



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
KLINIČKA MEDICINA

**ANALIZA TROŠKOVA  
NASTALIH HOSPITALIZACIJOM  
U TERCIJARNOJ USTANOVI USLED  
AKUTNIH EGZACERBACIJA  
HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori: Prof. dr Biljana Zvezdin  
Prof. dr Zdenko Tomić

Kandidat: mr pharm spec. Bojana Trivić

Novi Sad, 2016.

Univerzitet u Novom Sadu  
Medicinski fakultet Novi Sad

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Bojana Trivić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof.dr Biljana Zvezdin, vanredni profesor na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu Prof.dr Zdenko Tomić, redovni profesor na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Analiza troškova nastalih hospitalizacijom u tercijarnoj ustanovi usled akutnih egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezikizvoda: JI	Srpski/ engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina, Novi Sad
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja 9/ stranica 99/ slika 7 / grafikona 17 /tabela 31/ referenci 100/ priloga 2
Naučna oblast: NO	Farmacija, Medicina
Naučna disciplina: ND	Klinička medicina, pulmologija, farmakoekonomija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Hronična opstruktivna bolest pluća; Troškovi hospitalizacije; Troškovi lečenja; Dužina hospitalizacije; Progresija bolesti
UDK	616.24-008.4: [364.69:330.13
Čuva se: ČU	U Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je rastući zdravstveni problem radno sposobne populacije. Akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća (AEHOBP) značajno doprinose pogoršanju bolesti i sa aspekta kvaliteta života bolesnika i sa aspekta troškova. Cilj istraživanja je bila identifikacija faktora visokih troškova lečenja AEHOBP koja može pomoći u definisanju strategija smanjenja HOBP egzacerbacija ove bolesti i analiza podataka o prehospitarnom lečenju obolelih od HOBP. Materijal i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno 130 pacijenata koji su ispunjavali uključujuće kriterijume studije. Rezultati: Ukupni godišnji direktni troškovi hospitalizacija usled AEHOBP čine 17,3% od troškova svih hospitalizovanih pacijenata. Prosečna dužina hospitalizacije je bila duža kod pacijenata sa teškom AEHOBP u odnosu na srednje tešku, razlika je statistički značajna (<math>p = 0,044</math>). Prema rezultatima istraživanja o potrošnji lekova godinu dana pre hospitalizacije, adekvatnu terapiju je koristilo 41,7% pacijenata, a neadekvatnu 58,3% pacijenata i postojala je negativna korelacija između adekvatnosti lečenja i stepena težine akutne egzacerbacije. Multivarijantnom logističkom regresijom dobijena je formula za predikciju ukupnih troškova.</p> <p>Zaključak: Nezavisni prediktori direktnih troškova lečenja su: muški pol, pušačka navika, teška AEHOBP, postojanje acidoze, primena neadekvatne ili adekvatne terapije trajanja kraćeg od devet meseci tokom godine koja je prethodila hospitalnom lečenju egzacerbacije.</p>

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	07.09.2015
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>Predsednik: Prof.dr Nevena Sečen, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Katedra za internu medicinu Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof.dr Đorđe Považan, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Katedra za internu medicinu Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof.dr Mirna Đurić, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Katedra za internu medicinu Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof.dr Ivan Kopitović, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Katedra za internu medicinu Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu</p> <p>Član: Doc.dr Dragana Lakić, Katedra za Socijalnu farmaciju, Farmaceutski fakultet Beograd</p>

University of NoviSad  
ACIMSI  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Bojana Trivić
Mentor: MN	Prof.dr Biljana Zvezdin, associate professor Prof dr. Zdenko Tomic, full professor
Title: TI	Hospitalization cost analysis due to acute COPD exacerbations in lung disease clinic
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	Serbian/ English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina, Novi Sad
Publication year: PY	2015.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	Chapters 9/ pages 99/ charts 17/tables 31/citations 100/appendix2
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Clinical medicine, Pulmonology, Pharmacoeconomy
Subject, Key words SKW	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Hospital Costs; Health Care Costs; Length of Stay; Disease Progression; Economics, Pharmaceutical
UC	616.24-008.4: [364.69:330.13
Holding data: HD	Library of Medical Faculty of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a rising health issue of working population. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) are significantly contributing to worsening of the disease prognosis, consequently leading to decline of patient's quality of life and increasing costs of treatment. Objective of the study was identification of factors for high AECOPD treatment costs, which can help in defining strategy for decreasing COPD exacerbations and data analysis of prehospital treatment of COPD patients. Material and Methods: The study included 130 patients who fulfilled including criteria of the study. Results: Total direct costs of AECOPD hospitalizations demonstrated 17.3% of all hospitalized patients costs. Average length of hospitalization was longer in patients with severe AECOPD compared to patients with moderate AEHOBP, there was statistically significant difference (<math>p= 0,044</math>). According to research results of medication usage one year before the hospitalization, adequate treatment used 41.7% of patients, and inadequate 58.3%; there was negative correlation between adequate treatment and level of severance of acute exacerbations. Multivariate logistic regression was used for obtaining total costs predictions formula. Conclusion: Independent predictors of direct treatment costs were: male patients, smokers, prehospital treatment, inadequate or adequate, not longer than nine months per year.</p>

Accepted on Scientific Board on: AS	07.09.2015.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	President: Nevena Sečen, MD., Ph.D.  Member: Đorđe Považan MD., Ph.D.  Member: Mirna Đurić, MD., Ph.D.  Member: Ivan Kopitović, MD., Ph.D.  Member: Dragana Lakić, Ph. D.

*Mojim divnim roditeljima Dragi i Slavici i mojoj dragoj braći Bojanu i Dejanu za bezrezervnu podršku i ljubav koju mi pružaju!*



*Iskreno se zahvaljujem svima koji su podrškom i savetima doprineli izradi ovog rada.*

*Bojana Trivić*

# SADRŽAJ

1. UVOD	
1.1. FARMAKOEKONOMIJA .....	1
1.1.1 Uvod i definicija .....	1
1.1.2. Farmakoepidemiologija .....	2
1.1.3. Farmakoekonomske analize i hronična opstruktivna bolest pluća .....	2
1.1.3.1. Analiza ekonomske opterećenosti .....	3
1.2. HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA.....	8
1.2.1. Epidemiologija.....	9
1.2.1.1. Prevalencija .....	9
1.2.1.2. Morbiditet i mortalitet.....	10
1.2.1.3. Faktori rizika.....	11
1.2.2. Patofiziologija.....	12
1.2.3. Dijagnoza .....	13
1.2.4. Kombinovana procena težine HOBP .....	14
1.3 AKUTNA EGZACERBACIJA HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA.....	16
1.3.1. Uvod i definicija .....	16
1.3.2. Dijagnoza akutne egzacerbacije HOBP .....	17
1.3.3. Klasifikacija težine akutne egzacerbacije HOBP .....	18
1.4.4. Ciljevi lečenja i aktuelna farmakoterapija HOBP.....	19
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	24
3. MATERIJAL I METODE .....	26
4. REZULTATI .....	32
4.1. Ukupni direktni troškovi .....	36
4.2. Analiza primenjivane farmakološke terapije pre hospitalizacije .....	38

4.3. Analiza korelacije varijabli .....	57
4.4. Predikcija troškova za lekove i ukupne troškove hospitalizacije .....	58
4.5. Specifikacija troškova lekova.....	60
5. DISKUSIJA .....	65
6. ZAKLJUČCI .....	80
7. LITERATURA .....	81
8. SKRAĆENICE .....	90
9. PRILOZI .....	92

## 1. UVOD

### 1.1.FARMAKOEKONOMIJA

#### 1.1. 1. Uvod i definicija

Farmakoeconomija (često nazivana izdavnstvena ekonomija) je naučna disciplina koja predstavlja zbir deskriptivnih i analitičkih tehnika za procenu troškova korišćenja određene terapije ili usluge u sistemu zdravstvene zaštite. Farmakoeconomsko istraživanje identifikuje, meri i upoređuje troškove i ishode (kliničke, ekonomske, humanističke) farmaceutskih proizvoda i usluga.

Farmakoeconomске tehnike podrazmevaju analize minimizacije troškova, troškovi-efektivnost, korisnosti troškova, troškovi-dobit, trošak bolesti, trošak posledice i druge ekonomske analitičke tehnike koje obezbeđuju vredne informacije za donosiocе odluka u zdravstvu za raspodelu resursa.<sup>1</sup>

Sa aspekta troškova, akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti značajno opterećuju budžet svake zdravstvene institucije, naročito ako se često ponavljaju. Pogoršanja HOBP su odgovorna za više od 1,5 milion poseta službama hitne pomoći, 726 000 hospitalizacija, 120 000 smrtnih ishoda i više od 32 milijarde eura direktnih i indirektnih troškova tokom godine.<sup>2</sup>

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) se nalazi na globalnom trećem mestu kao najčešći uzrok smrtnosti prema podacima Global Burden Disease programa.<sup>3</sup> U Srbiji HOBP je peti najčešći uzročnik smrti i češći je uzrok kod muškaraca nego kod žena. Stopa mortaliteta od HOBP tokom poslednjih 15 godina u našoj zemlji porasla je za 7,6%, od 21,1 u 1997.godini do 22,7 na 100.000 stanovnika u 2011.godini.<sup>4</sup>

Akutne egzacerbacije pacijenata koji boluju od HOBP imaju značajan uticaj na zdravstveni status, klinički tok i dalju prognozu bolesti. Ukupni mortalitet je viši, do 49% tri godine nakon prve hospitalizacije.<sup>5</sup>

### 1.1.2. Farmakoepidemiologija

U farmakoepidemiologiji se korišćenje, efekti i ishodi terapije lekovima proučavaju sa aspekta epidemiologije, tj. iz perspektive populacije.

Epidemiološki podaci pokazuju da je HOBP bolest koja u velikoj meri ekonomski opterećuje zdravstvene sisteme svih država i same obolele i članove njihovih porodica. U Evropskoj Uniji ukupni direktni troškovi respiratornih bolesti iznose oko 6% od ukupnog zdravstvenog budžeta, a HOBP nosi 56% ovih troškova, odnosno 38,6 milijardi eura. U Sjedinjenim Američkim Državama procena direktnih troškova lečenja HOBP iznosi \$29.5 milijardi, a indirektnih \$20.4 milijardi dolara. Direktni troškovi usled hospitalizacije pacijenata zbog akutnih egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća (AEHOBP) najviše ekonomski opterećuju zdravstveni sistem. Postoji direktna veza između težine bolesti i troškova lečenja, kao i promena raspodele troškova napredovanjem bolesti.<sup>6</sup>

Ukupni troškovi podrazumevaju direktne i indirektno. U direktne troškove spadaju hospitalizacije, lekarska poseta, usluge rehabilitacije i troškovi medikamentoznog lečenja. Indirektni troškovi podrazumevaju privredne gubitke zbog prevremenog mortaliteta i zbog apsentizma, što direktno utiče na funkcionisanje privrede.<sup>7,8</sup>

Svaka hospitalizacija te i primenjivani tretman koštaju više što je bolest u podmakloj fazi. Hospitalni tretman AEHOBP podrazumeva primenu oksigenoterapije, mehaničke ventilacije (neinvazivna i/ili invazivna) i farmakološke terapije (bronhodilatatori, kortikosteroidi, antibiotici i dodatna terapija).<sup>5</sup> AEHOBP se češće javljaju kod starijih pacijenata, sa prisutnim komorbiditetima, nelečenih ili neadekvatno lečenih, što dovodi i do produžetka dužine bolničkog lečenja i porasta direktnih troškova.

### 1.1.3. Farmakoekonomske analize i HOBP

Razvoj farmakoterapije i posebno primena adekvatnih lekova, mogu značajno poboljšati prognozu i kvalitet života pacijenata sa HOBP. Savremeno lečenje HOBP se zasniva na smernicama Globalne Inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća ('*GOLD- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*'). Farmakološka terapija se koristi za smanjenje simptoma, smanjenje

učestalosti i težine egzacerbacija, poboljšanje zdravstvenog stanja i poboljšanje toka i prognoze bolesti.

Novi obrasci lečenja su takođe doveli do interesa za analize isplativosti (*Cost-Effectiveness Analysis*). Većina HOBP analiza u smislu 'troškovi-efektivnost' je bazirana na kliničkim studijama. Nova saznanja o toku HOBP dovela su do novih stavova. Jedan od važnijih, potenciran poslednjih godina, je analiza troškova egzacerbacija, posebno u odnosu na ekonomsku opterećenost i modele i predloge za smanjenje istih.<sup>9</sup>

Tri farmakoekonomska modela-Markovljev model, Monte Karlo simulacija i Latin „hiperkjub“ simulacija korišteni su za ekonomsku procenu troškova zbog HOBP u radovima objavljenim između 2006. i 2012. godine. Stepenuvanje bolesti prema FEV<sub>1</sub> je korišteno u devet istraživanja progresije bolesti i/ili procenu rizika<sup>9,12-15</sup>, dok je parametar stope egzacerbacija korišten u tri istraživanja radi procene budućih ishoda zdravstvene zaštite.<sup>9,16,17</sup> U farmakoekonomiji ovakva istraživanja se koriste da postavljaju pitanja i daju odgovore o intervencijama, kada se oni ne mogu dobiti kliničkim istraživanjima.<sup>18</sup>

Pored analize isplativosti, važna je i farmakoekonomska analiza pod nazivom analiza ekonomske opterećenosti.<sup>1</sup>

### **1.1.3.1. Analiza ekonomske opterećenosti**

Analiza ekonomske opterećenosti bolesti (*Cost of illness (COI) ili teret bolesti*) je analiza koja podrazumeva tri komponente: medicinske resurse, nemedicinske resurse i indirektno troškove (troškovi produktivnosti) (tabela 1.1)<sup>7,19</sup>:

1. Direktni medicinski resursi uključuju sve usluge potrebne za lečenje bolesti: bolnička nega (dan), profesionalne usluge (doktor, drugo medicinsko osoblje itd.), lekovi i medicinska oprema
2. Direktni nemedicinski resursi mogu biti personalni troškovi (troškovi koje pacijent sam snosi npr. transport ili kućna nega) i troškovi koje snosi drugi sektor zbog bolesti pacijenta
3. Indirektni troškovi: vezani za gubitak produktivnosti usled nastale bolesti. Indirektni troškovi se mogu klasifikovati u dva tipa: troškovi morbiditeta (vreme izgubljeno sa posla usled bolesti) i troškovi mortaliteta (vreme izgubljeno usled prerane smrti).

Indirektni troškovi u COI analizama se nekad nazivaju gubicima produktivnosti ili gubici troškova zbog morbiditeta ili mortaliteta, koje snosi individua, porodica, društvo ili kompanija u kojoj je individua zaposlena. Indirektni troškovi odnose deo socijalnog osiguranja usled bolesti, dok ostatak gubitka osiguranja predstavlja gubitak zdravog vremena zbog bola, patnje ili tuge uzrokovane bolešću.<sup>20,21</sup>

Za merenje indirektnih troškova se koriste sledeća tri metoda:

1. Metod humanog kapitala (*Human capital metod- HCM*)- sa aspekta ekonomije, ovaj metod se koristi za procenjivanje vrednosti humanog kapitala kao sadašnje vrednosti budućih prihoda određene osobe,
2. Metod troškova zemene (*Friction cost metod-FCM*) je alternativni metod HCM, koji procenjuje vrednost humanog kapitala koji utroši prethodno nezaposleni radnik dok zamenjuje bolesnog radnika sve dok bolesni radnik ne ozdravi ili bude trajno zamenjen
3. *Willingness to pay* metod ( meri količinu koju je osoba voljna da plati kako bi se smanjila verovatnoća bolesti ili mortaliteta).<sup>22</sup>

Cilj analize ekonomske opterećenosti jeste određivanje i merenje svih troškova određene bolesti, uključujući direktne, indirektno i nematerijalne troškove. Rezultat analize, koji se prikazuje u monetarnoj jedinici, jeste procena ukupnog tereta određene bolesti na društvo.<sup>23</sup>

COI analiza može da bude prospektivna i/ili retrospektivna, zavisno od bazne postavke studije i prikupljanja podataka. Retrospektivna COI analiza podrazumeva relevantne događaje koji su se već dogodili i za koje prikupljamo podatke koji su već prethodno zabeleženi. Kod prospektivne analize, relevantni događaji se još nisu dogodili na početku studije, što znači da će se podaci prikupljati tokom budućeg perioda

Direktni medicinski troškovi	Direktni nemedicinski troškovi	Indirektni troškovi
Bolnička nega pacijenta (hospitalizacije ICU)	Socijalne usluge	Gubitak produktivnosti
Vanbolnička nega	Savetovlišta	(mortalitet, morbiditet)
Kućna nega	Vakcinacija	Odsustvo sa posla
Usluge medicinskog osoblja	Profilaksa	Vreme utrošeno na posete
Troškovi premeštanja bolesnika	Analiza podataka	(porodica)
Troškovi medicinske opreme	Pravni troškovi	Unapred slobodno vreme
Lekovi	Troškovi transporta	
Dijagnostičke usluge	Vreme	
Laboratorijske usluge	Nega i briga dece	
Operacije	Usluge čišćenja	
Kiseonik		
Rehabilitacija		
Edukacija (nove procedure)		
Administracija		
Praćenje		

**Tabela 1.1. Vrste troškova**

Postoje dve metode procene analize ekonomske opterećenosti-pristup na osnovu prevalence i pristup na osnovu incidence. Ova oba pristupa se mogu raditi prospektivno ili retrospektivno. Metod prevalencije je najčešći i procenjuje trošak određene bolesti u datoj godini.<sup>24</sup>

Najveća prednost retrospektivne analize jeste ta da manje košta i da zahteva manje vremena nego prospektivna, jer su se relevantni događaji već dogodili i mogu da budu izmereni. U prospektivnoj analizi anlitičari treba da formiraju sistem prikupljanja podataka koji su važni za samu analizu. Baza podataka se može formirati pomoću nekoliko korisnih alata kroz razne upitnike koji se daju pacijentima, članovima porodice i ili pružaocima usluga. Prospektivno analiziranje bolesti



metodom incidence u relativno dugom periodu može biti veoma skupo i odnositi puno vremena, te se u ovakvim slučajevima koristi retrospektivna COI analiza za određivanje tereta bolesti.

Perspektive iz kojih se izvode COI analize mogu biti različite, što zavisi od različitih vrsta troškova koji se analiziraju. Ove perspektive mogu izmeriti toškove za društvo, zdravstveni sistem, obveznik-treće lice (*third-party payer*), državne vlade, poslovne sektore i bolesnika i njihovih porodica.<sup>25-27</sup>

Svaka perspektiva pruža korisne informacije o troškovima određene grupe (tabela 1.2.).

Generalno se preporučuje šira društvena perspektiva, jer uticaj na stanje nije samo na bolesnike, individue i organizacije koje su direktno uključene. Kroz analizu iz perspektive društva možemo detektovati prelivanje troškova između sektora i tražiti alternativne izvore finansiranja koji se koriste van zdravstvenog sektora.<sup>28,29</sup>

Osim što se u analize iz perspektive društva uključuju svi direktni i indirektni troškovi, često se ovakva analiza preporučuje i zbog toga što može doprineti mogućim daljim farmakoekonomskim analizama (analiza troškova-dobiti, analiza isplativosti i analiza korisnosti). Ipak ovakva analiza iz perspektive društva i zdravstvenog sektora zahteva veliki broj podataka. Analiza iz perspektive poslovnog sektora često koristi interne podatke o troškovima radi COI analize, kada se najčešće koristi *friction method* računanja. Ovakva analiza može da podceni teret bolesti naročito kada je cilj poslovnog sektora usmeren na povećanje profita i minimizaciju troškova proizvodnje.

Određivanje ukupnih troškova bolesti pruža nekoliko korisnih informacija. Ova analiza nam prvo može reći koliko društvo potroši na određenu bolest i koliko bi društvo uštedilo da se bolest adekvatno leči. Zatim analiza može da identifikuje različite komponente troškova i veličinu doprinosa u svakom sektoru društva. Ove informacije zajedno nam pomažu da identifikujemo prioritete u smislu istraživanja i finansijskih ulaganja naglašavanjem oblasti gde postoji deficit, a gde se mogu smanjiti troškovi.<sup>23,30</sup>

Perspektiva	Medicinski troškovi	Troškovi morbiditeta	Troškovi mortaliteta	Transport-nemedicinski troškovi	Transfer plaćanja
<b>Društvo</b>	Svi troškovi	Svi troškovi	Svi troškovi	Svi troškovi	-
<b>Zdravstveni sistem</b>	Svi troškovi	-	-	-	-
<b>Obveznik-treće lice</b> <i>(Third-party payer)</i>	Pokriveni troškovi	-	Pokriveni troškovi	-	-
<b>Poslovni sektor</b>	Pokriveni troškovi (samostalno osiguranje)	Gubitak produktivnosti (apsentizam)	Gubitak produktivnosti	-	-
<b>Državna vlada</b>	Pokriveni troškovi (socijalna pomoć)	-	-	Troškovi krivičnog suda	Pripisati bolesti
<b>Bolesnici i porodica</b>	Troškovi <i>*out of pocket</i>	Gubitak plate-životna produktivnost	Gubitak plate-životna produktivnost	Troškovi <i>*out of pocket</i>	Primljena količina

**Tabela 1.2. Prikaz kategorije troškova iz pojedinačne perspektive**

*\*troškovi koji se plaćaju iz ličnog budžeta pacijenata-porodica*

Analiza i kalkulacija ekonomske opterećenosti može nekad biti veoma limitirana zbog nedostatka informacija i podataka, kao i velikih razlika u procenama cena. Na slici 1.1. je prikazan udeo direktnih i indirektnih troškova u milijardama eura u EU za respiratorne bolesti. Najveći udeo troškova zauzima upravo HOBP.<sup>31</sup>

	Direktni troškovi <sup>#</sup> € milijarde	Indirektni troškovi* € milijarde	Monetarna vrednost DALY gubitka € milijarde	Ukupni troškovi € milijarde
<b>HOBP</b>	23.3	25.1	93.0	141.4
<b>Astma</b>	19.5	14.4	38.3	72.2
<b>Karcinom pluća</b>	3.35	/	103.0	106.4
<b>Tuberkuloza</b>	0.54	/	5.37	5.9
<b>Sleep apnea</b>	5.2	1.9	/	7.1
<b>Cistična fibroza</b>	0.6	/	/	0.6
<b>Pneumonija</b>	2.5	/	43.5	46.0
<b>Total</b>	55.0	41.4	283.2	379.6

*Slika 1.1. Direktni i indirektni troškovi u EU za 2011.godinu<sup>32</sup>*

*(#: primarna zdravstvena zaštita, bolnička nega ležećih i neležućih pacijenata, lekovi i kiseonik; \*: smanjena radna sposobnost i rano penzionisanje)*

*DALY- godine života korigovane prema invaliditetu (disability-adjusted life year)*

## 1.2. HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA

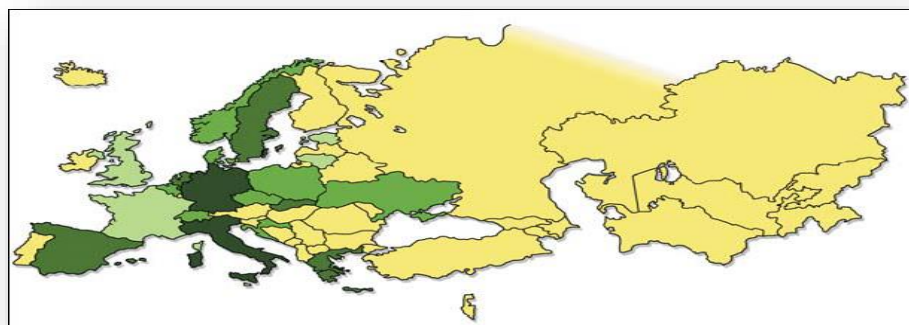
Prema Globalnoj Inicijativi za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (*'GOLD- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease'*) definicija bolesti glasi: hronična opstruktivna bolest pluća je često oboljenje koje se može sprečiti i lečiti, a karakteriše je delimično reverzibilno ograničenje protoka vazduha u disajnim putevima, koje je progresivno i uzrokovano inflamatornim odgovorom

na spoljašnje štetne čestice i gasove.<sup>5,33</sup> U osnovi ograničenja protoka vazduha je inflamacija koja se dešava u disajnim putevima i plućnom parenhimu. Hronična inflamacija dovodi do strukturnih promena i suženja disajnih puteva.<sup>34</sup> U sklopu inflamatornog procesa dolazi do destrukcije plućnog parenhima, što dalje dovodi do smanjenja elastičnosti i nastanka emfizema. Pomenuta definicija, koju je predložila Globalna Inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest pluća, proističe iz dosadašnjih saznanja o ovoj bolesti, njenom toku, patogenetskim mehanizmima i terapijskom odgovoru. Definicija se tokom poslednje decenije menjala zahvaljujući novim saznanjima i danas je prihvataju i vodeća respiratorna udruženja, Evropsko respiratorno udruženje, Američko torakalno udruženje i Britansko torakalno udruženje.<sup>35-37</sup>

## **1.2.1. Epidemiologija**

### **1.2.1.1. Prevalencija**

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je oboljenje koje se karakteriše porastom prevalencije, morbiditeta i mortaliteta i predstavlja ozbiljan zdravstveni problem u svim zemljama sveta (slika 1.2.). Podaci o prevalenciji HOBP su veoma različiti, jer je ova bolest u celom svetu često neprepoznata i nedijagnostikovana, čak u 56-85% slučajeva.<sup>5,38</sup> Učestalost HOBP je, pre svega, rezultat kumulativnih izloženosti različitim faktorima rizika tokom više decenija, te se smatra da je prevalencija HOBP često u direktnoj vezi sa zagađenjem iz vazduha i učestalošću pušenja.<sup>31,39</sup> Prema podacima studije sprovedene u Južnoj Americi, prevalencija HOBP bila je u rasponu od 7,8% do 20%.<sup>40,41</sup> Rezultati studije o međunarodnim varijacijama prevalencije HOBP (BOLD studija, 9.425 učesnika), koja je sprovedena u deset država u svetu, procenili su prevalenciju HOBP na 10,1% i ujedno ukazali na značajnu učestalost HOBP i kod osoba koje nikad nisu pušile (3-11%). Procenjuje se da je prevalencija HOBP oko 6% u svetu.<sup>5</sup>



"European Lung White Book 2013"; Podaci su prikazani na 100.000

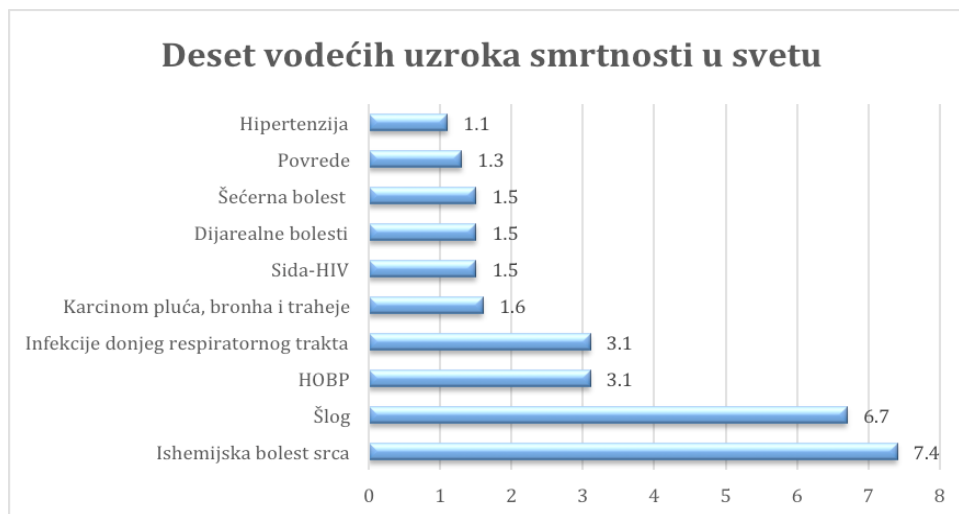
■ >10,000 ■ < 5,001–10,000 ■ 5,000-2,001 ■ < 2,000 ■ Bez podataka

**Slika 1.2. Prevalencija hronične opstruktivne bolesti pluća u svetu**

### 1.2.1.2. Morbiditet i mortalitet

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) procenjuje se da od HOBP boluje oko 210 miliona ljudi širom sveta i taj broj se neprestano povećava.<sup>42</sup> Kod obolelih je zapažena umanjena radna sposobnost i ozbiljno narušen kvalitet života, a faktori koji doprinose tome su: težina bolesti procenjena putem vrednosti forsiranog eksiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>), upotreba dugotrajne oksigenoterapije, česte egzacerbacije i česte hospitalizacije.<sup>40</sup>

Prema podacima SZO procenjuje se da je više od 3 miliona ljudi umrlo od HOBP u 2012. godini, što predstavlja 6% uzroka svih smrtnosti tokom navedene godine u svetu.<sup>43</sup> Hronična opstruktivna bolest pluća je veliki, rastući, globalni zdravstveni problem i iako su istraživanja sve do nedavno pokazivala da će se do 2030. godine naći na globalnom trećem mestu najčešćih uzročnika smrti, studija objavljena početkom 2016. godine u Evropskom Respiratornom žurnalu ("*European Respiratory Journal*") je pokazala da se HOBP već sada nalazi na trećem mestu.<sup>44</sup> Ovi podaci se podudaraju i sa podacima Svetske Zdravstvene Organizacije (slika 1.3.). U Srbiji, HOBP je peti osnovni uzrok umiranja po učestalosti sa 2,6% smrtnih ishoda; značajan doprinoseći uzrok smrtnosti je i od kardiovaskularnih oboljenja, dijabetesa, malignih tumora i drugih hroničnih oboljenja.



*Slika. 1.3. Deset vodećih uzroka smrtnosti u svetu 2012.godine<sup>3</sup>*

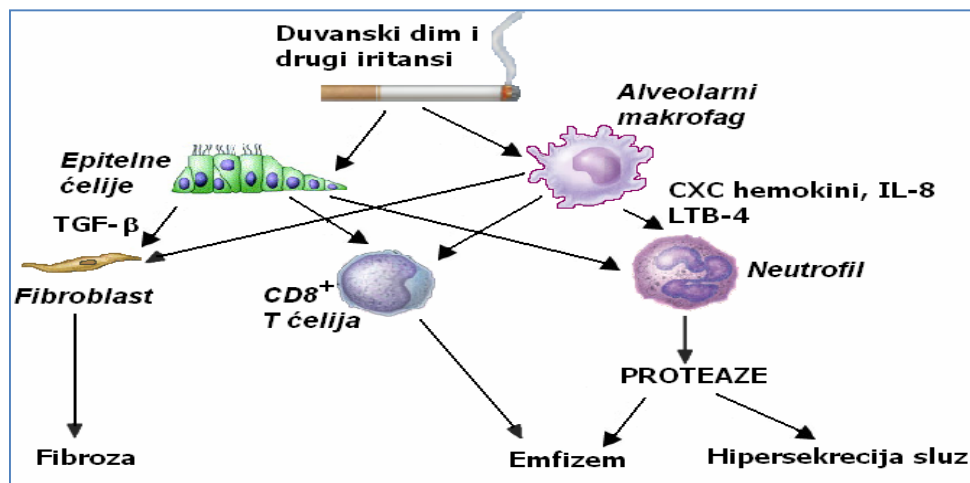
Stope mortaliteta rastu sa uzrastom.<sup>4,45</sup> U Srbiji su u populaciji mlađoj od 45 godina, kao i u razvijenim delovima sveta, zabeležene veoma niske stope smrtnosti od HOBP-a, dok u populaciji starijoj od 65 godina, HOBP zauzima četvrto mesto među vodećim uzrocima smrti.<sup>4</sup> Smrtnost od HOBP-a u Srbiji je 2,5 puta viša među muškarcima. Srbija se u 2011 godini sa standardizovanom stopom mortaliteta od 22,8 na 100.000 stanovnika u 2011. godini, nalazila u grupi evropskih zemalja sa srednje visokim vrednostima stope umiranja od hronične opstruktivne bolesti pluća, emfizema i astme.<sup>42,45-47.</sup>

### 1.2.1.3. Faktori rizika

Od brojnih faktora rizika koji dovode do nastanka HOBP najznačajniji su aktivno i pasivno pušenje, prašina i hemikalije na radnom mestu zatim spoljašnje i unutrašnje aerozagađenje, loši socio-ekonomski uslovi, infekcije i genetski rizik.<sup>5</sup> U zemljama u razvoju HOBP se javlja i kod nepušača, dok je u razvijenim zemljama glavni faktor rizika pušenje.<sup>36</sup> Predispozicija (sklonost) za razvoj HOBP-a sigurno ima genetsku podlogu i smatra se da će u budućnosti biti definisani brojni genotipovi, odnosno geni odgovorni za nastanak ove bolesti.

### 1.2.2. Patofiziologija

HOBP je oboljenje koje karakteriše delimično reverzibilno ograničenje protoka vazduha u disajnim putevima, koje je progresivno i uzrokovano inflamatornim odgovorom na spoljašne štetne čestice.<sup>33</sup> Ovu kompleksnu bolest karakterišu inflamacija disajnih puteva, mukocilijarna disfunkcija kao i posleđično nastale strukturne promene disajnih puteva. Hronična inflamacija disajnih puteva, plućnog parenhima i krvnih sudova pluća nastaje kao rezultat izloženosti inhalatornim iritansima kao što je na primer duvanski dim (slika 1.4.).<sup>33</sup> Inhalatorni iritansi izazivaju akumulaciju inflamatornih ćelija: neutrofila, CD8<sup>+</sup> ćelija, T limfocita (T-ly), B limfocita (B-ly) i makrofaga koje, kada su aktivirane, iniciraju inflamatornu kaskadu, što dovodi do oslobađanja inflamatornih medijatora kao što su tumor nekrozis faktor alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), matriks-metaloproteinaze (MMP-6, MMP-9), C-reaktivni protein (CRP), interleukini (IL-1, IL-6, IL-8) i fibrinogen. Inflamatorni medijatori dovode do inflamatornog procesa koji dalje vodi do oštećenja tkiva i do brojnih sistemskih efekata bolesti. Hronična inflamacija je prisutna od početka bolesti i dovodi do različitih strukturnih promena u plućima koje dovode do ograničavanja protoka vazduha tj. bronhoopstrukcije.<sup>3</sup>



Slika 1.4. Prikaz uloge duvanskog dima i ćelija inflamacije u patogenezi HOBP<sup>34</sup>

### 1.2.3. Dijagnoza

Dispneja, hronični kašalj i produkcija sputuma uz istorija izloženosti faktorima rizika, su osnovni klinički simptomi na osnovu kojih se postavlja dijagnoza HOBP. Spirometrijski pregled je potreban kako bi se potvrdila dijagnoza, a FEV<sub>1</sub> je parametar koji se koristi za procenu oštećenja plućne funkcije. Odnos FEV<sub>1</sub>/FVC manji od 70% mereno post-bronhodilatatorno, ukazuje na opstruktivni poremećaj ventilacije pluća, dok se procena težine opstruktivnog poremećaja vrši na osnovu post-bronhodilatatornih FEV<sub>1</sub><sup>5</sup> (tabela 1.3.).

Ključni indikatori za postavljanje kliničke dijagnoze HOBP
<p><b>Dispneja:</b>                      progresivna (pogoršava se tokom vremena)                      otežana tokom napora (vežbanja, fizičkog naprezanja)                      stalno prisutna</p>
<p><b>Hronični kašalj:</b> može biti intermitentan (naizmeničan) i neproduktivan</p>
<p><b>Hronična produkcija sputuma:</b> bilo koja produkcija sputuma može da ukazuje na HOBP</p>
<p><b>Istorija izloženosti faktorima rizika:</b>                      duvanski dim, dim od kuvanja i produkata sagorevanja biološkog goriva, izduvni gasovi                      prašina i hemikalije (odnosi se na mesto rada)</p>
<p><b>Porodična istorija HOBP</b></p>

**Tabela 1.3. Faktori za postavljanje kliničke dijagnoze hronične opstruktivne bolesti pluća**

Spirometrija je najjednostavniji, najreproduktabilniji i najobjektivniji način za otkrivanje smanjenja protoka vazduha kroz disajne puteve. Ova dijagnostička procedura bi trebalo da bude lako dostupna svim lekarima koji zbrinjavaju obolele jer se pomoću nje potvrđuje dijagnoza HOBP. Procena težine HOBP se vrši na osnovu postbronhodilatatornih vrednosti FEV<sub>1</sub>. U odnosu na vrednosti FEV<sub>1</sub> postoji laka, srednje teška, teška i veoma teška HOBP (tabela 1.4.)<sup>5</sup>.



<b>Spirometrijska klasifikacija bronhoopstrukcije u HOBP</b> <b>(na osnovu post-brohodilatarnog FEV<sub>1</sub>)</b>
<p><b>GOLD 1/BLAGA</b></p> <p>FEV<sub>1</sub> ≥ 80% od predviđene vrednosti</p> <p><b>GOLD 2/SREDNJE TEŠKA</b></p> <p>50% ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 80% od predviđene vrednosti</p> <p><b>GOLD 3/TEŠKA</b></p> <p>30% ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 50% od predviđene vrednosti</p> <p><b>GOLD 4/VEOMA TEŠKA</b></p> <p>FEV<sub>1</sub> &lt; 30% od predviđene vrednosti</p>

*Tabela 1.4. Spirometrijska klasifikacija bronhoopstrukcije u HOBP<sup>5</sup>*

#### 1.2.4. Kombinovana procena težine HOBP

Kombinovana procena težine HOBP-a se odvija u nekoliko koraka: procena spirometrijskog nivoa opstrukcije (GOLD 1, 2, 3 ili 4); procena stepena težine simptoma i procena rizika od egzacerbacija (slika 1.5.). Procena težine HOBP-a započinje sagledavanjem stepena težine ispoljenih simptoma. U praksi se, koristeći modifikovanu skalu dispneje-mMRC (*modified Medical Research Council Dyspnea scale*) i/ili upitnik za procenu HOBP- CAT (*COPD Assessment Test*), određuje ukupni skor tako da mMRC < 2 ili CAT < 10 ukazuje na lakše, a mMRC ≥ 2 ili CAT ≥ 10 na simptome težeg stepena. Upitnik Sv. Đorđa (*SGRQ-St. George Respiratory Quaestionnaire*) se zbog svoje obimnosti koristi u kliničkim studijama, retko u kliničkoj praksi.<sup>48</sup> Postoje tri načina da se proceni rizik od nastanka egzacerbacija HOBP-a. Najviše korištena u praksi, jeste GOLD spirometrijska klasifikacija, u kojoj GOLD 3 ili 4 predstavljaju najveći rizik. Drugi način je sagledavanje individualne istorije egzacerbacija, gde dve ili više egzacerbacija u prethodnoj godini predstavljaju visok rizik. Treći je istorija hospitalizacija zbog akutnih egzacerbacija HOBP-a, sprovedenih u prethodnoj godini. Procena simptoma na osnovu upitnika i skale je prethodno objašnjena. Sumiranjem kombinovane procene težine bolesti, dobijamo četiri grupe odnosno četiri profila pacijenata sa HOBP:

- **Grupa A** – mali rizik, malo simptoma

GOLD 1 ili GOLD 2: (blaga ili umerena bronhoopstrukcija) i/ili egzacerbacija  $\leq 1$  i mMRC  $< 2$  ili CAT  $< 10$

- **Grupa B**: mali rizik, više simptoma

GOLD 1 ili GOLD 2 (blaga ili umerena bronhoopstrukcija) i/ili egzacerbacija  $\leq 1$  i mMRC  $\geq 2$  ili CAT  $\geq 10$

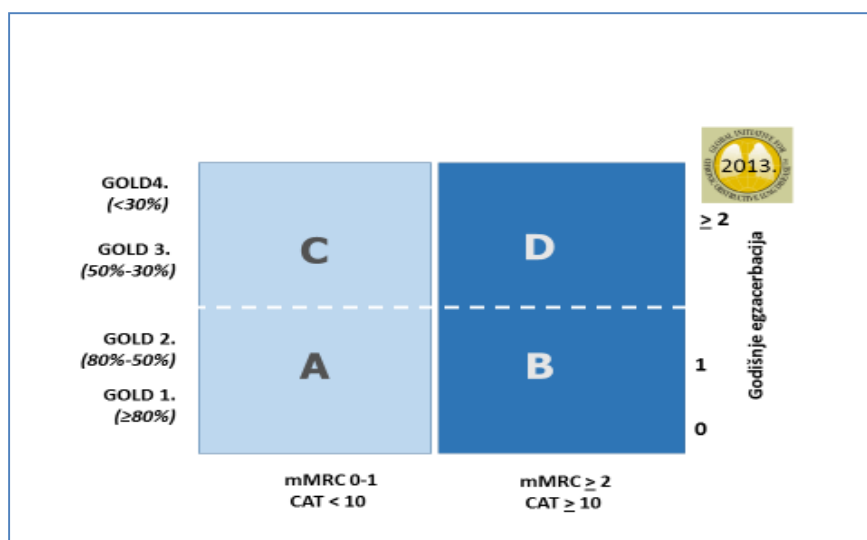
- **Grupa C**: veliki rizik, manje simptoma

GOLD 3 ili GOLD 4 (teška ili vrlo teška bronhoopstrukcija) i/ili egzacerbacija  $\geq 2$  i mMRC  $< 2$  ili CAT  $< 10$

- **Grupa D**: veliki rizik, više simptoma

GOLD 3 ili GOLD 4 (teška ili vrlo teška bronhoopstrukcija) i/ili egzacerbacija  $\geq 2$  i mMRC  $\geq 2$  ili CAT  $\geq 10$

Kategorizacija za kliničkog lekara ima važnu ulogu u određivanju adekvatne farmakološke terapije.



Slika 1.5. Kombinovana procena i kategorizacija HOBP prema GOLD 2015.<sup>5</sup>

## 1.3. AKUTNA EGZACERBACIJA HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

### 1.3.1. Uvod i definicija

Hroničnu opstruktivnu bolest pluća karakterišu česta pogoršanja koja narušavaju kvalitet života i prognozu bolesti. Starija dob, pogoršana plućna funkcija, niži zdravstveni status, postojanje šećerne bolesti su značajni faktori rizika za povećan mortalitet pacijenata hospitalizovanih zbog akutnih egzacerbacija tj. pogoršanja HOBP-a.<sup>49</sup>

Standardizovana definicija akutne egzacerbacije HOBP (AEHOBP) još uvek ne postoji (obzirom da ona može imati različite uzroke i težinu). Najčešće citirana i korišćena definicija AEHOBP predložena je od strane Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća i glasi: «događaj u prirodnom toku bolesti, karakterisan promenom dispneje, kašlja i/ili ekspektoracije, značajnije od svakodnevnih dnevno-noćnih varijacija, akutnog nastanka koji zahteva promenu u medikamentoznom tretmanu». Svaka egzacerbacija bitno utiče na pogoršanje prognoze daljeg toka bolesti i predstavlja opasnost od letalnog ishoda (slika 1.6). Postoji posebni fenotip bolesnika koji su skloni egzacerbacijama te je najbolji prediktor pojave egzacerbacija anamnestički podatak o postojanju prethodnih egzacerbacija.<sup>49</sup>

Egzacerbacije HOBP predstavljaju važne događaje u toku bolesti jer :

- Imaju negativan uticaj na kvalitet života pacijenta<sup>50,51</sup>
- Utiču na simptome bolesti i plućnu funkciju, što može potrajati nekoliko nedelja<sup>2,52</sup>
- Ubrzavaju opadanje plućne funkcije<sup>53,54</sup>
- Su povezani sa povećanim mortalitetom, naročito ako zahtevaju hospitalizacije<sup>55,56</sup>
- Imaju negativan uticaj na socioekonomke troškove<sup>57,58</sup>



*Slika 1.6. Egzacerbacija u HOBP, kao ključni događaj jer pokreće povećanje morbiditeta i mortaliteta<sup>59-63</sup>*

### 1.3.2. Dijagnoza akutne egzacerbacije HOBP

Dijagnoza pogoršanja HOBP-a se postavlja na osnovu kliničke slike u odnosu na akutne promene simptoma (dispneja, kašalj i / ili iskašljavanje) koji su van normalnog okvira dnevnih varijacija. Procena rizika od nastajanja egzacerbacija se zasniva na osnovu anamneze i kliničkih znakova težine pogoršanja i, ukoliko su dostupni, laboratorijskih testova. (Tabela 1.5.).<sup>51</sup>

<b>Procena rizika za nastanak HOBP egzacerbacija</b>
Stepen težine HOBP na osnovu ograničenja prohodnosti disajnih puteva
Trajanje pogoršanja simptoma ili pojava novih simptoma
Broj prethodnih pogoršanja (ukupan broj/hospitalizacije)
Komorbidity
Trenutni terapijski režim
Prethodni NIV tj. mehanička ventilacija

*Tabela 1.5. Procena rizika za nastanak AEHOBP*

### 1.3.3. Klasifikacija težine egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća

Trenutno ne postoji validizovana skala težine egzacerbacije HOBP. Većina predloženih se zasniva na osnovu prisustva i težine simptoma. GOLD vodič je stratifikovao težinu egzacerbacije HOBP-a u odnosu na potencijalne infektivne uzročnike i izbor antibiotskog tretmana (Tabela 1.6. ).<sup>64,65</sup>

Cilj lečenja egzacerbacija HOBP-a jeste smanjenje uticaja trenutne egzacerbacije kao i prevencija svake naredne. Kratkodelujućih inhalatornih beta 2 agonisti sa ili bez kratkodelujućih antiholinergika su najčešći lekovi izbora kod lečenja egzacerbacija. Sistemske kortikosteroide i antibiotici skraćuju vreme oporavka, poboljšavaju plućnu funkciju (FEV) i arterijsku hipoksemiju (PaO<sub>2</sub>), i smanjuju relaps i dužinu bolničkog lečenja.<sup>5</sup>

Težina egzacerbacije HOBP prema potencijalnim patogenim uzročnicima i potrebi za hospitalizacijom
<b>Grupa A - ne zahteva hospitalizaciju</b>
<b>Blaga egzacerbacija</b> , bez rizika za loš ishod (težina HOBP, komorbiditeti, učestale egzacerbacije (više od 3 godišnje), primena antibiotika prethodna tri meseca). Pacijenti sa jednim simptomom ne zahtevaju antibiotski tretman.  Mikroorganizmi: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae, virusi
<b>Grupa B - zahteva hospitalizaciju</b>

<p><b>Srednje teška egzacerbacija</b>, sa rizičnim faktorima za loš ishod, ali bez rizika za <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infekciju</p> <p>Mikroorganizmi: grupa A plus rezistentni patogeni sa <math>\beta</math>-laktamaza produkcijom, penicilin-rezistentni <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus</i>, <i>Enterobacter</i>, itd)</p>
<p><b>Grupa C - zahteva hospitalizaciju</b></p>
<p><b>Teška egzacerbacija</b> sa rizičnim faktorima za <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infekciju (nedavna hospitalizacija, česta primena antibiotika (u 4 navrata tokom poslednje godine), izolacija <i>P.aeruginosa</i> za vreme prethodne egzacerbacije ili kolonizacija za vreme stabilnog perioda)</p> <p>Mikroorganizmi: grupa B plus <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>

*Tabela 1.6. Stratifikacija težine egzacerbacije HOBP prema potencijalnim patogenim uzročnicima i potrebi za hospitalizacijom*<sup>64,65</sup>

#### 1.3.4. Ciljevi lečenja i aktuelna farmakoterapija HOBP

Razvoj farmakoterapije i primena adekvatnih lekova mogu značajno poboljšati prognozu i kvalitet života pacijenata sa HOBP-om. Savremeno lečenje HOBP-a se zasniva na GOLD smernicima, odnosno primeni farmakološkog i nefarmakološkog tretmana (tabela 1.7.). Strategija lečenja HOBP-a zasniva se na individualnoj proceni težine bolesti i odgovora na terapiju. Prema GOLD preporukama iz 2013.godine, medikamentozna terapija se preporučuje u odnosu na kategorizaciju pacijenata (koja se procenjuje prema izraženosti simptoma), proceni rizika za egzacerbacije i stepenu opstrukcije. Preporučeni terapijski izbori su klasifikovani kao lekovi preporuke prvog izbora, alternativnog izbora i druga moguća terapija.

<p><b>Ciljevi lečenja stabilne HOBP</b></p> <p><i>Smanjenje simptoma</i></p> <p><i>Poboljšanje tolerancije na napor</i></p> <p><i>Poboljšanje zdravstvenog stanja</i></p> <p><i>i</i></p> <p><b>Prevenција progresije bolesti</b></p> <p><b>Prevenција i lečenje egzacerbacija</b></p> <p><b>Smanjenje smrtnosti</b></p>
--

**Tabela 1.7. Ciljevi lečenja stabilne HOBP<sup>5</sup>**

Adekvatan farmakološki tretman podrazumeva kontinuirano lečenje bolesnika, zavisno od kategorizacije. Za svakog bolesnika, u zavisnosti od težine simptoma, ograničenja protoka vazduha, prisustva respiratorne insuficijencije, pridruženih bolesti i opšteg zdravstvenog stanja, potreban je poseban režim lečenja - individualni pristup. Lekovi preporuke prvog i alternativnog izbora se smatraju najadekvatnijim vidom lečenja.<sup>5</sup>

Farmakološka terapija se koristi za smanjenje simptoma, smanjenje učestalosti i težine egzacerbacija, poboljšanje zdravstvenog stanja i poboljšanje toka i prognoze bolesti.

S obzirom da je HOBP progresivna bolest, preporuke za farmakološko lečenje odražavaju sledeće principe.<sup>5</sup>

- Terapiju bi trebalo stepenasto povećavati u zavisnosti od težine bolesti. Korak na dole koji se koristi u lečenju astme nije prihvatljiv kod bolesnika sa HOBP
- Redovnu terapiju treba održavati na istom nivou duže vreme, osim u slučaju kada nastanu značajni sporedni, neželjeni efekti ili se bolest pogorša
- Odgovor bolesnika na terapiju je varijabilan i te je potrebno brižljivo praćenje i podešavanje

Bronhodilatatori su osnovni lekovi za simptomatsko lečenje HOBP (tabela 1.8.). Daju se po potrebi za otklanjanje stalnih simptoma i/ili simptoma koji se pogoršavaju, ili redovno za

sprečavanje i/ili smanjivanje simptoma. Neželjeni efekti su ređi kada se bronhodilatatori daju putem inhalacije, u odnosu na primenu oralnim putem.

- Bronhodilatatori su osnov lečenja simptoma HOBP
- Prednost ima inhalacioni put primene
- Izbor između  $\beta$ 2-agonista, antiholinergika, teofilina ili kombinovane terapije zavisi od raspoloživosti i individualnog odgovora u pogledu ublažavanja simptomai neželjenih efekata
- Bronhodilatatori se propisuju po potrebi ili redovno za prevenciju i smanjivanje simptoma
- Pogodniji su dugodelujući inhalacioni bronhodilatatori
- Kombinovanje bronhodilatatora može da poboljša njihovu efikasnost i smanji rizik od neželjenih efekata u poredjenju sa povećanjem doze pojedinačnih bronhodilatatora

***Tabela 1.8. Bronhodilatatori u HOBP--karakteristike i principi primene***

Prema važećim preporukama metilksantini (teofilin) se preporučuju kao dodatna terapija kod bolesnika koji imaju simptome uprkos redovne primene dugodelujućih, inhalacionih bronhodilatatora. Ovi lekovi pojačavaju kontrakciju skeletnih mišića, pre svega dijafragme i otklanjaju zamor respiratornih mišića. Oni značajno poboljšavaju mukocilijarni klirens i tako smanjuju dispneju, respiratorne simptome i poboljšavaju toleranciju na fizički napor kod bolesnika koji boluju od HOBP-a. Postoji više mogućih mehanizam delovanja ovog leka. Najpoznatiji je neselektivna inhibicija fosfodiesteraznih izoenzima (PDE) tip III i tip IV koja dovodi do porasta cAMP-a i izoenzima tip V koji povišava nivo cGMP. Antagonizam adenozijskih receptora je drugi potencijalni mehanizam delovanja teofilina. Nedavno je dokazano da teofilin aktivira histon deacetilazu (HDAC) i potencira odgovor na kortikosteroide čime se objašnjava njegovo antiinflamacijsko delovanje. Postoje mnoga neželjena dejstva teofilina, koja se pripisuju njegovoj neselektivnosti: pretkomorske i komorske aritmije (koje mogu biti fatalne) i konvulzije tipa "grand mal". Češći i manje dramatični neželjeni efekti su glavobolja, nesanica, mučnina i gorušica, a mogu nastati unutar terapijskog opsega teofilina u serumu.



U prevenciji i terapiji HOBP-a se koriste antiinflamacijski lekovi, oralni i inhalacioni kortikosteroidi (ICS). Mehanizmi dejstva ovih lekova su: inhibicija sinteze citokina (TNF-alfa, IL-8), inhibicija aktivacije makrofaga, povećana sinteza SLPI (sekretorni leukoproteaza inhibitor) i smanjenje sekrecije mukusa. Poboljšanje simptoma, plućne funkcije i kvaliteta života se postižu kod pacijenata koji se redovno leče inhalacionim kortikosteroidima (ICS). Ovi lekovi takođe dovode do smanjenja broja egzacerbacija kod pacijenata koji boluju od HOBP sa FEV<sub>1</sub> < 60%, ali ne modifikuju dugoročno opadanje plućne funkcije (FEV<sub>1</sub>) niti mortalitet. U pojedinim studijama dokazano je da povlačenje ICS iz terapije može dovesti do egzacerbacija, dok je u drugim studijama pokazano da se postepenim povlačenjem ICS iz terapije, u periodu od tri meseca, incidenca egzacerbacija ne povećava. Česte oralne kandidijaze, hrapav glas, povećana incidenca pneumonija su najčešći neželjeni efekti koje pacijenti imaju pri upotrebi ovih lekova.

Inhalacioni kortikosteroidi su efikasniji kada se koriste u fiksnim kombinacijama sa dugodelujućim beta-2-agonistima (ICS/LABA). Fiksne kombinacije ovih lekova dovode do značajnijeg poboljšanja plućne funkcije, zdravstvenog statusa i smanjenja egzacerbacija kod pacijenata sa blagom do veoma teškom HOBP, ali ne i do smanjenog mortaliteta usled HOBP. Povećana incidenca pneumonija se najčešće povezuje sa upotrebom ovih lekova. Pojedine studije su pokazale i korist tzv. trojne terapije, odnosno dodavanje fiksne kombinacije ICS/LABA tiotropijumu. Dodatno smanjenje broja egzacerbacija jeste benefit ove vrste terapije.

Upotreba sistemskih kortikosteroida je ograničena zbog brojnih neželjenih efekata. Steroidna miopatija, koja se javlja nakon dugotrajnog lečenja HOBP-a dovodi do mišićne slabosti, smanjene funkcionalnosti i respiratornog aresta kod pacijenata sa veoma teškom HOBP.

Inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE4), roflumilast, je prvi oralni, nesteroidni antiinflamatorni lek za lečenje HOBP-a. Koristi se u lečenju bolesnika sa teškom HOBP (postbronhodilatatorni FEV<sub>1</sub> < 50%,) i čestim egzacerbacijama, kao dodatna terapija dugodelujućim bronhodilatatorima.

Klase lekova koji se koriste za lečenje HOBP su:

- 1) Beta 2 agonisti: kratkodelujući (SABA) ili dugodelujući (LABA)
- 2) Antiholinergici: kratkodelujući (SAMA) ili dugodelujući (LAMA)
- 3) Kombinacija SABA i inhalacionih kortikosteroidi (ICS)

- 4) Metilksantini (teofilin)
- 5) Inhalacioni kortikosteroidi (ICS)
- 6) Kombinacija LABA i ICS
- 7) Sistemski kortikosteroidi
- 8) PDE-4 inhibitori.

Strategija lečenja prikazana na slici 1.7. je predložena od strane GOLD-a 2013. godine i potvrđena u GOLD reviziji 2015.godine.

Grupa	Preporučeni Prvi izbor	Alternativna terapija Prvom izboru	Drugi mogući tretmani
A	SAMA pp iii SABA pp	LAMA iii LABA iii SABA and SAMA	Theophyllin
B	LAMA iii LABA	LAMA i LABA	SABA i/iii SAMA Theophylline
C	ICS + LABA iii LAMA	LAMA i LABA iii LAMA i PDE4-inh. iii LABA i PDE4-inh.	SABA i/iii SAMA Teophyllin
D	ICS + LABA i/iii LAMA	ICS + LABA i LAMA iii ICS+LABA i PDE4-inh. iii LAMA i LABA iii LAMA i PDE4-inh.	Carbocystein SABA i/iii SAMA Theophyllin

*Slika 1.7. Farmakološka terapija HOBP<sup>5</sup>*

U skladu sa kombinovanom procenom težine bolesti, procenjuje se koja terapija je potrebna za efikasno lečenje pacijenata iz grupa A, B, C ili D (slika 1.7)

## 2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

### 2.1. Ciljevi istraživanja

1. Proračun direktnih troškova lečenja usled akutnih egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća u tercijsnoj zdravstvenoj ustanovi.
2. Određivanje dužine hospitalizacije u tercijsnoj ustanovi usled akutnih egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća.
3. Analiza direktnih troškova hospitalizacije u tercijsnoj ustanovi kod pacijenata koji boluju od hronične opstruktivne bolesti pluća, u odnosu na upotrebu lekova u periodu pre hospitalizacije.
4. Kreiranje modela za predikciju direktnih troškova hospitalizacije u tercijsnoj ustanovi po pacijentu koji boluje od hronične opstruktivne bolesti pluća.

## 2.2. Hipoteze istraživanja

1. Direktni troškovi hospitalizacija u tercijarnoj ustanovi nastali usled akutnih egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća za oko 30 % opterećuju budžet tercijarne zdravstvene institucije.
2. Dužina hospitalizacije u tercijarnoj ustanovi usled akutnih egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća je značajno duža kod pacijenata sa teškom akutnom egzacerbacijom.
3. Kod pacijenata koji boluju od hronične opstruktivne bolesti pluća postoji negativna korelacija između adekvatnosti lečenja i stepena težine akutne egzacerbacije .
4. Moguće je kreirati model za predikciju direktnih troškova bolničkog lečenja, na osnovu podataka pri prijemu, upotrebe lekova u periodu pre hospitalizacije i kliničkih faktora kao što su pol, starost, dužina trajanja hronične opstruktivne bolesti pluća, prisustvo dijabetesa, hipertenzije, pušačke navike i težina egzacerbacije.

### 3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje i pisanje doktorske disertacije je sprovedeno kroz nekoliko faza:

1. Planiranje studije (pregled postojeće naučne i stručne literature iz definisane oblasti istraživanja, definisanje tipa studije i vremenskog okvira njenog trajanja),
2. Formiranje protokola istraživanja u skladu sa postojećom elektronskom bazom koja će sadržati sve relevantne podatke,
3. Implementacija studije - sprovođenje terenskih aktivnosti i prikupljanje podataka iz elektronske baze odgovarajuće Apotekarske Ustanove, odnosno Instituta za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica gde će se ispitivanje vršiti,
4. Obrada dobijenih podataka i prikupljanje informacija za sprovođenje njihove logičke provere, predstavljanje i tumačenje dobijenih rezultata i
5. Pisanje doktorske disertacije

Strategija pregleda i pretraživanja postojeće naučne i stručne literature sa ciljem da se pronađu publikacije koje su se bavile određivanjem direktnih troškova akutnih egzacerbacija HOBP-a se odnosila na tri oblasti: farmakoekonomija u HOBP-u, akutne egzacerbacije HOBP i prehospitalni tretman lečenja HOBP. Pretražene elektronske baze podataka koje su bile su: PubMed, ERS online baza publikacija i Tafs kost efektivnes analisis registar (eng "*Tufts Cost Effectiveness Analysis Registry*"). Urađeno je i pretraživanje izdatih stručnih časopisa novijeg datuma koji se bave publikacijama iz oblasti farmakoekonomije i HOBP. Pored ovoga, pretražene su i pojedine reference određenih, za istraživanje važnih publikacija. Nije postojalo ograničenje u odnosu na jezik publikacija kao ni vremensko ograničenje. Pregledom velike Tafts elektronske baze podataka, pronađeno je oko 44 istraživanja koja se odnose na odnos trošak-efektivnost lečenja HOBP koje su publikovane od 1994. - 2016.godine. Prilikom pretraživanja stručne literature kontaktirani su i stručnjaci iz ispitivane oblasti sa više Univerziteta u zemlji. Podaci o prodaji lekova dobijeni sa tržišta korišteni su u oblasti istraživanja koja se bavila prehospitalnim tretmanom u cilju poređenja i određivanja troška bolesti.

Na osnovu informacija prikupljenih iz gore navedenih izvora i nakon njihove sistematske procene formiran je protokol istraživanja i određen je relevantni uzorak.

#### *Dizajn i trajanje studije*

Studija je realizovana kao opservaciona, retrospektivno-prospektivna jednogodišnja studija.

#### *Mesto prikupljanja podataka*

Istraživanje je obavljeno u dve ustanove:

1. Tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi - Institutu za plućne bolesti Vojvodine (IPBV) i
2. Apotekarskoj ustanovi -Apotekarska Ustanova Novi Sad (AU NS).

#### *Ispitivana populacija*

- pacijenti koji boluju od HOBP sa kliničkim znacima i simptomima akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća (AEHOBP) hospitalizovani u IPBV tokom 2013. godine.

#### *Analizirani podaci pacijenata*

- pol, starost, dužina trajanja HOBP, dužina trajanja hospitalizacije, vrednosti respiracijskih gasova, prisustvo dijabetesa, hipertenzije, adherenca, težina egzacerbacije (srednje teška i teška), pušački status.

#### *Kriterijumi za uključivanje*

- pacijenti stariji od 40 godina sa dijagnozom HOBP duže od jedne godine
- bar jedna hospitalizacija na IPBV usled HOBP egzacerbacije
- snabdevanje lekovima za bolesnika vršeno u Apotekarskoj Ustanovi Novi Sad

#### *Kriterijumi za isključivanje*

- dokazan malignitet bilo koje lokalizacije
- hospitalizacija završena letalnim ishodom u okviru prvih 24 časa

### *Izvori podataka*

Podaci za analizu su prikupljeni iz stvarne kliničke prakse iz dve nezavisne elektronske baze podataka:

- a) elektronska baza podataka Instituta za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica (IPBV) i
- b) elektronska baza podataka Apotekarske ustanove Novi Sad (AUNS).

Podaci su nezavisno prikupljeni od strane dve osobe, zadužene za obradu podataka i održavanje elektronskog sistema institucije. Statistička i deskriptivna obrada je izvršena u IPBV.

### *Analiza ekonomske opterećenosti*

U okviru analize ekonomske opterećenosti formirane su i ispitivane četiri grupe troškova kako bi se odredili ukupni direktni troškovi lečenja bolesnika hospitalizovanih usled HOBP egzacerbacija.

### *Perspektiva analize*

Analiza je sprovedena iz ugla Republičkog Zavoda za Zdravstveno osiguranje (RZZO). Uključivanje pacijenata u studiju izvršeno je na osnovu otpusnih dijagnoza nakon završene hospitalizacije u IPBV u periodu od 1. januara do 31. decembra 2013. godine.

### *Određivanje troškova*

a) Analizirani su ukupni direktni troškovi hospitalizacije usled AEHOBP. Direktni troškovi su uključivali 4 kategorije troškova za zbrinjavanje i bolničko lečenje AEHOBP:

1. Troškovi nege (prema RZZO kategorijama i atributima)
2. Troškovi medicinskih usluga (dijagnostičke i terapijske usluge)
3. Troškovi lekova (medikamentozna terapija)
4. Troškovi potrošnog sanitetskog materijala.

Nomenklatura medicinskih usluga je uključivala usluge koje obavljaju zdravstveni radnici ( lekari, drugo medicinsko osoblje, laboratorija, dijagnostika i terapija). Korištene su cene prema jedinstvenom RZZO cenovniku za medicinske usluge, lekove i materijal (cenovnici su dobijeni sa

portala RZZO <http://portal.RZZO.rs/zu-efaktura-sekundarna>). IPBV je imao sklopljen ugovor sa RZZO o pružanju usluga osiguranicima prema RZZO nomenklaturi usluga (elektronska faktura, [www.rzzo.rs](http://www.rzzo.rs)).

Usluge su se sastojale iz šifre usluge (Nomenklatura) i cene usluge (Cenovnik). Tokom hospitalizacije su se za svakog pacijenta beležile sve pružene usluge, svi potrošeni lekovi i sav potrošni sanitetski materijal. Za svaki dan hospitalizacije se posebno beležila i naplaćivala nega shodno stepenu pružene nege (obična, poluintenzivna i intenzivna nega).

Cena bolničkog dana (BO) je spadala u troškove nege. Svi ovi troškovi zajedno fakturisali su se za svakog pacijenta posebno i izražavali kao ukupan ili pojedinačan trošak za gore navedene četiri kategorije.

Dužina bolničkog lečenja je bila izračunata kao broj dana od prijema bolesnika u ustanovu do dana njegovog otpusta iz ustanove.

Nije rađeno diskontovanje s obzirom na period analize od godinu dana.

b) Analiza podataka iz Apotekarske Ustanove (AU) je izražena u broju i vrsti podignutih pakovanja respiratornih lekova iz grupe R03 tokom 2012. i 2013. godine, odnosno godinu dana pre hospitalizacije. Grupa lekova pod oznakom R03 podrazumeva lekove svrstane u grupu prema anatomsko-terapijsko-hemijskoj klasifikaciji lekova prema važećem pravilniku Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje (Pravilnik o listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja).

#### *Obrada podataka*

U odnosu na dobijene podatke formirane su dve grupe:

1. pacijenti koji su prema GOLD smernicama adekvatno lečeni lekovima preporuke prvog i alternativnog izbora (dugodelujući bronhodilatatori, pojedinačno ili u kombinaciji sa inhalatornim kortikosteroidima, antiinflamatorni lekovi) i
2. pacijenti koji su neadekvatno lečeni lekovima klasifikovanim kao druga moguća terapija (kratkodelujući bronhodilatatori, teofilin).

Grupa pacijenata koji su adekvatno lečeni (grupa 1) su podeljeni u dve podgrupe:



1a. grupa koja je kontinuirano koristila terapiju u trajanju više od 75% posmatranog perioda od godinu dana i

1b. grupa koja je diskontinuirano koristila terapiju u trajanju manje od 75% posmatranog perioda od godinu dana.

Svi ispitanici su na osnovu kliničke procene i GOLD kriterijuma podeljeni prema težini aktuelnog pogoršanja na:

- srednje teško pogoršanje HOBP (eng. "*moderate exacerbations*"-ME) i
- teško pogoršanje HOBP (eng. "*severe exacerbations*"-SE) <sup>5</sup>.

Srednje teško pogoršanje hronične opstruktivne bolesti pluća (ME HOBP) podrazumeva bolesnike koji nisu imali potrebu za mehaničkom potporom i koji nisu bili u respiratornoj acidozi. Teško pogoršanje hronične opstruktivne bolesti pluća (SE HOBP) podrazumeva bolesnike koji su imali verifikovanu respiratornu acidozu ( $pH < 7,35$ ) i kod kojih je postojala potreba za mehaničkom ventilacijom (invazivnom i/ili neinvazivnom).

Na osnovu kliničkih podataka ispitanika i Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje arterijske hipertenzije Republike Srbije za dijagnozu hipertenzije uzete su vrednosti sistolnog krvnog pritiska  $\geq 140$  mmHg i dijastolnog pritiska  $\geq 90$  mmHg.<sup>66</sup>

Na osnovu kliničkih podataka ispitanika i Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje diabetes mellitus-a Republike Srbije za dijagnozu šećerne bolesti uzete su vrednosti glikemije našte  $\geq 7.0$  mmol/l ili vrednosti plazma glukoza u 120 min OGTT-a  $\geq 11.1$  mmol/l.<sup>67</sup>

### *Statistička obrada podataka*

Prikupljeni podaci su prikazani na standardan deskriptivan način odnosno kao apsolutni i relativni brojevi, srednje vrednosti sa standardnom devijacijom i opsegom vrednosti. U statističkoj obradi su računati i srednji ukupni troškovi nastali usled akutnih egzacerbacija HOBP. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički, uz tekstualni komentar.

Poređenje vrednosti analiziranih varijabli je vršeno korištenjem sledećih alata: t-test, ANOVA i MANOVA analiza varijansi i hi-kvadrat test.

Multivarijantnom analizom je prikazan uticaj podataka prikupljenih tokom hospitalizacije na direktne troškove i dužinu hospitalizacije.

Veličina uzorka studijske populacije određena je uz pomoć programa MedCalc 8.2.0.0. na sledeći način: za zadata verovatnoću greške prvog tipa od 0.05, snagu studije od 0.8 (.80%), i dvosmerno testiranje nulte hipoteze H2 testom kao i razlike u vrednostima posmatrane promenljive (skor PSI) od 0.20 na osnovu već objavljenih nalaza iz ove oblasti (Reyes) proračunata je kao zadovoljavajuća minimalna veličina uzorka od 150 hospitalizacija usled HOBP egzacerbacija. Uzorak je prikupljan do momenta ispunjenja kriterijuma. Budući da je u pitanju studija troškova bolesti, uzorak populacije obolelih je posmatran i kao celina i kao podgrupe u odnosu na upotrebu lekova u periodu pre hospitalizacije.

## 4. REZULTATI

Na osnovu analize medicinske dokumentacije Instituta za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica u 2013. godini ukupno je bilo 6.977 hospitalizacija, od kojih su 1.702 bile hospitalizacije pacijenata sa dijagnozom hronična opstruktivna bolest pluća ( J44). Na Institutu za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, svaki pregled i analiza su dostupni kako u papirnom tako i u elektronskom obliku kroz intergrirani bolnički informacioni sistem.

Od 1.702 hospitalizacije 163 se odnosilo na pacijente sa teritorije Apotekarske Ustanove Novi Sad. Pacijenti koji su umrli tokom prva 24 časa hospitalizacije i koji su imali komorbiditet maligniteta su bili isključeni iz studije. Konačna analiza dobijenih podataka obuhvatila je 156 hospitalizacija. Od ukupno sto trideset (130) pacijenata muškaraca je bilo 59,6% (78/130), a žena 40,4%. (52/130). Prosečna starost pacijenata je bila 68,4 godine (SD= 10,2; opseg: 41-93 godine) (tabela 4.1).

<b>Broj hospitalizacija</b>	AEHOBP	156
<b>Pol</b>	muškarci	78 (60%)
	žene	52 (40%)
<b>Starost</b>	prosek (SD)	68,4 godina (10,2)
	min-max	41 – 93

**Tabela 4.1. Demografski podaci o pacijentima**

U tabeli 4.2. su prikazane prateće dijagnoze, pored J44 (dijagnoze koje su imale učestalost veću od 5%).

MBK 10 Šifra bolesti	Dijagnoza komorbiditeta	%
J96	<i>Insufficiencia respiratoria</i>	73.6
I10	<i>Hypertensio arterialis essentialis (primaria)</i>	52.8
J47	<i>Bronchiectasia</i>	40.5
I42	<i>Cardiomyopathia</i>	19.6
I27	<i>Morbi cordis pulmonales alii</i>	16.6
E11	<i>Diabetes mellitus ad insulino independens</i>	13.5
J18	<i>Pneumonia, microorganismus non specificatus</i>	11
J43	<i>Emphysema pulmonum</i>	11
I25	<i>Morbus cordis ischaemicus chronicus</i>	10.4
J92	<i>Lamella pleuralis</i>	10.4
J94	<i>Morbi pleurae alii</i>	9.8
Z95	<i>Prisustvo implantata i graftova na srcu i krvnim sudovima</i>	9.8
E03	<i>Hypothyreoidismus alius</i>	7.4
I11	<i>Morbus cordis hypertensivus</i>	7.4
I48	<i>Fibrillatio atriorum et fluctuatio atriorum</i>	7.4
I34	<i>Morbi valvulae mitralis, non rheumatici</i>	5.5
K29	<i>Gastritis et duedenitis</i>	5.5
N40	<i>Hyperplasia prostatae</i>	5.5

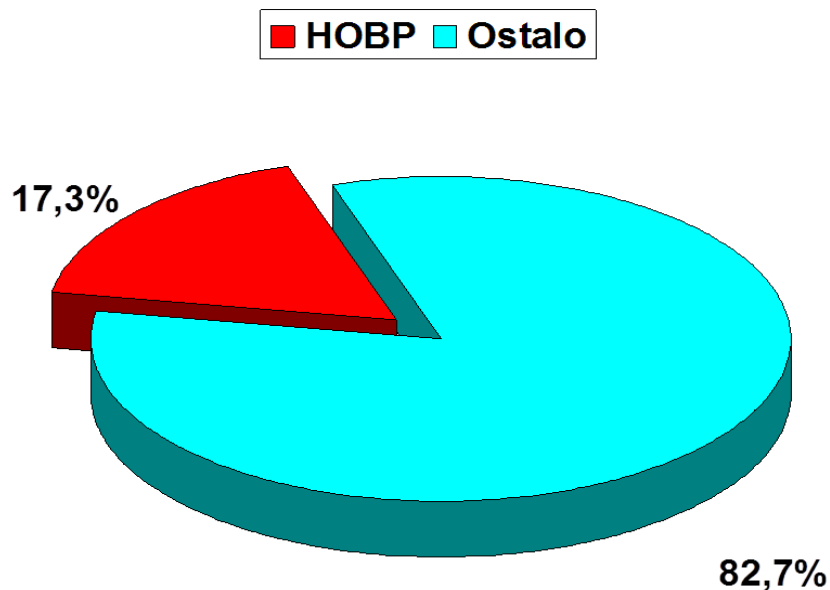
**Tabela 4.2. Učestalost najčešćih komorbiditeta kod hospitalno lečenih pacijenata zbog AEHOBP**

Broj hospitalizacija pacijenata sa HOBP predstavlja 24,4% (1.702/6.977) godišnjih hospitalizacija u IPBV. Ukupni direktni troškovi svih 6.977 hospitalizacija sprovedenih u IPBV tokom 2013. godine su bili 689.444.288,00 rsd. Ukupni direktni troškovi za 1.702 hospitalizacija pacijenata sa dijagnozom HOBP (J44) u 2013. godini su bili 119.135.665,00 odnosno 17,3% (119.135.665/689.444.288) ukupnih direktnih troškova hospitalizacija u IPBV u posmatranoj godini (tabela 4.3 i grafikon 4.1).

<i>Vrsta troškova</i>	<i>Sve hospitalizacije</i>	<i>Hospitalizacije HOBP</i>
	<i>n=6.977</i> <i>(100%)</i>	<i>n=1.702</i> <i>(24,4%)</i>
<i>Nega – BO dani</i>	166.614.217	32.757.751 <i>(*19,7%)</i>
<i>Medicinske usluge</i>	310.365.666	56.455.457 <i>(*18,2%)</i>
<i>Lekovi</i>	105.844.315	18.986.690 <i>(*17,9%)</i>
<i>Sanitetski materijal</i>	106.620.090	10.935.767 <i>(*10,3%)</i>
<b><i>Ukupno</i></b>	<b>689.444.288</b>	<b>119.135.665(*17,3%)</b>

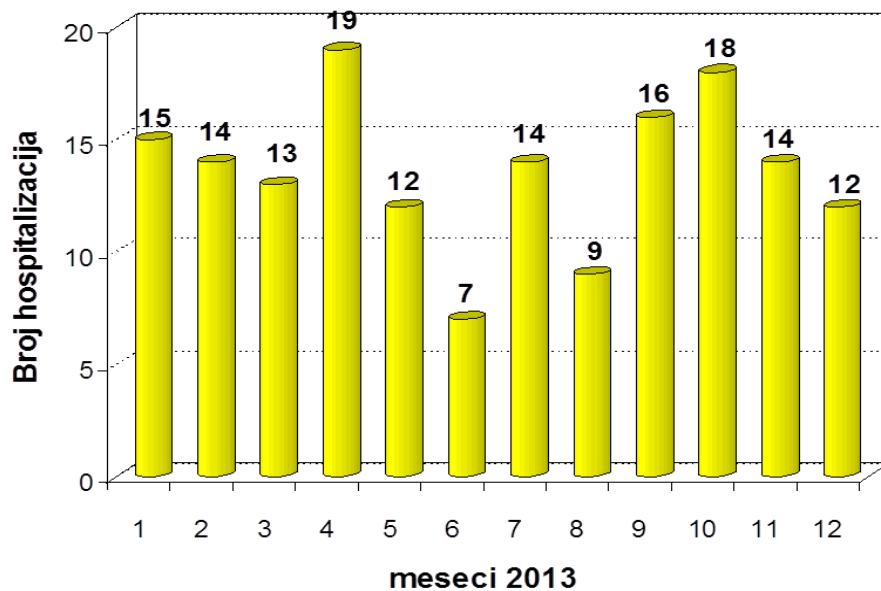
***Tabela 4.3. Ukupni troškovi hospitalizacija u 2013. godini na osnovu elektronske fakture RZZO***

*\* procenat troškova u odnosu na troškove za sve hospitalizacije*



*Grafikon 4.1. Ukupni troškovi hospitalizacija (%)*

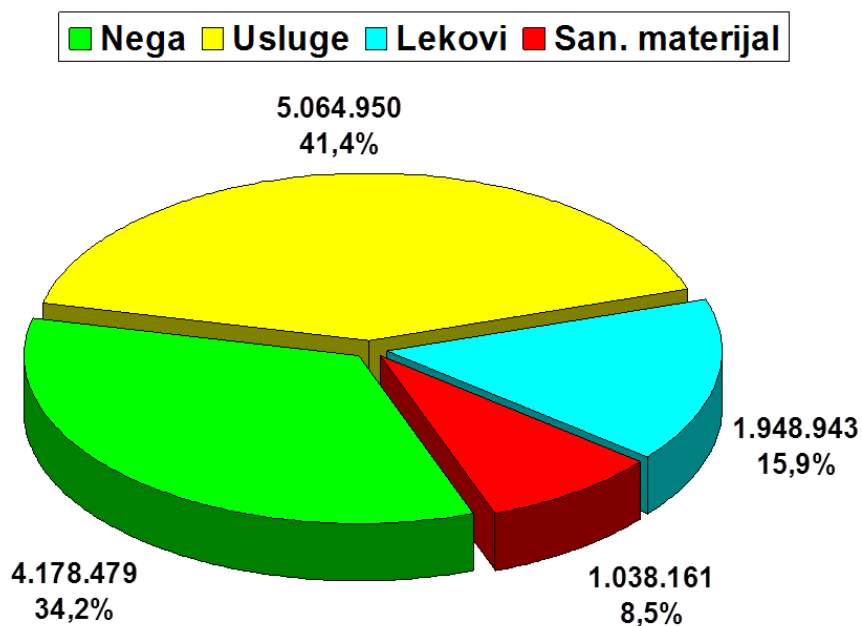
Distribucija hospitalizacija pacijenata sa dijagnozom AEHOBP je prikazana na grafikonu 4.2. Uočava se sezonski karakter ove bolesti.



*Grafikon 4.2. Distribucija hospitalizacija pacijenata sa AEHOBP po mesecima*

#### 4.1. Ukupni direktni troškovi

Od ukupno 1.702 hospitalizacije pacijenata sa dijagnozom AEHOBP, 156 hospitalizacija je ispunilo sve kriterijume za detaljnu analizu u okviru ove studije. Ukupni direktni troškovi analiziranih hospitalizacija iznose 12.230.534 rsd (medicinske usluge – 41,4%; nega – 34,2%; lekovi -16,9% i sanitetski materijal – 8,5%) (grafikon 4.3 i tabela 4.3).



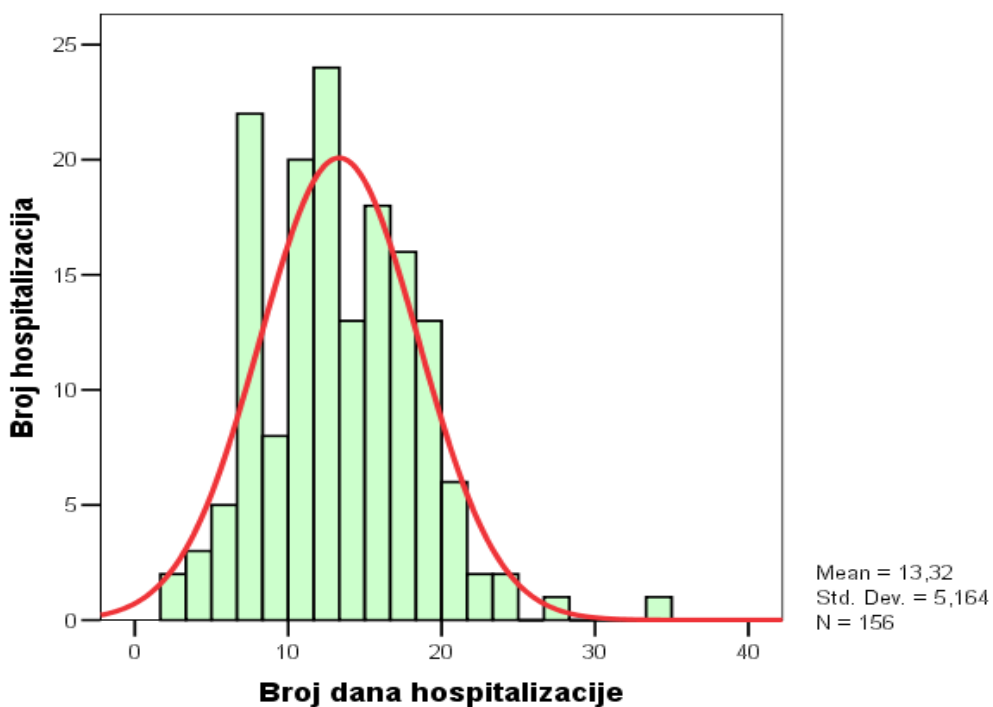
*Grafikon 4.3. Ukupni troškovi hospitalizacija pacijenata sa AEHOBP*

Prosečan iznos ukupnih troškova 156 analiziranih hospitalizacija pacijenta sa dijagnozom AEHOBP iznosi 78.400,00 rsd (medijana: 69.359,00 rsd). Prosečan iznos troškova, prema šifarniku RZZO, za negu (bolnički dani) je iznosio 26.758,00 rsd (medijana: 24.389,00 rsd), za zdravstvene usluge 32.467,00 rsd (medijana: 29.299,00 rsd), za lekove 12.493,00 rsd (medijana: 9.614,00 rsd) i za sanitetski materijal 6.654,00 rsd (medijana: 4.627,00 rsd) (tabela 4.4).

<i>Vrsta troška</i>	<i>UKUPNO</i>	<i>Prosek</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Medijana</i>
<i>Nega</i>	4.178.479	26.785	11.606	4.675	84.154	24.389
<i>Usluge</i>	5.064.950	32.467	17.133	7.982	96.851	29.299
<i>Lekovi</i>	1.948.943	12.493	9.823	767	58.210	9.614
<i>Sanitetski materijal</i>	1.038.161	6.654	7.112	415	47.610	4.627
<b><i>Ukupno</i></b>	<b>12.230.534</b>	<b>78.400</b>	<b>37.366</b>	<b>19.731</b>	<b>250.186</b>	<b>69.359</b>

**Tabela 4.4. Prosečne vrednosti vrste troškova hospitalizacija (RSD) (n= 156)**

Prosečan broj dana hospitalizacije je bio  $13,3 \pm 5,2$  dana (opseg 2-35 dana) (grafikon 4.4.). Prosečan ukupni trošak (nega + zdravstvene usluge + lekovi + sanitetski materijal) po jednom danu hospitalizacije je iznosio 5.894,00rsd.



**Grafikon 4.4. Distribucija broja dana hospitalizacije pacijenata sa AEHOBP**



#### 4.2. Analiza primenjivane farmakološketerapije pre hospitalizacije

Koristeći podatke o podignutim pakovanjima lekova izdatim na recept tokom 2012. i 2013. godine, dobijene od Apotekarske ustanove Novi Sad, formirane su dve podgrupe: hospitalizacije pacijenata koji su *adekvatno lečeni* lekovima preporuke prvog i alternativnog izbora (dugodelujući bronhodilatatori – LABA i LAAC, pojedinačno ili u kombinaciji sa inhalatornim kortikosteroidima (ICS), antiinflamatorni lekovi) i hospitalizacije pacijenata koji su *neadekvatno lečeni* lekovima klasifikovanim kao druga moguća terapija (kratkodelujući bronhodilatatori (SABA, SABA+SAAC), teofilin) (tabela 4.5).

ATC	INN	ZAŠTĆENO IME	FARMAKOLOŠKA GRUPA
<b>ADEKVATNA</b>			
R03AC12	salmeterol	Serevent®	LABA
R03AC13	formoterol	Oxis®	LABA
R03AK06	flutikazon/salmeterol	Seretide® Discus	ICS+LABA
R03AK07	budesonid/formoterol	Symbicort® Turbuhaler	ICS+LABA
R03BB04	tiotropijum bromid	Spiriva® Handihaler	LAMA
R03DX07	roflumilast	Daxas®	PDE4 inhibitor
R03BA01	beklometazon	Becloforte®	ICS
<b>NEADEKVATNA</b>			
R03AC02	salbutamol	Ventolin®, Spalmotil®	SABA
R03AK03	fenoterol/ipratropijum bromid	Berodual® N	SABA+SAMA
R03DA04	teofilin	Durofilin®	metilksantin
R03DA05	aminofilin	Aminofilin®	metilksantin

Tabela 4.5. Kategorizacija lekova prema anatomsko-terapijsko-hemijskoj grupi (ATC) R03

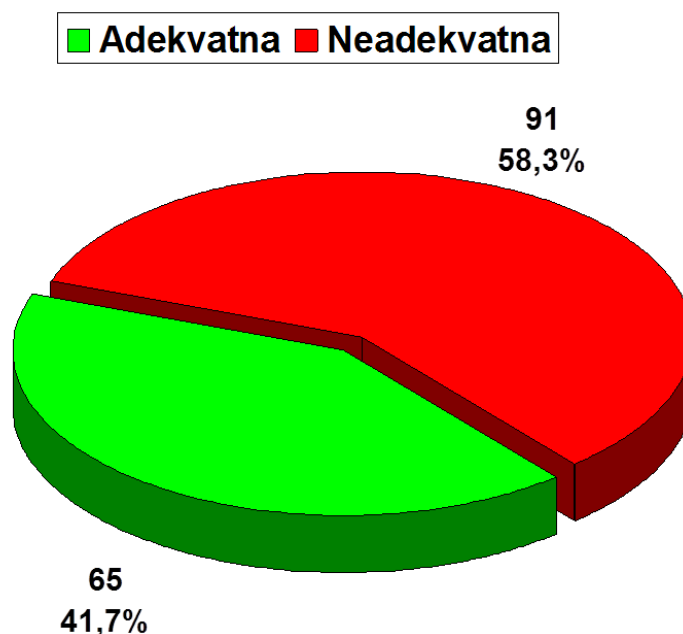
Iz grupe neadekvatnih lekova najčešće su korišćeni R03DA05 teofilin (N=7001) i R03AK03 – fenoterol/ipratropijum bromid (N=1385), a iz grupe adekvatnih lekova R03BB04 - tiotropijum bromid (N=301), R03AK06-flutikazon/salmeterol (N=271) i R03AK07-budesonid/formoterol (N=203) (tabela 4.6).

<i>Adekvatna</i>		<b>N</b>	<i>Neadekvatna</i>		<b>N</b>
<b>R03AC12</b>	salmeterol	16	R03AC02	salbutamol	18
<b>R03AC13</b>	formoterol	5	R03AK03	fenoterol/ipratropijum bromid	<b>1385</b>
<b>R03AK06</b>	flutikazon/salmeterol	<b>271</b>	R03DA04	teofilin	228
<b>R03AK07</b>	budesonid/formoterol	<b>203</b>	R03DA05	aminofilin	<b>7001</b>
<b>R03BB04</b>	tiotropijum bromid	<b>301</b>			
<b>R03DX07</b>	roflumilast	1			
<b>R03BA01</b>	beklometazon	37			

**Tabela 4.6. Potrošnja lekova pre hospitalizacije (broj pakovanja)**

Analizom podataka o potrošnji lekova u toku jedne godine pre hospitalizacije konstatovano je da je adekvatnu terapiju koristilo 41,7% (65/156), a neadekvatnu 58,3% (91/156) pacijenata (grafikon 4.5.).

Prosečni troškovi za negu tokom hospitalizacije zbog akutne egzacerbacije HOBP su veći kod pacijenata koji su koristili neadekvatnu terapiju (27.778,00 rsd) nego kod pacijenata koji su koristili adekvatnu terapiju (25.394,00 rsd), ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,183$ ). Prosečni troškovi za zdravstvene usluge (pregledi i analize tokom hospitalizacije) su nešto veći kod pacijenata koji su koristili adekvatnu terapiju (32.888,00 rsd), nego kod pacijenata koji su koristili neadekvatnu terapiju (32.167,00 rsd) i razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,822$ ).



*Grafikon 4.5. Distribucija na osnovu korištene terapije pre hospitalizacije (broj pacijenata, %)*

Prosečni troškovi za lekove su veći kod pacijenata koji su koristili neadekvatnu terapiju (13.881,00 rsd), nego kod pacijenata koji su koristili adekvatnu terapiju (10.549,00 rsd) i razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,073$ ). Prosečni troškovi za sanitetski materijal su veći kod pacijenata koji su koristili neadekvatnu terapiju (7.408,00 rsd), nego kod pacijenata koji su koristili adekvatnu terapiju (5.599,00 rsd) i razlika je bila statistički značajna ( $p=0,033$ ).

Ukupni prosečni troškovi hospitalizacije pacijenata zbog akutne egzacerbacije HOBP su veći kod pacijenata koji su u jednogodišnjem periodu koji je prethodio hospitalizaciji koristili neadekvatnu terapiju (81.236,00 rsd) nego kod pacijenata koji su koristili adekvatnu terapiju (74.430,00 rsd), bez statistički značajne razlike ( $p=0,305$ ) (tabela 4.7).

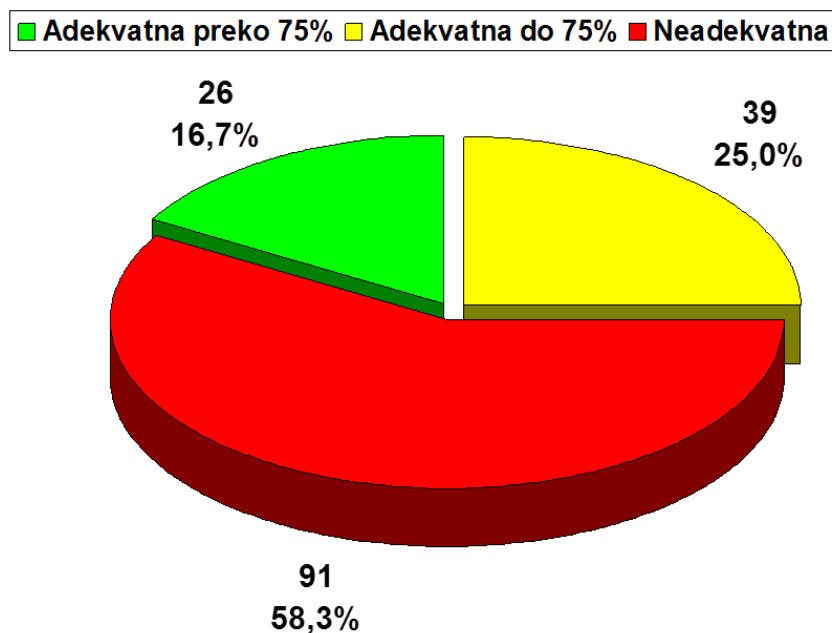
Terapija		N	Prosek	SD	Min	Max	p- Mann-Whitney U
Nega	Neadekvatna	91	27.778	11.540	9.350	84.154	0,183
	Adekvatna	65	25.394	11.645	4.675	60.778	
Medicinske usluge	Neadekvatna	91	32.167	16.771	8.285	96.850	0,822
	Adekvatna	65	32.888	17.751	7.982	84.153	
Lekovi	Neadekvatna	91	13.881	10.915	1.658	58.209	0,073
	Adekvatna	65	10.549	7.717	766	43.610	
Sanitetski materijal	Neadekvatna	91	7.408	7.996	843	47.610	0,033
	Adekvatna	65	5.599	5.538	415	28.241	
<b>Ukupno</b>	<b>Neadekvatna</b>	<b>91</b>	<b>81.236</b>	<b>38.527</b>	<b>31.350</b>	<b>250.186</b>	<b>0,305</b>
	<b>Adekvatna</b>	<b>65</b>	<b>74.430</b>	<b>35.590</b>	<b>19.731</b>	<b>216.173</b>	

*Tabela 4.7. Troškovi (,00 RSD) hospitalizacije u odnosu na lekove iz grupe R03*

Na osnovu kriterijuma da su pacijenti sa HOBP adekvatnu terapiju koristili najmanje 75% vremena tokom godinu dana pre hospitalizacije nastale usled AEHOBP, formirane su dve podgrupe:

1. adekvatna do 75% i
2. adekvatna preko 75% vremena tokom godinu dana.

Na osnovu ove podele neadekvatnu terapiju je koristilo 58,3% (91/156) pacijenata, adekvatnu terapiju (manje od 75% vremena) 25% (39/156) pacijenata i adekvatnu terapiju (preko 75% vremena) 16,7% (26/156) pacijenata (grafikon 4.6).



*Grafikon 4.6. Distribucija na osnovu korištene terapije pre hospitalizacije*

Prosečni troškovi za svaku od analiziranih vrsta troškova (nega, zdravstvene usluge, lekovi, sanitetski materijal i ukupni troškovi) su najmanji u grupi hospitalizacija pacijenata koji su koristili adekvatnu terapiju (preko 75% vremena) u periodu od godinu dana neposredno pre hospitalizacije zbog AEHOBP, ali razlike u odnosu na grupe (neadekvatna : adekvatna < 75% vremena : adekvatna >75+% vremena) nisu bile statistički značajne (nega:  $p=0,406$ ; medicinske usluge:  $p=0,462$ ; lekovi:  $p=0,115$ ; sanitetski materijal:  $p=0,093$ ; ukupni troškovi  $p=0,359$ ) (tabela 4.8).

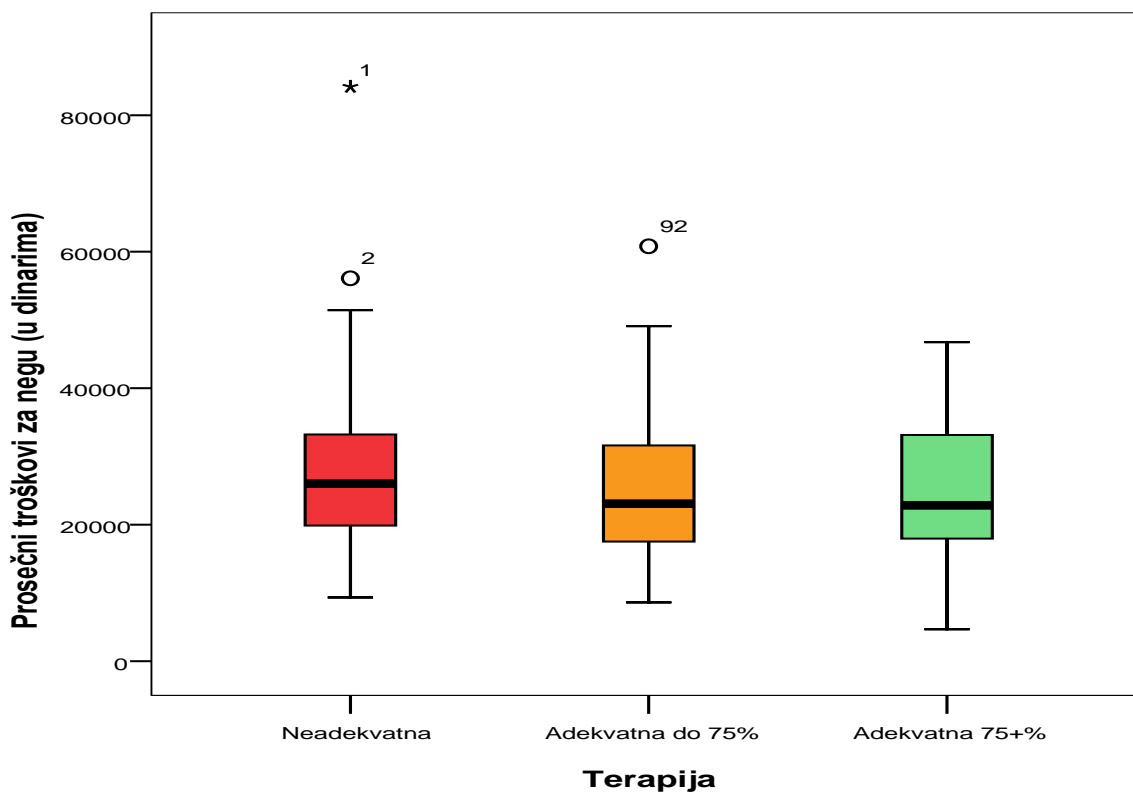
Terapija	N	Prosek	SD	Min	Max	p Kruskal Wallis Test

Nega	Neadekvatna	91	27.778	11.540	9.350	84.153	0,406
	Adekvatna do 75%	39	25.952	11.893	8.618	60.777	
	Adekvatna 75+%	26	24.557	11.443	4.675	46.752	
Medicinske usluge	Neadekvatna	91	32.167	16.771	8.285	96.850	0,462
	Adekvatna do 75%	39	35.759	20.464	7.982	84.153	
	Adekvatna 75+%	26	28.581	11.745	10.585	58.517	
Lekovi	Neadekvatna	91	13.881	10.915	1.658	58.209	0,115
	Adekvatna do 75%	39	11.688	8.869	766	43.559	
	Adekvatna 75+%	26	8.840	5.276	1.194	19.735	
Sanitetski materijal	Neadekvatna	91	7.408	7.996	843	47.610	0,093
	Adekvatna do 75%	39	6.202	6.421	618	28.240	
	Adekvatna 75+%	26	4.694	3.799	415	16.608	
<b>Ukupno</b>	<b>Neadekvatna</b>	<b>91</b>	<b>81.236</b>	<b>38.527</b>	<b>31.350</b>	<b>25.0186</b>	<b>0,359</b>
	<b>Adekvatna do 75%</b>	<b>39</b>	<b>79.602</b>	<b>40.543</b>	<b>19.731</b>	<b>21.6173</b>	
	<b>Adekvatna 75+%</b>	<b>26</b>	<b>66.673</b>	<b>25.294</b>	<b>25.004</b>	<b>11.4156</b>	

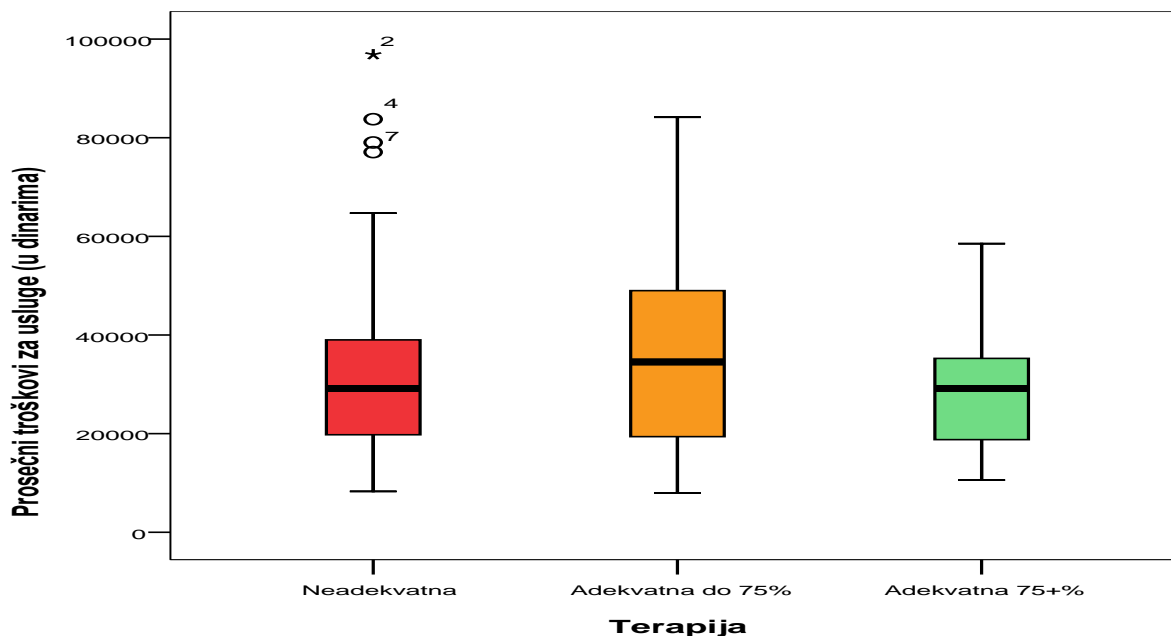
*Tabela 4.8. Troškovi (,00 RSD) hospitalizacije u odnosu na lekove iz ATC grupe R03*

Prosečni troškovi, u odnosu na sve vrste direktnih troškova (nega, medicinske usluge, lekovi, sanitetski materijal i ukupni troškovi), su najmanji u grupi hospitalizacije pacijenata koji su u jednogodišnjem periodu koji je prethodilo hospitalizaciji koristili adekvatnu terapiju najmanje 75% vremena. U ovoj grupi su najmanji opsezi vrednosti troškova (raspon min/max vrednosti) i

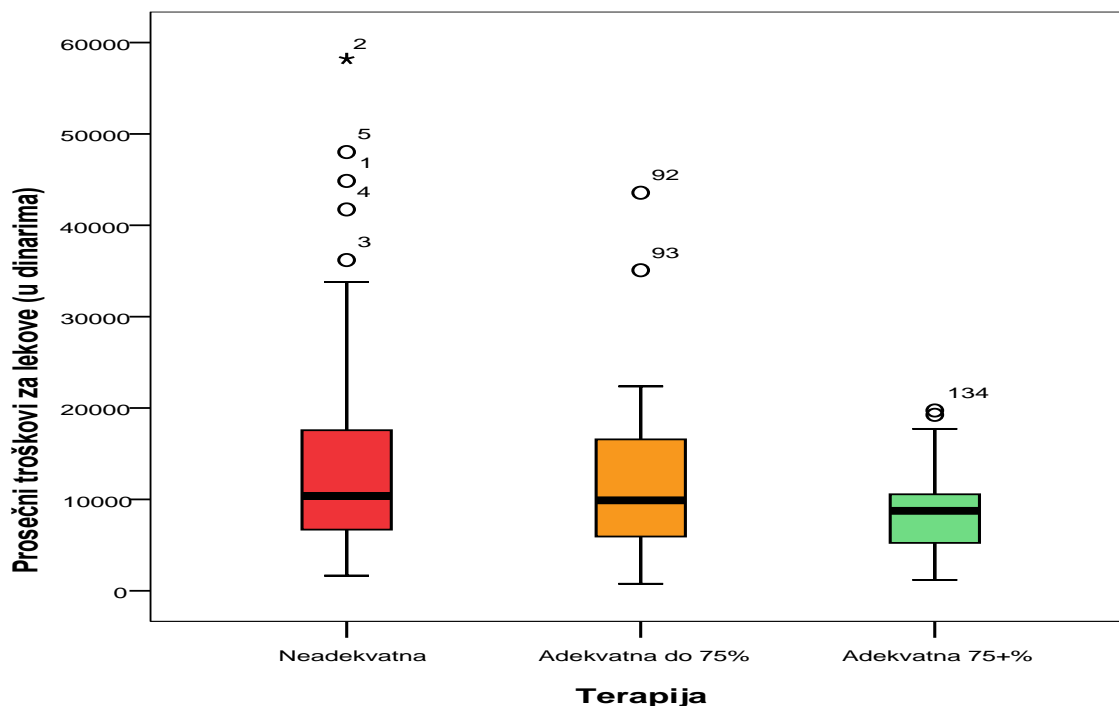
nema zabeleženih ekstremnih vrednosti troškova kao u druge dve grupe (što je izraženo u grupi hospitalizacija pacijenata sa neadekvatnom terapijom) (grafikoni 4.7.-4.11.).



*Grafikon 4.7. "Box-plot" dijagram troškova za negu u odnosu na terapiju korišćenu pre hospitalizacije*

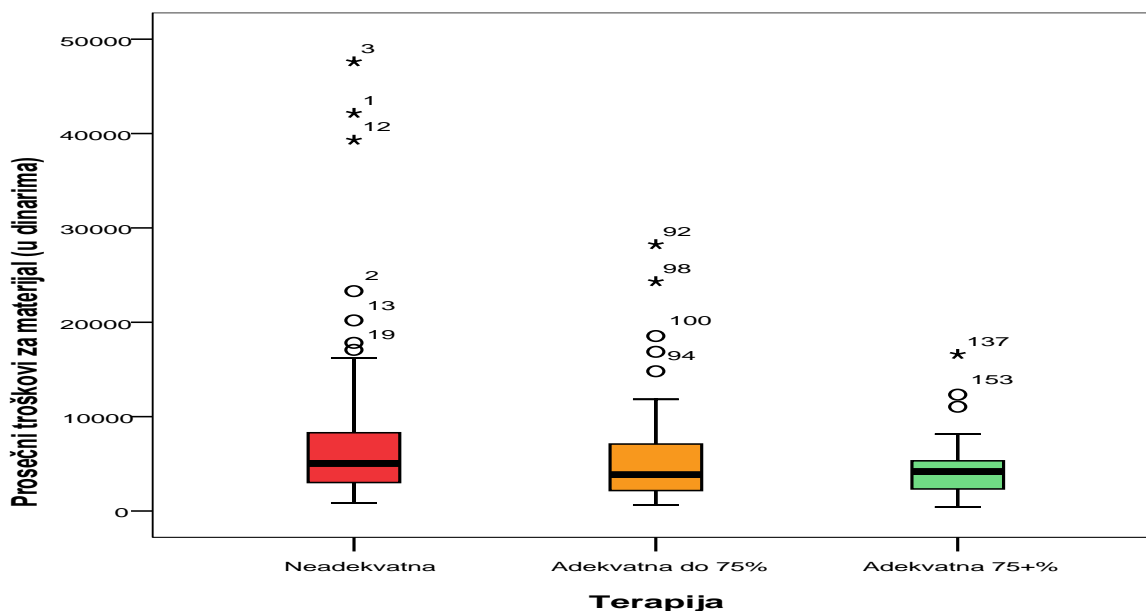


Grafikon 4.8. "Box-plot" dijagram troškova za medicinske usluge u odnosu na terapiju korišćenu pre hospitalizacije

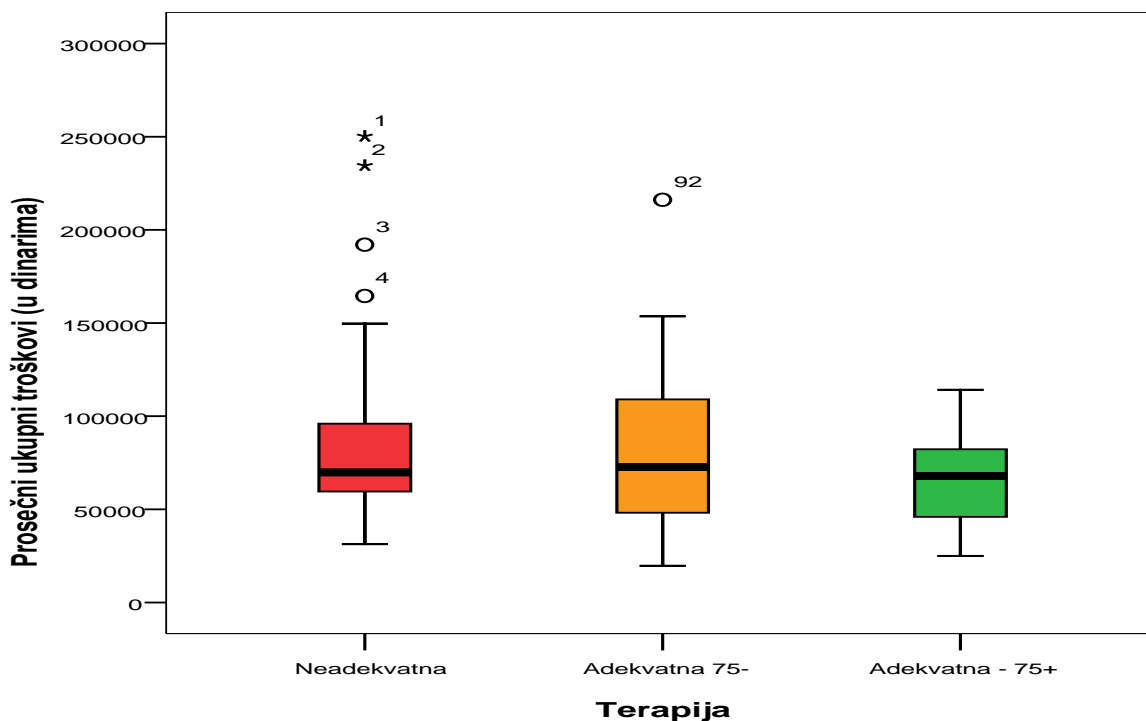


Grafikon 4.9. "Box-plot" dijagram troškova za lekove u odnosu na terapiju korišćenu pre hospitalizacije





**Grafikon 4.10. "Box-plot" dijagram troškova za sanitetski materijal u odnosu na terapiju korišćenu pre hospitalizacije**



**Grafikon 4.11. "Box-plot" dijagram ukupnih troškova hospitalizacije u odnosu na terapiju korišćenu pre hospitalizacije**

U tabeli 4.9. su prikazane statističke značajnosti (p vrednosti) u odnosu na vrstu troška i grupisanje hospitalizacija na osnovu terapije korištene pre hospitalizacije. Posebno su analizirane udružena Neadekvatna i Adekvatna do 75% terapija u odnosu na samu Adekvatnu >75% terapiju (troškovi za lekove su na granici statističke značajnosti  $p= 0,065$ ). Takođe je posebno analizirana Neadekvatna terapija u odnosu na Adekvatnu 75+% terapiju (lekovi  $p= 0,046$  i materijal  $p= 0,056$ ).

	DVE GRUPE	TRI GRUPE	DVE GRUPE	DVE GRUPE
<b>p</b>	Neadekvatna Adekvatna	Neadekvatna Adekvatna do 75% Adekvatna >75%	Neadekvatna Adekvatna do 75%) Adekvatna >75%	Neadekvatna Adekvatna >75%
Nega	0,183	0,406	0,400	0,303
Medicinske usluge	0,822	0,462	0,359	0,533
Lekovi	<b>0,073</b>	0,115	<b>0,065</b>	<b>0,046</b>
Sanitetski materijal	<b>0,033</b>	0,093	0,127	<b>0,056</b>
<b>Ukupno</b>	<b>0,305</b>	<b>0,359</b>	<b>0,165</b>	<b>0,163</b>

**Tabela 4.9. Statistička značajnost (p) testova komparacije vrednosti troškova hospitalizacije u odnosu na grupe korišćenih lekova**

Kao potencijalni demografski i klinički faktori koji mogu da dovedu do povećanja troškova hospitalizacije analizirani su: pol, starost, dužina trajanja HOBP, prisustvo komorbiditeta tj. diabetes melitus-a i arterijske hipertenzije, zatim pušačka navika, prisustvo acidoze i težina AEHOBP (tabela 4.10).

Prosečna dužina hospitalizacije je duža kod pacijenata sa SE AEHOBP ( $17,7\pm 7,0$  dana) u odnosu na pacijenata sa ME AEHOBP ( $13,2\pm 4,6$  dana) i razlika je statistički značajna ( $p= 0,044$ ). Pojava

SE AEHOBP u grupi pacijenata sa neadekvatnom terapijom pre hospitalizacije je konstatovana u 9,9% slučajeva, kod pacijenata sa adekvatnom terapijom (do 75%) 10,3% i kod pacijenata sa adekvatnom terapijom (>75%) 15,4% i nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,722$ ).

<i>Demografski/Klinički faktor</i>	<i>Vrednosti</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Pol</i>	M	93	59,6
	Ž	63	40,4
<i>Starost</i>	do 65 godina	65	41,7
	preko 65 godina	91	58,3
<i>Dužina trajanja HOBP</i>	do 5 godina	36	23,1
	preko 5 godina	120	76,9
<i>Diabetes mellitus</i>	nema DM	123	78,8
	ima DM	33	21,2
<i>Arterijska hipertenzija</i>	nema AH	64	41,0
	ima AH	92	52,0
<i>Pušačka navika</i>	nepušač	80	51,3
	pušač	76	48,7
<i>Acidoza</i>	nema	73	46,8
	ima	83	53,2
<i>Težina AEHOBP</i>	ME	139	89,1
	SE	17	10,9

**Tabela 4.10. Potencijalni faktori za povećanje troškova hospitalizacije**

Pacijenti ženskog pola imaju manje prosečne troškove hospitalizacije u odnosu na pacijente muškog pola (73.322,00rsd : 81.840,00rsd). Postoji statistički značajna razlika u pogledu troškova

za negu ( $p= 0,030$ ), medicinskih usluga ( $p= 0,051$ ), lekove ( $p= 0,001$ ) i ukupnih troškova hospitalizacije ( $p= 0,007$ ) (tabela 4.11).

Pol		N	Prosek	SD	Min	Max	p
Nega	Muški	93	27.796	10.050	9.350	49.090	0,030
	Ženski	63	25.292	13.531	4.675	84.154	
Medicinske usluge	Muški	93	33.442	14.768	8.285	83.742	0,051
	Ženski	63	31.028	20.167	7.982	96.851	
Lekovi	Muški	93	13.691	8.903	2.768	48.017	0,001
	Ženski	63	10.723	10.875	767	58.210	
Sanitetski materijal	Muški	93	6.909	7.138	843	47.610	0,161
	Ženski	63	6.278	7.114	415	42.151	
<b>Ukupno</b>	<b>Muški</b>	<b>93</b>	<b>81.840</b>	<b>30.751</b>	<b>38.919</b>	<b>192.046</b>	<b>0,007</b>
	<b>Ženski</b>	<b>63</b>	<b>73.322</b>	<b>45.203</b>	<b>19.731</b>	<b>250.186</b>	

*Tabela 4.11. Pol pacijenata i troškovi hospitalizacije (,00 RSD)*

Pacijenti sa HOBP stariji od 65 godina imaju veće ukupne troškove hospitalizacije, lekova i sanitetskog materijala, ali ne postoje statistički značajne razlike troškova hospitalizacije u odnosu na starost pacijenata (sa granicom 65 godina) (tabela 4.12).

	Starost	N	Prosek	SD	Min	Max	p
Nega	do 65g	65	26.875	11.891	9.631	84.154	0,974
	preko 65g	91	26.720	11.464	4.675	60.778	
Zdravstvene usluge	do 65g	65	33.410	17.267	8.971	83.742	0,540
	preko 65g	91	31.794	17.101	7.982	96.851	
Lekovi	do 65g	65	11.356	8.857	767	44.853	0,236
	preko 65g	91	13.305	10.430	1.194	58.210	
Sanitetski materijal	do 65g	65	5.933	7.275	415	42.151	0,107
	preko 65g	91	7.170	6.988	843	47.610	
<b>Ukupno</b>	<b>do 65g</b>	<b>65</b>	<b>77.576</b>	<b>37.632</b>	<b>25.004</b>	<b>250.186</b>	<b>0,745</b>
	<b>preko 65g</b>	<b>91</b>	<b>78.989</b>	<b>37.372</b>	<b>19.731</b>	<b>234.465</b>	

*Tabela 4.12. Starost pacijenata (65 godina) i troškovi hospitalizacije (,00RSD)*

Pacijenti sa istorijom bolesti HOBP kraćom od 5 godina imaju veće ukupne troškove hospitalizacije, nege i medicinskih usluga, ali ne postoje statistički značajne razlike troškova hospitalizacije u odnosu na dužinu trajanja HOBP (sa granicom od 5 godina) (tabela 4.13).

Trajanje HOBP		N	Prosek	SD	Min	Max	p
Nega	do 5g	36	27.837	11.478	12.701	56.102	0,577
	preko 5 g	120	26.469	11.673	4.675	84.154	
Medicinskeu sluge	do 5g	36	36.640	18.840	11.707	96.851	0,077
	preko 5 g	120	31.215	16.466	7.982	84.153	
Lekovi	do 5g	36	12.319	10.827	1.917	58.210	0,573
	preko 5 g	120	12.545	9.549	767	48.017	
Sanitetski materijal	do 5g	36	5.740	4.931	415	23.302	0,576
	preko 5 g	120	6.929	7.643	619	47.610	
<b>Ukupno</b>	<b>do 5g</b>	<b>36</b>	<b>82.536</b>	<b>38.985</b>	<b>30.237</b>	<b>234.465</b>	<b>0,386</b>
	<b>preko 5 g</b>	<b>120</b>	<b>77.160</b>	<b>36.944</b>	<b>19.731</b>	<b>250.186</b>	

**Tabela 4.13. Trajanje HOBP preko 5 godina i troškovi hospitalizacije (,00RSD)**

Pacijenti sa HOBP koji imaju pridruženu šećernu bolest (*diabetes mellitus* (DM)), imaju manje ukupne troškove hospitalizacije, kao i ostale troškove za: negu, medicinske uslugu, lekove i sanitetski materijal. Ne postoje statistički značajne razlike u troškovima hospitalizacije u odnosu na postojanje DM (tabela 4.14).

DM		N	Prosek	SD	Min	Max	p
Nega	Nema	123	27.314	12.402	4.675	84.154	0,477
	Ima	33	24.811	7.808	9.631	44.414	
Zdravstvene usluge	Nema	123	33.131	18.031	7.982	96.851	0,628
	Ima	33	29.992	13.205	8.285	61.980	
Lekovi	Nema	123	12.774	10.541	767	58.210	0,898
	Ima	33	11.446	6.506	1.659	25.603	
Sanitetski materijal	Nema	123	6.952	7.675	619	47.610	0,638
	Ima	33	5.545	4.342	415	17.817	
<b>Ukupno</b>	<b>Nema</b>	<b>123</b>	<b>80.172</b>	<b>39.945</b>	<b>19.731</b>	<b>250.186</b>	<b>0,399</b>
	<b>Ima</b>	<b>33</b>	<b>71.795</b>	<b>24.949</b>	<b>35.543</b>	<b>120.744</b>	

*Tabela 4.14. Pridruženi komorbiditet (Diabetes mellitus (DM)) i troškovi hospitalizacije (,00RSD)*

Pacijenti sa HOBP koji imaju i arterijsku hipertenziju (AH) imaju manje ukupne troškove hospitalizacije, kao i troškove za negu, usluge i lekove. Ne postoje statistički značajne razlike u troškovima hospitalizacije u odnosu na postojanje AH (tabela 4.15).

Arterijska hipertenzija		N	Prosek	SD	Min	Max	p
Nega	Nema	64	27.282	13.467	9.350	84.154	0,791
	Ima	92	26.438	10.178	4.675	60.778	
Zdravstvene usluge	Nema	64	34.747	20.096	9.116	96.851	0,439
	Ima	92	30.881	14.637	7.982	83.595	
Lekovi	Nema	64	14.153	11.787	1.194	58.210	0,227
	Ima	92	11.337	8.054	767	43.560	
Sanitetski materijal	Nema	64	6.433	7.049	619	42.151	0,318
	Ima	92	6.808	7.191	415	47.610	
<b>Ukupno</b>	<b>Nema</b>	<b>64</b>	<b>82.617</b>	<b>43.809</b>	<b>25.004</b>	<b>250.186</b>	<b>0,589</b>
	<b>Ima</b>	<b>92</b>	<b>75.467</b>	<b>32.066</b>	<b>19.731</b>	<b>216.173</b>	

**Tabela 4.15. Pridruženi komorbiditet (Arterijska hipertenzija (AH)) i troškovi hospitalizacije (,00RSD)**

Pacijenti koji su nepušači imaju manje ukupne troškove hospitalizacije, kao i troškove za negu, medicinske usluge i lekove. Postoje statistički značajne razlike u ukupnim troškovima hospitalizacije u odnosu na pušačku naviku ( $p=0,046$ ), u medicinskim uslugama ( $p=0,013$ ). Ne postoji statistička značajnost za negu ( $p=0,069$ ) (tabela 4.16).



Pušačka navika		N	Prosek	SD	Min	Max	p
Nege	Nepusač	80	25.020	10.539	4.675	56.102	0,069
	Pušač	76	28.642	12.433	9.350	84.154	
Medicinske usluge	Nepusač	80	29.765	17.563	7.982	96.851	0,013
	Pušač	76	35.311	16.303	11.400	83.595	
Lekovi	Nepusač	80	12.096	10.127	767	58.210	0,454
	Pušač	76	12.910	9.541	1.194	44.853	
Sanitetski materijal	Nepusač	80	6.777	6.394	415	39.305	0,630
	Pušač	76	6.525	7.838	619	47.610	
<b>Ukupno</b>	<b>Nepušač</b>	<b>80</b>	<b>73.660</b>	<b>36.186</b>	<b>19.731</b>	<b>234.465</b>	<b>0,046</b>
	<b>Pušač</b>	<b>76</b>	<b>83.390</b>	<b>38.171</b>	<b>27.502</b>	<b>250.186</b>	<b>2.1</b>

*Tabela 4.16. Pušačka navika i troškovi hospitalizacije (,00RSD)*

Pacijenti koji su nemaju acidozu imaju manje ukupne troškove hospitalizacije, kao i troškove za negu, lekove i sanitetski materijal. Postoje statistički značajne razlike u troškovima za sanitetski materijal u odnosu na prisustvo acidoze ( $p < 0,001$ ) i u odnosu na lekove ( $p = 0,013$ ) (tabela 4.17).

Acidoza		N	Prosek	SD	Min	Max	p
Nega	Nema	73	25.055	9.344	8.618	56.102	0,109
	Ima	83	28.306	13.151	4.675	84.154	
Zdravstvene usluge	Nema	73	33.559	18.701	7.982	96.851	0,671
	Ima	83	31.507	15.679	8.971	83.595	
Lekovi	Nema	73	11.375	10.514	767	58.210	0,013
	Ima	83	13.476	9.123	1.194	44.853	
Sanitetski materijal	Nema	73	4.367	3.691	415	23.302	<0,001
	Ima	83	8.666	8.655	873	47.610	
<b>Ukupno</b>	<b>Nema</b>	<b>73</b>	<b>74.357</b>	<b>35.482</b>	<b>19.731</b>	<b>23.4465</b>	<b>0,103</b>
	<b>Ima</b>	<b>83</b>	<b>81.957</b>	<b>38.812</b>	<b>25.004</b>	<b>25.0186</b>	

*Tabela 4.17. Pojava acidoza i troškovi hospitalizacije (,00RSD)*

Pacijenti koji su imali tešku SE AEHOBP imaju veće ukupne troškove hospitalizacije u odnosu na pacijente sa srednje teškom ME AEHOBP kao i troškove za negu, medicinske usluge, lekove i sanitetski materijal. Postoje statistički značajne razlike u troškovima za sanitetski materijal u odnosu na težinu AEHOBP ( $p < 0,001$ ), u ukupnim troškovima ( $p = 0,002$ ), u medicinskim

uslugama ( $p=0,003$ ) i lekovima ( $p=0,006$ ). Ne postoji statistički značajna razlika za troškove nege ( $p=0,074$ ) (tabela 4.18).

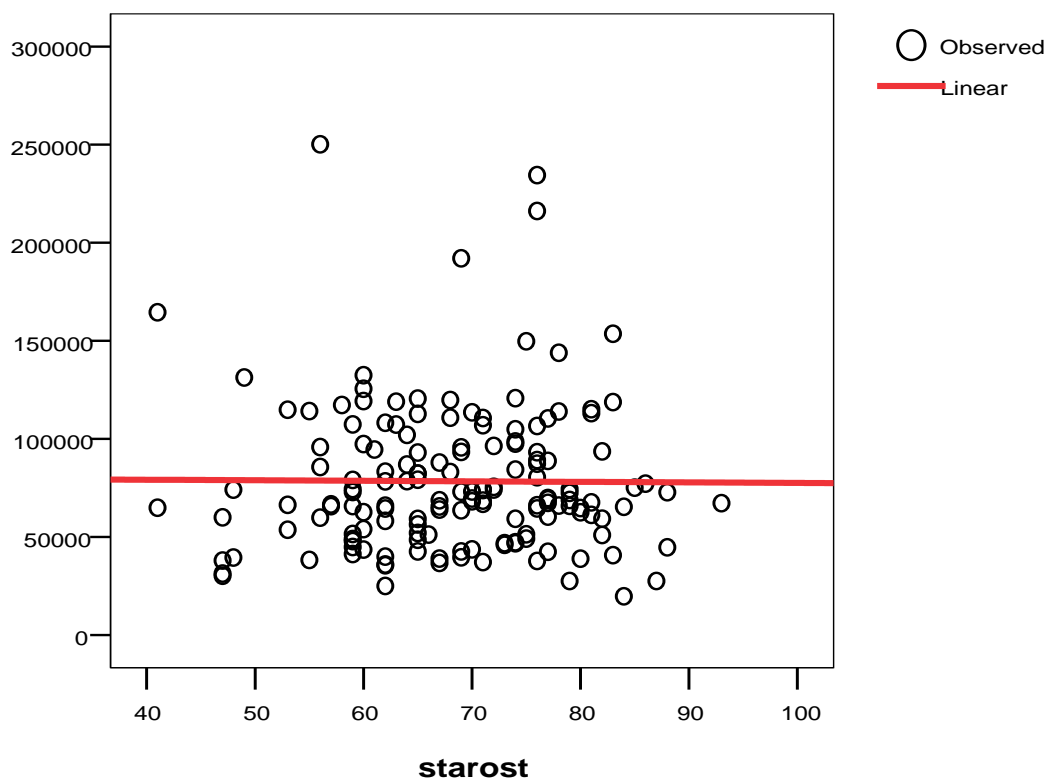
Stepen težine AEHOBP		N	Prosek	SD	Min	Max	p
Nega	ME AEHOBP	139	25.969	10.192	4.675	56.102	0,074
	SE AEHOBP	17	33.451	18.867	7.013	84.154	
Medicinske usluge	ME AEHOBP	139	30.977	16.242	7.982	96.851	0,003
	SE AEHOBP	17	44.648	19.791	11.206	83.595	
Lekovi	ME AEHOBP	139	11.739	9.252	767	58.210	0,006
	SE AEHOBP	17	18.652	12.296	6.223	44.853	
Sanitetski materijal	ME AEHOBP	139	5.401	4.319	415	23.302	<0,001
	SE AEHOBP	17	16.900	14.283	1.946	47.610	
Ukupno	ME AEHOBP	139	74.089	31.741	19.731	234.465	0,002
	SE AEHOBP	17	113.654	57.913	36.764	250.186	

Tabela 4.18. Stepen težine AEHOBP i troškovi hospitalizacije (,00RSD)

### 4.3. Analiza korelacije varijabli

Koeficijent korelacije ukupnih troškova hospitalizacije i starosti pacijenata je bio  $r=0$  i  $p=0,927$ , te stoga starost pacijenata nije korišćena u multivarijantnom modelu za procenu ukupnih troškova hospitalizacije (grafikon 4.12).

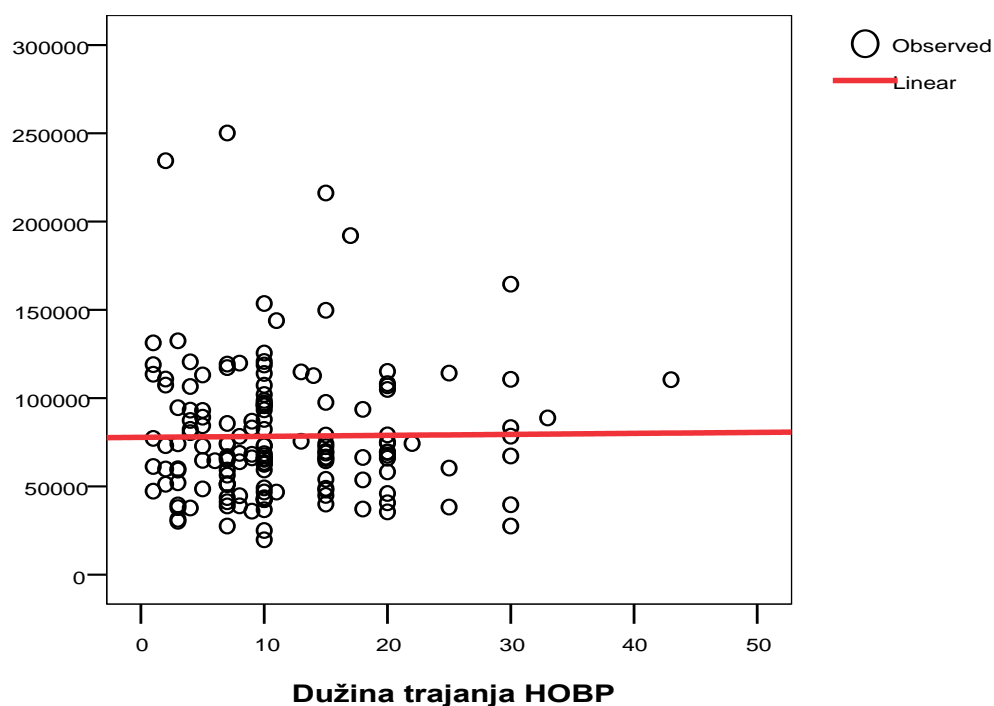
#### Ukupni troškovi hospitalizacije



**Grafikon 4.12. Korelacija ukupnih troškova hospitalizacije i starosti pacijenata**

Koeficijent korelacije ukupnih troškova hospitalizacije i dužine trajanja AEHOBP je bio  $r=0$  i  $p=0,886$ , te stoga dužina trajanja HOBP nije korišćena u multivarijantnom modelu za procenu ukupnih troškova hospitalizacije (grafikon 4.13).

### Ukupni troškovi hospitalizacije



*Grafikon 4.13. Korelacija ukupnih troškova hospitalizacije i dužine trajanja AEHOBP*

#### 4.4. Predikcija troškova za lekove i ukupne troškove hospitalizacije

Nakon univarijantne analize uticaja faktora na troškove hospitalizacije, urađena je i multivarijantna linearna regresiona analiza. Kao zavisne varijable korišćene su vrednosti ukupnih troškova i troškova za lekove. Kao nezavisne varijable korišćene su: pol (muški), pušačka navika (pušač), acidoza (ima), težina AEHOBP (SE), terapija pre hospitalizacije (neadekvatna terapija ili adekvatna terapija do 75% vremena).

Kao nezavisni činioci ukupnih troškova hospitalizacije dobijeni su: neadekvatna terapija ili adekvatna do 75% vremena ( $p < 0,001$ ), teška AEHOBP ( $p < 0,001$ ), pol ( $p = 0,007$ ), pušač ( $p = 0,011$ ) i prisustvo acidoze ( $p = 0,017$ ). Model ima veoma dobre prediktivne osobine ( $R^2 = 0,896$  i  $p < 0,001$ ) (tabela 4.19).

<i>Faktor</i>	<i>Vrednosti</i>	<i>Kodovi</i>	<i>Koeficijent regresije</i>	<i>p</i>
<i>Pol</i>	ženski	0		
	muški	1	16.863	0,007
<i>Pušačka navika</i>	nepušač	0		
	pušač	1	16.187	0,011
<i>Acidoza</i>	nema acidozu	0		
	ima acidozu	1	15.061	0,017
<i>Težina AEHOBP</i>	ME	0		
	SE	1	40.329	<0,001
<i>Terapija pre hosp.</i>	Adekvatna 75+%	0		
	Neadekvatna ili <75%	1	50.611	<0,001
<b><i>R<sup>2</sup></i></b>	<b>linearnog modela</b>		<b>0,896</b>	<b>p&lt; 0,001</b>

**Tabela 4.19. Faktori predikcije ukupnih troškova hospitalizacije (,00RSD)**

Multivarijantnom logističkom regresijom dobijena je formula za predikciju ukupnih troškova:

$$\text{Ukupni troškovi} = 16.863 \times \text{pol} + 16.187 \times \text{pušač} + 15.061 \times \text{acidoza} + 40.329 \times \text{AEHOBP} + 50.611 \times \text{Neadekvatna\_th}$$

Kao nezavisni činioci troškova za lekove dobijeni su: neadekvatna terapija ili adekvatna do 75% vremena ( $p < 0,001$ ), SE AEHOBP ( $p = 0,002$ ) i pol ( $p = 0,002$ ). Model ima dobre prediktivne osobine ( $R^2 = 0,798$  i  $p < 0,001$ ) (tabela 4.20).

Multivarijantnom logističkom regresijom dobijena je formula za predikciju troškova za lekove:

$$\text{Troškovi za lekove} = 4.519 \times \text{pol} + 7.722 \times \text{SE AEHOBP} + 9.775 \times \text{Neadekvatna\_th}$$

<i>Faktor</i>	<i>vrednosti</i>	<i>Kodovi</i>	<i>Koeficijent regresije</i>	<i>p</i>
<i>Pol</i>	ženski	0		
	muški	1	4.519	0,002
<i>Težina</i>	ME	0		
<i>AEHOBP</i>	SE	1	7.722	0,002
<i>Terapija pre hosp.</i>	Adekvatna 75+%	0		
	Neadekvatna ili <75%	1	9.775	p< 0,001
<i>R<sup>2</sup></i>	linearnog modela		0,798	p< 0,001

**Tabela 4.20. Faktori predikcije troškova za lekove (,00RSD)**

#### 4.5. Specifikacija troškova lekova

U tabelama 4.21 i 4.22. prikazane su cene lekova na veliko podnevnoj dozi leka (DDD) i trošak terapije leka po osiguranom licu na mesečnom nivou. S obzirom da je HOBP hronična i progresivna bolest, prikazan je i trošak godišnje terapije. Cene su preuzete iz liste lekova Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje iz januara 2012. godine. (prilog 1 i 2)

ZASTIĆENO IME LEKA	Oblik i jačina	VP cena RZZO za pakovanje (RSD)	DDD	VP cena/DDD
Spiriva <sup>®</sup> Handihaler (tiotropijum)	blister, 30 po 18 mcg	3.193,00	18 mcg	106,43
Seretide <sup>®</sup> Discus 500/50 (flutikazon/salmeterol)	diskus, 60 doza (500 mcg/doza + 50 mcg/doza)	3.845,80	2 inh.	128,19

Symbicort® Turbuhaler 320/9 (budesonide/formoterol)	1 po 60 doza (320 mcg + 9 mcg)	3.662,70	2 inh.	122,09
---	-----------------------------------	----------	--------	--------

***Tabeela 4.21. Cena leka na veliko po DDD***

Lek, pakovanje i jačina	Cena mesečne terapije/osiguranik (RSD)	Cena godišnje terapije/osiguranik (RSD)
Spiriva® Handihaler (tiotropijum)	3.193,00	38.316,00
Seretide® Discus 500/50 (flutikazon/salmeterol)	3.845,80	46.149,00
Symbicort® Turbuhaler 320/9 (budesonid/formoterol)	3.662,70	43.952,00

***Tabela 4.22. Trošak terapije leka po osiguranom licu na mesečnom i godišnjem nivou***

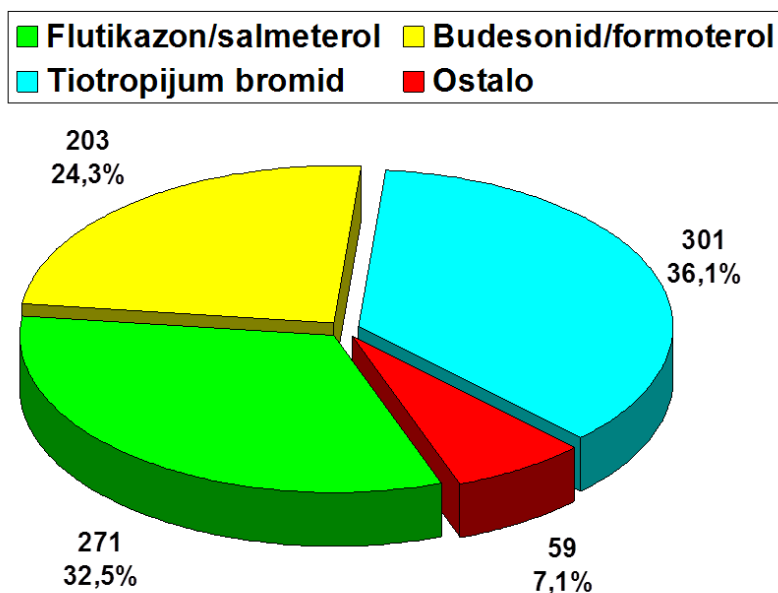
S obzirom da se pacijenti koji boluju od HOBP mogu lečiti sa kombinacijom više lekova, u tabeli 4.23. je prikazan trošak terapije ukoliko se pacijenti leče jednim lekom (tiotropijum), ili češće dvojnog ili trojnog terapijom, odnosno kombinacijom dugodelujućih antiholinergika sa fiksnim kombinacijama lekova (dugodelujućih beta 2 agonista sa inhalacionim kortikosteroidima).



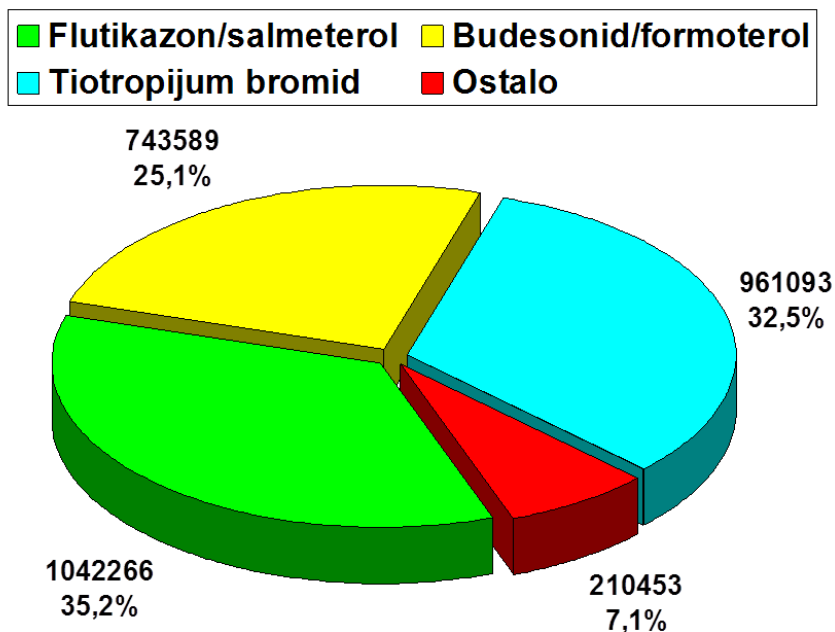
	Trošak dnevno DDD (RSD)	Dužina terapije	Trošak terapije
Tiotropijum bromid	106,43	365	38.316,00
Flutikazon/salmeterol 500	128,19	365	46.149,00
Budesonid/formoterol 320	122,09	365	43.952,00
TT (tio+flutikazon+salmeterol)	234,62	365	84.465,00
TT (tio+budesonid+formoterol)	228,52	365	82.268,00

**Tabela 4.23. Trošak inhalatorne farmakoterapije HOBP (mesečni i godišnji)**

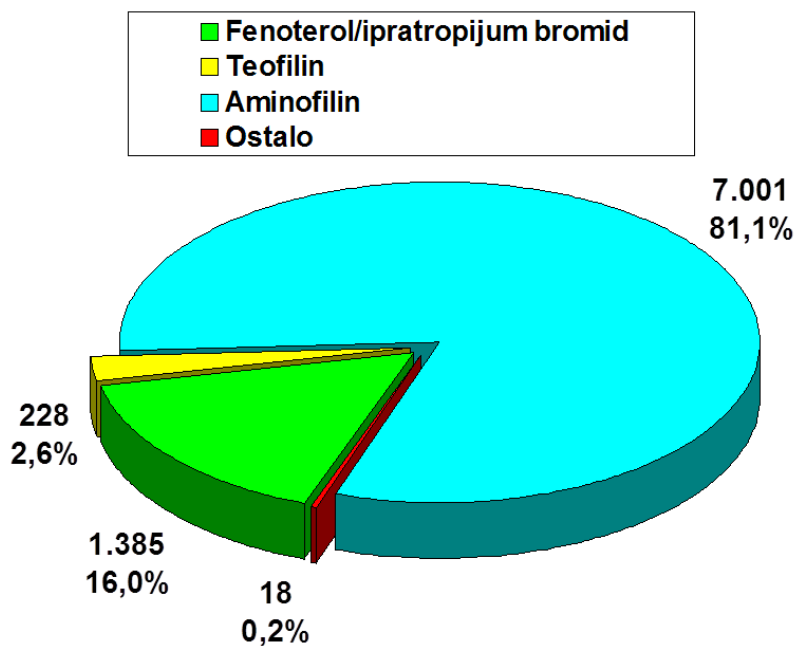
Distribucija broja pakovanja iz grupe adekvatne terapije je prikazana na grafikonu 4.14. Grafikon 4.15 prikazuje distribuciju troškova iz iste grupe. Distribucija pakovanja i troškova iz grupe neadekvatne terapije je prikazana na grafikonima 4.16. i 4.17.



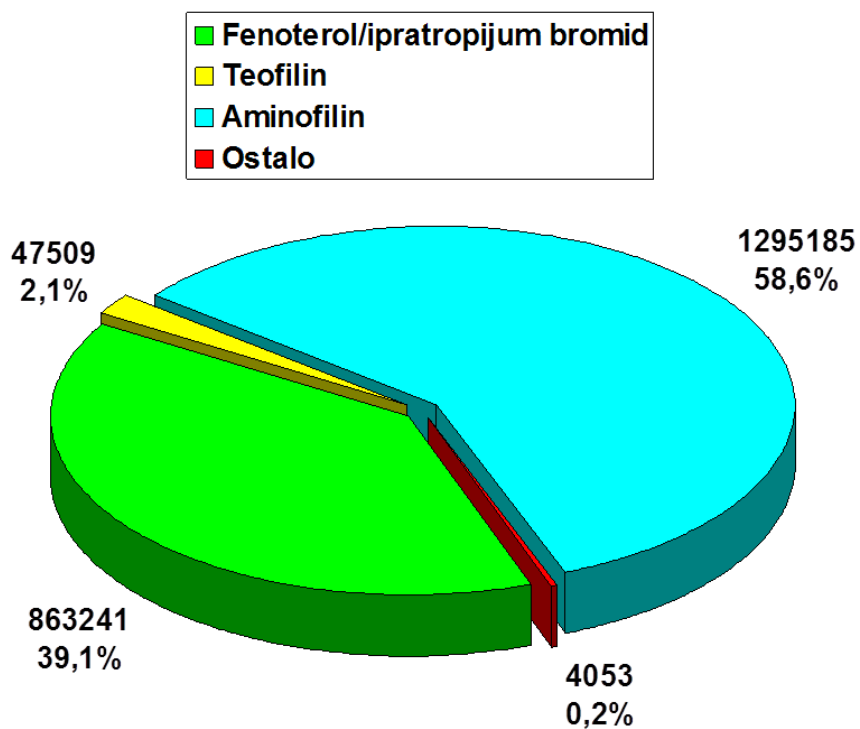
**Grafikon 4.14. Distribucija broja pakovanja lekova iz grupe adekvatne terapije**



Grafikon 4.15. Distribucija troškova za lekove iz grupe adekvatne terapije



Grafikon 4.16. Distribucija broja pakovanja lekova iz grupe neadekvatne terapije



*Grafikon 4.17. Distribucija troškova za lekove iz grupe neadekvatne terapije*

## 5. DISKUSIJA

Akutne egzacerbacije HOBP se ubrajaju u pet glavnih razloga za posetu izabranom lekaru i prijem u jedinicama intenzivne nege.<sup>7</sup> Poslednjih par godina se promenom i povećanjem terapijskih opcija za lečenje HOBP javlja i povećan interes za analize trošak-efektivnost, odnosno analize isplativosti i analize troška bolesti. Pregledom velike elektronske Tafts baze podataka ("*Tufts Cost Effectiveness Analysis Registry*") pronađeno je 44 trošak-efektivnost istraživanja koja su u vezi sa lečenjem HOBP, a publikovane od 1994. godine do danas.<sup>68</sup> Najveći broj ovih studija bile su bazirane na opservacionim podacima, jedna četvrtina studija bile su randomizovane kontrolisane dok su preostale studije bile analize po modelima.

Tokom 2013. godine u Institutu za plućne bolesti Vojvodine je zabeleženo ukupno 6.977 hospitalizacija, od kojih je 24,4% (1.702) bilo usled dijagnoze hronične opstruktivne bolesti pluća (J44 prema MKB10). Analiza dobijenih podataka pokazala je da je bilo više hospitalizovanih muškaraca nego žena (60% : 40%), dok je opseg starosne dobi bio od 41-93 godine sa prosečnom starosti pacijenata  $68.4 \pm 10.2$  godine.

U studiji sprovedenoj 2011. godine u Samsun bolnici za plućne bolesti i hirurgiju, u severnoj Turskoj, koja je obuhvatila period od 2005.-2009. godine, prosečna starost ispitanika je bila slična kao u našoj studiji, odnosno  $64.6 \pm 19.8$  godina. Tokom ispitivanog perioda hospitalizovano je 80.1% muškaraca u odnosu na 19.1% hospitalizovanih žena.<sup>69</sup>

Ozkaya i saradnici su ispitivali troškove hospitalizacija usled akutnih HOBP egzacerbacija u periodu od 2005-2009 godine. U ispitivanje je bilo uključeno 60.529 pacijenata. Autori ove studije su objavili da je 7.832 (12.9%) pacijenata hospitalizovano usled AEHOBP. Razlog hospitalizacije ovih pacijenata bile su blage i srednje teške egzacerbacije HOBP-a. Dijagnoza AEHOBP bila je definisana prisustvom kombinacije sledećih faktora: pogoršanje dispneje i purulentnosti sputuma što je dalje vodilo promeni farmakološkog tretmana.<sup>69</sup>

Analiza troškova akutnih egzacerbacija HOBP determiniše dva veoma važna aspekta: raspodelu troškova i ekonomičnosti. Sa aspekta raspodele troškova analiza nam može pomoći da steknemo uvid u realan trošak egzacerbacije (direktni troškovi), dok nam sa aspekta ekonomičnosti analiza

daje informacije o adekvatnosti strategije lečenja i prevencije učestalosti akutnih egzacerbacija HOBP.

Rezultati naše studije prikazuju ukupan prosečan trošak hospitalnog lečenja pacijenata sa AEHOBP u tercijarnoj ustanovi, uz analizu faktora koji su uticali na ukupan iznos direktnih troškova. Ova prospektivno-retrospektivna studija je jedinstvena jer ne postoje podaci o sličnom istraživanju koje je sprovedeno u našoj zemlji. Sa analitičkog farmakoekonomskeg stanovišta, studija pruža relevantne podatke o troškovima bolničkog lečenja AEHOBP u odnosu na prethodno primenjivani farmakološki tretman. S obzirom na činjenicu da se pacijenti u našoj zemlji leče u stalnom prisustvu finansijskih ograničenja finansijskih, ali i ograničenja u pogledu dijagnostičkih i infrastrukturnih resursa, svaki zaključak o važnosti adekvatnog lečenja je korak napred u prevenciji pogoršanja HOBP.

Ukupni direktni troškovi svih hospitalizacija sprovedenih u Instutu za plućne bolesti Vojvodine tokom 2013. godine su iznosili 689.444.288,00 rsd. Ukupni troškovi za hospitalizaciju pacijenata sa dijagnozom HOBP su bili 119.135.665,00 rsd. Koristeći prosečan srednji kurs dinara prema prema evru po zvaničnoj kursnoj listi Narodne banke Srbije za 2013.godinu (114 rsd=1 evro), ukupni troškovi hospitalizacija usled AEHOBP su iznosili 1.045.049,00 eura na godišnjem nivou. Troškovi svih hospitalizacija u IPBV sprovedenih tokom 2013. godine iznosili su 6.047.756 evra.

Hospitalizacije pacijenata sa HOBP su činile 24,4% (1.702/6.977) hospitalizacija sprovedenih u IPBV tokom 2013.godine, što je činilo 17,3% ukupnih direktnih troškova

Većina sprovedenih studija se bavila određivanjem ekonomske opterećenosti HOBP uopšte, dok se samo mali broj studija bavio određivanjem troškova vezanih za egzacerbacije HOBP.

Švedska studija troškova egzacerbacija HOBP, koju su 2002.godine sprovedeli Andersson i saradnici određivala je trošak nastao usled HOBP egzacerbacije u odnosu na stepen njene težine. Na uzorku od 202 pacijenta, autori su došli do zaključka da egzacerbacije HOBP zauzimaju 35-45% ukupnih zdravstvenih troškova. Trošak srednje teške egzacerbacije je iznosio 225 eura, a teške egzacerbacije 2.323 eura.<sup>70</sup>

Farmakoekonomska evaluacija akutnih egzacerbacija HOBP Miravitllesa i saradnika obuhvatila je 2.414 pacijenata u periodu od mesec dana. Autori ove studije su došli do zaključka da je

prosečan trošak egzacerbacije iznosio 159 USD. Primarni troškovi su se odnosili na lekove, vanbolničke posete pacijenata i posete hitnoj pomoći. Mali deo analiziranih pacijenata (3.4%) je imalo znatno veći trošak hospitalizacije, odnosno 2652 USD.<sup>71</sup>

U skladu sa definisanim kriterijumima naše studije, od ukupno 1.702 hospitalizacije pacijenata sa dijagnozom AEHOBP, dalje su sa aspekta kategorije troškova detaljno analizirani podaci 156 hospitalizacija.

Ukupni direktni troškovi hospitalizacija sprovedenih u IPBV tokom 2013.godine usled AEHOBP iznosili su 12.230.534,00 rsd (107.285 eura). Najveći troškovi odnosili su se na kategorije medicinske usluge (41,4%) i nege (34,2%) dok su troškovi lekova iznosili 16,9% ukupnog troška. Najmanji utrošak je bio za sanitetski materijal 8,5%.

Poređenja radi, u studiji objavljenoj u časopisu "*ClinicoEconomics and Outcomes Research*", najveći udeo u direktnim troškovima hospitalizacija pacijenata sa HOBP su zauzimali lekovi (53.5%) i nega (19.6%). Troškovi laboratorijskih ispitivanja su se nalazili na trećem mestu (9.8%).<sup>69</sup>

U drugoj, jednogodišnjoj, opservacionoj studiji, autori Mittmann i saradnici bavili su se identifikacijom prosečnih troškova srednje teške i teške AEHOBP iz perspektive Kanadskog zdravstvenog sistema. U studiju je bilo uključeno 609 pacijenata i hospitalizovani su samo pacijenti koji su zadovoljavali kriterijume za dijagnozu SE HOBP. Bolesnici sa ME HOBP nisu primani na stacionarno lečenje, a podaci su se prikupljali tokom njihove posete lekarima na klinikama ili hitnoj pomoći. Od ukupnog broja pacijenata, 19.1% (151/609) je bilo hospitalizovano zbog SE HOBP. Prosečan ukupan trošak hospitalizacije usled SE HOBP iznosio je 9.557USD, dok su ukupni troškovi u kategorijama vanboličkih usluga, usluga hitne pomoći i hospitalizacija SE HOBP bili: 114USD, 774USD i 8.669USD.<sup>72</sup>

Prosečan iznos svih direktnih troškova hospitalizacije pacijenta sa dijagnozom AEHOBP u našem istraživanju je iznosio 78.400,00 rsd/685.7 eur (medijana: 69.359,00 rsd/1.216,8 eur). Prosečan iznos troškova, prema šifarniku RZZO, za negu (bolnički dani) je bio 26.758,00 rsd /234 eura (medijana: 24.389,00 rsd/214 eur), za medicinske usluge 32.467,00 rsd /285 eur (medijana:

29.299,00 rsd/257 eur), za lekove 12.493,00 rsd/109 eur (medijana: 9.614,00 rsd/84 eur) i za sanitetski materijal 6.654,00 rsd/58 eur (medijana: 4.627,00 rsd/40 eur).

Komparabilni rezultati dobijeni su analizom hospitalizacija u bolnici u severnoj Turskoj gde je prosečan trošak hospitalizacije iznosio 645 eura  $\pm$  326 (718 USD  $\pm$  364).<sup>69</sup> Ograničenja za poređenje sa ovom studijom leže u činjenici da su analizirani podaci u periodu od 2005-2009. godine, kao i činjenici da su u analizu uključeni i pacijenti sa AEHOBP koji se u našoj studiji nisu analizirali.

U populacionoj studiji troškova za lečenje pacijenata sa HOBP koja je sprovedena u Danskoj u 2002. godini, medijana troškova po osobi na godišnjem nivou je bila u rasponu od 22.742 DKK (3.085 eura) do 196.132 DKK (26.372 eura). U ovoj studiji poređeni su pacijenti sa HOBP u odnosu na lekarske kontrole koje se nisu odnosile na HOBP.<sup>73</sup>

U drugoj, kohortnoj studiji, koja je uključivala analizu podataka administrativne baze hospitalizovanih pacijenata sa HOBP u severnoj Italiji, pokazano je da su godišnji troškovi hospitalizacija usled AEHOBP iznosili 6.725 eura po osobi (95% CI 6.590–6.863 eura). Faktori koji su direktno uticali na troškove bili su učestalost i tip egzacerbacije. Troškovi lečenja u ovoj instituciji za vreme perioda praćenja bili su analizirani iz perspektive Italijanskog Zdravstvenog Fonda. Izvori podataka su bili kategorisani u 3 grupe: hospitalizacije, propisani recepti za lekove i vanbolnički izveštaji.<sup>74</sup>

Prosečan broj dana hospitalizacije zbog AEHOBP u našoj studiji je iznosio 13.3 $\pm$ 5.2 dana.

Prosečan ukupni trošak bolničkog dana, koji je uključivao sve četiri ispitivane kategorije (nega, medicinske usluge, lekovi i sanitetski materijal), iznosio je 5.894,00 rsd (52 eura).

Parametri koji su najviše uticali na troškove SE HOBP u studiji iz Kanade su bili dužina bolničkog lečenja i laboratorijski-dijagnostički testovi za vreme hospitalizacije. Prosečan broj dana hospitalizacije usled SE HOBP bio je 10 dana. Sa aspekta troškova, bolnički dan je koštao 7.060 USD  $\pm$  10,826 (medijana: 4.263USD), a laboratorijski-dijagnostički testovi 1.483USD  $\pm$  1.036 (medijana: 1.959USD).<sup>72</sup>

U studiji koja je sprovedena u Danskoj, troškovi su bili prikazani kao ukupni prosečni troškovi na nivou jedne godine. Prosečan broj bolničkih dana je računat u odnosu na pol pacijenata i iznosio

je 7.51 dan za muškarce i 7.72 za žene. Prosečna dužina hospitalizacija je bila nešto duža kod pacijenata koji boluju od HOBP u odnosu na pacijente bez ove dijagnoze, odnosno 0.52 dana duže kod muškaraca, a 0.66 dana duže kod žena.<sup>73</sup> Podaci su prikupljeni iz Danskog Nacionalnog Registra za pacijente koji sadrži podatke o broju prijema-otpusta iz bolnice, uključujući hospitalizacije i dnevne posete, ambulantnu negu, dužinu bolničkog lečenja. U ovoj studiji neto troškovi su izračunati iz ukupnih troškova hospitalizacija Danske populacije. U analizu nisu bili uključeni direktni troškovi (lekovi, usluge) kao ni indirektni troškovi vezani za gubitak produktivnosti (rano penzionisanje, mortalitet). Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili: pacijenti koji boluju od HOBP, a koji su imali barem jedan prijem u bolnicu tokom petogodišnjeg perioda (1998-2002); barem jednu konsultaciju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i imali su najmanje 40 godina. Grupa pacijenata sa HOBP je poređena sa grupom pacijenata bez HOBP u odnosu na korišćenje zdravstvenih resursa. Registar je takođe sadržavao informacije o komorbiditetima. Rezultati studije su pokazali da su neto troškovi bili 2 milijarde DKK (256 miliona eura), što je činilo 6% godišnjih ukupnih troškova lečenja pacijenata preko 40 godina starosti. Oko 600 miliona DKK (81 milion eura) se odnosilo na troškove hospitalizacija primarne dijagnoze HOBP.<sup>73</sup>

Iz podataka o godišnjoj distribuciji hospitalizacija pacijenata sa AEHOBP u našem istraživanju možemo uočiti da je najveća incidenca hospitalizacija tokom aprila (19), oktobra (18) i septembra (16). Hospitalizacije usled AEHOBP su bile najređe u junu mesecu (7). Ovaj uočeni sezonski karakter HOBP bolesti se može povezati sa virusnim infekcijama, kao najčešćim uzročnicima egzacerbacija ali i sa komplikacijom lečenja odnosno prehospitalnim tretmanom.<sup>75</sup>

Analiza podataka o potrošnji lekova u periodu od jedne godine pre hospitalizacije pokazuje da se veći broj pacijenata lečio lekovima iz neadekvatne grupe lekova (58.3%), u odnosu na pacijente koji su lečeni adekvatnom terapijom (41.7%). Ovi rezultati su i u skladu sa realnom potrošnjom lekova u Srbiji prema IMS MarketViewer podacima (podaci dobijeni istraživanjem tržišta; IMS-ime kompanije koja se bavi istraživanjem) iz 2012. godine.

U našoj analizi, iz grupe neadekvatnih lekova najčešće su bili korišteni aminofilin (N=7001) i fenoterol/ipratropijum bromid (N=1385), a iz grupe adekvatnih lekova dugodelujući antiholinergik, tiotropijum bromid (LAMA) (N=301), zatim fiksne kombinacije lekova sa beta 2 agonistima i inhalacionim kortikosteroidima, flutikazon/salmeterol (N=271) i



budesonid/formoterol (N=203). Od 271 flutikazon/salmeterol, jedno pakovanje se odnosilo na dozu 100/50 mcg, 72 pakovanja na dozu 250/50mcg i 198 pakovanja na najveću dostupnu dozu ovog leka 500/50 mcg. Od 203 budesonid/formoterol, 59 pakovanja se odnosilo na dozu 160/4.5 mcg, a 144 pakovanja na najveću dozu 320/9 mcg.

U kliničkoj praksi, pri odabiru terapije se često u obzir uzimaju cene lekova i njihov nivo refundacije od strane Republičkog zavoda za osiguranje. Ova dva parametra igraju veliku ulogu ne samo u lekarskoj ordinaciji nego i u budžetu pacijenata u Srbiji kada se donosi odluko o izboru terapije. Lekovi iz adekvatne grupe su prema RZZO na Listi lekova pod oznakom A1, važećoj od 19.01.2012 godine, bili refundirani 65% odnosno pacijenti su doplaćivali lek kad je propisan na recept u iznosu od 35% cene leka. Lekovi iz neadekvatne grupe su se nalazili na Listi lekova pod oznakom A, odnosno listi na kojoj su lekovi 100% refundirani od strane RZZO, za koje su pacijenti su plaćali 50,00rsd na ime participacije za podizanje propisanog leka (prilog 1 i 2).

U zemljama u regionu, pacijenti oboleli od HOBP su mogli da se leče istim lekovima potpuno besplatno ili sa manjom doplatom nego što je to slučaj sa pacijentima u Srbiji. Poređenja radi, isti lekovi koji su se pratili i analizirali u našem istraživanju su u Sloveniji refundirani 100%.<sup>76</sup> U Hrvatskoj su u 2012. godini svi respiratorni lekovi bili refundirani, dok je pacijent doplaćivao oko 5 evra učešća za tiotropijum.<sup>77</sup>

Prema podacima IMS MarketViewer u 2012. godini u Srbiji vrednost potrošnje metilksantina je bila oko 1.9 miliona evra, što je predstavljalo 12.3% udela na tržištu R03 grupe lekova.

Vrednost potrošnje kratkodelujućeg antiholinergika, Berodual® N, je bila 3.6 miliona evra (657.892 pakovanja). Berodual® N je tada zauzimaio 20.35% tržišnog udela u R03 grupi. Tržišni udeo fiksnih kombinacija lekova, Seretide® Discus i Symbicort® Turbuhaler, je bio ukupno 33%, odnosno 5.8 miliona evra. Antiholinergik, Spiriva® Handihaler je zauzimaio 10.6% tržišnog udela, odnosno 1.8 miliona evra vrednosti u Srbiji.

U Hrvatskoj u 2012.godini je Seretide® (sve tri doze leka) bio vodeći na tržištu (eng. "market leader") sa 35% tržišnog udela i vrednosti od 2.1 milion eura.

Pacijenti se prema važećim globalnim i nacionalnim<sup>51</sup> smernicama za lečenje HOBP mogu lečiti monoterpijom, dvojnou ili trojnom terapijom. Odabir terapije je pored stepena težine bolesti

zavisio i od kupovne moći samog pacijenta. S obzirom da se HOBP smatra bolešću starijih osoba i bolešću siromašnijeg dela populacije, pojedini pacijenti nisu bili u mogućnosti da se leče preporučenom, savremenom inhalatornom terapijom.

Sa aspekta godišnjeg troška terapije po osiguraniku, lečenje samo tiotropijumom (monoterapija) je iznosilo 38.316,00 rsd (336 evra), dvojnomo terapijom flutikazon-salmeterol 500-50 46.149,00 rsd (404.8 evra), abudesonid-formoterol 320-9 dvojnomo terapijom 43.952,00 rsd (385 evra).

Kad je u pitanju efikasnost monoterapije i dvojne odnosno trojne terapije u lečenju pacijenata sa HOBP, meta-analiza dvadeset randomizovanih kliničkih istraživanja, sa ukupno 6.803 uključena pacijenta, objavljena 2012. godine, je potvrdila efikasnost tiotropijuma u prevenciji pogoršanja HOBP-a.<sup>78,44</sup>

Korelacijom naših podataka o hospitalizovanim pacijentima sa AEHOBP i analizom korištene terapije tokom jednogodišnjeg perioda pre hospitalizacije konstatovali smo je da su prosečni troškovi za negu tokom hospitalizacije bili veći kod pacijenata koji su koristili neadekvatnu terapiju (27.778,00rsd/244 eura) u odnosu na trošak kod pacijenata koji su koristili adekvatnu terapiju (25.394,00rsd/223 eura). Razlika u troškovima nije pokazala statističku značajnost ( $p=0,183$  Mann Whitney U test), ali smatramo da su istraživanja na većem uzorku neophodna. Prosečni troškovi za medicinske usluge (pregledi i analizetokom hospitalizacije su nešto veći kod pacijenata koji su koristili adekvatnu terapiju (32.888,00rsd/288.5 eura) nego kod pacijenata koji su koristili neadekvatnu terapiju (32.167,00rsd/282.2 eura) i razlika takođe nije bila statistički značajna ( $p=0,822$  Mann Whitney U test).

U retrospektivnoj studiji objavljenoj 2010. godine u kojoj je takođe ispitivan udeo direktnih troškova za lečenje HOBP na uzorku od 37.089 pacijenata, pacijenti su bili grupisani u pet grupa, koje su bile određene prema nivou HOBP terapije koju su pacijenti koristili 2006.godine. Oko 6% pacijenata činilo je grupu koja je bila hospitalizovana (uključujući prijeme u jedinici intenzivne nege -ICU). Medicinski troškovi su činili 96% zdravstvenih troškova za grupu pacijenata hospitalizovanih u ICU. Skoro 50% pacijenata u studiji koristilo je SABA tokom 2006. godine (najmanje u vanbolničkoj grupi). U vanbolničkoj grupi, 30% pacijenata je koristilo oralne i intravenske kortikosteroide dok su u ICU grupi, odnosno grupi pacijenata koja je bila

hospitalizovana zbog AEHOBP, oralni i intravenski kortikosteroidi korišteni kod 76% pacijenata. Oko 35% pacijenata je koristilo više od jedne grupe lekova tokom perioda istraživanja. Od ukupnog broja u istraživanje uključenih pacijenata 17% nije koristilo terapiju održavanja (ICS, LABA, ICS+LABA, LAMA, metilksantine), ali je koristili terapiju za brzo otklanjanje tegoba tokom pogoršanja (eng. "rescue") (SABA, oralne ili IV kortikosteroide, antibiotike).<sup>79</sup>

Razlika između adekvatnog i neadekvatnog lečenja u našem istraživanju nije pokazala statističku značajnost ( $p= 0,073$  Mann Whitney U test), gde su prosečni troškovi za lekove bili veći kod pacijenata koji su koristili neadekvatnu terapiju (13.881,00 rsd/121.8 eura) nego kod pacijenata koji su koristili adekvatnu terapiju (10.549,00 rsd/92.5 eura). S obzirom na malu razliku u troškovima, smatramo da je i u ovom slučaju neophodno dalje istraživanje na većem uzorku pacijenata. Statistička značajnost je pokazana u grupi troškova za sanitetski materijal, gde su prosečni troškovi bili veći kod pacijenata koji su koristili neadekvatnu terapiju (7.408,00 rsd/65 eura) u odnosu na grupu pacijenata koji su koristili adekvatnu terapiju (5.599,00 rsd/49 eura) ( $p= 0,033$  Mann Whitney U test).

Prilikom razmatranja ukupnih prosečnih troškova hospitalizacije pacijenata zbog akutne egzacerbacije HOBP utvrđeno je da nije postojala statistička značajnost ( $p= 0,305$  Mann Whitney U test) posmatrano sa aspekta adekvatne upotrebe propisane terapije. Ukupni prosečni troškovi hospitalizacija zbog akutne egzacerbacije HOBP su bili veći kod pacijenata koji su u jednogodišnjem periodu pre hospitalizacije koristili neadekvatnu terapiju (81.236,00 rsd/712.6 eur) nego kod pacijenata koji su koristili adekvatnu terapiju (74.430,00 rsd/652.9 eur).

Studija isplativosti, koja se jednogodišnjim praćenjem nastavila na PHARMACOP studiju, bavila se analizom poboljšanja adherence inhalatornih lekova kod pacijenata sa HOBP. Rezultati te studije pokazali su da je postojalo značajno smanjenje hospitalizacija usled akutnih egzacerbacija HOBP po pacijentu u prva 3 meseca. Prosečan ukupan trošak po pacijentu u PHARMACOP grupi je bio 2.221 eura, a po pacijentu u kontrolnoj grupi 2.448 eura. Iz ovoga može se zaključiti da je postojala ušteda od 227 eura u intervencijskoj grupi, odnosno prevencija od 0.07 hospitalizacija usled egzacerbacija u PHARMACOP intervencijskoj grupi (0.177 u PHARMACOP grupi u odnosu na 0.244 u kontrolnoj grupi).<sup>80</sup> PHARMACOP analiza se radila iz perspektive

zdravstvenih osiguranika, u skladu sa preporukama Belgijskih smernica za farmakoekonomsko istraživanje.<sup>81</sup>

Pacijente u našoj analizi, koji su se adekvatno lečili lekovima za HOBP, smo podelili u dve podgrupe: grupa pacijenta koji su adekvatnu HOBP terapiju koristili do 75% vremena i oni koji su adekvatnu terapiju koristili preko 75% vremena tokom godinu dana praćenja. Analiza dobijenih podataka pokazala je odnos prema kome je 25% pacijenata adekvatnu terapiju koristilo do 9 meseci, dok je svega 16.7% pacijenata adekvatnu terapiju za lečenje HOBP koristilo više od 9 meseci tokom jednogodišnjeg praćenja. S obzirom da je 58.3% pacijenata koristilo neadekvatnu terapiju, komplijansa koja je važna za svaku hroničnu bolest, što je od velikog značaja za terapiju HOBP, je bila mala, što je za posledicu imalo veći ukupni trošak hospitalizacija neadekvatno lečenih pacijenata.

Prema poslednjim objavljenim podacima RZZO, shodno dostupnim elektronskim izveštajima, komplijansa za lekove iz adekvatne grupe lekova u Srbiji u odnosu na broj osiguranika i broja pakovanja lekova u 2011. godini, je bila u proseku 3.7 ili 4 od 12. Nakon te godine, RZZO nije više objavljivao izveštaje o godišnjoj potrošnji lekova.

Pojedine studije su se bavile istraživanjem programa adherence opštinskih apoteka u cilju poboljšanja farmakoterapeutskog poboljšanja HOBP, a samim tim i prevencije egzacerbacija. Nijedna od ovih studija nije uključivala podelu pacijenata na osnovu postavljene dijagnoze HOBP i astme.<sup>82-84</sup>

Daljom analizom troškova u našem istraživanju možemo konstatovati da su prosečni troškovi, u odnosu na sve vrste troškova (nega, medicinske usluge, lekovi, sanitetski materijal i ukupni troškovi), najmanji u grupi hospitalizacija pacijenata koji su pre hospitalizacije koristili adekvatnu terapiju u periodu od najmanje 9 meseci. U ovoj grupi pacijenata našli su se i najmanji opsezi vrednosti troškova (raspon min/max vrednosti) i nije bilo zabeleženih ekstremnih vrednosti kao u druge dve grupe (što je posebno izraženo u grupi hospitalizovanih pacijenata sa neadekvatnom terapijom). Ovi rezultati su u skladu sa globalnim smernicama za lečenje HOBP.

U Belgijskoj, tromesečnoj, randomizovanoj, kontrolisanoj studiji pod nazivom PHARMACOP, istraživači su u periodu od decembra 2010. do jula 2011. godine na osnovu podataka iz 170 apoteka

analizirali nivo adherence HOBP lekova. Jedan od sekundarnih ciljeva navedene studije je bio uticaj adherence na stopu egzacerbacija HOBP-a. Pacijenti su bili podeljeni u kontrolnu i intervencijsku grupu, a egzacerbacije su bile određene funkcionalno. Egzacerbacije koje su zahtevale lečenje oralnim kortikosteroidima ili antibioticima su bile klasifikovane kao ME HOBP, dok su egzacerbacije koje su zahtevale posetu hitnoj pomoći i hospitalizaciju bile klasifikovane kao SE HOBP. U kontrolnoj grupi zabeležene su pedeset i tri (53) SE HOBP što je u poređenju sa 24 zabeležene SE HOBP u intervencijskoj grupi dovelo do statistički značajnog smanjenja godišnjih SE HOBP u intervencijskoj grupi (0.27 vs. 0.61; RR 0.45; 95% CI, 0.25-0.80;  $p \leq 0.007$ ). Postojalo je statistički značajno smanjenje stope hospitalizacija u intervencijskoj grupi (9 u odnosu na 35; RR:0.28; 95% CI: 0.12-0.64;  $p=0.003$ ).<sup>85</sup> Ova studija autora Tommelein E. i saradnika je jedina studija novijeg datuma koja korelira prethodni farmakološki tretman HOBP sa hospitalizacijama usled egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća.<sup>86</sup>

Mnoga istraživanja ukazuju na značaj integrisane zdravstvene nege<sup>87</sup>, kao i kliničko farmakološke intervencije<sup>88,89</sup> kao faktora prevencije hospitalizacija HOBP. Postoje razni pokazatelji koji govore u prilog uspeha multidisciplinarnih programa nege, a koji bi mogli da doprinesu poboljšanju lečenja. Pacijenti bi trebalo da imaju bolji pristup primarnoj zdravstvenoj zaštiti što bi direktno moglo da dovede do rane detekcije bolesti i posledične prevencije egzacerbacija i hospitalizacija. Samim tim i troškovi lečenja bi bili manji.<sup>90</sup> Smatra se da i farmaceutski protokoli nege mogu smanjiti visoke troškove SE HOBP. Ovo je pretpostavka za koju se očekuje dalja potvrda farmakoekonomskim analizama.<sup>5</sup>

Analizom ukupanih troškova hospitalizacije u grupi neadekvatno lečenih pacijenata, prema podacima našeg istraživanja maksimalan trošak je bio 250.186,00 rsd/2.194 eura, dok je prosek ukupnog troška hospitalizacije u ovoj grupi iznosio 81.236 ,00 rsd/ 713 eura ( $p= 0,305$  Mann Whitney U test).

Sumiranjem statističke značajnosti (p vrednosti Kruskal Wallis Testa ) u odnosu na vrstu troška i grupisanje hospitalizacija na osnovu terapije korišćene pre hospitalizacije, izdvajanjem grupe adekvatno lečenih pacijenata (>75% vremena korišćenja adekvatne terapije) i analiziranjem odnosa ove grupe sa udruženim grupama neadekvatno lečenih i pacijenata adekvatno lečenih do <75% vremena, konstatovano je da nema statističke značajnosti ( $p= 0,065$  Kruskal Wallis Test ). Sa druge

strane analiza grupa pacijenata koji su koristili neadekvatnu terapiju u odnosu na pacijente sa adekvatno korištenom terapijom u periodu dužem od 75% je pokazala statističku značajnost za kategoriju troškova lekova (  $p= 0,046$  Kruskal Wallis Test ) i kategoriju troškova sanitetskog materijala ( $p= 0,056$  Kruskal Wallis Test) nastalih tokom hospitalizacije.

Za potrebe naše analize, u obzir su uzeti demografski i klinički faktori koji mogu da dovedu do povećanja troškova hospitalizacije: pol, starost, dužina trajanja hronične opstruktivne bolesti pluća, diabetes mellitus, arterijska hipertenzija, pušačka navika, prisustvo acidoze i stepen težine HOBP.

U našem istraživanju prosečna dužina hospitalizacije je bila statistički značajnije duža kod pacijenata sa SE AEHOBP (17,7±7,0 dana) nego kod pacijenata sa ME AEHOBP (13,2±4,6 dana) ( $p= 0,044$ ).

Kako je naše istraživanje pokazalo, pacijenti ženskog pola su imali manje prosečne troškove hospitalizacije u odnosu na pacijente muškog pola što je u korelaciji sa većim brojem muškaraca u istraživanju. Analiza podataka je pokazala da je u odnosu na pol postojala statistički značajna razlika u većini kategorija troškova (troškovi za negu ( $p= 0,030$  Kruskal Wallis Test), medicinske usluge ( $p= 0,051$  Mann Whitney test), lekove ( $p= 0,001$  Mann Whitney test) i ukupne troškove hospitalizacije ( $p= 0,007$  Mann Whitney test)). Kategorija troškova sanitetskog materijala nije pokazala statističku značajnost.

Bilde L. i saradnici su pokazali da su prosečni troškovi hospitalizacija zbog pogoršanja HOBP po osobi na godišnjem nivou bili veći kod muškaraca (49.399 DKK/6,639 eura), nego kod žena (43.911 DKK/5.902 eura).<sup>73</sup> Njihovo istraživanje se bavilo retrospektivnom analizom troškova lečenja pacijenata sa HOBP iz perspektive Danskog zdravstvenog sektora. Studija je trajala godinu dana i analizirani troškovi su obuhvatili javne troškove izračunate na osnovu državnih cena prema grupi dijagnoze bolesti- DRG cena (eng. *Diagnosis-Related-Group*) i cena korištenih za proračun zdravstvene šeme pokrivanja troškova.<sup>91,92</sup>

Naše istraživanje je pokazalo da pacijenti, koji su nepušači, uzrokuju manje ukupne troškove hospitalizacije, kao i troškove za negu, medicinske usluge i lekove. Utvrđena je statistički značajna razlike u ukupnim troškovima hospitalizacije u odnosu na pušačku naviku ( $p=0,046$  Mann

Whitney test), u medicinskim uslugama ( $p=0,013$  Mann Whitney test) ali ne i statistički značajna razlika u pogledu nege ( $p= 0,069$  Mann Whitney test).

U Danskoj studiji sprovedenoj u periodu od 1998-2002. godine od identifikovanih 66.107 pacijenata, koji boluju od HOBP, 53% je bilo ženskog pola. Smatra se da je relativno visoka prevalenca pušenja kod žena u Danskoj decenijama unazad dovela do većih troškova lečenja.<sup>93</sup> Na osnovu podataka iz te studije, utvrđeno je da su osobe ženskog pola bile osetljivije na izloženost duvanskom dimu u odnosu na osobe muškog pola.<sup>93-95</sup>

Analizom starosne dobi konstatovali smo da pacijenti sa HOBP koji su stariji od 65 godina imaju veće ukupne troškove hospitalizacije, lekova i sanitetskog materijala, ali da ne postoje statistički značajne razlike troškova hospitalizacije u odnosu na starost pacijenata. U pogledu dužine trajanja HOBP (sa granicom 5 godina), nije konstatovana statistički značajna razlika troškova hospitalizacija iako su pacijenti sa istorijom bolesti HOBP u trajanju kaćem od pet godina imali veće ukupne troškove hospitalizacije, nege i medicinskih usluga.

Procenat pacijenata starijih od 65 godina u analizi Bilde i saradnika je bio preko 70%, te se može zaključiti da su ukupni troškovi hospitalizacija ove populacije pacijenata sa dijagnostikovanom HOBP iznosili oko 58 miliona eura.<sup>73</sup>

HOBP se često povezuje sa jednim ili više komorbiditeta i/ili sa njihovim sistemskim efektima.<sup>96</sup> U ovom istraživanju ispitivani su i pacijenti sa pridruženom arterijskom hipertenzijom i dijabetesom.

Pacijenti sa dijabetesom su imali manje ukupne troškove hospitalizacije, kao i troškove za negu, medicinske usluge, lekove i sanitetski materijal. Nije postojala statistički značajna razlika u troškovima hospitalizacije u odnosu na postojanje dijabetesa. Moguće je da su ovi pacijenti manje koristili terapiju za HOBP jer su diabetes smatrali primarnom bolešću, pa je sa ekonomskog aspekta za pacijente bilo skupo kupovati lekove za obe bolesti. Za ovaj deo analize bi bila potrebna dalja, detaljnija analiza terapijskog tretmana šećerne bolesti, što nije obuhvaćeno ovom studijom.

Studija iz 2007. godine objavljena u časopisu "*Respiratory Medicine*" analizirala je podatke prikupljene iz Danskog registra za HOBP koji sadrži i podatke o komorbiditetima što predstavlja

veliku prednost u istraživanju sa aspekta analize uticaja komorbiditeta na troškove lečenja pacijenata koji boluju od HOBP. Ukupan broj prijema pacijenata sa HOBP u 2002. godini je bio 78.427 od čega je 24.3% ovih prijema bilo usled HOBP kao primarne dijagnoze, dok je 16% uključivalo kardiovaskularne bolesti (uključujući arterijsku hipertenziju, ishemijsku i pulmonalnu srčanu bolest). Sa aspekta komorbiditeta, incidenca izražena na 1000 pacijenata u odnosu na hospitalne prijeme u 2002. godini za endokrine bolesti i bolesti metaboličkog sindroma (uključujući dijabetes) bila je 28/ 1000. Incidenca kardiovaskularnih oboljenja (uključujući arterijsku hipertenziju) je bila 133/ 1000. Troškovi bolesti nisu bili prikazani pojedinačno.<sup>73</sup>

Kako je utvrđeno u našem istraživanju, bolesnici koji boluju od HOBP sa udruženom arterijskom hipertenzijom su imali manje ukupne troškove hospitalizacije, kao i troškove za negu, usluge i lekove u odnosu na pacijente sa HOBP bez arterijske hipertenzije. Nije postojala statistička značajnost razlike u troškovima hospitalizacije u odnosu na postojanje arterijske hipertenzije.

Poređenja radi, objavljena analiza isplativosti kardiovaskularnih bolesti u Srbiji, koja se bavila procenom ekonomske opterećenosti iz perspektive društva u 2009. Godini, pokazala je da su ukupni direktni troškovi kardiovaskularnih bolesti iznosili 400 miliona eura. Rezultati ove studije su pokazali da se većina ukupnih troškova odnosila na lekove (29.94%), hospitalizacije (28.97%) i na bolničko lečenje koje podrazumeva hirurške intervencije i dijagnostičke procedure (17.84%).<sup>18</sup>

## MULTIVARIJANTNA ANALIZA

Nakon univarijantne analize, pristupilo se multivarijantnoj regresionoj analizi da bi se identifikovali prediktori troškova za lekove i za ukupne troškove hospitalizacija usled akutnih egzacerbacija HOBP. Prosečna vrednost ukupnih troškova hospitalizacije i starosti pacijenata bila je slaba ( $r=0$  i  $p= 0,927$ ), te iz tog razloga starost pacijenata nije korištena u multivarijantnom modelu za procenu ukupnih troškova hospitalizacije. Kako je analiza korelacije pokazala da nema korelacije između prosečne vrednosti ukupnih troškova hospitalizacije i dužine trajanja HOBP ( $r=0$  i  $p= 0,886$ ), dužina trajanja HOBP takođe nije korištena u multivarijantnom modelu za procenu ukupnih troškova hospitalizacije.



U grupi ispitivanih pacijenata sa dijagnostikovanom HOBP kao nezavisni prediktori izdvojili su se muški pol, pušačka navika, prisustvo acidoze, teška AEHOBP i upotreba neadekvatne ili adekvatne terapije do 9 meseci.

Kao nezavisni činioci ukupnih troškova hospitalizacije dobijeni su: neadekvatna terapija ili adekvatna do 75% vremena ( $p < 0,001$ ), teška AE HOBP ( $p < 0,001$ ), pol ( $p = 0,007$ ), pušač ( $p = 0,011$ ) i prisustvo acidoze ( $p = 0,017$ ). Model ima veoma dobre prediktivne osobine ( $R^2 = 0,896$  i  $p < 0,001$ ).

Španska, EFRAM studija, koja se bavila identifikacijom faktora rizika hospitalizacija usled egzacerbacija HOBP, obuhvatila je podatke iz tercijarne zdravstvene ustanove u Barseloni. Multivarijantnom regresionom analizom podataka utvrđeno je da su faktori rizika za hospitalizacije usled egzacerbacija HOBP bili: tri ili više prijema usled AEHOBP u prethodnoj godini (OR 6,21,  $p = 0,008$ ); plućna funkcija FEV<sub>1</sub> (OR 0.96 per percentual unit,  $p < 0,0005$ ); korišćenje dugotrajne terapije kiseonikom (LTOT) (OR 22,64,  $p = 0,007$ ); i pušačka navika (OR 0,30,  $p = 0,022$ ). Samo prva tri faktora rizika odnosno učestalost egzacerbacija, plućna funkcija i korišćenje LTOT su pokazala statističku značajnost za predikciju visokog rizika hospitalizacija usled egzacerbacija HOBP.<sup>97</sup>

Multivarijantna analiza prediktivnih faktora hospitalizacije AEHOBP rađena na osnovu podataka studije prospektivnog karaktera na uzorku od 64 pacijenta, u kojoj su su pacijenti praćeni najmanje dve i po godine, pokazala je da su jedino parametri gasne razmene i plućne hemodinamike (PaCO<sub>2</sub> i plućni arterijski pritisak (Ppa) ) predstavljali prediktivne faktore hospitalizacija pacijenata sa HOBP. Hiperkapnija i plućna hipertenzija (čak i blaga plućna hipertenzija) prikazani su kao nezavisni prediktori AEHOBP dok su šestominutni test šetnje, loša ishrana i hipoksemija predstavljali faktore koji su smanjivali mogućnost hospitalizacije HOBP (u univarijantnoj analizi). Faktori rizika kao što su starost i stepen opstrukcije disajnih puteva nisu bili prediktivni<sup>98</sup>

Prema podacima našeg istraživanja kao nezavisni činioci troškova za lekove dobijeni su: neadekvatna terapija ili adekvatna do 75% vremena ( $p < 0,001$ ), teška AEHOBP ( $p = 0,002$ ) i pol ( $p = 0,002$ ). Model ima dobre prediktivne osobine ( $R^2 = 0,798$  i  $p < 0,001$ ).

Veliki broj analize troškova bolesti pokazuju da se troškovi značajno povećavaju sa težinom bolesti i da značajan ekonomski teret HOBP-a imaju upravo egzacerbacije<sup>99,85,79,100</sup>

Farmakološka terapija se koristi za smanjenje simptoma, smanjenje učestalosti i težine egzacerbacija u HOBP, poboljšanje zdravstvenog stanja i poboljšanje toka i prognoze bolesti.

Identifikacija faktora visokih troškova lečenja HOBP-a može biti od pomoći u definisanju strategije za smanjenje egzacerbacija HOBP-a. Analizom podataka o prehospitalnom lečenju u ovom istraživanju smo došli do konkretnog sagledavanja načina lečenja i primene preporučenog tretmana u hroničnoj bolesti pluća kod srednje teških i teških pacijenata koji boluju od HOBP iz perspektive Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje. Ova analiza dovodi do boljeg i konkretnijeg sagledavanja odliva troškova iz budžeta zdravstvene ustanove i društva.

Korištenjem analize isplativosti i njenom nadogradnjom, možemo proceniti buduće troškove lečenja pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća na nivou države. Za ovakvu analizu bilo bi korisno imati Registar pacijenata koji boluju od hronične opstruktivne bolesti pluća.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Ukupni direktni troškovi lečenja usled akutnih egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi su iznosili 119.135.665 rsd tj. 1.045.049 eura na godišnjem nivou.
2. Troškovi hospitalizacija usled akutnih egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća predstavljaju 17,3% troškova svih hospitalizacija na godišnjem nivou u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi.
3. Prosečna dužina hospitalizacije je duža kod pacijenata sa teškom AEHOBP u odnosu na pacijente sa srednje teškom AEHOBP; razlika je bila statistički značajna.
4. Postoji negativna korelacija između adekvatnosti lečenja i stepena težine akutne egzacerbacije HOBP. Ukupni prosečni troškovi hospitalizacija zbog akutne egzacerbacije HOBP su bili veći kod pacijenata koji su u jednogodišnjem periodu pre hospitalizacije koristili neadekvatnu terapiju u odnosu na pacijente koji su koristili adekvatnu terapiju.
5. Multivarijantnom logističkom analizom utvrđeni nezavisni prediktori direktnih troškova lečenja su: muški pol, pušačka navika, teška AEHOBP, prisustvo acidoze, primena neadekvatne ili adekvatne terapije trajanja kraćeg od devet meseci tokom godine koja je prethodila hospitalnom lečenju egzacerbacije.
6. Pacijenti koji su imali tešku AEHOBP imaju veće ukupne troškove hospitalizacije u odnosu na pacijente sa srednje teškom AEHOBP.
7. Postoji statistički značajna razlika u odnosu na težinu AEHOBP u ukupnim troškovima, u troškovima za sanitetski materijal, u medicinskim uslugama i u troškovima za lekove.
8. Adekvatnu farmakološku terapiju godinu dana pre hospitalizacije je koristio manji broj pacijenata.

## 7. LITERATURA:

1. Udruženje ISPOR Srbija: Troškovi, kvalitet i ishodi zdravstvene zaštite; 2011.
2. Hurst JR, Vestbo J, M.D., Anzueto A et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease N Engl J Med 2010; 363:1128-1138.
3. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [fact sheet May 2014]; Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
4. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et.al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. Lancet 2007;131:29-36.
5. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Available from: <http://www.goldcopd.org>
6. National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/research/reports/2012-mortality-chart-book.html>.
7. Machlin S, Chowdhury S. Expenses and characteristics of physician visits in different ambulatory care settings, 2008. MEPS Statistical Brief #318, March 2011.
8. Soni A. Top 10 most costly conditions among men and women, 2008: estimates for the U.S. civilian non institutionalized adult population, age 18 and older. MEPS Statistical Brief #331, July 2011. Available from: [http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data\\_files/publications/st331/stat331.shtml](http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data_files/publications/st331/stat331.shtml)
9. Mapel W. D, Roberts H. M. New clinical insights into chronic obstructive pulmonary disease and their implications for pharmacoeconomic analyses. Pharmacoeconomics 2012; 30 (10): 869-885.
10. Earnshaw SR, Wilson MR, Dalal AA, et al. Costeffectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 microg) in the treatment of COPD. Respir Med 2009; 103 (1): 12-21.

11. Nielsen R, Johannessen A, Benediktsdottir B, et al. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009; 34 (4): 850-7.
12. Gani R, Griffin J, Kelly S, et al. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2010; 19 (1): 68-74.
13. Hoogendoorn M, Rutten-van Molken MP, Hoogenveen RT, et al. Developing and applying a stochastic dynamic population model for chronic obstructive pulmonary disease. *Value Health* 2011; 14 (8): 1039-47.
14. Price D, Gray A, Gale R, et al. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105 (11): 1635-47.
15. Zaniolo O, Iannazzo S, Pradelli L, et al. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium bromide in the long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy. *Eur J Health Econ* 2012; 13 (1): 71-80.
16. Mapel DW, Schum M, Lydick E, et al. A new method for examining the cost savings of reducing COPD exacerbations. *Pharmacoeconomics* 2010; 28 (9): 733-49.
17. Neyt M, Devriese S, Thiry N, et al. Tiotropium's costeffectiveness for the treatment of COPD: a cost-utility analysis under real-world conditions. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 47.
18. Lakić D, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in Serbia. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71 (2): 137-143.
19. Bootman J. L, et al. *Principles of Pharmacoeconomics* 2005; 50-207.
20. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 1996.
21. Roux L, Donaldson C. Economics and obesity: costing the problem or evaluating solutions? *Obes Res*. 2004;12:173–179.
22. Hodgson TA, Meiners MR. Cost of illness methodology: a guide to current practices and procedures. *Milbank Mem Fund Q Health Soc*. 1982;60:429–462.
23. Rice DP. Cost of illness: fact or fiction. *Lancet* 1994; 344: 1519-20.

24. Tarricone R. Cost-of-illness: what room in health economics? *Health Policy*. 2006;77:51-63.
25. Rice DP. Cost of illness studies: what is good about them? *Inj Prev*. 2000;6:177–179.
26. Luce BR, Manning WG, Siegel JE, Lipscomb J. Estimating costs in cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 1996. pp. 173–213.
27. Hodgson TA. Costs of illness in cost-effectiveness analysis: a review of the methodology. *Pharmacoeconomics*. 1994;6:536–552.
28. Byford S, Raftery J. Perspectives in economic evaluation. *BMJ*. 1998;316:1529–1530.
29. Goetzel RZ, Long SR, Ozminkowski RJ, Hawkins K, Wang S, Lynch W. Health, absence, disability, and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting US employers. *J Occup Environ Med*. 2004;46:398–412.
30. Ament A, Evers S. Cost of illness studies in health care: comparison of two cases. *Health Policy* 1993; 26: 29-42.
31. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000; 343:269-80.
32. Lung health in Europe: Facts and figures. European Lung Foundation 2013.p: 16-45.
33. The Merck Manual of diagnosis and therapy, 19<sup>th</sup> edition. Chronic obstructive pulmonary disease, 2011.
34. Barnes PJ. Chronic Obstructive pulmonary Disease: Effect beyond the lungs. *Plos Med* 2010; 7 (3).
35. ACP Clinical Practice Guidelines: Diagnosis and management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155:179-191.
36. National Clinical Guideline Centre (2010) Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and

- secondary care. London National Clinical Guideline Centre. Available from <http://guidance.nice.org.uk/cg/01/Guidance/pdf/english>.
37. Zvezdin B. Egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća: Hronična opstruktivna bolest pluća. Vesna Bošnjak-Petrović. Medicinski fakultet, Beograd, 2011.
  38. Zvezdin Biljana. Hronična opstruktivna bolest pluća i komorbiditeti: Savremena saznanja o hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. Urednik Ivana Stanković, Medicinski fakultet, Niš, 2012.
  39. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Immunology* 2008;8:183-192.
  40. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med* 17.2006; 3:e442.
  41. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badmagarev E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: Systematic review and meta analysis. *Eur Respir J*. 2006;28:523-32.
  42. Raheison C, Giordet PO. Epidemiology of COPD. Review. *Eur Respir Rev* 2009;18:114,213-221.
  43. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR et. al. Chronic Obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-81.
  44. Niewoehner DE: Clinical practice. Outpatient management of severe COPD. *N Engl J Med* 2010;362:1407-16.
  45. WHO. European health for all database (HFA-DB), World Health Organization Regional Office for Europe Updated: January 2013 (available at: <http://data.euro.who.int/hfad/>).
  46. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2011; Beograd, 2012 (available at: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2011.pdf>)
  47. European mortality database - MDB, WHO, 2012. available at <http://www.who.int/whr/2004/en/>
  48. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self- complete measure for

- chronic airflow limitation - the St George's Respiratory Questionnaire. *Amer Rev Respir Dis.* 1992;145:1321-7.
49. ATS/ERS task force. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31: 416–468.
50. Suissa S, Sophie Dell'Aniello SD and Pierre Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012 November; 67(11): 957–963.
51. Nacionalni vodič dobre prakse za dijagnostikovanje i lečenje hronične opstruktivne bolesti pluća, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013.
52. Machlin S, Chowdhury S. Expenses and characteristics of physician visits in different ambulatory care settings, 2008. MEPS Statistical Brief #318, March 2011. Available from : [http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data\\_files/publications/st318/stat318.pdf](http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data_files/publications/st318/stat318.pdf)
53. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Multu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26(2):234-41.
54. NHLBI. Department of Health and Human Services. Chronic obstructive pulmonary disease(data fact sheet).March 2003.
55. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-42.
56. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
57. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:698-702.
58. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary



- disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
59. Donaldson GC, et al. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
60. Donaldson GC, et al. *Eur Respir J* 2003;22: 931–936.
61. Seemungal TA, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418–1422.
62. Groenewegen KH, et al. *Chest* 2003; 124: 459–467.
63. Soler-Cataluna JJ, et al. *Thorax* 2005; 60: 925–931.
64. Caramori G, Adcock IM, Papi A. Clinical Definition of COPD Exacerbations and Classification of Their Severity. *Southern Medical Journal* 2009, vol 102, no 3: 277-282.
65. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
66. Nacionalni vodič dobre prakse za dijagnostikovanje i lečenje arterijske hipertenzije, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2012.
67. Nacionalni vodič dobre prakse za dijagnostikovanje i lečenje diabetes mellitus-a, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013.
68. Tufts Cost Effectiveness Analysis Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/SearchingtheCEARRegistry/SearchtheCEARRegistry.aspx> Updated Dec 2015.
69. Ozkaya et al. The costs of hospitalization in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2011;3 15–18.
70. Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prutz C, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002;96(9):700–8.
71. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R, DAFNE Study Group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis COPD. *Chest* 2002;121(5):1449–55.

72. N. Mittmanna, L. Kuramoto et al. The cost of moderate and severe COPD exacerbations to the Canadian healthcare system. *Respiratory Medicine* (2008) 102: 413–421.
73. Bilde L. et al. The cost of treating patients with COPD in Denmark - A population study of COPD patients compared with non-COPD controls. *Respiratory Medicine* (2007); 101: 539–546.
74. Blasi F. et al. The Clinical and Economic Impact of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cohort of Hospitalized Patients. *PLoS ONE* 2014 9(6): e101228.
75. Vodič DobroApotekarske Prakse (Službeni glasnik RS, 57/11).
76. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Available from: <http://www.zzzs.si/>
77. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Available from: <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>
78. Rodrigo GJ, et al. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systemic review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25(1):40-7.
79. Dalal AA, Christensen L, Liu F, Riedel AA (2010) Direct costs of chronic obstructive pulmonary disease among managed care patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 5: 341–349.
80. J. FM van Boven et al. Improving inhaler adherence in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a cost-effectiveness analysis. *Respiratory Research* 2014, 15:66.
81. Cleemput I, Crott R, Vrijens F, Huybrechts M, Van Wilder P, Ramaekers D: Voorlopige richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek in België, Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE reports 28A; 2006.
82. Weinberger M et al. Effectiveness of pharmacist care for patients with reactive airways disease –A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 1594–602.
83. Bosnic-Anticevich SZ, Sinha H, So S, Reddel HK. Metered-Dose Inhaler Technique: The Effect of Two Educational Interventions Delivered in Community Pharmacy Over Time. *J Asthma* 2010; 47: 251–56

84. Hammerlein A, Muller U, Schulz M. Pharmacist-led intervention study to improve inhalation technique in asthma and COPD patients. *J Eval Clin Pract* 2011; 17: 61–70
85. Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, Swensen AR, Duh MS (2010) The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. *COPD* 7: 214–228.
86. Tommelein E, Mehuys E, Van Hees T, Adriaens E, Van Bortel L, Christiaens T, Van Tongelen I, Remon JP, Boussery K, Brusselle G. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2014, 77(5):756–766.
87. Casas A, Troosters T, Garcia-Aymerich J, Roca J, Hernandez C, Alonso A, del Pozo F, de Toledo P, Anto JM, Rodriguez-Roisin R, Decramer M, Project C. Integrated care prevents hospital isations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 28: 123–30.
88. Khdour MR, Kidney JC, Smyth BM, McElnay JC. Clinical pharmacy-led disease and medicine management programme for patients with COPD. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 588–98.
89. Jarab AS, Alqudah SG, Khdour M, Shamssain M, Mukattash TL. Impact of pharmaceutical care on health outcomes in patients with COPD. *Int J Clin Pharm* 2012; 34: 53–62.
90. Wilkinson TMA, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TAR, Wedzicha JA. Early therapy improves of chronic obstructive outcomes of exacerbations pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1298–303.
91. Sundhedsstyrelsen. Takstsystem 2002—Vejledning. København:Sundhedsstyrelsen; 2003.
92. Sygesikringens Forhandlingsudvalg. Sygesikringstakster, oktober 2002. København: Sygesikringens Forhandlingsudvalg; 2002.

93. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997;10:822–7.
94. Prescott E, Osler M, Hein HO, Borch-Johnsen K, Schnohr P, Vestbo J. Life expectancy in Danish women and men related to smoking habits: smoking may affect women more. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:131–2.
95. Prescott E, Osler M, Andersen PK, et al. Mortality in women and men in relation to smoking. *Int J Epidemiol* 1998;27:27–32.
96. Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S51-9.
97. Garcia-Azmerich J. et al. Risk Factors for Hospitalization for a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: EFRAM STUDY. *Am J Respir Crit Care* 2001;164:1002–1007.
98. Kessler R. et al. Predictive Factors of Hospitalization for Acute Exacerbation in a Series of 64 Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158–164.
99. Dal Negro R. Optimizing economic outcomes in the management of COPD. *International Journal of COPD*, 2008; 3: 1–10.
100. Celli BR, MacNee W, Force AET (2004) Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal* 23: 942–946.

## 8. SKRAĆENICE:

HOBP-hronična opstruktivna bolest pluća

AEHOBP-akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća

GOLD-Globalna Inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest pluća

ERS-Evropsko Respiratorno društvo; *European Respiratory Society*

ISPOR-Internacionalno društvo za farmakoekonomska istraživanja

HMC-human capital metod računanja

COI- cost of illness, analiza isplativosti

CBA-cost-benefit analiza, analiza troškova i dobiti

CEA-cost-effectiveness analiza, analiza troškovi-efektivnost

CUA-cost-utility analiza, analiza korisnosti troškova

FEV<sub>1</sub>-forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

SZO-Svetska zdravstvena organizacija

NIV-neinvazivna mehanička ventilacija

cAMP-ciklični adenzin monofosfat

cGMP-ciklični guanozin monofosfat

PDE4-fosfodiesteraza četiri

TNF alfa-tumor nekrosis alfa faktor

IL-8-interleukin osam

ME AEHOBP-srednje teška akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća

SE AEHOBP-teška akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća

LABA-dugodelujući beta 2 agonist

LAMA-dugodelujući antiholinergik

TB-tuberkuloza

OSAS-obstructive sleep apnea syndrome

ALRI-akutna infekcija donjih respiratornih puteva

DALY- godine života korigovane prema invaliditetu (disability-adjusted life year)

NA- nije dostupno

DDD-dnevna doza leka

RZZO-Republički zavod za zdravstveno osiguranje Srbije

DKK- Danska kruna

DRG- grupe prema dijagnozi bolesti,*Diagnosis-Related-Group*

## 9. PRILOZI

U prilogu se nalaze liste lekova Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje iz meseca januara 2012.godine.

Prilog 1. Lista A - Lekovi koji se propisuju i izdaju na obrascu lekarskog recepta

JKL	ATC	INN	Zaštićeno ime leka	FO	Pakovanje i jačina leka	Naziv proizvođača leka	Država proizvođnje leka	Cena leka na veliko za pakovanje	DDD	Cena leka na veliko po DDD	Participacija osiguranog lica
	R				RESPIRATORNI SISTEM - LEKOVI ZA LEČENJE BOLESTI RESPIRATORNOG SISTEMA						
	R01				Nazalni preparati						
	R01A				Dekongestivi I ostali nazalni preparati za lokalnu primenu						
	R01AD				Kortikosteroidi						
	R01AD09	mometazon									
7110310	R01AD09	mometazon	NASONEX	sprej za nos, suspenzija	bočica sa raspršivačem, 1 po 120 doza (0,05%)	Schering Plough Labo N.V.	Belgija	659,40	200 mcg	21,98	50,00
7110311	R01AD09	mometazon	NASONEX	sprej za nos, suspenzija	bočica sa raspršivačem, 1 po 140 doza (0,05%)	Schering Plough Labo N.V.	Belgija	769,30	200 mcg	21,98	50,00
	<b>NAPOMENA</b>	Samo za decu do 19 godina starosti na osnovu mišljenja dečjeg alergologa ili dečjeg pulmologa ili otorinolaringologa ili lekara pedijatra u službi pulmologije.									
	R01AD12	flutikazonfuroat									
7110033	R01AD12	flutikazonfuroat	AVAMYS	sprej za nos, suspenzija	bočica sa pumpom za doziranje, 1 po 120 doza (27,5 mcg/doza)	Glaxo Operations UK Limited	Velika Britanija	659,30	110 mcg	21,98	50,00
	<b>NAPOMENA</b>	Samo za decu do 19 godina starosti na osnovu mišljenja dečjeg alergologa ili dečjeg pulmologa ili otorinolaringologa ili lekara pedijatra u službi pulmologije.									
	R03				LEKOVI KOJI SE PRIMENJUJU U OPSTRUKTIVNOJ PLUĆNOJ BOLESTI						
	R03A				Adrenergici, inhalacioni						
	R03AC				Selektivni agonisti beta-2-adrenoreceptora						
	R03AC02	salbutamol									
7114462	R03AC02	salbutamol	SPALMOTIL	rastvor za raspršivanje	bočica, 1 po 10 ml (5 mg/ml)	Galenika a.d.	Republika Srbija	175,00	10 mg	35,00	50,00
7114550	R03AC02	salbutamol	VENTOLIN	suspenzija za inhalaciju pod pritiskom	Inhalator pod pritiskom sa dozerom, 1 po 10 ml (200 doza po 0,1 mg)	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.	Poljska	257,10	0,8 mg	10,28	50,00
7114685	R03AC02	salbutamol	ECOSAL	suspenzija za inhalaciju pod pritiskom	kontejner pod pritiskom sa ventilom za doziranje, 1 po 200 doza (100 mcg/doza)	Ivax Pharmaceuticals	Češka	257,10	0,8 mg	10,28	50,00
	<b>INDIKACIJE</b>	1. Bronhijalna astma (J45).									

JKL	ATC	INN	Zaštićeno ime leka	FO	Pakovanje i jačina leka	Naziv proizvođača leka	Država proizvodnje leka	Cena leka na veliko za pakovanje	DDD	Cena leka na veliko po DDD	Participacija osiguranog lica
	R03AC12	salmeterol									
7114591	R03AC12	salmeterol	SEREVENT Inhaler CFC-Free	suspenzija za inhalaciju pod pritiskom	Inhalator pod pritiskom sa dozerom, 1 po 120 doza (25 mcg/doza)	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.	Poljska	1.880,60	100 mcg	62,69	50,00
INDIKACIJE		1. Bronhijalna astma, samo uz terapiju inhalacionim kortikosteroidima (J45).									
NAPOMENA		Samo za decu do 19 godina starosti. Lek se uvodi u terapiju na osnovu mišljenja pulmologa ili pneumoftiziologa ili alergologa ili interniste ili pedijatra u službi pulmologije.									
	R03AC13	formoterol									
7114162	R03AC13	formoterol	OXIS TURBOHALER	prašak za inhalaciju	kontejner višedozni, 1 po 60 doza (4,5 mcg/doza)	AstraZeneca AB	Švedska	940,30	24 mcg	62,69	50,00
7114163	R03AC13	formoterol	OXIS TURBOHALER	prašak za inhalaciju	kontejner višedozni, 1 po 60 doza (9 mcg/doza)	AstraZeneca AB	Švedska	1.880,60	24 mcg	62,69	50,00
INDIKACIJE		1. Bronhijalna astma, samo uz terapiju inhalacionim kortikosteroidima (J45).									
NAPOMENA		Samo za decu do 19 godina starosti. Lek se uvodi u terapiju na osnovu mišljenja pulmologa ili pneumoftiziologa ili alergologa ili interniste ili pedijatra u službi pulmologije.									
	R03AK	Adrenergici i drugi lekovi za opstruktivne plućne bolesti u kombinaciji									
	R03AK03	fenoterol, ipratropijum bromid									
7114725	R03AK03	fenoterol, ipratropijum bromid	BERODUAL N	rastvor za inhalaciju pod pritiskom	Inhalator pod pritiskom sa dozerom, 1 po 200 doza (0,05 mg + 0,021 mg)/ doza	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH	Nemačka	703,70	6 inh.	21,11	50,00
7114129	R03AK03	fenoterol, ipratropijum bromid	BERODUAL	rastvor za raspršivanje	bočica od tamnog stakla, 1 po 20 ml ( 0,5 mg/ml + 0,25 mg/ml )	Istituto De Angel S.R.L.	Italija	344,40	-	-	50,00
INDIKACIJE		1. Bronhijalna astma (J45). 2. Hronična opstruktivna bolest pluća kod odraslih za umereno teške, teške i veoma teške ( II, III ili IV stadijum ) oblike bolesti (J44).									
	R03AK06	flutikazon propionat, salmeterol									
7114670	R03AK06	flutikazon, salmeterol	SERETIDE DISCUS	prašak za inhalaciju, podeľen	diskus, 1 po 60 doza (100 mcg/doza + 50 mcg/doza)	Glaxo Wellcome Operations	Velika Britanija	2.253,30	2 inh.	75,11	50,00



JKL	ATC	INN	Zaštićeno ime leka	FO	Pakovanje i jačina leka	Naziv proizvođača leka	Država proizvodnje leka	Cena leka na veliko za pakovanje	DDD	Cena leka na veliko po DDD	Participacija osiguranog lica
7114671	R03AK06	flutikazon, salmeterol	SERETIDE DISCUS	prašak za inhalaciju, podeljen	diskus, 1 po 60 doza (250 mog/doza + 50 mog/doza)	Glaxo Wellcome Operations	Velika Britanija	2.922,50	2 Inh.	97,42	50,00
7114672	R03AK06	flutikazon, salmeterol	SERETIDE DISCUS	prašak za inhalaciju, podeljen	diskus, 1 po 60 doza (500 mog/doza + 50 mog/doza)	Glaxo Wellcome Operations	Velika Britanija	3.845,80	2 Inh.	128,19	50,00
<b>INDIKACIJE</b>		1. Bronhijalna astma (J45).									
<b>NAPOMENA</b>		Samo za decu do 19 godina starosti. Lek se uvodi u terapiju na osnovu mišljenja pulmologa ili pneumoftiziologa ili alergologa ili interniste ili pedijatra u službi pulmologije.									
	R03AK07	budesonid, formoterol									
7114710	R03AK07	budesonid, formoterol	SYMBICORT TURBOHALER	prašak za inhalaciju	Inhaler, 1 po 60 doza (80 mog + 4,5 mog)	AstraZeneca AB	Švedska	1.585,40	4 Inh.	105,69	50,00
7114711	R03AK07	budesonid, formoterol	SYMBICORT TURBOHALER	prašak za inhalaciju	Inhaler, 1 po 60 doza (160 mog + 4,5 mog)	AstraZeneca AB	Švedska	1.943,60	4 Inh.	129,57	50,00
7114712	R03AK07	budesonid, formoterol	SYMBICORT TURBOHALER	prašak za inhalaciju	1 po 60 doza (320 mog + 9 mog)	AstraZeneca AB	Švedska	3.662,70	2 Inh.	122,09	50,00
<b>INDIKACIJE</b>		1. Bronhijalna astma (J45).									
<b>NAPOMENA</b>		Samo za decu do 19 godina starosti. Lek se uvodi u terapiju na osnovu mišljenja pulmologa ili pneumoftiziologa ili alergologa ili interniste ili pedijatra u službi pulmologije.									
	R03B	Ostali lekovi za opstruktivne plućne bolesti, inhalacioni									
	R03BA	Glukokortikoidi									
	R03BA01	beklometazon									
7114562	R03BA01	beklometazon	BECLOFORTE CFC-FREE INHALER	rastvor za inhalaciju pod pritiskom	Inhalator pod pritiskom sa dozerom, 1 po 200 doza (250 mog/1 doza)	Glaxo Wellcome Production	Francuska	652,80	800 mcg	10,44	50,00
7114680	R03BA01	beklometazon dipropionat	ECOBEC	aerosol	kontejner pod pritiskom, 1 po 200 doza (100 mcg/1 doza)	Ivax Pharmaceuticals	Češka	660,90	800 mcg	26,44	50,00

JKL	ATC	INN	Zaštićeno ime leka	FO	Pakovanje i jačina leka	Naziv proizvođača leka	Država proizvodnje leka	Cena leka na veliko za pakovanje	DDD	Cena leka na veliko po DDD	Participacija osiguranog lica
	R03D	Drugi lekovi za sistemsku primenu u opstruktivnim plućnim bolestima									
	R03DA	Ksantini									
	R03DA04	teofilin									
1114220	R03DA04	teofilin	DUROFILIN	kapsula retard	bilster, 40 po 125 mg	Zdravlje a.d.	Republika Srbija	118,80	0,4 g	9,50	50,00
1114221	R03DA04	teofilin	DUROFILIN	kapsula retard	bilster, 40 po 250 mg	Zdravlje a.d.	Republika Srbija	228,60	0,4 g	9,14	50,00
	R03DA05	aminofilin									
1114292	R03DA05	aminofilin	AMINOFILIN	tableta sa produženim oslobađanjem	bilster, 20 po 350 mg	Srbiolek a.d.	Republika Srbija	185,00	0,6 g	15,86	50,00
1114503	R03DA05	aminofilin	AMINOFILIN Retard	tableta sa produženim oslobađanjem	bilster, 20 po 350 mg	Jugoremedija a.d.	Republika Srbija	185,00	0,6 g	15,86	50,00
	R03DC	Antagonisti receptora leukotriena									
	R03DC03	montelukast									
1114640	R03DC03	montelukast	SINGULAIR	tableta za zvakanje	bilster, 28 po 5 mg	Merck Sharp & Dohme	Holandija	2.093,20	10 mg	149,51	50,00
1114643	R03DC03	montelukast	SINGULAIR	film tableta	bilster, 28 po 10 mg	Merck Sharp & Dohme	Holandija	2.093,20	10 mg	74,76	50,00
3114644	R03DC03	montelukast	SINGULAIR	granule	kesica, 28 po 4 mg	Merck Sharp & Dohme B.V.	Holandija	2.093,20	10 mg	186,89	50,00
1114646	R03DC03	montelukast	SINGULAIR	tableta za zvakanje	bilster, 28 po 4 mg	Merck Sharp & Dohme B.V.	Holandija	2.093,20	10 mg	186,89	50,00
1114752	R03DC03	montelukast	MONKASTA	tableta za zvakanje	bilster, 28 po 4 mg	Krika Polska Spolka z.o.o.	Pojlska	2.093,20	10 mg	186,89	50,00
1114750	R03DC03	montelukast	MONKASTA	tableta za zvakanje	bilster, 28 po 5 mg	Krika Polska Spolka z.o.o.	Pojlska	2.093,20	10 mg	149,51	50,00
1114753	R03DC03	montelukast	MONKASTA	film tableta	bilster, 28 po 10 mg	Krika Polska Spolka z.o.o.	Pojlska	2.093,20	10 mg	74,76	50,00
INDIKACIJE	1. Bronhijalna astma (J45).										
NAPOMENA	Samo za decu do 19 godina starosti. Lek se uvodi u terapiju kao dodatna terapija kada primena inhalacionih kortikosteroida ne obezbeđuje odgovarajuću kontrolu bolesti. Tablete i granule od 4 mg se mogu koristiti kao alternativa niskim dozama inhalacionih kortikosteroida samo za decu do 5 godina starosti. Lek se uvodi u terapiju na osnovu mišljenja pulmologa ili pneumoftziologa ili alergologa ili imunologa ili pedijatra u službi pulmologije.										

Prilog 2.

Lista A1 - Lekovi koji se propisuju i izdaju na obrascu lekarskog recepta, a koji imaju terapijsku paralelu (terapijsku alternativu) lekovima u Listi A

JKL	ATC	INN	Zaštićeno ime leka	FO	Pakovanje i jačina leka	Naziv proizvođača leka	Država proizvodnje leka	Cena leka na veliko za pakovanje	DDD	Cena leka na veliko po DDD	Participacija osiguranog lica
	R	RESPIRATORNI SISTEM - LEKOWI ZA LEĆENJE BOLESTI RESPIRATORNOG SISTEMA									
	R01	Nazalni preparati									
	R01A	Dekongestivi I ostali nazalni preparati za lokalnu primenu									
	R01AD	Kortikosteroidi									
	R01AD01	beklometazon									
7110022	R01AD01	beklometazon	BECONASE	sprej za nos, suspenzija	1 po 200 doza (50 mcg/doza )	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.	Poljska	321,90	0,4 mg	12,88	35%
7110023	R01AD01	beklometazon dipropionat	NASOBEC	sprej za nos, suspenzija	boćica sa raspršivaćem, 1 po 30 ml (200 doza po 50 mcg)	Ivax Pharmaceuticals	Ćeška	321,90	0,4 mg	12,88	35%
	R03	LEKOWI KOJI SE PRIMENJUJU U OPSTRUKTIVNOJ PLUĆNOJ BOLESTI									
	R03A	Adrenergici, inhalacioni									
	R03AC	Selektivni agonisti beta-2-adrenoreceptora									
	R03AC12	salmeterol									
7114591	R03AC12	salmeterol	SEREVENT Inhaler CFC-Free	suspenzija za inhalaciju pod pritiskom	Inhalator pod pritiskom sa dozerom, 1 po 120 doza (25 mcg/doza)	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.	Poljska	1.880,60	100 mcg	62,69	35%
	INDIKACIJE	1. Bronhijalna astma, samo uz terapiju inhalacionim kortikosteroidima (J45), 2. Hronična opstruktivna bolest pluća kod odraslih za umereno teške, teške i veoma teške ( II, III ili IV stadijum) oblike bolesti ( J44 ).									
	NAPOMENA	Lek se uvodi u terapiju za indikacije pod tačkama 1. i 2. na osnovu mišljenja pulmologa ili pneumoftiziologa ili alergologa ili imunologa ili interniste u služb pulmologije.									
	R03AC13	formoterol									
7114162	R03AC13	formoterol	OXIS TURBOHALER	prašak za inhalaciju	kontejner višedozni, 1 po 60 doza (4,5 mcg/doza)	AstraZeneca AB	Švedska	940,30	24 mcg	62,69	35%
7114163	R03AC13	formoterol	OXIS TURBOHALER	prašak za inhalaciju	kontejner višedozni, 1 po 60 doza (9 mcg/doza)	AstraZeneca AB	Švedska	1.880,60	24 mcg	62,69	35%
	INDIKACIJE	1. Bronhijalna astma, samo uz terapiju inhalacionim kortikosteroidima (J45), 2. Hronična opstruktivna bolest pluća kod odraslih za umereno teške, teške i veoma teške ( II, III ili IV stadijum) oblike bolesti ( J44 ).									
	NAPOMENA	Lek se uvodi u terapiju za indikacije pod tačkama 1. i 2. na osnovu mišljenja pulmologa ili pneumoftiziologa ili alergologa ili imunologa ili interniste u služb pulmologije.									

JKL	ATC	INN	Zaštićeno ime leka	FO	Pakovanje i jačina leka	Naziv proizvođača leka	Država proizvodnje leka	Cena leka na veliko za pakovanje	DDD	Cena leka na veliko po DDD	Participacija osiguranog lica
	R03AK	Adrenergici i drugi lekovi za opstruktivne plućne bolesti u kombinaciji									
	R03AK06	flutikazon propionat, salmeterol									
7114670	R03AK06	flutikazon, salmeterol	SERETIDE DISCUS	prašak za inhalaciju, podeļjen	diskus, 1 po 60 doza (100 mg/doza + 50 mg/doza)	Glaxo Wellcome Operations	Velika Britanija	2.253,30	2 inh.	75,11	35%
7114671	R03AK06	flutikazon, salmeterol	SERETIDE DISCUS	prašak za inhalaciju, podeļjen	diskus, 1 po 60 doza (250 mg/doza + 50 mg/doza)	Glaxo Wellcome Operations	Velika Britanija	2.922,50	2 inh.	97,42	35%
7114672	R03AK06	flutikazon, salmeterol	SERETIDE DISCUS	prašak za inhalaciju, podeļjen	diskus, 1 po 60 doza (500 mg/doza + 50 mg/doza)	Glaxo Wellcome Operations	Velika Britanija	3.845,80	2 inh.	128,19	35%
INDIKACIJE	1. Bronhijalna astma (J45). 2. Hronična opstruktivna bolest pluća kod odraslih za teške i veoma teške ( III ili IV stadijum ) oblike bolesti (J44).										
NAPOMENA	Za indikacije pod tačkom 1. i 2. lek se uvodi u terapiju na osnovu mišljenja pulmologa ili pneumoftiziologa ili alergologa ili imunologa ili interniste u službi pulmologije. Za indikaciju pod tačkom 2. mišljenje mora da sadrži stadijum bolesti (III ili IV).										
	R03AK07	budesonid, formoterol									
7114710	R03AK07	budesonid, formoterol	SYMBICORT TURBOHALER	prašak za inhalaciju	1 po 60 doza (80 mg + 4,5 mg)	AstraZeneca AB	Švedska	1.585,40	4 inh.	105,69	35%
7114711	R03AK07	budesonid, formoterol	SYMBICORT TURBOHALER	prašak za inhalaciju	1 po 60 doza (160 mg + 4,5 mg)	AstraZeneca AB	Švedska	1.943,60	4 inh.	129,57	35%
7114712	R03AK07	budesonid, formoterol	SYMBICORT TURBOHALER	prašak za inhalaciju	1 po 60 doza (320 mg + 9 mg)	AstraZeneca AB	Švedska	3.662,70	2 inh.	122,09	35%
INDIKACIJE	1. Bronhijalna astma (J45). 2. Hronična opstruktivna bolest pluća kod odraslih za teške i veoma teške ( III ili IV stadijum ) oblike bolesti (J44).										
NAPOMENA	Za indikacije pod tačkom 1. i 2. lek se uvodi u terapiju na osnovu mišljenja pulmologa ili pneumoftiziologa ili alergologa ili imunologa ili interniste u službi pulmologije. Za indikaciju pod tačkom 2. mišljenje mora da sadrži stadijum bolesti (III ili IV).										

JKL	ATC	INN	Zaštićeno ime leka	FO	Pakovanje i jačina leka	Naziv proizvođača leka	Država proizvodnje leka	Cena leka na veliko za pakovanje	DDD	Cena leka na veliko po DDD	Participacija osiguranog lica
	R03B	Ostali lekovi za opstruktivne plućne bolesti, inhalacioni									
	R03BA	Glukokortikoidi									
	R03BA02	budesonid									
7114572	R03BA02	budesonid	PULMICORT TURBOHALER	prašak za inhalaciju	Inhaler, 1 po 100 doza (200 mcg/doza)	AstraZeneca AB	Švedska	828,00	800 mcg	33,12	35%
7114574	R03BA02	budesonid	PULMICORT TURBOHALER	prašak za inhalaciju	Inhaler, 1 po 100 doza (400 mcg/doza)	AstraZeneca AB	Švedska	1.655,90	800 mcg	33,12	35%
<b>INDIKACIJE</b>		1. Bronhijalna astma (J45).									
<b>NAPOMENA</b>		Lek se uvodi u terapiju na osnovu mišljenja pulmologa ili pneumoftiziologa ili alergologa ili imunologa ili interniste u službi pulmologije.									
	R03BA02	budesonid									
7114722	R03BA02	budesonid	TAFEN NOVOLIZER	prašak za inhalaciju	uložak, 1 po 200 doza (200 mcg/doza)	Lek farmacevtska družba d.d.	Slovenija	1.255,60	800 mcg	25,11	35%
7114721	R03BA02	budesonid	TAFEN NOVOLIZER	prašak za inhalaciju	Inhalator i uložak, 1 po 200 doza (200 mcg/doza)	Lek farmacevtska družba d.d.	Slovenija	1.329,10	800 mcg	26,58	35%
<b>INDIKACIJE</b>		1. Bronhijalna astma (J45).									
<b>NAPOMENA</b>		Lek se uvodi u terapiju na osnovu mišljenja pulmologa ili pneumoftiziologa ili alergologa ili imunologa ili interniste u službi pulmologije.									
	R03BA08	ciklesonid									
7114744	R03BA08	ciklesonid	ALVESCO 160	rastvor za inhalaciju pod pritiskom	sprej bočica sa dozerom, 1 po 60 doza (160 mcg/doza)	Nycomed GmbH	Nemačka	1.686,70	0,16 mg	28,11	35%
7114741	R03BA08	ciklesonid	ALVESCO 80	rastvor za inhalaciju pod pritiskom	sprej-boca sa dozerom, 1 po 10 ml (120 doza po 80 mcg)	Nycomed GmbH	Nemačka	3.125,90	0,16 mg	52,10	35%
<b>INDIKACIJE</b>		1. Bronhijalna astma (J45).									
<b>NAPOMENA</b>		Lek se uvodi u terapiju na osnovu mišljenja pulmologa ili pneumoftiziologa ili alergologa ili imunologa ili interniste u službi pulmologije.									

JKL	ATC	INN	Zaštićeno ime leka	FO	Pakovanje i jačina leka	Naziv proizvođača leka	Država proizvodnje leka	Cena leka na veliko za pakovanje	DDD	Cena leka na veliko po DDD	Participacija osiguranog lica
	R03BB	Antiholinergici									
	R03BB04	tiotropium-bromid									
7114730	R03BB04	tiotropium-bromid	SPIRIVA	prašak za inhalaciju, tvrda kapsula	bilster, 30 po 18 mg	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH	Nemačka	3.193,00	18 mcg	106,43	35%
7114732	R03BB04	tiotropijum-bromid	SPIRIVA RESPIMAT	rastvor za inhalaciju	uložak i Inhaler, 1 po 60 potisaka (30 doza) (2.5 mcg/potisak)	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Nemačka	3.193,00	5 mcg	106,43	35%
INDIKACIJE		1. Hronična opstruktivna bolest pluća kod odraslih za umereno teške, teške i veoma teške ( II, III ili IV stadijum) oblike bolesti (J44).									
NAPOMENA		Lek se uvodi u terapiju na osnovu mišljenja pulmologa ili pneumoftiziologa ili alergologa ili imunologa ili interniste u službi pulmologije.									
	R03D	Drugi lekovi za sistemsku primenu u opstruktivnim plućnim bolestima									
	R03DC	Antagonisti receptora leukotriena									
	R03DC03	montelukast									
1114643	R03DC03	montelukast	SINGULAIR	film tableta	28 po 10 mg	Merck Sharp & Dohme	Holandija	2.093,20	10 mg	74,76	35%
1114753	R03DC03	montelukast	MONKASTA	film tableta	bilster, 28 po 10 mg	Krika Polska Spolka z.o.o.	Poljska	2.093,20	10 mg	74,76	35%
INDIKACIJE		1. Bronhijalna astma (J45).									
NAPOMENA		Lek se uvodi u terapiju kao dodatna terapija kada primena inhalacionih kortikosteroida ne obezbeđuje odgovarajuću kontrolu bolesti. Lek se uvodi u terapiju na osnovu mišljenja pulmologa ili pneumoftiziologa ili alergologa ili imunologa ili interniste u službi pulmologije.									
	R06	ANTIHISTAMINICI ZA SISTEMSKU PRIMENU									
	R06A	Antihistaminici za sistemsku primenu									
	R06AX	Ostali antihistaminici za sistemsku upotrebu									
	R06AX13	loratadin									
3058293	R06AX13	loratadin	LORATADIN	sirup	1 po 120 ml ( 5 mg/5 ml)	Jugoremedija a.d.	Republika Srbija	206,70	10 mg	17,23	50%
3058282	R06AX13	loratadin	PRESSING	sirup	bočica staklena, 1 po 120 ml (5 mg/5 ml)	Hemofarm a.d.	Republika Srbija	206,70	10 mg	17,23	50%
INDIKACIJE		1. Alergijski rinitis (J30.1-J30.4), 2. Hronična vazomotorna urtikarija (L 50.8)									
NAPOMENA		Samo za decu do 6 godina starosti.									