnall AM, Jones L, Ginnelly L, et al. A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. Health Technol Assess. 2003; 7(13).

206. Santos AS, Godói IP ,Vidal CEL, Ruas CM. Economic evaluation of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a systematic review. J Bras Econ Saúde. 2017; 9(2): 207-28.

207. Taylor D, Knapp M, Kerwin R. Pharmacoeconomics in psychiatry. London: Martin Dunitz, 2002.

208. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Explanation and Elaboration: A report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. Value Health. 2022;25(1):10-31.

209. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. Oup Oxford; 2006.

210. Lecomte P, De Hert M, van Dijk M, Nuijten M, Nuyts G, Persson U. A 1-year cost-effectiveness model for the treatment of chronic schizophrenia with acute exacerbations in Belgium. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2000 Feb;3(1):1–11.

211. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet Lond Engl. 2013 Sep 14;382(9896):951–62.

212. NBS. Sednice Izvršnog odbora Narodne banke Srbije i promene referentne kamatne stope u 2018. godini [Internet]. Available from: https://www.nbs.rs/sr/ciljevi-i-funkcije/monetarna-politika/sednica-izvrsnog-odbora/2018/

213. Panesar SS, Philippon MJ, Bhandari M. Principles of evidence-based medicine. Orthop Clin North Am. 2010 Apr;41(2):131–8.

214. Правилник о допунама Правилника о ценама лабораторијских здравствених услуга на примарном, секундарном и терцијарном нивоу здравствене заштите. Службени гласник Републике Србије, број 71/2023-61.

215. Правилник о ценама здравствених услуга на секундарном и терцијарном нивоу здравствене заштите. Службени гласник Републике Србије, број 88/2021-34, 97/2021-250, 109/2021-93, 132/2021-132, 47/2022-258, 82/2022-11, 123/2022-10, 128/2022-56, 1/2023-7, 59/2023-77, 96/2023-255, 15/2024-142, 13/2025-117.

216. Wilson LS, Gitlin M, Lightwood J. Schizophrenia costs for newly diagnosed versus previously diagnosed patients. Pharmacy Times. 2011 Apr 5; vol 3, issue 2.

217. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.

218. Републички фонд за здравствено осигуранје. Важећа Lista lekova [Internet]. Dostupno na: https://rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual [pristupljeno 08.05.2025.].

219. Република Србија. Одлука о изменама и допунама Одлуке о највишим ценама лекова за употребу у хуманој медицини чији је режим издавања на рецепт. Службени гласник Републике Србије, бр. 2/2025 од 05.01.2025.

220. Република Србија. Правилник о ценама здравствених услуга на секундарном и терцијалном нивоу здравствее заштите. Службени гласник Републике Србије, бр. 88/2021, 97/2021, 109/2021, 132/2021, 47/2022, 82/2022, 123/2022, 128/2022, 1/2023, 59/2023, 96/2023, 15/2024 и 13/2025.

221. Републички фонд за здравствено осигуранје. Cene zdravstvenih usluga [Internet]. Dostupno na: https://rfzo.rs/download/pravilnici/ugovaranje/Prilog%201%20%20Cene%20zdravstvenih%20usluga.pdf [pristupljeno 09.05.2025.].

222. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs, 2025. Oslo, Norway 2024.

223. Ristić Ž. Objedinjavanje kvalitativnih i kvantitativnih istraživanja. Beograd: Evropski centar za mir razvoj (ECPD) Univerzitet Ujedinjenih nacija; 2016

224. Onwuegbuzie AJ, Leech NL. Sampling designs in qualitative research: making the sampling process more public. Qual Rep 2007;12(2):238–54.

225. Mason M. Sample Size and Saturation in PhD Studies Using Qualitative Interviews. FQS [Internet]. 2010; 11(3).

226. Malterud K, Siersma VD, Guassora AD. Sample Size in Qualitative Interview Studies: Guided by Information Power. Qualitative Health Research. 2016;26(13):1753-1760.

227. Dworkin, S.L. Sample Size Policy for Qualitative Studies Using In-Depth Interviews. Arch Sex Behav.2012; 41: 1319–1320.

228. Boyce C. i Neale P.Conducting in-depth interviews: A guide for designing and conducting in-depth interviews for evaluation input. Pathfinder International Tool Series, Monitoring and Evaluation, 2006.

229. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. Qualitative Research in Psychology. 2006; 3(2), 77–101

230. Tandon R, Marcus RN, Stock EG, Riera LC, Kostic D, Pans M, и остали. A prospective, multicenter, randomized, parallel-group, open-label study of aripiprazole in the management of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in general psychiatric practice: Broad Effectiveness Trial With Aripiprazole (BETA). Schizophr Res. 2006.;84(1):77–89.

231. Schneider-Thoma J, Efthimiou O, Huhn M, Krause M, Reichelt L, Röder H, и остали. Second-generation antipsychotic drugs and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomised controlled trials. Lancet Psychiatry. 2018.;5(8):653–63.

232. Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2017.;62(11):772–7.

233. Fakra E, Azorin JM. Clozapine for the treatment of schizophrenia. Expert Opin Pharmacother. 2012.;13(13):1923–35.

234. Inada K, Oshibuchi H, Ishigooka J, Nishimura K. Analysis of Clozapine Use and Safety by Using Comprehensive National Data From the Japanese Clozapine Patient Monitoring Service. J Clin Psychopharmacol. 2018.;38(4):302–6.

235. Briggs A, Wild D, Lees M, Reaney M, Dursun S, Parry D, и остали. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. Health Qual Life Outcomes. 2008.;6:105.

236. Toševski DL, Vojislav Ćurčić, Grbeša G, Veronika Išpanović Radojković, Jović V, Gordana Kokora, и остали. Protection of mental health in Serbia: challenges and solutions. Psihijatrija danas. 2005.;37(1).

237. Olanzapine 5 mg tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Интернет]. [цитирано 11. Септембар 2018.]. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/product/3071/smpc

238. Act regulating prices of healthcare services at secondary and tertiary healthcare level. Official Gazette of Republic of Serbia. 37/14. Official Gazette of Republic of Serbia. 2014.;

239. Kannabiran M, Singh V. Metabolic Syndrome and Atypical Antipsychotics: A Selective Literature Review. Ger J Psychiatry. 2008.;11:111–22.

240. Jesić MP, Jesić A, Filipović JB, Zivanović O. Extrapyramidal syndromes caused by antipsychotics. Med Pregl. 2012.;65(11–12):521–6.

241. Hickling FW, McCallum M, Nooks L, Rodgers-Johnson P. Outcome of first contact schizophrenia in Jamaica. West Indian Med J. 2001.;50(3):194–7.

242. Aripiprazole 10mg tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Интернет]. [цитирано 11. Септембар 2018.]. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/product/3544/smpc

243. Clozaril 25mg and 100mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Интернет]. [цитирано 11. Септембар 2018.]. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/product/4411/smpc

244. Neupogen Singleject 30 MU (0.6 mg/ml) - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Интернет]. [цитирано 11. Септембар 2018.]. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/product/608/smpc

245. Detke HC, Weiden PJ, Llorca PM, Choukour M, Watson SB, Brunner E, et al. Comparison of olanzapine long-acting injection and oral olanzapine: a 2-year, randomized, open-label study in outpatients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2014.;34(4):426–34.

246. Beasley CM, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. J Clin Psychiatry. 1997.;58 Suppl 10:13–7.

247. Kerna V, Nosalova G, Ondrejka I. Metabolic risk in selected second-generation antipsychotics. Bratisl Lek Listy. 2010.;111(12):640–3.

248. NBS | Kamatne stope Narodne banke Srbije [Интернет]. [цитирано 11. Септембар 2018.]. Available at: http://www.nbs.rs/internet/latinica/30/30_4/30_4_5/

249. Act regulating prices of laboratory services at primary, secondary and tertiary health care level. Offiicial Gazette of Republic of Serbia. 2014.;36(14).

250. Претрага дисеминационе базе [Интернет]. [цитирано 11. Септембар 2018.]. Available at: http://data.stat.gov.rs/Home/Result/09020101?languageCode=sr-Cyrl

251. Претрага дисеминационе базе [Интернет]. [цитирано 24. Maj 2025.]. Available at: https://data.stat.gov.rs/Home/Result/180304?languageCode=sr-Cyrl

252. Guo X, Fang M, Zhai J, Wang B, Wang C, Hu B, и остали. Effectiveness of maintenance treatments with atypical and typical antipsychotics in stable schizophrenia with early stage: 1-year naturalistic study. Psychopharmacology (Berl). Август 2011.;216(4):475–84.

253. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, и остали. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet Lond Engl. 22. Август 2009.;374(9690):620–7.

254. Република Србија. Правилник о Листи лекова који се прописују и издају на терет средстава обавезног здравственог осигурања. Службени гласник Републике Србије, бр. 40/22, 144/22, 40/23, 57/23, 66/23, 67/23, 86/23, 104/23, 17/24, 74/24 и 98/24.

255. Henrique ICB, Lima TM, Melo DO, Aguiar PM. Economic evaluations on the use of aripiprazole for patients with schizophrenia: A systematic review. J Clin Pharm Ther. 2020;45:1–15.

256. Furiak NM, Ascher-Svanum H, Klein RW, Smolen LJ, Lawson AH, Conley RR, et al. Cost-effectiveness model comparing olanzapine and other oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the United States. Cost Eff Resour Alloc CE. 2009 Apr 7;7:4.

257. Bounthavong M, Okamoto MP. Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of risperidone, olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. J Eval Clin Pract. 2007 Jun;13(3):453-60.

258. Lin L, Zhao YJ, Zhou HJ, Khoo AL, Teng M, Soh LB, et al. Comparative cost-effectiveness of 11 oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia within Singapore using effectiveness estimates from a network meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2016 Mar;31(2):84–92.

259. Santos AS, de Souza Noronha KVM, Viegas Andrade M, Mariano Ruas C. Cost-effectiveness and Price of aripiprazole for schizophrenia in the Brazilian Public Health System. J Ment Health Policy Econ. 2020 Mar 1;23(1):27-37.

260. Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, Grohs GE. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. Rev Saude Publica. 2009 Aug;43 Suppl 1:62-9.

261. Ascher-Svanum H, Stensland MD, Peng X, Faries DE, Stauffer VL, Osuntokun OO, et al. Cost-effectiveness of olanzapine vs. aripiprazole in the treatment of schizophrenia. Curr Med Res Opin. 2011 Jan;27(1):115–22.

262. Zhao J, Jiang K, Li Q, Zhang Y, Cheng Y, Lin Z, Xuan J. Cost-effectiveness of olanzapine in the first-line treatment of schizophrenia in China. J Med Econ. 2019 May;22(5):439-446.

263. Colombo GL, Caruggi M, Di Matteo S, Rossi A. An economic evaluation of aripiprazole vs olanzapine adapted to the Italian setting using outcomes of metabolic syndrome and risk for diabetes in patients with schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008 Oct;4(5):967–76.

264. Kasteng F, Eriksson J, Sennfält K, Lindgren P. Metabolic effects and cost-effectiveness of aripiprazole versus olanzapine in schizophrenia and bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2011 Sep;124(3):214–25.

265. Pericleous L, Dudley E, Lebmeier M, Bentley A, McAllister R. The cost effectiveness of aripiprazole for the treatment of adolescents with schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 2010;20:S626.

266. Vujicic Z. Cost-effectivness analysis of shizophrenia treatment with haloperidol, olanzapine and risperidone in Bosnia and Hercegovina, Republic of Srpska by application of the Markov model. Value in Health, Volume 18, Issue 7, A70.

267. Lubinga SJ, Mutamba BB, Nganizi A, Babigumira JB. A Cost-effectiveness Analysis of Antipsychotics for Treatment of Schizophrenia in Uganda. Appl Health Econ Health Policy. 2015 Oct;13(5):493-506.

268. Cooper D, Moisan J, Abdous B, Grégoire JP. A population-based cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone among ambulatory patients with schizophrenia. Can J Clin Pharmacol. 2008 Fall;15(3):e385-97.

269. McIntyre RS, Cragin L, Sorensen S, Naci H, Baker T, Roussy JP. Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: A cost-effectiveness analysis. J Eval Clin Pract. 2010;16(4):744-55.

270. Kanani PR, Pillali A. A comparative study of effectiveness, safety and cost effectiveness of olanzapine, risperidone and aripiprazole therapy in schizophrenia. International Journal of Basic and Clinical Pharmacology, 2020, 9.5: 786.

271. Praveena Y, Sandhya KH, Ram GM, Bhuvan KC, Kudipudi HB, Karimulla S, Cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone in schizophrenic patients in the Indian healthcare settings of Andhra Pradesh, India. Journal of Pharmaceutical Health Services Research, Volume 11 (3): 223–229.

272. Kim K, Aas E. Cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone in Norway. J Ment Health Policy Econ. 2011 Sep;14(3):125-35.

273. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness of antipsychotics for outpatients with chronic schizophrenia. Int J Clin Pract. 2007 Dec;61(12):1979–88.

274. Ekman M, Lindgren P, Miltenburger C, Meier G, Locklear JC, Chatterton ML. Cost effectiveness of quetiapine in patients with acute bipolar depression and in maintenance treatment after an acute depressive episode. Pharmacoeconomics. 2012 Jun 1;30(6):513-30.

275. Kotzeva A, Mittal D, Desai S, Judge D, Samanta K. Socioeconomic burden of schizophrenia: a targeted literature review of types of costs and associated drivers across 10 countries. J Med Econ. 2023 Jan-Dec;26(1):70-83.

276. Laidi C, Prigent A, Plas A, Leboyer M, Fond G, Chevreul K; FACE-SCZ Group. Factors associated with direct health care costs in schizophrenia: Results from the FACE-SZ French dataset. Eur Neuropsychopharmacol. 2018 Jan;28(1):24-36.

277. Oliva-Moreno, J., López-Bastida, J., Osuna-Guerrero, R. et al. The costs of schizophrenia in Spain. Eur J Health Econ 7, 179–184 (2006).

278. Esposti LD, Sangiorgi D, Ferrannini L, et al. Cost-consequences analysis of switching from oral antipsychotics to long-acting risperidone in the treatment of schizophrenia. J Psychopathol. 2012;18(2):170–176.

279. Cortesi PA, Mencacci C, Luigi F, et al. Compliance, persistence, costs and quality of life in young patients treated with antipsychotic drugs: results from the COMETA study. BMC Psychiatry. 2013;13:98.

280. Latorre V, Messeni Petruzzelli A, Uva AE, Ranaudo C, Semisa D. Unveiling the actual cost of Schizophrenia: An Activity-Based Costing (ABC) approach. Int J Health Plann Manage. 2022 May;37(3):1366-1380.

281. Calzavara Pinton I, Nibbio G, Bertoni L, Cicale A, Necchini N, Zardini D, Bosco Ubertino U, Cerati C, Deste G, Barlati S, Vita A. The economic burden of schizophrenia spectrum disorders: clinical and functional correlates and predictors of direct costs. A retrospective longitudinal study. Psychiatry Res. 2024 Dec;342:116240.

282. Mangalore R, Knapp M. Cost of schizophrenia in England. J Ment Health Policy Econ. 2007;10:23–41.

283. Guest JF, Cookson RF. Cost of schizophrenia to UK Society. An incidence-based cost-of-illness model for the first 5 years following diagnosis. Pharmacoeconomics. 1999 Jun;15(6):597-610.

284. Baandrup, L., Sørensen, J., Lublin, H. et al. Association of antipsychotic polypharmacy with health service cost: a register-based cost analysis. Eur J Health Econ 13, 355–363 (2012).

285. Ekman M, Granstrom O, Omerov S, Jacob J, Landen M. The societal cost of schizophrenia in Sweden. J Ment Health Policy Econ. 2013 Mar;16(1):13-25.

286. Van Der Lee A, de Haan L, Beekman A. Schizophrenia in the Netherlands: Continuity of Care with Better Quality of Care for Less Medical Costs. PLoS One. 2016 Jun 8;11(6):e0157150.

287. Chang SM, Cho SJ, Jeon HJ, Hahm BJ, Lee HJ, Park JI, Cho MJ. Economic burden of schizophrenia in South Korea. J Korean Med Sci. 2008 Apr;23(2):167-75. doi: 10.3346/jkms.2008.23.2.167.

288. Zhang H, Sun Y, Zhang D, Zhang C, Chen G. Direct medical costs for patients with schizophrenia: a 4-year cohort study from health insurance claims data in Guangzhou city, Southern China. Int J Ment Health Syst. 2018 Nov 23;12:72.

289. Anderson M, Revie CW, Quail JM, et al. The effect of socio-demographic factors on mental health and addiction high-cost use: a retrospective, population-based study in Saskatchewan. Can J Public Health. 2018;109(5–6):810–820.

290. Yang S, Qian M, Lu W, Wang Chunfei, Chen H, Fei J, Shen X, Yang, J. Cost of treating medical conditions in psychiatric inpatients in Zhejiang, China. Shanghai Archives of Psychiatry. 2011; 23, 329-337.

291. Saldivia Bórquez S, Torres González F, Cabasés Hita JM; PSICOST Group. Estimation of mental health care cost units for patients with schizophrenia. Actas Esp Psiquiatr. 2005 Sep-Oct;33(5):280-5.

292. Zhang, C., Liu, Y. The salary of physicians in Chinese public tertiary hospitals: a national cross-sectional and follow-up study. BMC Health Serv Res.2018; 18, 661.

293. Kim HA, Jung SH, Park IY, Kang SH. Hourly wages of physicians within medical fees based on the Korean relative value unit system. Korean J Intern Med. 2020 Sep;35(5):1238-1244.

294. Републички завод за статистику Србије. Статистика зараде. Просечна зарада по запосленом, јануар 2025. Доступно на: https://publikacije.stat.gov.rs/G2025/HtmlL/G20251080.html [приступљено 02.04.2025]

295. Kane JC, Elafros MA, Murray SM, Mitchell EMH, Augustinavicius JL, Causevic S, Baral SD. A scoping review of health-related stigma outcomes for high-burden diseases in low- and middle-income countries. BMC Med. 2019 Feb 15;17(1):17.

296. Yin H, Wardenaar KJ, Xu G, Tian H, Schoevers RA. Mental health stigma and mental health knowledge in Chinese population: a cross-sectional study. BMC Psychiatry. 2020 Jun 22;20(1):323.

297. Jo YT, Lee H, Lee J, Kim SW, Choi J, Kwon JS, Lee YS. Mental illness media guidelines in South Korea to combat stigma. Lancet. 2024 Jun 22;403(10445):2687.

298. Yu Y, Liu ZW, Tang BW, Zhao M, Liu XG, Xiao SY. Reported family burden of schizophrenia patients in rural China. PLoS One. 2017 Jun 19;12(6):e0179425.

299. Lim YM, Ahn YH. Burden of family caregivers with schizophrenic patients in Korea. Applied Nursing Research. 2003 May 1;16(2):110-7.

300. Szkultecka-Dębek M, Walczak J, Augustyńska J, Miernik K, Stelmachowski J, Pieniążek I, Obrzut G, Pogroszewska A, Paulić G, Maric D, Antolić S, Pečeňák J, Tavčar R, Indrikson A, Aadamsoo K, Janković SM, Pulay A., Rimay J, Varga M, Sulková I, Veržun P. Assessment of quality of life in patients with schizophrenia and their caregivers in selected Central and Eastern European countries: A literature review. Journal of Health Policy & Outcomes Research. 2015;1, 76-92.

301. World Bank. GDP per capita (current US$)-China [Internet]. World Development Indicators, The World Bank Group, 2023. Dostupno na: https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?locations=CN [pristupljeno 03.04.2025.]

302. Gao L, Hu H, Zhao FL, Li SC. Can the Direct Medical Cost of Chronic Disease Be Transferred across Different Countries? Using Cost-of-Illness Studies on Type 2 Diabetes, Epilepsy and Schizophrenia as Examples. PLoS One. 2016 Jan 27;11(1):e0147169.

303. Zhao FL, Xie F, Hu H, Li SC. Transferability of indirect cost of chronic disease: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoeconomics. 2013 Jun;31(6):501-8.

304. World Bank. GDP per capita (current US$)-Serbia [Internet]. World Development Indicators, The World Bank Group, 2023. Dostupno na: https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?locations=RS [pristupljeno 26.04.2025.].

305. Worldometer. Serbia population [Internet]. Dostupno na: https://www.worldometers.info/world-population/serbia-population/ [pristupljeno 26.04.2025.].

306. World Bank. Current health expenditure (% of GDP) - Serbia [Internet]. World Development Indicators, The World Bank Group, 2025. Dostupno na: https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.CHEX.GD.ZS?locations=RS [pristupljeno 26.04.2025.].

307. Barbato A. Schizophrenia and Public Health. Geneva: World Health Organisation; 1998.

308. Knapp M, Chisholm D, Leese M, Amaddeo F, Tansella M, Schene A, Thornicroft G, Vazquez-Barquero JL, Knudsen HC, Becker T, and the EPSILON Study Group. Comparing patterns and costs of schizophrenia care in five European countries: the EPSILON study. Acta Psychiatr Scand. 2002 Jan;105(1):42-54.

309. Carr VJ, Neil AL, Halpin SA, Holmes S, Lewin TJ. Costs of schizophrenia and other psychoses in urban Australia: findings from the Low Prevalence (Psychotic) Disorders Study. Aust N Z J Psychiatry. 2003; 37(1):31–40.

310. Fitzgerald PB, Montgomery W, de Castella AR, et al. Australian Schizophrenia Care and Assessment Programme: real-world schizophrenia: economics. Aust N Z J Psychiatry. 2007;41(10):819–829.

311. Behan C, Kennelly B, O'Callaghan E. The economic cost of schizophrenia in Ireland: a cost of illness study. Irish J Psychol Med. 2008; 25(3):80–87.

312. Evers SM, Ament AJ. Costs of schizophrenia in The Netherlands. Schizophr Bull. 1995;21(1):141–153.

313. Rund BR, Ruud T. Costs of services for schizophrenic patients in Norway. Acta Psychiatr Scand. 1999;99(2):120–125.

314. Zeidler J, Slawik L, Fleischmann J, Greiner W. The costs of schizophrenia and predictors of hospitalisation from the statutory health insurance perspective. Health Econ Rev. 2012;2(1):1–8.

315. Garattini L, Barbui C, Clemente R, Cornago D, Parazzini F. Direct costs of schizophrenia and related disorders in Italian community mental health services: a multicenter, prospective 1-year followup study. Schizophr Bull. 2004;30(2):295–302.

316. Salize HJ, McCabe R, Bullenkamp J, Hansson L, Lauber C, Martinez-Leal R, Reinhard I, Rössler W, Svensson B, Torres-Gonzalez F, van den Brink R, Wiersma D, Priebe S. Cost of treatment of schizophrenia in six European countries. Schizophr Res. 2009 Jun;111(1-3):70-7.

317. Phanthunane P, Whiteford H, Vos T, Bertram M. Economic burden of schizophrenia: empirical analyses from a survey in Thailand. J Ment Health Policy Econ. 2012 Mar;15(1):25-32.

318. Јовић В, Палибрк Љ, Мирков Ј. Приручник за успостављање и развој центара за заштиту менталног здравља у заједници. (2016.) [Интернет], доступно на: https://socijalnoukljucivanje.gov.rs/wp-content/uploads/2016/03/Prirucnik-za-uspostavljanje-i-razvoj-centara-za-zastitu-mentalnog-zdravlja-u-zajednici.pdf [31.03.2025.]

319. Awara MA, Green JT. Clinical Outcomes and Cost Implications of a Community Psychosocial Rehabilitation Service for Severe and Persistent Mental Illness in Nova Scotia, Canada. Healthcare. 2024; 12(18):1904

320. Dalton-Locke C, Marston L, McPherson P, Killaspy H. The Effectiveness of Mental Health Rehabilitation Services: A Systematic Review and Narrative Synthesis. Front Psychiatry. 2021 Jan 13;11:607933. doi: 10.3389/fpsyt.2020.607933.

321. Pechlivanoglou P, Wieringa JE, de Jager T, Postma MJ. The effect of financial and educational incentives on rational prescribing. A state-space approach. Health Econ. 2015 Apr;24(4):439-53.

322. ISPOR. Pharmacoeconomic Guidelines: The Netherlands. [Internet]. ISPOR HEOR Resources. 2024 [pristupljeno 04.04.2025.]. Dostupno na: https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/pe-guideline-detail/the-netherlands

323. Krstic K, Janicijevic K, Timofeyev Y, Arsentyev EV, Rosic G, Bolevich S, Reshetnikov V, Jakovljevic MB. Dynamics of Health Care Financing and Spending in Serbia in the XXI Century. Front Public Health. 20der19 Dec 13;7:381.

324. Stašević M, Stašević Karličić I, Grgurević A, Divac N. Patterns of drug prescribing in inpatients with first episode of schizophrenia spectrum disorder: The role of guidelines. Int J Clin Pharmacol Ther. 2020 Jul;58(7):387-394.

325. Zolk O, Greiner T, Schneider M, Heinze M, Dahling V, Ramin T, Grohmann R, Bleich S, Zindler T, Toto S, Seifert J. Antipsychotic drug treatment of schizophrenia in later life: Results from the European cross-sectional AMSP study. World J Biol Psychiatry. 2022 Jun;23(5):374-386.

326. Kovess-Masfety V, Balusson F, Leray E, Husky M, Scailteux LM. Prescription patterns of first- and second-generation antipsychotic drugs in the French population. Fundam Clin Pharmacol. 2020 Oct;34(5):603-611.

327. Ramin T, Peter JU, Schneider M, Heinze M, Riedel O, Langbein SH, Haug U, Zolk O. Age and sex differences in outpatient antipsychotic prescriptions for schizophrenia: a claims data study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2024 Sep 30.

328. Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU (2013) Eficacy and safety of individual second-generation vs. frst-generation antipsychotics in frst-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol 16:1205–1218.

329. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, Servis M, Walaszek A, Buckley P, Lenzenweger MF, Young AS, Degenhardt A, Hong SH; (Systematic Review). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2020 Sep 1;177(9):868-872.

330. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. 2017 Dec 16;390(10113):2673-2734.

331. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Tan Z, Wall MM, Mathai CM, Olfson M. Psychotropic Medication Use Among Adults With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder in the United States. Psychiatr Serv. 2018 May 1;69(5):605-608.

332. Strømme MF, Mellesdal LS, Bartz-Johannesen CA, Kroken RA, Krogenes ML, Mehlum L, Johnsen E. Use of Benzodiazepines and Antipsychotic Drugs Are Inversely Associated With

Acute Readmission Risk in Schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2022 Jan-Feb 01;42(1):37-42.

333. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Tan Z, Wall MM, Mathai C, Olfson M. Comparative Effectiveness of Adjunctive Psychotropic Medications in Patients With Schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2019 May 1;76(5):508-515.

334. Helfer B, Samara MT, Huhn M, et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry. 2016;173(9):876-886.

335. Galling B, Vernon JA, Pagsberg AK, et al. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2018;137(3):187-205.

336. Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath JJ. Lithium for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(10):CD003834.

337. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(3):CD004028.

338. Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath J. Carbamazepine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(5):CD001258.

339. Premkumar TS, Pick J. Lamotrigine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD005962. Review.

340. Kearns B, Cooper K, Cantrell A, Thomas C. Schizophrenia Treatment with Second-Generation Antipsychotics: A Multi-Country Comparison of the Costs of Cardiovascular and Metabolic Adverse Events and Weight Gain. Neuropsychiatr Dis Treat. 2021 Jan 20;17:125-137.

341. Jacobs R, Gutacker N, Mason A, Goddard M, Gravelle H, Kendrick T, et al. Determinants of hospital length of stay for people with serious mental illness in England and implications for payment systems: a regression analysis. BMC Health Serv Res. 2015;15:439.

342. Chen S, Collins A, Anderson K, McKenzie K, Kidd S. Patient Characteristics, Length of Stay, and Functional Improvement for Schizophrenia Spectrum Disorders: A Population Study of Inpatient Care in Ontario 2005 to 2015. Can J Psychiatry. 2017;62:854–863.

343. Mohammadi S, Yazdani-Charati J, Zarghami M, Alipour N, Fendereski A. Study of Factors Influencing the Length of Hospital Stay of Patients with Anxiety Disorders. Iran J Psychiatry Behav Sci. 2018;12:e11074.

344. McLay RN, Daylo A, Hammer PS. Predictors of length of stay in a psychiatric ward serving active duty military and civilian patients. Mil Med. 2005;170:219–222.

345. Jiménez RE, Lam RM, Marot M, Delgado A. Observed-predicted length of stay for an acute psychiatric department, as an indicator of inpatient care inefficiencies. Retrospective case-series study. BMC Health Serv Res. 2004;4:4.

346. Velelekou A, Papathanasiou IV, Alikari V, Papagiannis D, Tsaras K, Fradelos EC. Factors influencing the duration of hospitalization of patients with schizophrenia. Med Pharm Rep. 2022 Jul;95(3):290-299.

347. Nuño L, Guilera G, Solomon P, Rojo E, Gómez-Benito J, Barrios M. The Perspective of Social Workers on Functioning for Individuals With Schizophrenia: A Delphi Study. Journal of the Society for Social Work and Research. 2021;12(3):591-617. doi: 10.1086/715893.

348. Bighelli I, Rodolico A, García-Mieres H, Pitschel-Walz G, Hansen WP, Schneider-Thoma J, Siafis S, Wu H, Wang D, Salanti G, Furukawa TA, Barbui C, Leucht S. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2021 Nov;8(11):969-980.

349. Stević LI, Repišti S, Radojičić T, et al. Non-pharmacological treatments for schizophrenia in Southeast Europe: An expert survey. International Journal of Social Psychiatry. 2021;68(5):1141-1150.

350. Wander C. Schizophrenia: opportunities to improve outcomes and reduce economic burden through managed care. Am J Manag Care. 2020 Mar;26(3 Suppl):S62-S68.

351. Kadakia A, Brady BL, Dembek C, Williams GR, Kent JM. Burden of EPS in commercial patients with schizophrenia initiating atypical antipsychotics. Am J Manag Care. 2022 Sep 1;28(9):e315-e324.

352. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. Patient Relat Outcome Meas. 2014 Jun 23;5:43-62.

353. Ride J, Kasteridis P, Gutacker N, Aragon Aragon MJ, Jacobs R. Healthcare Costs for People with Serious Mental Illness in England: An Analysis of Costs Across Primary Care, Hospital Care, and Specialist Mental Healthcare. Appl Health Econ Health Policy. 2020 Apr;18(2):177-188.

354. Lee IH, Chen PS, Yang YK, Liao YC, Lee YD, Yeh TL, Yeh LL, Cheng SH, Chu CL. The functionality and economic costs of outpatients with schizophrenia in Taiwan. Psychiatry Res. 2008 Apr 15;158(3):306-15.

355. Jeste DV, Maglione JE. Treating older adults with schizophrenia: challenges and opportunities. Schizophrenia bulletin. 2013 Sep 1;39(5):966-8.

356. Liu H, Zhu Y, Wu X, He K, Wang X, Sun P, Zhao J, Yao Y, Ren J, Mao R, Yang T. Comorbidity and treatment in older psychiatric in-patients—a retrospective study in a Chinese psychiatric hospital. Frontiers in Psychiatry. 2021 Oct 26;12:722329.

357. Newman, L., Harris, V., Evans, L.J. et al. Factors Associated with Length of Stay in Psychiatric Inpatient Services in London, UK. Psychiatr Q. 2018; 89, 33–43.

358. Schennach R, Musil R, Möller HJ, Riedel M. Functional outcomes in schizophrenia: employment status as a metric of treatment outcome. Current psychiatry reports. 2012 Jun;14:229-36.

359. Usall J, Suarez D, Haro JM; SOHO Study Group. Gender differences in response to antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. Psychiatry Res. 2007 Dec 3;153(3):225-31.

360. Gorobets L.N., Semenova N.D., Litvinov A.V. Application of Antipsychotic Medication: Gender Differences in Tolerance and Medication Response. Personalized Psychiatr y and Neurology. 2022;2(2):57-66.

361. Jakovljevic M, Vukovic M, Chen CC, Antunovic M, Dragojevic-Simic V, Velickovic-Radovanovic R, et al. Do health reforms impact cost consciousness of health care professionals? Results from a nation-wide survey in the Balkans. Balkan Med J 2016;33:8-17.

362. Rørvik, E.M., Toverud, EL., Walløe, L. The introduction of pharmacoeconomic analysis in Norway — are the users prepared?. Pharm World Sci. 2001; 23, 135–144.

363. Khalil M. Pharmacoeconomic evaluation in Egypt and its role in the medicine reimbursement. Master thesis. Cape Town, South Africa : University of the Western Cape, 2018.

364. Hoffmann C., Stoykova B.A., Nixon J., Glanville, J.M., Misso, K., Drummond, M.F. Do health-care decision makers find economic evaluations useful? The findings of focus group research in UK health authorities. Value Health 2002, 5, 71–78.

365. Lee HY, Nguyen TT, Park S, Hoang VM, Kim WH. Health Technology Assessment Development in Vietnam: A Qualitative Study of Current Progress, Barriers, Facilitators, and Future Strategies. Int J Environ Res Public Health. 2021 Aug 22;18(16):8846.

366. Alefan Q, Hamdouni E, Alhamad H, Mukattash T, Rascati K. Barriers to implementing pharmacoeconomics: interview study. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2021 Feb;21(1):93-104.

367. Shrank WH, Asch SM, Joseph GJ, Young HN, Ettner SL, Kholodenko Y, Glassman P, Kravitz RL. Physicians' perceived knowledge of and responsibility for managing patients' out-of-pocket costs for prescription drugs. Ann Pharmacother. 2006;40:1534–40.

368. Eriksen II, Melberg HO, Bringedal B. Norwegian physicians' knowledge of the prices of pharmaceuticals: a survey. PLoS ONE. 2013;8(9): e75218.

369. Korn LM, Reichert S, Simon T, Halm EA. Improving physicians' knowledge of the costs of common medications and willingness to consider costs when prescribing. J Gen Intern Med. 2003;18:31–7.

370. Lurie, I., Maree, S., Mendlovic, S. et al. Psychiatrists' awareness of the cost of medication, rates of social disability pension, and their attitudes regarding knowledge of treatment costs. Isr J Health Policy Res. 2022; 11, 35.

371. Bellian DP, King KA, Wahl J, Price JH. Psychiatrists' knowledge and attitudes about costs of commonly prescribed treatments in psychiatry. J Community Health. 2001;26:11–22

372. Singh D, Khawaja S, Pala I, Khaja J, Krishnanu R, Walker H, Bustin J. Awareness of the cost of psychotropic medication among doctors: a service evaluation. Psychiatrist. 2010;34(9):364–6.

ПРИЛОЗИ

ПРИЛОГ 1: Информисана сагласност за учешће у студији

Информације о студији

Ова студија је део докторске дисератације под називом "Фармакоекономска анализа третмана схизофреније атипичним антипсихотицима у Републици Србији".

Основни циљ ове студије је испитивање ставова испитаника везано за коришћење принципа здравствене економије, посебно у области психијатрије, као и мишљења испитаника о могућности да се смањи оптерећење будзета РФЗО-а кроз повећање прописивања антипсихотика са најповољнијим односом трошкова и ефикасности у лечењу схизофреније.Обзиром на вашу позицију и звање, Ви сте позвани да учествујете у овом истраживању и поделите са нама Ваше ставове и мишљење везано за ову тему кроз полуструктурисани интервју са истрачивачем. Разговор ће трајати од 15 до 30минута и он ће бити снимљен и транскрибован или ће истраживач записивати ваше одговоре. Учешће у студији је анонимно и из транскрипта ће бити уклоњени сви подаци који би могли да открију идентитет саговорника.

Ја …… потврђујем да ми је истраживач објаснио циљ и методологију студије и одговорио на сва питања везана за студију. Моје учешће у студији

је добровољно и разумем да у сваком тренутку могу да одустанем од студије, као и да током разговора нисам у обавези да одговорим на питања која не желим.

Својим потписом потврђујем да пристајем да учествујем у овој студији.

Датум и место: ……

Име, презиме и потпис учесника студије:
……

Име, презиме и потпис истраживача:
……

ПРИЛОГ 2: Водич за квалитативно истраживање са питањима

Демографски подаци

Пол 1-МУШКИ 2-ЖЕНСКИ

Године живота	1. Мање од 30	2. 30-40	3. 40-50	4. 50-60	5. Више од 60
Године искуства	1. До 5	2. 6-10	3. 11-15	4.16 до 20	5. Више од 20

Ниво едукације:

Област едукације (факултет, спец., звање):

Позиција на радном месту:

Уводна питања: Да ли сте чули за фармакоекономију, шта за Вас представља тај појам? Зашто су економске анализе важне у здравству, која је ваша перспектива?

I Питања везана коришћење принципа фармакоекономије /на нивоу МЗ, РФЗО, АЛИМПС, Апотеке Београд, Батут/

1. Која стручна тела су у вашој установи задужена за ментално здравље?
2. Која стручна тела су задужена за ХТА и фармакоекономске анализе?
3. У ком степену се ФЕ користе у вашој установи и из којих извора?

4. Какве су могућности да експерти у вашој установи израђују ФЕ?

5. Како повећати коришћење принципа фармакоекономије на нивоу ваших установа?

II Питања везана за коришћење ФЕ анализа при увођењу новог лека на листу/прописивања лека

1. Која је улога ваше установе у одлучивању везано за доступност нових антипсихотика које финансира Фонд на тржишту, при регистрацији новог лека, при увођењу новог лека на А листу и при доношењу одлуке о максималним ценама лекова?

2. Колика је важност ФЕ анализа у одлучивању везано за доступност нових антипсихотика које финансира Фонд на тржишту, при регистрацији новог лека, при увођењу новог лека на А листу и при доношењу одлуке о максималним ценама лекова? Које фармакоекономске анализе се користе у том процесу, ко их узрађује и на који начин утичу на цене лекова?

3. Да ли сматрате да је при изради новог водича за схизофренију потребно консултовати и неког ко се бави фармакоекономијом? У ком аспекту би експерт могао да допринесе?

4. Колико размишљате о цени лека када пацијенту прописујете лек?

5. Како повећати коришћење ФЕ анализа при увођењу новог лека на листу/при прописивању лека?

III Питања везана за знања о фармакоекономији, трошковима лекова и лечења схизофреније

1. Који проценат буџета је опредељен за ментално здравље, који за схизофренију и на који начин се врши релокација новчаних средстава за лекове и услуге?

2. Колико је ваше знање о фармакоекономији?

3. На који начин сте стекли знања из фармакоекономије?

4. Које врсте фармакоекономских анализа знате и да ли сте их користили некад или читали чланак из те области?

5. На који начин се ФЕ анализе могу користити, посебно када је у питању схизофренија?

6. Какво је ваше мишљење о коришћењу резултата фармакоекономских анализа и принципа здравствене економије у циљу обезбеђивања квалитетније здравствене заштите са ограниченим буџетом, посебно у лечењу схизофреније?

7. Какво је ваше мишљење везано за смањење оптерећења буџета РФЗО, кроз повећање прописивања антипсихотика са најповољнијим односом трошкова и ефикасности у лечењу схизофреније?

8. Како утицати на ниво образовања експерата и доступност информација свих доносиоца одлука из области фармакоекономије?

IV Питања везана за обим права на здравствену заштиту и лечење пацијената са схизофренијом

1. Који је обим права особа са схизофренијом на здравствену заштиту, са вашег становишта (могућности за лечење, доступност савремених лекова, одлуке везане за уговарање услуга између установа и фонда, на нивоу установе)

2. Који су начини набавке лекова /фонд, апотеке, установа, проблеми при набавци антипсихотика/

3. Каква је ваша улога (ваше установе) што се тиче тренда коришћења антипсихотика, какво је ваше искуство са пацијентима, да ли ваши запослени знају шта су фармакоекономске анализе и колико су важне за њихов рад, какав је значај фармакоекономије? Шта мислите о доступности и приуштивости нових антипсихотика и едукованости по питању фармакоекономије?

4. Шта урадити да се побољша третман лица са схизофренијом?

5. Како изгледа клинички пут збрињавања пацијента са схизофренијом и на који начин се одлучујете који антипсихотик ћете прописати? (да ли се водите водичима, искуством, да ли се консултујете са другим колегама, колико је важна цена лека при томе)

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Александра В. Дутина Грујевски рођена је 02.08.1985. године у Приштини. Основну школу и гимназију завршила је у Београду. Медицински факултет Унивезитета у Београду завршила је 2010. године са просечном оценом 8,54. Специјализацију из области психијатрије на Медицинском факултету Универзитета у Београду завршила је 2018. године, са оценом 5. Ужу специјализацију из клиничке фармакологије на Медицинском факултету Универзитета у Београду завршила је 2024. године, са оценом 5. Докторске академске студије уписала је 2015. године а 2020. године је пријавила докторску дисертацију на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, смер Неуронауке. Од 2011. године запослена је на Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“, где и даље ради. Учествовала је на више стручних скупова, симпозијума и конгреса из области психијатрије. Аутор је или коаутор више радова објављених у целини у домаћим и интернационалним часописима.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

"ФАРМАКОЕКОНОМСКА АНАЛИЗА ТРЕТМАНА СХИЗОФРЕНИЈЕ АТИПИЧНИМ АНТИПСИХОТИЦИМА У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ"

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског или другог права интелектуалне својине других лица,

у Краљеву, 14.11.2024 године,

потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

"ФАРМАКОЕКОНОМСКА АНАЛИЗА ТРЕТМАНА СХИЗОФРЕНИЈЕ АТИПИЧНИМ АНТИПСИХОТИЦИМА У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ" истоветне.

У Крагујевцу, 24.11.2016 године,

потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Александра Дутина Грујевски_____,

[x] дозвољавам

[ ] не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„ФАРМАКОЕКОНОМСКА АНАЛИЗА ТРЕТМАНА СХИЗОФРЕНИЈЕ АТИПИЧНИМ АНТИПСИХОТИЦИМА У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ ,,

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

[x] дозвољавам

[ ] не дозвољавам[1]

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

1) Ауторство
2) Ауторство - делити под истим условима
3) Ауторство - без прерада

[1] Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторским и сродним правима.

4) Ауторство - некомерцијално

5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима

6) **Ауторство - некомерцијално - без прерада**[2]

У Крагујевцу, 14.11.2024 године,

потпис аутора

[2] Молимо аутора који су изабрали да дозволе трећим лицима да врше доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци за ауторску заштиту и комерцијалне лиценце. Детаљни садржај наведених лиценци доступан је на: http://creativecommons.org.rs

ФАРМАКОЕКОНОМСКА АНАЛИЗА ТРЕТМАНА СХИЗОФРЕНИЈЕ АТИПИЧНИМ АНТИПСИХОТИЦИМА У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ

ORIGINALITY REPORT

3%
SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	scidar.kg.ac.rs Internet	597 words — 1%
2	www.dovepress.com Internet	335 words — 1%
3	www.wbc.poznan.pl Internet	234 words — 1%

EXCLUDE QUOTES	OFF	EXCLUDE SOURCES	< 1%
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY	OFF	EXCLUDE MATCHES	< 9 WORDS