



ЗДРАВЉЕ ЖЕНА У СРБИЈИ

**Промоција здравља,
превенција болести и терапија**

Љиљана Тасић
Катарина Илић
Група аутора

Фармацеутски факултет
Универзитет у Београду
Београд, 2009.

Здравље жена у Србији-промоција здравља, превенција болести и терапија
група аутора

ISBN

978-86-80263-66-3

Уредници:

Катарина Илић и Љиљана Тасић

Издавач:

Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду

За издавача:

Проф др Нада Ковачевић, Декан

Рецензенти:

Проф др Бранислава Миљковић, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду

Проф др Снежана Симић, Медицински факултет, Универзитет у Београду

Проф др Јагода Јорга, Медицински факултет, Универзитет у Београду

Дизајн :

Дејан Цаноти

Припрема за штампу:

Милета Николић

Лектура и коректура:

Мр сци Леонтина Керничан

Мр сци Милица Мирић

Штампа:

Colorgrafix

Тираж:

500

Остеопороза и фармакоекономски аспекти

Драгана Лакић¹, Ивана Тадић¹, Нада Вујасиновић-Ступар², Љиљана Тасић¹

- ¹ Институт за социјалну фармацију и фармацеутско законодавство, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Београд
- ² Институт за реуматологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

Сажетак

Остеопороза је хронична, прогресивна болест која представља оптерећење за пацијента и друштво; за пацијента у смислу квалитета живота, а за друштво у смислу економског оптерећења које ова болест носи. Фармакоекономија омогућава одређивање адекватног односа трошак/корист и правилно распоређивање ограничених новчаних средстава. Олакшана могућност за постављање дијагнозе остеопорозе мерењем коштане масе, довела је до појаве великог броја болесница са овом дијагнозом. Циљ превенције и терапије остеопорозе је смањење ризика од прелома. У Србији је највећа инциденција прелома регистрована код старијих од 80 година (847,9/100 000 становника).

Трошкови лечења прелома у Сједињеним Америчким Државама у 2005. години износили су 16,7 милијарди долара, при чему 57% ових средстава одлази на трошкове болничког лечења. За фармакоекономске евалуације терапије остеопорозе углавном се користи референтни Марковљев модел. Резултат фармакоекономске анализе остеопорозе већином се изражава као однос трошкова и година живота коригованим у односу на квалитет

Osteoporosis and pharmacoeconomic evaluations

Dragana Lakić¹, Ivana Tadić¹, Nada Vujasinović-Stupar², Ljiljana Tasić¹

- ¹ Department for Social Pharmacy and Pharmaceutical Legislation, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Belgrade
- ² Institute of Rheumatology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

Summary

Osteoporosis is a chronic, degenerative disease presenting a burden for patients and society; for patients in terms of reduction in life quality, and for society in terms of economic burden. Pharmacoeconomics provide the assessment of acceptable ratio between costs and benefits, and the adequate allocation of limited monetary resources. The easier diagnosis of osteoporosis using the bone densitometry, had led to the increase in the number of female patients with this diagnosis. The aim of prevention and therapy of osteoporosis is to reduce the risk of fractures. The incidence of fracture in Serbia is the highest among persons older than 80 years (847.9/100 000 inhabitants).

Expenditures for fracture therapy in USA in year 2005 were USD 16.7 billions, with 57% allocated on cost for hospitalization. For the pharmacoeconomic evaluations of osteoporosis therapy is widely used referent Markov model. The result of pharmacoeconomic osteoporosis evaluation is usually expressed as cost per quality adjusted life year, QALY. Recent pharmacoeconomic studies reflect the position of limited usage of hormone replacement therapy, and broadening of the research into male population.

живота (*quality adjusted life year, QALY*). Скорашње економске анализе одражавају став о ограниченој примени хормонске субституционе терапије, као и проширивању области истраживања на мушку популацију.

Кључне речи: фармакоекономија, остеопороза, референтни модел

Key words: pharmacoeconomics, osteoporosis, referent model

• Драгана Лакић
E-mail: dlakic@pharmacy.bg.ac.rs

• Dragana Lakić
E-mail: dlakic@pharmacy.bg.ac.rs

Увод

Постоји огроман пораст у клиничком интересовању за лечење болесница са остеопорозом од пре више од 10 година, од када је Светска здравствена организација дефинисала остеопорозу. Подаци репрезентативног узорка у Сједињеним Америчким Државама показују повећање од 10 пута у броју идентификованих болесница са остеопорозом у периоду између 1994. и 2003. године (1).

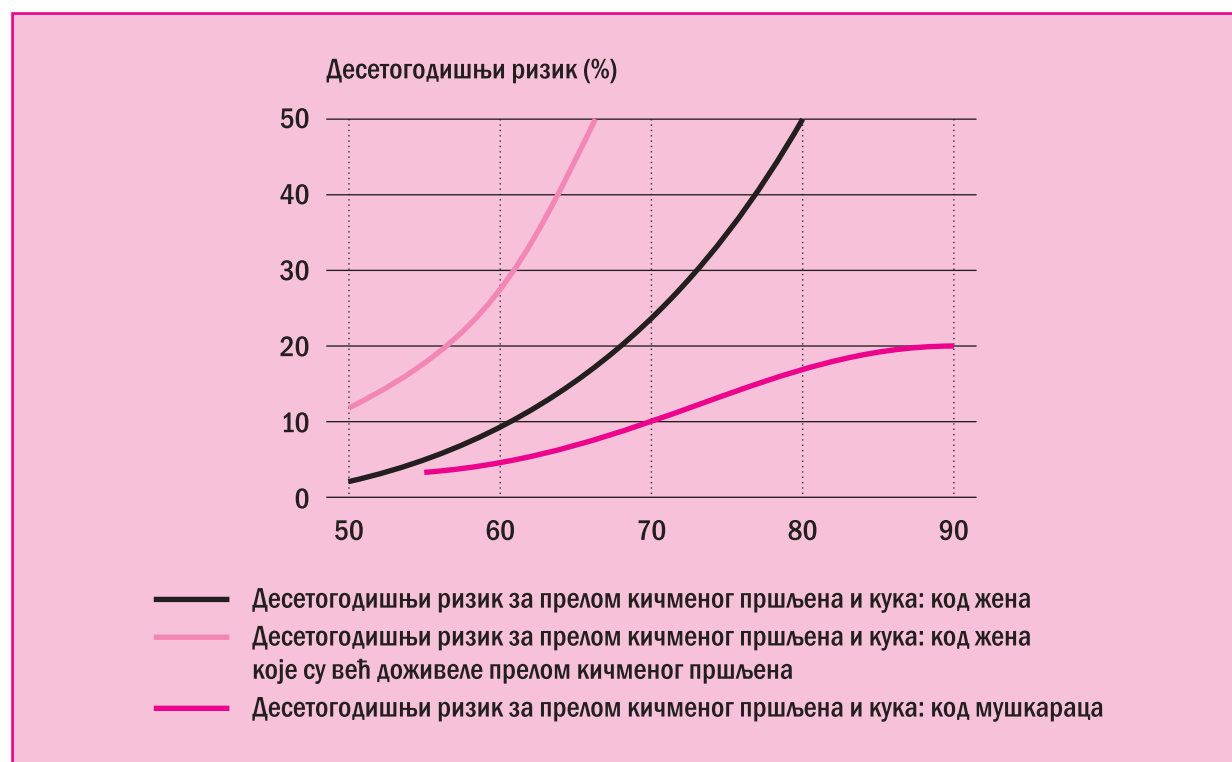
Лекари су данас пред вишеструким изазовима и дилемама. Олакшана могућност за постављање дијагнозе остеопорозе мерењем коштане масе, довела је до појаве великог броја болесница са овом дијагнозом. Циљ превенције и терапије остеопорозе је смањење ризика од прелома. У том циљу, регистровани су бројни специфични лекови за лечење остеопорозе, чија је антифрактурна ефикасност потврђена на великом броју лечених болесница у клиничким рандомизованим студијама у свету. Лекари и болеснице такође су под притиском информација, чињеница и упозорења које дају статистике и прорачуни о преломима због остеопорозе који условљавају значајан пораст морбидитета, смањују функционалну способност и квалитет живота, доводе до инвалидности, а често повећавају морталитет (2-4).

И поред опсежних истраживања у области остеопорозе, и данас остају одређене дилеме пред здравственим професионалцима. Пре свега, мисли се на „не лечење” особа којима је лек неопходан и од кога ће имати највећу корист. За лекара је етички неприхватљиво да одбије лечење оваквих особа, јер он сноси етичку и сву другу одговорност уколико не покуша да спречи последице болести. Уз све знање, водиче, информације и препоруке за укључивањем специфичне терапије за остеопорозу, неопходан је индивидуални, персонализован приступ према клиничком профилу болеснице. Одлука о лечењу требало би да буде донешена између лекара и пацијента.

Такође, као опасност стоји и „претерано” лечење, односно укључивање специфичне, потенцијално токсичне терапије, особама чије стање то не захтева, те од ње неће ни имати корист. Данас су многе чињенице у овој области јасније. Савремено становиште у терапији остеопорозе је да се не лече особе само на основу измерене коштане масе, већ комбинацијом овог параметра и клиничких фактора ризика, често значајнијих фактора ризика од коштане масе (2). Данашње схватање упућује на лечење само особа са високим ризиком за преломе.

Као трећа дилема, а уједно можда и највећи проблем јесте питање “колико дуго” лечење треба да траје. Ставови из литературе са препорукама експерата су да, уколико није било нових прелома у току пет година терапије бисфосфонатима, лечење се може обуставити. Уколико је болесница према процени лекара и после тог периода у високом ризику за преломе или је у току пет година имала нови прелом, терапију треба наставити до 10 година (5). Међутим, новија упозорења о појави спонтаних атипичних прелома дијафизе фемура у ходу, без пада код особа које су више година на терапији бисфосфонатима и где је коштана маса у границама нормале или снижена (6), упозоравају да дуготрајна примена бисфосфонатима успорава метаболизам те се дегенерисана и девитализована кост не одстрањује и не замењује новом (7,8). Све ово ће вероватно довести до нових препорука по питању дужине лечења остеопорозе. Поставља се питање односа трошкови / корист за појединачног болесника код дуготрајне примене.

После деценијског лутања у овој области, неки ставови су данас много јаснији. Стопа прелома пршљенова и кука на десетогодишњем нивоу расте експоненцијално са старењем. Значајно већи ризик за преломе је код жена (у односу на мушкарце), а он се вишеструко повећава код особа које су већ имале прелом (слика 1) (на основу података о инциденцији прелома кука у Швајцарској и прелома пршљенова у Холандији) (9).



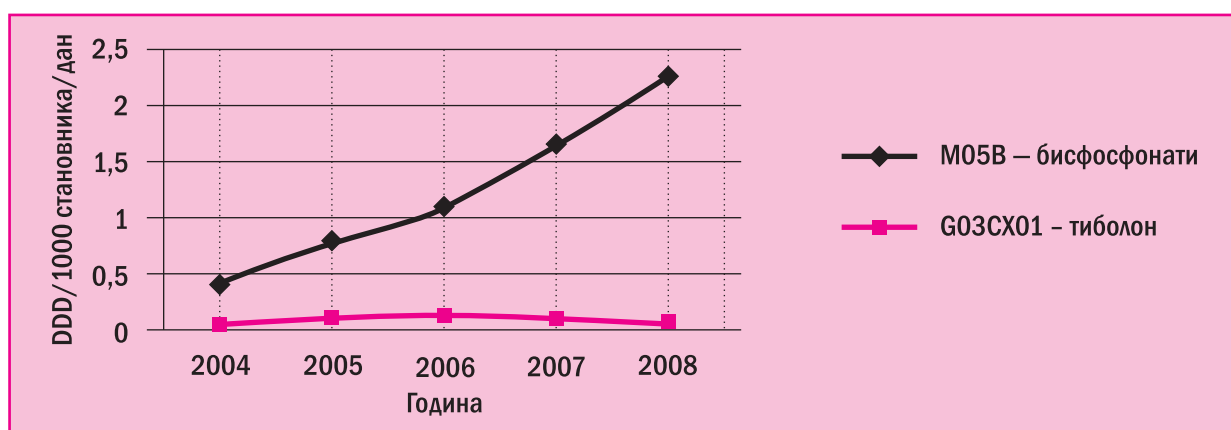
Слика 1. Десетогодишњи ризик од прелома кичмених пршљенова и кука (преузето из Баум и Петерс)

Слични резултати добијени су у истраживању спроведеном у Београду током десетогодишњег периода (табела 1). Инциденција прелома значајно се повећава са старењем. Број прелома расте после 50 година и са сваком деценијом бележи се вишеструки пораст прелома. Највећа инциденција прелома регистрована је код старијих од 80 година (847,9/100 000) (10).

Табела 1. Инциденција прелома у зависности од старости у Београду од 1990 до 2000 године

Године старости	Фреквенција	Број прелома на 100 000 становника
< 19	7	2
20-29	11	4,9
30-39	16	7,5
40-49	36	14,4
50-59	71	32,8
60-69	184	98,2
70-79	244	194,9
> 80	241	847,9

Побољшање техничких могућности за дијагностику остеопорозе у Србији, повећањем броја остеодензитометара, такође је довело до пораста интересовања наших лекара за лечењем болесница са остеопорозом. Пораст интересовања и боље техничке могућности довео је и до пораста броја пацијената, а самим тим и промета лекова у терапији остеопорозе. На слици 2 приказан је промет бисфосфоната и тиболона у Србији изражен у дневним дефинисаним дозама (DDD)/1000 становника/дан. Бисфосфонати бележе изразити раст током петогодишњег периода (11-14), достижући вредност од 2,23 DDD/1000 становника/дан током 2008. године.



Слика 2. Промет бисфосфоната и тиболона у Србији у периоду 2004 – 2008 године изражено као DDD/1000 становника/дан

Сви наведени подаци помажу лекару у клиничкој одлуци кога и када лечити, из чега се намеће закључак да се у терапију пре свега укључују старије особе, особе које су имале преломе, јер ће у овим случајевима терапија испољити најбољи ефекат, одн. особе које ће имати највише користи од терапије.

Остеопороза и економске евалуације

У економским евалуацијама најједноставније је израчунати трошкове самог лека. Промет бисфосфоната порастао је у Србији за 3,5 пута у финансијској вредности (у 2008. години је износио 347 милиона динара) у периоду од 2004. до 2008. године (11-14). На слици 3 приказан је промет бисфосфоната и тиболона у новчаним јединицама током петогодишњег периода.



Слика 3. Промет бисфосфоната и тиболона у Србији од 2004. до 2008. године. Промет је изражен у новчаним јединицама (милиони динара)

Међутим не треба previdети ни друге трошкове који настају због прелома као последице остеопорозе. Трошкови лечења прелома у Сједињеним Америчким Државама у 2005. години износили су 16,7 милијарди долара, са проценом да ће до 2025. године расти на 25,3 милијарди долара. Половина (57%) ових средстава одлази на трошкове болничког лечења (15).

Сви трошкови (директни и индиректни) оптерећују здравствени систем кроз трошкове хоспитализација, хируршких интервенција, рехабилитација, издвајања материјалних средстава за остваривање права на гуђу негу и помоћ, па све до трошкова које плаћа друштво у целини због губитка радне способности појединца, превремене инвалидности и пензионисања. Значајан је проблем код старих, губитак способности за самосталан живот и често неопходност институционализације ових особа (смештање у домове и сл).

Издаци и трошкови здравственог система у свету расту знатно брже него бруто национални доходак. Стога сви здравствени системи теже да изврше оптималну прераспodelу ресурса и трошкова, како би добили максималне резултате. Економске евалуације служе као једно од оруђа за остваривање ових циљева. Фармакоекономија, као део економских евалуација, укључује

идентификацију, мерење и поређење трошкова, ризика и користи здравственог програма, услуге или терапије, као и касније утврђивање здравствених алтернатива са најбољим исходом у односу на уложена средства (16). Фармакоекономске студије, пре свега анализа исплативости (*cost – effectiveness analysis, CEA*), постају изузетно значајне не само за оптималну расподелу средстава, већ постају и интегрални део процеса регистрације и/или рефундације (17). Економска евалуација може се спроводити паралелно са спровођењем клиничке студије, али знатно чешће се спроводи као ретроспективна студија (18), или се пак примењује моделовање. Модел представља поједностављену реалну слику, и користи математичке формуле и везе за дефинисање могућих прелаза из једног стања у друго. Могући прелази се изражавају као вероватноћа, тако да је могуће израчунати очекиване трошкове и исходе за свако стање, одн. могуће алтернативе. Сврха моделовања је добијање података мимо оних који постоје у објављеним клиничким студијама. Најчешћи модели који се појављују у фармакоекономским евалуацијама су: дрво одлучивања и Марковљев модел (19).

За евалуацију терапије остеопорозе углавном се користи Марковљев модел, због својих предности (20). Сваки Марковљев модел састоји се од тачно дефинисаног броја стања кроз која се може кретати пацијент. Пацијент може у датом тренутку бити само у једном од датих стања. У случају остеопорозе развијен је референтни Марковљев модел, који је валидиран и састављен у складу са критеријумима за моделовање (21-24). Референтни модел састављен је од следећих стања: без промена, прелом (кичмени пршљен, кук, ручни зглоб и остали преломи) и смрт. Поједине студије, нпр. са хормонском субституционом терапијом (HST), укључивале су поред ових стања и она са кардиоваскуларним болестима и карциномом дојке одн. дебелог црева (23, 25, 26).

У анализи исплативости, трошкови могу бити приказани у било којим новчаним јединицама (долар, евро или динар), док се ефективност изражава у „природним јединицама“ (mm Hg стуба, успешност излечења, број превенираних прелома). Уколико се као мера ефективности узима година живота коригована у односу на квалитет живота (*quality adjusted life year, QALY*) онда говоримо о анализи односа трошкова и корисности са аспекта болесника (*cost-utility analysis, CUA*). QALY истовремено обухвата и добитак на квалитету и на квантитету приликом примене неке терапије, и то тако што се свакој години додељује тежински коефицијент квалитета живота.

Лекови који се могу користити за лечење остеопорозе су бројни и грубо се могу поделити у неколико група: бисфосфонати, препарати на бази естрогена, калцитонин, витамин Д и паратхормон, соли калцијума и стронцијум ранелат (27). Економске евалуације могу укључивати превенцију и/или терапију остеопорозе. Објављени су значајни ревијални радови о фармакоекономским анализама у терапији и превенцији остеопорозе (22, 23, 28, 29). Стога је у табели 2 дат преглед оригиналних радова који се односе на фармакоекономске евалуације остеопорозе објављених у периоду 2005-2009. година, одн. радова који нису обухваћени у претходно наведеним ревијалним радовима. Резултати студија приказани су као вредност односа инкременталне исплативости (*incremental cost-effectiveness ratio, ICER*). ICER приказује трошак додатне јединице ефикасности између две терапије, односно, колико је додатних новчаних средстава потребно издвојити уколико желимо да уведемо ефикаснију терапију. ICER је значајан јер већина земаља има установљену арбитрарну вредност односа трошак/QALY, које је спремна да плати.

За претраживање релевантних чланака коришћена је PUBMED база. За кључне речи коришћена је комбинација следећих појмова: „osteoporosis“, „fracture“, „economic evaluation“ и „pharmacoeconomics“. За ревијални приказ коришћени су само оригинални радови објављени у периоду 2005-2009 година, који су били доступни у пуном облику.

Табела 2. Економске евалуације у превенцији и/или терапији остеопорозе

Први аутор, година публикације	Популација Дизајн студије (модел, трајање циклуса, праћење пацијената, перспектива) Земља	Поређене стратегије	1. Резултат анализе (ICER – инкрементални трошкови по јединици ефективности између стратегија које се пореде) 2. Гранична вредност прихватања ICER-а	Закључак аутора
Borgstrom E, 2006 (30)	1. Жене старости 69 г. (SOTI подстудија), T-индекс = -2,8 (фемур) или -3,6 (лумбално); жене старости 77 г. (TROPOS подстудија) T-индекс = -3,1 (фемур) 2. Марковљев, 1 г., доживотно, друштвена перспектива 3. Шведска	стронцијум ранелат vs без интервенције	4. SOTI подстудија SEK 472586/QALY (SEK 678259/LYG) TROPOS подстудија SEK 259643/QALY (SEK 506507/LYG) 5. SEK 655000/QALY	Стронцијум ранелат је трошковно-исплатива стратегија код PMZ са ниском вредношћу T-индекса
Borgstrom E, 2006 (31)	6. PMZ >70 г. са ≥ 1 преломом пршљенова 7. Марковљев, 1 г., доживотно, перспектива здравственог осигурања 8. Белгија, Финска, Шпанија, Шведска	рисендронат vs без интервенције	1. Белгија (са PP) EUR 11782 / QALY (EUR 18020/LYG) Белгија (без PP) EUR 41294 / QALY (EUR 66857/LYG) Финска (са PP) EUR 19532/ QALY (EUR 28377/LYG) Финска (без PP) EUR 53947/ QALY (EUR 82000/LYG) Шпанија (са PP) EUR 32515/ QALY (EUR 55026/LYG) Шпанија (без PP) EUR 80100/ QALY (EUR 141353/LYG) Шведска (са PP) EUR 860/ QALY (EUR 1176/LYG) Шведска (без PP) EUR 21148/ QALY (EUR 30063/LYG) 2. EUR 40000/QALY	Уколико се као арбитрарна граница прихваћљивости трошак/QALY узме вредност од EUR 40000/QALY, рисендронат је трошковно-исплатива стратегија код старијих жена са остеопорозом

<p><i>Christensen</i> PM, 2005 (32)</p>	<p>1. Жене ≥ 71 г. са ризиком за прелом два пута већим од опште популације 2. Марковљев, 1г., доживотно, перспектива здравственог осигурања 3. Данска</p>	<p>алендронат vs Са/вит D</p>	<p>1. 124567 DKK/QALY (374199 DKK/LYG, или 96027 DKK/превенираном прелому кука) 2. 230000 DKK/QALY (USD 30000/QALY)</p>	<p>У Данској терапија алендронатом за жене ≥ 71 г. и са повећаним ризиком за прелом има прихватљив однос трошкова и користи у односу на постојеће терапије.</p>
<p><i>Grima</i>, 2008 (33)</p>	<p>1. РМЖ ≥ 65 г. са тешком остеоопорозом, са или без РР 2. Марковљев, 3 месеца, 5г., перспектива здравственог осигурања 3. Канада</p>	<p>риседронат vs аландронат</p>	<p>1. 3877 CAD/QALY 1867 CAD/превенираном прелому кука 2. 5000-30000 CAD/QALY</p>	<p>Показана је трошковно-исплаћивост риседроната у односу на аландронат у Канади код жена са остеоопорозом ≥ 65 г.</p>
<p><i>Kanis JA</i>, 2008 (34)</p>	<p>3. РМЖ ≥ 50 г. са различитим ризиком за остеоопоротичне преломе 4. Марковљев, 1г., доживотно, перспектива здравственог осигурања 5. Велика Британија</p>	<p>алендронат vs без интервенције</p>	<p>1. Кохорта 50 г. са РР GBP 6700/QALY; без РР GBP 14700/QALY 2. Кохорта 65 г. са РР GBP 2900/QALY; без РР GBP 7000/QALY 3. GBP 20000/QALY</p>	<p>Терапија алендронатом је трошковно-исплаћива за превенцију прелома код РМЖ свих старосних група</p>
<p><i>Lekander I</i>, 2008 (26)</p>	<p>4. РМЖ ≥ 60 г. са или без хистеректомије 5. Марковљев, 1г., доживотно, друштвена перспектива 6. Шведска, САД и Велика Британија</p>	<p>HST (комбинована терапија за жене са утерусом и само естрогенска терапија за жене са хистеректомијом) vs без интервенције HST доминирана стратегија у све три земље, уколико су жене са интактним утерусом и без РР (vs без интервенције)</p>	<p>1. Шведска (хистеректомија, без РР) USD 26644/QALY Шведска (хистеректомија, са РР) USD 14163/QALY Шведска (без хистеректомије, са РР) USD 526/QALY САД (хистеректомија, без РР) USD 19265/QALY САД (хистеректомија, са РР) USD 2054/QALY САД (без хистеректомије, са РР) USD 560/QALY Велика Британија (хистеректомија, без РР) USD 16059/QALY Велика Британија (хистеректомија, са РР) USD 3326/QALY Велика Британија (без хистеректомије, са РР) USD 1180/QALY 2. USD 75000/QALY</p>	<p>HST је трошковно-исплаћива стратегија код жена са хистеректомијом без обзира на РР. Код жена са утерусом и без прелома HST није трошковно-исплаћива</p>

<i>Li, 2006 (35)</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. PMZ ≥ 70 г. са тешком остеопорозом и RR пршљенова 2. семи-Марковљев, 3 месеца, доживотно, друштвена перспектива 3. САД 	Са/вит D vs алендронат/ алендронат/ Са/вит D vs терипаратид/ Са/вит D vs терипаратид/ алендронат/ Са/вит D	<ol style="list-style-type: none"> 1. USD 11600/QALY (алендронат/ Са/вит D vs Са/вит D); USD 156500/QALY (терипаратид/ алендронат/ Са/вит D vs алендронат/ Са/вит D); USD 172300/QALY (терипаратид/ Са/вит D vs Са/вит D) 2. USD 50000/QALY 	Алендронат је трошковно-исплаћива стратегија за ПМЖ са остеопорозом. Примена терипаратида је скупа и доноси мањи пораст у QALY у поређењу са алендронатом
<i>Lundkvist J, 2006 (36)</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Жене ≥ 69 г. са најмање једним преломом пршљенова и I скором (= -3) 2. Марковљев, 6 месеци, доживотно, друштвена перспектива 3. Шведска 	терипаратид/Са/ вит D vs Са/вит D	<ol style="list-style-type: none"> 1. EUR 20300 – 64432/QALY (EUR 25624 – 82973/LYG) 2. EUR 50000 – 89000/QALY 	Терипаратид би могао бити трошковно-исплаћива стратегија код пацијента са високим ризиком. Рано започињање терапије код пацијента са скорашњим преломом је трошковно-исплаћиво
<i>Majumdar SR, 2007 (37)</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пацијенти >50 г. са преломом зглоба 2. Марковљев, Iг., доживотно, перспектива здравственог осигурања 3. Канада 	интервенција (подсећање лекара о Водичу за остеопорозу) vs без интервенције	<ol style="list-style-type: none"> 1. 24250 CAD/QALY 2. није наведено 	Стално унапређење квалитета интервенција доводи до бољег одговора у терапији остеопорозе, уколико се имплементира до 6 месеци након прелома
<i>Mobleу, 2006 (38)</i>	PMZ >65 г. Марковљев, I г., 25 г., перспектива здравственог осигурања САД	дензитометрија и терапија (HST vs ралоксифен vs алендронат) vs без интервенције HST доминирана стратегија (vs без интервенције)	USD 447559/QALY ралоксифен vs без интервенције USD 72877/QALY алендронат vs без интервенције USD 50000/QALY	Терапија алендронатом праћена дензитометријом била би трошковно-исплаћива уколико би гранична вредност за прихватање ICER била у распону USD 70000 – 75000/QALY

<p><i>Schouboe JT</i>, 2005 (39)</p>	<p>1. Жене >65 г. (кохорте 65, 75, 85 и 95 г.) са дијагнозом остеоопорозе (Т скор ≤ -2,5) 2. Марковљев, 6 месеци, доживотно, друштвена перспектива 3. САД</p>	<p>дензитометрија са терапијом оралним бисфосфонатима (у случају остеоопорозе) vs без интервенције</p>	<p>1. Кохорта 65 г. USD 40097/QALY Кохорта 75 г. USD 5657/QALY Кохорта 85 г. доминантна стратегија је орални бисфосфонат Кохорта 95 г. доминантна стратегија је орални бисфосфонат 2. USD 50000-100000/QALY</p>	<p>Дензитометрија код белкиња >65 г. праћена терапијом у случају остеоопорозе израито је трошковно-исплатива стратегија</p>
<p><i>Schouboe JT</i>, 2007 (40)</p>	<p>1. РМЖ старости 60-80 г. са остеопенијом и различитим степеном ремоделовања костију 2. Марковљев, 1 г., доживотно, друштвена перспектива 3. САД</p>	<p>алендронат vs без интервенције</p>	<p>1. Висок степен ремоделовања и Т скор = -2 USD 57818/QALY Висок степен ремоделовања и Т скор = -1,5 USD 80599/QALY Низак степен ремоделовања и Т скор = -2 USD 136119/QALY Низак степен ремоделовања и Т скор = -1,5 USD 186875/QALY 2. USD 50000-100000/QALY</p>	<p>Степен ремоделовања костију има потенцијал да буде алаг за боље раздвајање жена које немају дијагнозу остеоопорозе применом дензитометрије, али код којих би терапија бисфосфонатима била исплатива ради превенције прелома</p>
<p><i>Schouboe JT</i>, 2007 (41)</p>	<p>1. Мушкарци старосне групе 65, 70, 75, 80 и 85г. са или без РР 2. Марковљев, 3 месеца, доживотно, друштвена перспектива 3. САД</p>	<p>дензитометрија са оралним бисфосфонатима (у случају остеоопорозе) vs без интервенције</p>	<p>1. Кохорта 65 г. са РР USD 129665/QALY; без РР USD 47537/QALY Кохорта 85 г. са РР USD 4700/QALY; без РР USD 33666/QALY 2. USD 50000/QALY</p>	<p>За мушкарце 65 г. са РР и мушкарце ≥ 80 г. без РР, дензитометрија праћена терапијом бисфосфонатима може бити трошковно-исплатива</p>
<p><i>Schwenkgleitens M</i>, 2007 (42)</p>	<p>1. Жене и мушкарци ≥50 г. 2. Марковљев, 1 месец, 5 г, перспектива здравственог осигурања 3. Швајцарска</p>	<p>Дензитометрија и алендронат (у случају остеоопорозе или остеопеније) vs без интервенције</p>	<p>1. Жене, 65 г. CHF 70973/QALY Жене, 75 г. CHF 35406/QALY Жене, 85 г. CHF 28187/QALY Мушкарци, 65 г. CHF 197653/QALY Мушкарци, 75 г. CHF 123318/QALY Мушкарци, 85 г. CHF 119019/QALY 2. CHF 50000/QALY</p>	<p>Популациони скрининг дензитометријом и касније терапијом алендронатом је трошковно-исплатива стратегија код Швајцаркиња >70 г.</p>

Zaitraeus N, 2008 (43)	1. Жене 50-80 г. са остеопорозом, хиперлипидемијом или хипертензијом, са или без додатних фактора ризика (пушење, РР, дијабетес) 2. Марковљев, 1 Г, доживотно, друштвена перспектива 3. Шведска	терапија (алендронат, хидрохлортиазид, симвастатин) vs без интервенције	1. Жене, 70 г. Т скор= -2,5 USD 27000/QALY Жене, 70 г. Т скор= -3 USD 8000/QALY Жене, 70 г. Т скор= -2,5, РР: доминантна стратегија је терапија Жене, 70 г. Т скор= -3, РР: доминантна стратегија је терапија Жене, 70 г. SP=140 USD 16000/QALY Жене, 70 г. SP=160 USD 12000/QALY Жене, 70 г. SP=140, дијабетичар USD 11000/QALY Жене, 70 г. SP=160, дијабетичар, пушач USD 4000/QALY Жене, 70 г. TH=7,25 USD 16000/QALY Жене, 70 г. TH=7,25, HDL=1,3 USD 8000/QALY Жене, 70 г. TH=7,25, HDL=1,3, дијабетичар USD 4000/QALY Жене, 70 г. TH=7,25, HDL=1,3, дијабетичар, пушач USD 3000/QALY 2. USD 80000/QALY	Могуће је спровести реалне процена односа трошак/ефективност у терапијама различитих болести у оквиру једног модела
---------------------------	--	---	--	--

РМЖ – постменопаузалне жене. РР – претходни прелом. г. – година.

SEK – Шведска круна. EUR- Евро. DKK – Данска круна. USD - Амерички долар. CAD - Канадски долар. GBP- Британска фунта. CHF – Швајцарски франак.

QALY – *quality adjusted life years*. YG – *life years gain*.

HST – хормонска субституциона терапија. BMD – густина костију. Т-скор – одступање BMD од стандардне девијације. SP – систолни притисак. TH – тотални холестерол. HDL – липопротеин високе густине.

Доминирана стратегија – стратегија која има више трошкове и мању ефективност (QALY) у односу на поредбену стратегију.

Доминантна стратегија – стратегија која има ниже трошкове и већу ефективност (QALY) у односу на поредбену стратегију.

vs. – у односу на.

Пронађено је укупно 15 оригиналних радова који су се бавили економским евалуацијама у превенцији и/или терапији остеопорозе, а који су објављени у периоду 2005 -2009 година. Студије укључују групе лекова које се данас примењују у превенцији и лечењу остеопорозе: бисфосфонате, калцијумове соли, витамин D, HST, селективне модулаторе естрогенских рецептора (ралоксифен), рекомбинантни паратиреоидни хормон (терипаратид) и стронцијум ранелат.

Према препорукама националног водича за остеопорозу Србије остављена је могућност краткотрајне примене HST, уколико болеснице уз снижену коштану масу имају повишени ризик за преломе. Дуготрајна примена хормонске терапије повезана је за повећаним ризиком од канцера дојке и ендометријума (ниво доказа А, степен препоруке III), те се HST више не саветује за дуготрајну терапију остеопорозе (44-46). Данашњи је став да одлуку за укључивање ове терапије доносе жене, преузимањем сопственог ризика, а после обавештења о ризицима и користи. Свега два рада (26, 38) укључили су као поредбену стратегију HST, што је у складу са садашњим препорукама о напуштању дуготрајне примене хормона у терапији остеопорозе због потенцијалних ризика. Саме фармакоекономске студије показују да су трошкови лечења већи, а квалитет живота мањи (доминирана стратегија) код пацијенткиња на HST у поређењу са другим терапијским стратегијама (нпр. бисфосфонати). Можда управо у поштовању националног водича за терапију остеопорозе од стране лекара, лежи узрок малог промета тиболоном у Србији током претходних пет година (слика 2). Тиболон не спада у групу „праве“ HST, али јесте синтетски хормон који се користи у терапији остеопорозе. Међутим, његов промет сведен је на минимум у односу на бисфосфонате, чак показује и тренд благог пада (у 2008. години промет тиболона био је 0,06 DDD/1000 становника/дан).

Интересантно је да се једна студија (37) бавила трошковном-исплативошћу унапређења квалитета здравствене заштите у смислу подсећања лекара на постојање смерница и придржавање протокола за дијагностиковање и терапију остеопорозе. Већина студија користила је референтни модел са различитом дужином трајања циклуса (већином 1 година). Гранична вредност ICER у студијама, обухвата изразито велики опсег, и креће се од око USD 4500/QALY (33) до чак USD 100 000/QALY (39,40). Вредност од USD 50 000/QALY најчешће је узимана као арбитрарна вредности односа трошкова и ефикасности.

Такође, појављује се и одређени број радова који су поред популације постменопаузних жена, укључили и мушкарце (37, 42) или су пак као популацију посматрали искључиво старије мушкарце (41). Наиме до 2004. године, све студије су се бавиле скоро искључиво терапијом остеопорозе код жена (22, 23, 47, 48), односно проблем мушке остеопорозе је значајно ређе обрађиван. Имајући у виду предвиђања о продужењу живота током следећих деценија, може се очекивати пораст броја оболелих од остеопорозе и код мушке популације.

Посебан проблем у терапији остеопорозе представља адхеренција пацијента. Наиме, око 50% пацијента се не придржава своје терапије и/или прекине терапију у току прве године. Потенцијалне уштеде у будућности, услед превенираног прелома, често су маскиране тренутним издацима за лек и/или интервенцију. Стога, фармакоекономија постаје све значајнија и у процени исплативости у случају адхеренције, одн. не-адхеренције. Економске евалуације показале су да однос трошак/QALY за жену старости 70 година, без претходних прелома, са 100% комплијансом износи EUR 17 445/QALY у односу на непримењивање терапије. Уколико се комплијанса смањује, трошкови значајно расту, достижући вредност од EUR 88 979/QALY за комплијансу од 30% (24). У прилог томе иде и тежња за модификовањем референтног Марковљевог модела како би се инкорпорирала и адхеренција пацијента у анализу исплативости.

Закључак

Остеопороза је хронична, прогресивна болест која представља оптерећење за пацијента и друштво; за пацијента у смислу смањеног квалитета живота, а за друштво у смислу економског оптерећења које ова болест носи.

Фармакономија омогућава одређивање адекватног односа трошак/корист, који је пак изузетно битан за правилно распоређивање ограничених новчаних средстава. Управо анализа исплативости пружа, као резултат, новчана средства која је потребно уложити по јединици ефективности. Гранична вредност ICER, омогућава лакше доношење одлука, по питању трошковне исплативости неке здравствене технологије. За евалуацију остеопорозе развијен је и валидиран Марковљев референтни модел, који се данас широко употребљава. Постојање референтног модела доприноси квалитету, поновљивости и валидности добијених резултата.

Литература

1. Stafford RS, Drieling RL, Hersh AL. National trends in osteoporosis visits and osteoporosis treatment, 1988-2003. *Arch Intern Med* 2004; 164 (14): 1525-1530.
2. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women on behalf of the European Society for Clinical. *Osteoporos Int* 2008; 19 (4): 399-428.
3. Vujasinović Stupar N, Radunović G, Smailji M. Procena kvaliteta života sa i bez vertebralnih fraktura. *Med Pregl* 2005; 58 (9-10): 453-458.
4. Vondracek SF, Linnebur SA. Diagnosis and management of osteoporosis in the older senior. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 121-136.
5. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296 (24): 2927-2938.
6. Ali T, Jay RH. Spontaneous femoral shaft fracture after long-term alendronate. *Age Ageing* 2009; 1-2 advance published June 25, 2009.
7. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008; 358 (12): 1304-1306.
8. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001; 28 (5): 524-531.
9. Erika Baum, Klaus M. Peters. The Diagnosis and Treatment of Primary Osteoporosis According to Current Guidelines. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105 (33): 573-582.
10. Lešić AT, Jarebinski M, Pekmezović T, Bumbaširević M, Spasovski D, Atkinson HDE. Epidemiology of hip fractures in Belgrade, Serbia Montenegro, 1990-2000. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127 (3): 179-183.
11. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji u 2004. i 2005. godini. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, 2006.

12. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji u 2006. godini, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, 2007.
13. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji u 2007. godini, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, 2008.
14. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji u 2008. godini, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, 2009.
15. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and Economic Burden of Osteoporosis-Related Fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (3): 465-475.
16. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 2nd Ed. Oxford University Press, UK, 1997, 9.
17. Taylor RS, Drummond MF, Salkeld G, Sullivan SD. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. *BMJ* 2004; 329 (7472): 972-975.
18. McInnes G, Burke TA, Carides G. Cost-effectiveness of losartan-based therapy in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a UK-based economic evaluation of the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Hum Hypertens* 2006; 20 (1): 51-58.
19. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford University Press, 2006, 6-43.
20. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov model in medical decision making. *Med Decis Making* 1993; 13 (4): 322-338.
21. Tosteson ANA, Jonsson B, Grima DT, O'Brien BJ, Black DM, Adachi JD. Challenges for model-based economic evaluations of postmenopausal osteoporosis interventions. *Osteoporos Int* 2001; 12 (10): 849-857.
22. Zethraeus N, et al. Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13 (11): 841–857.
23. Zathraeus N, Borgstrom F, Strom O, Kanis JA, Jonsson B. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis - a review of the literature and a reference model. *Osteoporos Int* 2007; 18 (1): 9–23.
24. Jonsson B. Tools and new pharmacoeconomic perspectives in osteoporosis. U: *Innovation in skeletal medicine*. Eds. Reginster JY, Rizzoli R. Elsevier, Amsterdam, 2008, 215-230.
25. Zethraeus N, Johannesson M, Jonsson B. A computer model to analyze the cost-effectiveness of hormone replacement therapy. *Int J Technol Assess Health Care* 1999; 15 (2): 352–365.
26. Lekander I, Borgstrom F, Strom O, Zathraeus N, Kanis JA. Cost effectiveness of hormone therapy in women at high risks of fracture in Sweden, the US and the UK-Results based on the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *Bone* 2008; 42 (2): 294–306.
27. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmakologija*. Prvo srpsko izdanje. Data status 2005, 451-453.
28. Fleurence EL, Iglesias CP, Torgerson DJ. Economic evaluation of intervention for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. *Osteoporos Int* 2006; 17 (1): 29-40.
29. Borgstrom F, Kanis JA. Health economics of osteoporosis. *Clin Endocrinol Metab* 2008; 22 (5): 885-900.

30. Borgström F, Jönsson B, Ström O, Kanis JA. An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting. Based on the results of the SOTI and TROPOS trials. *Osteoporos Int* 2006; 17 (12): 1781-1793.
31. Borgström F, Boonen S, Burge R et al. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. *Osteoporos Int* 2006; 17 (7): 996-1007.
32. Christensen PA, Brixen K, Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of alendronate in the prevention of osteoporotic fractures in Danish women. *Bas Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96 (5): 387-396.
33. Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, Pasquale MK, Adachi JD. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. *Osteoporos Int* 2008, 19 (5): 687-697.
34. Kanis JA, Adams J, Borgström F et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone* 2008; 42 (1): 4-15.
35. Liu H, Michaud K, Nayak S, Karpf DB, Owens DK, Garber AM. The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. *Arch Intern Med* 2006; 166 (11): 1209-1217.
36. Lundkvist J, Johnell CO, Cooper CC, Sykes CD. Economic evaluation of parathyroid hormone (PTH) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17 (2): 201-211.
37. Majumdar SR, Blitz S, Hanley DA et al. Persistence, reproducibility, and cost-effectiveness of an intervention to improve the quality of osteoporosis care after a fracture of the wrist: results of a controlled trial. *Osteoporos Int* 2007; 18 (3): 261-270.
38. Mobley LR, Hoerger TJ, Wittenborn JS, Galuska DA, Rao JK. Cost-effectiveness of osteoporosis screening and treatment with hormone replacement therapy, raloxifene, or alendronate. *Med Decis Making* 2006; 26 (2): 194-206.
39. Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA, Melton J, Kane RL. Universal bone densitometry screening combined with alendronate therapy for those diagnosed with osteoporosis is highly cost-effective for elderly women. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (10): 1697-1704.
40. Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA, Kane RL, Melton J, Ensrud KE. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2007, 18 (2): 201-210.
41. Schousboe JT et al. Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men. *JAMA* 2007; 298 (6): 629-637.
42. Schwenkglenks M, Lippuner K. Simulation-based cost-utility analysis of population screening-based alendronate use in Switzerland. *Osteoporos Int* 2007; 18 (11): 1481-1491.
43. Zethraeus N, Borgström F, Kanis JA, Jonsson B. The cost-effectiveness of the treatment of high risk women with osteoporosis, hypertension and hyperlipidaemia in Sweden. *Osteoporos Int* 2008; 19 (6): 819-827.
44. Rossouw JE et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288 (3): 321-333.
45. Wassertheil-Smoller S et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289 (20): 2673-2684.

46. Anderson GL et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (14): 1701-1712.
47. Fleurence EL, Iglesias CP, Torgerson DJ. Economic evaluation of intervention for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. *Osteoporos Int* 2006; 17 (1): 29-40.
48. Borgstrom F, Kanis JA. Health economics of osteoporosis. *Clin Endocrinol Metab* 2008; 22 (5): 885-900.