

Farmakoeconomika - koncepcije, metode i proturječnosti

Pharmacoeconomics - Concepts, Methods and Controverses

Stipe Orešković

Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“

10000 Zagreb, Rockefellerova 4

Sažetak Farmakoeconomika je moderna znanstvena disciplina koja je počela igrati važnu ulogu u razvoju i marketingu lijekova tek početkom 1990-ih godina. Očekuje se da će i u 21. stoljeću nastaviti dobivati na važnosti. Društva za zdravstveno osiguranje, ministarstva zdravlja, medicinski fakulteti i škole javnog zdravlja te farmaceutske tvrtke sve više postaju svjesne potrebe stjecanja stručnosti iz toga područja. Sve veći troškovi medicinske skrbi doveli su kupce i proizvođače medicinskih aparata i farmaceutskih proizvoda do prepoznavanja potrebe evaluiranja proizvoda i usporedbe investicija i troškova u odnosu na učinak koji se postiže. Time se nadilaze tradicionalni kriteriji učinkovitosti i sigurnosti koji su prije pojave farmakoeconomike činili standarde istraživanja, registriranja, odobravanja za javno financiranje, propisivanja i praćenja utilizacije lijekova.

Ključne riječi: farmakoeconomika, troškovi

Summary Pharmacoeconomics is a modern scientific branch of medicine whose importance in drug development and marketing began to be recognized in the 1990-ties. It is expected that its importance will continue to grow in the 21 century as well. Health insurance societies, ministries of health, medical schools, schools for public health and the pharmaceutical industry are being aware of the importance of specialising and gaining knowledge in this particular field. The rising costs of medical care lead the manufacturers and buyers of medical instruments and pharmaceutical products to recognize the need to evaluate and compare the cost of investments and expenditures regarding the effects achieved. This surpasses the traditional criteria of efficacy and safety valid before the advent of pharmacoeconomics in investigation, registration, financing, prescribing and utilization of drugs.

Key words: pharmacoeconomics, costs

Sadržaj i metode farmakoeconomike

Farmakoeconomika utvrđuje, mjeri i uspoređuje troškove (tj. potrošene resurse) i posljedice (rezultate) farmaceutskih proizvoda i služba. Ciljevi farmakoeconomike analize su poboljšanje individualnog i javnog zdravstva boljim donošenjem odluka i određivanjem relativnih vrijednosti alternativnih terapija (1, 2). Da bude zaista učinkovit, farmakoeconomski pristup razvoja strategije mora uključivati analizu podataka iz različitih odgovarajućih izvora. Randomizirani kontrolirani klinički pokusi osiguravaju vrijedne podatke o kliničkoj učinkovitosti lijeka. Važno je i odrediti kako farmaceutske proizvode djeluju u „prirodnom okružju“. To zahtijeva dobivanje podataka od zdrave i bolesničke populacije koju treba obuhvatiti; ti se podaci mogu prikupljati retrospektivno analiziranjem zahtjeva ili prospektivno u metodološki ambicioznijim proučavanjima (3).

Učinkovit farmakoeconomski pristup veoma se često u svojim analizama bavi lijekovima visoke cijene (kardio-

vaskularni i gastrointestinalni poremećaji, depresija, dijabetes), velikog volumena uporabe (migrena, astma, alergija i metabolički poremećaji) ili učinka na kritična stanja (AIDS, rak, transplantat organa) (4, 5). Zdravstveno osiguranje koristi se farmakoeconomikom u slučajevima gdje postoje značajne varijacije u strukturi i volumenu propisivanja i uporabe lijekova (6, 7). Na primjer, ako se struktura uporabe lijeka za dvije osobe s identičnim kliničkim stanjem razlikuje i ako postoji značajna razlika u rezultatima, to je pokazatelj da bi farmakodinamika mogla pomoći u razjašnjenju uzroka varijacija i poslije pomoći razviti smjernice i standarde za buduću uporabu.

Uporaba farmakoeconomike za razvoj strateških smjernica: primjeri hipertenzije i astme

Glavni je cilj farmakoeconomskih analiza i principa da razviju znanstvenu metodologiju kvantificiranja troška i

učinka, dakle ekonomskih i kliničkih rezultata različitih terapija (8). Temeljni bi kriteriji u vrednovanju kvalitete lijeka trebali biti ekonomski (9), klinički i humanistički (kvaliteta života, funkcioniranje bolesnika i zadovoljstvo skrbi) rezultati (10, 11). Cilj je osigurati najmanji trošak za željeni rezultat (12). U farmakoekonomskoj formuli brojnik je uvijek trošak, a nazivnik je uvijek klinički, ekonomski ili humanistički ishod. Klinički ishod može biti niži krvni tlak ili smanjenje broja moždanih udara i srčanih napadaja. Ekonomski bi ishodi kvantificirali bilo koji trošak (ljekarnički ili medicinski) izbjegnut ili smanjen nekom intervencijom (13). Humanistički ishodi obuhvatili bi kvalitetu života, dulje očekivano trajanje života ili bolesnikovo zadovoljstvo. Nakon pomne analize podataka idući je korak izračunavanje troška po postignutome kliničkom ishodu (npr. spriječeni sekundarni srčani napadaji u godini) i usporedba s različitim vrstama liječenja kako bi se utvrdila vrijednost za plaćeni trošak (14) (Tablica 1).

Pomna farmakoekonomska analiza može utvrditi:

- trošak po liječenom bolesniku
- trošak po postignutom kliničkom ishodu
- trošak po dobivenoj godini života (ili trošak po dobivenoj godini života usklađeno s kvalitetom života)
- trošak po izbjegnutom incidentu

Tablica 1. Sadržaj i struktura suvremenoga farmakoekonomskog istraživanja

Kontekst farmakoekonomike
Smisao farmakoekonomskih analiza
Komponente istraživanja i upravljanja rezultatima
Dobiti od farmakoekonomskog istraživanja
Komponente farmakoekonomskog istraživanja
Temeljna struktura farmakoekonomske studije
Utvrđivanje troškova
Utvrđivanje posljedica
Procjena farmakoekonomskih podataka
Farmakoekonomske metode
Analiza troška i učinka (CEA)
Analiza troška i korisnosti (CUA)
Analiza troška i dobiti (CBA)
Analiza minimiziranja troška (CMA)
Ključni farmakoekonomski modeli
Analiza slučaja 1: Analiza minimiziranja troška za procjenu antiemetika
Analiza slučaja 2: Odnos troška i učinka lijekova za snižavanje kolesterola u sprečavanju koronarne bolesti srca
Analiza slučaja 3: Utjecaj terapije migrene na kvalitetu života ovisnu o zdravlju
Analiza slučaja 4: Analiza troška i učinka različitih strategija za liječenje duodenalnog vrieda

Takav pristup omogućava objektivne usporedbe troška (health cost) koji je stvoren da bi se ostvario određeni zdravstveni dobitak (health gain) ili zdravstveni ishod (health outcome). Najveći doprinos farmakoekonomike upravo je u tome što se troškovi kliničkih, medicinskih, zdravstvenih, socijalnih ili biheviornalnih intervencija mogu integrirati u jedan broj koji izražava vrijednost intervencije i čini je usporedivom s drugima, za razliku od uobičajenoga pristupa koji je do sada odvojeno sagledavao te vrijednost različitih intervencija. Mogli bismo reći da se radilo o uspoređivanju krušaka i jabuka. Upravo takva mogućnost čini jaku točku farmakoekonomske analize i čini je zanimljivom svim vrstama platilaca koji zahtijevaju kvantifikaciju podataka i za programe i usluge u koje ulažu financijska sredstva. Na primjer, strategija zdravlja koja želi razviti učinkovite strateške smjernice za hipertenziju treba ispitati podatke o:

- postotku dovršenja terapije
- razini zamjenjivanja lijeka
- količini doziranja potrebnoj da se postignu željeni klinički rezultati
- procjeni izbjegnutih kardiovaskularnih incidenata (moždani udar, infarkt miokarda, pogoršanje kronične srčane insuficijencije) (15).

Najkontroverznija strategija da se zdravstvena skrb napravi učinkovitijom jest preraspodjela resursa od usluga s nekom dobiti na druge usluge s većom dobiti u odnosu na trošak. Taj pristup učinkovitosti obično je vođen analizom troška i učinka (Cost Effectiveness Analysis - CEA). Jedan je primjer analiza troška i učinka različitih strategija za sprečavanje srčane bolesti, koji pokazuje da je trošak za jednu godinu spašenog života bio oko 1 000 dolara za savjet o prestanku pušenja tijekom rutinskog dolaska u ordinaciju, 24 000 dolara za liječenje blage hipertenzije i blizu 100 000 dolara za liječenje povišenog kolesterola lijekovima. Da se izdvoje resursi za najbolje terapije, treba ocijeniti stvarne dobiti liječenja.

1. Analiza troška i učinka mjeri čisti dobitak od izvršene usluge (troškovi manje uštede), kao i postignute rezultate.
2. O rezultatima se izvješćuje pojedinom jedinicom mjerenja, ili konvencionalnim kliničkim rezultatom (npr. godine spašenog života).
3. Liječenje je učinkovito u odnosu na trošak ako je u usporedbi s neliječenjem učinkovito u poboljšanju zdravstvenih rezultata.
4. U usporedbi s neliječenjem njegovi korisni učinci na zdravstvene ishode trebaju prevagnuti nad bilo kakvim štetnim učincima na zdravstvene ishode.
5. I najvažnije, u usporedbi s idućim najboljim alternativnim liječenjem, liječenje bi trebalo predstavljati dobru uporabu resursa (tablica 2 i 3).

Primjer farmakoeconomске analize: troškovi liječenja astme u Hrvatskoj

Sličan se pristup primjenjuje u liječenju astme kao bolesti koju obično prati strategija lijekova visoke potrošnje. Zašto? Zato što je astma kronični poremećaj koji zahtijeva za većinu bolesnika dugotrajno farmakološko liječenje. Prepoznavanjem humanog i socioekonomskog utjecaja astme mogu se uvesti bolje preventivne strategije da se smanji opterećenje astmom. Ta je studija karakterizirala opterećenje astmom na svakodnevni život i na sustav zdravstvene skrbi, kao i na terapije koje provode liječnici opće medicine u četiri najveće županije u Hrvatskoj.¹ Astma je znatno utjecala na dnevni život bolesnika, dnevnim i noćnim simptomima u najvećeg broja bolesnika i ograničavanjima dnevnih aktivnosti u trećini bolesnika. Približno trećina bolesnika izgubila je plaćene dnevnicе. Ti rezultati pokazuju da astma uzrokuje znatne ljudske i posredne ekonomske troškove u Hrvatskoj.

Slabo kontrolirana astma opterećuje sustav zdravstvene skrbi, možda povećanjem sveukupnih direktnih medicinskih troškova. Način izvora zdravstvene skrbi u Hrvatskoj upućuje na ovisnost o skrbi orijentiranoj više na kriznu nego na trajnu ambulantnu skrb. U prethodnih šest mjeseci više od polovice bolesnika barem je jedanput posjetilo specijalista, trećina odjel za hitna stanja, a u prethodnoj ih je godini bilo hospitalizirano više od 10% (16). Nekoliko studija u Sjedinjenim Državama našlo je povezanost između visoke potrošnje resursa zdravstvene

Tablica 2. Primjeri troškova i koristi zdravstvenih intervencija

Troškovi
Koristi
Direktni i indirektni: ekonomski i klinički
„Stan i hrana“
Prevenција bolesti koju je skupo liječiti
Lijekovi, zavoji itd.
Pretrage
Izbjegavanje smještaja u bolnicu
Plaće osoblja
Povratak na plaćeni posao
Izgubljeni radni dani
Odgadanje smrti ili onesposobljenosti
Vrijednost „neplaćenog“ rada
Olakšanje boli, mučnine, pomanjkanja daha itd.
Poboljšani vid, sluh, mišićna snaga itd.
Nevidljivi ili odgođeni troškovi:
Kvaliteta života:
Bol i patnja
Povećana pokretljivost i neovisnost
Socijalni znakovi
Poboljšano dobro stanje
Rani otpust s bolesničke liste

Tablica 3. Liječenje utvrđene bolesti nobičajeno dovodi do neposrednih koristi, dok se koristi od primarne ili sekundarne prevencije pojavljuju u budućnosti

Izvor nejednake raspodjele troškova i ishoda alternativnih liječenja u analizi	Primjer	Učinak primjene povećane diskontne stope i na troškove i na rezultate	Učinak primjene diskontne stope samo na troškove
Troškovi se pojavljuju u različito vrijeme	Operacija u usporedbi s medikamentnim liječenjem peptičkog vrijeda	Čini medikamentno liječenje privlačnijim	Čini medikamentno liječenje privlačnijim
Koristi se javljaju u različito vrijeme	Medikamentno liječenje hipertenzije prema medikamentnom liječenju uspostavljene hipertenzivne srčane insuficijencije	Čini liječenje uspostavljene srčane insuficijencije privlačnijim	Nema učinka
Troškovi i koristi pojavljuju se u različito vrijeme	Probir (screening) i liječenje hiperlipidemije prema ugradnji prenosnica koronarne arterije (CAGB) pri uspostavljenoj bolesti koronarne arterije	Može ići jednim i drugim putem. Odbitak budućih troškova daje prednost medikamentnomu liječenju i čini probir hiperlipidemije privlačnijim; odbitak budućih koristi daje prednost kirurgiji zbog toga što se koristi pojavljuju odmah	Čini probir hiperlipidemije privlačnijim

Tablica 4. Pojava simptoma astme i ograničenje aktivnosti u prethodnih 14 dana (N=504 bolesnika)

Simptomi i ograničenja	Postotak bolesnika
<i>Simptomi po noći (dani)</i>	
0	41,3
1-5	31,4
6-10	12,5
11-14	14,8
<i>Simptomi po danu (dani)</i>	
0	25,5
1-5	34,0
6-10	16,8
11-14	23,5
<i>Ograničenje aktivnosti (dani)</i>	
0	57,5
1-5	21,3
6-10	9,1
11-14	12,1
<i>Aktivnost (težina)</i>	
Rijetko	Ograničenje 33,3
Malo	21,9
Umjereno	33,0
Teško	11,7

skrbi i niske usklađenosti s Nacionalnim programom za edukaciju o astmi i njezinu sprečavanju (NAEPP/NHLBI smjernice (17, 18). Varijacije u liječenju astme u odnosu na nacionalne i internacionalne smjernice opažene su u nekoliko europskih zemalja i u Sjedinjenim Državama (19). U Sjedinjenim Državama premalo se rabe sredstva za dugotrajno suzbijanje, prekomjerno se rabe sredstva koja olakšavaju simptome u usporedbi s nacionalnim smjernicama, a čini se da slični oblici postoje u Hrvatskoj.

GINA smjernice preporučuju da se intermitentna astma i pogoršanja uporne astme liječe beta₂-agonistima kratkog djelovanja za brzo olakšavanje simptoma. U studiji koju smo proveli u Hrvatskoj, beta₂-agonisti kratkog djelovanja - najviše inhalirani salbutamol (Ventolin, PLIVA) - bili su vrsta lijeka u kojoj se najčešće izvještavalo. Uporaba beta₂-agonista kratkog djelovanja korelirala je s češćim dnevnim i noćnim simptomima i s težinom ograničavanja dnevnih aktivnosti, oblik podudaran s preporučenom uporabom tih lijekova za brzo olakšavanje pogoršanja simptoma. Težina astme klasificirala se kao intermitentna u 35,2% od 504 bolesnika, blago perzistentna u 28,3%, umjereno perzistentna u 28,1% i jako perzistentna u 8,5%. Kao što se vidi iz tablice 4, noćne

simptome astme u prethodnih 14 dana imalo je 58,7% bolesnika, a ti su bolesnici izvještavali o noćnim buđenjima prosječno 4 noći (SD 4,93). O dnevnim simptomima astme izvjestilo je 75,5%, a ti su bolesnici imali simptome prosječno 5,6 dana (SD 5,4). O jednom ili više dana (prosječno 3; SD 4,7) s ograničenjem aktivnosti zbog astme izvjestilo je 42,5% bolesnika. O teškom i umjerenom ograničenju dnevne aktivnosti izvjestilo je 11,7% odnosno 33,3% bolesnika. Samo 33,5% bolesnika nije izvjestilo o pogoršanjima astme, dok je 28,8% izvjestilo o kratkim pogoršanjima (koja su trajala od nekoliko sati do nekoliko dana), 18,1% upozorilo je na umjeren utjecaj na spavanje i dnevne aktivnosti tijekom većeg dijela ili cijelog vremena. Uporaba resursa zdravstvene skrbi u prethodnih šest mjeseci prikazana je na tablici 5. O jednom ili više posjeta liječniku opće medicine u vezi s astmom (prosječno 5,8; SD 4,35) izvjestilo je 89,7% bolesnika, a 68,3% imalo je jedan ili više (prosječno 3,5, SD 3,7) posjeta specijalistu u vezi s astmom. O posjetu odjelu za hitnu medicinu (prosječno 5, SD 9,8) u prethodnih šest mjeseci zbog astme izvjestilo je 35,2% bolesnika. Godišnja incidencija bolničkih posjeta zbog astme iznosila je 18,8%. Prosječna duljina boravka po bolesniku iznosila je 15,7 (SD 12,3) dana, a 71,2% tih bolesnika izvjestilo je da su bili u bolnici tijekom 7 ili više dana.

Socioekonomski čimbenici (mlađa dob, niži edukacijski status, niži prihod), češći simptomi, češći posjeti liječniku opće medicine i odjelu hitne medicine te hospitalizacije bili su u pozitivnoj povezanosti ($p < 0,05$) s uporabom teofilina. Inhalirane kortikosteroide rabili su značajno češće oni koji su izvjestili o posjetu specijalistu ili odjelu hitne medicine i žene: u usporedbi s muškarcima za žene je 1,9 puta vjerojatnije da će uzeti inhalacijske kortikosteroide (95%-tni interval pouzdanosti 1,22 do 2,90).

U zaključku, slika visoke uporabe resursa zdravstvene skrbi povezane s farmakološkim liječenjem u Hrvatskoj, koja nije u skladu s međunarodnim smjernicama, upućuje da bi za poboljšanje liječenja bile korisne javno-zdravstvene inicijative.

Drugo značajno područje je propisivanje i potrošnja oralnih antibiotika u Hrvatskoj. Prema podacima istraživanja koje smo proveli u suradnji s D. Mandić i I. Francetićem (20) u 1999. g. iznosi 17% ukupne potrošnje lijekova u ambulantnoj praksi i značajnije se ne mijenja u zadnje tri godine. Istraživanje je provedeno u četiri ljekarne u Zagrebu kojima pripada oko 20 000 stanovnika liječenih, većinom, u 8 ambulanta obiteljske medicine. Obradene su četiri grupe recepata, to jest 108 489 recepata liječnika obiteljske medicine propisanih u toku 1999. g., što iznosi 5.4 recepata po stanovniku. Analizirana je upotreba oralnih antibiotika u odnosu na ukupnu upotrebu lijekova, udio pojedinih podgrupa unutar grupe oralnih antibiotika i udio svakoga pojedinog antibiotika. Na svjetskome tržištu četiri vodeće grupe antibiotika: penicilini, cefalosporini, makrolidi i kinoloni slična su udjela. U Zagrebu najveći udio imaju penicilini, na račun makrolida i posebno kinolona. Analiza potrošnje pojedinih antibiotika unutar grupa antibiotika pokazuje da Hrvatska

¹Primjer liječenja astme u Hrvatskoj i njezine farmakoekonomske implikacije dio su članka koji će biti objavljen u godištu 2002. časopisa „Journal of Asthma“.

ima vodeće svjetske oralne antibiotike: amoksisilin-klavulonska kiselina (Klavocin, PLIVA), cefuroksim aksetil (Novocef, PLIVA), azitromicin (Sumamed, PLIVA), stoga što su navedeni lijekovi proizvodi domaće tvornice (20). Lošije su pozicionirani kinoloni jer su uvoznici.

Na svjetskome tržištu noviji i skupi antibiotici upotrebljavaju se više u razvijenome dijelu svijeta (Sjeverna Amerika i Europa); kinoloni 68% i makrolidi 75% ukupne svjetske potrošnje (21). U nerazvijenome dijelu A/A/A i Latinske Amerike upotrebljavaju se više penicilini i cefalosporin I. generacije te 65% svjetske potrošnje kotrimoksazola i 93% svjetske potrošnje kloramfenikola (22, 23). Oralni antibiotici zauzimaju 16,61% fin. udjela potrošnje lijekova. Izraženo u DDD-ima 57,53% zauzimaju penicilini, 12,45% cefalosporini, 8,18% tetraciklini, 7,53% kotrimoksazol, 7,19% makrolidi, 6,62% kinoloni, 0,15% linkozamidi. Analiza po pojedinom antibiotiku pokazuje da 67% financijskog tržišta oralnih antibiotika i 38% tržišta u DDD-ima zauzimaju četiri preparata: amoksisilin-klavulonska kiselina (Klavocin, PLIVA) 34,50%, cefuroksim aksetil (Novocef, PLIVA), 13,64%, azitromicin (Sumamed, PLIVA) 18,71% i norfloksacin 2,24%. Analiza pokazuje visok udio oralnih antibiotika u ambulantnoj praksi u Zagrebu. Podatak ne odstupa značajno od podataka IMS-a, jedinog, za sada, organiziranog praćenja potrošnje lijekova u Hrvatskoj. Slično istraživanje provedeno u Francuskoj u 1996. godini pokazuje značajno manji udio antibiotika u ukupnoj potrošnji lijekova u iznosu od 7,7%. Sistemski antibiotici zauzimaju 8,5% svjetskog tržišta lijekova, a oralni antibiotici 66,4% te vrijednosti, to jest 5,6% (20). Sve navedeno navodi na potrebu hitne reorganizacije zdravstva, i u smislu sugestija i kontrole potrošnje i u smislu iznalaženja dodatnih načina financiranja zdravstva po europskim kriterijima.

Kod farmakoeconomskih studija važno je pitanje kako znamo da se radi o interesno neutralnoj i znanstveno vrijednoj farmakoeconomskoj analizi.

Da bi se prethodno prikazana farmakoeconomaska analiza uporabe resursa zdravstvene skrbi u liječenju astme razvila u učinkovitu strategiju zdravstvenog osiguranja, treba prethodno razmotriti mnoga važna pitanja. Najvažnije je pitanje je li se analiza temeljila na studiji koja odgovara na jasno postavljeno kliničko pitanje o jednom ekonomski važnome problemu. Prije nego nastavimo s bilo kojim ekonomskim argumentom, moramo biti sigurni da je ispitivanje koje se analizira znanstveno relevantno i sposobno dati nepristrane i nedvosmislene odgovore na kliničko pitanje postavljeno u njegovu uvodu.

Drugo je važno pitanje vezano uz financiranje studije. Gotovo sve ekonomske analize netko financira i sve su bile inspirirane od nekoga s uložnim interesom; rad mora odgovoriti koji je to interes, a da ne zanemari njegovu pozadinu ili gledište s kojeg se razmatraju troškovi i dobiti.

Na primjer, s gledišta ministarstva financija moglo bi biti da je najučinkovitija zdravstvena intervencija ona koja što prije vraća sve građane u status poreznih obveznika i kada taj status više nije održiv, uzrokuje brzu smrt.

Tablica 5. Korištenje resursa zdravstvene skrbi u bolesnika s astmom

Resurs zdravstvene skrbi*	Postotak bolesnika**
Posjeti liječniku opće medicine	
0	10,3
1 - 5	46,0
6 - 10	35,8
11-20	6,9
≥21	1,0
Kućni posjeti liječnika opće medicine	
0	96,2
1	2,0
>1	1,8
Posjeti alergolozima	
0	78,3
1-3	16,4
≥4	5,3
Posjeti odjelima za hitnu medicinu	
0	64,8
1-5	28,3
≥6	6,9
Primitci u bolnicu***	
0	87,5
1	8,5
2	2,0
≥3	1,9

* U prethodnih šest mjeseci, osim ako nije drugačije navedeno

** N = 504

***U prethodnih 12 mjeseci

Također nije nevažno da li rezultate možemo očekivati odmah ili je potrebno uložiti financijska sredstva koja će tek u roku od deset ili petnaest godina pokazati zdravstvene i financijske dobiti. Tada moramo upotrijebiti i račun smanjenja vrijednosti uložnih sredstava.

S gledišta industrije lijekova bilo bi teško zamisliti jednadžbu troška-dobiti koja ne bi sadržavala jedan od njezinih proizvoda. Važno je osim toga znati jesu li intervencije osjetljive i izvode u uvjetima u kojima će vjerojatno biti primijenjene. Prevelik je broj istraživanja ili protokola usmjeren na zdravstvene programe koje je nemoguće primijeniti u neistraživačkim uvjetima. Oni pretpostavljaju, na primjer, da će liječnici opće medicine posjedovati najnoviji kompjutor, da će bezuvjetno pratiti protokol, da je za uzimanje krvnih pretraga raspoloživo vrijeme medicinske sestre bez ograničenja ili da će bolesnici slijediti propisane terapije. Međutim, s kliničkoga gledišta, uklanjanje kliničke a uvođenje javnozdravstvene usluge nikada neće biti rentabilno.

Da bi se odgovorilo na tu dilemu, važno je znati kako su mjereni troškovi i dobit da bismo znali uspoređivati učinkovitost različitih intervencija.

Odnos troškova zdravstvene skrbi i zdravstvenih rezultata pokazuje da će povećanje ulaganja povećati rezultat (kvalitetu zdravlja), ali i da će obrnuti proces negativno djelovati na kvalitetu zdravlja. Rezanje troškova za zdravstvenu skrb na razini vrha krivulje neće štetno djelovati na kvalitetu zdravlja populacije. Međutim, ako se ulaganje u zdravlje i dalje smanjuje, doseći će strmi dio krivulje, a daljnje rezanje troškova zdravstvene skrbi smanjit će kvalitetu zdravlja. Na toj razini relativno male smanjenja troškova mogu uzrokovati veliku štetu, upravo kao što malena povećanja investicija mogu znatno povećati kvalitetu zdravlja. Analiza troška i korisnosti mora se rabiti s oprezom. Ako su podaci netočni, zaključci će biti netočni. Razmotrimo ekonomsku procjenu ispitivanja uspoređujući rehabilitaciju bolesnika s moždanim udarom u njihovim domovima uključujući liječenje u dnevnom centru sa standardnom alternativnom intervencijom (rehabilitacija u bolnici s dugim boravkom). Ekonomska analiza mora uzeti u obzir ne samo vrijeme različitih uključenih stručnjaka, vrijeme tajnica i administratora koji pomažu u održavanju službe, „režijske troškove“ (kao što su grijanje i svjetlo) i trošak za hranu i lijekove koje uzimaju bolesnici s moždanim udarom nego i dio kapitalnog troška za zgradu dnevnog centra i održavanje transportne službe do nje i od nje.

Na primjer, ekonomska analiza liječenja peptičkog vrijeda dvama različitim lijekovima može mjeriti rezultat kao „proporciju izliječenih vrijedova nakon 6-tjedne kure“. Liječenja se mogu usporediti prema trošku po izliječenome vrijedu. Međutim, ako su stope recidiva dvaju lijekova bile vrlo različite, lijek A može biti lažno smatran „učinkovitijim u odnosu na trošak“ nego lijek B. Bolja mjera za rezultat ovdje bi mogla biti „vrijedovi koji su ostali zacijeljenima u jednoj godini“.

To se pitanje najbolje ilustrira jednostavnim primjerom. Recimo lijek X, od 100 kuna po kuru liječenja, izliječi 10 od svakih 20 bolesnika. Njegov novi takmac, lijek Y, košta 120 kuna za jednu kuru i izliječi 11 od 20 bolesnika. Trošak po izliječenome bolesniku lijekom X iznosi 200 kuna (jer ste potrošili 2000 kuna liječeći 10 ljudi), a trošak po izliječenome bolesniku lijekom Y je 218 kuna (jer ste potrošili 2400 kuna liječeći 11 ljudi). Povišeni trošak lijeka Y - dodatni trošak za liječenje dodatnog bolesnika - ne iznosi 18 kuna nego 400 kuna, jer je to ukupna dodatna svota koju ste morali platiti da postignete rezultat više nego što biste postigli dajući svim bolesnicima jeftiniji lijek. Korisnost s obzirom na trošak je naširoko rabljen, ali neprecizan termin, koji znači različite stvari za različite osobe koje ga rabe. Poput termina medicinska nužnost, ne postoji općenito konceptijsko razumijevanje o tome što znači i kako bi ga trebalo rabiti.

U procjenjivanju alternativnih liječenja CEA rabi omjer u kojem je nazivnik dobitak na zdravlju (kao što su izbjegnute štetne reakcije), a brojnik je porast troška za postizanje dobiti. Nazivnik se može izraziti u godinama spašenih života ili spriječenim neželjenim ishodima. Primarna prednost CEA je sposobnost uspoređivanja dviju intervencija koje imaju za cilj isti ishod. Ali nedostatak je

da nazivnik može zanemariti važne aspekte kvalitete života, zadovoljstva, različitih prednosti, vrijednosti itd. Drugi je problem da po definiciji analiza troška i učinka pretpostavlja znanje s obzirom na sveopću učinkovitost pružene kliničke intervencije, koja je često nepoznata.

CEA se razlikuje od analize troška i dobiti (Cost Benefit Analysis) i od analize troška i korisnosti (Cost Utility Analysis) u odnosu na način izražavanja dobiti. Pri CEA, općenita je mjera jedan od nenovčanih učinaka, dok se CBA izražava u dolarima, a CUA u kvaliteti pridobivenih godina života. Zbog neugodnosti da se ishodima zdravlja pripisuju vrijednosti u dolarima, istraživači zdravstvene službe češće rabe CEA (24).

Odličan je primjer rasprava o tome da li se ženama mlađim od 50 godina isplati raditi mamogramfski pregled. Prema jednoj sintezi literature, mamografija učinjena svake godine nije učinkovita s obzirom na trošak za žene do 50 godina kao što je za žene između 50 i 69 godina (trošak za prve po svakoj pridobivenoj godini života iznosi 105.000 dolara u odnosu na manje od 50.000 dolara za drugospomenute).

Uporaba farmakoeconomike u kliničkim odlukama

Kada bi CEA djelovala tako kako njezini predlagači očekuju, mogla bi postati baza za kliničko donošenje odluke tako da bi se mogla izabrati financijski najisplativija klinička alternativa. U sadašnjem času, međutim, u stalnom je razvitku proces kako bi organizacije zdravstvenog osiguranja mogle stvarno rabiti CEA u donošenju kliničkih ili financijskih odluka o upotrebi lijekova ili drugih tehnologija.

Unatoč stalnomu suprotstavljanju o tome kako definirati i rabiti koncepciju medicinske potrebe, ostaje općenito rabljena koncepcija za izvođenje kliničkih odluka i odluka o plaćanju osiguranja na sljedećim kriterijima:

1. rabe se za medicinska stanja;
2. postoji dovoljan broj dokaza za zaključivanje o učincima lijeka na zdravstvene ishode (uključujući kvalitetu života);
3. dokaz da će intervencija ili lijek proizvesti namjeravane učinke;
4. povoljni učinci pretežu nad štetnim učincima;
5. intervencija je najrentabilnija postojeća metoda raspoloživa da riješi medicinsko stanje.

Koliko je široko CEA uklopljena u odlučivanje o definiranju medicinske potrebe? Jedna je studija pronašla da su administratori općenito favorizirali njezinu uporabu, dok su liječnici (uključujući direktore medicinskih planova) gledali na nju kao na upletanje u njihovu kliničku autonomiju. Nakon što liječnik utvrdi da je određena intervencija medicinski potrebna, uprava može tada ponovno revidirati odluku kao dio svog režima upravljanja korištenjem UM-a - Utilization management. U tom

času uprava zdravstvenog osiguranja može rabiti raspon čimbenika uključujući CEA, da odredi može li se provesti preporučena intervencija. Mnoge od prije citiranih studija pokazuju da su poticaji svojstveni skrbi kojom se upravlja sadržani u odluci o uporabi smjernica kliničke prakse, kao i prethodnih autorizacija za medicinske intervencije koje imaju visoku cijenu.

U praksi, to je neuobičajen način prikazivanja ekonomske analize. Češće ćemo se susresti s analizom troška i koristi ili troška i dobiti. U zdravstvenim i u novčanim terminima danas vrednujemo dobit više nego što vrednujemo obećanje iste dobiti za pet godina. U Hrvatskoj postoji izreka „bolje vrabac u ruci nego golub na krovu“. Kada se troškovi ili dobiti neke intervencije (ili odsutnosti intervencije) pojave u neko vrijeme u budućnosti, njihova vrijednost treba biti smanjena. Stvarna količina smanjenja koje treba dopustiti za budućnost, kao suprotnost neposrednomu, zdravstvena je dobit prilično proizvoljna, ali većina analiza rabi brojku od oko 5% na godinu. Recimo da analiza troška i dobiti proizlazi kao izričaj da popravak hernije kirurgijom u jednom danu stoji 1150 kuna po QALY-ju, dok tradicionalni otvoreni popravak s odgovarajućim boravkom u bolnici stoji 1800 kuna po QALY-ju. Ali kada gledate kako su napravljena izračunavanja, iznenadite se kako je nisko procijenjen trošak za laparoskopsku opremu. Ako povicite cijenu te opreme za 25%, je li i tada kirurgija u jednome danu dramatično jeftinija? Da se izbjegne takva vrsta lažnih argumenata, važno je:

- Analizirati potraživanja i druge podatke da se odredi koje bolesti, bolesnici i/ili liječnici mogu imati najveću dobit od strateške intervencije.
- Namjestiti iskusne stručnjake koji razumiju farmakoeconomiku i koji mogu analizirati i pretvoriti podatke u korisne informacije za odlučivanje. To uključuje farmaceute, biostatističare, analizatore zdravstvenih podataka, epidemiologe, voditelje istraživanja i projekata.
- Ulagati u odgovarajuću kompjutorsku tehničku opremu i kompjutorske programe. Farmakoeconomski programi mogu se prekrajati prema potrebama specifičnoga zdravstvenog programa.
- Farmaceutske i medicinske podatke treba integrirati. Realnost je da često treba preporučiti vrlo skupu terapiju ili program koji mogu povećati ljekarničke troškove, ali konačno mogu smanjiti sveukupne medicinske troškove.

Zapreke i pogreške

Čini se da se CEA u organizacijama zdravstvenog osiguranja ne rabi naširoko, barem ne izričito ili kako se odražava u publiciranoj literaturi. Ili organizacije zdravstvenog osiguranja nisu svjesne koristi od CEA, ili ako su svjesne, mogu dovoditi u pitanje njezinu primjenjivost. Klinička učinkovitost i profesionalni monopol pojedinih specijalizacija suprotnost su detaljnoj analizi troška i

Tablica 6. Rezultati analize troška i dobiti za neke medicinske postupke

Postupak	Trošak po QALY (funte)
Ispitivanje kolesterola i terapija djetom	220
Savjet bolesnikova liječnika o prestanku pušenja	270
Zamjena kuka zbog artritisa	1.180
Transplantacija bubrega	4.710
Probir (screening)	5.780
Ispitivanje kolesterola i medikamentno liječenje ako je potrebno (dob 25-39 godina)	14.150
Neurokirurgija zbog malignih tumora mozga	107.780

učinka i čini se da još dominiraju u procesu odlučivanja. Mnoge organizacije zdravstvenog osiguranja već se povlače pred agresijom protiv pristupa „managed care“. I liječnici su negativno reagirali da se u smjernice za opću medicinu uključi CEA kao upletanje u liječnikovu autonomiju. Organizacije zdravstvenog osiguranja zapravo imaju ograničene poticaje da rabe CEA jer kratkoročno mogu postići kontrolu troška drugim mehanizmima, kao što je glavarina, prospektivni budžet, benchmarking, PPTP kojim prebacuju teret kontrole troškova na liječnike. Na taj način, organizacije zdravstvenog osiguranja mogu imati manji rizik od odgovornosti i biti izložene manjoj srdžbi javnosti.

Pogreške u korištenju farmakoeconomike u medicinskom odlučivanju

Danas postoje i metodološke i procesne teškoće pri provedbi farmakoeconomike analize (24). Metodološki problemi uključuju pravodobnost podataka, pristranost u izvorima podataka, nedostatak usporedbenih studija, neslaganja oko mjerenja troškova i učinkovitosti, briga oko subjektivnosti ugrađene u definiranje nazivnika i neslaganje o mjerilu praga troška i učinka koji treba rabiti. CEA može podcijeniti zdravstvene dobiti i može biti ograničen dokaz kliničke učinkovitosti za različite intervencije (25). Drugi je problem razmatranje odnosa učinkovitosti i jednakosti. Hoće li politika zdravstvenog osiguranja raspodijeliti resurse podjednako među sve članove ili želi nekoliko veoma usmjerenih programa koji se fokusiraju na odabrane bolesti? Brižljiva analiza može

Tablica 7. Potrošnja nekoliko vrsta lijekova u europskim zemljama

Vrsta lijeka	Definirana dnevna doza (DDD) za 1000 ljudi/dan			
	Njemačka	Francuska	Italija	Velika Britanija
Antibiotici	10,6	26,2	14,0	13,3
Analgetici	24,1	55,1	15,0	50,5
Antihipertenzivi	139,0	166,1	103,8	118,9

pomoći da se odredi koji je pristup prikladan. Na primjer, recimo da je trošak za dobivenu godinu života za liječenje A 10 000 dolara. Iako se to može činiti vrijednom intervencijom, liječenje A se može uporabiti za tretiranje vrlo rijetkog stanja i korist će imati samo nekoliko bolesnika. Liječenje B može biti skuplje, ali dobit od njega može imati mnogo veća populacija (npr. program cijepljenja).

Jedna od uobičajenih metodoloških pogrešaka odnosi se na uporabu metoda definirane dnevne doze (DDD) i anatomsko-terapijskih i kemijskih (ATC) klasifikacija sustava za potrebe farmakoeconomске analize. A. Kielhorn i Graf von der Schulenburg s pravom upozoravaju na osnovne sadržaje tih pogrešaka (23). O čemu je riječ? Iako je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) prihvatila DDD i ATC sustav kao prihvatljiv pristup u evaluaciji potrošnje lijekova, DDD metodologija ima nekoliko važnih ograničenja. DDD nije preporučena doza, nego tehnička jedinica usporedbe. Dok su DDD bazirane na upotrebi u nordijskim zemljama, neke DDD vrijednosti mogu biti više ili niže u odnosu na druge zemlje. Štoviše, mnogim lijekovima koji nisu plasirani u nordijskim zemljama nisu određene DDD, iako je WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology u Oslu objavio smjernice za definiranje DDD pod ovakvim okolnostima. A. Kielhorn i Graf von der Schulenburg također upozoravaju da problemi nastaju kod velikih varijacija u doziranju (npr. antibiotici) ili kada se jedan lijek upotrebljava za više indikacija (npr. aspirin se u malim dozama može rabiti za sprečavanje srčanih događaja, u umjerenim dozama za sprečavanje boli, a u visokim dozama za razdražljiva stanja (26)). DDD metodologija ne prikazuje dječje doze; to su znatno niže vrijednosti od ustanovljenih DDD-a, što može dovesti do lošije procjene o izloženosti populacije.

„Upotreba ATC sustava i DDD prikladna je samo za istraživanje uporabe lijekova, ne za određivanje cijena, vraćanje troškova ili procjenu efikasnosti lijekova. DDD ne izvodi terapijsku ekvivalentnost između svih drugih lijekova u ATC grupi. DDD ne uključuje trajanje, efikasnost

ili zdravstvenu posljedicu tretmana“ (26). Hrvatska nije jedini primjer takve pogrešne uporabe DDD-a za farmakoeconomsku analizu jer i u nekim europskim zemljama kao što su Danska, Nizozemska, Portugal, Španjolska, Švicarska, stručnjaci za određivanje cijena i odbori za izbor lijekova upotrijebili su DDD i ATC sustave u odlukama određivanja cijena i vraćanja troškova i zamjenama između lijekova istog razreda (26).

Zaključak

Često se postavlja pitanje ima li farmakoeconomika potencijal savjetovanja managerima i zakonodavcima kako postići racionalniju uporabu lijekova i ekonomske uštede. Osim toga, pitanje je koliko farmakoeconomika može utjecati na poboljšanje rezultata zdravstvene skrbi. Farmakoeconomika se temelji na multidisciplinarnome znanstvenom pristupu u kojem sudjeluju liječnici, zdravstveni ekonomisti, biostatističari, farmaceuti, sociolozi i epidemiolozi. Projekti uključuju ekonomsku procjenu učinka uporabe lijekova u zdravstvenoj skrbi uključujući proučavanja odnosa troška i učinkovitosti, izračun individualnog i društvenog, epidemiološkog i ekonomskog tereta bolesti, razvitak metodologija identifikacije troškova, povezivanje i skladištenje kliničkih i ekonomskih podataka te izradu projekcija. Zbog svega toga je očigledno da se bilo koja farmakoeconomika analiza mora temeljiti na jasnim metodološkim pretpostavkama. Mogući sukob interesa valja detaljno opisati, procedure moraju biti transparentne i potpuno poduprte brojčanim pokazateljima i provjerljivom dokumentacijom. Bez transparentnosti, bitni aspekti bolesnikova razumijevanja i pristanka na liječenje na temelju razumijevanja ne mogu biti ispunjeni te procesu nedostaje javni legitimitet. Poštujući te principe, zemlje poput Australije, Novog Zelanda, Britanske Kolumbije u Kanadi koje sustavno rabe rezultate farmakoeconomске analize u odlučivanju na mikro, mezo i makrorazini imaju dobre rezultate u kontroli rasta farmaceutskih troškova uz istodobno poboljšanje indikatora zdravstvenog stanja i povećanje zadovoljstva korisnika zdravstvene službe. Zainteresirani stručnjaci znaju da složena interdisciplinarna metodologija zahtijeva sustavnu edukaciju budućih liječnika u kliničkim, bihevioralnim i ekonomskim disciplinama i metodologijama. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu uključio je farmakoeconomске programe u program budućeg studija na engleskome jeziku (prilog). Ti programi trebali bi pridonijeti široj i kvalificiranijoj uporabi farmakoeconomike kao nove znanstvene discipline pri donošenju odluka o registriranju lijekova, njihovu stavljanju na listu zdravstvenog osiguranja te u donošenju odluka o njihovu propisivanju u odnosu na druge dostupne lijekove ili zdravstvene intervencije.

*PRILOG: Program nastave farmakoekonomike za engleski program studija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu
(P = 15; S/T = 15; T = 30; Ocjenjivanje = završno; CP = 2)*

Ciljevi

Program sastavljen s namjerom da osigura intenzivni uvod u farmakoekonomiku prikazivanjem temeljnih ideja, koncepcija, tema i istraživačkih nalaza u tom području.

Uvjeti programa

1. Vještina svladavanja sadržaja programa čitanjem, pohađanjem predavanja i aktivnim sudjelovanjem u seminarskim raspravama.
2. Uspješno izrađivanje domaćih zadataka, što pokazuje razumijevanje i sposobnost analiziranja temeljnih koncepcija naglašenih u svakome modulu programa.
3. Izrada modeliranja različitih pristupa liječenju odabranih dijagnoza temeljenih na pregledu „outcome-based-performance“.
4. Uspjeh na konačnom ispitu koji se temelji na tekstovima, predavanjima i projektu.

Nacrt programa

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Zdravstvena skrb i farmaceutski sektor - reforme u EU i njihova učinkovitost 2. Ekonomska evaluacija u farmaceutskoj strategiji 3. Direktive ekonomske evaluacije kao sredstva unapređivanja učinkovitosti u dodjeljivanju resursa - međunarodna iskustva 4. Principi ekonomske evaluacije: metode, troškovi i rezultati 5. Analiza slučaja: Modeliranje i analiziranje tijekom rješavanja problema 6. Program reforme zdravstvene skrbi u Hrvatskoj 7. Doprinos farmaceutskih proizvoda zdravstvenoj skrbi 8. Analiza slučaja: Učinkovitost, sigurnost i ekonomika 9. Analiza slučaja: Utjecaj epilepsije na bolesnikov život 10. Analiza slučaja: Troškovi liječenja shizofrenije | <ol style="list-style-type: none"> 1.6. Smjernice dobre prakse usmjerene ekonomskoj evaluaciji u medicini 1.7. Rezultati istraživanja 1.8. Zaključci prvog dijela |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Odgovor na izazove u zdravstvenoj ekonomici - principi farmakoekonomike 1.1. Uvod 1.2. Elementi dobrog farmakoekonomskog programa 1.3. Elementi dobrog farmakoekonomskog istraživanja 1.4. Skupljanje podataka za prikazivanje ekonomske potpore 1.5. Metodologija zdravstvene ekonomike | <ol style="list-style-type: none"> 2. Upravljanje i izazovi u zdravstvenoj ekonomici - farmakoekonomika u poduzeću 2.1. Koji korisnici trebaju farmakoekonomske informacije? 2.2. Kako društva odlučuju hoće li početi farmakoekonomsko istraživanje i kada bi ono trebalo početi? 2.3. Ustanovljenje internih farmakoekonomskih aktivnosti 2.4. Zaključci drugog dijela |
| <ol style="list-style-type: none"> 3. Uspješnost svladavanja izazova u zdravstvenoj ekonomici - strateška uloga farmakoekonomike 3.1. Uvod 3.2. Raspravljanje o zdravstveno-ekonomskom istraživanju u suradnji s financijerima 3.3. Izještavanje o rezultatima farmakoekonomskog istraživanja 3.4. Češća uporaba „mekanih“ podataka u farmakoekonomskom istraživanju 3.5. Kako farmakoekonomsko istraživanje napraviti učinkovitijim? 3.6. Kako voditi farmakoekonomsko istraživanje razvojem i marketingom? 3.7. Farmakoekonomika i Internet 3.8. Farmaceutske kompanije i društvo 3.9. Uloga farmakoekonomike u budućnosti 3.10. Zaključci trećeg dijela | |

Literatura

1. JEFFERSON T, DEMICHELI V, MUGFORD M. Elementary economic evaluation in health care. London: BMJ Publishing Group, 1996.
2. DRUMMOND MF. Economic analysis alongside controlled trials. Leeds: Department of Health, 1994. (R&D Directorate, document F51/066 2515 5k.)
3. DRUMMOND MF, STODDART GL, TORRANCE GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 1987.
4. KIELHORN A, VON DER SCHULENBURG GRAF JM. The Health Economics Handbook. Cheshire: Adis International Ltd. 2000.
5. GREEN DG. Should pharmaceutical prices be regulated. London: IEA, 1997.
6. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals. Canada, November 1997.
7. Commonwealth Department of Human Services and Health. Guidelines for the pharmaceutical industry on preparation of submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1995.
8. DRUMMOND MF, RICHARDSON WS, O'BRIEN BJ, LEVINE M, HEYLAND D. Users' guides to the medical literature XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? JAMA 1997; 277: 1552-7.
9. O'BRIEN BJ, HEYLAND D, RICHARDSON WS, LEVINE M, DRUMMOND MF. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1997; 277: 1802-6.
10. NORMAD C. Economic, health, and economics of health. Br Med J 1991; 303: 1572-7.
11. DRUMMOND M, BRANDT A, LUCE B, ROVIRA J. Standardizing methodologies for economic evaluation in health care. Int J Technol Assessment in Health Care 1993; 9: 26-36.
12. PATRICK DL, ERIKSON P. Health status and health policy. New York: Oxford University Press, 1993.
13. HICKEY AM, BURY G, O'BOYLE CA et al. A new short-form individual quality of life measure (SEIQoL-DW). Application in a cohort of individuals with HIV/AIDS. Br Med J 1996; 313: 29-33.
14. CAIRNS J. Measuring health outcomes. Br Med J 1996; 313: 6.
15. KRABBE PFM, ESSINK-BOT ML, BONSEL GK. On the equivalence of collectively and individually collected responses: standard-gamble and time-tradeoff judgements of health status. Med Decis Making 1996; 16: 120-32.
16. Asthma mortality and hospitalization among children and young adults-United States, 1980-1993. From the Centers for Disease Control and Prevention. JAMA 1996; 275(20): 1535-7.
17. WEISS KB, SULLIVAN SD. The economic costs of asthma. PharmacoEconomics 1993; 4(1): 14-30.
18. National Heart, Lung and Blood Institute. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No. 95-3659. Bethesda, MD: National Institute of Health, 1985.
19. STEMPER DA, DUNCANNIN-ROBBINS JF, HEDBLUM EC et al. Drug utilization evaluation identifies costs associated with high use of beta-adrenergic agonists. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 76(2): 153.
20. MANDIĆ, D., OREŠKOVIĆ, S., FRANČETIĆ I. Oral Antibiotics Prescription in Ambulatory Care in 1999 - A Contribution to the Development of Methods for Drug Consumption and Prescription Surveillance and Monitoring. in Croatia. Coll Antropol 2001; 2:459-65.
21. World Review 1999 - The pharmaceutical market
22. Datamonitor - marketing dynamics 1999 bacterial infections: seven country analysis and perspective. New York 1999.
23. Anonymous. Prescription and consumption of antibiotics in ambulatory care. Presse Medicale 1999; 28(7): 343 - 50.
24. CLEMENS K, GARRISON LPJr, JONES A, MACDONALD F. Strategic use of pharmaco-economic research in early drug development and global pricing. PharmacoEconomics 1993; 4: 315-22.
25. DRUMMOND M. Cost-of-illness studies: a major headache? PharmacoEconomics 1992; 2: 1-4.
26. KIELHORN A, GRAF von der SCHULENBURG JM. The Health Economics Handbook. 2000; 37-9.