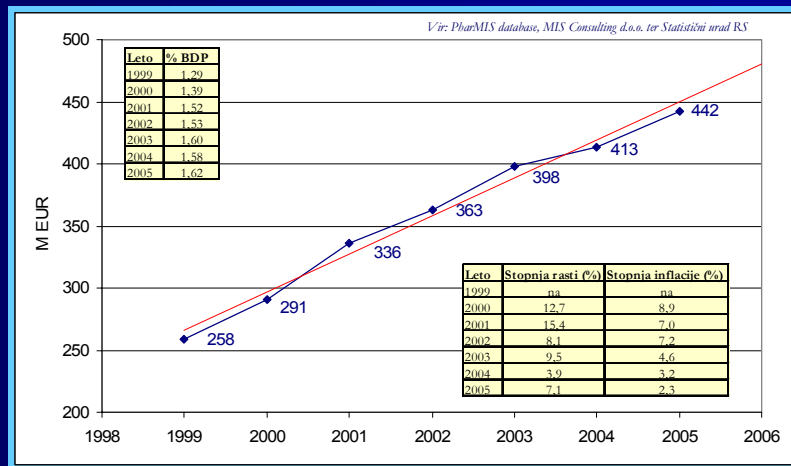
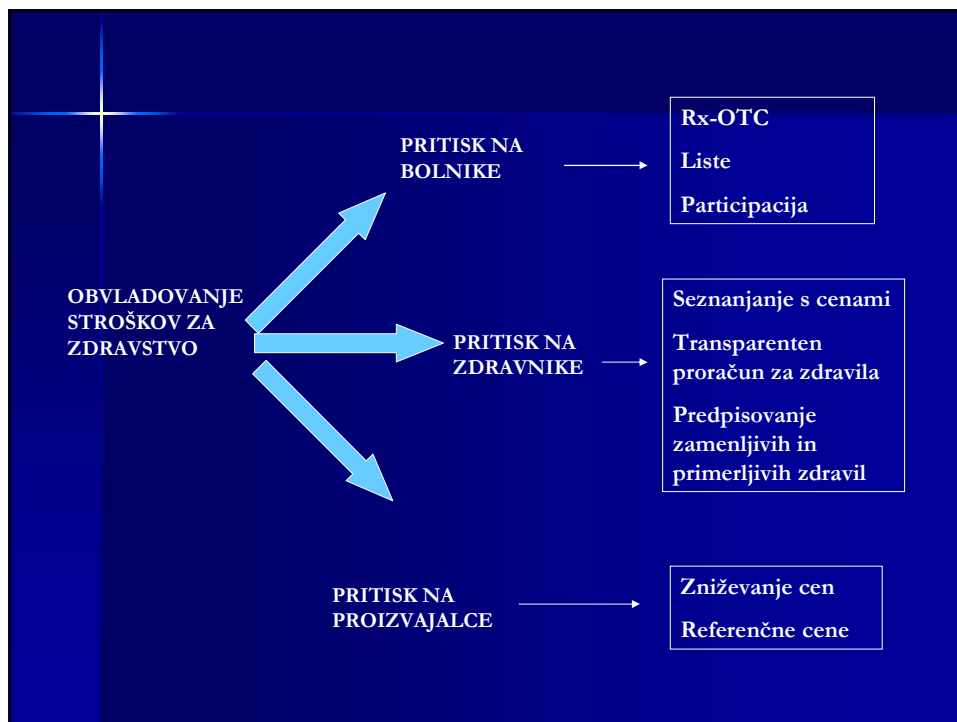


TEORETIČNI UVOD V KLINIČNO FARMACIJO

- Povečevanje deleža starejše populacije
- Napredek pri diagnosticiranju in terapiji bolezni
- Povečanje zahtev regulatornih organov o učinkovitosti, varnosti in kakovosti zdravil in medicinskih pripomočkov
- Višji življenjski standard, bolj odgovoren odnos do zdravja, večje zahteve po zdravstvenem varstvu



* Prodaja po veleprodajni ceni v milijonih evrov
 * cca 30 M EUR vsako leto



“Drug Related Problems”

- Nezdavljene indikacije
- Neprava izbira zdravila
- Premajhni odmerki zdravila
- Preveliki odmerki zdravila
- Neželeni učinki zdravil
- Interakcije med zdravili
- Uporaba zdravil brez indikacije
- Nedelovanje zdravil
- Z navodili neskladno jemanje zdravil

- Številne raziskave DRP!
- Začetek v ZDA, opredelitev najprej skozi varnost, nato tudi skozi stroške
- Kasneje tudi v Evropi
- Raziskave različno vrednotijo DRP:
 - Ponavadi vrednotene samo nekatere kategorije DRP
 - Največkrat neželeni učinki zdravil (ADR) ter z navodili neskladno jemanje zdravil (komplianca)

Johnson & Bootman, 1995

- Stroški DRP celo večji kot stroški samih zdravil.
- Znatno vpliv na kakovost življenja številnih bolnikov zaradi suboptimalne, neuspešne ali škodljive farmakoterapije.

Vir: Johnson JA, Bootman JL. Drug- related morbidity and mortality: a cost-of- illness model. Arch Int Med 1995; 155: 1949-56.

Johnson in Bootman, 1995, ZDA

- 11-28% hospitalizacij zaradi DRP!
- Stroški: \$30.1- \$136.8 milijard dolarjev

Canon in Hughes, 1997, VB

- 19% hospitalizacij med starejšimi zaradi DRP.

Vir: Johnson JA, Bootman JL. Drug- related morbidity and mortality: a cost-of- illness model. Arch Int Med 1995; 155: 1949-56.

Vir: Cannon J, Hughes CM. An assesment of the incidence and factors leading to drug- related hospital admissions in the elderly. EHP 1997; 3(1): 14- 18.

Pouyanne et al., 2000

- 3% bolnikov v 33 bolnišnicah hospitaliziranih zaradi ADR.
- Večinoma starejši ljudje z gastrointestinalnimi ADR.

Vir: Pouyanne P, et al.: Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. Br Med J 2000; 320: 1036

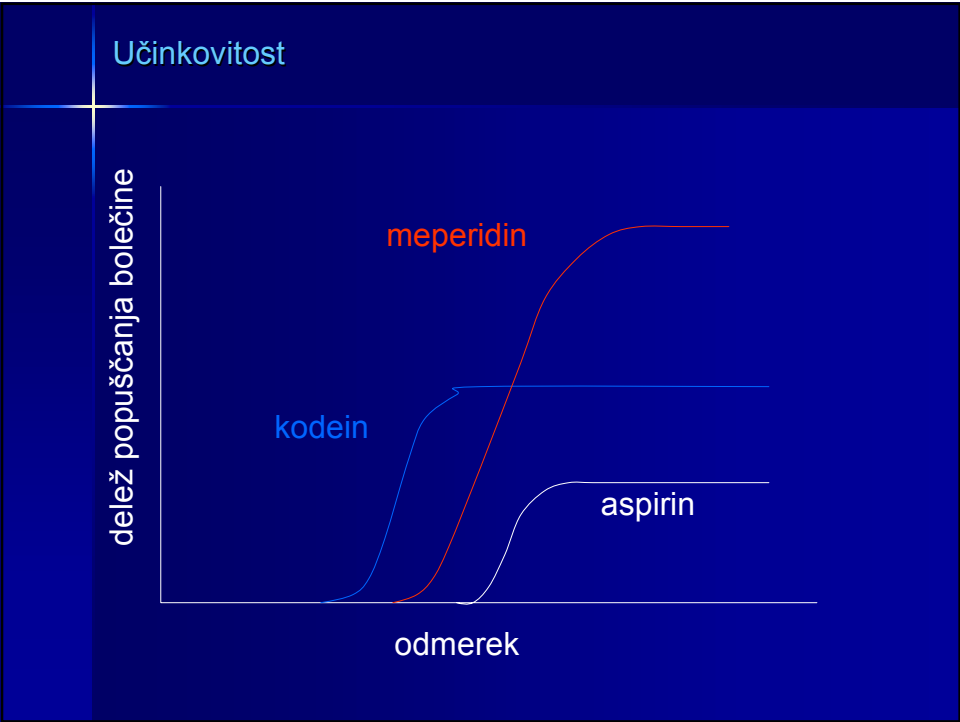
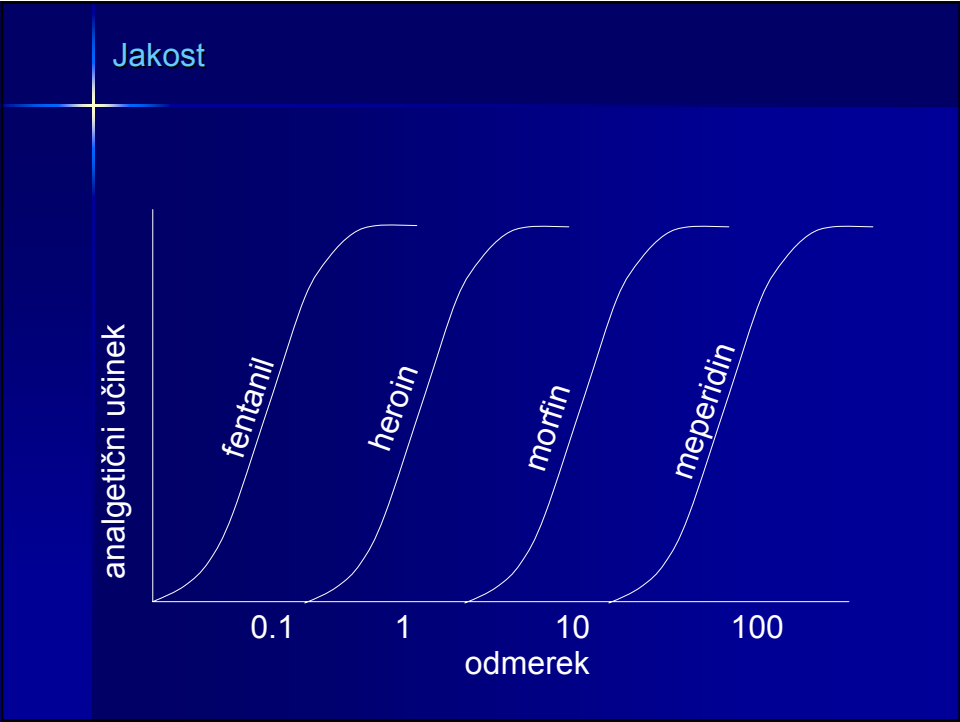
Mjörndal et al., 2002

- 14% bolnikov na oddelku interne medicine s simptomi in znamenji ADR, kot vzrokom hospitalizacije.
- Najpogostejše (36%) kardiovaskularne ADR.
- Večino ADR predvidljivih, možnost preprečiti!

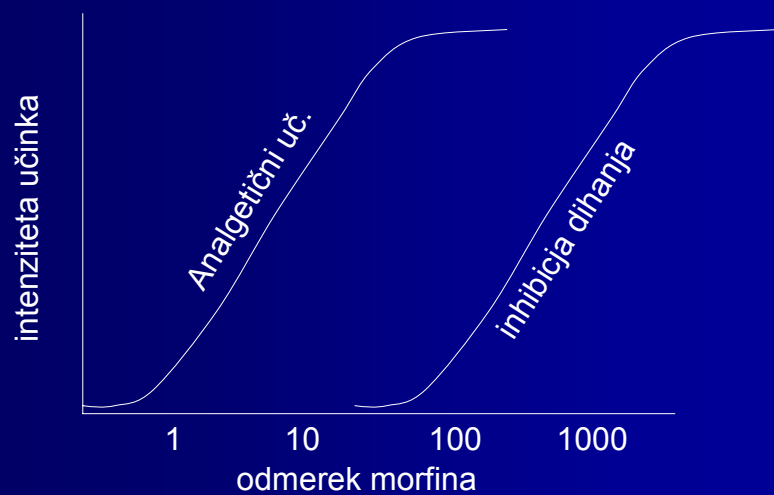
Vir: Mjörndal T et al., Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. Pharmacoepidmiology and Drug Safety 2002; 11: 65-72.

- Katero je najboljše zdravilo za posamezno bolezen?
- Katero je najboljše zdravilo za posameznega bolnika?
- Kateri način aplikacije/katera farmacevtska oblika je najprimernejša?
- Kakšni so izidi zdravljenja pri različnih načinih zdravljenja?
- Katera zdravila bi morala biti vključena v bolnišnično listo zdravil?
- Ali se bo bolnikova kakovost življenja povečala pri uporabi določenega zdravila?
- Kakšen je dodatni strošek za dodatni učinek, ki ga prinaša zdravilo?

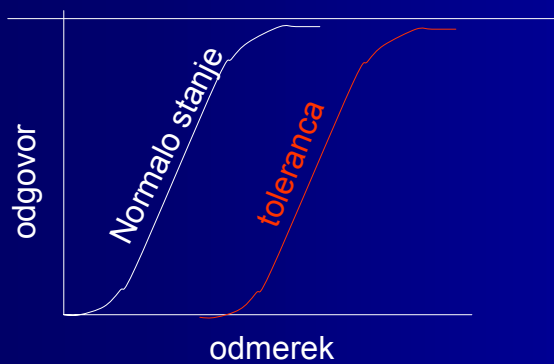
- Jakost (Potency): pri primerjavi večih učinkovin z istim delovanjem primerjamo ED50. Učinkovina z najmanjšo ED50 je najmočnejša, z največjo ED50 pa najšibkejša
- Učinkovitost (Efficacy): pri primerjavi večih učinkovin primerjamo Emax. Najučinkovitejša je tista, ki daje največji Emax, najmanj učinkovita pa tista z najmanjšim Emax



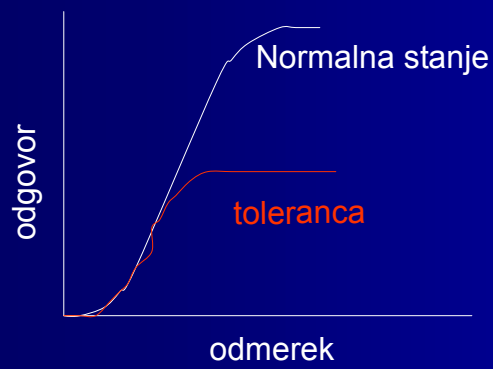
Odvisnost različnih učinkov od odmerka



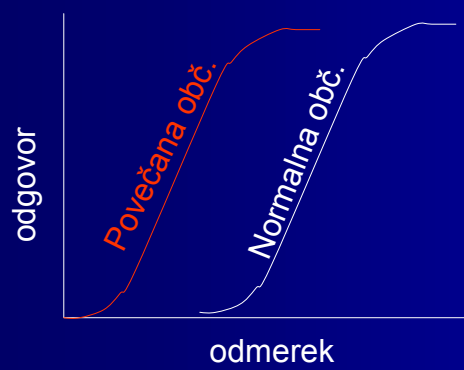
Toleranca: odgovor na učinkovino upade



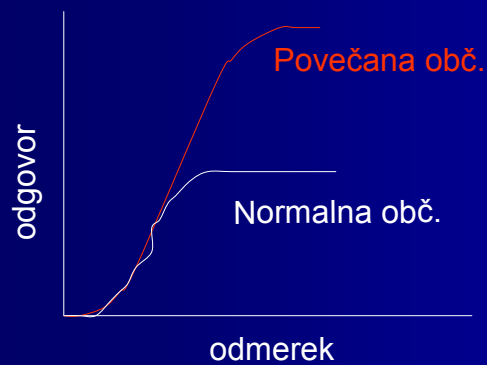
Toleranca: odgovor na učinkovino upade



Občutljivost: odgovor na učinkovino naraste



Občutljivost: odgovor na učinkovino naraste



- Učinkovitost (Efficacy) zdravil se ugotavlja v kliničnih raziskavah, ko imamo definiran vzorec bolnikov glede na vključitvene/izključitvene kriterije. Ločimo:
 - primarno učinkovitost, ki je npr. pri antidiabetikih izražena s hipoglikemičnimi učinki in
 - sekundarno učinkovitost, ki je npr. pri antidiabetikih izražena s preprečevanjem kardiovaskularnih, renalnih in oftalmoloških dogodkov
- Zmogljivost (Effectiveness ali Efficiency) zdravil se ugotavlja v farmakoepidemioloških in farmakoekonomskih raziskavah, ko imamo populacijo bolnikov, pri katerih je variabilnost večja zaradi prisotnosti drugih bolezni, zaradi sočasnega jemanja drugih zdravil, zaradi neskladnosti jemanja zdravil z navodili etc.

Klinični izidi:

- primarni
- sekundarni

Glukokortikoidi:

- primarni: spodbujanje sinteze protivnetnih beljakovin (npr. lipokortina)
zaviranje sinteze citokinov kot mediatorjev vneta (npr. interleukinov)
preprečevanje vnetja
- sekundarni: razširjanje bronhijev
povečevanje pretoka zraka

Insulin:

- primarni: normalizacija koncentracije glukoze
hipoglikemični učinek
- sekundarni: preprečevanje diabetičnih srčno-žilnih, ledvičnih in očesnih
komplikacij

ACE inhibitorji:

- primarni: zmanjšanje koncentracije angiotenzina II, noradrenalina, aldosterona
povečanje koncentracije bradikinina, izboljšanje delovanja levega
prekata, olajšanje težav z dihanjem, znižanje krvnega tlaka
- sekundarni: zmanjšana obolevnost (zmanjšano število hospitalizacij)
zmanjšano število miokardnih infarktov
zmanjšana umrljivost

Primarna učinkovitost

ACE inhibitorji (prili: kaptopril, enalapril, lizinopril, ramipril, trandolapril):

- zmanjšajo koncentracijo angiotenzina II, aldosterona in noradrenalina
- povečajo koncentracijo bradikinina (kašelji) in kalija

Antagonisti receptorja za angiotenzin II (sartani: losartan, valsartan, irbesartan):

- učinki angiotenzina II ne pridejo do izraza
- ne povečajo koncentracije bradikinina

Blokatorji beta (metoprolol, karvedilol, bisoprolol):

- zmanjšajo koncentracijo noradrenalina in angiotenzina II

Diuretiki (ki povečujejo izplavljanje kalija in magnezija, možnost srčne aritmije):

- pospešijo izločanje vode in s tem zmanjšujejo
pljučno kongestijo in periferne edeme
- tiazidni diuretiki in furosemid

Antagonisti aldosteronskega receptorja (ki ne povzročajo izplavljanja kalija in magnezija):

- učinki aldosterona ne pridejo do izraza
- pospešijo izločanje vode in s tem zmanjšujejo pljučno kongestijo in periferne
- edeme
- spironolakton in triamteren

Digoksin:

- 200 let v uporabi, za indikacijo SP od 1997
- preprečevanje srčne fibrilacije

Sekundarna učinkovitost

ACE inhibitorji:

- zmanjšujejo hospitalizacijo, umrljivost (za 24%) in ponovni infarkt zaradi SP

Antagonisti receptorja za angiotenzin II:

- nasprotujoči si podatki zmanjšani o hospitalizaciji, umrljivosti in ponovnem infarktu
- uporaba pri SP samo če predhodno uporabljeni ACE inhibitorji niso učinkoviti oz. povzročajo neželene učinke (suh neproduktiven kašelj, angioedemi, zmanjšanje ledvične funkcije)

Blokatorji beta:

- dodatno zmanjšujejo hospitalizacijo, umrljivost (za 36%) in ponovni infarkt zaradi SP

Diuretiki in antagonisti aldosteronskega receptorja:

- za tiazidne diuretike in furosemid ni podatkov o zmanjšani o hospitalizaciji, umrljivosti in ponovnem infarktu
- za spironolakton je podatek, da zmanjšajo hospitalizacijo in umrljivost (za 30%) pri bolnikih iz III. in IV. razreda po NYHA

Digoksin:

- ni podatkov o zmanjšanju hospitalizacije, umrljivosti in ponovnega infarkta

Klinični izidi

Normalizacija krvnega tlaka pri hipertenziji

Normalizacija koncentracije holesterola pri hiperlipidemijah

Normalizacija koncentracije glukoze pri diabetesu

Preprečevanje vnetja dihalnih poti pri astmi

Baktericidni/bakteriostatični učinki pri infekciji

Humanistični izidi

Z zdravjem povezana kakovost življenja

S kakovostjo zdravstvenih storitev povezano bolnikovo zadovoljstvo

Ekonomski izidi

S kliničnimi in humanističnimi izidi povezani stroški

Učinkovitost zdravil !

Stroškovna učinkovitost zdravil ?

- **Stroškovna analiza (delno vrednotenje)**

- stroški zagotavljanja izdelkov in storitev zdravstvenega varstva ne glede na klinične oz. humanistične izide
- izračun stroškovnega (družbenega) bremena bolezni

- **Hkratna analiza stroškov in izidov (celostno vrednotenje)**

Določitev razmerja med stroški zagotavljanja izdelkov in storitev zdravstvenega varstva in kliničnimi (humanističnimi) izidi:

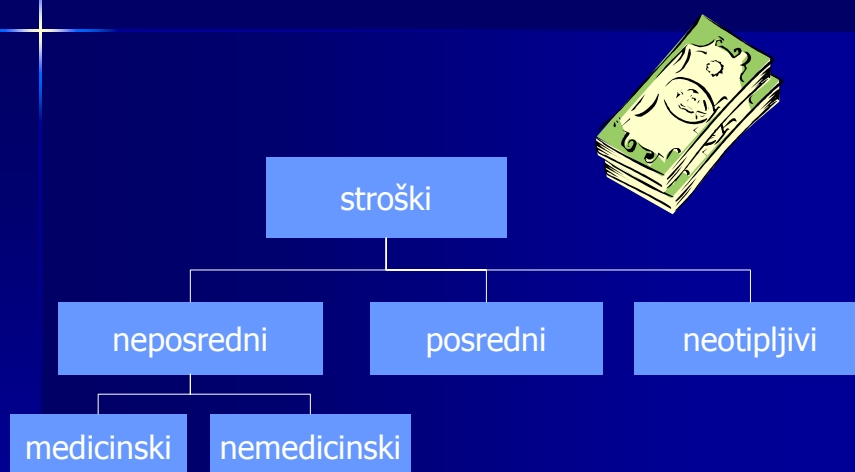
- analiza zmanjševanja stroškov (CMA)
- analiza stroškovne učinkovitosti (CEA)
- analiza stroškovne uporabnosti (CUA)
- analiza stroškovne koristnosti (CBA)

Je definirana kot prikaz in analiza stroškov zdravljenja v povezavi z rezultati zdravljenja

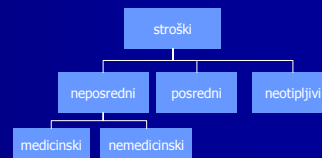
FARMAKOEKONOMIKA

identificira, meri in primerja stroške različnih terapij z zdravili v povezavi s kliničnimi (humanističnimi) izidi

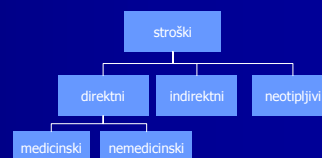
Omogoča učinkovitejšo razporeditev sredstev v sistemu zdravstvenega varstva



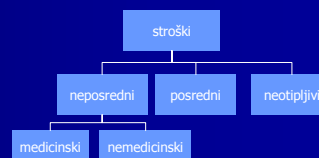
- Neposredni povezani z zdravstvenim stanjem ali zdravljenjem:
 - Hospitalizacija
 - Zdravstveni delavci
 - Diagnostika
 - Laboratorijski testi
 - Material
 - Medicinski pripomočki
 - Zdravila (neželeni učinki!)



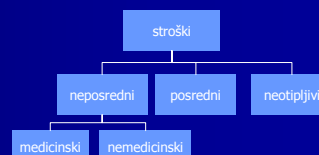
- Fiksni: se ne spreminjajo s količino storitev ali nudeno oskrbo
 - Stavba, pavšalni (overheads)
- Variabilni: spremenljivi
 - Zdravila, testi, materiali
 - Plačila za storitve



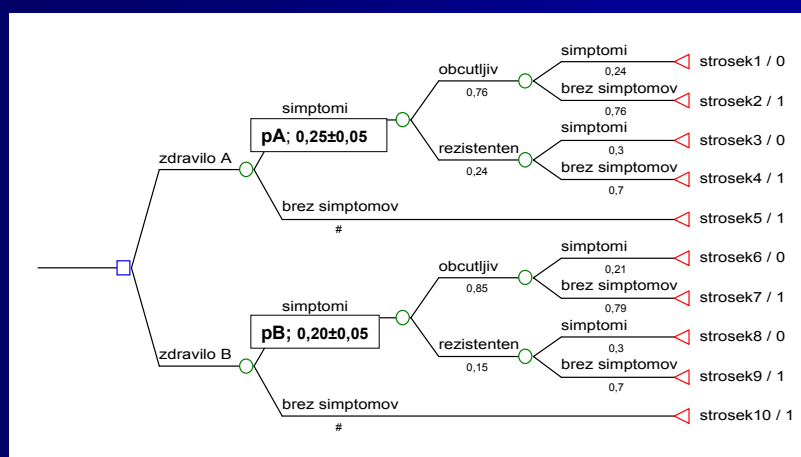
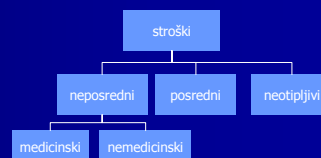
- Nemedicinski stroški, ki so posledica bolezni, vendar ne vključujejo stroškov medicinskega materiala ali storitev
 - Prevoz na pregled
 - Posebna hrana
 - Skrbništvo



- Stroški zaradi zmanjšane ali izgubljene produktivnosti, kot posledica bolezni ali zdravljenja
 - Bolniški stalež - dnevi brez dela (bolnika, skrbnika)
 - Zmanjšana produktivnost na delu
 - Invalidnost
 - Zgodnja upokojitev
 - Prezgodnja smrt



- “Stroški”, ki jih pripišemo trpljenju zaradi bolezni ali zdravljenja
 - Bolečina
 - Trpljenje bolnika in svojcev
 - Čustvena prizadetost zaradi bolezni



Zdravljenje bolnikov z infekcijo urinarnega trakta

Pot ^a	Strošek zdravila (USD)	Dodatni strošek zdravljenja (USD)	Kumulativna verjetnost poti	Strošek poti (USD) ^b	
Zdravilo A	1	27,50	144,50 ^c	0,0456	7,84
	2	27,50	144,50 ^c	0,1444	24,84
	3	27,50	112,00 ^d	0,018	2,51
	4	27,50	112,00 ^d	0,042	5,86
	5	27,50		0,75	20,63
Skupaj				61,68	
Zdravilo B	6	30,00	109,50 ^c	0,0357	4,98
	7	30,00	109,50 ^c	0,1343	18,73
	8	30,00	112,00 ^d	0,009	1,28
	9	30,00	112,00 ^d	0,021	2,98
	10	52,50		0,8	42,00
Skupaj				69,97	

a Glej odločitveno drevo za prikaz poti

b Izračunano kot (strošek zdravila + dodatni strošek zdravljenja) X kumulativna verjetnost poti

c Strošek vsebuje strošek zdravniškega pregleda, laboratorijskih testov in podaljšane (7-dnevne) terapije z zdravilom A oz. B

d Strošek vsebuje strošek zdravniškega pregleda, laboratorijskih testov in strošek terapije z zdravilom C

	UČINKOVITOST	STROŠEK (USD)
ZDRAVILO A	0,9364	61,68
ZDRAVILO B	0,9553	69,97

pod 2,4 in 5

pod 7,9 in 10

10000 bolnikov letno

	OZDRAVLJENIH STROŠEK (USD)		CER
ZDRAVILO A	9364	616800	65,87
ZDRAVILO B	9553	699700	73,24

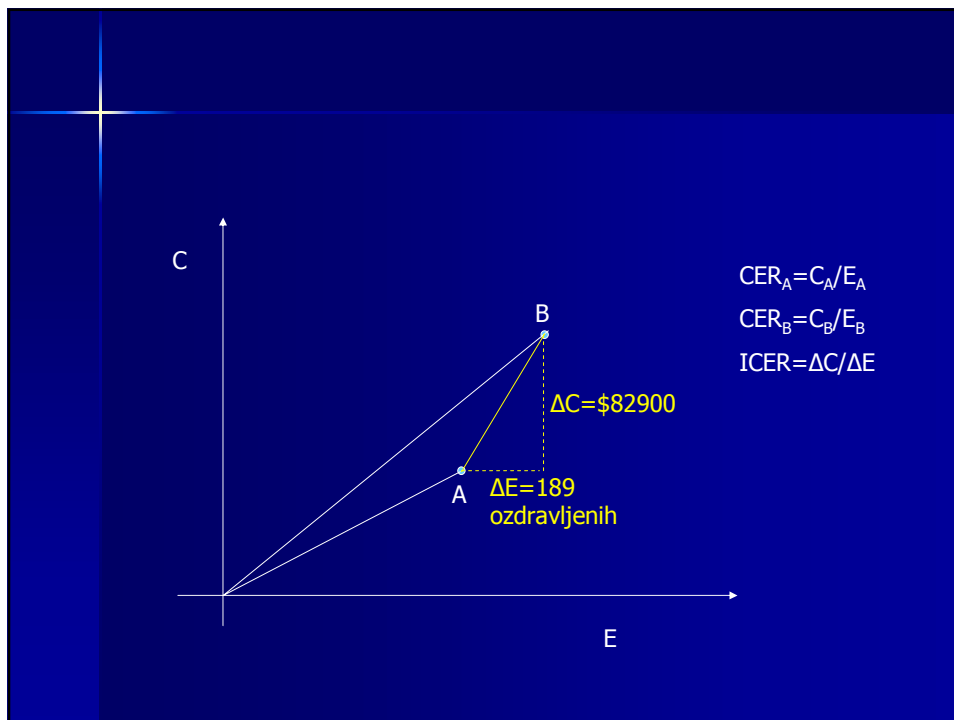
- 65,87 \$ na ozdravljenega bolnika (zdravilo A)
- 73,24 \$ na ozdravljenega bolnika (zdravilo B)

10000 bolnikov letno

	OZDRAVLJENIH STROŠEK (USD)	
ZDRAVILO A	9364	616800
ZDRAVILO B	9553	699700
Δ	189	82900
ICER		439

dodatno
ozdravljeni
bolniki

dodatni
strošek



- Povprečni strošek na ozdravljenega bolnika (CER) je v primeru zdravila A nižji kot v primeru zdravila B.
- Zdravilo B je bolj učinkovito zdravilo, zato nas zanima, kakšen je dodatni strošek na dodatno ozdravljenega bolnika (ICER), ki ga to zdravilo prinaša.
- V primeru, da smo pripravljeni (sposobni) plačati tolikšen dodatni strošek za tak dodatni učinek, potem je zdravilo B stroškovno bolj učinkovito in se uvede kot terapija prvega izbora.

- V primeru, da **nismo** pripravljeni (ne moremo) plačati tolikšen dodatni strošek za tak dodatni učinek, potem zdravilo B **ni stroškovno bolj učinkovito** in se uporabi samo v specifičnih primerih, kot je npr. kontraindikacija na zdravilo A.





- Bolnik
- Zdravstveni delavec
- Plačnik (npr.: zavarovalnica, bolnišnica, delodajalci)
- Družba (država, ministrstvo za zdravje)
- ...

- Farmakoekonomske raziskave relevantne za slovenski zdravstveni sistem
 - prilagoditev obstoječih modelov,
 - izgradnja novih modelov,
 - analize, ki omogočajo pridobitev ocene o družbenem bremenu bolezni,
 - analize, ki vključujejo tako klinične in humanistične, kot tudi ekonomske izide.