Značajke izvanbolničke potrošnje psihofarmaka od 2001.-2010. godine u Gradu Zagrebu

Polić Vižintin, Marina

Doctoral thesis / Disertacija

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:815156

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marina Polić Vižintin

Značajke izvanbolničke potrošnje psihofarmaka od 2001.-2010. godine u Gradu Zagrebu

DISERTACIJA

Zagreb, 2015.

Disertacija je izrađena u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar”

Voditelj rada: doc. dr. sc. Danijela Štimac

Zahvaljujem mentorici Doc. dr. sc. Danijeli Štimac na poticaju i ustrajnoj podršci tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem Prof. dr. sc. Miru Jakovljeviću na idejama koje su značajno unaprijedile ovaj rad.

Zahvaljujem Prof. B. Godmanu, znanstveniku u Sveučilišnoj bolnici Karolinska i Mario Negri institutu za farmakološka istraživanja, na poticaju koji mi je dao izjavom da je ovo istraživanje važno za područje farmakoekonomike i racionalnog propisivanja lijekova.

SADRŽAJ

1.	**UVOD**	**1**
1.1.	**Psihofarmaci**	**1**
	1.1.1. Podjela i djelovanje	2
	1.1.2. Razvoj psihofarmaka	11
1.2.	**Racionalna uporaba lijekova**	**13**
	1.2.1. Regulatorne mjere u svrhu racionalizacije potrošnje lijekova	14
2.	**HIPOTEZA**	**17**
3.	**CILJEVI ISTRAŽIVANJA**	**18**
3.1.	**Osnovni cilj**	**18**
3.2.	**Specifični ciljevi**	**18**
4.	**METODE**	**19**
4.1.	**Izvor podataka**	**19**
4.2.	**Metode za praćenje i ocjenu potrošnje**	**19**
	4.2.1. ATK/DDD metodologija	19
	4.2.2. „Drug Utilization 90“ (DU90%) metoda	20
	4.2.3. Indikatori racionalnosti propisivanja -„Ratio indikatori“	20
4.3.	**Pokazatelji pobola**	**22**
5.	**REZULTATI**	**23**

5.1. Distribucija i trendovi izvanbolničke potrošnje psihofarmaka u Gradu Zagrebu, od 2001.-2010. godine 23

5.1.1. Stabilizatori raspoloženja 27

5.1.2. Antikolinergici 30

5.1.3. Psiholeptici 31

5.1.3.1. Antipsihotici 34

5.1.3.2. Anksiolitici, hipnotici i sedativi 36

5.1.4. Psihoanaleptici 38

5.1.4.1. Antidepresivi 38

5.2. Distribucija i trendovi izvanbolničke potrošnje generičkih psihofarmaka 41

5.3. Distribucija i trendovi izvanbolničke potrošnje pripravaka s produljenim oslobađanjem 48

5.4. Distribucija izvanbolničke potrošnje psihofarmaka unutar „Drug Utilization 90%“ (DU90%) segmenta 49

5.5. Analiza pobola od duševnih poremećaja i poremećaja ponašanja 51

5.5.1. Hospitalizacije zbog bipolarnog afektivnog poremećaja 51

5.5.2. Hospitalizacije zbog depresivnih poremećaja 52

5.5.3. Hospitalizacije zbog shizofrenije 53

6. RASPRAVA 55

6.1. Obilježja izvanbolničke potrošnje psihofarmaka 55

6.1.1. Obilježja izvanbolničke potrošnje stabilizatora raspoloženja 56

6.1.2. Obilježja izvanbolničke potrošnje antipsihotika 57

6.1.3. Obilježja izvanbolničke potrošnje anksiolitika 59

6.1.4. Obilježja izvanbolničke potrošnje hipnotika i sedativa 60

6.1.5. Obilježja izvanbolničke potrošnje antidepresiva 61

6.2. Obilježja izvanbolničke potrošnje generičkih psihofarmaka 64

6.3. Ocjena racionalnosti potrošnje psihofarmaka primjenom „Ratio indikatora“ Eurostat-a i „Drug Utilization 90%“ (DU90%) metode 71

6.4. Povezanost hospitalizacija zbog bipolarnog afektivnog poremećaja, depresija i shizofrenije s potrošnjom stabilizatora raspoloženja, antidepresiva i antipsihotika 75

7. ZAKLJUČCI 78

8. SAŽETAK 80

9. ABSTRACT 81

10. LITERATURA 82

11. ŽIVOTOPIS 94

POPIS OZNAKA I KRATICA

ATK	Anatomsko-Terapijsko-Kemijska klasifikacija lijekova
INN	internacionalni nezaštićeni naziv
SŽS	središnji živčani sustav
DDD	definirana dnevna doza
BAP	bipolarni afektivni poremećaj
GABA	gama-aminomaslačna kiselina
TAD	triciklički antidepresivi
SSRI	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
RIMA	reverzibilni inhibitori monoaminooksidaze
IMAO	inhibitori monoaminooksidaze
HZZO	Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
(DU90%)	Drug Utilization 90%
MKB – 10	Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema 10. revizija
NIMH	National Institute of Mental health
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness
CUtLASS	Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drug sin Schizophrenia Study
NHS	National Health Service
PRAC	Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije
NASSA	noradrenergički i specifični serotoninski antidepresivi
SNRI	Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina
FDA	Food and Drug Administration
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija

1. UVOD

U ukupnoj izvanbolničkoj potrošnji lijekova u Zagrebu, lijekovi s učinkom na živčani sustav nalaze se na drugom mjestu po potrošnji, a unutar ove skupine, psihofarmaci, odnosno lijekovi za liječenje mentalnih poremećaja imaju udjela od gotovo 80% (1,2,3).

Morbiditetni pokazatelji idu u prilog tako visokoj potrošnji psihofarmaka. Godinama se duševni poremećaji nalaze na prvom mjestu po broju korištenih dana bolničkog liječenja sa udjelom od 30% u ukupnom broju bolnoopskrbnih dana, te tako predstavljaju najveći teret bolesti u Zagrebu i u Hrvatskoj (4,5). Svaki treći dan bolničkog liječenja koristi se za skupinu duševnih bolesti i poremećaja ponašanja. Analizom po bolnoopskrbnim danima, dijagnoze shizofrenija (F20) i povratni depresivni poremećaj (F33) sudjeluju sa 10% u svim hospitalizacijama u zagrebačkim bolnicama. Od deset vodećih uzroka dugotrajnog bolničkog liječenja čak je osam iz skupine Duševni poremećaji i poremećaji ponašanja (4,5). Značajan su čimbenik i izvanbolničkog morbiditeta sa 4,4% udjela u dijagnozama opće medicine i 8,8% udjela u bolestima i stanjima hitne medicinske pomoći (4).

Prema pokazateljima morbiditeta i potrošnje psihofarmaka, može se zaključiti da poremećaji mentalnog zdravlja svakako predstavljaju jedan od prioritetnih javnozdravstvenih problema kod nas, a i u ostalim razvijenim zemljama (1-7).

Na potrošnju lijekova utječe više čimbenka. Najvažniji među njima su zdravstvene potrebe stanovništava ocijenjene od strane stručnjaka. Zdravstvene potrebe su uvjetovane pobolom i starenjem populacije (1). Osim zdravstvenih potreba koje su objektivan uzrok potrošnje, izuzetno je velik utjecaj proizvođača i distributera lijekova, zatim stavova i znanja liječnika, zahtjeva i očekivanja pacijenta te organizacije zdravstvene službe uz regulatorne državne institucije i mjere (1,8-11).

1.1. Psihofarmaci

Posljednje desetljeće prošlog stoljeća, poznato kao dekada mozga, donijelo je brojne nove spoznaje o etiopatogenezi duševnih poremećaja i mehanizmima djelovanja psihofarmaka (12). Suvremena psihijatrija raspolaže brojnim, djelotvirnim i raznovrsnim biološkim, psihoterapijskim i socioterapijskim metodama liječenja (13). Kako metode biološkog liječenja dokazuju visoku učinkovitost i predstavljaju metodu izbora za određena psihopatološka

stanja, liječenje biološkim metodama jedno je od ključnih metoda liječenja oboljelih od raznih duševnih bolesti (14).

Psihofarmaci ili psihotropni lijekovi spadaju u takozvanu biološku terapiju psihičkih poremećaja (15). To su kemijske tvari koje u određenoj dozi na poseban način djeluju na duševni život i psihičko ponašanje.

1.1.1. Podjela i djelovanje

Prema Anatomsko–Terapijsko-Kemijskoj (ATK) klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije, svi lijekovi su razvrstani u 14 skupina prema anatomskoj cjelini na kojoj se očituje glavni učinak lijeka (I razina), a dalje u četiri niže razine (16):

I. razina: glavna anatomska skupina
II. razina: glavna terapijska skupina
III. razina: terapijska podskupina
IV. razina: kemijsko-terapijska podskupina
V. razina: INN (intrenacionalni nezaštićeni naziv)-generički naziv lijeka

Na I razini pod oznakom N nalaze se pripravci koji djeluju na živčani sustav, koji se na II razini dijele na slijedeće farmakološko-terapijske podskupine:

- N 01 Anestetici
- N 02 Analgetici
- N 03 Antiepileptici
- N 04 Antiparkinsonici
- N 05 Psiholeptici
- N 06 Psihoanaleptici
- N 07 Ostali lijekovi koji djeluju na SŽS

Iako je ova klasifikacija suvremena i opće prihvaćena, kod kliničara izaziva raspravu jer se veliki broj psihofarmaka upotrebljava u više terapijskih indikacija, dok ih ATK klasificira prema indikacijama za koje je taj lijek prvobitno pokazao efikasnost.

U ovom istraživanju koristi se ATK klasifikacija koja uz Definirane dnevne doze (DDD) predstavlja temelj ATK/DDD metodologije Svjetske zdravstvene organizacije, zbog njene neosporne vrijednosti u istraživanju potrošnje lijekova i razvoju farmakoepidemiologije (16,17).

Definirana dnevna doza je prosječna dnevna doza lijeka pri primjeni za glavnu indikaciju, kod odrasle osobe. To je tehnička jedinica za mjerenje potrošnje lijekova i ona ne mora odgovarati preporučenoj dnevnoj dozi. Definirana dnevna doza je neovisna o cijeni i pakovanju lijeka te stoga pogodna za praćenje trendova i usporedbe potrošnje lijekova među različitim populacijskim skupinama i u različitim sredinama (16,17).

Klasifikacija psihofarmaka registriranih u Republici Hrvatskoj (RH) prema ATK sustavu prikazana je u tablici 1 (18).

Tablica 1. Klasifikacija psihofarmaka registriranih u RH prema ATK sustavu

N 03 Antiepileptici

N 03 A A	**Barbiturati**
	metilfenobarbiton fenobarbital
N 03 A B	**Derivati hidantoina**
	fenitoin
N 03 A E	**Derivati benzodiazepina**
	klonazepam
N 03 A F	**Derivati karboksamida**
	karbamazepin okskarbazepin
N 03 A G	**Derivati masnih kiselina**
	Na-valproat
N 03 A X	**Ostali antiepileptici**
	lamotrigin topiramat gabapentin pregabalin levitiracetam

N 05	**Psiholeptici**
N 05 A	**Antipsihotici**
N 05 A A	**Fenotiazini s dimetilaminopropilnom skupinom**
	levomepromazin promazin
N 05 A B	**Fenotiazini piperazinske skupine**
	flufenazin
N 05 A D	**Derivati butirofenona**
	haloperidol – Haldol
N 05 A E	**Derivati indola**
	ziprasidon
N 05 A F	**Derivati tioksantena**
	zuklopentiksol
N 05 A H	**Diazepini, oksazepini i tiazepini**
	klozapin olanzapin kvetiapin
N 05 A L	**Benzamidi**
	sulpirid amisulpirid
N 05 A N	**Litij**
	litij-karbonat
N 05 A X	**Ostali antipsihotici**
	risperidon – Rispolept, Risset paliperidon

N 05 B	**Anksiolitici**
05 B A	**Derivati benzodiazepina**
	alprazolam bromazepam diazepam lorazepam medazepam oksazepam

N 05 C	**Hipnotici i sedativi**
N 05 C D	**Derivati benzodiazepina**
	flurazepam midazolam nitrazepam
N 05 C F	**Lijekovi srodni benzodiazepinima**
	zolpidem zaleplon
N 05 C M	**Ostali hipnotici i sedativi**
	valerijana (odoljen)

N 06 Psihoanaleptici

N 06 A	**Antidepresivi**
N 06 A A	**Neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina**
	amitriptilin – Amyzol klomipramin – Anafranil maprotilin – Ladiomil
N 06 A B	**Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina**
	fluvoksamin fluoksetin sertralin paroksetin escitalopram citalopram
N 06 A G	**Inhibitori monoaminooksidaze tipa A**
	moklobemid
N 06 A X	**Ostali antidepresivi**
	tianeptin reboksetin venlafaksin mirtazapin duloksetin bupropion hipericin

N 06 B	**Psihostimulansi, lijekovi za ADHD i nootropici**
N 06 BA	**Simpatomimetici koji djeluju centralno** metilfenidat atomoksetin
N 06 BX	**Ostali psihostimulansi i nootropici**
	piracetam

N 06 D	**Lijekovi protiv demencije**
N 06 DA	**Inhibitori kolinesteraze (kolinergici)**
	donepezil rivastigmin
N 06 DX	**Ostali lijekovi protiv demencije**
	memantin

Stabilizatori raspoloženja

Liječenje bolesnika s bipolarnim afektivnim poremećajem (BAP) uključuje lijekove koji smanjuju simptome manije i depresije i sprečavaju pojavu novih epizoda bolesti, a zovu se stabilizatori raspoloženja. Ovoj skupini pripada i litij koji je gotovo 5 desetljeća zlatni standard u liječenju manija, zahvaljujući činjenici da je istodobno terapijski i profilaktički lijek. Do konca prošlog stoljeća litijeve su soli predstavljale temeljnu terapiju bipolarnog poremećaja, a samo u slučaju rezistencije na litij ili ozbiljnih nuspojava karbamazepin, valproat, a kasnije i drugi antiepileptici, predstavljali su terapijsku alternativu (19).

Uvođenje antiepileptika u liječenje bipolarnog afektivnog poremećaja temeljilo se na kliničkom iskustvu i hipotezi da se kod određenog postotka bolesnika s bipolarnim afektivnim poremećajem možda radi o kliničkoj varijaciji nekog oblika psihomotorne epilepsije (20). Među prvima uvedeni su karbamazepin i valproat, oba kao protumanični stabilizirajući lijekovi, tako da predstavljaju prvu generaciju lijekova u toj indikaciji. U drugu generaciju antiepileptika s istom indikacijom ubrajaju se lamotrigin, gabapentin i topiramat (20). Smatra se da je učinak stabilizacije neurona, koji imaju svi antiepileptici, ključan u liječenju faza povišenog i sniženog raspoloženja, kao i u terapiji održavanja. Osim stabilizacije neurona, različiti antiepileptici imaju i specifične učinke na neurotransmiterske sustave, koji dodatno mogu pomoći u liječenju pojedinih simptoma BAP-a. Antiepileptici imaju povoljan učinak i na simptome iritabilnosti i agresivnog ponašanja u bolesnika s epilepsijom, a upravo se ti simptomi javljaju i u bolesnika s manijom (21).

PSIHOLEPTICI

Psiholeptici su lijekovi koji smanjuju psihički tonus, odnosno reduciraju psihičku aktivnost (15). Dijele se na antipsihotike, anksiolitike, te hipnotike i sedative (18).

Antipsihotici

Antipsihotički učinak je najvažniji učinak ove skupine lijekova, a sastoji se u otklanjanju sumanutih ideja i halucinacija, reorganizaciji psihičkih funkcija i povratku u stvarnost. Antipsihotici su općenito djelotvorni u liječenju pozitivnih psihotičnih simptoma (halucinacije, bizarno ponašanje, sumanutost) neovisno o dijagnostičkoj kategoriji. Antipsihotici druge generacije djelotvorni su i u poboljšavanju negativnih psihotičnih simptoma kao nemotiviranost, socijalno povlačenje, afektivna zaravnjenost, akinezija (15).

Posljednjih godina antipsihotični učinak se pokušava objasniti djelovanjem lijekova na procese neuroplastičnosti i transkripcijsku aktivaciju gena što dovodi do promjene u ekspresiji gena i (22).

Mehanizam djelovanja antipsihotika nije još posve razjašnjen premda su opisani brojni učinci ove skupine lijekova na različite procese u središnjem živčanom sustavu. Danas razlikujemo rane učinke antipsihotika koji se odvijaju putem blokade neurotransmitorskih receptora i kasne učinke koji su posljedica promjene u ekspresiji gena koja dovodi do neuronske regeneracije (22).

Prema kliničkoj klasifikaciji antipsihotike možemo razvrstati na tipične (dominantna antidopaminergička aktivnost, izražene ekstrapiramidne nuspojave) i atipične (rijetke ekstrapiramidne nuspojave, izražen učinak i na druge neurotransmitorske sustave). Prema povijesnoj klasifikaciji mogu se podijeliti na antipsihotike prve, druge i treće generacije. Antipsihotici prve generacije (klorpromazin, promazin, perazin, flufenazin, haloperidol) djeluju prvenstveno na H produktivne simptome shizofrenije, a njihova primjena je praćena ranim i kasnim ekstrapiramidnim nuspojavama. Antipsihotici druge generacije (sulpirid, klozapin, tioridazin itd.) imaju prihvatljiviji profil nuspojava, a u usporedbi s prvom generacijom imaju i bolji učinak na negativne i kognitivne simptome. Antipsihotici treće generacije (risperidon, olanzapin itd.) predstavljaju vidan napredak u liječenju shizofrenije zbog više razloga. Bolje se podnose, moguće ih je primijeniti u premorbidnoj i prodromalnoj fazi, te u prevenciji relapsa shizofrenije (22).

Novi, atipični antipsihotici, iako su značajno skuplji od klasičnih antipsihotika vrlo brzo na tržištu preuzimaju prevlast te po stručnim smjernicama postaju prva linija u tretmanu shizofrenije i psihotičnih poremećaja općenito (14,23). Prema najnovijim smjernicama World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) za liječenje akutne faze shizofrenije efikasni su tipični i atipični antipsihotici. Ipak, za liječenje prve epizode preferiraju se atipični antipsihotici, naročito risperidon, olanzapin i quetiapin zbog rjeđih neuroloških nuspojava, te bolje ustrajnosti u pridržavanju terapije. U dugotrajnoj terapiji održavanja, naročito u prevenciji relapsa, također se izvjesna prednost daje antipsihoticima druge i treće generacije (24,25,26).

Anksiolitici, hipnotici i sedativi

Anksiolitici (trankvilizatori, ataraktici) su relativno noviji psihofarmaci koji ublažavaju, odnosno uklanjaju tjeskobu, emocionalnu napetost, a da pri tome, za razliku od hipnotika, ne izazivaju jači umor (15,27). Najpopularniji i najčešće propisivani anksiolitici su benzodiazepini koji su ujedno i jedna od najpropisivanijih skupina lijekova uopće. Ubrajaju se u lijekove s najširim indikacijskim područjem i masovnom potrošnjom i mimo liječničkih preporuka (28). Ako se racionalno primjenjuju korisni su i učinkoviti. Primjenjuju se u gotovo svim granama medicine pa je nužno poznavanje načela njihove racionalne primjene. U Hrvatskoj je potrošnja benzodiazepina natprosječno visoka u usporedbi sa Slovenijom, Češkom, Slovačkom i Poljskom (23).

Mehanizam djelovanja benzodiazepina je pojačavanje GABA-ergičke sktivnosti. Gama-aminomaslačna kiselina (GABA) pripada u glavne inhibitorne neurotransmitere u središnjem živčanom sustavu (15).

Najvažnije indikacije za primjenu benzodiazepina su anksiozni poremećaji i poremećaji spavanja. S obzirom na različitu distribuciju benzodiazepinskih receptora u mozgu moguće je da se anksiolitički i hipnotski učinci ne preklapaju, te da neki benzodiazepini imaju bolji hipnotski a drugi bolji anksiolitički učinak. U načelu učinak ovisi o dozi tako da benzodiazepini u malim dozama imaju anksiolitički, a u većim hipnotski učinak (28). Pozitivne strane benzodiazepina su: poznat mehanizam djelovanja, velika terapijska širina, dobro podnošenje i prihvaćanje od bolesnika, brzo djelovanje, učinkovitost, te široki spektar primjene. U negativne strane ubrajaju se razvoj tolerancije i ovisnosti, velik potencijal zloupotrebe, mogući paradoksalni učinci kao agitacija i agresivnost (23). Zbog razvoja tolerancije na anksiolitično djelovanje benzodiazepina, savjetuje se vremensko ograničenje terapije na maksimalno 4 tjedna u kontinuitetu, što je u kliničkoj praksi često vrlo teško postići (15). U načelu se može reći kako benzodiazepine treba uzimati tjednima, samo iznimno mjesecima, a nipošto godinama, ako se želi izbjeći razvoj ovisnosti (28).

Hipnotici (sedativi) su lijekovi koji izazivaju san, a u većim dozama narkozu i komu. U malim dozama djeluju sedativno (15). Benzodiazepini su najpropisivaniji, a vjerojatno i najbolji hipnotici. Izbor hipnotika iz ove skupine ovisi o tipu nesanice, a u odabiru je od presudnog značenja poluživot lijeka, tj. trajanje hipnotičkog učinka. Kod bolesnika koji imaju poteškoće usnivanja koristi se benzodiazepin s brzim početkom djelovanja i kratkim učinkom

(triazolam), kod teškoća prosnivanja hipnotik srednje dugog djelovanja (temazepam), a kod preuranjenog buđenja hipnotik koji djeluje 7-8 sati (nitrazepam, flurazepam) (15).

PSIHOANALEPTICI

Psihoanaleptici su psihofarmaci koji podižu osnovno raspoloženje, potiču aktivnost i stimuliraju budnost.

Antidepresivi

Antidepresivi ublažavaju depresivno raspoloženje, ali i osjećaj psihomotorne ukočenosti, straha i anksioznosti depresivnih bolesnika. Antidepresivni učinak je složen i povezan s korekcijom biokemijskih promjena u mozgu depresivnih bolesnika (13). Triciklički antidepresivi (TAD) ili neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina, pojačavaju učinak nekih biogenih amina (noradrenalina, serotonina, dopamina) u središnjem živčanom sustavu, inhibirajući njihov povratak iz sinaptičke pukotine u presinaptički živčani završetak blokadom presinaptičkih α2-adrenergičnih receptora, što omogućuje njihovo pojačano djelovanje na postsinaptičkim neuronima (15,29). Uz to djeluju i antagonistički na muskarinske receptore, a taj je učinak odgovoran za brojne neželjene učinke antidepresiva (13,15).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) su nova skupina antidepresiva koji blokiraju povrat serotonina iz sinaptičke pukotine u presinaptički živčani završetak. Izazivaju manje neželjenih učinaka u usporedbi s tricikličkim antidepresivima koji uz serotonin, blokiraju povrat noradrenalina i dopamina. Antidepresivni učinak postiže se tek pri blokadi serotoninskog transportera oko 80% (29). Inhibitori serotonina ne izazivaju antikolinergičke učinke, niske su toksičnosti i duljeg djelovanja (15). Zajedno sa selektivnim i reverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (RIMA) ubrajaju se u treću generaciju sa selektivnijim učincima koji su rezultat ciljane potrage i „problem solving" strategije (13).

Inhibitori monoaminooksidaze (IMAO) inhibiraju enzim koji razgrađuje monoaminske neurotransmitere. Kao rezultat te inhibicije raste u tkivima razina noradrenalina, adrenalina, serotonina, dopamina, tiramina i triptamina. Porastu koncentracije noradrenalina i serotonina u središnjem živčanom sustavu pripusuje se antidepresivni učinak tih lijekova (15).

Najčešće nuspojave tricikličkih antidepresiva uz sedaciju, dolaze od strane vegetativnog živčanog sustava zbog izrazitog antikolinergičnog djelovanja (suhoća usta, smetnje akomodacije oka, tahikardija, opstipacija, retencija urina) (30). Zbog kardiotoksičnog

djelovanja, visoke intrizične toksičnosti i relativno velikog fatalnog indeksa toksičnosti, triciklički antidepresivi su lijekovi drugog izbora i smiju se primjenjivati samo pod strogim nadzorom psihijatra (30). Međutim, moguće je da su učinkovitiji od selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina zbog većeg broja terapijskih mehanizama (13). Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina izazivaju manje nuspojava u usporedbi s tricikličkim antidepresivima. Ne izazivaju antikolinergičke učinke, niske su toksičnosti i duljeg djelovanja. Ipak, mogu dovesti do akatizije i serotoninskog sindroma. Seksualne disfunkcije koje se mogu javiti prilikom terapije antidepresivima, najčešće se vežu uz klomipramin i selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (15,30). Antidepresivi se osim za liječenje depresivnih poremećaja primjnjuju i za liječenje anksioznih poremećaja (panični poremećaj, postraumatski stresni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj, fobični poremećaj), poremećaja spavanja i budnosti, poremećaja prehrane, alkoholizma, poremećaja kontrole impulsa itd (23).

1.1.2. Razvoj psihofarmaka

Godinom uvođenja prvog službenog psihofarmaka u liječenje psihotičnih bolesnika smatra se 1952. godina. Bio je to klorpromazin, antipsihotik koji je još i danas u uporabi (31). Sintetizirao ga je u Francuskoj 1950. godine P. Charpentier, a kada su Delay i Deniker 1952. godine nakon kliničke primjene na 38 psihotičnih bolesnika objavili kako klorpromazin, ne samo da otklanja psihomotorni nemir već ima i dobar učinak na halucinacije, sumanute ideje, autizam i afektivne simptome, rođeni su antipsihotici koji otvaraju nove perspektive u liječenju shizofrenih bolesnika (22).

Zbog širokog spektra primjene i učinkovitosti klorpromazin dobiva naziv Largactil (large action – široko djeluje). Već godinu dana kasnije klorpromazin se primjenjuje i kod nas u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče (14). Saznanje da se klorpromazin može uspješno primijeniti kod psihotičnih poremećaja, ubrzalo je sintezu novih antipsihotika. Uskoro potom otkriva se i učinkovitost Rauwolfie Serpentine u liječenju duševnih bolesnika i od nje se proizvodi rezerpin kao idući komercijalni antipsihotik. Ti su lijekovi nazvani neurolepticima zbog čestog izazivanja neuroleptičnog sindroma (medikamentni ekstrapiramidalni sindrom). Uskoro se dokazalo da medikamentni ekstrapiramidalni sindrom nije mehamizam antipsihotičnog djelovanja, već nuspojava na antipsihotike. Ipak taj naziv je tek nedavno potisnut i zamijenjen nazivom antipsihotici (31). Godine 1957. otkriva se blokirajuće

djelovanje klorpromazina na postsinaptičke dopaminske receptore (31). Tako je razvijena dopaminska teorija shizofrenije, utemeljena na spoznaji da je hiperaktivnost centralnog dopaminergičnog sustava vodeći poremećaj za nastajanje shizofrenije. Godine 1958. otkriven je klozapin, a time i spoznaja o značajnoj ulozi serotonina u razvoju shizofrenije. Klozapin je serotoninsko-dopaminski antagonist i prijašnja dopaminska hipoteza shizofrenije, sada je zamijenjena serotoninsko-dopaminskom hipotezom (22). Njegova primjena u kliničkoj praksi počinje sedamdesetih godina prošlog stoljeća.

Antipsihotici prve generacije (sve do pojave klozapina) nazivaju se klasičnim antipsihoticima, neurolepticima ili tpičnim antipsihoticima. Svi antipsihotici prve generacije (klorpromazin, haloperidol, promazin, perazin, flufenazin) pokazali su se vrlo učinkovitim u liječenju psihotičnih bolesnika, pogotovo u učinku na pozitivne psihotične simptome, a zajedničko im je obilježje da izazivaju ekstrapiramidne nuspojave.

Antipsihotici druge generacije (sulpirid, klozapin, tioridazin) rezultat su težnje za eliminacijom ekstrapiramidnih nuspojava i učinkovitošću na negativne simptome shizofrenije. Klozapin je prozvan atipičnim antipsihotikom zbog malog rizika za razvoj ekstrapiramidnih nuspojava te je kasnije naziv „atipičan“ upotrebljavan za svaki novi antipsihotik tijekom zadnjeg desetljeća, usprkos kemijskoj, farmakološkoj i kliničkoj heterogenosti nove generacije antipsihotika (14,22). Postoje mišljenja da se klozapin i antipsihotici druge generacije neopravdano nazivaju atipičnim, jer se upravo oni sukladno novijim spoznajama o biologiji shizofrenije, tipični antipsihotici (31). Devedesetih godina prošlog stoljeća pojavljuju se novi atipični antipsihotici ili antipsihotici treće generacije. Toj skupini pripadaju olanzapin, risperidon, kvetiapin, ziprasidon, aripiprazol te najnoviji paliperidon (14,22).

U farmakološkom tretmanu anksioznosti, razvoj benzodiazepina predstavlja veliki napredak. Ovi lijekovi su u potpunosti zamijenili do tada upotrebljivane barbiturate koji su imali znatno nepovoljniji profil nuspojava, prvenstveno visoku toksičnost.

Prvi benzodiazepin patentiran još davne 1959. godine bio je klordiazepoksid, kasnije poznat pod tvorničkim imenom Librium. Kontinuirano istraživanje srodnih supstanci dovelo je 1963. godine do pronalaska diazepama, anksiolitika koji je 3-10 puta potentniji od svog prethodnika, a ima širi spektar djelovanja, antikonvulzivno i jače miorelaksirajuće djelovanje. Istraživanje derivata benzodiazepina se nastavlja te na svjetskom tržištu postoji četrdesetak lijekova iz ove skupine (15).

1.2. Racionalna uporaba lijekova

Troškovi za lijekove sve više opterećuju ionako nedostatna sredstva za zdravstvenu zaštitu te racionalna uporaba lijekova predstavlja važan dio zdravstvene politike svake države. Sustavno praćenje i analiza potrošnje lijekova omogućava nam da dobijemo stvarni uvid u potrošnju lijekova, identificiramo uzroke i posljedice prekomjerne potrošnje, planiramo mjere za sprječavanje prekomjerne potrošnje i evaluiramo uspješnost provedenih mjera, te tako težimo idealnoj racionalnoj uporabi (32). Na rast troškova za lijekove utječe sve veći udio novijih lijekova, koji su u pravilu skuplji (33). Drugi važan čimbenik koji utječe na rast troškova za lijekove jest činjenica da se životni vijek produljio, te da je udio kroničnih bolesti sve dominantniji u troškovima farmakoterapije i liječenja općenito(1,8,34).

Racionalna uporaba lijekova predstavlja najbolju zaštitu od nekontroliranog rasta troškova za lijekove, što u konačnici znači i najbolju skrb za pacijenta (1,33,34).

Termin „racionalna potrošnja lijekova“ te termin „racionalizacija“ često se koriste u zdravstvenoj politici, poglavito u politici lijekova. Međutim, upotreba ovoga termina nije uvijek adekvatna, jer se vrlo često događa da se pod terminom **racionalizacije** provode mjere **racioniranja.** Zbog toga je neophodno definirati i jasno razlučiti ova dva termina.

Racioniranje: riječ nastala od njemačke riječi *racion-obrok*. To je administrativni postupak. Podrazumjeva administrativnu raspodjelu zbog nedostatka robe i sirovine. Primjena racioniranja je opravdana za kraće kritično razdoblje i često se primjenjuje u izvanrednim uvjetima. Odluka o racioniranju donosi se iz jednog upravljačkog centra. Dužom primjenom, racioniranje guši inicijativu, sprječava napredak i oštećuje kvalitetu rada. Dugotrajno, racioniranje poskupljuje normalno odvijanje procesa i opterećuje sustav sporednim, administrativnim kontrolnim mehanizmima.

Racionalizacija: riječ nastala od latinske riječi *ratio-razum.* To je stručni postupak. Termin racionalizacija vezan je uz racionalizam-shvaćanje da znanje, logika i razumno ponašanje dovode do poboljšanja sustava. Primjenom racionalizacije, izbjegavaju se nepotrebne aktivnosti kao što je npr. dupliciranje, a poboljšava se tehnologija i metodologija rada. Cilj racionalizacije je povećanje krajnjeg učinka uz smanjenje troškova (35).

Racionalna farmakoterapija podrazumijeva pravi lijek u pravoj dozi, za pravog pacijenta, tijekom potrebnog razdoblja i uz najniži trošak za pojedinca i zajednicu (32,33).

Odabir adekvatnog lijeka zahtijeva zadovoljenje slijedećih kriterija(33):

- Maksimalna djelotvornost
- Minimalni štetni učinci
- Poštivanje pacijentovog prava na sudjelovanje u odabiru lijeka
- Minimalni troškovi

Cilj racionalne farmakoterapije mora biti optimalna skrb pacijenta, a ekonomski teret liječenja mora biti samo jedan u nizu elemenata koji sudjeluju u izboru terapije (33).

Primjena racionalne farmakoterapije ovisi o informacijama o potrošnji lijekova, ustrajnosti pacijenata u primjeni lijekova, djelotvornosti lijekova te neželjenim učincima lijeka (36). Pri tome se potrošnja lijekova mora analizirati u kontekstu cjelokupne zdravstvene zaštite u korelaciji sa ostalim javnozdravstvenim pokazateljima (korištenje zdravstvene službe, morbiditet, mortalitet itd.) (1,23).

1.2.1. Regulatorne mjere u svrhu racionalizacije potrošnje lijekova

U brojnim državama svijeta, pa tako i kod nas, poduzimaju se različite regulatorne mjere s ciljem racionalizacije potrošnje lijekova. Mjere zdravstvene politike u različitim zemljama su u različitoj mjeri temeljene na znanstvenim i stručnim medicinskim pokazateljima. One su najčešće posljedica ekonomskih istraživanja. U kojoj mjeri su poduzete zakonske i regulatorne mjere imale za posljedicu racionalniju i adekvatniju uporabu lijekova, dosadašnji znanstveni radovi nisu uspjeli u cijelosti pokazati. Bilo je pokušaja analiziranja poduzetih mjera s ciljem racionalizacije potrošnje lijekova, ali sva ova istraživanja imala su velika metodološka ograničenja. Sva istraživanja temeljena su samo na post-intervencijskim pokazateljima, bez usporedbe sa pokazateljima prije primjene mjera, te su zaključci donošeni isključivo na temelju subjektivnih procjena stručnjaka. Posljedično, nema konkretnih zaključaka o utjecaju nacionalnih politika lijekova na racionalizaciju i kvalitetu propisivanja lijekova (37). Mnoge su zemlje Europske Unije uspjele racionalizirati potrošnju lijekova između ostalog stimuliranjem propisivanja generičkih lijekova, koji su jeftiniji, a jednako učinkoviti kao i izvorni lijek (38-42). To se pokazalo naročito uspješnim u zemljama u kojima su liječnici dodatnim mjerama poticani u propisivanju generika (38). Najnovija istraživanja ukazuju na prednosti „kombinirane inicijative“ u racionalizaciji potrošnje kojom se učinci snižavanja cijena generika pojačavaju s "mjerama potražnje", kako bi se maksimalno povećala učinkovitost propisivanja. Te mjere uključuju edukaciju liječnika i pacijenata o istoj

kvaliteti i relativnoj neškodljivosti generičkih lijekova u odnosu na zaštićene lijekove, poticanje propisivanja generičkog imena „aktivne tvari“ umjesto zaštićenog „tvorničkog“ imena, generičku supstituciju od strane farmaceuta, razne financijske poticaje, smjernice za propisivanje lijekova, elektronsko propisivanje lijekova itd (34). Povećanje generičkog tržišta i dostupnost generičkih lijekova dovode do snižavanja cijena lijekova i stimulacije konkurencije. U odnosu na izvorni lijek, generički su ovisno o nacionalnoj politici cijena lijekova, jeftiniji između 20%-80%. Svojom dostupnošću na tržištu snižavaju opće troškove za lijekove, a putem konkurencije snižavaju i cijenu samog izvornog lijeka te tako ostvaruju i dodatnu korist (42).

Zdravstvena politika u Hrvatskoj, u pokušaju uspostave mjera za ograničenje prekomjerne financijske potrošnje za lijekove te racionalizaciju potrošnje lijekova donijela je, u promatranom desetogodišnjem razdoblju niz pravilnika i zakona kojima se direktno, ili indirektno, pokušalo potrošnju lijekova učiniti racionalnijom. Godine 2001. donesen je novi Zakon o zdravstvenom osiguranju (43). Na temelju toga zakona Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje je iste godine, donio Odluku o utvrđivanju Liste lijekova, na kojoj se nalaze svi lijekovi koji se mogu propisati na recept, ili dobiti u okviru liječenja u zdravstvenoj ustanovi u Republici Hrvatskoj. Listom je određena i visina participacije za pojedine lijekove (44). Godine 2002. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, donijelo je Pravilnik o uvjetima i načinu provođenja dopunskog zdravstvenog osiguranja (45,46). Ovim mjerama, definirane su kategorije građana koje imaju pavo na besplatno dopunsko zdravstveno osiguranje, koje, između ostalog, pokriva i troškove participacije za lijekove. 2004. godine u cilju zaustavljanja rastućih troškova za lijekove, a po uzoru na europske zemlje, donesen je Pravilnik o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko. Pravilnikom je propisano da će mjerila za određivanje cijena lijekova na veliko biti njihova usporedna cijena u drugim državama, razina usporedne cijene na veliko, farmakoekonomska studija te referentna cijena (47). Kao osnova za utvrđivanje usporedne cijene lijeka na veliko služi cijena na veliko istoga lijeka (identičnog generičkog entiteta i identičnog farmaceutskog oblika) u Italiji, Francuskoj i Sloveniji, a ako nema podataka o cijenama lijekova u tim zemljama tada se uspoređuje s cijenama u Španjolskoj i Češkoj. S ciljem jedinstvenog praćenja potrošnje lijekova po preporuci EURO-MED-STAT-a, 2005. godine donešen je Pravilnik o vrsti podataka i načinu izrade izvješća o prometu gotovih lijekova, kojim se potrošnja lijekova prati i prikazuje primjenom ATK/DDD metodologije (48,49).

2006. godine HZZO je uveo dvije liste lijekova: osnovnu sa svim esencijalnim lijekovima pokrivenim od obveznog osiguranja i dopunsku listu s lijekovima djelomično pokrivenim iz obveznog osiguranja, a djelomično od strane pacijenta (50,51).

Od 2009. godine, da bi dospjeli na osnovnu listu HZZO-a, cijene na veliko originalnih lijekova zaštićenih patentom trebaju biti barem 10% niže od prosječne cijene zaštićenih originala u navedenim zemljama. Lijekovi koji više nisu pod zaštitom trebaju biti barem 35% jeftiniji, a generički lijekovi moraju imati za barem 30% nižu cijenu od prosječne cijene u Italiji, Francuskoj i Sloveniji. Istu cijenu kao i u usporednim zemljama mogu imati samo izvorni lijekovi koji sadrže potpuno novu djelatnu tvar, a na tržištu RH se pojavljuju prvi put, dok istovrsni lijek istog nezaštićenog imena ne smije prelaziti 90% cijene zadnjeg istovrsnog generika uvedenog na listu (40,52,53).

Pravilnikom o mjerilima za stavljanje lijekova na osnovnu i dopunsku listu lijekova HZZO unaprijedila se metodologija za donošenje preporuka za stavljanje lijekova na listu. Uvedeno je i obvezno izvješćivanje o svim promotivnim troškovima, i financijskim transakcijama između farmaceutskih tvrtki i liječnika zaposlenih u javnom zdravstvu (52).

O racionalnosti potrošnje psihofarmaka nema dovoljno istraživanja. Iako u Hrvatskoj postoje brojna istraživanja psihofarmaka, rijetka su ona koja koriste ATK/DDD metodologiju Svjetske zdravstvene organizacije, sustavno istražujući racionalnost potrošnje (2,3,54). Nešto više ih je u susjednim zemljama Regije (55-61). Poglavito nedostaju istraživanja o potrošnji generičkih psihofarmaka koja bi analizirala racionalnost propisivanja psihofarmaka (62).

Praćenje potrošnje i racionalnosti propisivanja lijekova primjenom ATK/DDD metodologije Svjetske zdravstvene organizacije temelj je za donošenje odluka na području javnog zdravstva i farmakoepidemiologije, tako da ovo istraživanje ima prije svega javnozdravstveni značaj.

S obzirom na niz regulatornih mjera donešenih u cilju racionalizacije potrošnje lijekova, nove terapijske smjernice te veći izbor psihofarmaka, za očekivati je da se u istraživanom razdoblju racionalnost propisivanja psihofarmaka povećala.

2. HIPOTEZA

U Gradu Zagrebu u istraživanom razdoblju od 2001. do 2010. godine povećala se racionalnost propisivanja psihofarmaka.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1. Osnovni cilj:

Istražiti trendove izvanbolničke potrošnje psihofarmaka od 2001.-2010. godine u Gradu Zagrebu te ocijeniti racionalnost propisivanja na razini primarne zdravstvene zaštite.

3.2. Specifični ciljevi:

1. Utvrditi distribuciju najpropisivanijih podskupina psihofarmaka i pojedinih lijekova unutar skupina.
2. Utvrditi distribuciju i trendove izvanbolničke potrošnje generičkih psihofarmaka u odnosu na originalne.
3. Utvrditi distribuciju i trendove propisivanja depo preparata u odnosu na ostale lijekove.
4. Ocijeniti racionalnost i trendove potrošnje psihofarmaka primjenom Ratio indikatora Eurostat-a i „Drug Utilization 90%“ (DU90%) metode te adherencijom sa stručnim smjernicama.
5. Utvrditi trendove u hospitalizacijama zbog skupine bolesti duševni poremećaji i poremećaji ponašanja (F00-F99), kao i za pojedinačne bolesti unutar skupine.
6. Utvrditi povezanost hospitalizacija zbog bipolarnog afektivnog poremećaja, depresija i shizofrenije sa potrošnjom stabilizatora raspoloženja, antidepresiva i antipsihotika.

4. METODE

4.1. Izvor podataka

Podaci o broju pakovanja te nabavnoj cijeni za sve registrirane lijekove sa režimom izdavanja na recept u Republici Hrvatskoj dobiveni su iz svih ljekarni u Gradu Zagrebu.

U istraživanju se koriste podaci o izvanbolničkoj potrošnji stabilizatora raspoloženja (antiepileptika), psiholeptika, psihoanaleptika i antikolinergika (po ATK klasifikaciji lijekova N03, N04A, N05 i N06) u Gradu Zagrebu od 2001. godine do 2010. godine (16,18).

U istraživanje će biti uključeni unutar anatomske skupine antiepileptici (N03) stabilizatori raspoloženja i to derivati benzodiazepina (N03 AE), derivati karboksamida (N03 AF), derivati masnih kiselina (N03 AG) i ostali antiepileptici (N03 AX). Unutar skupine antiparkinsonici (N04) antikolinergici (N04 A). Unutar anatomske skupine psiholeptici (N05) antipsihotici (N05 A), anksiolitici (N05 B) i hipnotici (N05 C), a unutar anatomske skupine psihoanaleptici (N06) antidepresivi (N06 A).

4.2. Metode za praćenje i ocjenu potrošnje

4.2.1. ATK/DDD metodologija

Pomoću ATK/DDD metodologije SZO izračunat će se broj definiranih dnevnih doza (DDD) i to na temelju podataka o obliku i jačini te ukupnom broju izdanih pakovanja :

Broj DDD=DDD jednog pakovanja x ukupan broj pakovanja.

Definirana dnevna doza je prosječna dnevna doza lijeka pri primjeni za glavnu indikaciju, kod odrasle osobe (16,17). Pri izračunu broja DDD-a korišten je "ATC index with DDDs, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo" (16).

Da bi potrošnja lijekova bila usporediva među različitim sredinama, primjenjuje se standardna stopa za praćenje potrošnje lijekova, a to je broj DDD na 1000 stanovnika pa danu (63).

Broj DDD/1000/dan izračunat je prema formuli:

$$\text{DDD/1000/dan} = \frac{\text{Broj DDD}}{\text{Broj stanovnika x promatrano vremensko razdoblje}} \times 1000$$

Promatrano vremensko razdoblje je jedna godina = 365 dana.

4.2.2. „Drug Utilization 90%“ (DU90%) metoda

Racionalnost propisivanja lijekova na razini cijele populacije, na jednostavan način se može ocijeniti primjenom DU90% metode, identifikacijom najpropisivanijih lijekova (63). Metodom DU90% rangiraju se lijekovi pojedinih skupina, ili podskupina ATK sustava te se utvrđuje broj lijekova koji prema broju DDD-a čine 90% potrošnje. Ti lijekovi se uspoređuju s nacionalnim smjernicama za propisivanje određenih skupina lijekova te se na temelju podudarnosti DU90% segmenta i smjernica utvrđuje indeks adherencije. Radi ocjene racionalnosti propisivanja izračunava se odnos cijene/DDD („cost/DDD“) za lijekove unutar i izvan DU90% segmenta (63,64).

DU90%= Ukupna potrošnja u DDD / 100 x 90

4.2.3. Indikatori racionalnosti propisivanja - „Ratio indikatori“

Indikatori racionalnosti računaju omjer između pojedinih sastojaka i ili terapeutskih skupina kao grube pokazatelje racionalnosti propisivanja (63). Za ocjenu racionalnosti propisivanja psihofarmaka koristit će se Ratio indikatori Eurostat-a:

- indeks anksiolitici / antidepresivi
- indeks tipični antipsihotici / atipični antipsihotici
- indeks antipsihotici / antikolinergici
- indeks potrošnje depo preparata / ukupna potrošnja
- indeks generički psihofarmaci / originalni psihofarmaci

$$\text{Generički lijekovi} = \frac{\text{troškovi generičkog proizvoda (kn)}}{\text{ukupni troškovi proizvoda (kn)}} \times 100$$

$$\text{Generički lijekovi} = \frac{\text{potrošnja generičkog proizvoda u DDD}}{\text{ukupna potošnja u DDD}} \times 100$$

$$\text{Originalni lijekovi} = \frac{\text{troškovi originalnog proizvoda (kn)}}{\text{ukupni troškovi proizvoda (kn)}} \times 100$$

$$\text{Originalni lijekovi} = \frac{\text{potrošnja originalnog proizvoda u DDD}}{\text{ukupna potošnja u DDD}} \times 100$$

Dobivene rezultate usporediti će se s postojećim stručnim preporukama i smjernicama.

ATK/DDD metodologija ima izvjesne nedostatke. DDD je primjenjiva za odrasle, ali ne i za djecu, jer je kod djece doziranje lijeka uglavnom individualizirano, tj. ovisno o tjelesnoj masi. Za mnoge lijekove i kombinacije lijekova, zbog individualnog doziranja, kao što je npr. slučaj sa citostaticima, ne postoje DDD (65).

Cijela metodologija ima „screening" vrijednost i ukazuje na problematične točke i na tim razinama treba provesti odgovarajuća istraživanja. Za točniju ocjenu kvalitete propisivanja lijekova neophodno bi bilo imati podatke o dijagnozi za koju je lijek propisan te verificirati ustrajnost pacijenata u primjeni terapije

4.3. Pokazatelji pobola

U istraživanju pobola analizirat će se hospitalizacije zbog duševnih bolesti i poremećaja ponašanja od 2001. godine do 2010. godine, na temelju podataka iz baze hospitaliziranih bolesnika, koja se za Grad Zagreb vodi u Zavodu za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar". U bazu se unose podaci o svim liječenim osobama u zagrebačkim bolnicama tijekom kalendarske godine, putem zakonom propisanog bolesničko-statističkog (psihijatrijskog) obrasca. Navedeni obrazac ispunjava se prilikom otpusta bolesnika iz bilo koje stacionarne ustanove zdravstva bez obzira na vrstu vlasništva. Podaci se vezuju uz pojedinu osobu te se obvezno ispunjavaju bez obzira vraća li se pacijent svom domu, premješta u drugu stacionarnu ustanovu ili je umro. Za jednu hospitalizaciju ispunjava se samo jedan obrazac (premještaj na drugi odjel iste stacionarne ustanove zdravstva ne smatra se prekidom hospitalizacije pa se ne popunjava ponovno istovrsni obrazac). Kod bilježenja podataka vrijede određena pravila. Datum primitka mora biti u tekućoj godini, a ukupan broj dana ne smije biti veći od 365. Za bilježenje glavne dijagnoze hospitalizacije koriste se šifre Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10), a promatrane dijagnoze u ovom radu su dijagnoze unutra skupine (F00-F99) (66). Skupno se podaci analiziraju po odabranim obilježjima te će biti iskazani kao stope hospitalizacija na 100.000 stanovnika po spolu i pojedinim dijagnozama uz prikaz trendova. Posebno se prate dijagnoze shizofrenija (F20), depresivni poremećaji (F32-F33) te bipolarni afektivni poremećaj (F30-F31).

Bazno stanovništvo - populacija je stanovništvo Grada Zagreba. Za izračun potrebnih stopa za Grad Zagreb upotrijebit će se podaci dobiveni popisom stanovništva iz 2001. godine prema kojem Grad Zagreb ima 779.145 stanovnika, od čega 363.992 muškaraca i 415.153 žena (67).

5. REZULTATI

5.1. Distribucija i trendovi izvanbolničke potrošnje psihofarmaka u Gradu Zagrebu, od 2001.-2010. godine

Desetogodišnji trend izvanbolničke potrošnje lijekova koji djeluju na živčani sustav prikazuje tablica 1.

Tablica 1. Izvanbolnička potrošnja skupina lijekova unutar glavne ATK skupine N (pripravci za živčani sustav), na sekundarnoj razini ATK sustava, iskazana brojem DDD/1000/dan, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2010. godine.

ATK šifra	**2001**	**2002**	**2003**	**2004**	**2005**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**Udio (%)***
N02	24,32	10,85	6,5	9,41	11,31	7,53	7,19	29,41	26,72	19,23	11,60
N03	8,27	7,3	6,93	7,79	5,98	7,38	6,68	8,84	9,81	11,26	6,10
N04	4,29	3,59	3,48	3,64	3,02	1,73	2,74	3,04	2,83	2,44	2,34
N05	94,05	83,82	85,02	87,31	78,74	74,74	77,54	82,88	76,86	76,43	62,18
N06	11,4	13,18	15,26	14,95	16,64	18,65	20,24	22,22	20,95	20,59	13,24
N07	5,32	4,15	3,52	3,54	4,04	5,13	5,67	10,63	9,75	7,81	4,53
Ukupno	**147,65**	**122,89**	**120,71**	**126,64**	**119,73**	**115,16**	**120,06**	**157,02**	**146,92**	**137,76**	**100,00**

*Udio u ukupnoj prosječnoj potrošnji skupine N

Legenda:

N02-Analgetici

N03-Antiepileptici

N04-Antiparkinsonici

N05-Psiholeptici

N06-Psihoanaleptici

N07-Ostali lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav (SŽS), uključujući parasimpatomimetike

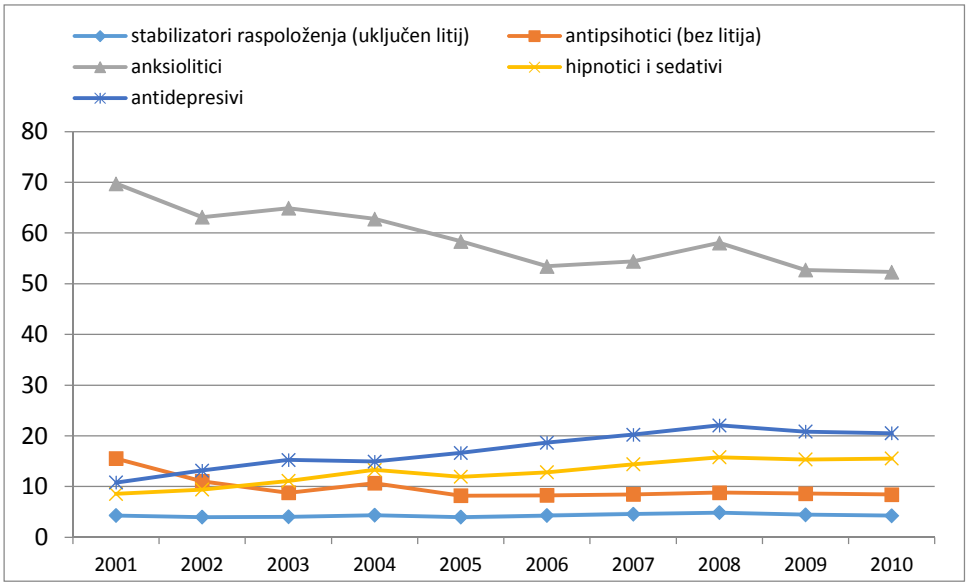
U Gradu Zagrebu od 2001. do 2010. godine, ukupna izvanbolnička potrošnja skupine lijekova za živčani sustav, pala je za 6,7%. Višegodišnji trend pada zaustavljen je 2007. godine, kada dolazi do ponovnog rasta potrošnje, koji traje do 2009. godine.

Najvećeg udjela u ukupnoj potrošnji, tijekom cijelokupnog razdoblja istraživanja ima podskupina psiholeptici (N05). U promatranom razdoblju potrošnja psiholeptika smanjila se za 18,7%.

Podskupina psihoanaleptici, druga po udjelu u ukupnoj potrošnji, imala je najveći porast u odnosu na 2001.godinu, koji je iznosio 80,6%.

U podskupini antiepileptici potrošnja je u odnosu na 2001. godinu porasla za 36,2%.

U istraživanom razdoblju pala je potrošnja antiparkinsonika za 43,1%.



Slika 1. Trend izvanbolničke potrošnje psihofarmaka (pet glavnih pod skupina) od 2001.-2010. godine u Gradu Zagrebu, prema broju DDD/1000/dan

Kao što je prikazano na slici 1, za visoku potrošnju psihofarmaka kroz cijelo promatrano razdoblje, najzaslužniji su anksiolitici. Iako im je potrošnja u odnosu na 2001. godinu pala za 25% , u 2010. godini su i dalje najpropisivanija podskupina s udjelom od 51,78 % u ukupnoj potrošnji psihofarmaka. Antidepresivi, iduća najpropisivanija podskupina, sudjelovali su sa 20,3% u ukupnoj potrošnji psihofarmaka u 2010. godini. Potrošnja te podskupine najviše je porasla u promatranom razdoblju (za 89,7%). Potrošnja hipnotika i sedativa porasla je u odnosu na 2001. godinu za 81,5% (sa 8,55 na 15,52 DDD/1000/dan). Antipsihotici su jedina podskupina kojoj je potrošnja u promatranom razdoblju pala i to za 45,4% (sa 15,52 na 8,42

DDD/1000/dan). Potrošnja stabilizatora raspoloženja bila je prilično ujednačena pokazujući tek neznatne oscilacije po pojedinim godinama.

Detaljniji uvid u distribuciju izvanbolničke potrošnje lijekova u Gradu Zagrebu tijekom promatranog desetogodišnjeg razdoblja dati će analiza potrošnje po pojedinim glavnim terapijskim skupinama.

5.1.1. Stabilizatori raspoloženja

U razdoblju od 2001. do 2010. godine izvanbolnička potrošnja antiepileptika-stabilizatora raspoloženja porasla je za 30,4%. Najveći porast zabilježen je u podskupini ostali antiepileptici (N03 AX), a zatim u podskupini derivati benzodiazepina (N03 AE). Pad potrošnje registrira se jedino za derivate karboksamida (N03 AF), iako je po učešću ta podskupina najzastupljenija te sudjeluje sa 47,9% u ukupnoj potrošnji stabilizatora raspoloženja. Potrošnja derivata karboksamida u odnosu na 2001. godinu, bilježi pad od 43,9% (tablica 2).

Tablica 2. Izvanbolnička potrošnja podskupine lijekova stabilizatori raspoloženja unutar glavne ATK skupine N03 (antiepileptici), na IV razini ATK sustava, iskazana brojem DDD/1000/dan, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2010. godine.

ATK šifra	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Udio (%)*
N03AE	0,31	0,33	0,39	0,45	0,41	0,45	0,46	0,65	0,55	0,66	9,38
N03AF	3,42	2,8	2,74	2,4	2,09	2,09	2,23	2,15	1,94	1,92	47,85
N03AG	1,08	0,92	0,67	0,69	0,79	0,91	1,01	1,2	1,18	1,29	19,60
N03AX	0,25	0,56	0,75	0,95	0,9	1,07	1,23	1,55	1,53	2,73	23,18
Ukupno N03AE-AX	5,06	4,61	4,55	4,49	4,19	4,52	4,93	5,55	5,2	6,6	100,00

*Udio u ukupnoj prosječnoj potrošnji skupine N03

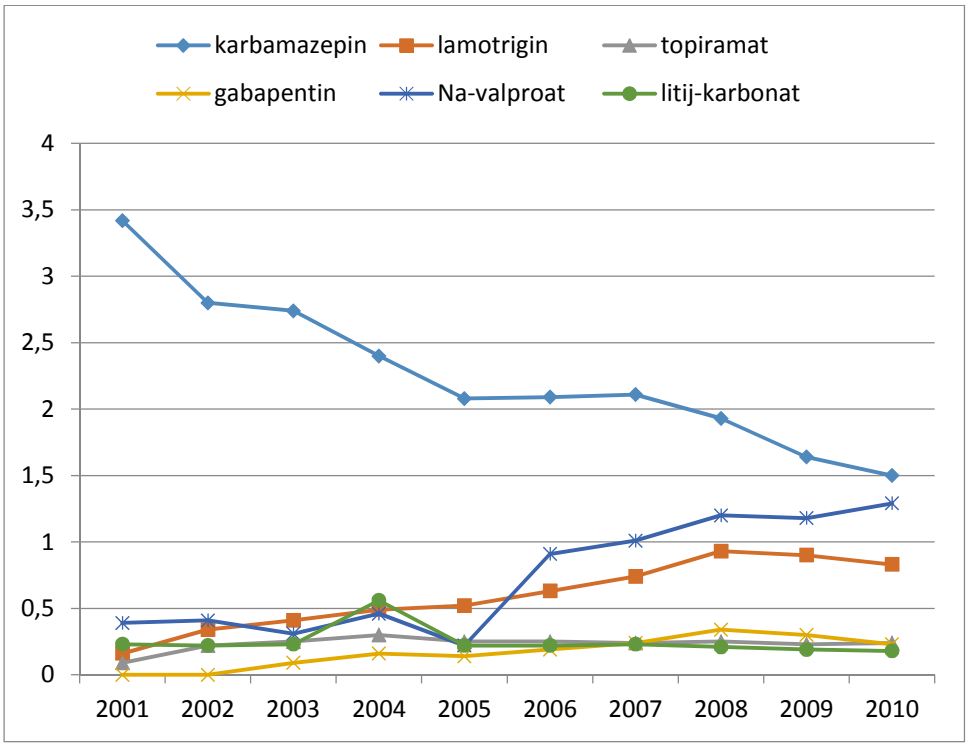
Legenda:

N03AE - Derivati benzodiazepina

N03AF - Derivati karboksamida

N03AG - Derivati masnih kiselina

N03AX - Ostali antiepileptici



Slika 2. Trend izvanbolničke potrošnje stabilizatora raspoloženja (litij i antiepileptici koji se najčešće koriste kao stabilzatori raspoloženja) od 2001.-2010. godine u Gradu Zagrebu, prema broju DDD/1000/dan

Detaljni trend potrošnje pojedinih stabilizatora raspoloženja prikazan je na slici 2. S obzirom da iz postojećih podataka nije bilo moguće razlučiti potrošnju antiepileptika u terapiji epilepsije i neuropatske boli, u odnosu na terapiju bipolarnog afektivnog poremećaja, podaci za karbamazepin, lamotrigin, topiramat, gabapentin i Na-valproat reprezentiraju potrošnju za sve navedene indikacije. Najveći pad potrošnje od 56,1% u odnosu na 2001. godinu registrira se za karbamazepin, dok se potrošnja svih ostalih stabilizatora raspoloženja, osim litija, značajno povećala.

Najviše je u promatranom razdoblju porasla potrošnja lamotrigina (418%), a zatim Na-valproata (230%). Pad od 21,7% u odnosu na 2001. godinu, registrira se u potrošnji litija. Potrošnja litija bila je stabilna tijekom svih promatranih godina, izuzev 2004. godine kada je došlo do skoro dvostrukog povećanja, te zadnjih dviju godina kada dolazi do blažeg pada potrošnje. U 2010. godini u ukupnoj potrošnji ovih lijekova najzastupljeniji su bili: karbamazepin (35,13%), valproat (30,21%), lamotrigin (19,44%), topiramat (5,6%), gabapentin (5,3%), te litij (4,22%).

5.1.2. Antikolinergici

Tablica 3. Izvanbolnička potrošnja podskupine lijekova N04A (antikolinergici) unutar glavne ATK skupine N04 (antiparkinsonici), na tercijarnoj razini ATK sustava, iskazana brojem DDD/1000/dan, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2010. godine.

ATK šifra	**N04AA**	**N04**
2001.	2,05	4,29
2002.	1,71	3,59
2003.	1,58	3,48
2004.	1,44	3,64
2005.	1,16	3,02
2006.	0,002	1,73
2007.	1,02	2,74
2008.	1,02	3,04
2009.	0,9	2,83
2010.	0,91	2,44
Udio (%)*	38,29	100

*Udio u ukupnoj prosječnoj potrošnji skupine N04

Antikolinergici iz podskupine tercijarni amini koriste se u psihijatriji jedino za ublažavanje nuspojava antipsihotika. U ovom istraživanju prati se biperiden, s obzirom da je bio jedini pripravak iz ove podskupine uvršten na Listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje u promatranom razdoblju. Izvanbolnička potrošnja antikolinergika u Zagrebu od 2001.-2010. godine prikazana je u tablici 3.

Potrošnja antikolinergika se u promatranom razdoblju dvostruko smanjila, odnosno sa 2,05 DDD/1000/dan u 2001. godini pala je na 0,91 DDD/1000/dan u 2010. godini.
Indeks tipični antipsihotici/antikolinergici iznosio je u 2001. godini 5,1, a u 2010. godini 2,8.

5.1.3. Psiholeptici

Izvanbolnička potrošnja psiholeptika u Gradu Zagrebu od 2001. do 2010. godine prikazana je u tablici 4. Potrošnja psiholeptika smanjila se u promatranom razdoblju za 18,7%, iako je to i dalje najpropisivanija podskupina lijekova unutar cijele N skupine. Trend pada bilježio se kontinuirano do 2008. godine (94,05 DDD/1000/dan u 2001. *vs* 77,54 DDD/1000/dan u 2007.), kad je došlo do ponovnog porasta, nakon čega je opet uslijedio pad (82,88DDD/1000/dan u 2008. *vs* 76,43DDD/1000/dan u 2010.). Unutar psiholeptika najpropisivanija je podskupina anksiolitici (72,17%), zatim hipnotici i sedativi (15,68), te antipsihotici (12,15%). U promatranom razdoblju porasla je potrošnja jedino hipnotika i sedativa i to za 81,52%, dok je istovremena pala potrošnja antipsihotika (za 45,4%) i anksiolitika (za 25%).

Izvanbolnička potrošnja psiholeptika na tercijarnoj razini ATK sustava prikazana je u tablici 5.

Tablica 4. Izvanbolnička potrošnja podskupina lijekova (antipsihotici, anksiolitici,hipnotici i sedativi) unutar glavne ATK skupine N05 (psiholeptici), na tercijarnoj razini ATK sustava, iskazana brojem DDD/1000/dan, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2010. godine.

ATK šifra	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Udio (%)*
N05A	15,75	11,28	9,01	11,23	8,42	8,48	8,71	9,02	8,8	8,6	12,15
N05B	69,75	63,13	64,9	62,8	58,37	53,44	54,42	58,07	52,72	52,31	72,17
N05C	8,55	9,41	11,11	13,28	11,95	12,82	14,41	15,79	15,34	15,52	15,68
Ukupno N05	94,05	83,82	85,02	87,31	78,74	74,74	77,54	82,88	76,86	76,43	100,00

*Udio u ukupnoj prosječnoj potrošnji skupine N05

Tablica 5. Izvanbolnička potrošnja podskupina lijekova (antipsihotici, anksiolitici,hipnotici i sedativi) unutar glavne ATK skupine N05 (psiholeptici), na tercijarnoj razini ATK sustava, iskazana brojem DDD/1000/dan, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2010. godine.

ATK šifra	**2001**	**2002**	**2003**	**2004**	**2005**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**Udio (%)***
N05AA	6,37	1,79	1,61	2,02	1,26	1,15	1,31	1,21	1,17	1,10	2,32
N05AB	3,54	4,00	1,93	1,44	0,69	0,66	0,66	0,67	0,69	0,60	1,82
N05AC	0,31	0,23	0,20	0,20	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12
N05AD	1,62	1,15	1,14	1,82	1,03	0,95	0,88	0,88	0,87	0,83	1,37
N05AE	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	0,14	0,15	0,23	0,26	0,11
N05AF	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12	0,08	0,13	0,08	0,08	0,06
N05AH	1,98	2,12	2,04	2,67	3,10	3,51	3,81	4,25	4,13	4,16	3,89
N05AL	0,94	0,82	0,76	1,41	1,10	0,83	0,97	0,60	0,56	0,54	1,05
N05AN	0,23	0,22	0,23	0,56	0,22	0,22	0,23	0,21	0,19	0,18	0,31
N05AX	0,76	0,95	1,10	1,11	0,95	0,96	0,84	0,92	0,88	0,85	1,14
N05A	**15,75**	**11,28**	**9,01**	**11,23**	**8,42**	**8,48**	**8,71**	**9,02**	**8,80**	**8,60**	**12,17**
N05BA	69,70	63,09	64,85	62,71	58,33	53,43	54,42	58,07	52,72	52,31	72,27
N05BC	0,05	0,04	0,05	0,09	0,04	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03
N05B	**69,75**	**63,13**	**64,90**	**62,80**	**58,37**	**53,44**	**54,42**	**58,07**	**52,72**	**52,31**	**72,30**
N05CD	6,80	5,62	5,00	5,33	3,63	3,37	3,16	3,17	3,04	2,89	5,15
N05CG	1,75	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,21
N05CF	0,00	3,79	6,11	7,95	8,32	9,45	11,25	12,62	12,30	12,63	10,35
N05C	**8,55**	**9,41**	**11,11**	**13,28**	**11,95**	**12,82**	**14,41**	**15,79**	**15,34**	**15,52**	**15,71**
Ukupno N05	**94,05**	**83,82**	**85,02**	**87,31**	**78,74**	**74,74**	**77,54**	**82,88**	**76,86**	**76,43**	100,00

*Udio u ukupnoj prosječnoj potrošnji skupine N05

5.1.3.1. Antipsihotici

Za potrebe ove analize antipsihotici su podijeljeni u dvije skupine: tipični (antipsihotici prve generacije) i atipični (antipsihotici druge i treće generacije), kao što je prikazano u tablici 6.

Potrošnja atipičnih antipsihotika povećala se za 60% (s 3,68 na 5,89 DDD/1000/dan), dok se potrošnja tipičnih antipsihotika smanjila za 76% (s 10,49 na 2,53 DDD/1000/dan). Među lijekovima najveći porast potrošnje od 128% utvrđen je za olanzapin (s 1,21 na 2,78 DDD/1000/dan), a zatim za kvetiapin.

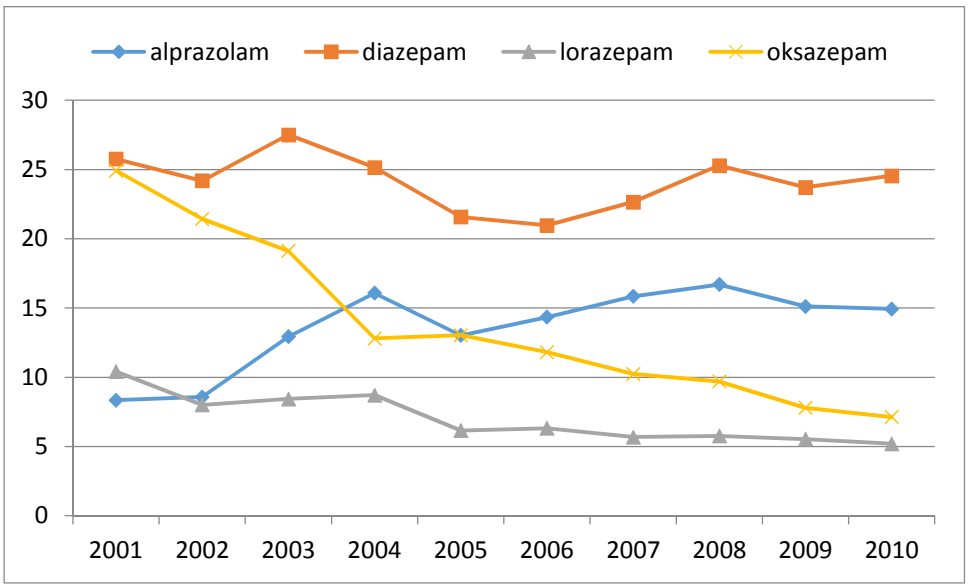
U 2010. godini olanzapin je bio najpropisivaniji atipični antipsihotik s udjelom od 47,1% u potrošnji svih atipičnih antipsihotika, slijede zatim risperidon (14,4%), klozapin (11,9%), te kvetiapin (11,5%). Unutar tipičnih antipsihotika najviše je pala potrošnja promazina, zatim flufenazina, te haloperidola. Najpropisivaniji među tipičnim antipsihoticima u 2010. godini, unatoč padu potrošnje ostaje promazin s udjelom od 39,1%, slijedi haloperidol (32,8%), te flufenazin (23,7%).

Omjer tipičnih i atipičnih antipsihotika promijenio se s 1:0,4 u 2001. na 1:2,3 u 2010. godini.

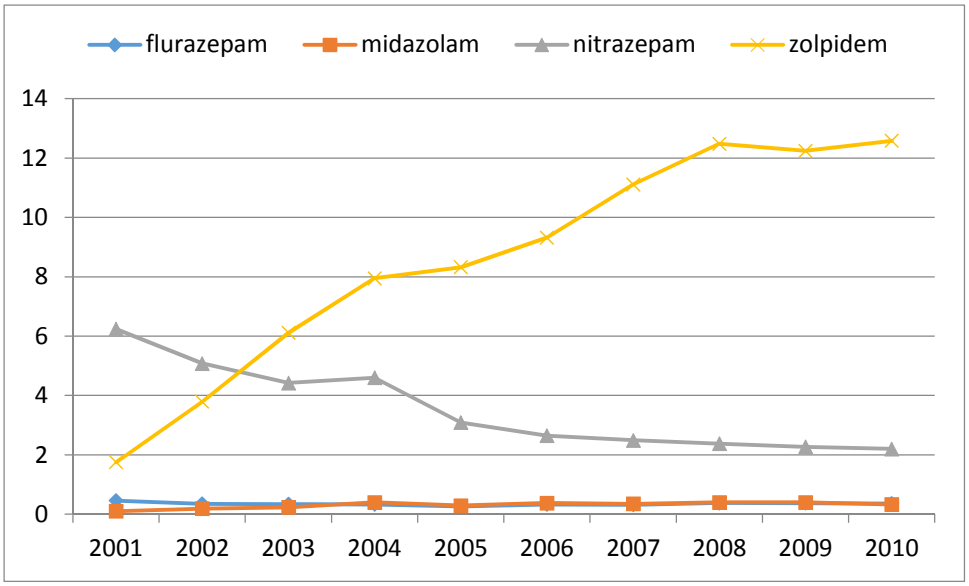
Tablica 6. Izvanbolnička potrošnja antipsihotika (N05A) iskazana brojem DDD/1000/dan, u Gradu Zagrebu, od 2001.-2010. godine

Antipsihotici	**DDD/1000/dan**									
	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.
Tipični										
Klorpromazin	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Levomepromazin	0,10	0,10	0,10	0,10	0,08	0,10	0,12	0,13	0,11	0,11
Promazin	6,27	1,69	1,51	1,92	1,18	1,05	1,19	1,08	1,06	0,99
Flufenazin	1,97	1,31	1,46	1,23	0,69	0,66	0,66	0,67	0,69	0,60
Perazin	0,22	0,46	0,47	0,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Tioridazin	0,31	0,23	0,20	0,20	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Haloperidol	1,62	1,15	1,14	1,82	1,03	0,95	0,88	0,88	0,87	0,83
Ukupno tipični	**10,49**	**4,94**	**4,88**	**5,48**	**3,06**	**2,75**	**2,86**	**2,75**	**2,73**	**2,53**
Atipični										
Klozapin	0,76	0,69	0,24	0,72	0,61	0,66	0,67	0,73	0,70	0,70
Olanzapin	1,21	1,43	1,75	1,69	2,06	2,40	2,61	2,81	2,68	2,78
Risperidon	0,76	0,95	1,10	1,11	0,95	0,96	0,84	0,92	0,88	0,85
Ziprasidon	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	0,14	0,15	0,20	0,22
Kvetiapin	0,00	0,00	0,06	0,25	0,43	0,45	0,54	0,71	0,75	0,68
Sulpirid	0,94	0,82	0,76	1,41	1,10	0,83	0,97	0,60	0,56	0,54
Zuklopentiksol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12	0,08	0,13	0,08	0,08
Sertindol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,05
Ukupno atipični	**3,68**	**3,89**	**3,91**	**5,18**	**5,15**	**5,51**	**5,85**	**6,05**	**5,87**	**5,89**
Indeks tipični/atipični	**1:0,4**	**1:0,8**	**1:0,8**	**1:0,9**	**1:1,7**	**1:2,0**	**1:2,0**	**1:2,2**	**1:2,2**	**1:2,3**

5.1.3.2. Anksiolitici, hipnotici i sedativi



Slika 3. Trend izvanbolničke potrošnje najpropisivanijih anksiolitika od 2001.-2010. godine u Gradu Zagrebu, prema broju DDD/1000/dan



Slika 4. Trend izvanbolničke potrošnje najpropisivanijih hipnotika i sedativa od 2001.-2010. godine u Gradu Zagrebu, prema broju DDD/1000/dan

Diazepam je bio najpropisivaniji anksiolitik u cijelom razdablju, tako da je unatoč padu potrošnje od 4,7%, sudjelovao sa 47,4% u ukupnoj potrošnji anksiolitika u 2010. godini. Najveći rast potrošnje od 79% registrira se za anksiolitik alprazolam, tako da u 2010. godini dolazi na drugo mjesto s udjelom u ukupnoj potrošnji od 28,8%. Potrošnja oksazepama i lorazepama pala je tijekom istraživanog perioda za 71,4%, odnosno 50%, što je rezultiralo njihovim relativno niskim udjelom u ukupnoj potrošnji anksiolitika u 2010. godini (13,76%; 10,4%) (slika 3).

Između 2001. i 2010. godine porasla je ukupna potrošnja hipnotika i sedativa. Najzaslužniji za to je hipnotik zolpidem, potrošnja kojeg je porasla za čak 619% i tako ga svrstala u najpropisivaniji hipnotik s udjelom od 81,3% u ukupnoj potrošnji hipnotika i sedativa u 2010. godini. Slijedi nitrazepam s udjelom od 14,2% u ukupnoj potrošnji, iako se u njegovoj potrošnji u proteklom razdoblju registrira trend pada (slika 4).

5.1.4. Psihoanaleptici

5.1.4.1. Antidepresivi

Izvanbolničku potrošnju antidepresiva prikazuju tablica 7, te slika 5 i 6. Kao što je vidljivo u tablici 7, između 2001. i 2010. godine najpropisivaniji su bili antidepresivi iz podskupine SSRI, uz porast potrošnje od 148%. Potrošnja tricikličkih antidepresiva, druge najpropisivanije podskupine u promatranom razdoblju, pala je za 68,11%. U 2010. godini najveći udio u potrošnji činili su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (82,9%), zatim ostali antidepresivi (10,7%), triciklički antidepresivi (6,1%), te inhibitori monoaminoksidaze tipa A (0,3%).

Unutar podskupine tricikličkih antidepresiva najpropisivaniji je bio maprotilin, unatoč padu potrošnje od 71% (slika 5).

Na slici 6, prikazana je raspodjela pojedinih antidepresiva iz podskupine selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. Najznačajniji rast bilježi sertralin čija potrošnja prevladava i u 2010. godini, zatim fluvoksamin, paroksetin, te escitalopram. Pad potrošnje registrira se jedino za fluoksetin.

Unutar podskupine ostali antidepresivi u 2010. godini prevladava potrošnja mirtazapina (53,6%),venlafaksina (38,4%) te duloksetina (3,1%).

Tablica 7. Izvanbolnička potrošnja antidepresiva unutar glavne ATK skupine N06 (psihoanaleptici), na IV razini ATK sustava, iskazana brojem DDD/1000/dan, u Gradu Zagrebu, od 2001. do 2010. godine.

ATK šifra	**2001**	**2002**	**2003**	**2004**	**2005**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**Udio (%)***
N06AA	3,92	3,22	2,65	2,27	1,83	1,63	1,43	1,49	1,31	1,25	12,06
N06AB	6,86	9,47	12,43	12,37	14,46	15,87	17,59	18,84	17,47	17,01	81,78
N06AG	0	0,02	0,11	0,19	0,16	0,11	0,06	0,06	0,05	0,06	0,47
N06AX	0,02	0,47	0,77	0,11	0,18	1,04	1,15	1,69	2,01	2,19	5,53
N06A	**10,81**	**13,18**	**15,26**	**14,95**	**16,64**	**18,65**	**20,24**	**22,08**	**20,84**	**20,51**	**99,47**
Ukupno N06	**11,4**	**13,18**	**15,26**	**14,95**	**16,64**	**18,65**	**20,24**	**22,22**	**20,95**	**20,59**	100,00

*Udio u ukupnoj prosječnoj potrošnji skupine N06

Legenda:

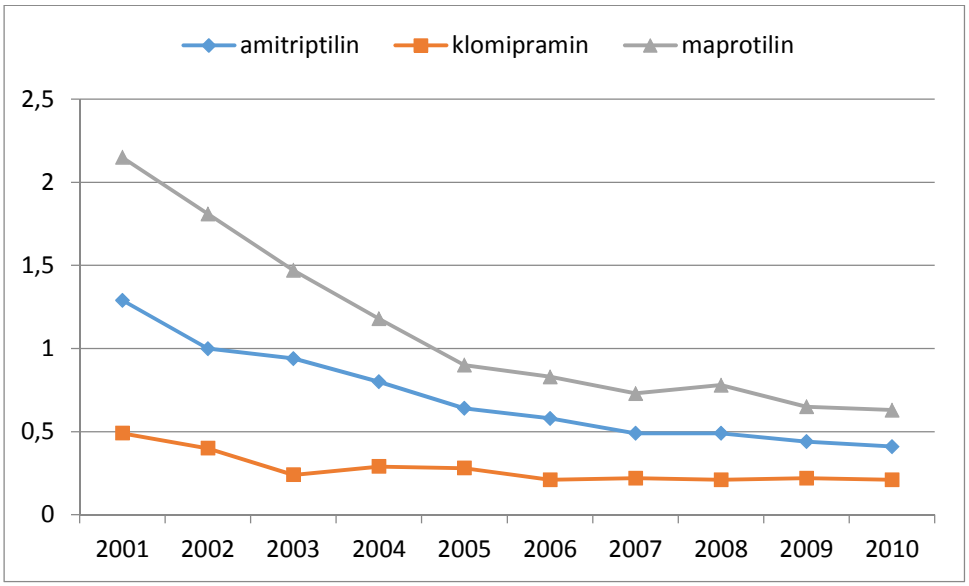
N06AA – Neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina

N06AB – Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

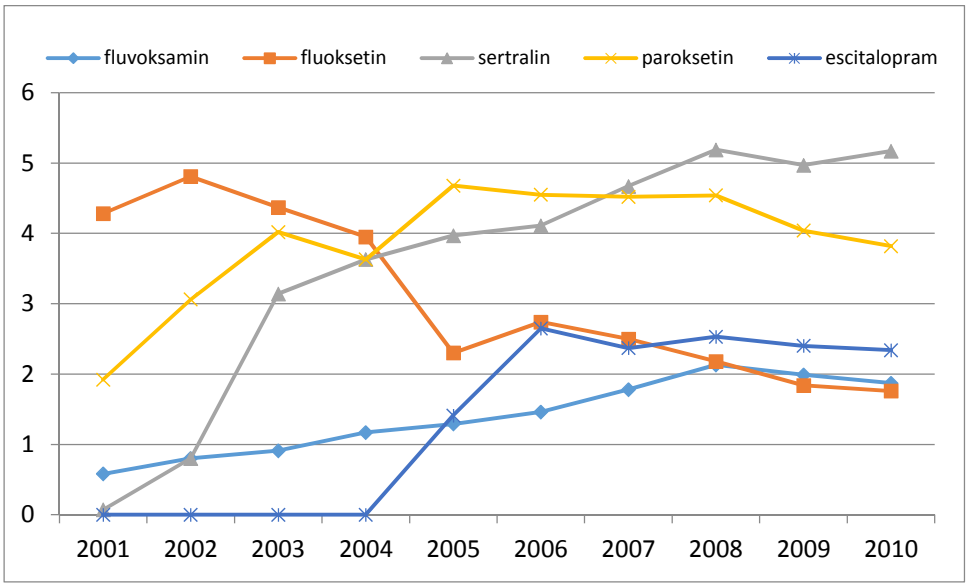
N06AG – Inhibitori monoaminooksidaze tipa A

N06AX - Ostali antidepresivi

N06A- Antidepresivi



Slika 5. Trend izvanbolničke potrošnje neselektivnih inhibitora ponovne pohrane monoamina od 2001.-2010. godine u Gradu Zagrebu, prema broju DDD/1000/dan



Slika 6. Trend izvanbolničke potrošnje selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina od 2001.-2010. godine u Gradu Zagrebu, prema broju DDD/1000/dan

5.2. Distribucija i trendovi izvanbolničke potrošnje generičkih psihofarmaka

Izvanbolničku potrošnja psihofarmaka (ATK podskupina N03-N06) u Gradu Zagrebu u 2001. i 2010. godini, iskazanu prema financijskim pokazateljima i brojem DDD/1000/dan prikazuju tablice 8-15.

U 2001. godini, udio potrošnje generičkih psihofarmaka u ukupnoj potrošnji prema financijskim pokazateljima bio je 49,55%, a prema pokazatelju broja DDD/1000/dan 80,80% (tablice 8,9). Najveći udio potrošnje u odnosu na originalne lijekove ostvaren je kod psiholeptika (ATK podskupina N05) kako prema financijskim pokazateljima (52%) tako i prema DDD/1000/dan (83,7%). Unutar terapijske podskupine N04A prati se biperiden, koji se na Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje nalazio samo kao originalni lijek, tako da potrošnja generika nije bila niti moguća.

Izvanbolnička potrošnja psiholeptika u Gradu Zagrebu u 2001. godini, iskazana prema financijskim pokazateljima i broju DDD/1000/dan prikazana je u tablicima 10 i 11.

Najveća potrošnja generičkih lijekova registrira se u terapijskoj podskupini hipnotici i sedativi (96,55% prema financijskim pokazateljima; 98,82% prema pokazatelju DDD/1000/dan), a najmanja u terapijskoj podskupini antipsihotici (26,41% prema financijskim pokazateljima; 68,02% prema pokazatelju DDD/1000/dan).

Izvanbolnička potrošnja psihofarmaka (ATK podskupina N03-N06) u Gradu Zagrebu u 2010. godini, iskazana prema financijskim pokazateljima i broju DDD/1000/dan prikazana je u tablicama 12 i 13. Izvanbolnička potrošnja psiholeptika u Gradu Zagrebu u 2010. godini, iskazana prema financijskim pokazateljima i broju DDD/1000/dan prikazana je u tablicima 14 i 15.

Udio potrošnje generičkih psihofarmaka u ukupnoj potrošnji prema financijskim pokazateljima bio je 44,29%, a prema pokazatelju broja DDD/1000/dan 71,12%. Najveća potrošnja je unutar podskupine N05-psiholeptici (45,49% prema financijskim pokazateljima; 82,06% prema pokazatelju DDD/1000/dan), a najmanja za biperiden (N04A) (0,96% prema financijskim pokazateljima; 1,1% prema pokazatelju DDD/1000/dan). Potrošnja generičkih antidepresiva prema financijskim pokazateljima iznosila je 31,62%, a 39,83% prema pokazatelju DDD/1000/dan, u odnosu na originalne.

Unutar podskupine N05 u 2010. godini, najveća potrošnja generičkih lijekova registrira se u terapijskoj podskupini hipnotici i sedativi (94,44% prema financijskim pokazateljima; 97,81%

prema pokazatelju DDD/1000/dan), a najmanja u terapijskoj podskupini antipsihotici (28,65% prema financijskim pokazateljima; 47,79% prema pokazatelju DDD/1000/dan).

U promatranom razdoblju udio potrošnje generičkih psihofarmaka u ukupnoj potrošnji prema financijskim pokazateljima pao je za 9,6%, a prema pokazatelju broja DDD/1000/dan, za 12%. Najveći pad je unutar terapijske poskupine antidepresivi; prema financijskim pokazateljima za 33,8%, a prema pokazatelju broja DDD/1000/dan, za 46%. Unutar terapijske podskupine antiepileptici (N03AE-AX) udio potrošnje generičkih lijekova u ukupnoj potrošnji prema pokazatelju broja DDD/1000/dan je pao za 32%, ali je istovremeno prema financijskim pokazateljima porastao za 25,1%.

Indeks generički psihofarmaci / originalni psihofarmaci u 2001.i 2010. godini u Gradu Zagrebu prikazan je u tablici 16. Najveći indeks prema pokazatelju DDD/1000/dan registrira se za skupinu psiholeptici, a najmanji za biperiden i za skupinu antidepresivi. U odnosu na 2001. godinu indeks se smanjio za sve pojedine skupine te ukupno za sve psihofarmake.

Tablica 8 . Izvanbolnička potrošnja psihofarmaka (ATK podskupina N03-N06) u Gradu Zagrebu u 2001. godini, iskazana prema financijskim pokazateljima (iznos u kunama)

ATK šifra	Terapijska podskupina	Generički lijekovi (kn)	Originalni lijekovi (kn)	Ukupno (kn)	Udio generika %	Udio originalnih lijekova %
N03AE-AX	Antiepileptici	887.319,18	1.057.074,16	1.944.393,34	45,63	54,37
N04 AA	Antikolinergici (biperiden)	0	294.745,35	294.745,35	0,00	100,00
N05	Psiholeptici	5.745.674,23	5.302.817,94	11.048.492,17	52,00	48,00
N06A	Antidepresivi	1.324.978,55	1.447.997,59	2.772.976,14	47,78	52,22
Ukupno		7.957.971,96	8.102.635,04	16.060.607,00	49,55	50,45

Tablica 9 . Izvanbolnička potrošnja psihofarmaka (ATK podskupina N03-N06) u Gradu Zagrebu u 2001. godini, iskazana brojem DDD/1000/dan

ATK šifra	Terapijska podskupina	Generički lijekovi DDD/1000/dan	Originalni lijekovi DDD/1000/dan	Ukupno DDD/1000/dan	Udio generika %	Udio originalnih lijekova %
N03AE-AX	Antiepileptici	3,82	1,24	5,06	75,49	24,51
N04 AA	Antikolinergici (biperiden)	0	2,05	2,05	0	100
N05	Psiholeptici	78,67	15,38	94,05	83,65	16,35
N06A	Antidepresivi	7,98	2,83	10,81	73,82	26,18
Ukupno		90,47	21,5	111,97	80,80	19,20

Tablica 10. Izvanbolnička potrošnja psiholeptika (ATK podskupina N05) u Gradu Zagrebu u 2001. godini, iskazana prema financijskim pokazateljima (iznos u kunama)

ATK šifra	Terapijska podskupina	Generički lijekovi (kn)	Originalni lijekovi (kn)	Ukupno (kn)	Udio generika %,	Udio originalnih lijekova %
N05A	Antipsihotici	1.701.671,12	4.740.997,21	6.442.668,33	26,41	73,59
N05B	Anksiolitici	3.701.509,78	549.577,50	4.251.087,28	87,07	12,93
N05C	Hipnotici i sedativi	342.493,33	12.243,23	354.736,56	96,55	3,45
N05	Psiholeptici	5.745.674,23	5.302.817,94	11.048.492,17	52,00	48,00

Tablica 11. Izvanbolnička potrošnja psiholeptika (ATK podskupina N05) u Gradu Zagrebu u 2001. godini, iskazana brojem DDD/1000/dan

ATK šifra	Terapijska podskupina	Generički lijekovi DDD/1000/dan	Originalni lijekovi DDD/1000/dan	Ukupno DDD/1000/dan	Udio generika %	Udio originalnih lijekova %
N05A	Antipsihotici	10,72	5,04	15,76	68,02	31,98
N05B	Anksiolitici	59,5	10,25	69,75	85,31	14,69
N05C	Hipnotici i sedativi	8,45	0,1	8,55	98,82	1,18
N05	Psiholeptici	78,67	15,38	94,05	83,65	16,35

Tablica 12. Izvanbolnička potrošnja psihofarmaka (ATK podskupina N03-N06) u Gradu Zagrebu u 2010. godini, iskazana prema financijskim pokazateljima (iznos u kunama)

ATK šifra	Terapijska podskupina	Generički lijekovi (kn)	Originalni lijekovi (kn)	Ukupno (kn)	Udio generika %	Udio originalnih lijekova %
N03AE-AX	Antiepileptici	1.567.140,00	1.179.003,00	2.746.143,00	57,07	42,93
N04 AA	Antikolinergici (biperiden)	861,00	88.985,00	89.846,00	0,96	99,04
N05	Psiholeptici	5.805.662,00	6.957.516,00	12.551.134,00	45,49	54,51
N06A	Antidepresivi	1.160.802,00	2.510.824,00	3.671.626,00	31,62	68,38
Ukupno		8.534.465,00	10.736.328,00	19.058.749,00	44,29	55,71

Tablica 13. Izvanbolnička potrošnja psihofarmaka (ATK podskupina N03-N06) u Gradu Zagrebu u 2010. godini, iskazana brojem DDD/1000/dan

ATK šifra	Terapijska podskupina	Generički lijekovi DDD/1000/dan	Originalni lijekovi DDD/1000/dan	Ukupno DDD/1000/dan	Udio generika %	Udio originalnih lijekova %
N03AE-AX	Antiepileptici	3,39	3,21	6,6	51,36	48,64
N04 AA	Antikolinergici (biperiden)	0,01	0,9	0,91	1,1	98,9
N05	Psiholeptici	62,72	13,71	76,43	82,06	17,94
N06A	Antidepresivi	8,17	12,34	20,51	39,83	60,17
Ukupno		74,29	30,16	104,45	71,12	28,88

Tablica 14. Izvanbolnička potrošnja psiholeptika (ATK podskupina N05) u Gradu Zagrebu u 2010. godini, iskazana prema financijskim pokazateljima (iznos u kunama)

ATK šifra	Terapijska podskupina	Generički lijekovi (kn)	Originalni lijekovi (kn)	Ukupno (kn)	Udio generika %	Udio originalnih lijekova %
N05A	Antipsihotici	2.232.898,00	5.560.385,00	7.793.28,00	28,65	71,35
N05B	Anksiolitici	2.804.518,00	1.189.870,00	3.994.388,00	70,21	29,79
N05C	Hipnotici i sedativi	768.246,00	45.217,00	813.463,00	94,44	5,56
N05	Psiholeptici	5.805.662,00	6.957.516,00	12.551.134,00	46,26	53,74

Tablica 15. Izvanbolnička potrošnja psiholeptika (ATK podskupina N05) u Gradu Zagrebu u 2010. godini, iskazana brojem DDD/1000/dan

ATK šifra	Terapijska podskupina	Generički lijekovi DDD/1000/dan	Originalni lijekovi DDD/1000/dan	Ukupno DDD/1000/dan	Udio generika %	Udio originalnih lijekova %
N05A	Antipsihotici	4,11	4,49	8,6	47,79	52,21
N05B	Anksiolitici	43,43	8,88	52,31	83,02	16,98
N05C	Hipnotici i sedativi	15,18	0,34	15,52	97,81	2,19
N05	Psiholeptici	62,72	13,71	76,43	82,06	17,94

Tablica 16. Usporedba izvanbolničke potrošnje generičkih lijekova unutar glavne ATK skupine N(N03-N06) u Gradu Zagrebu u 2001. i 2010. godini – indeks generici/originali

ATK šifra	Financijski pokazatelji		DDD/1000/dan	
	indeks generci/ originali	indeks generci/ originali	indeks generci/ originali	indeks generci/ originali
	2001.	2010.	2001.	2010.
N03AE-AX	0,84	1,33	3,08	1,06
N04 AA	0,00	0,01	0,00	0,01
N05	1,08	0,83	5,12	4,56
N06A	0,91	0,46	2,82	0,66
Ukupno	0,98	0,80	4,21	2,46

5.3. Distribucija i trendovi izvanbolničke potrošnje pripravaka s produljenim oslobađanjem

S obzirom da je tema ovog istraživanja izvanbolnička potrošnja psihofarmaka, umjesto depo preparata koji se zbog parenteralne primjene koriste u bolničkoj zaštiti, analizirati će se potrošnja pripravaka s produljenim oslobađanjem.

Od pripravaka s produljenim oslobađanjem na Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje 2001. godine nalazio se samo alprazolam s jednim pripravkom. U 2010. godini uz alprazolam (dva pripravka), na Listi se još nalaze kvetiapin (jedan pripravak), te venlafaksin s tri pripravka. Potrošnja anksiolitika s produljenim oslobađanjem porasla je s 0,04 DDD/1000/dan u 2001. na 3,45 DDD/1000/dan u 2010. godini, što predstavlja udio od 0,06%, odnosno 4,95% u ukupnoj potrošnji anksiolitika. U 2010. godini ne registrira se izvanbolnička potrošnja antipsihotika i antidepresiva s produljenim djelovanjem, premda su se nalazili na Listi lijekova.

Tablica 17. Izvanbolnička potrošnja psihofarmaka s produljenim oslobađanjem (ATK podskupina N03-N06) u Gradu Zagrebu u 2001. i 2010. godini, iskazana brojem DDD/1000/dan

ATK šifra	Terapijska podskupina	Lijekovi s produljenim oslobađanjem DDD/1000/dan		Ukupno svi lijekovi DDD/1000/dan		Udio lijekova s produljenim oslobađanjem %	
		2001.	2010.	2001.	2010.	2001.	2010.
N05A	Antipsihotici	0	0	15,75	8,6	0	0
N05B	Anksiolitici	0,04	3,45	69,75	52,31	0,06	4,95
N06A	Antidepresivi	0	0	10,81	20,51	0	0

5.4. Distribucija izvanbolničke potrošnje psihofarmaka unutar „Drug Utilization 90%“ (DU90%) segmenta

Tablica 18. Lijekovi unutar DU90% segmenta, udio njihove potrošnje unutar podskupina N03AE-AX, N04A, N05, N06, trošak po definiranoj dnevnoj dozi (cost/ddd) izražen u HRK unutar DU90% segmenta, izvan DU90% segmenta i ukupni cost/ddd u 2001. i 2010.

Red br.	**2001.**			**2010.**		
	INN	DDD/1000/dan	%*	INN	DDD/1000/dan	%
1.	Diazepam	25,76	23,07	Diazepam	24,55	23,80
2.	Oksazepam	24,91	22,31	Alprazolam	14,93	14,48
3.	Lorazepam	10,41	9,32	Zolpidem	12,58	12,19
4.	Alprazolam	9,69	8,68	Oksazepam	7,13	6,91
5.	Promazin	6,27	5,62	Lorazepam	5,20	5,04
6.	Nitrazepam	6,24	5,59	Sertralin	5,17	5,01
7.	Fluoksetin	4,28	3,83	Paroksetin	3,82	3,71
8.	Karbamazepin	3,42	3,06	Olanzapin	2,78	2,69
9.	Maprotilin	2,16	1,93	Escitalopram	2,34	2,27
10.	Biperiden	2,05	1,84	Nitrazepam	2,20	2,13
11.	Flufenazin	1,97	1,76	Citalopram	2,05	1,98
12.	Paroksetin	1,92	1,72	Fluvoksamin	1,87	1,81
13.	Zolpidem	1,75	1,57	Fluoksetin	1,76	1,71
14.				Karbamazepin	1,50	1,45
15.				Na-Valproat	1,29	1,25
16.				Mirtazapin	1,20	1,16
17.				Promazin	0,99	0,96
18.				Biperiden	0,91	0,88
19.				Venlafaxin	0,86	0,83
Ukupno (%)			90,30			90,26
Br,lijekova unutar DU90% segmenta			13			19
Ukupni br,lijekova**			34			49
Ukupni *cost/ddd*			2,32			2,70
***Cost/ddd* unutar DU90% segmenta**			1,51			1,90
***Cost/ddd* izvan DU90% segmenta**			7,89			10,05

*Udio u ukupnoj potrošnji lijekova podskupina N03AE-AX, N04A, N05, N06 sa režimom izdavanja na recept, iskazanoj brojem DDD/1000/dan, prema generičkom imenu lijeka, koji se nalaze na Listi lijekova HZZO-a u prikazanoj godini

**Odnosi se na ukupni broj lijekova podskupine N03AE-AX, N04A, N05, N06 koji se nalaze na Listi lijekova HZZO-a u prikazanoj godini

Legenda:

INN-generičko ime lijeka

N03AE-AX – Stabilizatori raspoloženja

N04A – Antikolinergici

N05 – Psiholeptici

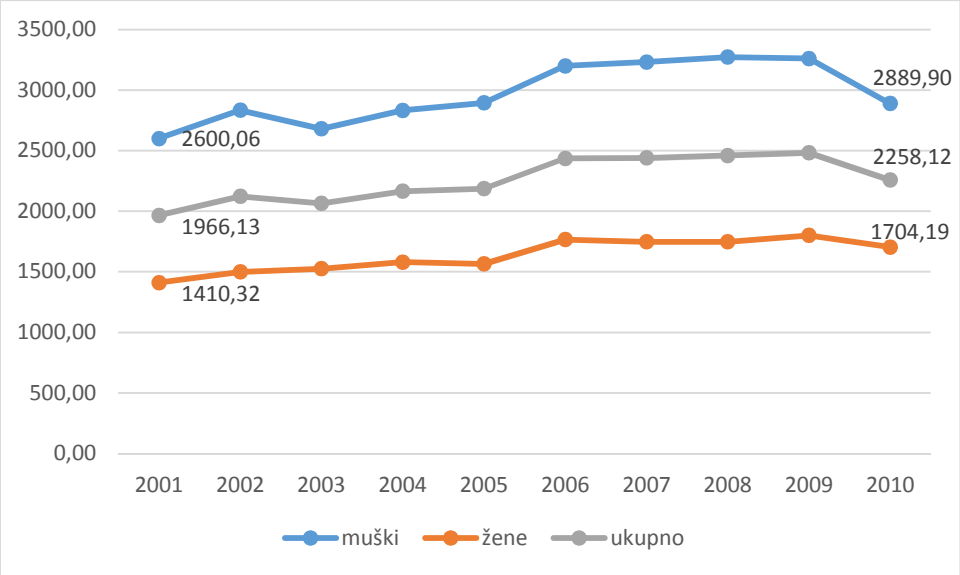
N06 – Psihoanaleptici

O racionalnosti propisivanja, raspodjeli potrošnje lijekova unutar skupine psihofarmaci, te farmakoekonomskim pokazateljima može se doznati iz tablice 18.

Promjene na listi lijekova kao i promjene propisivačkih navika odražavaju se na DU90% segmentu. Unutar DU90% segmenta 2001. godine, najveći je broj lijekova iz skupine anksiolitika (4 lijeka), zatim antidepresiva (2 SSRI i 1 TAD), hipnotika (2 lijeka), tipičnih antipsihotika (2 lijeka), dok atipični antipsihotici nisu bili zastupljeni. Unutar DU90% segmenta nalazio se i jedan stabilizator raspoloženja i biperiden. Najpropisivaniji benzodiazepini bili su diazepam i oksazepam. Dopune na listi lijekova kroz promatrano razdoblje utjecale su na DU90% segment u 2010. godini tako da se broj lijekova unutar DU90% segmenta značajno povećao. Trostruko se povećao broj antidepresiva, naročito SSRI-a (6 lijekova) te ostalih antidepresiva (2 lijeka), dok se triciklički antidepresivi nisu nalazili unutar DU90% segmenta. Povećao se i broj stabilizatora raspoloženja (s jednog na dva lijeka). Anksiolitici su zastupljeni sa četiri lijeka, a hipnotici s dva, pri čemu se uočava značajan porast potrošnje zolpidema. Unutar DU90% segmenta ulaze i dva antipsihotika, od čega jedan tipični i jedan atipični antipsihotik.

5.5. Analiza pobola od duševnih poremećaja i poremećaja ponašanja

Veličina problema i trendovi pobola prikazani su analizom bolničkog pobola, budući da su podaci za razinu primarne zdravstvene zaštite i specijalističko-konzilijarne zaštite za ove dijagnoze nedostatni. U promatranom razdoblju porasle su stope hospitalizacija zbog duševnih poremećaja, ukupno i prema spolu (slika 7).

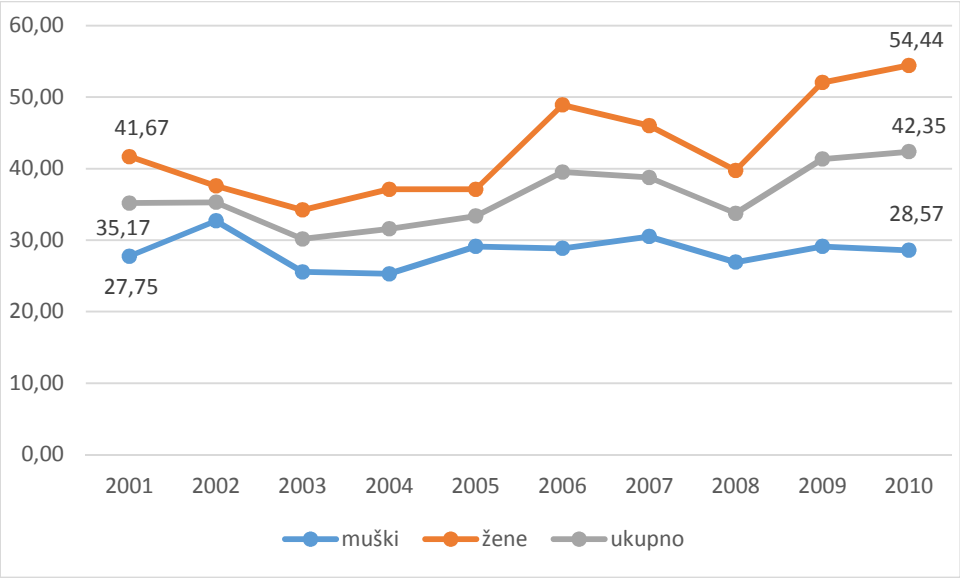


Slika 7. Stope hospitalizacija zbog duševnih poremećaja (F00-F99) na 100.000 stanovnika ukupno i po spolu, u Gradu Zagrebu, od 2001.-2010. godine

**Nisu uključeni podaci o oboljelim osobama koje su primljene prethodne, a otpuštene iduće godine-cenzus*

5.5.1. Hospitalizacije zbog bipolarnog afektivnog poremećaja

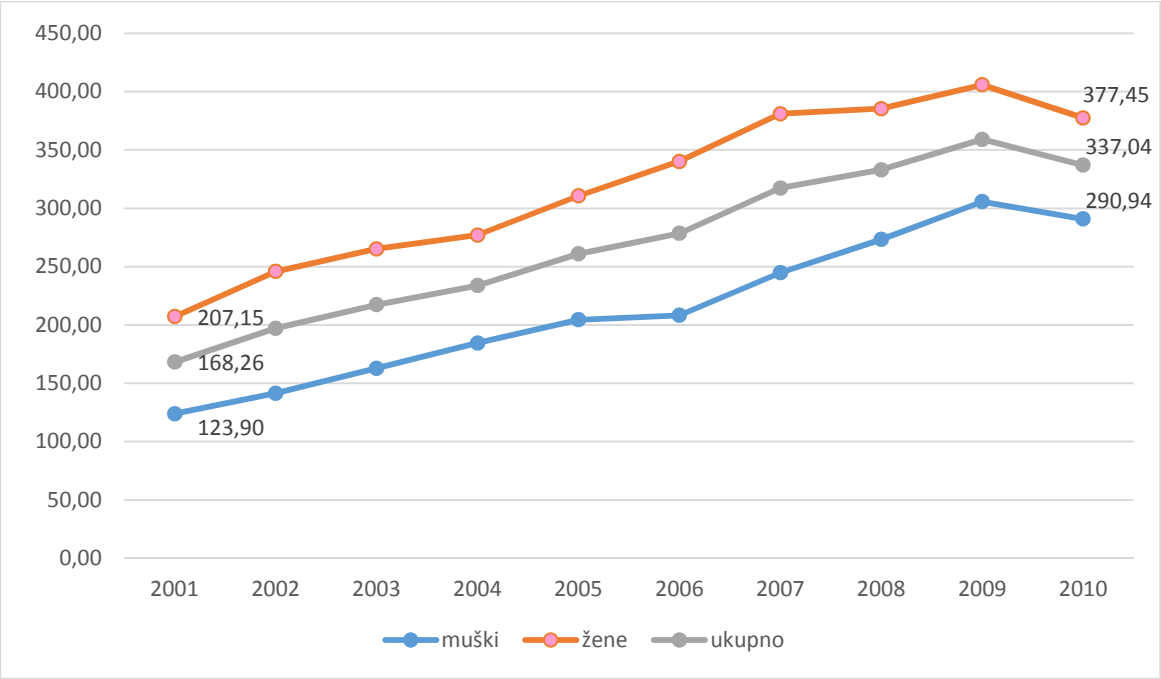
U analizu su uključene hospitalizacije zbog manične epizode (F30) i bipolarnog afektivnog poremećaja (F31). Prisutan je trend rasta u broju i stopi hospitalizacija ukupno i po spolu. Ukupna stopa hospitalizacija 2001. godine iznosila je 35,17/100.000 (274 hospitalizacije), dok je 2010. godine iznosila 42,35/100,000 (330 hospitalizacija) (slika 8). Prosječno trajanje bolničkog liječenja smanjilo se sa 47,3 dana 2001. godine (12.969 BOD) na 40,2 dana 2010. godine (13.259 BOD). Broj hospitalizacija veći je kod žena nego kod muškaraca (prosječno 1,6:1).



Slika 8. Stope hospitalizacija zbog bipolarnog afektivnog poremećaja (F30, F31) na 100.000 stanovnika ukupno i po spolu, u Gradu Zagrebu, od 2001.-2010. godine

5.5.2 Hospitalizacije zbog depresivnih poremećaja

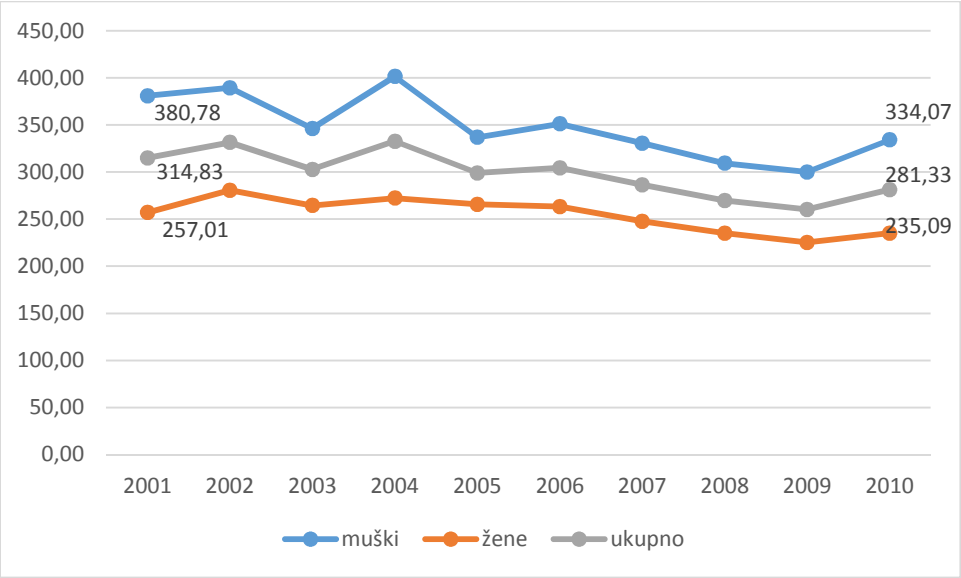
Bolnički pobol zbog depresivnih poremećaja uključuje hospitalizacije zbog depresivnih epizoda (F32) i povratnog depresivnog poremećaja (F33). U razdoblju od 2001. do 2010. godine registrira se uzlazni trend u bolničkom pobolu zbog depresivnih poremećaja sa značajnim porastom broja i stope hospitalizacija, ukupno i prema spolu. Ukupna stopa hospitalizacije 2001. godine iznosila je 168,26/100.000 (1.311 hospitalizacija), dok je 2010. godine iznosila 337,04/100.000 (2.626 hospitalizacija). Broj hospitalizacija žena skoro je dvostruko veći nego muškaraca (prosječno 1,7:1) (slika 9). Prosječno trajanje bolničkog liječenja 2001. godine iznosilo je 35 dana, dok je 2010. iznosilo pola dana manje, odnosno 34,5 dana. U ukupnom broju hospitalizacija zbog depresivnih poremećaja 2010. godine značajnije su bile zastupljene hospitalizacije zbog povratnog depresivnog poremećaja. Odnos hospitalizacija zbog povratnog depresivnog poremećaja i depresivnih epizoda iznosio je 81,5:18,5%.



Slika 9. Stope hospitalizacija zbog depresivnih poremećaja (F32, F33) na 100.000 stanovnika ukupno i po spolu, u Gradu Zagrebu, od 2001.-2010. godine

5.5.3. Hospitalizacije zbog shizofrenije

Shizofrenija spada među vodeće dijagnostičke kategorije u ukupnom broju hospitalizacija zbog duševnih poremećaja, a po broju bolnoopskrbnih dana je vodeća dijagnoza u ukupnom bolničkom pobolu. U promatranom razdoblju registrira se silazni trend u hospitalizacijama, ukupno i po spolu. Ukupna stopa hospitalizacije zbog shizofrenije 2001. godine iznosila je 314,83/100.000 (2.453 hospitalizacije), dok je 2010. godine iznosila 281,33/100.,000 (2.192 hospitalizacije) (slika 10). Broj hospitalizacija kod muškaraca veći je nego kod žena (prosječno 1,2:1). Prosječno trajanje bolničkog liječenja 2001. godine iznosilo je 63,6 dana (156.172 BOD), podjednakao kao i 2010. godine kada je iznosilo 63,7 dana (139.661 BOD),



Slika 10. Stope hospitalizacija zbog shizofrenije (F20) na 100.000 stanovnika ukupno i po spolu, u Gradu Zagrebu, od 2001.-2010. godine

6. RASPRAVA

6.1. Obilježja izvanbolničke potrošnje psihofarmaka

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da ukupna izvanbolnička potrošnja psihofarmaka izražena brojem DDD/1000/dan u Gradu Zagrebu od 2001. do 2010. godine pokazuje trend pada za 5,8%. Unatoč tome, ukupni troškovi za psihofarmake povećali su se za 20,1%. Prosječna potrošnja psihofarmaka u desetogodišnjem razdoblju u Gradu Zagrebu od 104 DDD/1000/dan, značajno je manja od potrošnje u skandinavskim zemljama (Finska: 178 DDD/1000/dan, Norveška: 148 DDD/1000/dan) (68,69). Potrošnja je također značajno manja nego u Srbiji (160 DDD/1000/dan) (70). Međutim, potrošnja je značajno viša nego u Crnoj Gori (29 DDD/1000/dan) i Republici Srpskoj (23 DDD/1000/dan) (71). U skandinavskim zemljama, zahvaljujući dugoj tradiciji praćenja potrošnje lijekova te prepoznavanju mentalnog zdravlja kao prioritetnog javnozdravstvenog problema, vjerojatno se u većem broju otkrivaju i ranije dijagnosticiraju mentalne bolesti, što rezultira i većom potrošnjom psihofarmaka. Objašnjenje za manju potrošnju registriranu u Republici Srpskoj i Crnoj Gori je vjerojatno u nedovoljnom dijagnosticiranja mentalnih bolesti na razini primarne zdravstvene zaštite, čemu doprinose kulturološka obilježja i običaji, manje zahtjeva za zdravstvenom zaštitom, te stigmatizacija duševnih bolesnika koja je u tim zemljama još vrlo prisutna.

Iako su u Zagrebu psiholeptici najpropisivanija podskupina s udjelom od 73,8% u ukupnoj potrošnji psihofarmaka, u promatranom razdoblju registrira se trend njihovog pada za 18,7%. Istovremeno potrošnja psihoanaleptika raste, za što su najzaslužniji antidepresivi s rastom od 89,7% u odnosu na 2001. godinu. Najpropisivanija terapijska skupina, unatoč trendu pada, i dalje su anksiolitici s udjelom od preko 50% u ukupnoj izvanbolničkoj potrošnji psihofarmaka 2010. godine.

6.1.1. Obilježja izvanbolničke potrošnje stabilizatora raspoloženja

Potrošnja stabilizatora raspoloženja ujednačena je pokazujući tek neznatne oscilacije po pojedinim godinama. Stabilizatori raspoloženja koriste se, osim za liječenje bipolarnog afektivnog poremećaja, također i za liječenje epilepsije, neuropatske boli, migrene i fibromialgije (23,72,73). S obzirom da podaci ovog istraživanja ne daju mogućnost razlučivanja korištenja antiepileptika prema pojedinim indikacijama, dobiveni rezultati predstavljaju procjenu upotrebe valproata, lamotrigina i karbamazepina u liječenju duševnih poremećaja.

Prema rezultatima istraživanja provedenog u Sjedinjenim Američkim Državama, od ukupno propisanog valproata i lamotrigina približno se 50-55% koristi u terapiji bipolarnog afektivnog poremećaja (73). Potrošnja valproata u terapiji bipolarnog afektivnog poremećaja porasla je u Britaniji u razdoblju od 1995. do 2009. godine za 22,7% (74). U Europi se pak u terapiji duševnih poremećaja, registrira rast potrošnje lamotrigina (75).

U Zagrebu je od 2001. do 2010. godine značajno porasla potrošnja lamotrigina (418%) i valproata (230%), što je sukladno kliničkim smjernicama za liječenje bipolarnog afektivnog poremećaja (76).

Za karbamazepin se bilježi pad potrošnje od 56 %. Karbamazepin je prema kliničkim smjernicama opcija prve linije za brzo-ciklirajuće bolesnike s kliničkom slikom bilo kojeg tipa manije, te druga linija izbora za bolesnike s depresijom ili hipomanijom. Može se pretpostaviti da su padu njegove potrošnje pridonijele nuspojave poput pospanosti, omaglice, ataksije i eritematoznog osipa (23,76,77). Ipak, karbamazepin i dalje ostaje najpropisivaniji stabilizator raspoloženja u 2010. godini.

Litij je prema kliničkim smjernicama prvi izbor u liječenju nepsihotične manije, hipomanije i miješane epizode, umjerene bipolarne depresije, a u kombinaciji s antidepresivom, prvi izbor za liječenje teške depresivne epizode u sklopu bipolarnog afektivnog poremećaja. Primjenjuje se također profilaktički u fazi održavanja, s težnjom ka monoterapiji (19,23,76).

Iako rezultati Valid studije (78), koja usporedbom učinkovitost i podnošljivost valproata i litija u terapiji bipolarnog afektivnog poremećaja izvjesnu prednost daje terapiji valproatom (manji troškovi zbog manje izgubljenih radnih dana te korištenja zdravstvene zaštite), ipak je teško objasniti vrlo nisku potrošnju litija u Zagrebu, 5-6 puta nižu nego u Finskoj i Norveškoj (68,69). Razloga za to može biti više: nedovoljno prepoznavanje (dijagnosticiranje) bipolarnog afektivnog poremećaja, povećana potrošnja ostalih stabilizatora raspoloženja,

nepridržavanje kliničkih smjernica, naročito u tretmanu depresivne epizode BAP-a, kada kombinacija litija i antidepresiva predstavlja prvi izbor (60,76).
Iako je u Zagrebu u proteklom razdoblju značajno porasla potrošnja valproata i lamotrigina, još uvijek je ukupna potrošnja antiepileptika-stabilizatora raspoloženja 2-3 puta manja od potrošnje u Finskoj i Norveškoj, stoga nije za pretpostaviti da su u terapji bipolarnog poremećaja ostali stabilizatori raspoloženja zamijenili litij (68,69).

6.1.2. Obilježja izvanbolničke potrošnje antipsihotika

Izvanbolnička potrošnja antipsihotika se u promatranom desetogodišnjem razdoblju gotovo dvostruko smanjila, tako da je ukupna potrošnja antipsihotikaod 8,6 DDD/1000/dan zabilježena 2010. godine, značajno niža od potrošnje u Finskoj (20,26 DDD/1000/dan) i Norveškoj (10,9 DDD/1000/dan) (68,69). Promjene koje su se događale u potrošnji antipsihotika, bile su, u manjoj mjeri, uzrokovane i promjenama koje su se događale na Listama lijekova HZZO-a od 2001. do 2010. godine. U 2003. godini, na Listu je došao atipični antipsihotik kvetiapin, s dva pripravka, a na Listi se 2003. godine povećao i broj pripravaka od prije prisutnih atipičnih antipsihotika (do 2002. bila su četiri pripravka risperidona, u 2003. ih je osam) (79,80). Istovremeno, povećava se i dalje broj pripravaka atipičnih antipsihotika na Listi lijekova. Tako je olanzapin u 2004. godini bio zastupljen s dva pripravka, a u 2005.-oj sa osam (81,82).

Atipični antipsihotici ziprasidon i zuklopentiksol uvršteni su 2006. godine na Listu lijekova, a sertindol 2009. godine (50,83).

Ukupna potrošnja atipičnih antipsihotika je u porastu, dok je istovremeno potrošnja tipičnih u padu.

Trend rasta potrošnje atipičnih antipsihotika u Zagrebu, podudara se s trendovima registriranim u većini razvijenih zemalja kao što su Slovenija, Finska, Norveška, Australija (60,68,69,72). Noviji, atipični antipsihotici, imaju brojne prednosti pred tipičnim antipsihoticima, a najvažnije su: znatno veća podnošljivost te znatno manja učestalost ekstrapiramidalnih nuspojava (22,23). Atipični antipsihotici su danas prvi izbor u liječenju shizofrenije te ovakav svjetski trend u propisivanju slijedi i Grad Zagreb (22,24,25,26). Farmakoekonomska istraživanja pokazuju da je liječenje novim antipsihoticima i djelotvornije i ekonomičnije u usporedbi s konvencionalnim antipsihoticima (22). Ipak,

prisutna su mišljenja da prednosti atipičnih antipsihotika treba koristiti u mlađih, radnoaktivnih bolesnika, gdje se smanjenjem ekstrapiramidalnih nuspojava poboljšava kakvoća života tih bolesnika, jer je razlika u cijeni još prevelika da atipični antipsihotici budu „prva linija" u terapiji svih shizofrenih bolesnika (23). Rezultati istraživanja provedenog u Italiji na općoj populaciji pokazuju da su klasični antipsihotici propisivani češće za stariju populaciju, dok se atipični antipsihotici češće propisuju adolescentima i mladima (84). Novije, nezavisne studije postavljaju brojna pitanja o komparativnim prednostima atipičnih antipsihotika, jer rezultati nezavisnih kliničkih ispitivanja nisu tako pozitivni kao rezultati ranih ispitivanja sponzoriranih od farmaceutske industrije (14,85). Studija CATIE (*Clinical Antypsychotic Trials in Intervention Effectiveness*) sponzorirana od američkog Nacionalnog instituta za mentalno zdravlje (NIMH) objavljuje rezultate po kojima antipsihotici treće generacije nisu efikasniji od onih prve generacije (86). Rezultati studije CUtLASS (*Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study*) sponzorirane od Britanske nacionalne zdravstvene službe (NHS), pobijaju hipotezu o superiornosti antipsihotika treće generacije u odnosu na one prve i druge generacije po pitanju kvalitete života bolesnika, simptoma, nuspojava te troškova liječenja (87). Terapija oboljelih od shizofrenije, slaže se većina autora, trebala bi biti „krojena" prema svakom oboljelom ponaosob. I klasični i atipični antipsihotici su učinkoviti u liječenju akutne shizofrenije kao i u prevenciji relapsa, pri čemu tipični antipsihotici donose veći rizik od ekstrapiramidalnih nuspojava, a atipični antipsihotici predstavljaju veći rizik za nastanak metaboličkih i kardiovaskularnih nuspojava (24). Načelo personalizirane medicine u psihijatriji uvodi promjene u teoriju i praksu kliničkih istraživanja u nastojanju da se oboljelima od shizofrenije pruži što bolja psihijatrijska zdravstvena zaštita bazirana na odgovarajućim dokazima. Razvoj individualizirane, personalizirane psihofarmakoterapije nije moguć bez dovoljnog broja dostupnih različitih i modernih antipsihotika kao prvog izbora u liječenju shizofrenije (85,88).

Među pojedinačnim lijekovima najveći porast potrošnje (od 128%) utvrđen je za olanzapin. Dok mnoge studije sugeriraju da bi olanzapin mogao biti učinkovitiji od ostalih atipičnih antipsihotika kao prvi izbor u liječenju psihoza, rezultati nekih drugih dovode u pitanje njegovu kliničku superiornost, a naročito u kontekstu većeg rizika od metaboličkog sindroma u odnosu na ostale atipične antipsihotike (89,90). Rast potrošnje bilježi se i za risperidon i kvetiapin, oba preporučena kliničkim smjernicama, kako za liječenju prve epizode, tako i za liječenje ponovljene epizode shizofrenije (24, 25).

Kako su atipični antipsihotici među najskupljim lijekovima općenito, poglavito olanzapin koji i ima najveću potrošnju sa stalnim trendom rasta, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, ograničio je mogućnost propisivanja ovih lijekova samo na slučajeve refrakterne na standardnu terapiju klasičnim antipsihoticima, ili u slučaju nepodnošenja klasičnih antipsihotika (79-83).

U analizi rezultata usporedbe klozapina i ostalih novih antipsihotika također se po pojedinim studijama razlikuju rezultati u vezi s učinkovitošću, no ipak se većina slaže da je klozapin učinkovitiji od ostalih novih antipsihotika u terapiji rezistentnih bolesnika (14,22,23,24,31). Klozapin kod kojeg se registrira neznatan pad potrošnje u proteklom periodu, i dalje se smatra najučinkovitijim antipsihotikom za liječenje shizofrenije rezistentne na druge antipsihotike, a često je i značajno jeftiniji od ostalih antipsihotika. Prema kliničkim smjernicama preporuča se kao druga linija liječenja, zbog rizika od agranulocitoze (22,23,24,91).

Za razliku od atipičnih, tipični antipsihotici bilježe konstantan pad potrošnje. Najviše je pri tom pala potrošnja promazina, zatim flufenazina i haloperidola. Među klasičnim antipsihoticima u 2010. godini najpropisivaniji je i dalje promazin s udjelom od 39,1%, zatim haloperidol (32,8%) te flufenazin (23,7%).

6.1.3. Obilježja izvanbolničke potrošnje anksiolitika

Iako je u razdoblju od 2001.-2010. godine izvanbolnička potrošnja anksiolitika pala, njihova potrošnja je još uvijek visoka i čini 50% od ukupne potrošnje psihofarmaka. Gotovo cjelokupnu potrošnju anksiolitika čine benzodiazepini. Alprazolam je jedini benzodiazepin čija je potrošnja značajno porasla (79%), tako da je uz diazepam, najpropisivaniji benzodiazepin u 2010. godini. Porast potrošnje alprazolama, pojavu zabilježenu i u drugim sredinama, nije jednostavno objasniti (72). Prema novijim istraživanjima njegova učinkovitost je slična drugim sedativima (92), tako da se rast potrošnje dovodi u vezu s povećanim propisivanjem u liječenju paničnog poremećaja, te jače izraženim razvojem ovisnosti. Porastu potrošnje vjerojatno doprinosi i činjenica da je alprazolam bio jedini anksiolitik s produljenim djelovanjem na Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

Na ukupni pad potrošnje benzodiazepina utjecala je prvenstveno sve veća svijest liječnika i pacijenata da nekritčna potrošnja može dovesti do razvoja tolerancije i ovisnosti. Ipak,

njihova primjena je u Zagrebu još uvijek prevelika i neracionalna, značajno veća nego li u skandinavskim i zapadnoeuropskim, a slična u nama susjednim zemljama (58,68,69,93,95).

Visoka potrošnja benzodiazepina unatoč širokog opsega njihovog propisivanja (stariji ljudi, psihički bolesnici, svi poremećaji spavanja, psihosomatske tegobe, anksioznost te vrlo često u trudnoći) nema uporišta u terapijskim smjernicama s obzirom da se radi o simptomatskoj , a ne etološkoj terapiji (23). Nije opravdanje niti to što benzodiazepini spadaju u jeftinije lijekove. Upravo to je pokazatelj da bi se, kada se govori o racionalnom propisivanju lijekova, potrošnja lijekova morala promatrati i analizirati u kontekstu cjelokupne zdravstvene zaštite, kao dio jedinstvenog sustava, u korelaciji sa svim javno zdravstvenim pokazateljima (morbiditet, komplikacije, hospitalizacije, mortalitet) (1).

S obzirom na široku primjenu benzodiazepina u gotovo svim granama medicine nužno je poznavanje načela njihove racionalne primjene u liječenju pojedinih bolesti i stanja. Racionalnom kombinacijom benzodiazepin s drugim lijekovima postiže se visoka djelotvornost u liječenju gotovo svih anksioznih poremećaja (28).

6.1.4. Obilježja izvanbolničke potrošnje hipnotika i sedativa

Ukupna izvanbolnička potrošnja hipnotika i sedativa porasla je u promatranom razdoblju za 80%. U skupini hipnotika i sedativa većinu potrošnje čine lijekovi srodni benzodiazepinima. Najpropisivaniji je bio noviji hipnotik zolpidem sa značajnim porastom potrošnje i udjelom od 81,3% u ukupnoj potrošnji hipnotika i sedativa 2010. godine. Zolpidem je parcijalni nebenzodiazepinski agonist benziodiazepinskih receptora koji skraćuje fazu uspavljivanja, produžuje ukupno spavanje i predstavlja lijek prvog izbora u liječenju nesanice (28,96-98). Potrošnja zolpidema u Zagrebu u 2010. godini od 12,58 DDD/1000/dan značajno je veća nego u drugim zemljama, te 2-3 puta premašuje potrošnju u Finskoj (6,91 DDD/1000/dan) i Norveškoj (4,87 DDD/1000/dan), s tim da je u tim zemljama potrošnja zolpidema u padu (68,69).

U srpnju 2013. godine Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) Europske agencije za lijekove (EMA) procijenilo je podatke o izvješćima o problemima u vožnji ili prometnim nesrećama u bolesnika koji su uzimali zolpidem te je započet postupak procjene sigurnosti primjene lijekova koji sadrže zolpidem. Postupak

procjene započet je zbog zabrinutosti da se u nekih pacijenata mogu javiti omamljenost ili sporije reagiranje dan nakon uzimanja lijeka, što bi moglo povećati rizik od nesreća u aktivnostima koje zahtijevaju budnost, kao što je vožnja. Rizik od omamljenosti koja se javlja dan nakon uzimanja lijeka poznat je za lijekove koji se koriste u liječenju nesanice, osobito ako bolesnici nakon uzimanja lijeka ne spavaju dovoljno dugo, što je u Europskoj uniji već navedeno u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže zolpidem (99). Upozorenje je vjerojatno utjecalo na pad potrošnja zolpidema koji se registrira u drugim zemljama, tim više što je Agencija za lijekove Australije (*Therapeutic Goods Administration*) takvo upozorenje objavila još 2008. godine (72, 100).

6.1.5. Obilježja izvanbolničke potrošnje antidepresiva

Tijekom proteklog desetogodišnjeg razdoblja, mnogi novi antidepresivi uvršteni su na Listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, što je imalo utjecaja i na ukupnu potrošnju. Tako se 2002. godine po prvi puta na Listi lijekova našao antidepresiv moklobemid, selektivni i reverzibilni inhibitor monoaminooksidaze tipa A (RIMA) (79). U 2005. godini na Listu dolaze dva nova antidepresiva, koja pripadaju skupini selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, citalopram i escitalopram (82). U 2006. godini mirtazapin i venlafaksin su uvršteni na osnovnu Listu lijekova, a tianeptin i reboksetin koji su do tada bili na osnovnoj Listi prelaze na dopunsku (50,51). Mirtazapin je po mehanizmu djelovanja noradrenergički i specifični serotoninski antidepresiv (NASSA), a venlafaksin je inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) (29). Na dopunskoj Listi lijekova 2009. godine našao se duloksetin, inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) koji se ističe po boljoj učinkovitosti na sindrom kronične boli (83, 29).

Značajan rast ukupne izvanbolničke potrošnje antidepresiva od 90%, potaknut je prvenstveno rastom potrošnje selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina. Njihova potrošnja prevladava i u 2010.godini s udjelom od 83% u ukupnoj potrošnji antidepresiva. Porasla je također i potrošnja ostalih antidepresiva (N06AX), naročito duloksetina, venlafaksina, reboksetina, te moklobemida. Slični trendovi su zabilježeni i u drugim zemljama. Prema najnovijem istraživanju potrošnja antidepresiva u Britaniji prosječno godišnje raste za 10%, a u Sjedinjenim Američkim Državama udio stanovnika koji koriste antidepresive se povećao s 5,8% u 1996. na 10% u 2005. godini (101,102). Porast potrošnje registrira se i skandinavskim zemljama kao i u zemljama okruženja (56,59,60,68, 69, 95).

Na rast potrošnje antidepresiva utječe više čimbenika. Važnu ulogu pri tome ima sve veća osviještenost javnosti i profesionalaca u prepoznavanju depresije, veća sigurnost i bolji profil nuspojava novih antidepresiva kao što su SSRI, SNRI i NASSA, te veća potrošnja antidepresiva kao prve linije u liječenju anksioznog poremećaja (103, 104, 105,106).

Iako je u 2001. godini fluoksetin bio lijek sa najvećom potrošnjom među antidepresivima, najveći rast potrošnje pokazuju sertralin i paroksetin, tako da 2010. godine sudjeluju s najvećim udjelom u potrošnji SSRI, ali i u ukupnoj potrošnji antidepresiva. Slijede ih escitalopram, fluvoksamin, te fluoksetin.

Iako je američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) službeno odobrila samo fluoksetin za liječenje depresije kod djece i adolescenata, pad popularnosti ovog lijeka vjerojatno je izazvala FDA studija koja ukazuje da antidepresivi mogu pogoršati ili izazvati suicidalne ideje i ponašanje kod djece i adolescenata, osobito u početnoj fazi liječenja (107, 108,109).

Rast potrošnje sertralina, escitaloprama i venlafaksina u skladu je s novijim spoznajama o učinkovitosti antidepresiva, te kliničkim smjernicama za liječenje depresivnog poremećaja (107,110). Escitalopram, najselektivniji od svih SSRI-a, učinkovitiji je od većine drugih SSRI-a i SNRI-a. Sertralin spada među najsigurnije antidepresive dobre podnošljivosti, a venlafaksin prema istraživanjima pokazuje veću učinkovitost od svih SSRI-a osim escitaloprama (111).

Iako je citalopram, koji je iste godine uveden na Listu lijekova HZZO-a, po učinku vrlo sličan, a jeftiniji lijek od escitaloprama, brojna istraživanja idu u prilog upravo zagrebačkom trendu propisivanja escitaloprama (112-118). Potrošnja escitaloprama povezuje se s nižim troškovima zdravstvene zaštite, prvenstveno zahvaljujući rjeđim i kraćim hospitalizacijama u odnosu na citalopram, a bolesnici kojima koriste escitalopram rjeđe prelaze s jednog antidepresiva na drugi, od onih koji troše citalopram (113,116,118).

Činjenica da je paroksetin jedini SSRI koji je prema FDA (*Food and Drug Administration*) registriran kako za liječenje depresivnih, tako i za liječenje svih pet anksioznih poremećaja: opsesivno-kompulzivnog poremećaja, paničnog poremećaja, socijalne fobije, PTSP-a i generaliziranog anksioznogi poremećaja, vjerojatni je razlog rasta potrošnje ovog lijeka u promatranom razdoblju (13).

Iako je potrošnja antidepresiva u Zagrebu u promatranom razdoblju porasla, propisivanje antidepresiva vjerojatno je još uvijek nedovoljno, što sugeriraju i podaci iz skandinavskih

zemalja u kojima je potrošnja antidepresiva iskazana u DDD/1000/dan i do tri puta veća (Zagreb 20,59 *vs* Norveška 56,42; Finska 66,38; Švedska 54,24) (68,69,95). Može se pretpostaviti da velik broj oboljelih od depresije nije uopće obuhvaćen terapijom, a i da su propisane doze niže od preporučenih. Velika potrošnja anksiolitika upućuje da se anksiolitici i dalje često propisuju umjesto antidepresiva.

Potrošnja antidepresiva iz skupine ostali antidepresivi (N 06AX), koja u Zagrebu u 2010. godini čini 10% u ukupne potrošnje antidepresiva, manja je u usporedbi s potrošnjom u Finskoj (28,5%) i Norveškoj (25,6%), dok je potrošnja tricikličkih antidepresiva približno podjednaka (Zagreb 6,1%, Finska 6,4%, Norveška 6,3%) (68,69).

6.2. Obilježja izvanbolničke potrošnje generičkih psihofarmaka

Jedan od načina da se racionalizira potrošnja i unaprijedi kvaliteta propisivanja lijekova je poticanje propisivanja generičkih lijekova. Prema preporuci SZO (*EURO-MED-STAT Group*), potrošnja lijekova može se smatrati racionalnom ako se odnos troškova za generičke lijekove i troškova za originalne lijekove kreće oko 80% u korist generičkih lijekova (63).

Prema rezultatima ovog istraživanja utvrđeno je da su se u promatranom razdoblju u Gradu Zagrebu ukupni troškovi za psihofarmake povećali za 20,1%, pri čemu značajno više za originatore (32,7%), nego za generike (7,4%) .

Različita je distribucija, kao i trendovi izvanbolničke potrošnje generičkih psihofarmaka. Razlika se odnosi na pokazatelj broja DDD/1000/dan i na financijski pokazatelj, pri čemu se prema oba parametra u 2010. godini propisuje manje generičkih psihofarmaka nego u 2001. godini. U 2001. godini je udio potrošnje generičkih psihofarmaka u ukupnoj potrošnji prema pokazatelju broja DDD/1000/dan iznosio 80,80%, što odgovara kriteriju racionalne potrošnje. U promatranom razdoblju udio potrošnje generičkih psihofarmaka u ukupnoj potrošnji prema pokazatelju broja DDD/1000/dan pao je za 12% te je u 2010. godini iznosio 71,08%, iako je porastao broj generičkih lijekova uključenih na Listu lijekova HZZO-a. Od 2001. do 2010. godine događale su se brojne promjene na Listama lijekova, što je imalo utjecaja i na potrošnju.

Ukupni troškovi za antidepresive porasli su od 2001. do 2010. godine za 32,6% pri čemu su troškovi za generike pali za 12,3% , a za originatore porasli za 73,6%. Unutar te terapijske poskupine registriran je najveći pad udjela potrošnje generika u ukupnoj potrošnji, prema financijskim pokazateljima za 33,8%, a prema pokazatelju broja DDD/1000/dan, za 46%.

Od antidepresiva na Listi lijekova HZZO-a 2001. godine moglo se odlučivati o propisivanju generičkog ili originalnog lijeka samo za fluoksetin (44). Ostali lijekovi bili su ili generički (amitriptilin, klomipramin i maprotilin) ili originali (paroksetin, sertralin, fluvoksamin, tianeptin, reboksetin). Prema pokazatelju broja DDD/1000/dan potrošnja generičkog fluoksetina značajno je premašila potrošnju originala (4,06:0,22).

U promatranom razdoblju na Listu se uvode novi antidepresivi: moklobemid (1 originator), citalopram (2 generika), escitalopram (1 originator, 2 generika), venlafaksin (4 generika), mirtazapin (2 generika) i duloxetin (1 originator). Istovremeno se povećava broj generičkih pripravaka antidepresiva prethodno uvrštenih na Listu: fluoxetin (1 generik), paroksetin (3

generika), te sertralin (5 generika). Fluvoksamin i tianeptin prelaze na dopunsku listu za koju je obvezno suplaćanje pacijenta.

Na Listi lijekova HZZO-a 2010. godine moglo se odlučivati o propisivanju generičkog ili originalnog antidepresiva za fluoksetin, escitalopram (dopunska Lista), paroksetin, sertralin (119,120). Iako je udio generičkog fluoksetina prema pokazatelju DDD/1000/dan bio veći originalnog (1,18:0,58), prema financijskom pokazatelju bio je značajno manji. Potrošnje generičkog escitaloprama nije bilo, ali je istodobno potrošnja originalnog bila 2,34 DDD/1000/dan. Potrošnja generičkog paroksetina prema pokazatelju DDD/1000/dan bila je značajno manja od potrošnje originalnog (0,46:3,3), isto kao i generičkog sertralina u odnosu na originalni (0,87:3,58). Može se zaključiti da je porasla potrošnja originalnih i skupljih antidepresiva iako je istovremeno na Listi lijekova HZZO porastao broj generičkih antidepresiva. Iako su generički lijekovi terapijski ekvivalent izvornom lijeku te su iste kvalitete, neškodljivosti i učinkovitosti kao i zaštićeni proizvod, češće propisivanje originalnog, skupljeg lijeka nalazi uporišta u istraživanjima koja upozoravaju da zbog složenosti samog oboljenja minimalne razlike u bioekvivalentnosti i učinkovitosti mogu igrati značajnu ulogu (121,122).

Istraživanje kojim je uspoređivan ekonomski učinak supstitucije originalnih SSSRI sa generičkim kod pacijenata s velikim depresivnim poremećajem, upućuje štoviše na mogućnost povećanja ukupnih troškova. Do njih dolazi zbog povećanja stope hospitalizacija, hitnih posjeta liječniku te ostalih pridruženih troškova koji nastaju usljed nepridržavanja terapije (123). Suprotno tome druga istraživanja ukazuju da nema statistički značajne razlike u pridržavanju i ustrajnosti kod pacijenata liječenih s generičkim ili originalnim SSRI/ SNRI antidepresivama (14), kao niti između liječenih generičkim ili originalnim escitalopramom (124,125). Neki znanstvenici sugeriraju restrikcije u propisivanju originalnih i novijih antidepresiva kako bi se povećala potrošnja generičkih antidepresiva, kao poticajna mjera za promjenu propisivačkih navika (38). Ograničenja u propisivanju uspješno su uvedena u Austriji kako bi se ograničilo propisivanje atorvastatina i rosuvastatina u odnosu na generičke statine. U slučaju antidepresiva specifične poticajne mjere mogu biti sljedeće: odgovarajuće i pravodobno akademsko pojašnjenje, smjernice za propisivanje, te ograničenje propisivanja kako bi se potaknulo propisivanje antidepresiva iz različitih skupina, kao što su venlafaksin i mirtazapin, kada je to primjereno. U Švedskoj je primjerice ograničeno propisivanje duloksetina na lijek drugog izbora, nakon mirtazapina ili venlafaksina, vodeći računa o individualnim nuspojavama i djelotvornosti u praksi (38).

Potrošnja venlafaksina je značajno porasla nakon restrikcija u propisivanju duloksetina (126).

Unutar kemijsko-terapijske podskupine stabilizatori raspoloženja (N03AE-AX) došlo je do ukupnog porasta troškova od 2,1%. Primjećuje se pad udjela potrošnje generičkih lijekova prema pokazatelju broja DDD/1000/dan, dok se prema financijskim pokazateljima registrira porast zbog povećanja cijene generika. Na Listi lijekova HZZO-a 2001. godine nalazili su se ili generički ili originalni lijekovi-stabilizatori raspoloženja (klonazepam-original, karbamazepin i Na-valproat -generici). Iako je na Listi lijekova HZZO-a porastao broj generičkih lijekova, istovremeno je porastao i broj novih originalnih lijekova.

Do 2010. godine uvedeni su novi lijekovi: gabapentin (1 originator i 2 generika), oksakarbazepin (1 originator), pregabalin (1 originator), te levitiracetam (1 originator). Također su uvedeni i novi pripravci za lamotrigin (6 generika) i topiramat (2 generika). Godine 2010. moglo se odlučivati između generičkog ili originalnog lamotrigina i gabapentina. Klonazepam, okskarbazepin, pregabalin i levetiracetam bili su samo originali, a karbamazepin, Na-valproat, topiramat samo generici (44,119). Potrošnja generičkog lamotrigina prema pokazatelju DDD/1000/dan bila je značajno manja od potrošnje originalnog lijeka (0,27:1,0), dok je potrošnja generičkog i originalnog gabapentina bila podjednaka (0,10:0,13).

Iako liječnici često smatraju potrebnim intenzivnije pratiti visoko rizične bolesnike koji uzimaju antiepileptične lijekove kad dođe do bilo kakve promjene u terapiji, u odsutnosti boljih podataka o tome malo je argumenata zasnovanih na dokazima koji bi osporavali primjenu generičkih zamjena za antiepileptike u većini slučajeva (127).

Rezultati novijih istraživanja koja uspoređuju potrošnju generičkog i originalnog lamotrigina kod oboljelih od epilepsije i bipolarnog poremećaja, upućuju da nema statistički značajnih razlika ni u koncentaciji lijeka u plazmi, niti u pogoršanju osnovnih simptoma bolesti (128,129).

U promatranom razdoblju najveći udio potrošnje generika u odnosu na originalne lijekove ostvaren je kod psiholeptika (N05), kako prema financijskim pokazateljima tako i prema DDD/1000/dan, unatoč padu od 11% prema financijskim pokazateljima, odnosno 1,9% prema pokazatelju DDD/1000/dan. Ukupni trošak za hipnotike i sedative povećao se za 130%, pri čemu su značajno više porasli troškovi za originatore (270%) nego generike (124%). Unutar hipnotika i sedativa na Listi lijekova HZZO-a 2001. godine nalazili su se ili generički ili originalni lijekovi (flurazepam, nitrazepam, zolpidem-generički; midazolam-original) (44).

Unutar generika najveća je bila potrošnja nitrazepama (6,24 DDD/1000/dan), zolpidema (1,74 DDD/1000/dan) te na kraju flurazepama (0,46 DDD/1000/dan). Potrošnja midazolama (originalni lijek) bila je svega 0,1 DDD/1000/dan. U promatranom razdoblju na dopunsku Listu uveden je novi hipnotik zaleplon (1 generik) te novi generički pripravak za zolpidem (120).

U 2010. godini liječnici su mogli propisivati ili generički ili originalni hipnotik i sedativ, iako je generičkih bilo više nego 2001. godine (119). Moglo se odlučivati između generičkog flurazepama, nitrazepama, zolpidema na osnovnoj Listi i skupljeg zaleplona na dopunskoj (119,120). Od originala se moglo propisivati jedino midazolam. Unutar generičkih lijekova najpropisivaniji je bio zolpidem (12,57 DDD/1000/dan) čija je potrošnja značajno porasla u odnosu na 2001. godinu. Slijedi zatim nitrazepam (2,2 DDD/1000/dan), flurazepam (0,4 DDD/1000/dan) te zaleplon (0,05 DDD/1000/dan) s dopunske liste. Porasla je međutim potrošnja originalnog lijeka midazolama te je u 2010. godini iznosila 0,33 DDD/1000/dan.

U terapijskoj podskupini antipsihotici (N05A) registrira se značajan pad udjela potrošnje generičkih lijekova u odnosu na 2001. godinu i to prema pokazatelju broja DDD/1000/dan za 30,9%, dok se prema financijskim pokazateljima registrira porast za 8,5%. Također se povećao i ukupni trošak za antipsihotike za 21,1% (originatori 17,4%, generici 31%). U 2001. godini na Listi lijekova HZZO-a nalazili su se ili generici ili originali. Od tipičnih antipsihotika propisivalo se ili originalne lijekove levomepromazin, perazin i tioridazin, ili generike promazin i flufenazin. Tipični antipsihotik levomepromazin koji je na Listi 2001. godine bio uvršten kao originalni lijek, zamjenjuje se u međuvremenu generičkim pripravkom. Od atipičnih antipsihotika propisivati su se mogli ili originalni lijekovi (klozapin, olanzapin i risperidon), ili generički (sulpirid) (44).

U 2010. godini na Listi lijekova se povećao broj generičkih antipsihotika (tipičnih i atipičnih), jer je u istraživanom razdoblju na Listu uvršteno nekoliko novih atipičnih antipsihotika: kvetiapin (2 originatora, 3 generika), ziprasidon (1 originator, 1 generik), sertindol (1 originator), zuklopentiksol (2 originatora), te amilsulpirid (1 originator). Istovremeno se povećao i broj pripravaka na listi od prije prisutnih antipsihotika: promazin (1 generik), klozapin (1 originator), olanzapine (1 originator i 5 generika), risperidon (5 generika) (119). Od tipičnih antipsihotika moglo se propisivati samo generičke lijekove. Od atipičnih antipsihotika generici su bili : ziprazidon, klozapin, olanzapin, kvetiapin, sulpirid, risperidon. Na Listi lijekova kao originalni lijekovi nalazili su sertindol, zuklopentiksol,

amisulpirid. Unutar atipičnih antipsihotika moglo se odlučivati između generičkog ili originalnog ziprazidona, klozapina, olanzapina, kvetiapina i risperidona (119). Potrošnja generičkog olanzapina prema pokazatelju DDD/1000/dan bila je značajno manja od originanog lijeka (0,58:2,2), za razliku od risperidona kod kojeg je manja razlika u potrošnji između generika i originala (0,32:0,52). Potrošnje generičkog ziprazidona, klozapina i kvetiapina nije niti bilo, za razliku od njihovih originalnih pripravaka (ziprazidon 0,22; klozapin 0,7; kvetiapin 0,68) DDD/1000/dan.

Do smanjenja potrošnje generičkih antipsihotika, dolazi djelomično i zbog smanjenja potrošnje tipičnih antipsihotika (2010. godine na Listi lijekova samo generički), te povećanja potrošnje atipičnih kod kojih je došlo do veće ponude generičkih, ali i originalnih lijekova, pri čemu liječnici više propisuju skuplje originalne lijekove. Imajući u vidu čestu nesuradljivost oboljelih od shizofrenije (prema nekim radovima 40%-50%) do koje između ostalog može doći i zbog čimbenika vezanih uz terapiju, liječnici se vjerojatno teško odlučuju na terapiju generičkim lijekovima (130,131). Depresija, shizofrenija i bipolarni poremećaj spadaju u vrlo složene bolesti te liječnici nemaju želju mijenjati terapiju, pogotovo ako je pacijentovo stanje stabilno uz primjenu određenog lijeka. Na temelju njemačkih farmako-ekonomskih modela može se zaključiti da učinci supstitucije originalnog risperidona generičkim, kod shizofrenih bolesnika nisu ekonomski isplativi smanji li se zbog toga suradljivost pacijenta. Nedostatak suradljivost dovodi do slabije kontrole bolesti što negativno utječe na kvalitetu života, povećava mogućnost hospitalizacije te naposlijetku povećava i ukupne troškove tretmana (132). Slični rezultati dobiveni su i za generički klozapin u odnosu na originalni (133). Međutim, to nije slučaj s novijim pripravcima generičkog klozapina, naročito generičkog olanzapina. Stope recidiva kod bolesnika bile su slične prije i nakon što su prešli na generički olanzapin i nikakve neželjene nuspojave nisu zabilježene u bilo kojeg bolesnika kojemu je propisan generički olanzapin (134).

Iako je ukupna potrošnja biperidena u ispitivanom razdoblju padala, udio potrošnje generičkog biperidena u ukupnoj potrošnji je porastao zbog činjenice da se 2001. godine na Listi lijekova HZZO-a nalazio samo originalni lijek, a 2010. godine na Listu je uvršten uz originalni i generički biperiden (44,119).

U 2010. godini registrira se pad udjela potrošnje generičkih anksiolitika u odnosu na ukupnu potrošnju i to za 19,4% prema financijskim pokazateljima, te za 2,7% prema pokazatelju broja

DDD/1000/dan. Istovremeno je broj generičkih anksiolitika na Listi lijekova povećan. Uvedeni su novi generički pripravci za alprazolam od čega 1 na osnovnoj i 2 na dopunskoj.

Gledajući sve psihofarmake, ukupni trošak se smanjio jedino za anksiolitike (za 6%), pri čemu se trošak za originatore povećao, a za generike smanjio. Godine 2001. na Listi lijekova nalazili su se generički diazepam, oksazepam, lorazepam i meprobamat, a moglo se odlučivati između generičkog i originalnog alprazolama. 2010. godine moglo se propisivati generički ili originalni diazepam i alprazolam, te generički oksazepam i lorazepam. Na osnovnoj Listi bili su uvršteni diazepam i alprazolam, a na dopunskoj oksazepam, lorazepam i alprazolam (119,120). Potrošnja generičkog diazepama bila je 10 puta veća od potrošnje originala (16,26:1,66 DDD/1000/dan), dok je potrošnja generičkog alprazolama bila jedanput veća od potrošnje originalnog lijeka (8,25:6,68 DDD/1000/dan).

Mnoge razvijene zemlje su donijele čitav niz konkretnih mjera za racionalizaciju potrošnje lijekova poput definiranja cijene generičkih proizvoda, stimulacije ljekarnika za izdavanje generičkih proizvoda, prioritet generičkih lijekova na Listama osiguravatelja (38,40,41,135,136). U Austriji su regulirane cijene originatora i generika tako da cijena trećeg generika mora biti najmanje 60% od prvog registriranog generika, što je potaknulo tržište da postiže niže cijene naročito za svaki slijedeći registrirani generik (38). Litva je svojim primjerom dokazala da čak i male zemlje mogu postići niske cijene za generičke lijekove (137).

Propisivanje lijekova u Hrvatskoj obilježeno je trajnim nastojanjem da se ograničena financijska sredstva predviđena za lijekove što racionalnije iskoriste. U tu svrhu su u nekoliko navrata korištene različite administrativne mjere od kojih su neke kratko trajale, kao ograničenje broja recepata po osiguraniku na godinu (138).

Tijekom 2009. i 2010. godine u Hrvatskoj je zdravstvenom reformom reformirano i određivanje cijena i naknada za lijekove s ciljem da se poveća „vrijednost za novac“, poboljša efikasnost propisivanja, te omogući praksa etičnog promoviranja lijekova (52).
Najvažnije donešene mjere su:

1. Na pozitivnoj listi lijekova cijena prvog dostupnog generika je 30% niža od cijene originalnog lijeka, a cijena svakog daljnjeg generika je 10% niža od one prethodnoga generika (40).

2. Ako se lijek smatra pogodnim biti će stavljen na jednu od dviju pozitivnih lista: Lista A, osnovna lista koja osigurava 100%-tnu naknadu referentne cijene za navedene proizvode, ili Lista B, dopunska, gdje se predviđa participacija bolesnika (40).

3. Sustav referentnih cijena je sustav naknade za lijekove kojim su jednaki ili slični proizvodi okupljeni u tzv. referentne skupine. Referentne cijene određuju se temeljem najniže cijene proizvoda koji bilježi najmanje 5% prodaje unutar terapijske skupine kroz 12-mjesečno razdoblje, kako bi se izbjegla mogućnost nestašice na tržištu (40).

U hrvatskom sustavu naknada za lijekove, ključni element je sustav referentnih cijena, dok zamjena genericima nije ni obvezna, niti motivirana nekom financijskom inicijativom koja bi potaknula povećanu uporabu generika (40). U Hrvatskoj se inicijative za promicanje generika ne smatraju potrebnima, jer hrvatsko zdravstveno osiguranje plaća referentne cijene, a posljedično tome većina proizvođača snižava svoje cijene kako bi se izbjegla participacija (40).

Iako su se u Hrvatskoj određene mjere provedene s ciljem povećanja efikasnosti propisivanja (napr. renin-angiotenzin) pokazale uspješne, isto se ne bi moglo reći i za psihofarmake (41).

Mjere poduzete za racionalizaciju potrošnje psihofarmaka u Zagrebu i Hrvatskoj u promatranom razdoblju ne postižu u potpunosti zadani cilj. Glavni je razlog u tome što se u Hrvatskoj provedene mjere uglavnom odnose na određivanje cijena lijekova, uključujući snižavanje cijena generika, dok su izostale druge poticajne mjere koje bi se suprotstavljale komercijalnim pritiscima i poticale propisivanje generika. Primjerice u Škotskoj i Belgiji uvođenje generičkog risperidona kao jedine mjere, nije dovelo do povećanja ukupne potrošnje risperidona, jer nije bilo praćeno specifičnim dodatnim mjerama koje bi potaknule tu potrošnju (135,139,140). Nepostojanje jedinstvenih nacionalnih smjernica te velik utjecaj marketinga farmaceutske industrije u Hrvatskoj, ima za rezultat sve veće propisivanje originalnih lijekova što značajno poskupljuje ukupne troškove za lijekove.

Rezultati nekih istraživanja ukazuju kako je za maksimalno poboljšanje učinkovitosti propisivanja važna reforma i ponude i potražnje (34,141). Važno je kombinirati inicijative za snižavanje cijena generika s mjerama koje „potiču potražnju", kako bi se povećalo njihovo propisivanje i tako se maksimalno povećala učinkovitost propisivanja. Mjere koje treba

poduzimati u smislu povećanja potražnje temelje se na obrazovnim aktivnostima, inženjeringu i ekonomskoj intervenciji (34).

Stanovite uštede mogu se postići primjenom generičkih atipičnih antipsihotika. Međutim, tu postoje ograničenja zbog složenosti ovih bolesti, što pak zahtijeva višestruke mjere kako bi liječnici promijenili svoje navike propisivanja (135,139,140)

6.3. Ocjena racionalnosti potrošnje psihofarmaka primjenom „Ratio indikatora" Eurostat-a i „Drug Utilization 90%" (DU90%) metode

DU90% je jednostavna i brza metoda za procjenu racionalnosti propisivanja lijekova u različitim sredinama. Omogućava da se odrede najpropisivaniji lijekovi svake godine te ocijene učinci nadopune liste lijekova: novi lijekovi nakon stavljanja na listu gotovo se odmah nalaze unutar DU90% segmenta (2,48,64,71,142). Metodom DU90% rangiraju se lijekovi pojedinih skupina, ili podskupina ATK sustava te se utvrđuje broj lijekova koji prema broju DDD-a čine 90% potrošnje. Ti lijekovi se uspoređuju s nacionalnim smjernicama za propisivanje određenih skupina lijekova te se na temelju podudarnosti DU90% segmenta i smjernica utvrđuje indeks adherencije. Pretpostavka je, da među 90% najpropisivanijih lijekova, ne bi smjelo biti onih koji nisu smjernicama preporučeni.

Veći broj lijekova koji se našao unutar DU90% segmenta 2010. godine u odnosu na 2001. godinu, rezultat je većeg broja psihofarmaka registriranih u Hrvatskoj. U promatranom desetogodišnjem razdoblju trostruko se povećao broj antidepresiva, naročito SSRI-a od kojih su se unutar DU90% segmenta 2010. godine nalazili: sertralin, paroksetin, escitalopram, citalopram, fluoksetin i fluvoksamin, dok su triciklički antidepresivi ispali iz DU90% segmenta. Zastupljena su i dva antidepresiva iz skupine ostali antidepresivi: mirtazapin (NASSA) i venlafaksin (SNRI). Broj antipsihotika se nije povećao, ali se mijenja omjer tipičnih i atipičnih, tako da 2010. godine unutar DU90% segmenta uz promazin, antipsihotik prve generacije, ulazi atipični antipsihotik olanzapin. Flufenazin, tipični antipsihotik koji je 2001. godine bio unutar DU90% segmenta, u 2010. godini više nije zastupljen. Adherencija antipsihotika sa stručnim smjernicama veća je 2010. nego 2001. godine, kada su se unutar DU90% segmenta nalazila dva antipsihotika prve generacije. Unatoč većoj adherenciji, promazin, niskopotentni antipsihotik prve generacije, ne spada prema kliničkim smjernicama u lijekove prvog izbora, ni u terapiji akutnog oblika shizofrenije, niti u terapiji održavanja i prevenciji relapsa shizofrenih simptoma (22, 24, 25,26,89)

Odnos tipičnih prema atipičnim antipsihoticima, se od 2001. godine kada je iznosio 1:0,4, značajno promjenio, pa tako u 2010. godini iznosi 1:2,3, što je svakako pokazatelj racionalnijeg propisivinja antipsihotika.

Kao indirektni pokazatelj kvalitete propisivanja psihofarmaka, tj. smanjenja pojave ekstrapiramidalnih nuspojava može poslužiti trend potrošnje antikolinergika biperidena, koji se primjenjuje u liječenju istih (1,22). Omjer izvanbolničke potrošnje između tipičnih antipsihotika i antikolinergika smanjio se sa 5,1 u 2001. godini na 2,8 u 2010. godini. S obzirom na sličnu potrošnju tipičnih antipsihotika u Zagrebu (2,53 DDD/1000/dan) kao u Norveškoj i Finskoj (1,33-2,03 DDD/1000/dan), za očekivati je bilo i nižu potrošnju antikolinergika u Zagrebu. Iako se u Zagrebu potrošnja antikolinergika u proteklom razdoblju značajno smanjila, još je uvijek tri puta veća nego u spomenutim zemljama. Dok norveški liječnici propisuju 1 dnevnu dozu antikolinergika na 5,8 dnevnih doza tipičnih antipsihotika, finski 1 na 5,9, slovenski 1 na 2.1, u Zagrebu se propisuje 1 na 2,8. Pretjerano propisivanje antikolinergika opterećuje bolesnike s dodatnim nepotrebnim nuspojavama (60,68,69).

Iako se broj benzodiazepina unutar DU90% segmenta u promatranom razdoblju nije smanjio, promijenila se raspodjela, tako da raste potrošnja alprazolama, lijeka sa širim opsegom indikacija od oksazepama, čija pak potrošnja pada. Hipnotik zolpidem unutar DU90% segmenta 2001. i 2010. godine, bilježi značajan rast potrošnje u odnosu na 2001. godinu, te iako po smjernicama spada u lijek prvog izbora u liječenju nesanice, ipak po svim pokazateljima bilježi prekomjernu potrošnju.

Izvanbolnička potrošnja anksiolitika u Zagrebu se u promatranom razdoblju značajno smanjila. Pad potrošnje anksiolitika kao lijekova sa simptomatskim djelovanjem, a povećanje potrošnje antidepresiva koji imaju etiološko djelovanje, pokazatelj je racinalnosti propisivanja psihofarmaka (60,143). Značajno se promijenio omjer izvanbolničke potrošnje anksiolitici/antidepresivi, smanjivši se sa 6,45 u 2001. godini na 2,55 u 2010. godini. Iako umanjen, omjer anksiolitici/antidepresivi je ipak nepovoljan u usporedbii s Finskom (0,7), Norveškom i Danskom (0,4), Švedskom (0,3) i Slovenijom (0,5), ali je povoljniji nego u Republici Srpskoj (8,8) i Srbiji (10,7) (3,56,58,59,68,69).

Unutar DU90% segmenta povećao se broj stabilizatora raspoloženja, tako da je uz karbamazepin zastupljen i Na-valptoat, što s obzirom da se radi o lijekovima prvog izbora u liječenju BAP-a, govori o većoj adherenciji s kliničkim smjernicama.

DU90% metoda pogodna je i za farmakoekonomske („cost-effectivenes“) analize (64,142). Radi ocjene racionalnosti propisivanja izračunava se odnos cijene/DDD („cost/DDD“) za lijekove unutar i izvan DU90% segmenta. Vrlo skupi lijekovi, trebali bi se nalaziti izvan DU90% segmenta te bi omjer cost/DDD trebao biti veći izvan DU90% segmenta (64,142). U prikazanom razdoblju odnos ukupne cijene/DDD povećao se za 0,38 HRK. Razlog tomu je rast potrošnje atipičnih antipsihotika, prije svega olanzapina te antidepresiva u odnosu na anksiolitike. U 2010. godini, skupi lijekovi su bili izvan DU90% segmenta te je razlika u omjeru cost/DDD unutar i izvan DU90% segmenta bila značajno veća nego u 2001. godini, što govori o manjoj potrošnji skupih lijekova nego što je bio slučaj u 2001. godini. Može se pretpostaviti da bi ukupni cost/DDD bio veći u 2010. godini da u proteklom razdoblju nije na snagu stupio Pravilnik o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko (47).

Povećala se adherencija lijekova unutar DU90% segmenta sa stručnim smjernicama, a najveća je za skupinu antidepresivi gdje su zastupljeni gotovo svi lijekovi prvog izbora u liječenju depresije. Adherencija sa stručnim smjernicama veća je od adherencije sa smjernicama HZZO-a, poglavito za antipsihotike.

Racionalnost propisivanja psihofarmaka nesumnjivo se povećala u promatranom razdoblju, iako je visoka potrošnja benzodiazepina još uvijek značajno obilježje potrošnje ove skupine u Gradu Zagrebu. Pri odabiru racionalne terapije mora se voditi računa o svim čimbenicima koji utječu na trajanje i ishod liječenja kao što su: suradljivost pacijenta, moguće nuspojave i mogućnost njihovog liječenja, broj komplikacija, hospitalizacija i rehospitalizacija kao pokazatelj kvalitete liječenja na razini primarne zdravstvene zaštite, te broj letalnih ishoda. Neracionalna primjena jeftinijih lijekova često u konačnici više košta od adekvatne primjene skupljeg lijeka. U tom smislu treba tumačiti i ovdje iznesene podatke.

U cilju racionalizacije u zdravstvu, težište liječenja treba prebaciti na primarnu zdravstvenu zaštitu te djelovati preventivno. Primarnom prevencijom treba promicati zdravlje te spriječiti bolest. Sekundarnom prevencijom, kontinuiranim praćenjem i adekvatnim liječenjem na razini primarne zdravstvene zaštite, smanjiti broj komplikacija, hospitalizacija i letalnih ishoda. Razlog neracionalnoj potrošnji lijekova, svakako je i činjenica da u nekim skupinama smjernice HZZO-a nisu sukladne sa smjernicama stručnih društava (antipsihotici). To pokazuje potrebu donošenja jedinstvenih nacionalnih smjernica, koje će, uz prihvaćanje najnovijih znanstvenih spoznaja, prihvatiti i specifične socio-ekonomske prilike u kojima se

nalazi Hrvatska. Neophodno je, osim kontinuiranog praćenja potrošnje lijekova, provoditi i kontinuiranu edukaciju liječnika obiteljske medicine o pravilnoj terapiji temeljenoj na stručnim smjernicama. Smjernice trebaju biti dostupne svim liječnicima, poglavito na razini primarne zdravstvene zaštite (12).

6.4. Povezanost hospitalizacija zbog bipolarnog afektivnog poremećaja, depresija i shizofrenije s potrošnjom stabilizatora raspoloženja, antidepresiva i antipsihotika

Važan indikator izvanbolničke potrošnje lijekova je broj hospitalizacija zbog određenog uzroka, jer najbolje prikazuje teret bolesti u zagrebačkoj populaciji. Kao pokazatelj stanja i bolesti koja dovode do komplikacija koje se moraju riješavati na sekundarnoj razini zdravstvene zaštite, broj hospitalizacija indirektno ukazuje na kvalitetu skrbi na primarnoj razini zdravstvene zaštite. Značajan dio te skrbi čini i izvanbolnička potrošnja lijekova.

U promatranom razdoblju porastao je broj i stopa hospitalizacija zbog bipolarnog depresivnog poremećaja za 20,5%, dok se prosječno trajanje bolničkog liječenja skratilo za 7 bolnoopskrbnih dana. Istovremeno je potrošnja litija bila za 5-6 puta niža od one u Norveškoj i Finskoj, a ostalih stabilizatora raspoloženja za 2-3 puta. Uzme li se u obzir činjenica da se stabilizatori raspoloženja (osim litija) koriste i za liječenje nekih drugih bolesti i stanja, može se zaključiti da su stabilizatori raspoloženja u Zagrebu bili nedovoljno propisivani. Razlog tome je vjerojatno nedovoljno prepoznavanje i dijagnosticiranje bipolarnoag afektivnog poremećaja (F31). Za pretpostaviti je da se dio oboljelih od ove bolesti vodi pod dijagnozom shizoafektivnog poremećaja (F25), ili povratnog depresivnog poremećaja (F33), dok dio niti ne zatraži liječničku pomoć dok ne dođe do ozbiljnijih komplikacija koje vode do bolničkog liječenja.

U razdoblju od 2001. do 2010. godine, u Zagrebu je registriran uzlazni trend u bolničkom pobolu zbog depresivnih poremećaja. Broj i stopa hospitalizacija su se skoro udvostručili, unatoč značajnom i konstantnom rastu izvanbolničke potrošnje antidepresiva, te adherenciji s kliničkim smjernicama. Uzevši u obzir ovu činjenicu, proizlazi da je potrošnja antidepresiva vjerojatno još uvijek preniska, što sugeriraju i podaci o potrošnji u drugim zemljama (68,69). Istovremeno je potrošnja anksiolitika još uvijek previsoka što nema uporišta u terapijskim smjernicama. Depresija je jedan od najčešćih mentalnih poremećaja u općoj populaciji (5). Zahvaljujući dostupnosti sve većeg broja ne samo djelotvornih nego i dobro podnošljivih i sigurnih psihofarmaka, došlo je do bitne promjene strategije liječenja duševnih poremećaja, pri čemu sve važniju ulogu imaju liječnici primarne zdravstvene zaštite, odnosno obiteljski liječnici. Tako većinu bolesnika s depresivnim poremećajem liječe liječnici primarne zdravstvene zaštite, dok tek manji dio traži pomoć od liječnika psihijatra (12). Zbog visoke stope somatskog komorbiditeta koji često prati depresiju te maskiranih kliničkih slika, depresija ostaje neprepoznata kod velikog broja oboljelih. Istraživanje provedeno među hospitaliziranim bolesnicima na različitim (nepsihijatrijskim) odjelima u Austriji, ukazalo je

da je čak polovica oboljelih od depresije bila neprepoznata od strane njihovih liječnika. Preporučuje se primjena upitnika kao screening metode za rano prepoznavanje oboljelih od depresije kao i osoba s povećanim rizikom (144,145).

Velika potrošnja anksiolitika upućuje da se anksiolitici i dalje često propisuju umjesto antidepresiva. Zbog toga je važna uloga liječnika primarne zdravstvene zaštite i obiteljskih liječnika u ranom prepoznavanju duševnih poremećaja te u liječenju blagih i umjereno izraženih depresivnih i anksioznih poremećaja.

Za razliku od ostalih navedenih dijagnostičkih entiteta, jedino se kod shizofrenije u promatranom desetogodišnjem razdoblju registrira silazni trend u broju i stopi hospitalizacija i to za 10%. Premda se prosječno trajanje liječenja nije značajno skratilo, može se pretpostaviti da je do pada u stopi hospitalizacija došlo, između ostalog i zahvaljujući učinkovitijoj terapiji. Na temelju rezultata ovog istraživanja evidentno je da je potrošnja antipsihotika u Zagrebu postala racionalnija o čemu govori rast potrošnje atipičnih antipsihotika koji predstavljaju prvi izbor u liječenju shizofrenije, odnosno povoljniji omjer između tipičnih i atipičnih antipsihotika, kao i povoljniji omjer između tipičnih antipsihotika i antikolinergika biperidena (22,24,25,146). Premda su stariji antipsihotici jeftiniji od novijih, ovi rezultati idu u prilog tvrdnjama mnogih farmakoekonomista kako je liječenje novim antipsihoticima ekonomičnije. Naime, cijena liječenja ne izražava se samo cijenom lijeka, nego i nuspojavama, odnosno posljedicama prekida liječenja zbog nuspojava, što u praksi nerijetko završava dugotrajnom hospitalizacijom (22).

Na temelju iznesenih rezultata (distribucije potrošnje,, indikatora racionalnosti propisivanja, DU90% metode) može se zaključiti da se u Gradu Zagrebu u razdoblju od 2001.-2010. godine, povećala racionalnost propisivanja psihofarmaka, što potvrđuje hipotezu postavljenu u početku ovog istraživanja.

Za točniju ocjenu racionalnosti i kvalitete propisivanja lijekova neophodno bi bilo imati podatke o dijagnozi za koju je lijek propisan te verificirati ustrajnost pacijenata u primjeni terapije. Nedostatak podataka o dijagnozama, najveće je ograničenje ovog istraživanja, uz nemogućnost ocjene izravnog utjecaja zakonske regulative na potrošnju lijekova. Jedno od ograničenja je i nemogućnost praćenja potrošnje depo preparata zbog njihove parenteralne

primjene, čime su isključeni iz izvanbolničke potrošnje lijekova.Umjesto toga analizirani su pripravci s produljenim oslobađanjem. Međutim, unatoč ograničenjima, ovo istraživanje postavlja temelje znanstvenoj evaluaciji potrošnje lijekova u Hrvatskoj.

Znanstveni doprinos očituje se u uspostavi jedinstvene metode za ocjenu potrošnje lijekova i racionalnosti propisivanja na razini populacije. Ovo istraživanje temelj je budućim farmakoepidemiološkim znanstvenim istraživanjima te javnozdravstvenim akcijama.

7. ZAKLJUČCI

1. U Gradu Zagrebu od 2001. do 2010. godine ukupna izvanbolnička potrošnja psihofarmaka prikazana brojem DDD/1000/dan, pokazuje trend pada. Unatoč tome, ukupni troškovi za psihofarmake su se povećali.

   Najpropisivanija terapijska skupina su anksiolitici s udjelom od preko 50% u ukupnoj izvanbolničkoj potrošnji psihofarmaka 2010. godine. Potrošnja anksiolitika u promatranom razdoblju bilježi trend pada. Unutar skupine anksiolitika, najpropisivaniji anksiolitik je diazepam, a najveći rast potrošnje utvrđen je za anksiolitik alprazolam.

   Bilježi se značajan rast potrošnje za hipnotik zolpidem.
2. Izvanbolnička potrošnja antipsihotika se u promatranom desetogodišnjem razdoblju gotovo dvostruko smanjila. Ukupna potrošnja atipičnih antipsihotika je u porastu, dok je istovremeno potrošnja tipičnih u padu. Odnos tipičnih prema atipičnim antipsihoticima se značajno promjenio u korist atipičnih antipsihotika. Među pojedinačnim lijekovima najveći porast potrošnje utvrđen je za olanzapin. Najveći pad potrošnje pokazuje promazin.
3. U promatranom razdoblju porasla je izvanbolnička potrošnja antidepresiva. Najveći rast i udio u ukupnoj potrošnji antidepresiva bilježi skupina selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, dok je potrošnja tricikličkih antidepresiva u padu. Od pojedinčaih lijekova najveći rast potrošnje bilježe sertralin, paroksetin i escitalopram. Omjer izvanbolničke potrošnje anksiolitici/antidepresivi značajno se smanjio.
4. Udio potrošnje generičkih psihofarmaka u ukupnoj potrošnji je u padu i to prema pokazateljima broja DDD/1000/dan i prema financijskom pokazatelju, iako je istovremeno na Listi lijekova HZZO-a porastao broj generičkih lijekova.

   Najveći pad je unutar terapijske poskupine antidepresivi, stabilizatori raspoloženja te antipsihotici. Najveća potrošnja generičkih lijekova registrira se u terapijskoj podskupini hipnotici i sedativi te anksiolitici, a najmanja u terapijskoj podskupini antipsihotici.
5. U promatranom razdoblju povećala se racionalnost propisivanja psihofarmaka mjerena „DU90%“ metodom i indikatorima racionalnosti.

   Adherencija psihofarmaka sa stručnim smjernicama mjerena (DU90%) metodom povećala se od 2001. do 2010. godine.

Najveća adherencija sa stručnim smjernicama je za skupinu antidepresivi. Unutar (DU90%) segmenta zastupljeni su gotovo svi lijekovi prvog izbora u liječenju depresije. Adherencija sa stručnim smjernicama veća je od adherencije sa smjernicama HZZO-a, poglavito za antipsihotike.

6. Prema prikazanim pokazateljima, potrošnja anksiolitika u promatranom razdoblju može se ocijeniti neracionalnom.
   Unatoč rastu potrošnje, potrošnja antidepresiva i stabilizatora raspoloženja značajno je manja nego u europskim zemljama.
7. Potrebna je trajna edukacija liječnika primarne zdravstvene zaštite u ranom otkrivanju i liječenju duševnih bolesti. Preporuča se uvođenje jednostavnog upitnika za rano prepoznavanje simptoma depresije u općoj populaciji na razini primarne zdravstvene zaštite.
8. Regulatornim mjerama trebalo bi ograničiti propisivanje skupljeg lijeka ukoliko postoji jeftinija zamjena jednakog učinka, stimulirati propisivanje generičkih lijekova. Regulatornim mjerama i efikasnim mehanizmima za njihovu realizaciju potrebno je smanjiti utjecaj marketinga farmaceutske industrije na liječnike.
9. Adekvatnom zdravstvenom i socijalnom politikom te javnozdravstvenim programima i akcijama promicati mentalno zdravlje, prevenirati nastanak mentalnih bolesti, te poboljšati rano prepoznavanje oboljelih i osoba pod povećanim rizikom.

8. SAŽETAK

Cilj ovog rada je utvrditi raspodjelu i kretanje izvanbolničke potrošnje psihofarmaka kako bi se ocijenila racionalnost propisivanja psihofarmaka u razdoblju od 2001. do 2010. godine u Gradu Zagrebu. Polazi se od pretpostavke da se u istraživanom razdoblju povećala racionalnost propisivanja psihofarmaka. Podaci o potrošnji lijekova s režimom izdavanja na recept dobiveni iz svih ljekarni u Gradu Zagrebu, poslužili su za izračunavanje broja definiranih dnevnih doza (DDD) i DDD na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan), primjenom ATK/DDD (*Anatomsko-Terapijsko-Kemijska klasifikacija*) metodologije Svjetske zdravstvene organizacije. Za ocjenu racionalnosti propisivanja korišteni su „Ratio indikatori" Eurostat-a i „Drug Utilization 90% (DU90%) metoda. Analizirane su stope hospitalizacija na 100.000 stanovnika zbog duševnih bolesti, po pojedinim dijagnozama uz prikaz trendova.

U promatranom razdoblju smanjila se ukupna izvanbolnička potrošnja psihofarmaka iskazana brojem DDD/1000/dan, dok su se ukupni troškovi za psihofarmake povećali. Najpropisivanija terapijska skupina, unatoč trendu pada, su anksiolitici s udjelom od preko 50% u ukupnoj potrošnji psihofarmaka 2010. godine. Izvanbolnička potrošnja antipsihotika se gotovo dvostruko smanjila pri čemu je porasla potrošnja atipičnih antipsihotika, a tipičnih pala. Porasla je izvanbolnička potrošnja antidepresiva uz dominaciju selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina. Potrošnja tricikličkih antidepresiva je u padu.
Potrošnja generičkih psihofarmaka prema pokazatelju broja DDD/1000/dan i prema financijskom pokazatelju je u padu, iako je na Listi lijekova HZZO-a porastao broj generičkih lijekova.

Povećala se racionalnost propisivanja psihofarmaka mjerena „DU90%" metodom i indikatorima racionalnosti propisivanja. Povećala se adherencija lijekova unutar DU90% segmenta sa stručnim smjernicama. Potrošnja anksiolitika je prekomjerna, a potrošnja antidepresiva još uvijek nedovoljna. Potrebno je ograničiti mogućnost propisivanja skupih lijekova u slučajevima kada za njih postoji adekvatna jeftinija zamjena te ograničiti utjecaj farmaceutske industrije na liječnike. Potrebna je trajna edukacija liječnika primarne zdravstvene zaštite u ranom otkrivanju i liječenju duševnih bolesti. Korisno bi bilo uvođenje upitnika za rano prepoznavanje simptoma depresije u općoj populaciji na razini primarne zdravstvene zaštite.

9. ABSTRACT

The Characteristics of Outpatient Utilization of Psychopharmaceuticals in Zagreb 2001-2010

Marina Polić Vižintin, 2015

The aim was to determine distribution and trends in the outpatient utilization of psychopharmaceuticals to evaluate the rationality of psychopharmaceutical prescribing. Using the WHO ATC/DDD methodology, the number of defined daily doses (DDD) is calculated from data on the number and size of drug packages collected from all pharmacies. The rationality of prescribing is evaluated by use of the Eurostat Ratio indicators and the DU90% method.

Although the overall outpatient utilization of psychopharmaceuticals was reduced during the study period, the overall cost for these drugs increased. Based on the DDD/1000/day, the use of generic psychopharmaceuticals decreased according to the financial indicator, although the number of generic drugs on the CIHI List of Drugs increased. The rationality of psychopharmaceutical prescribing as measured by DU90% method and Ratio indicators was found to have improved. There still was an excessive use of anxiolytics and inadequate use of antidepressants. Prescribing expensive drugs in cases where they can be replaced by an appropriate and less expensive substitute should be restricted. Continuous education of primary care physicians in early detection and treatment of mental disorders is required. Introduction of a questionnaire for early recognition of depression symptoms in the general population at the primary healthcare level would be highly useful.

10. LITERATURA

1. Štimac D. Odnos izvanbolničke potrošnje lijekova u gradu Zagrebu od 2001. – 2005. godine i regulatornih mjera (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2008.
2. Štimac D, Čulig J. Outpatient utilization of psychopharmaceuticals in the city of Zagreb 2001-2006. Psychiatr Danub 2009;21:56-64.
3. Štimac D, Vukušić I, Čulig J, Šostar Z, Bucalić M. Outpatient utilization of psychopharmaceuticals: comparison between Croatia and Scandinavian countries (2001-2003). Coll Antropol 2009;33(1):237-43.
4. Polić Vižintin M. Bolnički pobol. U: Majić T, Štimac D, Polić Vižintin M. ur. Zdravstveno stanje stanovništva i zdravstvena djelatnost u Gradu Zagrebu u 2010. Godini. Zagreb: Zavod za javno zdravstvo Dr. Andrija Štampar; 2011, str.179-214.
5. Silobrčić Radić M, Hrabak-Žerjavić V. Epidemiološki prikaz depresivnih poremećaja u Hrvatskoj. Medix 2013;106:134-8.
6. Verdoux H, Tournier M, Begaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. Acta Psychiatr Scand 2010;121(1):4-10.
7. Erceg D, Vukušić I, Palva E, Voipio T, Polić-Vižintin M, Čulig J. Quality of prescribing for drugs affecting the nervous system: comparison between Croatia (Zagreb) and Finland. Int J of Clinical Pharmacology and therapeutics 2005; 43:302-3. Letter.
8. Morgan SG. Booming prescription drug expenditure: a population-based analysis of age dynamics. Med Care 2005; 43: 996-1008.
9. Polić-Vižintin M, Tripković I, Štrban-Štok Z, Štimac D, Čulig J. Analiza indikatora morbiditeta, mortaliteta i potrošnje lijekova u Zagrebu. Med Jad 2006;36:31-40.
10. Smith G. Drugs prescribers and pharmaceutical carers in integrated health care. Pharm J 2003; 271: 380-3.
11. De Las Cuevas C, Sanz EJ, De La Fuente JA. Variations in antidepressant prescribing practice: clinical need or market influences? Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002;11(6):515-22.
12. Jakovljević M. Važnost kliničke psihofarmakologije za obiteljskog liječnika u nas. Medicus 2002;11(1):149-153.

13. Jakovljević M. Depresivni poremećaji: Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente; 2004, str.163.
14. Herceg M. Uloga vrste antipsihotika i drugih čimbenika na rehospitalizaciju bolesnika švabnakon prve episode shizofrenije (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2010.
15. Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Psihofarmaci. Dostupno na URL adresi: http://www.scribd.com/doc/39273650/psihofarmaci). Datum pristupa informaciji: 30. srpnja 2014.
16. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index with Defined Daily Doses (DDDs). Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2011.
17. World Health Organization (WHO). Introduction to Drug Utilisation Research. WHO International Working Group for Drug Statistic Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services; 2003. /NLM classification:WB330), Dostupno na URL adresi: http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/.
18. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. 53rd ed, Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu; 2010.
19. Jakovljević M. Terapija održavanja ili faza stabilizacije bipolarnog afektivnog poremećaja. Medix 2008;77(1):32-7.
20. Mihaljević-Peleš A, Šagud M, Jakovljević M. Antiepileptici kao stabilizatori raspoloženja. Medicus 2002;11(2):171-5.
21. Šagud M, Mihaljević-Peleš A, Janović Š. Stabilizatori raspoloženja u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja. Medix 2008; 77(1):45-9.
22. Jakovljević M. Suvremena terapija shizofrenije od neurobiologije do potpune reintegracije. Zagreb: Medicinska naklada Pro Mente; 2001.
23. Vrhovac B i sur. Farmakoterapijski priručnik. 5 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
24. Thibaut F. Acute treatment of schizophrenia: introduction to the world federation of societies of biological psychiatry guidelines. Psychiatr Danub 2014;26(1):2-11.
25. Hasan A, Wobrock T, Lieberman J i sur. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 1:

update 2012 on the acute treatment os schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 2012;13:318-78.

26. Hasan A, Wobrock T, Lieberman J i sur. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 2: update 2012 on the long-term treatment os schizophrenia and the management of antipsychotic-induced side effects.World J Biol Psychiatry 2013;14:2-44.
27. Herceg M. Smjernice u propisivanju anksiolitika. U: Francetić I, Vitezić D, ur. Osnove kliničke farmakologije. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
28. Jakovljević M, Lacković i sur. Benzodiazepini u suvremenoj medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
29. Šagud M, Mihaljević-Peleš A, Vuksan-Ćusa B, Brataljenović T. Mehanizam djelovanja antidepresiva. Medix 2013;106:156-9,
30. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Mucak-Šeler D, Pivac N. Nuspojave antidepresiva. Medix 2013;106:167-170.
31. Folnegović-Šmalc V, Henigsberg N, Kocijan-Hercigonja D, Makarić G, Mimica N, Uzun S. Pedeset godina psihofarmakoterapije. Liječ Vjesn 2002;124:378-9.
32. Vukušić I, Čulig J. Izvori podataka o uporabi lijekova u Hrvatskoj i Europi. Acta Med Croatica 2005; 59: 277-82.
33. Larsen TH. Drug industry and rational pharmacotherapy. Perspectives and achievementswithrationalpharmacotherapy. Dostupno na URL adresi: http://www.irf.dk/dk/kurser_og_konferencer/konferencer/perspectives_and_achievements_with_rational_pharma.htm
34. Godman B, Shrank W, Andersen M i sur. Policies to enhance prescribing efficiency in Europe: findings and future implications. Front Pharmacol 2010; 1:141.
35. Jakšić Ž. Racionalizacija u zdravstvenoj zaštiti. U: Kovačić L, i sur. Ur. Organizacija i upravljanje u zdravstvenoj zaštiti. Zagreb: Medicinska naklada; 2003:154-159.
36. Kampmann JP. Rational Pharmacotherapy: Contents and Scope. Perspectives and achievements with Rational Pharmacotherapy.Dostupno na URL adresi: http://www.irf.dk/dk/kurser_og_konferencer/konferencer/perspectives_and_achievements_with_rational_pharma.htm
37. Ratanawijitrasin S, Soumerai SB, Weerasuriya K. Do national medicinal drug policies and essential drug programs improve drug use: a review of experiences in developing countries. Soc Sci & Med 2001; 53: 831-844.

38. Godman B, Buscics A, Burkhardt T i sur. Potential to enhance the prescribing of generic drugs in patients with mental health problems in Austria; implications for the future. Front Pharmacol 2012; 3:198.
39. Bennie M, Godman B, Bishop I, Campbell S. Multiple initiatives continue to enhance the prescribing efficiency for the proton pump inhibitors and statins in Scotland. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2012; 12:125-30.
40. Vogler S, Habl C, Bogut M, Vončina L. Comparing pharmaceutical pricing and reimbursement policies in Croatia to the European Union Member States. Croat Med J 2011; 52:183-197.
41. Vončina L, Strizrep T, Godman B i sur. Influence of demand-side measures to enhance renin-angiotensin prescribing efficiency in Europe: implications for the future. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2011; 11:469-79.
42. Zavod za kliničku farmakologiju i terapiju, Generički lijekovi, Interna klinika, KBC Zagreb. Dostupno na URL adresi: http://www.mojdoktor.hr/article.php?id=1694&naziv=genericki-lijekovi
43. Zakon o zdravstvenom osiguranju. Narodne novine 2001;94.
44. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine 2001; 65.
45. Ministarstvo zdravstva. Pravilnik o uvjetima i načinu provođenja dopunskog zdravstvenog osiguranja. Narodne novine 2002;28.
46. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Pravila uspostavljanja i provođenja dopunskog zdravstvenog osiguranja. Narodne novine 2002;47.
47. Pravilnik o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko. Narodne novine 2004;87.
48. The EURO-MED-STAT Group. Monitoring expenditure and utilization of medicines in the European Union. A public health approach. Ital J Public Health 2006;3(1):15-21.
49. Pravilnik o vrsti podataka te načinu izrade izvješća o prometu gotovih lijekova. Narodne novine 2005;29.
50. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju osnovne Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine 2006;120.
51. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju dopunske Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine 2006;120.

52. Voncina L, Strizrep T. Croatia: 2009/2010 pharmaceutical pricing and reimbursement reform. Eurohealth 2011; 16:20-24.
53. Pravilnik o mjerilima za određivanje cijena lijekova na veliko i o načinu izvještavanja o cijenama na veliko. Narodne novine 2009;155.
54. Blažeković-Milaković S, Stojanović-Špehar S, Katić M, Kumbrija S. Comparison of depression treatment among different age groups in primary care setting. Psychiatr Danub 2011;23(2):183-188.
55. Šubelj M, Vidmar G, Švab V. Prescription of benzodiazepines in Slovenian family medicine: a qualitative study. Wien Klin Wochenschr 2010;122(15):474-8.
56. Švab V, Šubelj M, Vidmar G. Prescribing changes in anxiolytics and antidepressants in Slovenia. Psychiatr Danub 2011;23(2):178-82.
57. Sandor K. Relationship between suicide and antidepressant consumption (N06A) in an elderly population (over 60 years) from Bacs-Kiskun county and the Kiskunhalas region in Hungary between 1999 and 2005. Psychiatr Hung 2007;22(6):430-42.
58. Divac N, Jašović M, Djukić Lj i sur. Benzodiazepine utilization and self-medication as correlates of stress in the population of Serbia. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004; 13:315-22.
59. Divac N, Tosevski DL, Babić D, Djurić D, Prostran M, Samardzić R. Trends in consumption of psychiatric drugs in Serbia and Montenegro 2000-2004. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15(11):835-8.
60. Furst J, Kocmur M. Use of psychiatric drugs in Slovenia in comparison to Scandinavian countries. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003;12(5):399-403.
61. Subelj M, Vidmar G, Svab V. Time trends in prescribing habits of anxiolytics and antidepressants in Slovenian family practices (with emphasis on elderly patients). Coll Antropol 2012;36(2):483-9.
62. Štimac D, Štambuk I. Farmakoekonomski pokazatelji potrošnje kardiovaskularnih lijekova u Republici Hrvatskoj i Gradu Zagrebu u 2008. Godini. Acta Med Croatica 2010;64:383-90.
63. World Health Organization (WHO) Euromedstat. Expenditure and Utilisation Indicators. The Library of European Union Pharmaceutical Indicators 2004. http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2001/monitoring/fp_monitoring_2001_frep_12_3_en.pdf
64. Bergman U, Popa C, Tomson Yi sur. Drug utilization 90%--a simple method for assessing the quality of drug prescribing. Eur J Clin Pharmacol 1998;54(2):113-8.

65. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2006. Who Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology 2006.
66. Svjetska zdravstvena organizacija. Međunarodna klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Deseta revizija MKB-10. Zagreb: Medicinska naklada; 1994.
67. Državni zavod za statistiku. Popis stanovništa Republike Hrvatske od 2001. godine. Dostupno na URL adresi: http://dzs.hr
68. National Agency for Medicines Finland. Finnish Statistics on Medicines 2009. Dostupno na URLadresi:http://www.fimea.fi/download/18098/
69. Norwegian Institute for Public Health. Drug Consumption in Norway 2006-2010. Dostupno na URLadresi: http://www.legemiddelforbruk.no/english/
70. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Promet i potrošnja lekova 2007. Beograd;2007.
71. Marković-Peković V, Stoisavljević-Šatara S, Škrbić R. Outpatient utilization of drugs acting on nervous system: a study from the Republic of Srpska, Bosnia & Herzegovina Eur J Clin Pharmacol. 2010;66:177-86.
72. Stephenson CP, Karanges E, McGregor IS. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000-2011. Aust NZJ Psychiatry 2012;47:74-87.
73. Mackey C. The anticonvulsant market. Nat Rev Drug Discov 2010;9:265-6.
74. Hayes J, Prah P, Nazareth I i sur.Prescribing trends in bipolar disorder: Cohort study in the United Kingdom THIN Primary care database 1995-2009. PlosOne 2011;6.e28725.
75. Greil W, Häberle A, Haueis P, Grohmann R, Russmann S. Pharmacotherapeutic trends in 2231 psychiatric inpatients with bipolar depression from the International AMSP Project between 1994 and 2009. J Affect Disord 2012; 136:534-542.
76. Mimica N, Štrkalj Ivezić S, Folnegović Šmalc V, Kušan Jukić M. Psihofarmakološke kliničke smjernice (algoritam) za liječenje bipolarnog afektivnog poremećaja. Medix 2008;77:59-66.
77. Goodwin G. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2009;23(4):346-88.
78. Li SC. Aggarwal SK. Estimation of resource utilisation difference between lithium and valproate treatment groups from the Valid study. J Med Econ 2011;14:350-6.

79. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.Odluka o utvrđivanju Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine 2002;20.
80. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.Odluka o utvrđivanju Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine 2003; 60.
81. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.Odluka o utvrđivanju Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine 2004;108.
82. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.Odluka o utvrđivanju Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine 2005;5.
83. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju osnovne Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine 2009;27.
84. Mirandola M, Andretta M, Corbari L, Sorio A, Nose M, Barbui C. Prevalence, incidence and persistence of antipsychotic drug prescribing in the Italian general population: retrospective database analysis, 1999-2002. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15:412-20.
85. Jakovljević M. Myths and facts in contemporary psychopharmacotherapy: evidence-based vs. evidence-biased treatment algorithms practice. Psychiatr Danub 2007;19(4):342-9.
86. Marschal M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. Cochrane DateBase Syst rev, 2006; 4:CD004718.
87. Fleischhacker WW, Goodwin GM. Effectiveness as an outcome measure for treatment trials in psychiatry. World Psychiatry 2009;8:23-27.
88. Jakovljević M. New generation vs, first generation antypsichotics debate: pragmatic clinical trials and practice-based evidence. Psychiatr Danub 2009;21(4):446-52.
89. Green AL, Lieberman JA, Hamer R i sur. Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis:two-year data. Schizophr Res 2006;86:234-43.
90. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H i sur. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev2010;17:(3):CD006654.
91. Mackin P, Thomas SHL. Atypical antipsychotic drugs. BMJ 2011; 342:d1126.
92. Moylan S, Giorlando F, Nordfjærn T, Berk M. The role of alprazolam for the treatment of panic disorder in Australia. Aust N Z J Psychiatry 2012;46.212-24.
93. Štimac D, Vukušić I, Čulig J, Šostar Z. Comparison of outpatient utilization of psychopharmaceuticals between Croatia and Scandinavian countries (2001-2003). Medicinski glasnik 2007; 4(1):14-20.

94. Van Hulten R, Isacson D, Bakker A i sur. Comparing patterns of long-term benzodiazepine use between Dutch and Swedish community. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003; 12:49-53.
95. Sweden National Board of Health and Wellfare. Läkemedel – statistik 2011. Dostupno na URL adresi: http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2012/2012-3-28.
96. Rowlett JK, Lelas S. Comparison of zolpidem and midazolam self-administration under progressive-ratio schedules: consumer demand and labor supply analyses. Exp Clin Psychopharmacol. 2007;15(4):328-37.
97. Estivill E, Bové A, García-Borreguero D i sur. Consensus on drug treatment, definition and diagnosis for insomnia. Clin Drug Investig. 2003;23(6):351-85.
98. Terzano MG, Rossi M, Palomba V i sur. New drugs for insomnia: comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon. Drug saf 2003;26:261-282.
99. HALMED. Novi podaci o sigurnoj primjenlijekova 2013. Dostupno na URL adresi:http://halmed.hr/index.php?ln=hr&w=farmakovigilancija&d=novi_podaci&id=871&p=19
100. Therapeutic Goods Administration (2008). Medicine regulator places boxed warning on Stilnox. Dostupno na URL adresi: http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-zolpidem-071127.htm#.U_o6eqPQqSo
101. Ilyas S, Moncrieff J. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. Br J Psychiatry 2012;200:393-398.
102. Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. Arch Gen Psychiatry 2009;66:848-856.
103. Westenberg H, Sander C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. Int J Clin Practice 2006;60:482-91.
104. Partridge B, Lucke J, Hall W. Public attitudes towards the acceptability of using drugs to treat depression and ADHD. Aust N Z J Psychiatry 2012;46:958-65.
105. Bandelow B[1], Sher L, Bunevicius R, i sur. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int J Psychiatry Clin Pract 2012;16:77-84.
106. Wiles NJ, Fischer K, Cowen p. i sur. Allowing for non-adherence to treatment in a randomized controlled trial of two antidepressants (citalopram versus reboxetine): an example from the GENPOD trial. Psychol Med 2014; 3:1-12.

107. Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju, Hrvatsko psihijatrijsko društvo, Hrvatsko društvo za psihofarmakoterapiju i biologijsku psihijatriju. Kliničke smjernice za liječenje depresivnog poremećaja. Medix 2013;Suppl 1:2-22.
108. Oberlander TF, Miller A. Antidepressant use in children and adolescents: practice touch points to guide paediatricians. Paediatr Child Health 2011;16:549-553.
109. Qin B, Zhang Y, Zhou X. i sur. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tryciclic antidepressants in young patients: a meta-analysis of efficacy and acceptability. Clin Ther 2014;36(7):1087-95.
110. NICE clinical guidelines (CG90) 2009. Depression in adults: the treatment and management of the depression in adults. Dostupno na URL adresi: http://www.nice.org.uk/guidance/cg123/chapter/2-Notes-on-the-scope-of-the-guidance.
111. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009;373:746-58.
112. Wu E, Greenberg PE, Yang E i sur. Comparison of escitalopram versus citalopram for the treatment of major depressive disorder in a geriatric population. Curr Med Res Opin 2008;24(9):2578-95.
113. Wu EQ, Ben-Hamadi R, Lu M i sur. Treatment persistence & health care costs of adult MDD patients treated with escitalopram vs. Citalopram in a medicaid population. Manag Care 2012;21(1):49-58.
114. Wu E, Greenberg PE, Yang E i sur. Treatment persistence, healthcare utilisation and costs in adult patients with major depressive disorder: a comparison between escitalopram and other SSRI/SNRIs. J Med Econ 2009; 12(2):124-35.
115. Fantino B, Moore N, Verdoux H, Auray JP. Cost-effectiveness of escitalopram vs. citalopram in major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 2007;22(2):107-15.
116. Wade AG, Toumi I, Hemels ME. A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression in the United Kingdom Clin Ther 2005;27(4):486-96.
117. Hemels ME, Kasper S, Walter E, Einarson TR. Cost-effectiveness of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression. Ann Pharmacother 2004;38(6):954-60.

118. Demyttenaere K, Hemels ME, Hudry J, Annemans L. A cost-effectiveness model of escitalopram, citalopram,and venlafaxine as first-line treatment for major depressive disorder in Belgium. Clin Ther 2005;27(1):111-24.
119. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju osnovne Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine 2010;69.
120. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Odluka o utvrđivanju dopunske Liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Narodne novine 2010;69.
121. Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic *versus* brand-name psychoactive drugs. Clin Ther 2003; 25:1578-92.
122. Cuenca E, Zaragoza F. Generic drugs in psychopharmacology: pros and cons. Actas Esp Psiquiatr 1999; 27:351-7.
123. Wu EQ, Lauzon V, Ramakrishnan K i sur. Economic impact of therapeutic substitution of a brand selective serotonin reuptake inhibitor with an alternative generic selective serotonin reuptake inhibitor in patients with major depressive disorder. Ann Pharmacother 2011; 45:441-51.
124. Vlahiotis A, Devine ST, Eicholz J, Kautzner A. Discontinuation rates and health care costs in adult patients starting generic *versus* brand SSRI or SNRI antidepressants in commercial health plans. J Manag Care Pharm 2011; 17:123-32.
125. Liu X, Chen Y, Faries D. Adherence and persistence with branded antidepressants and generic SSRIs among managed care patients with major depressive disorder. Clinicoecon Outcomes Res 2011; 3:63-72.
126. Godman B, Persson M, Miranda J i sur. Change in utilization of venlafaxine after introduction of generics in Sweden. Appl Econ Health Policy 2013; 11:383-93.
127. Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ i sur. Seizure outcomes following use of generic vs. brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. Drugs 2010; 70:605-21.
128. Buck TC, Schmedes A, Branslund I. Does generic lamotrigine lead to larger variations in plasma concentrations? Ugeskr Laegr 2007; 169:2013-5.
129. Hartung DM, Middleton L, Svoboda L, McGregor JC. Generic substitution of lamotrigine among Medicaid patients with diverse indications: a cohort-crossover study. CNS Drugs 201; 26:707-16.
130. Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF, Myra KH, Lee TA, Blow FC. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. J Clin Psychiatry 2006; 67:1542-50.

131. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP i sur. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 161:692-9.
132. Treur M, Heeg B, Moller HJ, Schmeding A, Van Hout B. A pharmaco-economic analysis with schizophrenia switching to generic risperidone involving a possible compliance loss. BMC Health Serv Res 2009;9:32.
133. Ganther JM, Kreling DH. Consumer perceptions of risk and required cost savings for generic prescription drugs. J Am Pharm Assoc (Wash) 2000; 40:378-83.
134. Araszkiewitcz AA, Szabert K, Godman B, Wladysiuk M, Barbui C, Haycox A. Generic olanzapine: health authority opportunity or nightmare? Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2008; 8:549-55.
135. Godman B, Bishop I, Finlayson AE, Campbell S, Kwon HY, Bennie M. Reforms and initiatives in Scotland in recent years to encourage the prescribing of generic drugs, their influence and implications for other countries. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2013; 13:469-82.
136. Wladysiuk M, Araszkiewicz A, Godman B, Szabert K, Barbui C, Haycox A. Influence of patient co-payments on atypical antipsychotic choice in Poland: implications once generic atypicals are available. Appl Health Econ Health Policy 2011; 9:101-10.
137. Garuoliene K, Godman B, Gulbinovic J, Wettermark B, Haycox A. European countries with small populations can obtain low prices for drugs: Lithuania as a case history. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2011; 11:343-9.
138. Francetić I. Uloga generičkih lijekova. Dostupno na URLadresi: http://cybermed.hr/osvrti/
139. Bennie M, Bishop I, Godman B i sur. Are specific initiatives required to enhance prescribing of generic atypical antipsychotics in Scotland?: International implications. Int J Clin Pract 2013; 67:170-80.
140. Godman B, De Bruyn K, Miranda J i sur. Generic atypical antipsychotic drugs in Belgium: their influence and implications. J Comp Eff Res 2013;2:551-61.
141. Brkičić LS, Godman B, Vončina L, Sović S, Relja M. Initiatives to improve prescribing efficiency for drugs to treat Parkinson's disease in Croatia:influence and future directions. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2012; 12:373-84.

142. Wettermark B, Pehrsson A, Jinnerot D, Bergman U. Drug utilisation 90% profiles--a useful tool for quality assessment of prescribing in primary health care in Stockholm. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003;12(6):499-510.
143. Ciuna A, Andretta M, Corbari L i sur . Are we going to increase the use of atidepressant up to that of benzidiazepines? Eur J Clin Pharmacol 2004; 60.629-34.
144. Wancata J, Benda N, Bach M, Meise U. Recognition of psychiatric disorders in nonpsychiatric hospital wards. J Psychosom Res 2000;48:149-155.
145. Wancata J, Friedrich F. Depression:a diagnosis aptly used? Psychiatr Danub 2011;23:pp 406-11
146. Štrkalj Ivezić S, Folnegović Šmalc V, Mimica N, i sur. Dijagnostičke i terapijske smjernice (algoritam) za liječenje shizofrenije – preporuke Hrvatskog društva za kliničku psihijatriju i Hrvatskog liječničkog zbora. Liječnički Vjesnik 2001;123:287-92.

11. ŽIVOTOPIS

Marina Polić Vižintin rođena je 1958. godine u Splitu. Diplomirala je 15.07.1982. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Radi u Zavodu za javno zdravstvo Grada Zagreba, u Odjelu za procjenu zdravstvenog stanja i zdravstvenih potreba. Obvezni liječnički pripravnički staž završila je pri Kliničkoj bolnici «Sestre Milosrdnice». Specijalistički ispit iz socijalne medicine s organizacijom zdravstvene zaštite položila je 1989. godine. U studenom 2002. godine obranila je magistarski rad te stekla akademski stupanj Magistra znanosti iz znanstvenog područja biomedicine i zdravstva, znanstvenog polja: Javno zdravstvo.

Dodatne edukacije: završen poslijediplomski studij iz Gerontologije (1985. godine) i Javnog zdravstva (1989. godine), te doktorski poslijediplomski znanstveni studij: biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 2012. godine.

Viši je predavač na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu, kolegij: javno zdravstvo.

Član je Hrvatskog društva za javno zdravstvo Hrvatskog liječničkog zbora. Također je član Europskog društva za javno zdravstvo (EUPHA).

Bila je sudionik u više znanstveno-istraživačkih projekata, među kojima je " Istraživanje potrošnje lijekova u Gradu Zagrebu".

Sudjelovala je na brojnim kongresima i seminarima u zemlji i svijetu. Objavila je brojne stručne i znanstvene radove u Hrvatskoj i inozemstvu.