

## **Farmakoeekonomska evaluacija pružanja farmaceutske usluge pacijentima na antikoagulantnoj terapiji varfarinom**

**Tatjana Stojković<sup>1\*</sup>, Valentina Marinković<sup>1</sup>, Dragana Lakić<sup>1</sup>,  
Nataša Bogavac-Stanojević<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i  
farmaceutsko zakonodavstvo, Vojvode Stepe 450, 11 000 Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju,  
Vojvode Stepe 450, 11 000 Beograd, Srbija

Autor za korespondenciju: Tatjana Stojković e-mail: stojkovic.tatjana@hotmail.com

---

### **Kratak sadržaj**

Utvrđeno je da sprovođenje menadžmenta terapije varfarinom od strane farmaceuta značajno unapređuje kontrolu antikoagulacije i smanjuje broj slučajeva krvarenja, a time i pridružene troškove lečenja. Cilj ovog rada je farmakoeekonomska evaluacija pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite (FZZ) pacijentima na varfarinu u odnosu na standardnu zdravstvenu zaštitu (SZZ), iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO).

Sprovedena je analiza isplativosti primenom drveta odlučivanja, za period od 10 dana. U modelu su kombinovani podaci za posmatrane ishode iz odgovarajućih studija, dok su direktni medicinski troškovi preuzeti iz važećih cenovnika zdravstvenih usluga, kao i Liste lekova RFZO. Dodatno je sprovedena analiza uticaja na budžet, radi projektovanja potencijalnih ušteda u slučaju implementacije ove farmaceutske usluge.

FZZ je troškovno isplativija strategija, obzirom na veću efektivnost (+0,154), a manji trošak (-374,51 RSD) u odnosu na SZZ. Negativna vrednost inkrementalnog odnosa troškova i efektivnosti za FZZ dodatno potvrđuje njenu isplativost, kao dominantne strategije. Analiza osetljivosti je potvrdila robusnost modela, dok su analizom uticaja na budžet projektovane značajne uštede, od 50.863.313 RSD za petogodišnji period 2016.-2020.

Pružanje FZZ pacijentima na antikoagulantnoj terapiji varfarinom predstavlja troškovno-isplativiju strategiju u odnosu na SZZ u Republici Srbiji, zbog čega je poželjno da se implementira u nacionalni zdravstveni sistem u budućnosti.

**Ključne reči:** varfarin; farmaceutska usluga; menadžment terapije;  
troškovna isplativost; farmakoeconomija;

## Uvod

Varfarin predstavlja najčešće korišćen oralni antikoagulans, koji je u širokoj upotrebi od 1950-ih godina za niz indikacija kao što su: lečenje i profilaksa tromboze dubokih vena i plućne embolije, profilaksa sistemskih embolija kod osoba sa reumatskom srčanom bolešću, fibrilacijom pretkomora ili veštačkim srčanim zaliscima, kao i sekundarna prevencija kod pacijenata sa visokim rizikom od sistemskih embolizacija posle akutnog infarkta miokarda [1, 2].

Njegova primena, međutim, podrazumeva izuzetan rizik od neželjenih reakcija, zbog čega je neophodan intenzivan monitoring [3]. Praćenje se vrši merenjem protrombinskog vremena, čije se vrednosti izražavaju u vidu internacionalnog normalizovanog odnosa (INR), koji se mora konstantno održavati u usko definisanom terapijskom opsegu (najčešće 2-4 u zavisnosti od specifičnog kliničkog stanja). Potrebno je vršiti stalno prilagođavanje doze na osnovu dobijenih rezultata laboratorijskih testova, što predstavlja aktivnost od ključnog značaja za ostvarenje ravnoteže između efektivnosti i bezbednosti terapije varfarinom. Upravo zbog toga se za postizanje optimalnih ishoda kod ovih pacijenata zahteva dobro koordinisan sistematski pristup pružanja usluge zdravstvene zaštite. Utvrđeno je da sprovođenje menadžmenta antikoagulantne terapije predstavlja model koji može dovesti do unapređenja kliničkih ishoda, a time i smanjenja pridruženih troškova lečenja [4].

Definisana su četiri osnovna modela menadžmenta antikoagulantne terapije varfarinom, i to su standardna zdravstvena zaštita (SZZ) koju sprovodi doktor medicine odgovarajuće specijalnosti u saradnji sa izabranim lekarom, zatim usluga upravljanja terapijom koju sprovodi farmaceut, medicinska sestra, kao i sam pacijent [5].

Rezultati studija ukazuju na superiornost pružanja farmaceutske zdravstvene zaštite (FZZ) u odnosu na druge pristupe, a pre svega SZZ, pri čemu je utvrđeno postojanje značajne razlike u praćenim ishodima kao što su vreme koje pacijent provede u terapijskom opsegu INR-a, verovatnoća nastanka ozbiljnog krvarenja i neželjenog tromboembolijskog događaja, kao i učestalost hospitalizacija i urgentnog zbrinjavanja [6]. Navedena farmaceutska usluga sprovodi se na sekundarnom/tercijarnom nivou zdravstvene zaštite, u tkzv. antikoagulantnim klinikama, od strane kliničkog farmaceuta u saradnji sa lekarom i drugim članovima zdravstvenog tima [7]. Ključni elementi ovog kompleksnog pristupa podrazumevaju: interpretaciju vrednosti INR-a; prilagođavanje doze varfarina (prema vodičima dobre kliničke prakse zasnovanim na dokazima); procenu i dokumentovanje rizika od krvarenja i tromboembolijskih događaja; upravljanje reverzijom prekomerne antikoagulacije; razmatranje promena u ishrani, primeni lekova i kliničkom stanju pacijenta (kao faktora koji bi mogli uticati na odnos doza-terapijski odgovor); edukaciju i savetovanje pacijenata; procenu stepena njihove

adherence i razumevanja u vezi sa primenom antikoagulantne terapije, kao i zakazivanje termina naredne kontrole i merenja INR-a [3, 8, 9].

Pored unapređenja kliničkih ishoda, utvrđeno je da menadžment antikoagulantne terapije varfarinom od strane farmaceuta dovodi i do ostvarivanja ekonomskih benefita i značajnih neto ušteta na nivou troškova za zdravstvenu zaštitu [3, 5, 10]. Ovo se, pre svega, zasniva na smanjenju stope neželjenih događaja, kao što je ozbiljna hemoragija, pošto upravo prateća hospitalizacija i urgentno zbrinjavanje čine najveći udeo ukupnih troškova terapije varfarinom prema publikovanim studijama [11-13]. Kako je tokom poslednjih godina uočen značajan porast broja ovih pacijenata, navedeni troškovi predstavljaju sve veći teret za sistem zdravstvene zaštite. U skladu sa tim, potrebno je sprovesti i ekonomsku analizu implementacije menadžmenta terapije varfarinom od strane farmaceuta u zdravstveni sistem Srbije, gde su resursi kojima raspolaže finansirajuća institucija (Republički fond za zdravstveno osiguranje-RFZO) ograničeni, a broj osiguranika koji primenjuju varfarin u stalnom porastu.

Cilj ovog rada je sprovođenje farmakoekonomske evaluacije pružanja FZZ pacijentima na varfarinu u odnosu na SZZ, iz perspektive RFZO.

## **Metodologija**

Za potrebe ovog rada, sprovedena je analiza isplativosti primenom tehnike drveta odlučivanja (Slika 1). Verovatnoće da pacijent na antikoagulantnoj terapiji varfarinom bude dobro kontrolisan ili da njegova INR vrednost bude izvan željenog terapijskog opsega, uz stanje koje je asimptomatsko ili praćeno blagim/ozbiljnim krvarenjem, preuzete su retrospektivno iz odgovarajućih studija [6, 14]. Osnovni izvor podataka predstavlja sistematski pregled publikovane literature [6], koji je za cilj imao komparaciju praćenih ishoda pružanja SZZ i FZZ definisanoj populaciji pacijenata na antikoagulantnoj terapiji varfarinom, kao što su vreme koje pacijent provede u terapijskom opsegu INR-a, incidenca ozbiljnog krvarenja i neželjenih tromboembolijskih događaja, mortalitet, kao i učestalost hospitalizacije i urgentnog zbrinjavanja. Verovatnoća nastanka blagog krvarenja kod ovih pacijenata preuzeta je iz studije koju su sproveli Snipelisky i Kusumoto [14], čime je kreiran sintetski model.

Kako u okviru nacionalnih vodiča za lečenje najčešćih indikacija za primenu varfarina nije utvrđeno postojanje smernica za tretman pacijenata čiji INR nije u predviđenom opsegu, za definisanje terapijskih modela svih verovatnih stanja korišćeni su Vodič za tretman prekomerne antikoagulacije uzrokovane varfarinom britanske Nacionalne zdravstvene službe (za Herogejt i okrug) [15], Vodič za duboke venske tromboze i plućni tromboembolizam Ministarstva zdravstva Kantona Sarajevo [16], kao i ekspertsko mišljenje iz KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje” (u skladu sa Vodičem za sprovođenje zdravstveno-ekonomskih evaluacija [17]). Obavljene su konsultacije sa specijalistima hematologije i transfuziologije u vezi sa aktuelnim načinom tretmana

blagog i ozbiljnog krvarenja kod ovih pacijenata, terapijskim agensima koji su zastupljeni u našoj praksi za hitnu reverziju prekomerne antikoagulacije, kao i sveukupnom praksom praćenja pacijenata tokom hospitalizacije. Na osnovu dobijenog mišljenja, izvršena je i adaptacija verovatnoća primene određenog terapijskog agensa u cilju tretmana predoziranog pacijenta sa ozbiljnim, potencijalno životno ugrožavajućim krvarenjem, a koje su preuzete iz studije u kojoj je izvršen pregled metoda hitne reverzije prekomerne antikoagulacije, korišćenih u fazi III pet randomizovanih kliničkih studija koje su poredile efikasnost i bezbednost dabigatrana i varfarina (RE-LY, RECOVER, RECOVER II, RE-MEDY, RE-SONATE) [18].

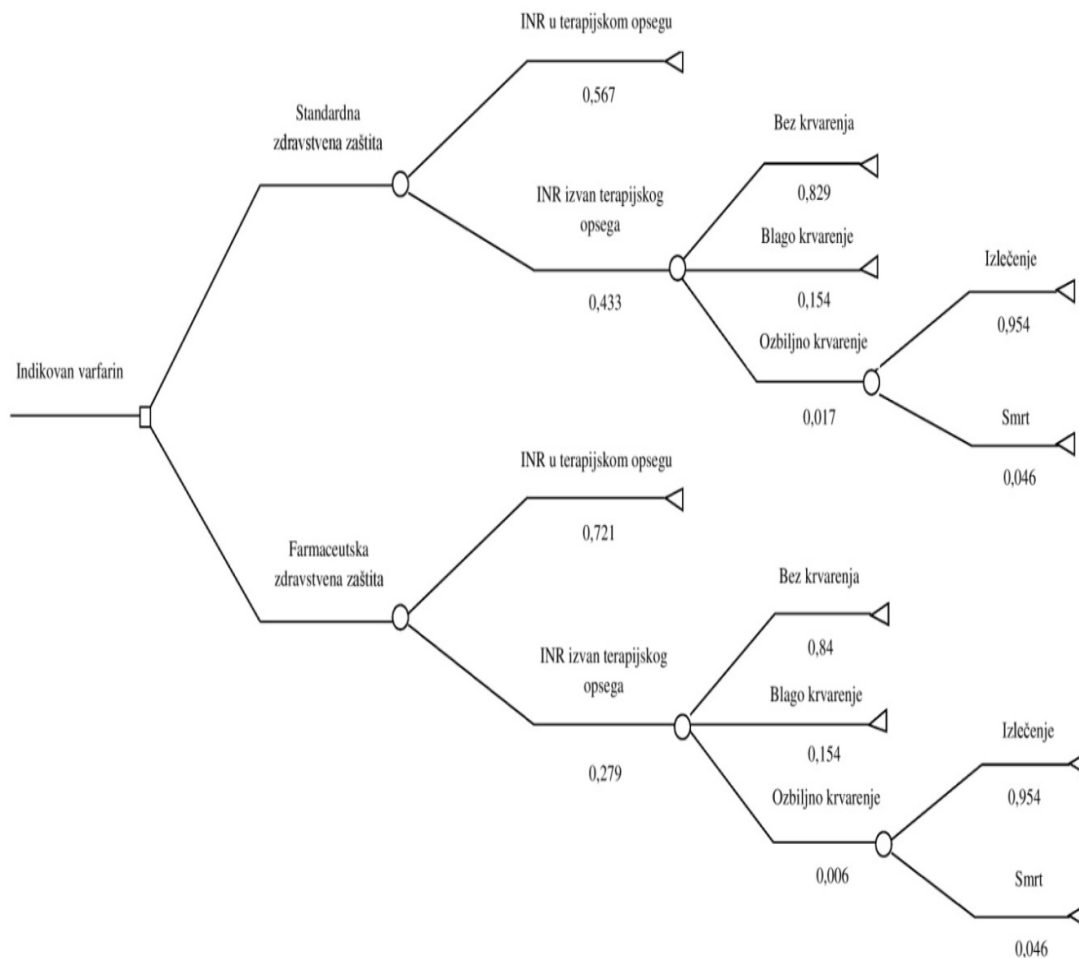
Definisana perspektiva posmatranja je RFZO, dok je vremenski horizont obuhvatao period od 10 dana, u skladu sa prosečnom dužinom trajanja hospitalizacije pacijenata sa ozbiljnim krvarenjem nastalim usled neadekvatno kontrolisane terapije varfarinom [18].

Rezultati ove analize izraženi su kao odnos troškova i efektivnosti (trošak po jedinici efektivnosti), i inkrementalni odnos troškova i efektivnosti (incremental cost-effectiveness ratio-ICER), koji zapravo predstavlja dodatni trošak potreban za dodatnu jedinicu efektivnosti i izračunava se po sledećoj formuli:

$$ICER=(C_B-C_A)/(E_B-E_A)$$

$C_A$ =troškovi tretmana za strategiju A;  $C_B$ =troškovi tretmana za strategiju B;  $E_A$ =efektivnost strategije A;  $E_B$ =efektivnost strategije B

Dodatno je sprovedena i jednosmerna/dvosmerna analiza osetljivosti sa ciljem procene robusnosti kreiranog modela i validnosti dobijenih rezultata, pri čemu su varirane verovatnoće koje su u najznačajnijoj meri uticale na razliku troškova i ishoda između poredbenih strategija (verovatnoća da INR pacijenta bude u terapijskom opsegu, kao i da nastane ozbiljno krvarenje u slučaju pružanja FZZ). Na kraju je analizom uticaja na budžet RFZO-a izvršena procena potencijalnih ušteda tokom petogodišnjeg perioda (2016.–2020.), koje bi se mogle ostvariti implementacijom modela pružanja navedene farmaceutske usluge osiguranim licima na terapiji varfarinom na sekundarnom/tercijarnom nivou zdravstvene zaštite.



**Slika 1. Shematski prikaz drveta odlučivanja**  
**Figure 1. Schematic representation of the decision tree**

## Verovatnoće

Poređenje troškova i ishoda FZZ i SZZ zasnovano je na verovatnoćama da pacijent na antikoagulantnoj terapiji varfarinom bude dobro kontrolisan ili da njegova INR vrednost bude izvan željenog terapijskog opsega, uz potencijalni nastanak blagog/ozbiljnog krvarenja (Slika 1). Dodatno, u Tabeli I su prikazane adaptirane verovatnoće primene određenog terapijskog agensa u cilju tretmana predoziranog pacijenta sa ozbiljnim krvarenjem, prvobitno preuzete iz studije Majeed i sar. [18].

**Tabela I** Adaptirane verovatnoće primene određenog terapijskog agensa kod pacijenata sa ozbiljnim krvarenjem

**Table I** The adapted probabilities of the application of therapeutic agents to patients with severe bleeding

Terapijski agens	Verovatnoća (%)
Zamrznuta sveža plazma	86,6
Krioprecipitat	1,7
Fitomenadion	27,3
Protrombinski kompleks	1,2

Željeni ishod, definisan za potrebe ove analize, podrazumevao je verovatnoću da je pacijent dobro kontrolisan (INR vrednost u terapijskom opsegu). Ovaj parametar je odabran kao mera ishoda zato što predstavlja osnovni indikator efektivnosti i bezbednosti terapije varfarinom [19], i u skladu je sa ostalim relevantnim studijama [3, 5, 8, 20, 21].

### Troškovi

Razmatrani su direktni medicinski troškovi, značajni iz perspektive RFZO-a, uključujući troškove zdravstvenih i laboratorijskih usluga na primarnom, sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite; troškove primene varfarina; kao i lekova (fitomenadion i protrombinski kompleks-PK) i labilnih produkata-krvnih komponenti za transfuziju (zamrznuta sveža plazma-ZSP, krioprecipitat), indikovanih za tretman ozbiljnog krvarenja u okviru reverzije prekomerne antikoagulacije. Sve vrednosti preuzete su iz važećih cenovnika RFZO-a, kao i aktuelne Liste lekova [22-28].

Trošak stanja kada je pacijent dobro kontrolisan jednak je trošku desetodnevne terapije varfarinom. Kada se pacijent nalazi u stanju prekomerne antikoagulacije, pri čemu nema simptoma ili je došlo do pojave blagog krvarenja, u sastav troškova ulaze dva merenja INR-a uz odgovarajuće specijalističke preglede (prvi i kontrolni); kao i troškovi terapije varfarinom za period od 8 dana (prosečna dužina obustave njegove primene iznosi 48h), uz redukciju doze za 25% ili 50%. U slučaju da se pacijent nalazi u stanju prekomerne antikoagulacije praćene ozbiljnim krvarenjem, u obzir se uzimaju troškovi hospitalizacije, analize odgovarajućih biohemijskih parametara, kao i primene terapijskih alternativa za hitnu reverziju varfarina.

Najpre je izračunat trošak svakog potencijalnog stanja, a nakon toga i očekivane vrednosti za svaku granu u drvetu (Tabela II), prema sledećoj formuli:

Očekivana vrednost=Trošak stanja x Kumulativna verovatnoća ishoda

**Tabela II** Očekivane vrednosti troškova za potencijalna stanja pacijenata na terapiji varfarinom

**Table II** Expected values for potential events for patients on warfarin

Stanje	SZZ			FZZ		
	Trošak (RSD)	Verovatnoća	Očekivana vrednost (RSD)	Trošak (RSD)	Verovatnoća	Očekivana vrednost (RSD)
INR vrednost pacijenta u terapijskom opsegu	58,1	0,567	32,94	58,1	0,721	41,89
Prekomerna antikoagulacija bez simptoma krvarenja	788,59	0,358	283,07	788,59	0,234	184,81
Prekomerna antikoagulacija praćena blagim krvarenjem	776,97	0,066	51,8	776,97	0,042	33,38
Prekomerna antikoagulacija praćena ozbiljnim krvarenjem-ZSP	42.537,3	0,00608	258,69	42.537,3	0,00138	58,83
Prekomerna antikoagulacija praćena ozbiljnim krvarenjem-krioprecipitat	39.253,73	0,00012	4,69	39.253,73	0,00003	1,07
Prekomerna antikoagulacija praćena ozbiljnim krvarenjem-fitomenadion	31.737,88	0,00192	60,85	31.737,88	0,00044	13,84
Prekomerna antikoagulacija praćena ozbiljnim krvarenjem-PK	250.255,91	0,00008	21,09	250.255,91	0,00002	4,8
Ukupno (RSD/pacijentu na terapiji varfarinom)			713,13			338,62

## Rezultati

U okviru analize isplativosti razmatran je odnos troškova i efektivnosti, pri čemu dobijeni rezultati ukazuju na to da je FZZ troškovno isplativija strategija, obzirom da je efektivnija ( $\Delta E$  0,154), a zahteva manji trošak ( $\Delta T$  -374,51 RSD) u odnosu na SZZ. Dodatno, negativna vrednost inkrementalnog odnosa troškova i efektivnosti potvrđuje isplativost pružanja ove farmaceutske usluge, kao dominantne strategije (Tabela III).

**Tabela III** Inkrementalni odnos troškova i efektivnosti**Table III** Incremental cost-effectiveness ratio

Strategija	Trošak (RSD)	$\Delta T$ (RSD)	Efektivnost	$\Delta E$	ICER ( $\Delta T/\Delta E$ )
SZZ	713,13		0,567		/
FZZ	338,62	-374,51	0,721	0,154	Dominantna strategija

$\Delta E$ -  $\Delta$ Efektivnost;  $\Delta T$ -  $\Delta$ Trošak; ICER-inkrementalni odnos troškova i efektivnosti

Rezultati dvosmerne analize osetljivosti pokazali su da vrednost ICER-a ostaje negativna u svim kombinacijama variranih parametara (verovatnoća da INR pacijenta bude u terapijskom opsegu, odnosno da nastane ozbiljno krvarenje u slučaju FZZ), a samim tim da FZZ ostaje dominantna strategija. Ovim su potvrđeni robusnost modela i validnost rezultata (Tabela IV).

**Tabela IV** Rezultati dvosmerne analize osetljivosti**Table IV** The results of two-way sensitivity analysis

	ICER	Verovatnoća da INR pacijenta bude u terapijskom opsegu			
ICER	-2.431,9	0,005	-0,005	0,15	-0,15
Verovatnoća nastanka ozbiljnog krvarenja	0,002	-2.303,955	-2.228,088	-46.031,661	-1.688,91
	0,004	-2.128,136	-2.069,128	-36.138,574	-1.649,768
	0,006	-1.952,316	-1.910,168	-26.245,487	-1.610,625
	0,008	-1.776,497	-1.751,208	-16.352,399	-1.571,482
	0,01	-1.600,678	-1.592,248	-6.459,312	-1.532,339

Na kraju je sprovedena i analiza uticaja na budžet, radi procene potencijalnih ušteda koje se mogu ostvariti implementacijom pružanja FZZ-a hipotetičkoj kohorti-osiguranicima na terapiji varfarinom na godišnjem nivou. Prema poslednjim



publikovanim podacima [29], prosečan broj osiguranika kojima je izdat varfarin na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja u 2009., 2010. i 2011. godini iznosi 12.334, 14.211 i 18.067 pacijenata, respektivno. Ono što se uočava jeste konstantan porast ovog broja, zbog čega je u analizi uticaja na budžet, razmatranoj za petogodišnji period, definisano povećanje kohorte za 20% (prosek za period 2009.-2010.) na godišnjem nivou.

U obzir su uzete očekivane vrednosti jednogodišnjih troškova terapije varfarinom, pri čemu su kreirani referentni scenario (pružanje SZZ), kao i novi scenario (sprovođenje FZZ). Korišćena je pretpostavka da je incidenca događaja prekomerne antikoagulacije jedanput godišnje (trajanje 10 dana), dok tokom preostalih 355 dana pacijent uobičajeno primenjuje varfarin, uz rutinski monitoring jednom u četiri nedelje, i odgovarajuće posete lekaru specijalisti, odnosno izabranom lekaru. Očekivane vrednosti troškova izračunate su tako što je najpre kumulativna verovatnoća za svaku granu u drvetu množena sa brojem osiguranika za određenu godinu, a zatim i sa pripadajućim troškovima, uz krajnje sabiranje dobijenih vrednosti za sve grane svake strategije. U Tabeli V je dat prikaz očekivanih vrednosti troškova za celokupnu hipotetičku kohortu na godišnjem nivou u oba slučaja, tokom perioda 2016.-2020.

Neto vrednosti potencijalnih ušteta iznose 6.835.067 RSD, 8.201.929 RSD, 9.842.315 RSD, 11.811.081 RSD i 14.172.919 RSD za 2016., 2017., 2018., 2019. i 2020. godinu, respektivno. Posledično, procenjeno je da se na petogodišnjem nivou može ostvariti ukupna ušteda od 50.863.313 RSD ukoliko bi menadžment antikoagulantne terapije varfarinom osiguranika sprovodio farmaceut u saradnji sa lekarom, uz smanjenje budžeta od 4.15%.

**Tabela V** Rezultati analize uticaja na budžet

**Table V** The results of budget impact analysis

Godina	2016	2017	2018	2019	2020	Ukupno
Broj osiguranika na terapiji varfarinom	18.067	21.680	26.016	31.220	37.463	
Referentni scenario (RSD)	164.827.998	197.789.949	237.347.939	284.824.825	341.780.667	1.226.571.378
Novi scenario (RSD)	157.992.931	189.588.019	227.505.623	273.013.744	327.607.748	1.175.708.065
Ušteda (RSD)	-6.835.067	-8.201.930	-9.842.316	-1.811.081	-4.172.919	-50.863.313
Uticaj na budžet (%)						4,15

## Diskusija

Rezultati sprovedene studije ukazuju na značajne neto uštede koje se mogu ostvariti implementacijom modela menadžmenta terapije varfarinom od strane farmaceuta u okviru sistema zdravstvene zaštite u Srbiji. Ovakva zdravstvena usluga bi se mogla sprovoditi u okviru antikoagulantnih klinika, na sekundarnom/tercijarnom nivou zdravstvene zaštite, gde bi se farmaceuti uključili u kreiranje plana upravljanja antikoagulantnom terapijom i praćenje pacijenata, a edukacijom i savetovanjem doveli do poboljšanja kliničkih ishoda i isplativijeg utroška resursa.

Rezultati drugih studija takođe ukazuju na troškovnu isplativost i uštede koje se mogu ostvariti pružanjem navedene farmaceutske usluge. Studija koju su sproveli Rudd i Dier [5] imala je za cilj poređenje efektivnosti, bezbednosti i ekonomskog uticaja tri modela menadžmenta antikoagulantne terapije varfarinom-od strane lekara (SZZ), farmaceuta (FZZ) i medicinskih sestara. Kako su pacijenti kojima je pružana FZZ imali manju stopu hospitalizacije i urgentnog zbrinjavanja za 61% ( $p < 0.01$ ) i 78% ( $p < 0.002$ ) u odnosu na SZZ, respektivno, došlo je i do očekivanog unapređenja ekonomskih ishoda kod pacijenata u ovoj grupi. Utvrđeno je da se u slučaju pružanja FZZ u odnosu na SZZ ostvaruje neto ušteta od 95.579,08 \$ za troškove hospitalizacije, i 5.511,21 \$ za urgentno zbrinjavanje pacijenata tokom jednogodišnjeg perioda, pri čemu su u obzir uzeti samo direktni medicinski troškovi u zavisnosti od prosečnog broja ovih događaja na nivou pacijenata-godina, cene bolničkog dana na različitim odeljenjima i prosečne dužine trajanja hospitalizacije.

U ovom radu je takođe utvrđeno da vodeći udeo ukupnih troškova za terapiju varfarinom i ključni faktor dobijene razlike između FZZ i SZZ predstavljaju troškovi hospitalizacije, uključujući reverziju prekomerne antikoagulacije u slučaju ozbiljnog krvarenja. Iz ovoga proizilazi da bi se najznačajnije uštede ostvarile upravo izbegavanjem slučajeva ozbiljne hemoragije, odnosno smanjenjem verovatnoće da dođe do njihovog nastanka, što je u skladu sa publikovanom literaturom.

Sličnu studiju sproveli su i Chiquette i saradnici [10], gde je vršena komparacija kontrole antikoagulacije, incidence slučajeva krvarenja i tromboembolijskih događaja, kao i troškova u vezi sa hospitalizacijom i urgentnim zbrinjavanjem pacijenata kojima je pružana SZZ i FZZ, u okviru antikoagulantne klinike vođene od strane farmaceuta. Učestalost hospitalizacije i prijema na odeljenje za zbrinjavanje urgentnih stanja smanjena je za 73% u grupi korisnika usluga u kojoj je vršen menadžment terapije od strane farmaceuta. Ovo je dovelo do godišnjih ušteta od 128.937 \$ i 3.149 \$ na 100 pacijenata na račun izbegnute hospitalizacije i urgentnog zbrinjavanja, respektivno. Samim tim, izveden je zaključak da je rad antikoagulantne klinike doveo do ukupnog smanjenja troškova zdravstvene zaštite u vrednosti od 132.086 \$ za svakih 100 pacijenata kojima je pružena FZZ na godišnjem nivou.

Još jedna farmakoekonomska evaluacija sprovedena je od strane Hall-a i saradnika [3], koja je takođe imala za cilj upoređivanje troškova zdravstvene zaštite i terapijskih ishoda u slučaju sprovođenja menadžmenta antikoagulantne terapije varfarinom od strane farmaceuta u odnosu na SZZ. I u ovom slučaju se projektovanje ušteda baziralo na izbegnutim neželjenim događajima u vezi sa varfarinom, kojih je bilo statistički značajno manje u slučaju FZZ ( $p < 0.0001$ ), kao i slučajeva hospitalizacija ( $p < 0.00001$ ) i prijema na odeljenja za hitno zbrinjavanje ( $p < 0.00001$ ). Sa druge strane, ostvaren je znatno veći procenat vrednosti INR-a u terapijskom opsegu u slučaju FZZ (73,7% naspram 61,3%,  $p < 0.0001$ ). Razmatrani su ukupni troškovi terapije varfarinom, uključujući i indirektni, koji su iznosili 754.191 \$ u slučaju menadžmenta terapije od strane farmaceuta i 1.480.661 \$ od strane lekara, uz ukupnu uštedu od 726.409 \$ na godišnjem nivou. Značajno je to da je ova studija takođe odvojeno razmatrala i tzv. operativne troškove pružanja farmaceutske usluge, koji su se pre svega zasnivali na vrednosti naknade od strane finansirajuće institucije (*reimbursement fee*). Ukupni troškovi pružanja FZZ u toku trajanja studije iznosili su 36.493 \$ za 175 pacijenata koliko je učestvovalo u istraživanju.

U ovom radu, naknada za pružanje farmaceutske usluge pacijentima na antikoagulantnoj terapiji varfarinom nije uzeta u obzir, s obzirom na to da se ista ne finansira od strane RFZO-a. Stoga je neophodno dokumentovati ovu aktivnost, ne bi li se u budućnosti njen značaj i korisnost prepoznali od strane organizacije obaveznog zdravstvenog osiguranja i bili finansijski potpomognuti.

Pored navedenih opservacionih studija, sprovedene su i farmakoekonomske evaluacije zasnovane na modelovanju dugoročnog uticaja menadžmenta antikoagulantne terapije varfarinom od strane farmaceuta na nivou hipotetičke kohorte [30, 31]. Studija sprovedena u Singapuru od strane Chua i sar. [30], imala je za cilj procenu troškovne isplativosti pružanja FZZ pacijentima na varfarinu sa indikacijom atrijalne fibrilacije, a iz perspektive pacijenta i finansirajuće institucije (*3<sup>rd</sup> party payer*). Kreiran je Markovljev model sa tromesečnom dužinom ciklusa i tridesetogodišnjim vremenskim horizontom, pri čemu je vršeno poređenje troškova i humanističkih ishoda, izraženih kao godina života korigovana za kvalitet (Quality-adjusted life year-QALY). Tranzicione verovatnoće preuzete su iz dostupne literature, nacionalnih registara pacijenata i bolničkih baza podataka. Utvrđeno je da je FZZ dominantna strategija u odnosu na SZZ, dovodeći do povećanja QALY-a za 0.19 i 0.13 u slučajevima da je vreme provedeno u terapijskom opsegu INR-a  $< 70\%$  i  $> 70\%$ , respektivno, uz smanjenje troškova za 1.110,24 € i 915,46 € u slučaju da je vreme provedeno u terapijskom opsegu INR-a  $< 70\%$  i  $> 70\%$ , respektivno, posmatrano iz perspektive pacijenta, odnosno za 1.311,94 € i 1.1152,46 € u slučaju da je vreme provedeno u terapijskom opsegu INR-a  $< 70\%$  i  $> 70\%$ , respektivno, kada je u pitanju perspektiva finansirajuće institucije.

Dodatno, studija sprovedena na Tajlandu od strane Saokaew i sar. [31] takođe je imala za cilj procenu isplativosti menadžmenta antikoagulantne terapije varfarinom primenom Markovljevog modela, uz analizu trošak-korisnost. Dve poredbene strategije su predstavljale pružanje SZZ i FZZ u kombinaciji sa SZZ (model kolaborativne prakse) hipotetičkoj kohorti pacijenata starosti 45 godina. Definisana je tromesečna dužina ciklusa i doživotni vremenski horizont za šest stanja u modelu. Dobijeni rezultati ukazuju na značajnu isplativost pružanja usluge farmaceuta u saradnji sa lekarima i drugim članovima zdravstvenog tima, Posmatrano iz društvene perspektive, FZZ dovodi do povećanja QALY-a za 0.79 i povećanja troškova za 3.083 \$ u odnosu na SZZ, uz vrednost ICER-a od dodatnih 3.882,3 \$ po jednom dodatnom QALY-u. U slučaju perspektive finansirajuće institucije dobijeni su slični rezultati, gde FZZ takođe dovodi do povećanja QALY-a za 0.79 uz povećanje troškova za 3.093 \$ u odnosu na SZZ, pri čemu je vrednost ICER-a iznosila dodatnih 3.894,7 \$ po jednom dodatnom QALY-u.

Osnovnu prednost ove studije čine njena kompleksnost i sveobuhvatnost, uz razmatranje ne samo ušteda koje se ostvaruju smanjenjem verovatnoće nastanka ozbiljnog krvarenja, već i razlike u troškovima u slučaju da je pacijent na varfarinu dobro kontrolisan, odnosno u stanju prekomerne antikoagulacije, bez simptoma ili sa blagim krvarenjem. Ipak, mora se uzeti u obzir da dobijeni rezultati predstavljaju posledicu modelovanja na osnovu podataka preuzetih iz odgovarajućih studija, a ne aktuelne medicinske dokumentacije pacijenata na terapiji varfarinom u Srbiji. Zbog toga je neophodno sprovesti analizu aktuelne prakse u budućnosti.

## **Zaključak**

Rezultati sprovedene studije ukazuju na troškovnu isplativost i značajne uštede koje bi se mogle ostvariti implementacijom farmaceutske usluge menadžmenta antikoagulantne terapije varfarinom u zdravstveni sistem Republike Srbije. Ova strategija je dominantna u odnosu na standardnu zdravstvenu zaštitu, manjih troškova a veće efektivnosti, zbog čega bi mogla dovesti do poboljšanja kako kliničkih ishoda pacijenata, tako i ekonomskih ishoda, posmatrano iz perspektive finansirajuće institucije (RFZO). Ipak, neophodno je sprovesti dodatne studije u budućnosti, ne bi li se ostvarila potvrda dobijenih rezultata.

## **Zahvalnica**

Autori se zahvaljuju članovima kolektiva Klinike za internu medicinu i bolničke apoteke KBC „Dr Dragiša Mišović - Dedinje” na pruženoj ekspertizi i korisnim savetima.

## Literatura

1. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 509-11.
2. Sažetak karakteristika leka Farin®
3. Hall D, Buchanan J, Helms B, Eberts M, Mark S, Manolis C et al. Health Care Expenditures and Therapeutic Outcomes of a Pharmacist-Managed Anticoagulation Service versus Usual Medical Care. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 686-94.
4. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest* 2005; 127: 1515-22.
5. Rudd KM, Dier JG. Comparison of two different models of anticoagulation management services with usual medical care. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 330-8.
6. Entezari-Maleki T, Dousti S, Hamishehkar H, Gholami K. A systematic review on comparing 2 common models for management of warfarin therapy; pharmacist-led service versus usual medical care. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 24-38.
7. Holden J, Holden K. Comparative effectiveness of general practitioner versus pharmacist dosing of patients requiring anticoagulation in the community. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 49-54.
8. Gupta V, Kogut SJ, Thompson S. Evaluation of differences in percentage of international normalized ratios in range between pharmacist-led and physician-led anticoagulation management services. *J Pharm Pract* 2013; p. 0897190013516368.
9. Poon IO, Lal L, Brown EN, Braun UK. The impact of pharmacist-managed oral anticoagulation therapy in older veterans. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 21-9.
10. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1641-7.
11. Hanover NH. Complications of warfarin therapy: causes, costs, and the role of the anticoagulation clinic. *Eff Clin Pract* 2000; 4: 179-84.
12. Ghate SR, Biskupiak J, Ye X, Kwong WJ, Brixner DI. All-cause and bleeding-related health care costs in warfarin-treated patients with atrial fibrillation. *J Manag Care Pharm* 2011; 17: 672-84.
13. Kim MM, Metlay J, Cohen A, Feldman H, Hennessy S, Kimmel S et al. Hospitalization costs associated with warfarin-related bleeding events among older community-dwelling adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 731-6.
14. Snipelisky D, Kusumoto F. Current strategies to minimize the bleeding risk of warfarin. *J Blood Med* 2013; 4: 89-99.
15. Harrogate and District NHS Foundation Trust. Guidelines for the management of over anticoagulation with warfarin. 3<sup>rd</sup> ed. 2012.
16. Dilić M, Žutić H, Dizdarević Z, Bukša M. Vodič za duboke venske tromboze i plućni tromboembolizam. Sarajevo, 2006.

17. Walter E, Zehetmayr S. Guidelines on health economic evaluation—Consensus paper. *Inst Pharmoeconomic Res* 2006.
18. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013; p. CIRCULATIONAHA-113.
19. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin—fourth edition. *Br J Haematol* 2011; 154: 311-24.
20. Garton L, Crosby JF. A retrospective assessment comparing pharmacist-managed anticoagulation clinic with physician management using international normalized ratio stability. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32: 426-30.
21. Motycka C, Kesgen C, Smith SM, Alvarez E, Jones K. Potential benefits of warfarin monitoring by a clinical pharmacist in a long term care facility. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 33: 173-7.
22. Pravilnik o utvrđivanju cena zdravstvenih usluga na primarnom nivou zdravstvene zaštite. *Službeni glasnik RS* 76/2013: 7.
23. Pravilnik o cenama zdravstvenih usluga na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. *Službeni glasnik RS* 37/2014: 1-115.
24. Pravilnik o utvrđivanju cena za laboratorijske zdravstvene usluge na primarnom, sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. *Službeni glasnik RS* 36/2014: 1-40.
25. Lista A. *Službeni glasnik RS* 24/2016: 11.
26. Lista B. *Službeni glasnik RS* 24/2016: 7.
27. Odluka o izmenama i dopunama Odluke o najvišim cenama lekova za upotrebu u humanoј medicini, a čiji je režim izdavanja na recept. *Službeni glasnik RS* 12/2016: 2.
28. Pravilnik o utvrđivanju cena i naknada za obradu krvi i komponenti krvi namenjenih za transfuziju. *Službeni glasnik RS* 34/2014: 1.
29. Republički fond za zdravstveno osiguranje. Statistika i izveštaji. Available from: <http://www.rfzo.rs/index.php/potrosnja-lekova-stat>. (Accessed/poslednji pristup: 15.03.2016.)
30. Chua WB, Cheen HH, Kong MC, Chen LL, Wee HL. Modelling the cost-effectiveness of pharmacist-managed anticoagulation service for older adults with atrial fibrillation in Singapore. *Int J Clin Pharm* 2016; 26: 1-11.
31. Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasarn A, Jeanpeerapong N. Cost-effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management in Thailand. *Thromb Res* 2013; 132: 437-43.

# Pharmacoeconomic Evaluation of Providing Pharmacist-Managed Anticoagulation Service to Patients on Warfarin

Tatjana Stojković<sup>1\*</sup>, Valentina Marinković<sup>1</sup>, Dragana Lakić<sup>1</sup>,  
Nataša Bogavac-Stanojević<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Belgrade-Faculty of Pharmacy, Department of Social Pharmacy and Pharmaceutical Legislation, 450 Vojvode Stepe, 11 000 Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>University of Belgrade-Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry, 450 Vojvode Stepe, 11 000 Belgrade, Serbia

---

## Summary

It has been determined that Pharmacist-Managed Anticoagulation Service (PMAS) for patients on warfarin improves anticoagulation control and decreases the rate of bleeding, thus reducing the overall health care costs. This study aims to compare the cost-effectiveness of providing pharmaceutical care (PC) and usual medical care (UMC) to patients on warfarin, from the perspective of the National Health Insurance Fund (NHIF) in Serbia.

The cost-effectiveness analysis was conducted, with a time horizon of 10 days. Decision tree modeling combined data on efficacy from eligible studies, while the costs were taken from NHIF Drug and Service fee lists. Additionally, the budget impact analysis was performed, aiming to project annual savings by implementing PMAS as a part of anticoagulation clinics.

PC has been perceived to be cost-effective strategy, since it enables a higher probability of well controlled INR value (additional effectiveness 0,154), along with lower costs (-374,51 RSD), compared to UMC. Negative incremental cost-effectiveness ratio additionally demonstrated cost-effectiveness of PC, as dominant strategy. Sensitivity analysis confirmed the model robustness, and budget impact analysis has also demonstrated significant annual savings, in the total amount of 50.863.313 RSD for a five year period 2016-2020.

Providing PC to patients on warfarin represents a more cost-efficient strategy than UMS, in addition to better safety profile, which is why it should be implemented in the national health care system in the future.

**Keywords:** warfarin; pharmaceutical service; therapy management; cost-effectiveness; pharmacoeconomy;