

Racionalna farmakoterapija

prim. dr. sc. Josip Čulig

Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba

Praćenjem potrošnje lijekova može se analizirati aktualna farmakoterapija kroz aspekte djelotvornosti, kvalitete i troškova. Pretpostavka točnih analiza univerzalna je metodologija mjerenja potrošnje, koja ne predstavlja broj recepata, financijsku jedinicu ili broj pakiranja nekog lijeka, nego dnevnu definiranu dozu (DDD). Učinkovitost farmakoterapije ocjenjuje se ne samo na osnovi dokaza kliničkih ispitivanja i iskustava uglednih medicinskih škola, nego i na temelju dokazane dobre kliničke prakse (*Evidenced – Based Medicine*). Stoga su potrebni odbori za evaluaciju farmakoterapije (u Hrvatskoj to obavlja Bolnička komisija za lijekove). Politika cijena mora osigurati dostupnost lijekova svim bolesnicima. Mjere nadzora nad cijenama su različite i treba ih primjenjivati istodobno, inače nemaju dugoročnih učinaka

Neracionalno propisivanje lijekova u državama koje se klasi-
ficiraju kao države u razvoju nije mali problem. Kako unaprijediti terapiju? Koja su znanja potrebna da bi se primjenjivali postignuti stručni konsenzusi o liječenju bolesnih stanja? Poznata je studija koju je koje je Skupina za istraživanje upotrebe lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (DURG – *Drug Utilization Research Group*) provela još prije dva desetljeća, proučavajući farmakoterapiju pojedinih bolesti te učestalosti komplikacija zbog neodgovarajuće terapije.¹ Ustanovljeno je da postoje nacionalni konsenzusi o liječenju pojedinih bolesti pa se, npr. za kontrolu dijabetesa u pojedinim zemljama preferiraju inzulini, a u drugim oralni antidiabetici! Ipak, istraživači su se ogradili od svojih nalaza zbog banalnog razloga: ne postoji univerzalna metodologija praćenja potrošnje lijekova. Tada je Svjetska zdravstvena organizacija predložila jedinstvenu ATK-DDD metodologiju.² Lijekovi su razvrstani prema anatomske-terapijskoj klasifikaciji, što je omogućilo uvođenje dnevnih definiranih doza kao statističke jedinice za praćenje lijekova umjesto pakiranja, recepata, odnosno novčanih jedinica. Što se time dobiva? Mogućnost usporedbe s “boljima” i “lošijima”. Analizom potrošnje praćene u DDD jedinicama moguće je usporediti stvarnu uporabu lijekova s obzirom na broj stanovnika, broj bolesnika ili broj dana liječenja u bolnici. Ako se pronađu značajne razlike, moguće je detaljno analizirati jesu li to pokazatelji razlike u težini bolesti, razlike u terapijskim doktrinama ili pak parastručni čimbenici poput lobiranja proizvođača lijekova, različitih stopa profita i slično. Dakle, ako se želi analizirati potrošnja lijekova, nužno je imati objektivnu metodu praćenja potrošnje. Nažalost, unatoč ranim pokušajima³, pa čak i manjim projektima, u Hrvatskoj pristup praćenju potrošnje lijekova jedinstvenom metodologijom još nije službeno prihvaćen. Stoga su i analize državnih institucija manjkave i nestručne uglavnom se oslanjajući na novčane troškove i brojeve pakiranja.⁴ Nije potrebno naglašavati kako se na taj način kvaliteta potrošnje lijekova ne može ocijeniti. Može se samo govoriti o porastu troškova, za što nije problem identificirati uzrok. Ili se pak može govoriti o porastu broja recepata i pakiranja, za što također nije teško naći opravdanje.

Je li povećanje troškova za lijekove opravdano?

Prije tri godine istraživači na Projektu HOPE objavili su svoju studiju u kojoj su pokazali da su lijekovi najbrže rastući dio zdravstvene potrošnje.⁵ Dvije su kategorije uzroka porasta potrošnje lijekova:

1. novi lijekovi, zahvaljujući znanstvenim otkrićima, znače novu i bolju farmakoterapiju
2. nova znanstvena postignuća pridonose boljoj praksi, bržem

otkrivanju novih bolesnika i time povećanju broja liječenih.

Dakle, povećano propisivanje lijekova je posljedica sljedećega:

1. povećane prevalencije otkrivenih i liječenih bolesnika, ali i produljenja života, pa i duljine liječenja
2. demografskog pomaka prema starijim dobnim skupinama stanovništva i produljenom životnom vijeku, što znači porast kroničnih bolesnika i onih s multiplim bolestima, a time, posljedično, i većeg broja različitih propisanih lijekova po bolesniku
3. nove kombinacije različitih lijekova sa svrhom povećanja učinkovitosti terapije, npr. u liječenju malignih bolesti i HIV infekcija
4. uvođenja novih lijekova u standardne sheme liječenja, bilo zbog toga što su učinkovitiji, ili pak imaju manje nuspojave
5. inflacije; cijene pojedinih lijekova rastu, bez obzira što su već desetljećima na tržištu; opći ekonomsko-statistički parametri također utječu na cijene lijekova.

Zanimljiva je analiza Projekta HOPE kod četiri različite skupine lijekova koje su porasle u razdoblju promatranja 1995.-1998. godine. Što je više utjecalo na porast potrošnje: cijena ili volumen propisivanja? (TABLICA 1).

Nadzor nad potrošnjom lijekova nije samo nadzor cijene lijekova, ali je nužan. Povećanje broja bolesnika je konstanta o kojoj ovise planovi zdravstvene potrošnje, iz godine u godinu (TABLICA 2).

Nadzor cijena lijekova

Svaka država ima sustav zdravstvene i socijalne sigurnosti primjeren vlastitom povijesnom i političkom naslijeđu i financijskim mogućnostima.⁶ Stoga su i nacionalna politika lijekova i kontrola cijena različiti. Cilj je uravnotežiti troškove nabave lijekova (proizvođači, veleprodaja, ljekarne) i troškove potreba (propisivači, bolesnici). Primjenjuju se različite metodologije: međunarodne usporedbe, referentne cijene, limiti potrošnje, sporazumi o povratu prekoračenja profita, farmakoekonomske analize, generička politika, fiksiране marže, participacija troškova (TABLICA 3).

Od ukupno nabrojanih 15 mjera, kontrole troškova različito se rabe u 18 analiziranih europskih zemalja. Ukupno 14 država selekcionira lijekove za listu zdravstvenog osiguranja, 16 država koristi međunarodne usporedbe, 12 ograničava maržu veleprodaje, sve navedene ograničavaju ljekarničku maržu, a u 17 država bolesnici izravno participiraju u troškovima. U ovom trenutku samo tri države kontroliraju cijene lijekova u slobodnoj prodaji, a isto toliko

Tablica 1. Utjecaj cijena i volumena na porast propisivanja pojedinih skupina lijekova (1995.-1998. godine)

| Terapijska skupina | Ukupni porast | Promjena cijena/ dan | Promjena volumena/ bolesnik |
|----------------------|---------------|-------------------------|--------------------------------|
| Antidijabetici | 90% | 29% | 73% |
| Hipolipemici | 80% | 26% | 54% |
| Hormonalna nadoknada | 200% | 42% | 157% |
| Astma | 94% | 17% | 77% |

Tablica 2. Čimbenici koji utječu na potrošnju lijekova

| Čimbenici na koje se može značajno utjecati | Čimbenici na koje se može manje utjecati |
|---|---|
| cijene lijekova | porast broja bolesnika |
| generička politika lijekova | bolesnici s nekoliko bolesti |
| terapijski algoritmi | dulji prosjek života – dulje trajanje liječenja |
| liste lijekova | troškovi istraživanja |
| preventivno očuvanje zdravlja | |

Tablica 3. Mjere nadzora cijena lijekova

| | Kontrola cijena proizvođača | Kontrola ulaza na Listu lijekova | Međunarodna usporedba | Referentne cijene | Povrat profita iznad ugovorenog | Nadzor profita | Nadzor troškova promocije | Limitirani budžet |
|--------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------|------------------------------|----------------------|
| Austrija | 0 | + | + | 0 | + | 0 | 0 | 0 |
| Belgija | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Danska | 0 | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Finska | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Francuska | 0 | + | + | 0 | + | 0 | + | 0 |
| Grčka | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Island | + | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Irska | 0 | 0 | + | 0 | + | 0 | 0 | + |
| Italija | 0 | + | + | 0 | + | 0 | 0 | 0 |
| Luksemburg | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nizozemska | 0 | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Njemačka | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 | 0 | + |
| Norveška | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Portugal | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Švedska | 0 | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 |
| Španjolska | + | + | + | 0 | + | + | + | + |
| Švicarska | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V. Britanija | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + |

Legenda: + = da; 0 = ne

| | Farmakoeconomika analiza | Veleprodajne marže | Ljekarničke marže | Generička supstitucija | Participacija korisnika | Cijene lijekova u slobodnoj prodaji | Cijene lijekova za bolnicu |
|--------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|----------------------------|--|-------------------------------|
| Austrija | 0 | + | + | 0 | + | 0 | 0 |
| Belgija | 0 | + | + | 0 | + | + | + |
| Danska | 0 | 0 | + | + | + | 0 | 0 |
| Finska | + | 0 | + | + | + | 0 | 0 |
| Francuska | 0 | + | + | + | + | 0 | 0 |
| Grčka | 0 | + | + | 0 | + | + | + |
| Island | 0 | 0 | + | + | + | 0 | 0 |
| Irska | 0 | + | + | 0 | + | 0 | 0 |
| Italija | + | + | + | + | + | 0 | + |
| Luksemburg | 0 | + | + | + | + | + | 0 |
| Nizozemska | + | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 |
| Njemačka | 0 | + | + | 0 | + | 0 | 0 |
| Norveška | + | 0 | + | + | + | 0 | 0 |
| Portugal | + | + | + | 0 | + | 0 | 0 |
| Švedska | + | 0 | + | 0 | + | 0 | 0 |
| Španjolska | 0 | + | + | 0 | + | 0 | + |
| Švicarska | 0 | + | + | 0 | + | 0 | 0 |
| V. Britanija | + | + | + | 0 | + | 0 | 0 |

Legenda: + = da; 0 = ne

ih nadzire promociju lijekova. Španjolska u nadzoru lijekova primjenjuje čak 11 metoda, a Švicarska samo pet. Hrvatska za sada primjenjuje pravila međunarodne usporedbe, selekciju pri ulazu na Listu lijekova, ograničavanje marži i neku vrstu limitiranog propisivačkog budžeta (ograničen broj recepata po bolesniku). Zdravstveni su političari zaključili da je nadzor nad troškovima složen pa u procesu planiranja potrošnje lijekova kombiniraju sve više citiranih metoda. Najnovija proklamirana politika Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje⁷ navodi tri mjere:

1. Kontrola propisivanja
2. Snižavanje cijena generičkih lijekova
3. Recikliranje Liste lijekova.

Ukupni troškovi za lijekove u Hrvatskoj, u 2003. godini, iznosili su 3.130,471.279,63 kune, što pokazuje porast od 17,4% u odnosu na 2002. godinu. To je godišnji porast veći nego u Sjedinjenim Američkim Državama, gdje se procjenjuje na 14%, što je najveća stopa na svijetu. Stara politika lijekova u Hrvatskoj je potpuno bankrotirala.

Što očekivati od novog pristupa? Analiza HZZO-a tvrdi da je uzrok povećanoj potrošnji promjena Zakona o zdravstvenom osiguranju i uvođenje dopunskog osiguranja. Međutim, to je prejednostavan odgovor, što je vjerojatno uzrokovalo gore naveden, ali naivan plan racionalizacije.

Tablica 4. Karakteristike kliničkih i farmakoeekonomskih studija

| Klinička ispitivanja | Farmakoeekonomska analiza |
|--|---|
| Cilj je ustanoviti kliničku djelotvornost lijeka. | Učinkovitost se mjeri usporedo s troškovima liječenja. |
| Neškodljivost je prihvatljivog stupnja. | U analizu se uključuje i bolesnik isključen iz analize kliničkog ispitivanja. |
| Iz konačne analize se isključuju bolesnici koji ne poštuju plan. | Korist liječenja prati se dugoročno. |
| Planom ispitivanja određen je vremenski rok promatranja učinaka. | Korist liječenja ne određuje se pojedinačno, nego populacijski. |

Terapija utemeljena na učinkovitosti i izostanku štetnosti

Prije je spomenuto da je znanost u posljednja dva desetljeća značajno promijenila ishod liječenja mnogih bolesti i unaprijedila izgled bolesnika. Međutim, neodgovarajuća primjena lijekova može upropastiti zdravlje, povećati broj oboljelih, povećati troškove zdravstva, povećati rezistenciju bakterija na antibiotike. Antimikrobni lijekovi često se propisuju bez poznavanja uzročnika. U ostalim područjima terapije, također zbog pogrešnih odluka, raste broj nuspojava, a posljedično dolazi i do povećanja troškova. Procjenjuje se da se u Sjedinjenim Američkim Državama svaki deseti bolesnik liječi u bolnici zbog neke od nuspojava na lijekove (oštećenje bubrega, jetre, krvne slike...), te da liječenje nuspojava godišnje stoji 1,4 milijarde dolara. To je 2/3 ukupne zdravstvene potrošnje u Hrvatskoj! Nuspojave na lijekove pripadaju među vodeće uzroke smrtnosti.⁸ U bolnicama se stoga osnivaju odbori za evaluaciju farmakoterapije. U Hrvatskoj bi to trebala raditi Bolnička komisija za lijekove. Svjetska zdravstvena organizacija podupire rad takvih odbora. Njihove su dužnosti sljedeće:

1. Evaluacija i odabir lijekova za bolničku listu
2. Praćenje upotrebe lijekova u bolnici
3. Edukacija u području racionalne farmakoterapije
4. Menadžment nuspojava lijekova
5. Kontrola bolničkih infekcija.

Važan problem u promoviranju racionalne farmakoterapije je stupanj kooperativnosti (spremnost na suradnju s liječnikom) bolesnika.⁹ Istraživanja pokazuju da je postotak nekooperativnosti između 20 i 80%. Time se smanjuje učinkovitost i kvaliteta zdravstvene skrbi, što uzrokuje loše posljedice za zdravlje bolesnika i povećava troškove zdravstva općenito. Procjene iz SAD-a govore da je 340 smrti dnevno te 10% prijama u bolnicu posljedica nekooperativnosti. New York Times je svojedobno, pišući o lijekovima, proglasio lijekove nacionalnim problemom broj dva. Ilustrativni su neki rezultati istraživanja, npr. svaki četvrti bolesnik prekida uzimanje hipolipemika već nakon nekoliko mjeseci. Klinički uspjeh antiretroviralne terapije značajno ovisi o stupnju kooperativnosti bolesnika. Ukoliko je kooperativnost veća od 80%, uspjeh terapije bit će iznad 50%. Godišnji gubici od oko 100 milijardi dolara posljedica su nekooperativnosti. U to se ubrajaju povećani troškovi bolničkog liječenja, povećan mortalitet, gubici farmaceutske industrije... Kooperativnost bolesnika može se značajno poboljšati ispravnim izborom lijeka, odabirom doze, jednostavnom shemom uzimanja lijekova prilagođenom dnevnim navikama. Za poboljšanje kooperativnosti ključan je odnos liječnika i bolesnika, razina komunikacije i povjerenja. Ključni čimbenik unapređenja farmakoterapije jest medicina temeljena na dokazima.¹⁰ Farmakoterapija se povijesno oslanjala na iskustvena zapažanja. U drugoj polovici 20. stoljeća činjenice su se počele sve češće bazirati na rezultatima kliničkih ispitivanja. Međutim, klinička su ispitivanja ograničena planiranom situacijom, koja u praksi često nije istovjetna. Stoga su različite medicinske škole drugačije tumačile i još uvijek tumače iste činjenice. Nameće se zaključak da klinička praksa danas nije najbolja moguća s obzirom na ukupno raspoloživa znanja i iskustva. Razlozi su sljedeći:

1. Nove terapije su skupe
2. Poznavanje novih terapija i njihovih mogućnosti nedovoljno je iskorišteno
3. Liječnici nedovoljno prate razvoj farmakoterapije.

Nedostaci kliničkih ispitivanja mogu se nadomjestiti farmakoekonomskim analizama.¹¹ Pritom, međutim, treba voditi računa o nekim bitnim razlikama (TABLICA 4).

Kliničar mora poznavati djelotvornost, štetnost i isplativost pojedine terapije. Potrebna je revizija stavova o farmakoterapiji, koji će se u budućnosti kreirati jednako na temelju dokaza o djelotvornosti i isplativosti. Međutim, medicinske i farmaceutske škole moraju u svoj sustav edukacije zdravstvenih radnika ne samo uvoditi nove sadržaje, poput farmakoeconomike, nego u postojećim programima promijeniti način mišljenja. Medicinu treba učiti prema stvarnim podacima – *Evidence-Based Medicine*.¹⁰

Zaključak

Zdravstveni političari u svojim planovima i nadzoru izvršavanja istih moraju prepoznati stvarne činjenice i optimalnu praksu. Stoga se problemom nacionalne farmakoterapije ne može baviti sporadično i politikantski, nego treba izgraditi sustavnu nacionalnu politiku lijekova, te ustanoviti nezavisnu državnu ustanovu koja će dogovorenu politiku provoditi dulje vremensko razdoblje. Zemlje koje su od 1. svibnja 2004. godine postale članice ujedinjene Europe već desetak godina kroz udruženje CADREAC (asocijacija nacionalnih agencija za lijekove) razvijaju svoju nacionalnu politiku lijekova prema europskom modelu. **M**

LITERATURA

1. Bergman V, Grimsson A, Wahba AHW, Westerholm B. Studies in Drug Utilization, WHO Regional Publications, Copenhagen, 1979.
2. Drug Dose Statistics, lista definiranih dnevnih doza lijekova registriranih u Norveškoj, Oslo, 1975.
3. Čulig J. Potrošnja lijekova u kliničkoj bolnici. Magistarski rad, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1985.
4. Bolnička lista lijekova, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, Zagreb, 1998.
5. Explaining Drug Spending Trends: Does Perception Match Reality? Project HOPE, Health Affairs, 2000.
6. Macarthur D. Handbook of Pharmaceutical Pricing and Reimbursement. London: Informa Pharmaceuticals, 2000.
7. www.hzzo-net.hr, Strategija racionalizacije potrošnje lijekova, HZZO, 2004.
8. Pharmaceutical Physician, BrAPP, 2004; 14.
9. Čulig J. Bolesnikova poslušnost. Liječnički vjesnik 1983; 105(4):162-4.
10. Evidence-Based Medicine in the EU. Datamonitor, 1997.
11. Čulig J. Farmakoeconomika – prijetnja ili pomoć pri odlučivanju? Belupo Glasilo 2004; 75.