



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Данка Тешић

**ЕКОНОМСКА АНАЛИЗА ОДНОСА ТРОШКОВА И ЕФИКАСНОСТИ
ДРОНЕДАРОНА У ОДНОСУ НА ОСТАЛЕ АНТИАРИТМИКЕ У ЛЕЧЕЊУ
НЕПЕРМАНЕНТНЕ АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2014. година

*Мојој мајци Наталији.
Хвала Накси за све.
Знам да би тата био јако поносан.*

Огромну захвалност дугујем професору Слободану Јанковићу на подршци, а надасве на стручним и корисним саветима и смерницама, током израде дисертације.

Изнад свега се захваљујем својој менторки доц. др Марини Костић на несебичној помоћи, стручним и добронамерним саветима, огромном стрпљењу и разумевању.

Од срца се захваљујем свом драгом брату, а пре свега доктору Душку Пауновићу из Опште болнице у Горњем Милановцу, на помоћи у прикупљању, обради и анализи података из медицинске документације.

Такође бих се захвалила сестри Катарини, мајци Наталији, Џонију и свим драгим пријатељима и колегама на стрпљењу, речима охрабрења и разумевању током свих ових година.

Садржај

1	УВОД.....	1
1.1	Атријална фибрилација и мождани удар.....	5
1.2	Дијагноза.....	6
1.3	Лечење.....	7
1.3.1	Дронедарон.....	9
1.3.2	Амјодарон.....	11
1.3.3	Пропафенон.....	13
1.3.4	Соталол.....	14
1.4	Фармакоекономске студије.....	15
1.4.1	Трошкови.....	17
1.4.2	Ефекти лекова.....	18
1.5	Анализа осетљивости.....	18
2	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ.....	20
2.1	Циљеви истраживања.....	20
2.2	Хипотезе истраживања.....	20
3	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	21
3.1	Фармакоекономија.....	21
3.2	Структура модела.....	24
3.2.1	Исходи.....	25
3.2.2	Вероватноће.....	25
3.2.2.1	Базалне вероватноће.....	25
3.2.2.2	Транзиционе вероватноће.....	26
3.2.2.2.1	Терапија дронедароном.....	26
3.2.2.2.2	Терапија амјодароном.....	28
3.2.2.2.3	Терапија пропафеноном.....	30
3.2.2.2.4	Терапија соталолом.....	31
3.2.3	Трошкови.....	32
3.2.3.1	Трошкови за „грану“ модела терапија дронедароном.....	32
3.2.3.2	Трошкови за „грану“ модела терапија амјодароном.....	37

3.2.3.3	Трошкови за „грану“ модела терапија пропафеноном.....	38
3.2.3.4	Трошкови за „грану“ модела терапија соталолом	39
3.3	Принцип израде модела.....	40
3.3.1	Лечење атријалне фибрилације дронедароном.....	42
3.3.2	Лечење атријалне фибрилације амјодароном	44
3.3.3	Лечење атријалне фибрилације пропафеноном.....	47
3.3.4	Лечење атријалне фибрилације соталолом	50
4	РЕЗУЛТАТИ	53
4.1	Приказ трошкова лечења атријалне фибрилације.....	53
4.2	Roll back анализа	55
4.3	Монте Карло симулација.....	57
4.3.1	Монте Карло - селекција оптималне стратегије	69
4.4	Анализа односа трошкова и ефикасности	70
4.5	Анализа осетљивости.....	74
4.5.1	Торнадо дијаграм	74
4.5.2	ICER торнадо дијаграм.....	78
5	ДИСКУСИЈА	82
6	ЗАКЉУЧЦИ.....	91
7	ЛИТЕРАТУРА	92
8	ПРИЛОГ	107
8.1	КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА	107
8.2	KEY WORDS DOCUMENTATION	111
8.3	БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА.....	115
8.4	СПИСАК ОБЈАВЉЕНИХ РАДОВА	116
8.5	AUTHOR'S CURRICULUM VITAE.....	117
8.6	LIST OF PUBLICATIONS (BOTH INTERNATIONAL AND NATIONAL)	118
8.7	ИНДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ.....	119

1 УВОД

Клинички поремећаји срчаног ритма се деле према месту порекла (настанка) на преткоморске и коморске, и према томе да ли је срчани рад убрзан (тахикардија) или успорен (брадикардија). Ове аритмије могу да изазову палпитације (свесна спознаја куцања срца) или симптоме церебралне хипоперфузије (осећање малаксалости или губитак свести). Најчешћи типови тахиаритмија су атријална фибрилација (АФ), треперење преткомора где је куцање срца потпуно неправилно и суправентрикуларна (преткоморска) тахикардија, где срце куца брзо али правилно. (Rang H et al, 2005)

Атријална фибрилација (АФ), било пароксизмална или перзистентна, је хронични поремећај, и веома је вероватно да ће се код већине пацијената поновити у неком тренутку. Неконтролисана преткоморска активација карактерише ову тахиаритмију, са последичним погоршањем атријалне функције и брзим, неправилним срчаним радом. Атријална фибрилација се испољава као поремећај у електричној контроли рада преткомора који смањује ефикасност контракције преткомора, што даље доводи до лупања срца, непријатног и веома нелагодног осећаја у грудима, излучивања низа хормона и неуротрансмитера и што је најопасније до повећаног ризика од тромбоемболије, хемодинамске нестабилности и повећаног ризика од можданог удара (Dixen U et al, 2007), затим до срчане инсуфицијенције и повећане смртности, посебно код жена (Singh BN et al, 2007).

Атријалну фибрилацију карактерише електрокардиограм (ЕКГ) у којем недостају конзистентни „П“ таласи и присуство неправилне грубе фибрилације или „ф“ таласа или неправилни QRS комплекси. У неким случајевима, пацијенти са атријалном фибрилација могу да прођу без икаквих симптома, али код већине пацијента се јавља палпитација, бол у грудима, вртоглавица или у тежим случајевима, губитак свести. Напад атријалне фибрилације може да се заврши сама од себе или може бити потребна интервенција (нпр. фармаколошка или медицинска кардиоверзија) (Saborido CM et al, 2010).

Патофизиолошке промене које претходе атријалној фибрилацији показују да било која врста структурне болести срца може да покрене спор али прогресиван процес

промена у коморама и преткоморама. Овај процес карактеришу пролиферација и диференцијација фибробласта у миофибробласте и појачано депоновање везивног ткива и фиброза у преткоморама. Ова промена у самој структури доводи до електричног раздвајања између мишићних влакана и олакшано започињање локалне проводљивости и одржавање атријалне фибрилације. Ова електроанатомска промена омогућава настанак више малих поновних учесника струјних кола која могу усталити аритмију (Camm AJ et al, 2010).

Нежељени ефекти атријалне фибрилације су резултат хемодинамске нестабилности повезане са брзим неправилним срчаним ритмом и тромбоемболијским компликацијама (формирање угрушака) удруженим са протромботичким стањем (интраатријална стаза крви, структурна болест срца и абнормалност крвних судова и поремећај тромбоцита и хемостазе). Протромботичка стања, код особа са атријалном фибрилацијом су повезана са предиспозицијом за срчани удар са приближно три пута већим ризиком него код људи без атријалне фибрилације (Ruigomez A et al, 2009).

Према водичу Европског друштва за кардиологију, разликују се следећи облици атријалне фибрилације:

1. први пут дијагностификована - сваки пацијент који је први пут примљен са атријалном фибрилацијом се сматра пацијентом код кога је она први пут откривена, независно од трајања аритмије или присуства и озбиљности симптома,
2. пароксизмална атријална фибрилација- сама се завршава, обично током 48 сати. Мада ова атријална фибрилација може да потраје до 7 дана, време од 48 сати је клинички значајно јер је после овог периода вероватноћа спонтане конверзије мала и мора се размотрити давање антикоагулантне терапије,
3. перзистентна АФ-присутна је када епизода атријална фибрилација или траје дуже од 7 дана или је потребна кардиоверзија како би се зауставила, било лековима, било директном кардиоверзијом применом струје.
4. дугогодишња перзистентна атријална фибрилација-траје годину или дуже, и захтева примену тада треба да се одлучи да се почне са терапијом за контролу ритма.
5. перманентна атријална фибрилација-потврда перманентне атријалне фибрилације настаје када пацијент (и лекар) прихвати да постоји аритмија. Контрола ритма се по дефиницији не спроводи код пацијената са перманентном АФ. Уколико је код пацијента

стање такво да може да се примени терапија контроле ритма, код таквог пацијента се поставља дијагноза - дугогодишње перзистентне (Camm AJ et al, 2010).

Национални институт за клиничку изврсност класификује атријалну фибрилацију као 3 „П“ : пароксизмална, перзистентна и перманентна. Када се код пацијент јаве две или више епизода АФ које се завршавају у току 7 дана (обично током 48 сати), АФ се класификује као пароксизмална. Ако пацијент претрпи више од једног напада и ако напад АФ траје више од 7 дана, таква АФ се класификује као перзистентна, а ако епизода АФ не прође ни за годину дана и/или није успешно завршена кардиоверзијом, тип је перманентна (National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK), 2006).

Пароксизмална АФ, код које је учесталост пароксизма ниска, може се претворити или у пароксизмалну АФ са много учесталијим пароксизмом или у перманентну АФ. Различите групе пацијената могу имати пароксизмални облик АФ која се може разликовати у фреквенцији, трајању, начину престанка и присуству или тежини симптома. Међутим, разликовање пароксизмалне од перзистентне или перманентне АФ се најчешће заснива на подацима које пацијент да приликом узимања анамнезе, под условом да су присутни симптоми. Међутим ово може да доведе до погрешног закључка, како је и показано у једној студији где се асимптоматска пароксизмална АФ јавила 12 пута чешће него симптоматска код пацијената који су носили холтер (Lip GY and Hee FL, 2001).

Повремени периоди АФ који су испрекидани епизодама нормалног синусног ритма карактеришу пароксизмалну АФ. Она се обично дефинише временски, као трајање од мање од 7 дана, мада неке епизоде пароксизмалне АФ могу трајати дуже. Она се може окончати и сама од себе у мање од 48 сати или бити више перзистентна, у трајању дужем од 48 сати (Lip GY and Hee FL, 2001).

Перзистентна АФ се дефинише на основу података добијених приликом контроле, а који показују 7 или више узастопних дана са више од 23 сата атријалне тахиаритмије/АФ. Што одговара дефиницији према Водичу европског друштва за кардиологију/срчани ритам (Saksena S et al, 2007).

Атријална фибрилација је најчешћи облик непрекидне срчане аритмије, који се јавља у 1-2% опште популације (Stewart S et al, 2001; Go AS et al, 2001). Преко 6 милиона Европљана болује од ове аритмије, и процењено је да ће се њена преваленција удвостручити у наредних 50 година како становништво стари (Camm AJ et al, 2010). Код

пацијената са акутним можданим ударом, систематским електрокардиографским праћењем (ЕКГ) идентификује се АФ код једног од 20 испитаника, што је знатно више него стандардним, једнократним ЕКГ-ом. Атријална фибрилација може дуго да остане неоткривена што представља велики проблем (тиха АФ) (Kirchhof P et al, 2007), јер велики број пацијената са АФ никада не буде адекватно лечен нити примљен у болницу (Lip GY et al, 1997). Што потврђује процењену преваленцију АФ од 2% популације (Kirchhof P et al, 2007).

Са годинама (старењем) се преваленција АФ повећава, од 0,5% код популације од 40-50 година до 5-15% код пацијената од 80 година (Stewart S et al, 2001; Go AS et al, 2001; Miyasaka Y et al, 2006; Heeringa J et al, 2006; Naccarelli GV et al, 2009). Мушкарци су много чешће погођени атријалном фибрилацијом од жена. Према FRAMINGHAM студији развој АФ је повезан са: повећањем година живота пацијента (odds ratio (OR) 2,1 за мушкарце и 2,2 за жене), дијабетесом (OR 1,4 за мушкарце и 1,6 за жене), хипертензијом (OR 1,5 за мушкарце и 1,4 за жене) и обољењем срчаних залистака (OR 1,8 за мушкарце и 3,4 за жене) (National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK), 2006).

Према бази података из Велике Британије „General Practice Research Database“ процењује се да је учесталост хроничне АФ 1,7 на 1000 особа (40 до 89-годишњи, и мушкарци и жене). Годишња стопа инциденције пароксизмалне АФ је процењена на 1,0 на 1000 особа [95% CI 0,9 до 1,1]. Пријављене стопе преваленције се разликују (нпр. 22% у Француској до 66% у Великој Британији) (Saborido CM et al, 2010).

Пароксизмална АФ је прогресивно стање које, код 6% до 9% пацијената, после 6 месеци од прве епизоде, прелази у перзистентну АФ а после 5 година код чак 25% пацијената (Saborido CM et al, 2010). Пароксизмална АФ може да се испољи на различите начине, нпр. као епизода која траје 1 до 2 минута једном годишње или као епизода која траје 10 сати два пута дневно, стога је јасно да пароксизмална АФ има велики утицај на квалитет живота пацијената.

У последњој деценији знатно су се развиле нефармаколошке интервенције како за контролу појаве АФ тако и за смањење њеног испољавања. Поред тога техника аблације, која се обично ради перкутано, се показала успешном у лечењу АФ. Због експанзије, нових могућности, али и ограничења медицинске неге унутар земаља Европе, веома је тешко изградити јединствени водич за лечење ове болести, који би важио за целу Европу.

Постоје разлике у расположивости одређених терапија, доступности неге и карактеристикама пацијената унутар Европе и остатка света. Због тога ће европски водичи, иако засновани на подацима прикупљеним широм света, вероватно захтевати неке измене када се примењују на различите системе здравствене заштите (Camm AJ et al, 2010).

1.1 Атријална фибрилација и мождани удар

Атријална фибрилација повећава ризик за добијање можданог удара и до 5 пута, тако да се један од пет можданих удара приписује атријалној фибрилацији. Ишемијски мождани удари настали као последица атријалне фибрилације су најчешће фатални, а и они пацијенти који преживе најчешће имају онеспособљавајуће последице као и много већу шансу да поново доживе исто, него пацијенти који су имали мождани удар као последицу неке друге болести. Последица тога је двоструко повећање ризика умирања од можданог удара који је настао услед АФ а трошкови лечења се увећавају 1,5 пута (Camm AJ et al, 2010).

Током атријалне фибрилације, срца понекад достижу брзину до 140 откуцаја у минути, контракције су понекад толико брзе да зидови преткомора трепере. Преткоморе се контрахују и опуштају несинхронизовано и неправилно због неправилне електричне активности. У стању атријалне фибрилације, срце не пумпа крв на начин на који би требало. Овакав неправилан и убрзан срчани рад значи да срце нема довољно времена да се правилно опусти и испразни пре поновног пуњења крвљу. Због тога долази до сакупљања и таложења крви, што повећава ризик од стварања крвних угрушака. Уколико се крвни угрушак формира у срцу, постоји ризик да ће се он покренути и путем крвотока доспети до мозга. Такође, крвни угрушак може изазвати блокаду артерије која води до мозга, то затим доводи до прекида дотока крви до мозга што даље изазива мождани удар или транзиторни ишемијски атак.

Мождани удар је главни нежељени клинички исход атријалне фибрилације. Коронарна артеријска болест удвостручује ризик од можданог удара, хипертензија утростручује, конгестивна срчана инсуфицијенција четири пута повећава ризик од

можданог удара а АФ чак пет пута повећава ризик од ове болести (National Institute for Health and clinical Excellence (UK), 2010.).

Инциденција појаве првог исхемијског можданог удара се креће од 21 до 25 догађаја на 1000 пацијент-година код пароксизмалне односно перманентне АФ. Ако се у статистику укључи поновљени мождани удар степен је 26 односно 29. Инциденција можданог удара код пароксизмалне АФ се креће од 5 случајева на 1000 пацијент-година код млађих особа па све до 50 на 1000 пацијент-година код старијих особа са вишеструким факторима ризика (Friberg L et al, 2010).

Код пацијената са документованом АФ, свеобухватна петогодишња стопа смртности се повећала са 76,4 на 1000 пацијент-година код особа са најнижим CHADS₂ (акроним Congestive heart failure, history of Hypertension, Age \geq 75 years, Diabetes mellitus, and past history of Stroke or TIA (Karthikeyan G, Eikelboom JW, 2010) скором до 593,7 код оних са највишим. Стопа преживљавања код оболелих од АФ са CHADS₂ скором од 0-6 је била 73%, 44%, 35%, 26%, 24%, 17% односно 10%. Смањење стопе преживљавања је забележено током првих шест месеци у обе групе, највероватније као последица самог удара (Henriksson KM et al, 2010).

1.2 Дијагноза

Код постављања дијагнозе, велики проблем је отежано рано откривање и препознавање атријалне фибрилације због често присутне „неме“ природе поремећаја ритма. Код око 1/3 пацијената са аритмијом, пацијент није свестан тзв. „асимптоматске АФ“. Много раније откривање аритмије би могло да омогући правовремено увођење терапије која би заштитила пацијента, не само од последица аритмије, већ и од прогресије АФ у теже облике (Camm AJ et al, 2010).

Међутим тек када се пацијент јави са озбиљним компликацијама (нпр. срчани удар или срчана инсуфицијенција), открије се присуство атријалне фибрилације. АФ је често асимптоматска и може бити откривена случајно током клиничког прегледа. АФ може да се открије превентивним прегледом пацијената из ризичне категорије (као што су старије особе) или после пријављивања пацијената са симптомима као што су губитак даха, палпитација, вртоглавица или бол у грудима. Када било који од претходних стања и даље

постоји, ради се ручна палпација пулса како би се установило присуство АФ. Једном када се открије неправилан пулс, треба урадити ЕКГ. Било која аритмија која на ЕКГ-у покаже карактеристике АФ и траје довољно дуго како би је ЕКГ са 12 електрода детектовао, или бар 30 секунди на ритам траци, треба да се сматра атријалном фибрилацијом.

Некада лекар може да посумња да је АФ пароксизмална и у тој ситуацији се користи „event-based“ ЕКГ или 24-часовни ЕКГ надзор у амбуланти. Код пацијената са АФ код којих постоји сумња на постојање структурне/функционалне болести срца, нормално се изводи ехокардиографија (Kirchhof P et al, 2007; Hobbs FD et al, 2005).

1.3 Лечење

Три основна циља терапије пароксизмалне АФ су:

1. спречавање пароксизама атријалне фибрилације и дугорочно одржавање нормалног синусног ритма
2. контрола срчаног ритма током пароксизама, уколико до њих дође
3. превенција компликација повезаних са пароксизмалном АФ (нпр. кардиомиопатија индукована можданим ударом и тахикардијом) (National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK), 2006).

Конвенционална терапија пароксизмалне АФ је фокусирана на спречавање пароксизама АФ и враћање у нормални синусни ритам. Антиаритмијски лекови могу да подразумевају континуирани профилактички третман или повремено (епизодно) болничко лечење (Saborido CM et al, 2010, Ruigomez A et al, 2009). Континуирано профилактичко лечење (дневна доза) укључује бета-блокаторе, класу Ic антиаритмика (нпр. флекаинид, пропафенон) или класу III агенаса (соталол, амијодарон). Повремено (епизодно) лечење пароксизмалне АФ се састоји од фармаколошке кардиоверзије и обично укључује интравенске инфузије антиаритмијских лекова у болничким условима или ако ова терапија не успе врши се кардиоверзија једносмерном струјом. Понекад се она користи у случајевима где профилактичко лечење нема ефекта. Према Националном водичу за лечење атријалне фибрилације у примарној и секундарној здравственој заштити Националног колаборативног центра за хронична стања Велике Британије, најчешће коришћени лекови за фармаколошку кардиоверзију у Великој Британији су амјодарон,

флекаинид, пропафенон и соталол (National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK), 2006).

Лекови за лечење атријалне фибрилације имају ограничену ефикасност. Чак и код прецизне селекције пацијената, већина њих је поново развила АФ у току годину дана, упркос пажљивом одабиру антиаритмијских лекова (Lafuente-Lafuente C et al, 2006; Singh BN et al, 2005). У исто време, фармакотерапија АФ је ограничена токсичношћу лекова која непрекидно ремети и смањује безбедност и квалитет живота пацијената. Мада је амјодарон широко прописиван лек за одржавање синусног ритма, његова употреба је ограничена дозно-зависном ендегеном токсичношћу, укључујући поремећај функције штитасте жлезде и плућну фиброзу. Дронедарон показује мању токсичност и има краћи полуживот. Према ATHENA студији (A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedaron 400 mg bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter), терапија дронедароном смањује хоспитализацију због кардиоваскуларних догађаја и смрти. Дронедарон је повезан са значајним смањењем нежељених ефеката и прекидом лечења због тих ефеката и показује тренд смањења смртности због било ког узрока у поређењу са амјодароном (Piccini JP et al, 2009).

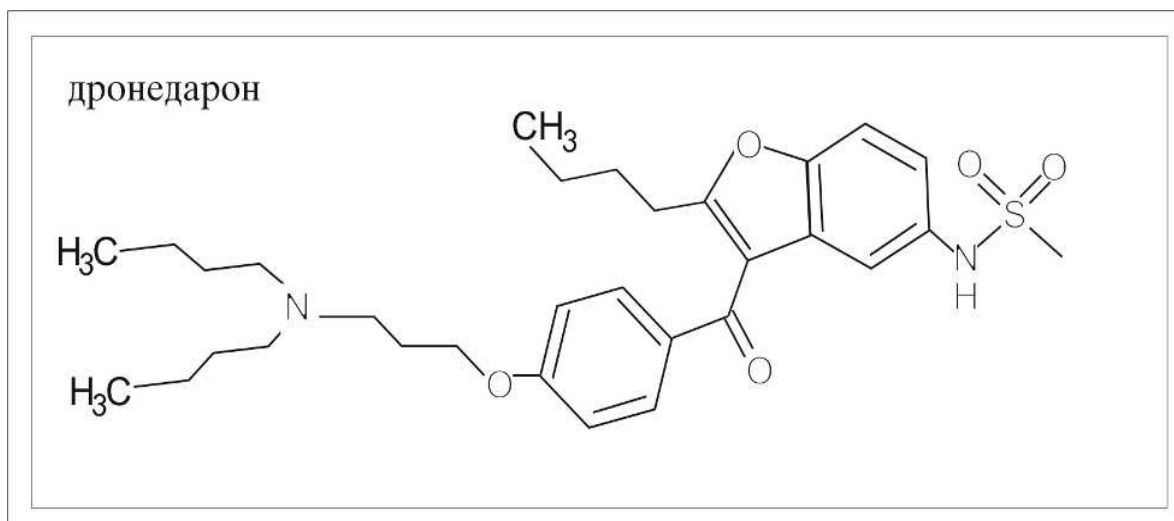
Превенција АФ тренутно расположивим антиаритмијским лековима се често доводи у везу са озбиљним нежељеним ефектима као што су аритмија, кардиоваскуларна смрт и/или озбиљна не-кардиолошка токсичност, што даље води ка прекиду лечења (Hohnloser SH et al, 2009). Нови лек дронедарон, према тренутним истраживањима, због своје ефикасности, безбедности и економског профила, нуди више уравнотежену фармаколошку терапију атријалне фибрилације. Код неких пацијената овај лек се, такође сматра корисним у лечењу атријалног флатера. Када је потребно да се у терапију уведе антиаритмик, дронедарон се у првој линији користи као алтернатива лековима који су до сада били највише коришћени (амјодарон, соталол и лекови из класе Ic – флекаинид и пропафенон) (National Institute for Health and clinical Excellence (UK), 2010).

Како у Републици Србији није регистрован лек флекаинид, ова ће се студија фокусирати на преостала три лека поредећи их са новорегистрованим леком дронедароном.

1.3.1 Дронедарон

Дронедарон припада антиаритмицима класе бензофурана, у коју спада и амјодарон (Слика 1). Дронедарон је дериват бензофурана, фармаколошки сродан амјодарону са додатим метилсулфонамидом, што смањује липофилност и самим тим могућност проласка крвно-мождане баријере (Van Beeren HC et al, 2003). Дронедарон спречава атријалну фибрилацију или доводи до успостављања нормалног синусног ритма. Он показује електрофизиолошке карактеристике све 4 Vaughan-Williams класе антиаритмијских лекова:

1. до одређених граница блокира натријумске канале (INa) смањујући нагиб деполаризационе фазе (фаза 0) акционог потенцијала (ефекат класе I),
2. такође има ограничено некомпетитивно антагонистичко дејство на алфа и бета адренорецепторе (ефекат класе II),
3. примарно дејство му је блокирање изласка калијума укљученог у реполаризацију срца и у преткоморама и у коморама, чиме продужава трајање акционог потенцијала и рефракторног периода (ефекат класе III) и на крају
4. показано је и дејство смањења уласка калцијума (ефекат класе IV).



Слика 1. Хемијски приказ молекуле дронедарона: N-(2-butyl-3-(dibutylaminopropoksi)benzoyl)benzofuran-5-il)metansulfonamid, hidrohlorid

У великој мери се метаболише помоћу ензима јетре, и то цитохрома P450 3A4 изоформе (CYP3A4). Само 6% се излучује урином, међутим још увек нема студије која је испитивала безбедност примене овог лека код пацијената са значајном дисфункцијом бубрега. Терминално полувреме елиминације је око 30 сати. Када се примењује два пута дневно, концентрација у стању равнотежне се постиже за 5 до 7 дана. (Penugonda N et al, 2011)

Дронедарон је индикован код одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају не-перманентну атријалну фибрилацију, у циљу спречавања рецидива АФ или успоравања вентрикуларне фреквенције. Препоручена доза за одрасле је 400 mg два пута дневно (ALIMS (Multaq[®]), 2010.)

Ефикасност дронедарона у смањењу ризика од хоспитализације услед АФ, независно од узрока, потврђена је у мултицентричној, мултинационалној, двоструко-слепој и рандомизираној, плацебом контролисаној студији, код пацијената са АФ или историјом АФ (Hohnloser SH et al, 2008).

Збирни подаци испитивања, као и резултати ових студија засебно, показују да је дронедарон доследно продужавао време до појаве прве следеће епизоде атријалне фибрилације/атријалног флатера (примарни исход). У односу на плацебо, дронедарон је снижавао ризик од појаве прве следеће епизоде АФ/АФЛ за 25% ($p=0,0007$) у 12-месечном периоду испитивања (Singh BN et al, 2007).

Студијом где је поређена ефикасност и безбедност дронедарона (400 mg два пута дневно) у односу на амјодарон (600 mg дневно током 28 дана, затим 200 mg дневно надаље) током 6 месеци је потврђена ефикасност. Инциденција примарног исхода ефикасности дефинисаног као прва поновна појава АФ или прерани прекид терапије испитиваним леком због нетолеранције или недостатка ефикасности после 12 месеци, била је 75% у групи на дронедарону и 59% у групи лечених амјодароном (Le Heuzey JY et al, 2010).

За потребе израде Водича за употребу дронедарона у лечењу не-перманентне атријалне фибрилације Националног института за клиничку изврсноћ (NICE), спроведена је анализа исплативости у којој је извршено поређење дронедарона са амјодароном, соталолом и лековима који припадају класи Ic (флекаинид и пропафенон), као и сваког лека са плацебом. За потребе ове анализе конструисан је модел и дефинисана су следећа

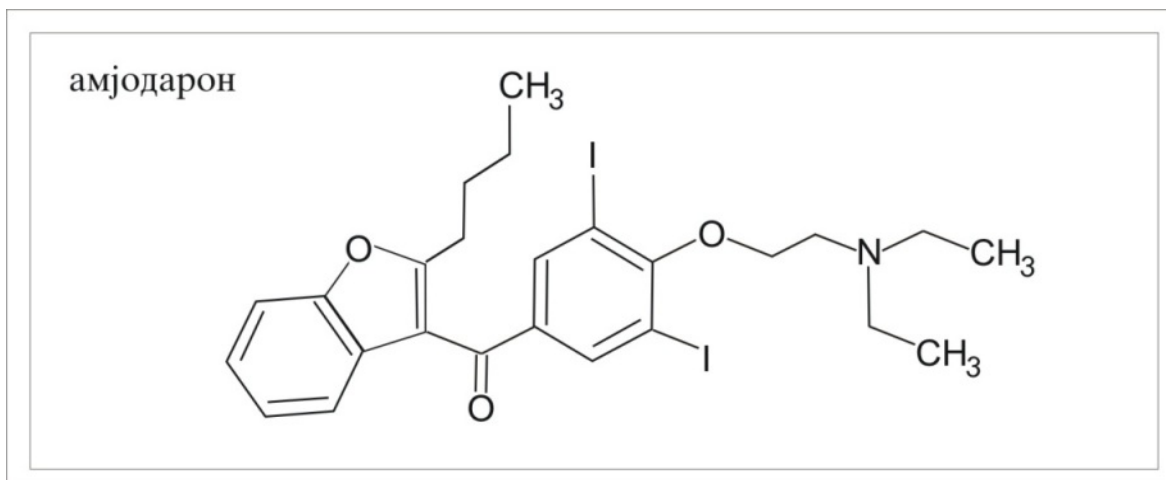
здравствена стања: враћање атријалне фибрилације, акутни коронарни синдром, мождани удар, конгестивна срчана инсуфицијенција, прекид лечења, промена статуса атријалне фибрилације и смрт. Закључак Комисије Националног института за клиничку изврсност је тај да је овом анализом показано да је коришћење дронедарона као алтернативе амјодарону, соталолу или лековима који припадају класи Ic за лечење неперманентне атријалне фибрилације, исплативо (National Institute for Health and clinical Excellence (UK), 2010).

До сада нема публикованих фармакоекономских студија које директно пореде ефикасност и исплативост лечења атријалне фибрилације дронедароном у односу на амјодарон, пропафенон и соталол.

1.3.2 Амјодарон

Амјодарон припада групи антиаритмика, класа III (Слика 2). Прецизан механизам којим амјодарон сузбија атријалну фибрилацију још увек остаје непознат. Амјодарон (и његов активни метаболит десетиламјодарон) блокира натријумове, калијумове и калцијумове канале. Он је такође и релативно некомпетитивни α -блокатор и β -блокатор али нема клинички значајан негативни инотропни ефекат (Rodén DM, 2000). Приликом убрзаног рада срца, блокада натријумових канала је повећана.

Амјодарон доводи до продужења акционог потенцијала свих срчаних влакана док изазива минимално смањење dV/dt . Рефракторни период је продужен у свим срчаним ткивима. Амјодарон повећава рефракторни срчани период без утицаја на потенцијал мембране у мировању, осим код аутоматских ћелија где је смањен нагиб препотенцијала. Лек амјодарон је индикован у терапији тешких поремећаја ритма који не одговарају на другу терапију или када се друге терапије не могу применити као што је то случај са тахиаритмијом удруженом са Wolff-Parkinson-White (WPW) синдромом. Такође се користи код свих типова тахиаритмија пароксизмалне природе укључујући: супревентрикуларну, нодалну и вентрикуларну тахикардију, вентрикуларну фибрилацију, онда када се други лекови не могу применити (ALIMS, Amiodaron Sandoz[®], 2009).



Слика 2. Хемијски приказ молекуле амјодарона: (2-{4-[(2-butyl-1-benzofuran-3-il)karbonil]-2,6-dijodofenoksi}etil)dietilamin

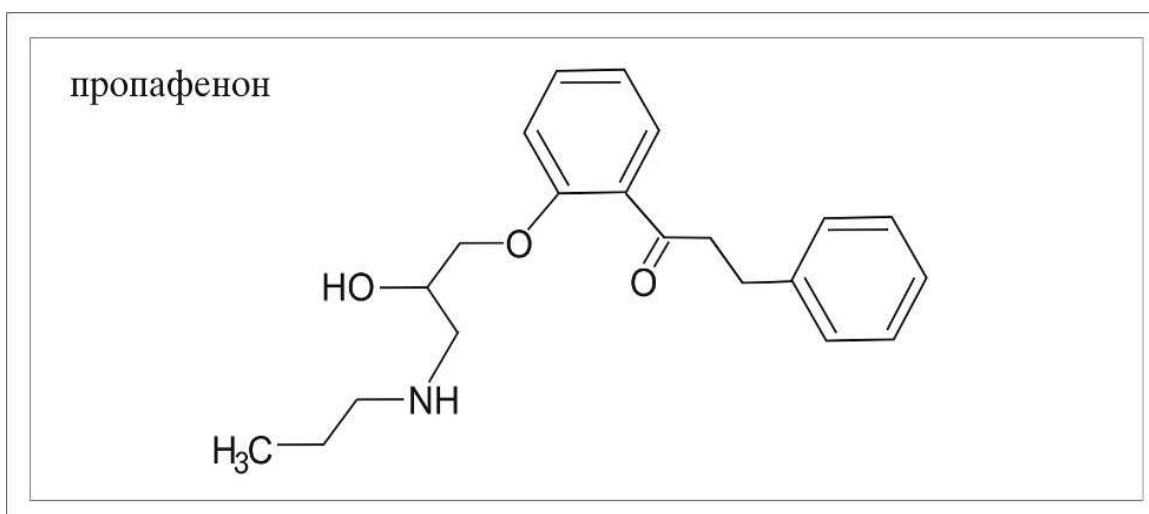
Како би примена амјодарона била ефикасна и безбедна неопходно је разумети необичну фармакокинетику овог лека, као и потенцијал за интеракције са лековима и нежељена дејства. Амјодарон је високо лиофилна супстанца са великим волуменом дистрибуције (66L/kg телесне масе), што доводи до одложеног почетка дејства овог лека (у интервалу од 2 до 3 дана) и дугог времена полу-елиминације (до 6 месеци). Као резултат тога, постоји значајно заостајање између почетка, промене или престанка лечења овим леком и промене у активности лека. Амјодарон се у јетри метаболише до дезетиламјодарона, тако да би требало избегавати његову примену код пацијената са узнапредовалом болешћу јетре. Нема клинички значајног метаболизма амјодарона у бубрезима, тако да дијализа или поремећај рада бубрега немају утицај на дозу лека (Zimetbaum P, 2007).

Будући да су студије доказале да је дронедарон повезан са знатно мање нежељених ефеката и прекида лечења у поређењу са амјодароном, кључно питање за клиничку праксу је да ли ова потенцијална корист може да оправда одступање од умерене ефикасности коју пружа амјодарон. Иако дронедарон може да продужи време до рекурентне АФ, ефекат на дугорочно одржавање синусног ритма је разочаравајући (Piccini JP et al, 2009).

Фармаколошка контрола АФ је значајна индикација за амјодарон. Контрола АФ подразумева различите приступе код различитих пацијената у различитим временским оквирима. Ово укључује одржавање синусног ритма, конверзију АФ у синусни ритам,

контролу вентрикуларног рада и примарно превенцију АФ. Амјодарон је, према бројним клиничким студијама у којима је употребљен као активан компаратор, ефикасан у одржавању синусног ритма код пацијената са рекурентном АФ.

1.3.3 Пропафенон



Слика 3. Хемијски приказ молекула пропафенона: 1-{2-[2-*hidroksi*-3-(*propilamino*)*propoksi*]*fenil*}-3-*fenil*propan-1-on

Пропафенон припада класи Ic антиаритмика са одређеним негативним инотропним дејством и блокадом β -адреноцептора (Слика 3). Употребљава се у лечењу суправентрикуларних и вентрикуларних аритмија. Испољава локално анестетско дејство и директно стабилизује мембране спроводног система срца. Пропафенон смањује спонтани аутоматизам и продужава рефрактерни период, а тиме сузбија аритмије и продужава време дијастоле.

Механизам дејства се заснива на везивању за брзе натријумове канале, уз спору дисоцијацију. Изазива волтажно и од фреквенције зависну блокаду максималне брзине деполаризације акционих потенцијала срца. По том својству управо се разликује од антиаритмика групе I који натријумове канале блокирају само у њиховом активираним (нпр. хинидин) или пак у инактивираним стању (нпр. мексилетин). Поред тога, пропафенон (слично пропранололу) делује и као β -блокатор (група II антиаритмика), а инхибира и споре калцијумове канале у АВ чвору, па према томе делује и као антагонист

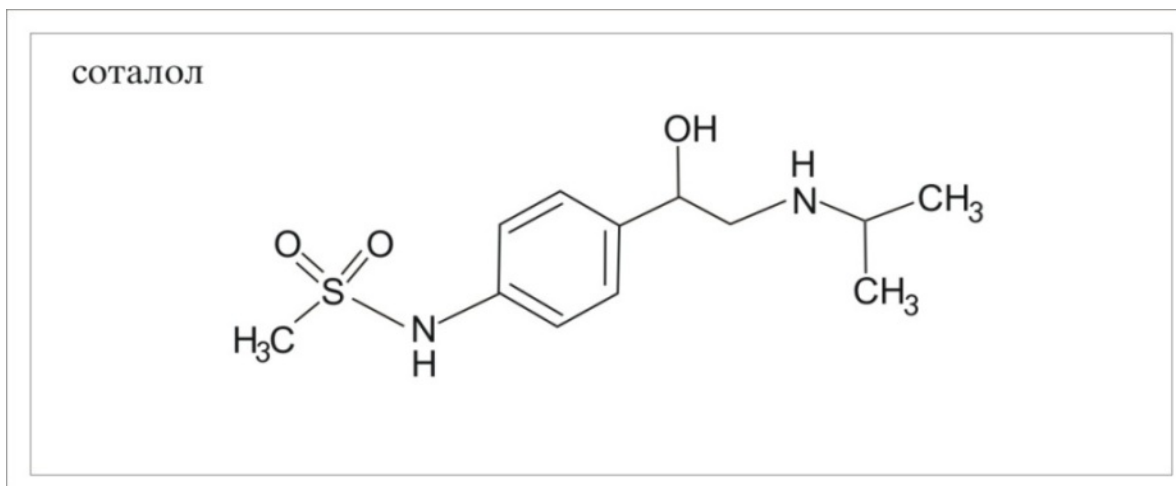
калцијума (група IV антиаритмика). Тиме се његово антиаритмијско дејство још више појачава, па је и његов спектар дејства шири од спектра дејства антиаритмика класе I, чијој поткласи и припада. Код болесника са WPW синдромом, пропафенон смањује брзину спровођења и повећава рефрактарни период усходних и нисходних путева ексцитације (ALIMS Propafen[®], 2008).

Лечење овим леком треба започети под строгим надзором уз контролу ЕКГ и крвног притиска. Уобичајена почетна доза пропафенона је 150mg три пута дневно и она се може повећати, уколико је неопходно, у интервалима од 3 до 4 дана до максималних 300mg три пута дневно. Смањење дозе може бити прикладно код пацијената телесне масе мање од 70kg и код старијих, као и код особа са оштећењем јетре (Sweetman SC, 2009).

Ефикасност појединачне дозе пропафенона примењена орално, код АФ је документована различитим плацебо контролисаним студијама. Успех овог лека се креће од 58% до чак 83%, у зависности од трајања АФ и периода праћења након примене лека. Просечно време за конверзију ритма се креће од 110±59 до 287±352 минута. Bogiani и сарадници су извели мултицентричну, рандомизирану, плацебо-контролисану студију на 240 пацијената са новодијагностикованом АФ. Конверзија синусног ритма је била значајно боља у групи на пропафенону после 3 и 8 сати: степен конверзије је био 45% и 76% наспрам 18% и 37% у плацебо групи (Khan IA, 2001).

1.3.4 Соталол

Лек *d, l*-соталол-хидрохлорид је хидрофилни антиаритмик класе III, са израженом особином да блокира β -рецепторе (Слика 4). Антиаритмијско дејство класе III се заснива на акутном продужењу терминалне фазе монофазног акционог потенцијала без утицаја на брзину спровођења. Апсолутни рефракторни период се продужава. Блокада β -рецептора, без ендogene симпатомиметске активности, везана за лево-ротирајући изомер, утиче истом јачином на β_1 и β_2 -рецепторе. Соталол, зависно од висине тонуса симпатикуса, снижава фреквенцу и контрактилност миокарда, брзину AV-провођења и активност ренина у плазми. Инхибицијом β_2 -рецептора може утицати на повишење тонуса глатке мускулатуре (ALIMS Darob[®] mite, 2009).



Слика 4. Хемијски приказ молекула соталола: (RS)-N-{4-[1-hidroksi-2-(propan-2-il amino)etil]fenil}metansulfonamid

Соталол је не-кардиоселективни β -блокатор. Соталол се употребљава у контроли вентрикуларних и суправентрикуларних аритмија. Због свог проаритмогеног ефекта, обично је резервисан за озбиљне и по живот опасне аритмије и не би требало да се користи код пацијената са асимптоматским вентрикуларним аритмијама. Мада је раније коришћен због β -блокаторског дејства у лечењу ангине пекторис, хипертензије и инфаркта миокарда, више се не препоручује за ове индикације због ризика да сам изазове аритмију (Sweetman SC, 2009).

1.4 Фармакоекономске студије

Економија је наука која проучава како друштво одлучује шта ће производити, како и за кога, док је здравствена економија, како само име каже економија примењена на здравство. Она обрађује здравствене услуге као и остале услуге на тржишту, уз уважавање специфичности испитиваних параметара. Фармакоекономија се као наука бави проучавањем начина на који се људи и друштво опредељују да употребе ограничене ресурсе (који су могли да се употребе за нешто друго) за производњу лекова и потрошног материјала и како их расподељују људима и друштвеним групама да би се добило на квалитету и квантитету живота.

Познате су четири врсте фармакоекономских студија:

1. Анализа минимизирања трошкова (енгл.: Cost Minimisation Analysis) – примењује се када је исход две алтернативне терапије исти, па се само упоређује њихова цена.
2. Анализа односа трошкова и клиничког ефекта (енгл.: Cost-Effectiveness Analysis) – примењује се у ситуацијама када се исходи два алтернативна третмана мере истим „природним“ јединицама (нпр. проценат спречених случајева инфаркта мозга), а трошкови мере новцем.
3. Анализа односа трошкова и „корисности“ (енгл.: Cost-Utility Analysis) – упоређује се „корисност“ два различита третмана (често различитих болести), узимајући у обзир њихове трошкове изражене у новцу. „Корисност“ се изражава најчешће добијеним годинама живота које су кориговане за квалитет (Quality Adjusted Life Years).
4. Анализа трошкови-добит (енгл.: Cost-Benefit Analysis) – израчунава се придружена добит сваког третмана (изражено у новцу) и упоређује са њиховим трошковима. Тако је могуће упоређивати потпуно различите третмане („вредност за новац“).

Модели се у здравственој економској евалуацији користе приликом избора између две или више терапијских опција, у случају да нису извођена клиничка испитивања или је њихово извођење било немогуће из етичких или логистичких разлога. Такође, модели могу да се користе и онда када су клиничка испитивања вршена али је њихов дизајн такав да не обухватају економске податке.

Тачка гледишта из које се посматра проблем који проучава фармакоекономија може увелико утицати на резултате фармакоекономске анализе. На пример, фонду здравственог осигурања неће одговарати употреба скупог лека који ће потпуно опоравити пацијента будући да он обезбеђује тај лек, али друштву као целини хоће, јер се смањују трошкови неге пацијента, његовог издржавања, боловања. Постоје три основне тачке гледишта: институционална, друштвена и индивидуална:

- ❖ друштвена – најшире употребљавана, подразумева све трошкове и добити, без обзира ко их носи. Перспектива друштва у целини је најшира од свих јер разматра корист за друштво у целини. Теоретски, сви директни и индиректни трошкови су укључени у економску евалуацију која се изводи из перспективе друштва у целини (Trask LS, 2011. Pharm),

- ❖ институционална – типична за доносиоце одлука и институције које обезбеђују здравствене услуге,
- ❖ индивидуална – прикладна за разумевање оптималних одлука и стратегија за индивидуалне пацијенте или групе пацијената.

Најчешћа перспектива у фармакоекономским студијама је институционална. Дефинисање перспективе је посебно важно, јер су трошкови који су настали у великој мери зависни од перспективе.

1.4.1 Трошкови

Трошкови се у фармакоекономији увек изражавају у новцу. Трошак је сума новца коју треба издвојити, или која ће се утрошити, да би се применио лек у терапији неке болести. Новац који треба издвојити за набавку неког лека је само један део трошкова који ће настати приликом његове примене. Потребно је обезбедити и платити и лекара који ће прописати лек, и медицинску сестру која ће применити лек, и дијагностичке тестове и медицинска средства која морамо применити пре примене лека, и транспорт пацијента после примене лека од здравствене установе до његовог дома. Најзад, треба платити дане које ће пацијент провести ван посла (на боловању) и надокнадити губитак који ће настати на његовом радном месту услед изостанка. Дакле, структура трошкова који настају због примене неког лека је врло сложена, и мора се посебно утврђивати за сваку врсту обољења (Janković SM, 2009. Medicinski zapisi).

Познате су три врсте трошкова: директни (трошкови самог лека, медицинске услуге, болнички дан и сл.), индиректни (трошкови које плаћа пацијент или друштво, нпр. губитак радних дана, губитак продуктивности и др.) и неухватљиви (бол, страх, забринутост и патња пацијента). Фармакоекономска анализа дефинише који трошкови су узети у обзир, и према томе изводи закључак. Неухватљиви трошкови се обично не узимају у обзир, јер их је тешко квантификовати.

1.4.2 Ефекти лекова

Ефекти лекова се могу мерити у тзв. „природним“ јединицама, које представљају исходе лечења. На пример, ефикасност неког лека се може мерити бројем спречених случајева можданог удара у одређеном периоду, или, ефекат неког антибиотика се мери процентом лечених пацијената код којих је постигнуто клиничко или бактериолошко излечење. Уколико се користе природне јединице у фармакокономској студији, онда се могу поредити само лекови који имају исту врсту исхода. Тада исплативост лекова изражавамо кроз трошкове по једном исходу, па ће исплативији (тј. фармакоекономски повољнији) бити лек са мањим трошковима по исходу. На пример, ако третман леком А кошта 2000 динара по једном спреченом можданом удару, а третман леком Б 5000 динара по спреченом случају, јасно је да је лек А фармакоекономски повољнији (Janковић SM, 2009. Medicinski zapisi).

О клиничкој значајности резултата фармакоекономске студије се може говорити ако су разлике у односу трошкова и ефеката између различитих терапијских алтернатива уочљиве. Такође, важно је да закључак студије може да издржи тест промене полазних мера (нпр. промене цене лекова, промене ефикасности и сл.). То утврђујемо посебном анализом закључака студије, која се зове „анализа осетљивости“.

1.5 Анализа осетљивости

Анализа осетљивости је поступак којим се проверава тачност и стабилност резултата и закључака фармакоекономске анализе, тако што се варирају вредности променљивих и полазних претпоставки у распону који изгледа вероватан. Реч је заправо о математичкој манипулацији вредностима полазних променљивих и стицању увида у евентуалне промене закључака које ове манипулације изазивају. Варијабле које се обично мењају су:

- ефикасност/ефикасност лека
- учесталост нежељених дејстава
- трошкови коришћених ресурса

Распон у коме се мења вредност променљивих се одређује тако што се утврди горња и доња граница, и то:

-на основу претходног клиничког истраживања

-на основу прегледа литературе

-на основу мишљења оних који доносе одлуке и експерата здравствене службе.

Резултати фармакоекономске студије се поново израчунавају користећи постављени опсег вредности променљиве. Може се показати да је једна алтернатива повољнија у једним условима, а друга алтернатива у другим. Стога је потребно одредити тачку у којој један третман постаје повољнији од другог, и проценити вероватноћу појаве тзв. преломне тачке.

С обзиром на то да до сада овакво истраживање није спроведено у Републици Србији, не зна се да ли је и у нашим условима лечење неперманентне АФ дронедароном исплативо. Ова студија треба да да одговор на то питање. Тиме ће се омогућити лакше одлучивање о систему финансирања оваквог лечења од стране Републичког фонда за здравствено осигурање.

2 ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

2.1 Циљеви истраживања

1. Испитати однос трошкова и ефикасности примене дронедарона код одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију.
2. Испитати однос трошкова и ефикасности примене амјодарона код одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију.
3. Испитати однос трошкова и ефикасности примене пропафенона код одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију.
4. Испитати однос трошкова и ефикасности примене соталола код одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију.
5. Испитати инкрементални однос трошкова и ефеката примене дронедарона у односу на трошкове и ефекте примене амјодарона, пропафенона и соталола код одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију.

2.2 Хипотезе истраживања

1. Дронедарон има повољан однос трошкова и ефеката у лечењу одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију.
2. Амјодарон има повољан однос трошкова и ефеката у лечењу одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију.
3. Пропафенон има повољан однос трошкова и ефеката у лечењу одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију.
4. Соталол има повољан однос трошкова и ефеката у лечењу одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију.
5. Дронедарон има повољнији однос трошкова и ефеката у лечењу одраслих, клинички стабилних пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију (АФ) у односу на амјодарон, пропафенон и соталол.

3 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1 Фармакоекономија

У здравственој економској евалуацији, модели се користе код доношења одлуке приликом избора између две или више терапијских опција, у случају да нису извођена клиничка испитивања или је њихово извођење било немогуће из етичких или логистичких разлога. Такође, модели могу да се користе и када клиничка испитивања јесу вршена али је њихов дизајн такав да не обухватају економске податке. Одлука која терапијска опција је оптимална ће зависити од тога колико је ефикасна (и без нежељених дејстава) и колико кошта (Walley T et al, 2004).

Економска евалуација у здравственој заштити се може дефинисати као поређење алтернативних опција у смислу њиховог коштања и ефекта (консеквенце) (Drummond et al, 2005).

Једна нарочито погодна примена моделовања у пољу доношења закључка у клиничкој пракси јесте моделирање прогресије хроничних болести (Briggs and Sculpher 1998). Марков модел допушта аналитичару да моделира промене у прогресији болести током времена. Ово захтева да се болест подели на стања, изабрана тако да представљају клинички и економски веома значајне догађаје у процесу болести. Она, такође морају бити међусобно искључива из разлога што пацијент не може бити у више од једном стању истовремено (Walley T et al, 2004).

Марков модел је математичко представљање пацијената у серији здравствених стања. Овакав модел обезбеђује алат за рад са многим клиничким неизвесностима јер студија може бити поновљена у сукцесивним итерацијама варирањем параметара (Masario A et al, 2006).

Марков модел је начин којим се представљају здравствена стања у којима може да се нађе пацијент током времена, са познатим вероватноћама преласка из једног здравственог стања у друго. Да би се конструисао Марков модел, потребно је тачно

дефинисати стања и вероватноће којим се пацијент креће из једног стања у друго када болује од одређене болести.

Прва фаза у изградњи Марковљевог модела је дефинисање различитих стања болести. Стања морају да представљају важне клиничке и економске ефекте болести, и такви ефекти треба да се укључе у модел. Важно је још једном нагласити да су ова стања међусобно искључива и да пацијент не може истовремено бити у два или више стања (Renato CS et al, 2010).

Када се изгради Марков модел, на њему се може извршити кохортна анализа или Монте Карло симулација. Код кохортне анализе, цела кохорта јединки се „пропусти,“ кроз модел, а затим израчунају крајње вредности трошкова и ефеката. Код Монте Карло симулације, једна по једна јединка се „пропуштају,“ кроз модел и за сваку се утврђују трошкови и ефекти. На крају се одређују средње вредности и расипање око њих, тј. боља процена дистрибуције вредности варијабли које су од интереса. Марков модел се може изградити помоћу софтвера Tree Age Pro[®], а рад на моделу започиње изградњом „дрвета одлуке,“ (енг. decision tree) тачније утврђивањем свих могућих терапијских алтернатива и исхода као последица примене тих алтернатива. Посебно треба утврдити стања у којима се пацијент може наћи у сваком од циклуса, као и вероватноће преласка из једног у неко друго стање (Janković S, 2009).

Данас се све више изводе и све су популарније студије у којима је приказано моделирање утицаја неког лека или здравствене услуге на одређену, дефинисану популацију. У овим студијама се користе постојећи клинички и/или епидемиолошки подаци како би се пројектовали будући резултати. Употреба фармакоекономских модела може да буде потпора приликом доношења разних одлука у здравственим системима, посебно оних које су зависне од времена. Фармакоекономски модели су често шире дефинисани како би укључили анализу одлуке, Марков модел, мултиваријантну регресиону анализу и основне анализе (Trask LS, 2011.).

У данашњој пракси типично фармакоекономско моделирање подразумева коришћење анализе одлуке, која је дефинисана као експлицитан и квантитативан приступ избору алтернативног исхода. Главна техника која се користи у анализи одлуке је „дрво одлуке“. Дрво одлуке омогућава да се графички прикажу варијабле, могуће опције лечења, исходи који су повезани са тим опцијама, вероватноће исхода.

За свако стање и сваки исход прецизно се утврђују трошкови, тако да је потребно да се истраживач јасно определи, на самом почетку која врста трошкова ће бити узета у разматрање – да ли само директни или и директни и индиректни трошкови. Дисконтна стопа, у земљама са стабилном економијом и валутом, се обично креће између 3% и 6% по циклусу. У земљама као што је наша, са двоцифреном стопом инфлације, дисконтну стопу треба увећати, најбоље двоструко (World Health Organisation, 2010).

За свако стање је поред трошкова неопходно проценити и исходе. Трошкови лечења атријалне фибрилације су процењени на основу пилот истраживања којим су обухваћени пацијенти свих пет стања (група) из модела. Истраживање је спроведено у Здравственом центру у Горњем Милановцу у периоду од октобра 2011. до октобра 2012. године. Студијом су обухваћени директни и индиректни трошкови лечења атријалне фибрилације.

Процена трошкова и исхода једног фармацеутског производа/услуге у великој мери зависи од перспективе евалуације. Перспектива је значајна јер ће вредност средстава уложених у третман у великој мери зависити од угла/перспективе из које се врши евалуација. Једном кад се разјасни перспектива, комплетна евалуација релевантних трошкова и последица може да почне.

Трошкови у овој студији су процењени из перспективе друштва у целини, док су цене услуга преузете из доступних ценовника Републичког фонда за здравствено осигурање Републике Србије. Сви трошкови су изражени у националној валути Републике Србије (динар Републике Србије, РСД). Анализа трошкова је утврђена за сваку терапијску опцију понаособ (Kostić M, 2011).

У време израде модела, лек Multaq® (дронедарон) је имао дозволу за стављање лека у промет, али се није налазио на тржишту Републике Србије и самим тим није имао дефинисану цену лека, тако да је за потребе овог модела цена дефинисана према критеријумима које прописује Уредба о критеријумима за формирање цена лекова за употребу у хуманој медицини чији је режим издавања на рецепт. Како је лек дронедарон оригинални лек, према овој уредби за прерачунавање цене лека је коришћен паритет од 90% од просечне цене лека у референтним земљама: Републици Словенији, Републици Хрватској и Републици Италији (Vlada Republike Srbije, 2012).

Користећи приступ „спремност друштва да плати неку терапијску опцију“ (енг. willingness to pay-WTP), могу да се процене индиректни и нематеријални аспекти болести. Пацијенти се питају колико новца су спремни да потроше како би смањили вероватноћу болести (Trask LS, 2011. Pharm).

При изради модела коришћена је препорука Светске Банке да „спремност друштва да плати неку терапијску опцију,“ треба да износи једноструку, двоструку или троструку вредност бруто националног дохотка земље, где се за земље у порцесу транзиције препоручује нижа вредност којом увећавамо вредност бруто националног дохотка. У овом истраживању вредност бруто националног дохотка на дан 14.07.2013. је износила 5.189,58 \$ (The World Bank, Gross domestic product 2012 Data Catalog), односно 450.403,54 РСД по глави становника по курсу Народне банке Србије на дан 14.07.2013. (Народна банка Србије, Курсна листа на дан 14.07.2013.).

3.2 Структура модела

Употребом TreeAge® 2012 Build-Id: 12.1.1.0-V20120217 софтвера за потребе овог истраживања је конструисано „дрво одлуке,“ чије „гране,“ представљају терапијске опције, а у циљу поређења ефикасности и исплативости тих терапијских опција.

Терапијске опције које се пореде су: дронедарон, амјодарон, соталол и пропафенон.

При конструисању модела, ефекат сваке терапијске опције се посматра у временском хоризонту, с обзиром на хронични ток атријалне фибрилације. Хроничност болести и њене последице на функционалност оболелих најбоље рефлектује заступљеност следећих стања:

- ✓ нормални синусни ритам
- ✓ перзистентна атријална фибрилација
- ✓ хронична атријална фибрилација
- ✓ стање шлога
- ✓ смрт.

Да би конструисали модел, потребно је дефинисати дужину временског интервала које стање проводи у једном циклусу, број укупних циклуса и то представља временску димензију моделовања. Циклус траје годину дана а укупно има 40 циклуса (Liew D et al,

2011). Претпоставља се да је време које пацијент проведе у једном од стања пре него што пређе у неко друго стање три месеца (Shelby LC i Kenneth S, 2010). Сваком стању додељујемо ефекте, исходе и трошкове.

3.2.1 Исходи

Исход који је моделом праћен је број година проведених без можданог удара, који представља најопаснији нежељени ефекат атријалне фибрилације. Будући да пацијент у једном од стања може да проведе три месеца инкрементална ефикасност (Ist. eff) за стање перзистентне атријане фибрилације, хроничне атријалне фибрилације и нормалног синусног ритма је рачуната као 0,25 док је инкрементална ефикасност шлога рачуната као нула.

3.2.2 Вероватноће

Сваком дефинисаном стању додељујемо два типа вероватноћа: базалне и транзиционе. Базалне вероватноће рефлектују процентуалну заступљеност сваког стања, а транзиционе вероватноће се односе на прелазак једног у следеће стања (Kostić M, 2011). У нашем истраживању, користили смо постојеће податке из већ реализованих клиничких студија за процену базалних вероватноћа. Процењене базалне вероватноће су исте за све три испитиване терапијске опције.

3.2.2.1 Базалне вероватноће

Базалне вероватноће за сва стања свих испитиваних терапијских опција приказане су у Табели 1.

Табела 1. Приказ базалних вероватноћа за сва стања свих терапијских опција

Стања	Базална вероватноћа	Референца
Перзистентна атријална фибрилација	22.3	Potpara TS et al, 2012.
Нормални синусни ритам	#	
Шлог	5	Disch DL et al, 1994.
Смрт	24.7	Piccini JP et al, 2012.
Хронична атријална фибрилација	7.8	Potpara TS et al, 2012.

модел рачуна вероватноћу до100.

За утврђивање базалних вероватноћа за стања „Перзистентна атријална фибрилација“ и „Хронична атријална фибрилација“ коришћени су подаци приказани у Табели 1 у студији (Potpara TS et al, 2012). Базална вероватноћа за стање „Шлог“ је добијена из студије (Disch DL et al, 1994.) где је наведено да је стопа можданог удара код пацијената са атријалном фибрилацијом 5%. Стопа смртности након случајног откривања атријалне фибрилације према студији (Piccini JP et al, 2012) била је 24.7%.

3.2.2.2 Транзиционе вероватноће

Концепт модела омогућава да се пацијенти током једног циклуса могу налазити само у једном стању, али и да могу прелазити из једног у друго стање. Вероватноће које се односе на ове преласке се означавају као транзиционе вероватноће, и оне се могу добити из већ реализованих клиничких студија. Транзиционе вероватноће могу бити сталне током читавог временског циклуса, такав модел је процесни. Уколико се транзиционе вероватноће мењају током времена, модел је ланчани (Rascati K, 2009).

3.2.2.2.1 Терапија дронедрароном

Транзиционе вероватноће за „грану“ модела са терапијом дронедрароном се дефинишу као нове варијабле.

Пацијенти у модел „улазе” када су у стању пароксизмалне атријалне фибрилације. Из тог стања могу да пређу у:

- ◆ стање перзистентне атријалне фибрилације, а из овог стања прелазе у следећа стања:
 - Хроничну атријалну фибрилацију са вероватноћом од 67,8% (Freemantle N et al, 2011). Модел, за потребе анализе сензитивности, омогућава да се варијабла варира у распону од 37,8% -92,0%
 - Нормални синусни ритам са вероватноћом коју модел рачуна као разлику свих вероватноћа осталих могућих исхода од 100%
 - Шлог, стање у које пређе 1,6% пацијента ако су оболели од перзистентне атријалне фибрилације и лече се дронедароном (Freemantle N et al, 2011). За потребе анализе сензитивности варијабла је варирана у распону $\pm 50\%$ процењене вредности варијабле. (Taylor M, 2009)
 - Смрт доживи 2,6% пацијената према резултатима мултицентричне, мултинационалне, двоструко-слепе и рандомизирание, плацебо контролисане студије ATHENA (Hohnloser SH et al, 2009). Варијабла је варирана у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.
- ◆ стање нормалног синусног ритма, а из овог стања прелазе у следећа стања:
 - Перзистентну атријалну фибрилацију са вероватноћом од 67,1%, како је показано студијом EURIDIS (Singh BN et al, 2007). Варијабла је варирана у распону од 35,55% до 90,00%.
 - Нормални синусни ритам са вероватноћом коју модел рачуна као разлику свих вероватноћа осталих могућих исхода од 100%
 - Шлог, са вероватноћом од 1,19%. Што је добијено из ATHENA студије (<http://www.theheart.org/article/901685.do>).
 - Смрт, где је процењено да је општа смртност од 5% заступљена код популације са нормалним синусним ритмом према извештају Показатељи квалитета у секундарној и терцијарној здравственој заштити – образац 1б, 2012. Клиничког центра у Крагујевцу (Klinički centar Kragujevac, 2012). Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.

- ◆ стање хроничне атријалне фибрилације, а из овог стања прелазе у следећа стања:
 - Шлог – који се јавља код 4,4% пацијената са хроничном атријалном фибрилацијом, што је показано рандомизираним, двоструко слепом, плацебо контролисаном студијом PALLS (Connolly SJ et al, 2012). Варијабла је варирана у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.
 - Смрт – истом студијом је показана смртност од 4,7%. Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.
 - Нормални синусни ритам – и у овој грани је вероватноћа рачуната као разлика свих вероватноћа осталих могућих исхода од 100%.
- ◆ стање шлога и
- ◆ стање смрти, оба рачуната као терминална стања. Смрт сама по себи, стање из којег је немогуће прећи у неко од преосталих стања а шлог, као стање кроз које се посматра ефикасност и исплативост лечења атријалне фибрилације.

3.2.2.2.2 Терапија амјодароном

Транзиционе вероватноће за „грану” модела са терапијом амјодароном се такође дефинишу и уносе у модел као нове варијабле.

Пацијенти у модел „улазе” када су у стању пароксизмалне атријалне фибрилације. Из тог стања могу да пређу у:

- ◆ стање перзистентне атријалне фибрилације, а из овог стања:
 - прелазе у хроничну атријалну фибрилацију са вероватноћом од 48% (Singh BN et al, 2005). Варијабла је варирана у распону 24% до 72%.
 - прелазе у нормални синусни ритам са вероватноћом коју модел рачуна као разлику свих вероватноћа осталих могућих исхода од 100%
 - могу да пређу у шлог, стање у које пређе 2,247% пацијента ако су оболели од перзистентне атријалне фибрилације и лече се амјодароном (Freemantle N et al, 2011). Варијабла је варирана у распону $\pm 50\%$ процењене вредности варијабле.
 - могу прећи и у смрт, коју доживи 2,8% (Freemantle N et al, 2011). Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.
- ◆ стање нормалног синусног ритма, а из нормалног синусног ритма

- прелазе у перзистентну атријалну фибрилацију са вероватноћом од 24,3% % (Le Heuzey JY et al, 2010). Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.
- прелазе у нормални синусни ритам са вероватноћом коју модел рачуна као разлику свих вероватноћа осталих могућих исхода од 100%
- могу да пређу у шлог, стање у које пређе 2,2% пацијента ако су оболели од перзистентне атријалне фибрилације и лече се амјодароном (Freemantle N et al, 2011). Варијабла је варирана у распону $\pm 50\%$ процењене вредности варијабле.
- могу прећи и у смрт, са истом вероватноћом као у „грани“ терапије са дронедароном стање смрти након нормалног синусног ритма, где је процењено да је општа смртност од 5% заступљена код популације са нормалним синусним ритмом према извештају Показатељи квалитета у секундарној и терцијарној здравственој заштити – образац 1б, 2012. Клиничког центра у Крагујевцу (Клинички центар Крагујевас, 2012). Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.
- ◆ стање хроничне атријалне фибрилације које даље:
 - прелази у стање шлога са вероватноћом коју модел рачуна као разлику свих вероватноћа осталих могућих исхода од 100%.
 - прелази у смрт – са вероватноћом од 2,72% (Disch DL et al, 1994). Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.
 - прелази у нормални синусни ритам и то 73,7% пацијената (Galperín J et al, 2001), а варијабла је варирана у распону од 49% (Galperín J et al, 2001) до 98,4%.

Као и у претходној грани и у „грани“ терапије амјодароном,

- ◆ и стање шлога и
- ◆ стање смрти су рачунати као терминална стања. Смрт сама по себи, стање из којег је немогуће прећи у неко од преосталих стања а шлог, као стање кроз које се посматра ефикасност и исплативост лечења атријалне фибрилације.

3.2.2.2.3 Терапија пропафеноном

Као и код претходне две „гране”, и ову карактеришу иста стања, док су прелазне вероватноће добијене из публикованих студија, следеће:

- ◆ стање перзистентне атријалне фибрилације, које може прећи у:
 - хроничну атријалну фибрилацију са вероватноћом од 31,2% (Dogan A et al, 2004). Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.
 - нормални синусни ритам са вероватноћом коју модел рачуна као разлику свих вероватноћа осталих могућих исхода од 100%
 - стање шлога са вероватноћом од 2,04% пацијента ако су оболели од перзистентне атријалне фибрилације и лече се пропафеноном (Freemantle N et al, 2011). Варијабла је варирана у распону $\pm 50\%$ процењене вредности варијабле.
 - стање смрти са вероватноћом 0,212% (Freemantle N et al, 2011). Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.
- ◆ стање нормалног синусног ритма, које може прећи у:
 - перзистентну атријалну фибрилацију са вероватноћом коју модел рачуна као разлику свих вероватноћа осталих могућих исхода од 100%.
 - нормални синусни – 64,6% (Reimold SC et al, 1998). Варијабла је варирана у распону 39% (Roy D et al, 2000) до 65% (Reimold SC et al, 1998)
 - стање шлога са вероватноћом од 1,18% (Ehealthme, 2013). Варијабла је варирана у распону $\pm 50\%$ процењене вредности варијабле.
 - стање смрти са вероватноћом 5% према извештају Показатељи квалитета у секундарној и терцијарној здравственој заштити – образац 1б, 2012. Клиничког центра у Крагујевцу (Klinički centar Kragujevac, 2012). Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.
- ◆ стање хроничне атријалне фибрилације, може прећи у:
 - стање шлога са вероватноћом коју модел рачуна као разлику свих вероватноћа осталих могућих исхода од 100%.

- стање смрти са вероватноћом 0,21% (Freemantle N et al, 2011). Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.
- нормални синусни са вероватноћом 40,6% (Kochiadakis GE et al, 1999). Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.

Као и у претходној грани и у „грани“ терапије пропафеноном,

- ◆ и стање шлога и
- ◆ стање смрти су рачунати као терминална стања. Смрт сама по себи, стање из којег је немогуће прећи у неко од преосталих стања а шлог, као стање кроз које се посматра ефикасност и исплативост лечења атријалне фибрилације.

3.2.2.2.4 Терапија соталолом

Као и код претходне три терапијске опције и за „грану“ терапије дронедароном процењене су следеће вероватноће:

- ◆ стање перзистентне атријалне фибрилације може да пређе у:
 - хроничну атријалну фибрилацију са вероватноћом од 68% (Singh BN et al, 2005). Варирање варијабле у распону 38% до 94%.
 - нормални синусни ритам са вероватноћом коју модел рачуна као разлику свих вероватноћа осталих могућих исхода од 100%
 - шлог са вероватноћом од 1,9% (Freemantle N et al, 2011). Варијабла је варирана у распону $\pm 50\%$ процењене вредности варијабле.
 - смрт са вероватноћом од 1,601% (Freemantle N et al, 2011). Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.
- ◆ стање нормалног синусног ритма може да пређе у:
 - перзистентну атријалну фибрилацију са вероватноћом од 50,3% што је приказано на Графику 1Б студије (Roy D et al, 2000). Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$.
 - нормални синусни са вероватноћом од 41,5% (Kochiadakis GE et al, 1999). Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$.

- шлог где вероватноћу модел рачуна као разлику свих вероватноћа осталих могућих исхода од 100%.
 - смрт са вероватноћом 5% према извештају Показатељи квалитета у секундарној и терцијарној здравственој заштити – образац 1б, 2012. Клиничког центра у Крагујевцу (Клинички центар Крагујевац, 2012) Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.
- ◆ стање хроничне атријалне фибрилације може да пређе у:
- шлог са вероватноћом коју модел рачуна као разлику свих вероватноћа осталих могућих исхода од 100%.
 - стање смрти са вероватноћом до 2,2% (Reimold SC et al, 1998). Варирање варијабле у распону $\pm 50\%$ процењене вредности.
 - нормални синусни ритам са вероватноћом од 37%. Варирање варијабле у распону $\pm 8\%$, како је процењено у студији (Reimold SC et al, 1998).

Као и у претходној грани и у „грани“ терапије соталолом,

- ◆ и стање шлога и
- ◆ стање смрти су рачунати као терминална стања. Смрт сама по себи, стање из којег је немогуће прећи у неко од преосталих стања а шлог, као стање кроз које се посматра ефикасност и исплативост лечења атријалне фибрилације.

3.2.3 Трошкови

3.2.3.1 Трошкови за „грану“ модела терапија дронедароном

Трошкови терапијске опције лечења дронедароном се дефинишу кроз варијабле и дистрибуције. Варијабле трошкова за „грану“ модела терапије дронедароном су:

- трошкови урачунати у стање шлога „грана“ модела терапија дронедароном износе 50.856,23 РСД и приказани су у Табели 2.

Табела 2. Приказ трошкова и услуга које су коришћене за израчунавање трошкова за грану шлог код терапијске опције – дронедарон.

Услуга	Цена РСД
Хитна помоћ и лекови који се употребљавају у хитној помоћи (Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2011).	21,4
метопролол, раствор за ињекцију, ампула, 5 по 5ml (5mg/5ml)- Метопролол у недостатку лабеталола 2–5mg i.v., може се понављати на сваких 5 минута до максимално 15mg	21,73
глицерилтринитрат, концентрат за раствор за инфузију, ампула, 50 по 1,6 ml (5 mg /1,6 ml)- Нитроглицерин 5 mg i.v., потом 1–4 mg /час i.v. или ретко натријум-нитропрурид 0,5 µg/kg/ мин. i.v. инф. као почетна доза уз постепено повећање дозе до жељених вредности	310,21
мидазолам, раствор за ињекцију, ампула, 10 по 5mg/5ml	162,5
парацетамол, раствор за инфузију, боца, 10 по 100 ml (10 mg/ml)	587,01
физиолошки раствор 500 ml	538,74
албумин, раствор за инфузију, боца, 1 по 50 ml 20%	2.796,99
фуросемид, раствор за ињекцију, 5 по 20 mg/ 2 ml, фуросемид у болусу до 40 mg i.v.	65
манитол, раствор за инфузију, боца стаклена, 1 по 250 ml 20%, примењен у току 20 минута у дози од 0,25 до 0 50 g/ kg телесне масе, i.v. снижава ИКП и треба га давати на сваких 4–6 сати. Максимална дневна доза не треба да пређе 2g/kg.	77,25
хепарин, раствор за ињекцију, ампула, 5 по 5000 i.j./0,25 ml хепарина супкутано у дози од 5.000 јединица на 12 сати	550,5
Неуролошки преглед - први	32,04
Неурологија-интензивна нега (Van Straten A et al, 1997)	16.629,57
ЕКГ	97,63
СТ (компјутеризована томографија) мозга	2.747,49

MR главе	908,76
UV преглед крвних судова врат, доњих екстремитета, вена, абдоминалне аорте	153,87
Транскранијални доплер	78,54
Ехокардиографско испитивање (Контрастна ехокардиографија)	152,94
Комплетна крвна слика: еритроцити, леукоцити, тромбоцити, хемоглобин, хематокрит, креатинин у крви, глукоза, седиментација, липидни статус (HDL, LDL, триглицериди, холестерол), Ц-реактивни протеин, Електролити у крви, Бубрежна функција, Интернационални нормализовани однос (INR), Активирано парцијално тромбопластинско време	1.756,56
Промена катетера и испирање мокраћне бешике, превенција и обрада декубитуса, гангрена и друге услуге	1.436,31
Физикална терапија (7,35 сати недељно (Saka O et al, 2009))	858,92
Терапија говора (1,35 сати недељно (Saka O et al, 2009))	1.670,22
Рани рехабилитациони третман пацијената у неуролошким стањима	1.150,00
Специјална болница Стари Сланкамен	9.225,00
Боловање	7.259,55
Лекови у секундарној превенцији мозданог удара:	
Еналаприл, таблете, блистер, 20 по 10 mg (ALIMS Prilenap, 2012)	286,2
Метформин, филм таблета, блистер, 30 по 500 mg. (ALIMS Gluformin [®] , 2013)	127,35
Симвастатин, филм таблете, блистер, 20 по 10 mg. (ALIMS Cholipam, 2009)	745,65
Варфарин, таблете, 5 mg; 30 таблета. Употреба, (једна таблета дневно) (ALIMS Farin [®] , 2012)	136,1

Прерачунавање трошкова лечења мозданог удара је вршено према смерницама Националног водича добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење исхемијског мозданог удара, Министарства здравља Републике Србије (Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2011). Цене лекова и медицинских услуга су узете из ценовника Републичког

Фонда за здравствено осигурање Републике Србије. У овој варијабли није рачунат трошак лечења дронедароном због недостатка података у студији ATHENA, где је код сваког пацијента који је доживео мождани удар прекидано лечење дронедароном. (Åkerborg Ö et al, 2012).

- трошкови лечења перзистентне атријалне фибрилације дронедароном износе 10.918,71 РСД. Трошкови урачунати у ову варијаблу су приказани у Табели 3.

Табела 3. Приказ трошкова и услуга које су коришћене за израчунавање трошкова за грану перзистентна АФ код терапијске опције – дронедарон.

Услуга	Цена РСД
Дронедарон 60 x 400mg (ALIMS Multaq [®] , 2010)	4.866,09
Друга посета лекару	115,38
Специјалиста кардиолог	1.075,44
Комплетна крвна слика: еритроцити, леукоцити, тромбоцити, хемоглобин, хематокрит, креатинин у крви, глукоза, седиментација, липидни статус (HDL, LDL, триглицериди, холестерол)	271,47
ЕКГ	97,63
Електрокардиограм - прекордијални	146,43
Тешка инсуфицијенција јетре - Јетра - Стандардни ултразвучни преглед абдомена (преглед јетре, жучне кесе, панкреаса, слезине и бубрега), АЛТ, АСТ, билирубин, алкална фосфатаза	322,65
Тешка инсуфицијенција бубрега (клиренс креатинина < 30ml/мин)	237,87
Веома честа нежељена дејства наведена у Сажетку карактеристика лека (ALIMS Multaq [®] , 2010)	410,73
Лекови	955,17
Боловање	2.419,85

- трошкови урачунати у стање хроничне атријалне фибрилације „грана“ модела терапија дронедароном износе 16.047,60 РСД, и су приказани у Табели 4.

Табела 4. Приказ трошкова и услуга које су коришћене за израчунавање трошкова за грану хронична АФ код терапијске опције – дронедарон.

Услуга	Цена РСД
Контрола	115,38
Специјалиста кардиолог	1.075,44
Комплетна крвна слика: еритроцити, леукоцити, тромбоцити, хемоглобин, хематокрит, креатинин у крви, глукоза, седиментација, липидни статус (HDL, LDL, триглицериди, холестерол)	271,47
ЕКГ	97,63
Електрокардиограм - прекордијални	146,43
Холтер 24часа	2.856,66
Електроконверзија срчаног ритма	430,17
ТЕК-Трансезофагеална ехокардиографија (комплексна метода која укључује увођење сонде кроз једњак и примену свих ехокардиографских метода)	856,8
Лекови	955,17
Боловање	3.629,81
Болница, бањско лечење, лечење у специјализованим установама у Београду, хитна помоћ	5.612,64

Према Сажетку карактеристика лека Multaq® (ALIMS Multaq®, 2010) дронедарон није индикуван за лечење хроничне атријалне фибрилације, тако да за ово стање у „грани,, терапије дронедароном није предвиђен трошак за овај лек.

- трошкови лечења нормалног синусног ритма дронедароном износе 3.535,12 РСД. Трошкови урачунати у ову варијаблу су приказани у Табели 5.

Табела 5. Приказ трошкова и услуга које су коришћене за израчунавање трошкова за грану нормални синусни ритам код терапијске опције – дронедарон.

Услуга	Цена РСД
Друга посета лекару	115,38
Специјалиста кардиолог	1.075,44
Комплетна крвна слика: еритроцити, леукоцити, тромбоцити, хемоглобин, хематокрит, креатинин у крви, глукоза, седиментација, липидни статус (HDL, LDL, триглицериди, холестерол)	271,47
EKG	97,63
Холтер 24 часа	1.428,33
Лекови	546,87

При уносу трошкова у формулу је укључена и дисконтна стопа, с обзиром на то да смо на почетку моделовања задали дисконтну стопу од 3%.

У модел су унете и дистрибуције трошкова за „грану” модела терапија дронедароном и то:

- Дистрибуција трошкова дронедарона за стање шлога
- Дистрибуција трошкова дронедарона за стање перзистентне атријалне фибрилације
- Дистрибуција трошкова дронедарона за стање хроничне атријалне фибрилације
- Дистрибуција трошкова дронедарона за стање нормалног синусног ритма

3.2.3.2 Трошкови за „грану“ модела терапија амјодароном

Трошкови ове терапијске опције се такође дефинишу кроз варијабле и дистрибуције.

Варијабле трошкова за „грану“ модела терапије амјодароном су:

- трошкови за стање шлога „грана“ модела терапија амјодароном износе 57.201,40 РСД, рачунати према истом моделу као у „грани“ терапије дронедароном, с тим

што је у овој грани додатно урачуната цена лека, годишњи офталмолошки преглед, ултразвучни преглед абдомена, преглед плућа, као и контрола хормона и параметара рада штитасте жлезде, дерматовенеролошки, гастроентеролошки преглед, тест неуромишићне функције и заштита од сунца.

- трошкови лечења перзистентне атријалне фибрилације амјодароном износе 11.907,75 РСД. За разлику од „гране“ терапије дронедароном у овој грани су предвиђени цена лека, као и трошкови контроле параметара рада штитасте жлезде, офталмолошки, дерматовенеролошки, гастроентеролошки преглед, тест неуромишићне функције и заштита од сунца.
- трошкови урачунати у стање хроничне атријалне фибрилације „грана“ модела терапија амјодароном износе 25.335,27 РСД, где је поред свега наведеног у Табели 4, предвиђен и трошак за лек амјодарон, одређивање параметара штитасте жлезде, офталмолошки и дерматовенеролошки преглед и контролу јетре, гастроентеролошки преглед, тест неуромишићне функције и заштита од сунца.
- трошкови лечења нормалног синусног ритма амјодароном износе 3.535,12 РСД, и идентични су онима приказаним у Табели 5.

Дистрибуције трошкова за „грану“ модела терапија амјодароном:

- Дистрибуција трошкова амјодарона за стање шлога
- Дистрибуција трошкова амјодарона за стање перзистентне атријалне фибрилације
- Дистрибуција трошкова амјодарона за стање хроничне атријалне фибрилације
- Дистрибуција трошкова амјодарона за стање нормалног синусног ритма

3.2.3.3 Трошкови за „грану“ модела терапија пропафеноном

Трошкови ове терапијске опције се такође дефинишу кроз варијабле и дистрибуције.

Варијабле трошкова за „грану“ модела терапије пропафеноном су:

- трошкови за стање шлога „грана“ модела терапија пропафеноном износе 51.379,85 РСД. У трошкове за „грану“ модела је урачуната цена лека.

- трошкови лечења перзистентне атријалне фибрилације пропафеноном износе 6.406,65 РСД. Што је за око четири хиљаде мање него у „грани“ терапије дронедароном, будући да пропафенон нема озбиљних нежељених дејстава на јетру и бубреге па самим тим ни трошкове лечења и праћења ових ефеката.
- трошкови лечења хроничне атријалне фибрилације пропафеноном износе 16.162,92 РСД. У трошкове за „грану“ модела је урачуната цена лека.
- трошкови лечења нормалног синусног ритма пропафеноном износе 3.535,12 РСД, и идентични су онима приказаним у Табели 5.

Дистрибуције трошкова за "грану" модела терапија пропафеноном:

- Дистрибуција трошкова пропафенона за стање шлога
- Дистрибуција трошкова пропафенона за стање перзистентне атријалне фибрилације
- Дистрибуција трошкова пропафенона за стање хроничне атријалне фибрилације
- Дистрибуција трошкова пропафенона за стање нормалног синусног ритма

3.2.3.4 Трошкови за „грану“ модела терапија соталолом

Трошкови ове терапијске опције се такође дефинишу кроз варијабле и дистрибуције.

Варијабле трошкова за „грану“ модела терапије соталолом су:

- трошкови за стање шлога „грана“ модела терапија соталолом износе 54.431,90 РСД. За разлика од „гране“ модела терапије дронедароном овде је урачунат трошак за лек као и тест ЕКГ под оптерећењем, 24-часовни холтер, ендокринолошки преглед.
- трошкови лечења перзистентне атријалне фибрилације соталолом износе 10.022,46 РСД. Разлика од „гране“ модела терапије дронедароном потиче од разлике у цени лека, као и теста ЕКГ под оптерећењем, 24-часовног холтера, ендокринолошког прегледа.
- трошкови лечења хроничне атријалне фибрилације соталолом износе 18.613,34 РСД.
- трошкови лечења нормалног синусног ритма пропафеноном износе 3.535,12 РСД, и идентични су онима приказаним у Табели 5.

Дистрибуције трошкова за „грану“ модела терапија соталолом:

- Дистрибуција трошкова соталола за стање шлога
- Дистрибуција трошкова соталола за стање перзистентне атријалне фибрилације
- Дистрибуција трошкова соталола за стање хроничне атријалне фибрилације
- Дистрибуција трошкова соталола за стање нормалног синусног ритма

3.3 Принцип израде модела

При изради модела је коришћен лиценцирани софтвер TreeAge Pro[®], верзија 2012 који пружа могућност поређења трошкова и ефикасности више терапијских опција.

Приликом извођења ове фармакоекономске анализе коришћени су подаци о ефикасности лечења атријалне фибрилације испитиваним терапијским опцијама добијени из литературе и доступних медицинских база података, док су трошкови лечења добијени од пацијента који се лече у Здравственом центру у Горњем Милановцу.

Формирање модела почиње дефинисањем чворова којима се додељују вредности за исходе и трошкове, кроз варијабле и дистрибуције. Почетни чвор представља сумарни приказ свих варијабли и дистрибуција које се чине модел.

Чвор "дронедарон vs. амјодарон, соталол, пропафенон" се формира уношењем варијабли и дистрибуција за сваку терапијску опцију понаособ. При формирању модела, узето је да сваки чвор представља једну терапијску опцију, а да се у сваком чвору пацијенти могу налазити у једном од пет стања. Сваком стању се додељују трошкови те терапијске опције и вредност инкременталне ефикасности (енг. - Incr. Eff.).

dronedaron vs amjodaron, sotalol,
propafenon

```

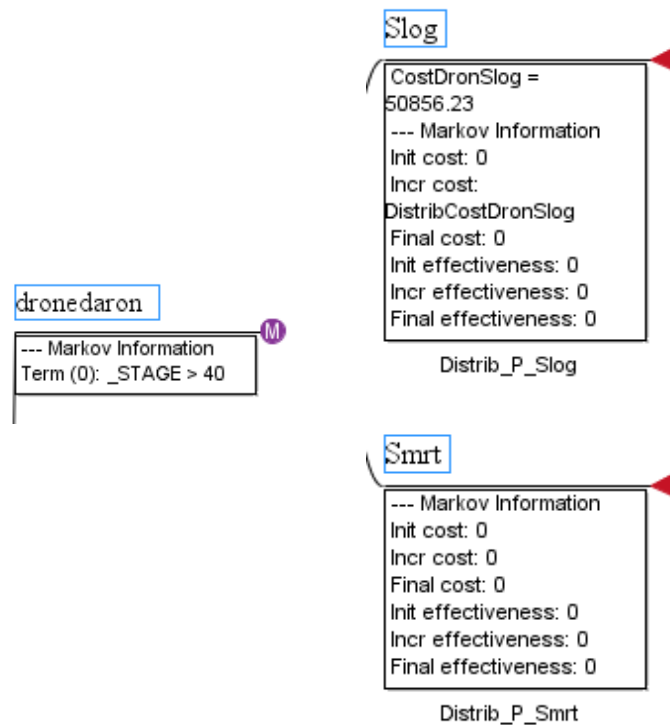
CostAmjodHronicnaAF = 25335.27/(1-DS_troskova)
CostAmjodPerzistAF = 11907.75/(1-DS_troskova)
CostAmjodSinusniRitam = 3535.12/(1-DS_troskova)
CostAmjodSlog = 57201.4/(1-DS_troskova)
CostDronHronicnaAF = 16047.6/(1-DS_troskova)
CostDronPerzistAF = 10918.71/(1-DS_troskova)
CostDronSinusniRitam = 3535.12/(1-DS_troskova)
CostDronSlog = 50856.23/(1-DS_troskova)
CostPropfHronicnaAF = 16162.92/(1-DS_troskova)
CostPropfPerzistAF = 6406.65/(1-DS_troskova)
CostPropfSinusniRitam = 3535.12/(1-DS_troskova)
CostPropfSlog = 51379.85/(1-DS_troskova)
CostSotalolHronicnaAF = 18613.34/(1-DS_troskova)
CostSotalolPerzistAF = 10022.46/(1-DS_troskova)
CostSotalolSinusniRitam = 3535.12/(1-DS_troskova)
CostSotalolSlog = 54431.9/(1-DS_troskova)
DS_ishoda = 0.03
DS_troskova = 0.03
IncrEffectiveness = 0.25/(1-DS_ishoda)
P_A_HAF_NSR = 0.737
P_A_HAF_Smrt = 0.0272
P_A_NSR_PAF = 0.243
P_A_NSR_Slog = 0.022
P_A_PAF_HAF = 0.48
P_A_PAF_Slog = 0.022
P_A_PAF_Smrt = 0.028
P_D_HAF_Slog = 0.044
P_D_HAF_Smrt = 0.047
P_D_NSR_PAF = 0.671
P_D_NSR_Slog = 0.012
P_D_PAF_HAF = 0.678
P_D_PAF_Slog = 0.016
P_D_PAF_Smrt = 0.026
P_HAF = 0.078
P_NSR_Smrt = 0.05
P_PAF = 0.223
P_P_HAF_NSR = 0.406
P_P_HAF_Smrt = 0.0021
P_P_NSR_NSR = 0.646
P_P_NSR_Slog = 0.0118
P_P_PAF_HAF = 0.312
P_P_PAF_Slog = 0.0204
P_P_PAF_Smrt = 0.0021
P_S_HAF_NSR = 0.37
P_S_HAF_Smrt = 0.022
P_S_NSR_NSR = 0.415
P_S_NSR_PAF = 0.503
P_S_PAF_HAF = 0.68
P_S_PAF_Slog = 0.019
P_S_PAF_Smrt = 0.016
P_Sloga = 0.05
P_Smrt = 0.247

```

Слика 5. Почетни чвор модела. Целокупни приказ варијабли и дистрибуција

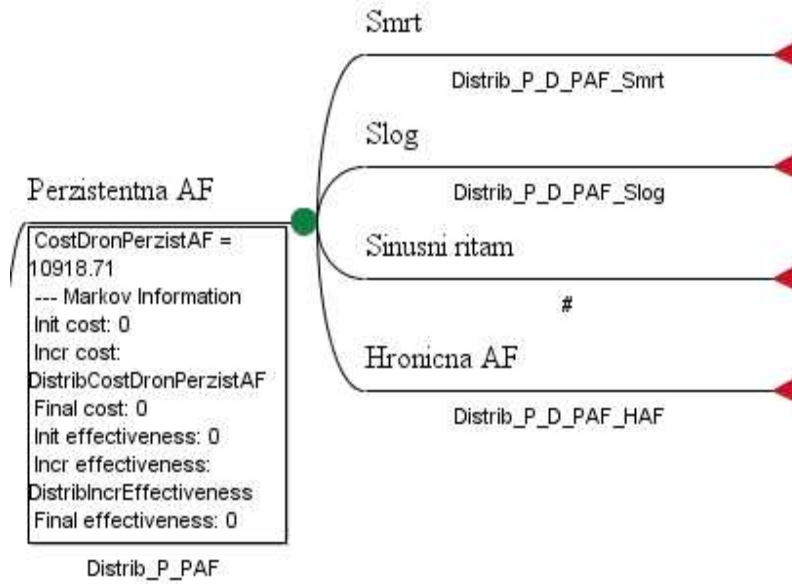
3.3.1 Лечење атријалне фибрилације дронедароном

Први чвор модела је опција која се односи на терапију дронедароном. Из Марковљевог чвора полази пет грана: перзистентна атријална фибрилација, хронична атријална фибрилација, нормални синусни ритам, шлог и смрт. Већ на овом нивоу, стање шлог и стање смрт су дефинисани као терминални чворови (Слика 6).



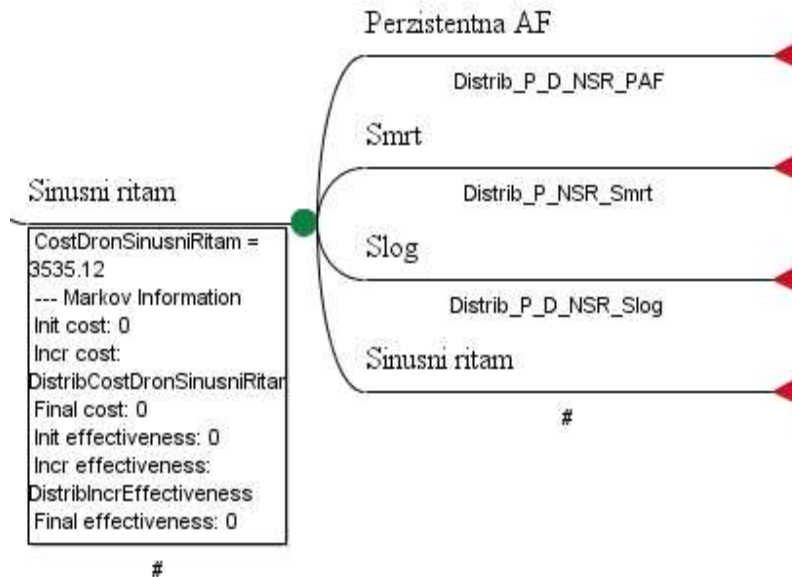
Слика 6. Чворови за стања шлога и смрти; терапија дронедароном

Будући да је циљ овог модела поређење ефикасности и исплативости у лечењу атријалне фибрилације дронедароном у односу на стандардне терапијске опције амјодароном, пропафеноном и соталолом, што је изражено кроз новчана средства утрошена за одређени број година проведених без шлога, а да је време које пацијент проведе у једном од стања пре него што пређе у неко друго стање три месеца, Incr effectiveness за стање шлога свих терапијских опција је 0 (нула). Ова вредност за сва остала стања свих терапијских опција је 0,25.



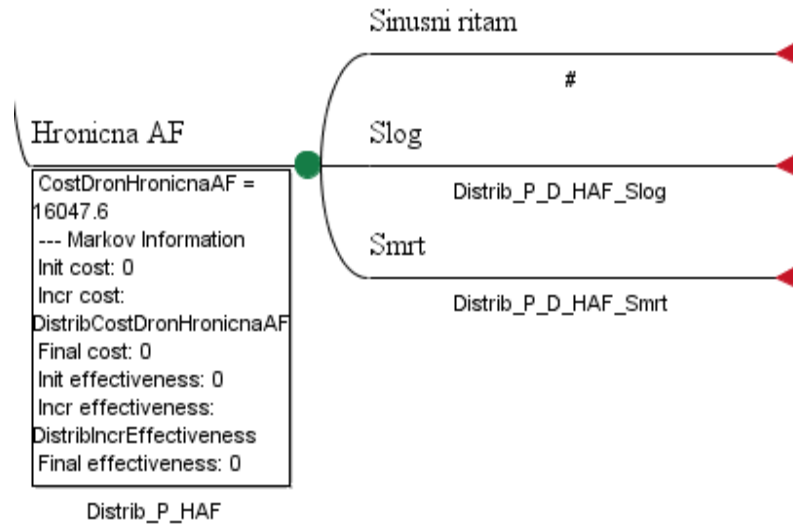
Слика 7. Чвор за стање перзистентна атријална фибрилација терапија дронедрароном

Из перзистентне атријалне фибрилације, пацијент може да пређе у следеће стања: шлог, нормални синусни ритам, хроничну атријалну фибрилацију и смрт (Слика 7).



Слика 8. Чвор за стање нормалног синусног ритма терапија дронедрароном

Из нормално синусног ритма, пацијент може да пређе у: перзистентну атријалну фибрилацију, смрт, шлог и да остане у нормалном синусном ритму (Слика 8).

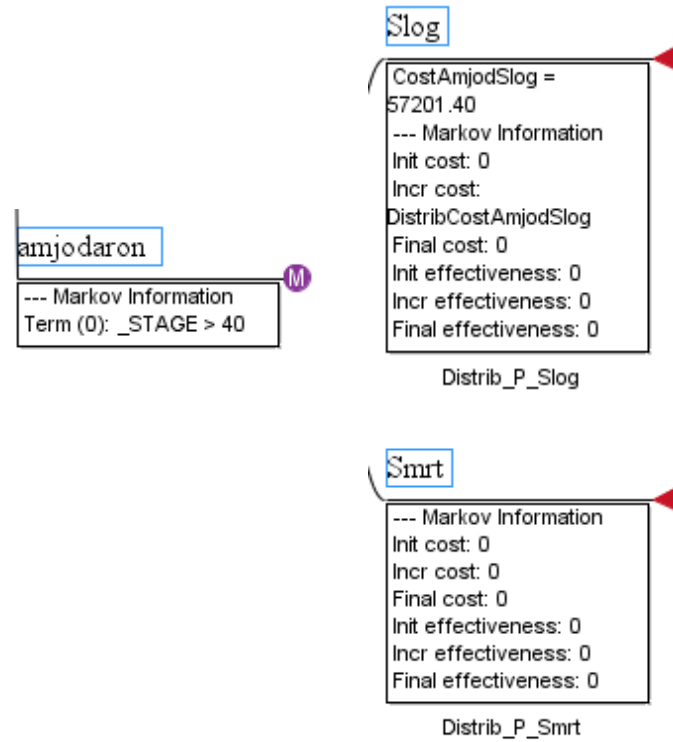


Слика 9. Чвор за стање хроничне атријалне фибрилације терапија дронедрароном

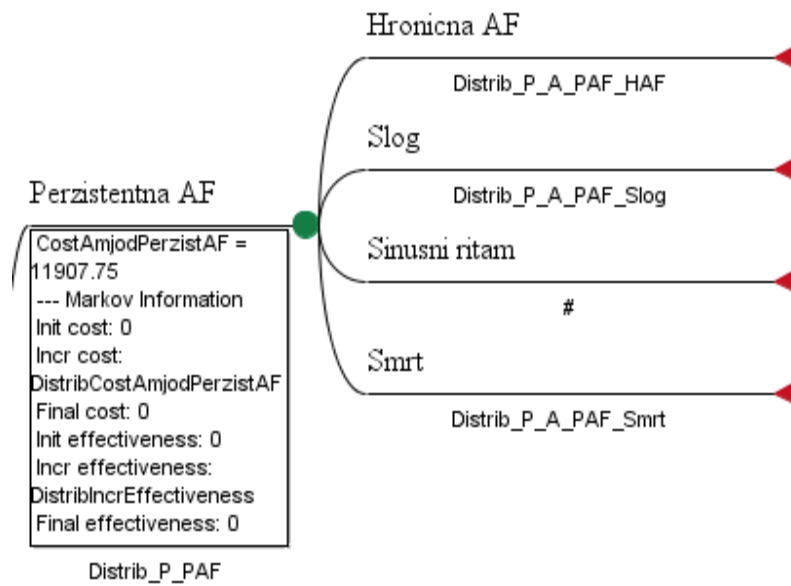
Из хроничне атријалне фибрилације пацијент може да пређе у: стање нормалног синусног ритма, стање шлога и смрт (Слика 9).

3.3.2 Лечење атријалне фибрилације амјодароном

Као и у претходној “грани“ терапијске опције дронедрароном, и у овој грани из Марковљевог чвора полази пет грана: перзистентна атријална фибрилација, хронична атријална фибрилација, нормални синусни ритам, шлог и смрт. Где су стање шлог и стање смрт дефинисани као терминални чворови (Слика 10).

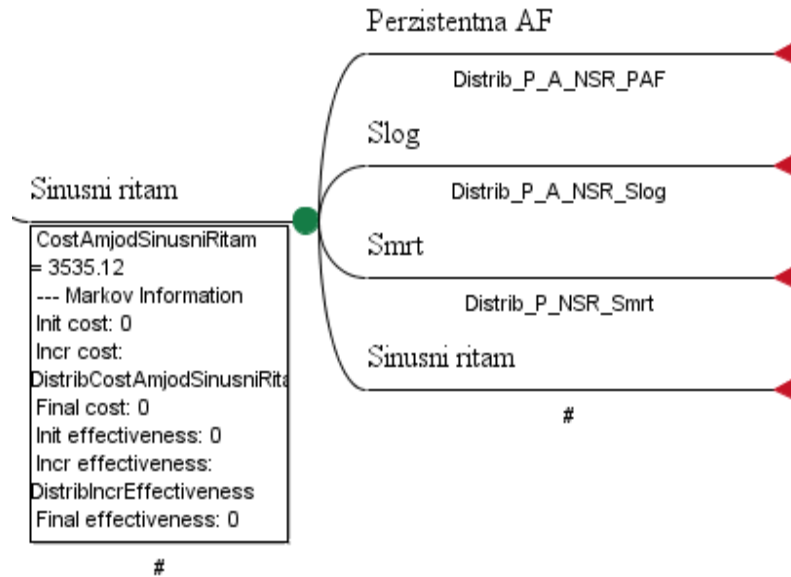


Слика 10. Чворови за стања шлога и смрти; терапија амјодароном



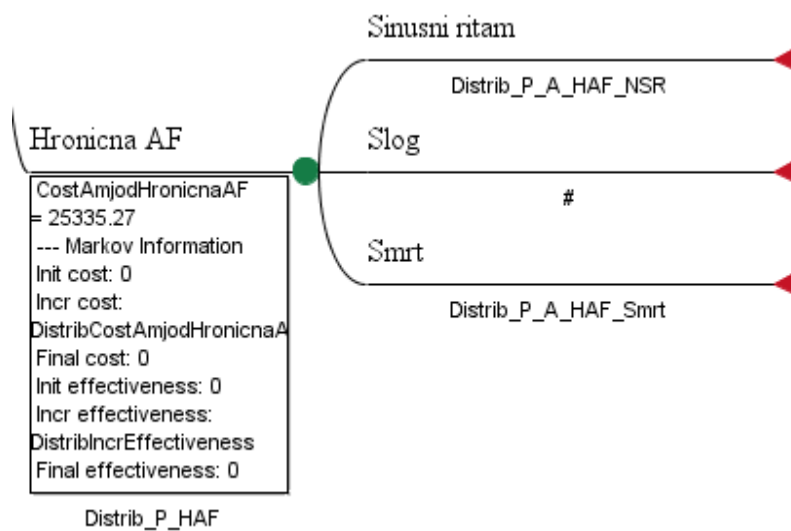
Слика 11. Чвор за стање перзистентне атријалне фибрилације терапија амјодароном

Из перзистентне атријалне фибрилације, пацијент може да пређе у следеће стања: шлог, нормални синусни ритам, хроничну атријалну фибрилацију и смрт (Слика 11).



Слика 12. Чвор за стање нормалног синусног ритма терапија амјодароном

Из нормално синусног ритма, пацијент може да пређе у: перзистенту атријалну фибрилацију, смрт, шлог и да остане у нормалном синусном ритму (Слика 12).

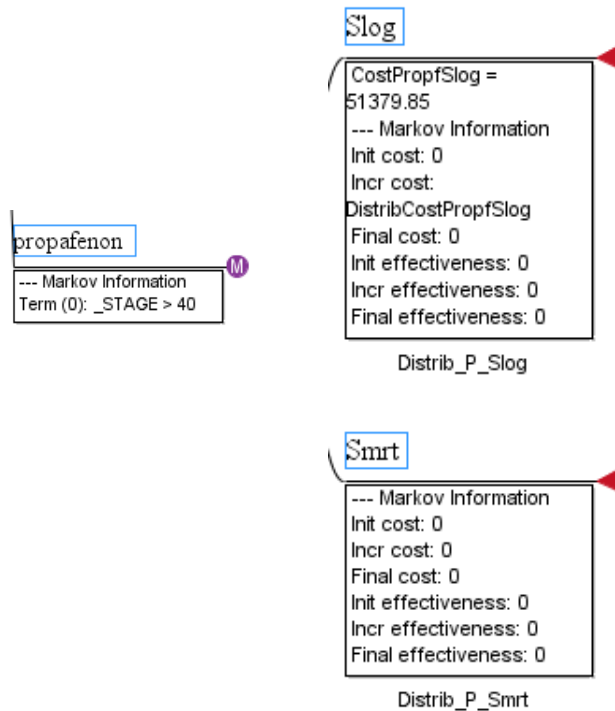


Слика 13. Чвор за стање хроничне атријалне фибрилације терапија амјодароном

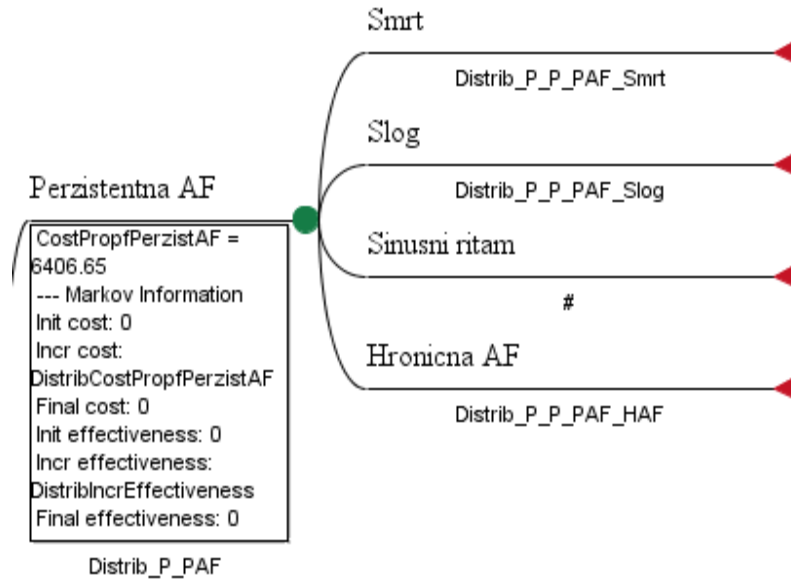
Из хроничне атријалне фибрилације пацијент може да пређе у: стање нормалног синусног ритма, стање шлога и смрт (Слика 13).

3.3.3 Лечење атријалне фибрилације пропафеноном

Из Марковљевог чвора полази пет грана: перзистентна атријална фибрилација, хронична атријална фибрилација, нормални синусни ритам, шлог и смрт. При чему су стање шлог и стање смрт дефинисани као терминални чворови (Слика 14).

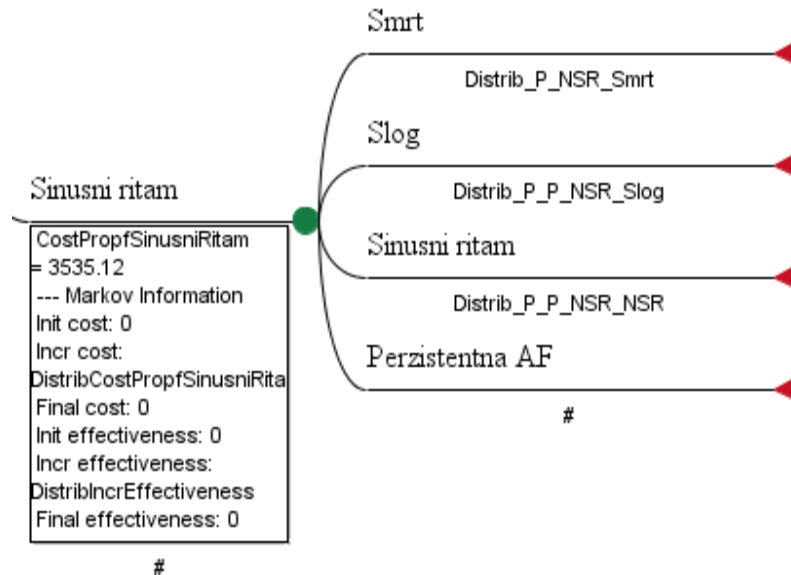


Слика 14. Чворови за стања шлога и смрти; терапија пропафеноном



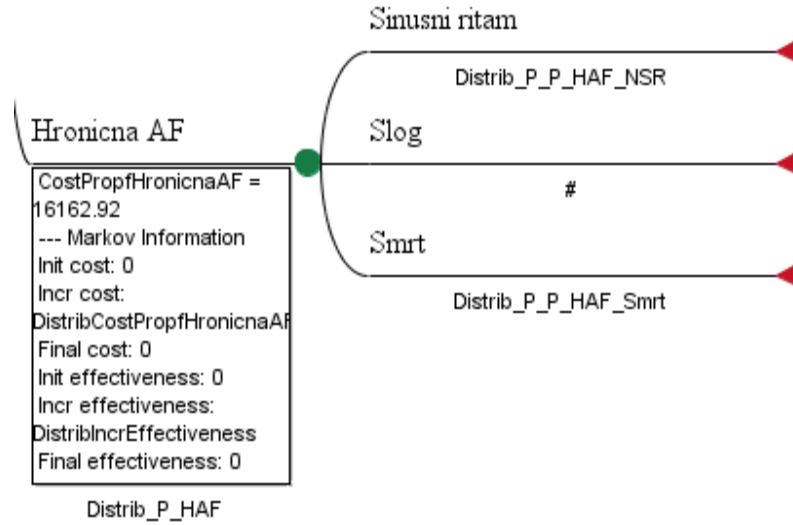
Слика 15. Чвор за стање перзистентне атријалне фибрилације терапија пропафеноном

Из перзистентне атријалне фибрилације, пацијент може да пређе у следеће стања: шлог, нормални синусни ритам, хроничну атријалну фибрилацију и смрт (Слика 15).



Слика 16. Чвор за стање нормални синусни ритам терапија пропафеноном

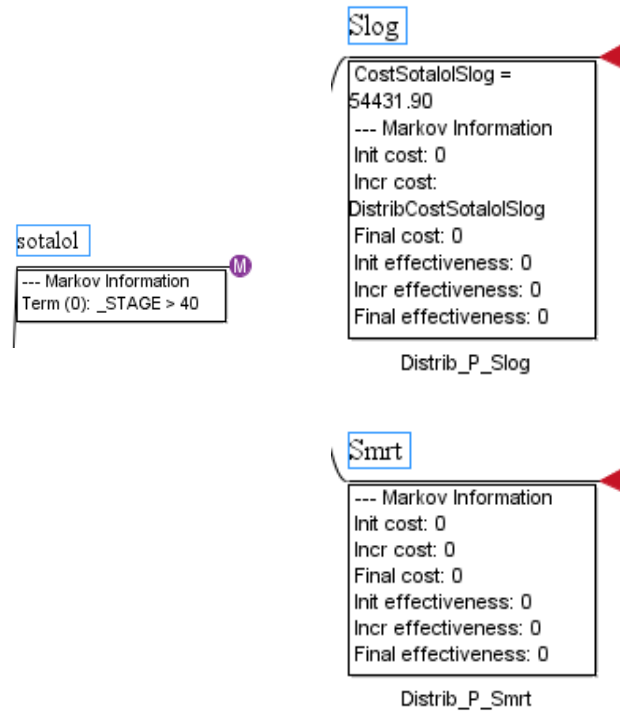
Из нормално синусног ритма, пацијент може да пређе у: перзистенту атријалну фибрилацију, смрт, шлог и да остане у нормалном синусном ритму (Слика 16).



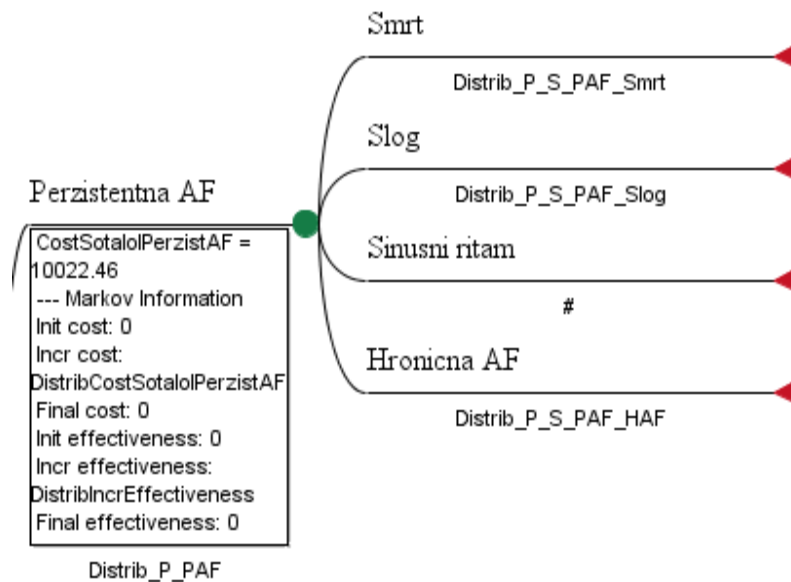
Слика 17. Чвор за стање хронична атријална фибрилација терапија пропафеноном

Из хроничне атријалне фибрилације пацијент може да пређе у: стање нормалног синусног ритма, стање шлога и смрт (Слика 17).

3.3.4 Лечење атријалне фибрилације соталолом

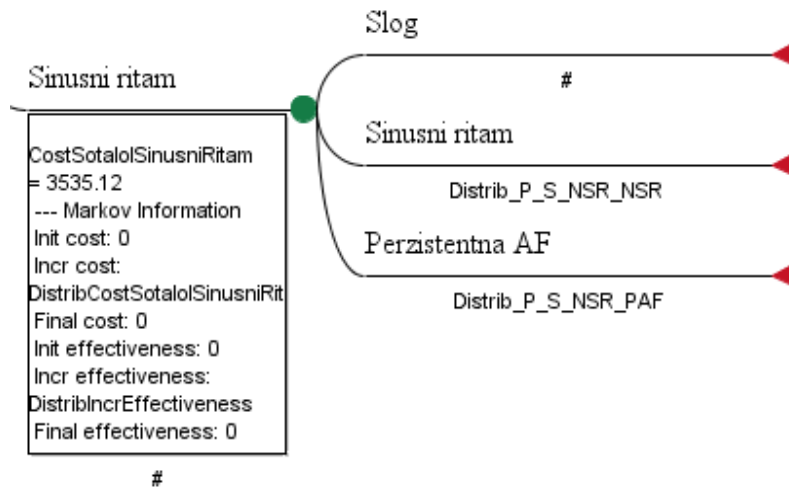


Слика 18. Чворови за стања шлога и смрти; терапија соталолом



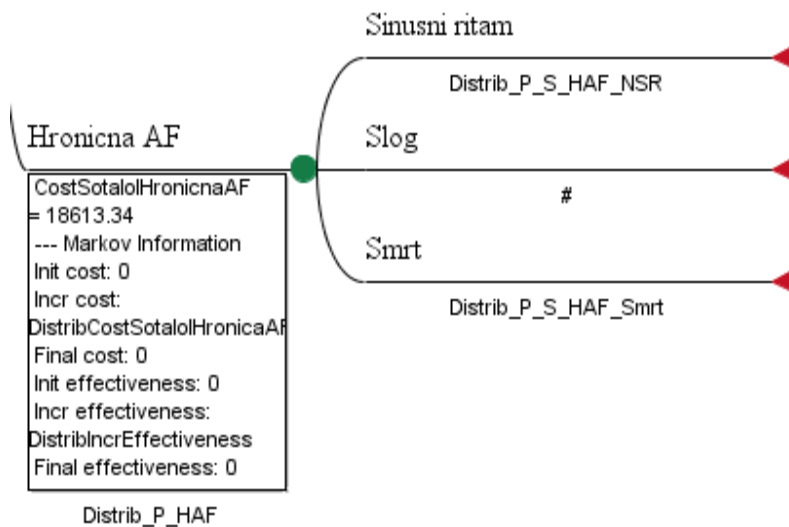
Слика 19. Чвор за стање перзистентне атријалне фибрилације терапија соталолом

Из перзистентне атријалне фибрилације, пацијент може да пређе у следеће стања: шлог, нормални синусни ритам, хроничну атријалну фибрилацију и смрт (Слика 19).



Слика 20. Чвор за стање нормални синусни ритам терапија соталолом

Из нормалног синусног ритма, пацијент може да пређе у: перзистенту атријалну фибрилацију, смрт, шлог и да остане у нормалном синусном ритму (Слика 20).



Слика 21. Чвор за стање хронична атријална фибрилација терапија соталолом

Из хроничне атријалне фибрилације пацијент може да пређе у: стање нормалног синусног ритма, стање шлога и смрт (Слика 21).

4 РЕЗУЛТАТИ

Анализом података о ефикасности терапије дронедароном, амјодароном, пропафеноном и соталолом у лечењу пароксизмалне атријалне фибрилације, као и економског аспекта лечења ове болести и њихово укључивање у структуру модела кроз валидне параметре, добијени су резултати који рефлектују однос трошкова и исплативости сваке терапијске опције понаособ: терапије дронедароном, као нове терапијске опције и досадашње терапије амјодароном, пропафеноном и соталолом.

4.1 Приказ трошкова лечења атријалне фибрилације

Резултати пилот истраживања трошкова лечења атријалне фибрилације у Србији добијени су у Здравственом центру у Горњем Милановцу, које је трајало годину дана и изведено за потребе овог модела. У току испитиваног периода лек дронедарон се није налазио на тржишту Републике Србије, без обзира што је имао дозволу за стављање лека у промет.

Приликом истраживања у обзир су узети само пацијенти са дијагнозом I 48 према Међународној класификацији болести – Шифрарник болести МКБ 10 (<http://mkb10.rs/>). Дијагноза I 48 подразумева Терапију атријалне фибрилације и атријалног флатера (Fibrillatio atriorum et fluctuatio atriorum) (World Health Organisation, 2010).

Приликом истраживања није прављена граница у годишту пацијената нити у одабиру пола, с обзиром на то да је дијагноза уско специфична и да је због валидности истраживања било неопходно обезбедити довољан број испитаника.

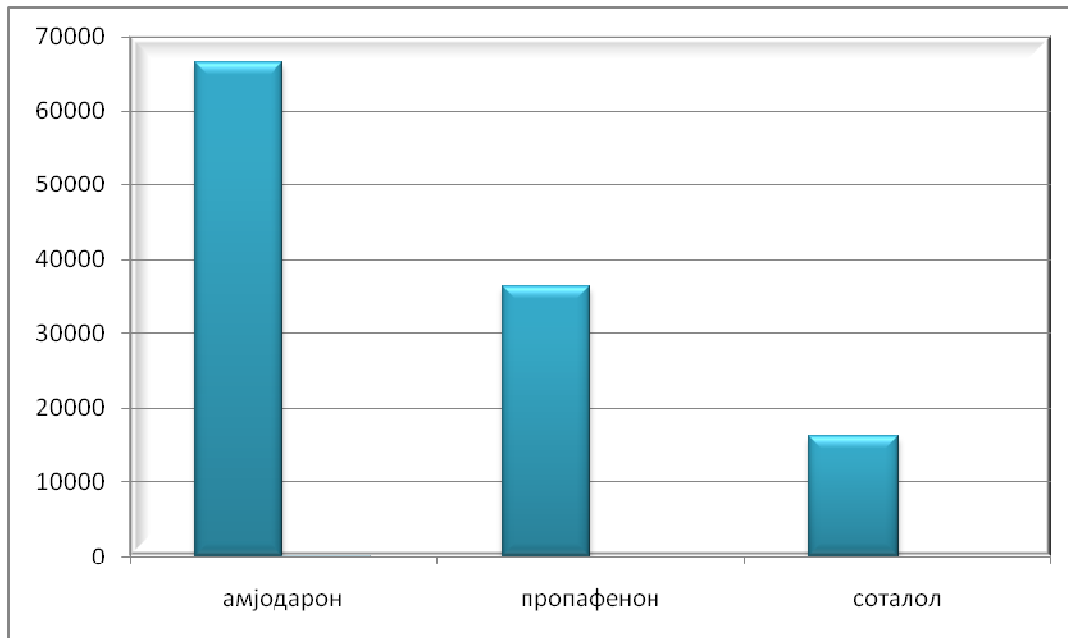


График 1. Приказ укупних трошкова лечења атријалне фибрилације у периоду од годину дана (октобар 2011 – октобар 2012).

На Графику 1. су приказани трошкови лечења атријалне фибрилације за три терапијске опције: амјодарон, пропафенон и соталол у временском интервалу од једне године, и види се да су за лечење амјодароном износили 66.490,57 (±17.193,23) РСД по пацијенту за једну годину, за терапију пропафеноном 36.387,39 (±8.837,96) РСД док за лечење соталолом треба издвојити 16.020,49 (±5.850,11) РСД.

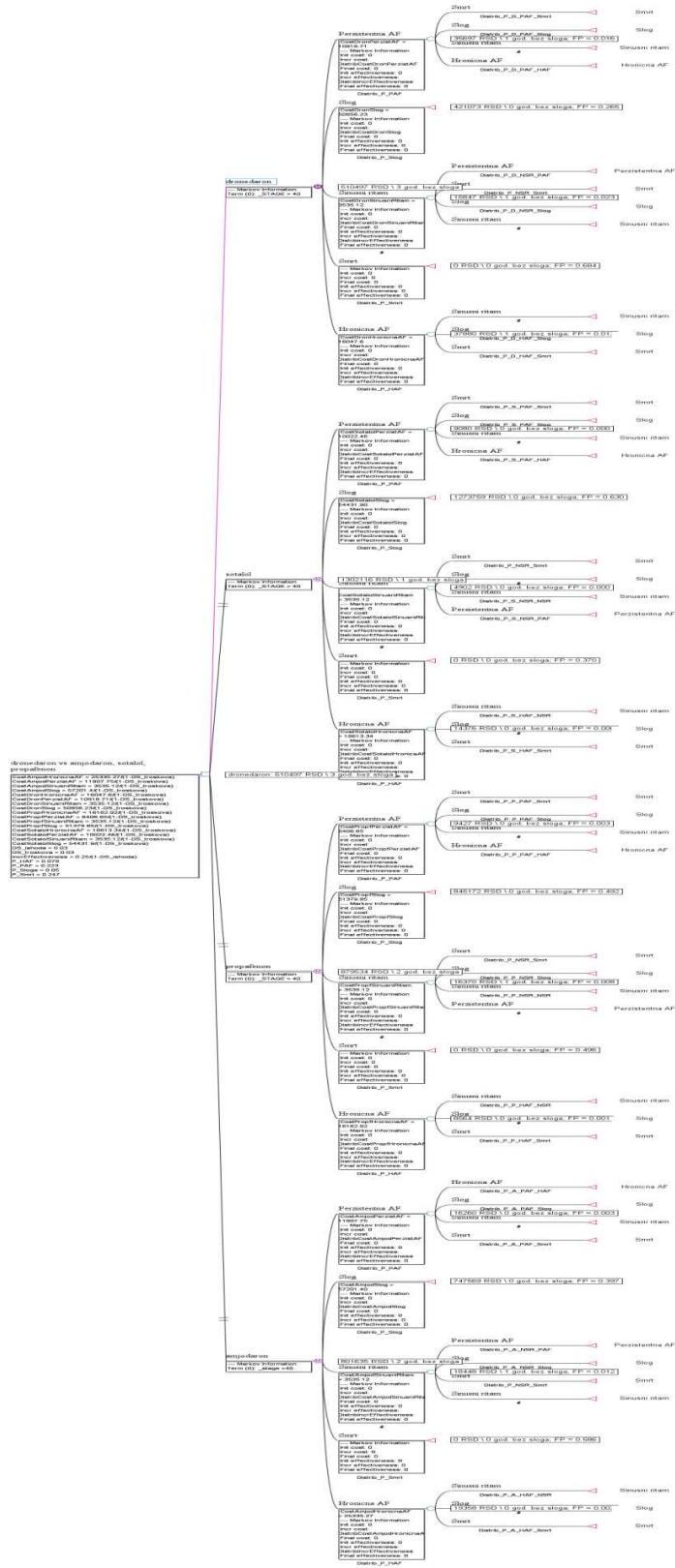
Приказани резултати обухватају: трошкове лечења испитиваним лековима и пратећим терапијама у трајању од годину дана, затим трошкове лабораторијске контроле у које су урачунати трошкови за: узимање материјала за анализу и тестирање, анализа крвне слике (еритроцити, леукоцити, тромбоцити, хематокрит, хемоглобин), креатинин у серуму, глукоза у крви, седиментација и липидни статус (који подразумева одређивање нивоа холестерола, триглицерида, HDL, LDL) (Republički fond za zdravstveno osiguranje, 2008), све у временском оквиру од годину дана, осим у случају пацијената који су на терапији амјодароном где је поред наведених лабораторијских параметара, два пута годишње вршена анализа параметара штитасте жлезде, и то ниво: T3, T4, TSH, Tg, Anti Tg-At, Anti TPO.

Такође су за анализу трошкова лечења АФ урачунати и следећи трошкови: посета лекару опште праксе једном месечно, посета лекару специјалисти кардиологије од једном до три пута годишње (у зависности од испитиваног случаја). Будући да се ради о пацијентима који се лече у Здравственом центру Горњи Милановац у трошкове су урачунати и упућивање пацијента лекару специјалисти у Клинички центар Србије или Институт за кардиоваскуларне болести Дедиње, заједно са трошковима транспорта пацијента од Горњег Милановца до Београда.

Анализом су обухваћени и трошкови болничког лечења у Горњем Милановцу, упућивање на бањско лечење као и остварени трошак због одсуства са посла за пацијенте који су у радном односу.

4.2 Roll back анализа

Покретање опције roll back врши се како би се проверило да је дрво одлуке спремно за израчунавање. Уколико нису направљене грешке приликом израде модела, софтвер приказује резултате и очекиване вредности калкулације на лицу дрвета. Roll back се односи на прерачунавање очекиване вредности почевши од терминалног чвора и враћајући се назад ка почетном чвору. На Слици 22 су приказани резултати roll back опције што показује да је модел исправно одрађен и очекиване вредности су приказане у уоквиреним пољима поред сваког чвора. Фаворизована стратегија (лечење дронедароном) је истакнута, док су терапијске опције које треба одбацити обележене („прецртане“) са две паралелне црте. Квадрат десно од почетног (чвор одлуке) чвора садржи име и очекивану вредност жељене алтернативе.



Слика 22. Приказ резултата добијеног покретањем опције roll back u TreeAge Pro® Softwar

4.3 Монте Карло симулација

Поред Roll Back анализе, други начин да се процени Марковљев модел је употреба Монте Карло симулације, подопције микросимулација, која по принципу случајног избора, по једног пацијента из унапред задате кохорте "провлачи" кроз сет сценарија који постоје у моделу у једном временском интервалу, а затим израчуна крајње вредности трошкова и ефеката. Сваки пацијент је у моделу рандомизован/распоређен на основу базалних и транзиционих вероватноћа, тако да свака симулација модела враћа различити сет резултата, али збирна статистика тежи ка заједничком резултату ка истинитој средњој вредности уз услов да је довољан број сценарија "изведен". Уколико је модел сложенији (нпр. више стања, циклуса и мала вероватноћа догађаја), потребан је већи број сценарија да би се добио крајњи резултат очекиване вредности (Kostić M, 2011).

Графички приказ микросимулације је могућ кроз ICER Scatter Plot (ICER је скраћеница од Incremental Cost Effectiveness Ratio) опцију, где се поређењем односа разлика ефикасности и исплативости две терапијске опције добија систем подељен на више компаратмана, који се међусобно разликују по ефикасности и исплативости. Прихватљивост терапијске опције је условљена и економским аспектом из угла друштва у целисти, која је представљена испрекиданом линијом на графику и представља спремност друштва да плати неку терапијску опцију. Према препорукама Светске банке узето је да та вредност за земље у периоду социоекономске транзиције буде једном, два или три пута већа од вредности националног дохотка по глави становника, односно у нашим условима спремност друштва да плати неку терапијску опцију износи 450.403,64 РСД, 900.807,28 РСД, 1.351.210,92 РСД (Kostić M, 2011, The World Bank, Gross domestic product 2012 Data Catalog).

ICER Scatter Plot „користи“ форму стандардне равни односа трошкова и ефикасности (CE plane) за приказ сваке итерације симулационог излаза у форми тачке. ICER Scatter Plot садржи појединачни сет тачака који представља парове инкременталних трошкова и ефикасности који су резултат симулације, на основу компаратора у односу на основну опцију (компаратор је први а основна опција друга). Тачке на равни представљају компараторов инкрементални трошак и инкременталну ефикасност у односу на основну опцију. Однос разлике ефикасности и исплативости је приказан кроз четири квадранта.

Квадранти су означени римским бројевима од I до IV (I квадрант је горњи десни а IV доњи десни) (TreeAge Pro 2012 User's Manual).

На Графику 2. је представљен приказ односа разлике ефикасности и исплативости две различите терапијске опције (ICER). Спремност друштва да плати ову терапијску опцију (WTP) је представљена испрекиданом линијом на графику. Интервал поверења је представљен круговима и износи 95%-99%. Компартмани од Ц1 до Ц6 су саставни делови квадраната (I, II, III, IV), сваки подразумева однос између две стратегије IC и IE у односу на ICER.

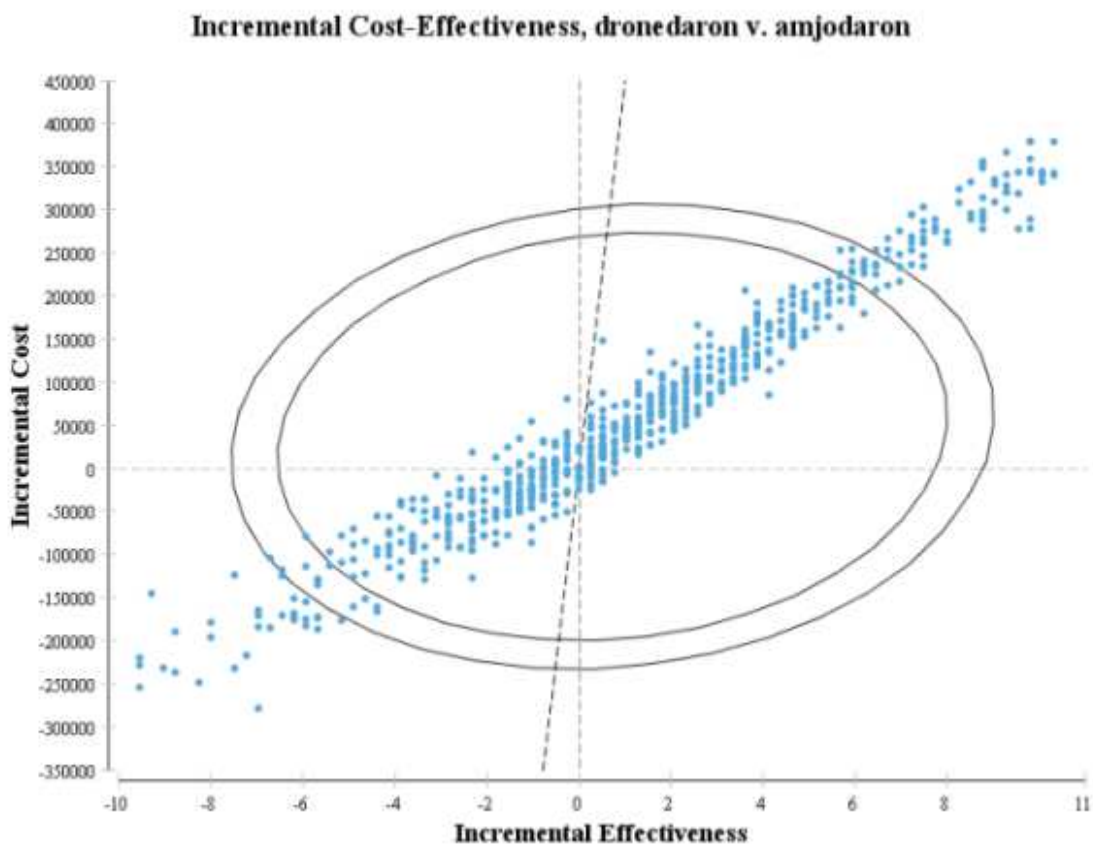


График 2. ICER Scatter Plot дронедарон у односу на амјодарон, уз спремност друштва да плати од 450.403,64 РСД

Компартмант Ц1 припада четвртом квадранту значи мањи трошак и већу ефикасност за компаратора, зато се компаратор препоручује јер апсолутно доминира над основном опцијом.

Табела 6. Приказ односа трошкова и ефикасности микросимулације где је терапијска опција дронедарон компаратор а терапијска опција амјодарон основа

Component	Quadrant	INCREFF	INRCOST	INCRCE	Frequency	Proportion
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	26	0,026
C2	I	IE>0	IC>0	ICER<450403,64	407	0,407
C3	III	IE<0	IC<0	ICER>450403,64	0	0
C4	I	IE>0	IC>0	ICER>450403,64	0	0
C5	III	IE<0	IC<0	ICER<450403,64	226	0,226
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	32	0,032
Indiff	origin	IE=0	IC=0	0/0	309	0,309

У моделу након микросимулације, заступљеност пацијената у компартману Ц1, четвртом квадранту износи 2,6%, тако да је терапија компаратором (дронедароном) супериорнија терапијска опција у нашем моделу.

Ц2 компартман припада првом квадранту и представља део где је ефикасност компаратора већа али и трошкови су већи у односу на поредбену терапију (амјодарон) међутим испод линије која представља спремност друштва да плати ову терапијску опцију. Компаратор се препоручује јер ICER не прелази WTP. У нашем моделу након микросимулације, заступљеност пацијената у овом квадранту износи 40,7% и највећа је у поређењу са осталим компартманима.

Ц3 компартман припада трећем квадранту, трошкови лечења су мањи али је ефикасност компаратора нижа у односу на амјодарон. С обзиром на ниже трошкове ова опција би могла бити у економском аспекту оправдана, али у нашем моделу заступљеност пацијената у овом делу је једнака нули.

Компартман Ц4 припада првом квадранту, и ефикасност и трошкови компараторске терапијске опције су већи, по погледу ефикасности присуство у овом компартману би био оправдано, али не и по погледу исплативости, заступљеност пацијената у овом делу је у нашем моделу једнака нули.

Компартмани Ц5 припада трећем квадранту и ефикасност и трошкови компараторске терапијске опције су мањи, па је самим тим компараторка опција у погледу

исплативости и ефикасности неповољна, јер ICER превазилази вредност коју је друштво спремно да плати (WTP). У нашем моделу заступљеност пацијената у овом делу је 22,6%. Цб компартман припада другом квадранту, ефикасност компараторске опције је мања а трошкови већи. Процентуална заступљеност у делу Цб у нашем моделу износи 3,2%, што чини терапијску опцију лечења дронедароном „инфериорнијом“ у поређењу ефикасности и исплативости у односу на амјодарон. Што би значило да је само код 3,2% пацијената терапија дронедароном инфериорнија у односу на амјодарон. (Табела 6)

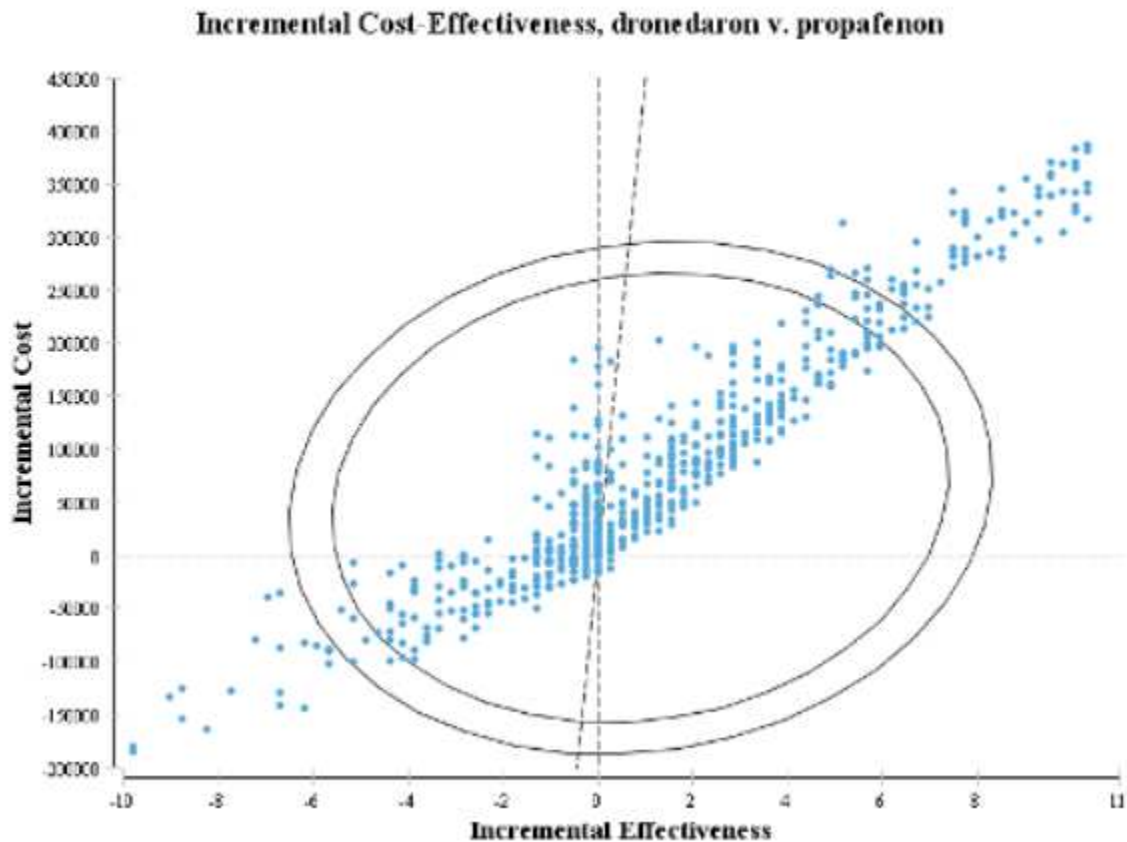


График 3. ICER Scatterplot дронедарон у односу на пропафенон, уз спремност друштва да плати од 450.403,64 РСД

У оквиру микросимулације могу се мењати терапијске опције које се пореде са компаратором, дронедароном. Однос трошкова и ефикасности дронедарона у односу на пропафенон је такође приказан графички слично предходном (График 3).

Табела 7. Приказ односа трошкова и ефикасности микросимулације где је терапијска опција дронедарон компаратор а терапијска опција пропафенон основа

Component	Quadrant	INCREFF	INRCOST	INCRCE	Frequency	Proportion
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	20	0,020
C2	I	IE>0	IC>0	ICER<450403,64	388	0,388
C3	III	IE<0	IC<0	ICER>450403,64	0	0
C4	I	IE>0	IC>0	ICER>450403,64	0	0
C5	III	IE<0	IC<0	ICER<450403,64	149	0,149
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	148	0,148
Indiff	origin	IE=0	IC=0	0/0	295	0,295

Као и у претходној микросимулацији, компартман Ц1 подразумева већу ефикасност, а мање трошкове лечења компаратора (дронедарон), односно у том делу је компаратор супериорнија терапијска опција. Резултати приказани у Табели 7. показују да је у нашем моделу заступљеност пацијената у овом компартману 2%.

Такође, компартман Ц2, који се налази у првом квадранту представља опцију где је ефикасност већа а и трошкови већи, међутим испод линије која представља спремност друштва да плати ову терапијску опцију. Компаратор се препоручује јер ICER не прелази WTP. У нашем моделу заступљеност пацијената у овом делу је највећа и износи 38,8%. Компаратор се препоручује јер ICER не прелази WTP.

Компартмани Ц3 и Ц4 припадају трећем односно првом квадранту и заступљеност пацијената у оба је нула.

Компартман Ц5 рефлектује мању ефикасност и мање трошкове па самим тим је компараторка опција у погледу исплативости и ефикасности неповољна, а у нашем моделу је заступљеност пацијената у овом делу 14,9%.

Компартман Ц6, где је ефикасност компараторске опције мања а трошкови већи. Процентуална заступљеност у делу Ц6 у нашем моделу износи 14,8%, што чини терапијску опцију лечења дронедароном „инфериорнијом“ у поређењу ефикасности и исплативости у односу на пропафенон. Што би значило да је код 14,8% пацијената терапија дронедароном не препоручује у односу на пропафенон (Табела 7).

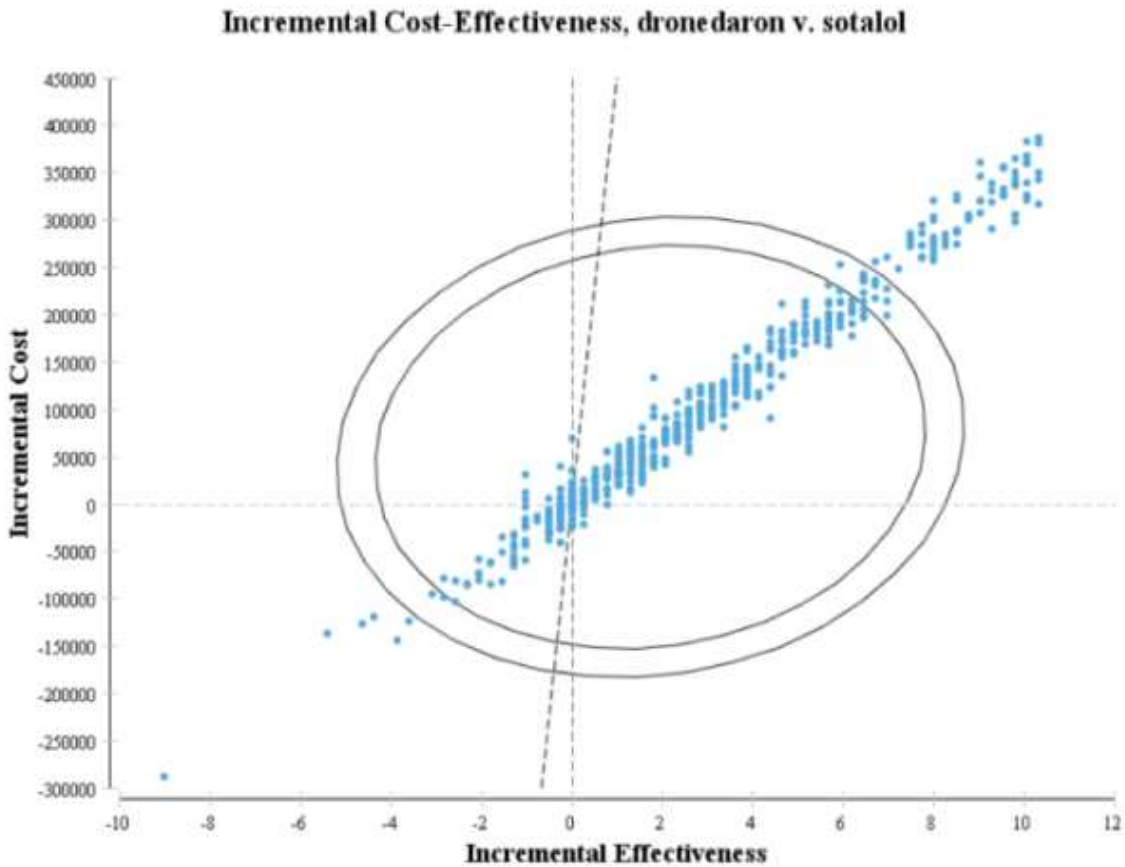


График 4. ICER Scatterplot дронедарон у односу на соталол, уз спремност друштва да плати од 450.403,64 РСД

Табела 8. Приказ односа трошкова и ефикасности микросимулације где је терапијска опција дронедарон компаратор а терапијска опција соталол основна опција

Component	Quadrant	INCREFF	INRCOST	INCRCE	Frequency	Proportion
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	51	0,051
C2	I	IE>0	IC>0	ICER<450403,64	508	0,508
C3	III	IE<0	IC<0	ICER>450403,64	0	0
C4	I	IE>0	IC>0	ICER>450403,64	0	0
C5	III	IE<0	IC<0	ICER<450403,64	113	0,113
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	33	0,033
Indiff	origin	IE=0	IC=0	0/0	295	0,295

И код ове микросимулације, у компартману Ц1 је заступљено 5,1% пацијената, значи да је терапијска опција компаратора (дронедарон) у односу на основну опцију соталол супериорнија само код 5,1% пацијената, овде је ефикасност већа а трошкови лечења мањи. Компартман Ц2, из првог квадранта, представља опцију где је ефикасност компаратора али и његови трошкови већи у односу на основну терапијску опцију (соталол), међутим испод линије која представља спремност друштва да плати ову терапијску опцију и самим тим се компаратор препоручује као опција. У овом компартману се налази највећи број пацијената њих 50,8%.

У квадранту три се налазе компартмани Ц3 и Ц5, код оба су и ефикасност и трошак лечења компаратором мањи, али се у компартману Ц3 компаратор може препоручити као терапијска опција јер ICER не прелази WTP. Са друге стране компаратор из компартмана Ц5 се не може препоручити као терапијска опција јер ICER прелази вредност коју је друштво спремно да плати WTP. Међутим, у нашем моделу заступљеност пацијената у компартману Ц3 је нула а у Ц5 11,3%.

Компартман Ц6, који припада другом квадранту где је ефикасност терапије мања а трошкови лечења компараторском терапијском опцијом (дронедароном) већи заступљеност пацијената из нашег модела у овом компартменту износи 3,3%. Значи да је код само 3,3% пацијената терапијска опција дронедароном инфериорнија у односу на соталол. Ова вредност је иста у поређењу са амјодароном (3,2%) и мања него у поређењу са пропафеноном (14,8%).

Ове вредности указују да је дронедарон у фармакоекономском смислу у предности у односу на пропафенон и соталол.

У току извођења микросимулације, могуће је мењати како компараторске терапијске опције тако и основне опције. Однос трошкова и ефикасности соталола и амјодарона се слично предходним примерима може приказати у форми графика или табеларно, где је компаратор соталол а основна терапија амјодарон.

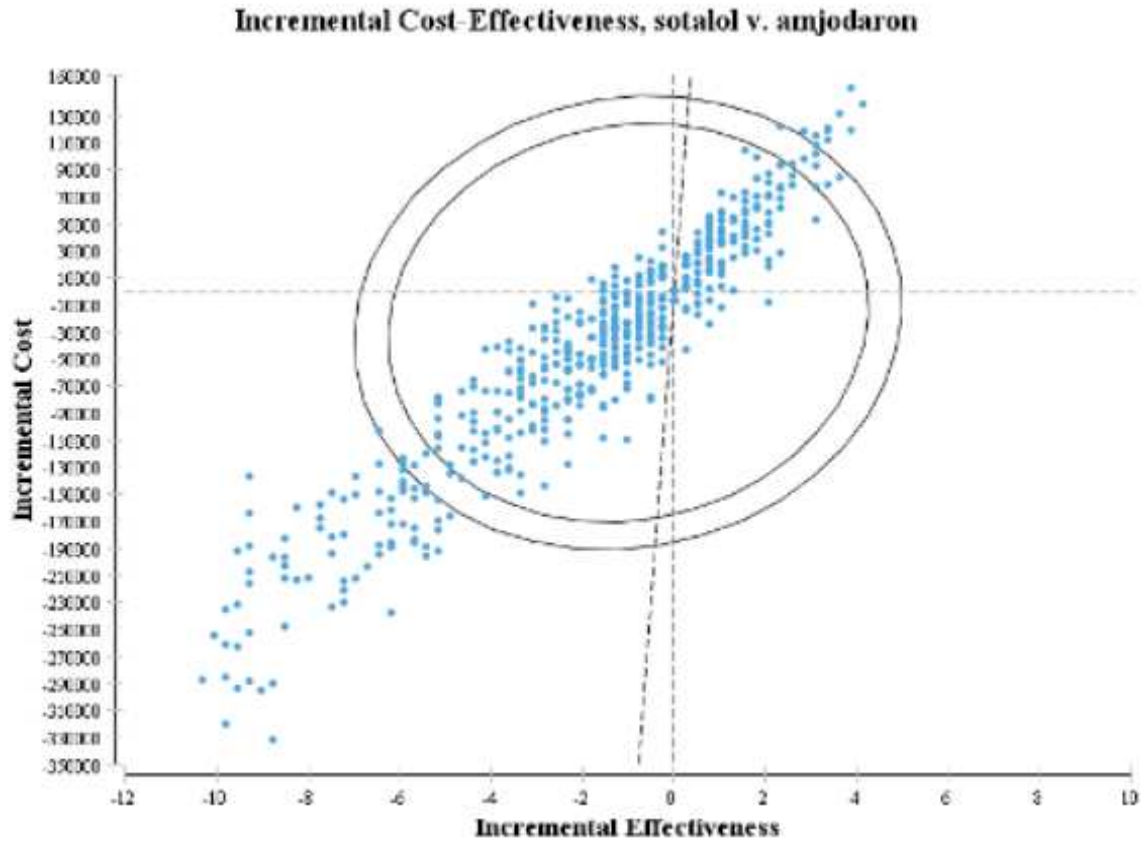


График 5. ICER Scatterplot сotalол у односу на амјодарон, уз спремност друштва да плати од 450.403,64 РСД

Табела 9. Приказ односа трошкова и ефикасности микросимулације где је терапијска опција сotalол компаратор а терапијска опција амјодарон основна опција

Component	Quadrant	INCREFF	INRCOST	INCRCE	Frequency	Proportion
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	29	0,029
C2	I	IE>0	IC>0	ICER<450403,64	185	0,185
C3	III	IE<0	IC<0	ICER>450403,64	0	0
C4	I	IE>0	IC>0	ICER>450403,64	0	0
C5	III	IE<0	IC<0	ICER<450403,64	436	0,436
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	51	0,051
Indiff	origin	IE=0	IC=0	0/0	299	0,299

Код микросимулације, где је као компаратор коришћен соталол а основна опција амјодарон највећи проценат пацијената се нашао у комартману Ц5, трећег квадранта, са 43,6%, што значи да се компаратор (соталол) не препоручује као терапијска опција у односу на амјодарон.

Заступљеност пацијената у компартману Ц1 је 2,9%, у том делу је компаратор супериорнији, његова ефикасност је већа а трошкови мањи у односу на основну терапијску опцију. У делу Ц2 је заступљено 18,5% пацијената, компаратор се из овог компартмана препоручује јер је ICER испод WTP.

Компартман Ц6, где је ефикасност компаратора мања а трошкови већи, са фреквенцом заступљености пацијената од 5,1% види се да је терапијска опција лечења соталолом инфериорнија код мањег броја пацијената.

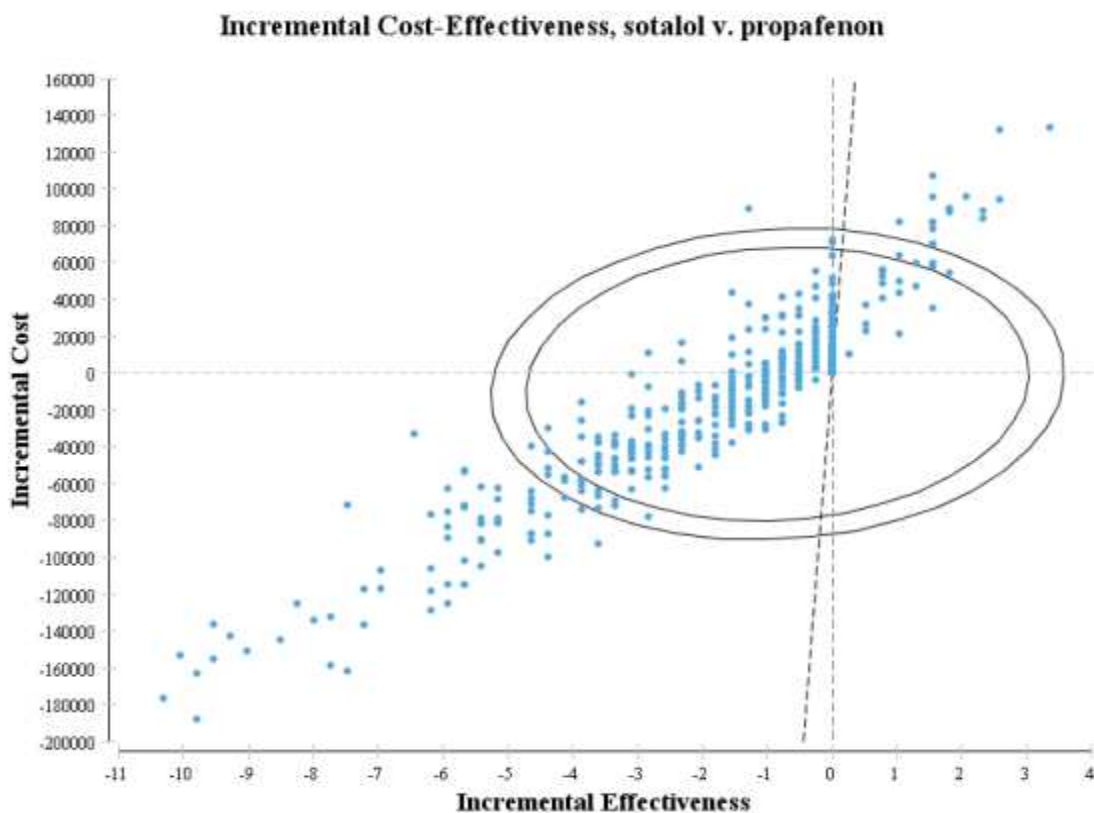


График 6. ICER Scatterplot соталол у односу на пропафенон, уз спремност друштва да плати од 450.403,64 РСД

Табела 10. Приказ односа трошкова и ефикасности микросимулације где је терапијска опција соталол компаратор а терапијска опција пропафенон основна опција

Component	Quadrant	INCREFF	INRCOST	INCRCE	Frequency	Proportion
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	0	0
C2	I	IE>0	IC>0	ICER<450403,64	42	0,042
C3	III	IE<0	IC<0	ICER>450403,64	0	0
C4	I	IE>0	IC>0	ICER>450403,64	0	0
C5	III	IE<0	IC<0	ICER<450403,64	263	0,263
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	314	0,314
Indiff	origin	IE=0	IC=0	0/0	381	0,381

Компартман Ц1 подразумева већу ефикасност, а мање трошкове лечења компаратора (соталол), односно у том делу је компаратор супериорнија терапијска опција. Резултати приказани у Табели 10. указују да је у нашем моделу заступљеност пацијената у овом компартману нула.

Компартман Ц2, односно први квадрант представља опцију где је и ефикасност већа и трошкови лечења скупљи али се ипак компаратор се препоручује будући да је ICER мањи од WTP. Мали број пацијената је заступљен у Ц2 компартману 4,2%.

Компартман Ц4 припада првом квадранту, овај део рефлектује и већу ефикасност и знатно веће трошкове лечења изнад задате вредности спремности друштва да плати терапијску опцију, компараторска терапијска опција соталолом је у овом компартману заступљена са 0%.

Компартман три и компартман пет, Ц3 и Ц5, припадају трећем квадранту и представљају опције где су и ефикасност и трошкови мањи али изнад спремности друштва да плати лечење болести (Ц3), односно где су и трошкови лечења болести мањи у предвиђеном економском опсегу али је ефикасност мања (Ц5), што ове компартмане чини неповољним исходима. Заступљеност пацијената у компартману Ц3 је 0%, док је заступљеност у компартману Ц5 26,3%.

Величином популације намеће се и компартмент 6, Ц6, који припада другом квадранту где је ефикасност терапије мања а трошкови лечења компараторском терапијском опцијом (соталол) већи, а заступљеност пацијената из нашег модела у овом компартменту износи 31,4%. Добијене вредности указују на предност пропафенона у лечењу атријалне фибрилације у фармакоекономском смислу.

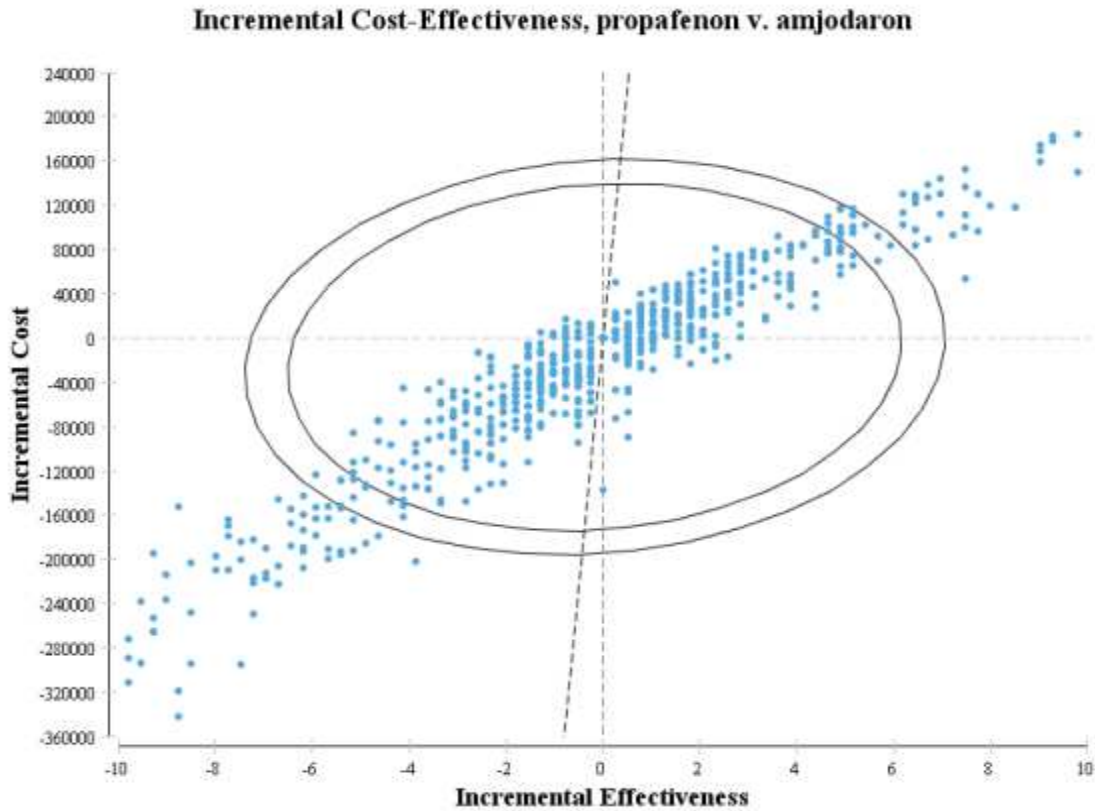


График 7. ICER Scatterplot пропафенон у односу на амјодарон, уз спремност друштва да плати од 450.403,64 РСД

Табела 11. Приказ односа трошкова и ефикасности микросимулације где је терапијска опција пропафеноном компаратор а терапијска опција амјодароном основна опција

Component	Quadrant	INCREFF	INRCOST	INCRCE	Frequency	Proportion
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	51	0,051
C2	I	IE>0	IC>0	ICER<450403,64	259	0,259
C3	III	IE<0	IC<0	ICER>450403,64	0	0
C4	I	IE>0	IC>0	ICER>450403,64	0	0
C5	III	IE<0	IC<0	ICER<450403,64	373	0,373
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	18	0,018
Indiff	origin	IE=0	IC=0	0/0	299	0,299

У моделу након микросимулације где се пореде пропафенон као компаратор и амјодарон као основа, заступљеност пацијената у компартману Ц1, четвртом квадранту износи 5,1%. Овај компартман подразумева већу ефикасност и мање трошкове компаратора, где је самим тим он супериорнија терапијска опција.

Ц2 компартман припада првом квадранту и представља део где је ефикасност компаратора већа а и трошкови, у односу на поредбену терапију (амјодарон). У нашем моделу заступљеност пацијената у овом квадранту износи 25,9%.

Ц3 компартман припада трећем квадранту, трошкови лечења су мањи али је ефикасност компаратора нижа у односу на амјодарон. С обзиром на ниже трошкове ова опција би могла бити у економском аспекту оправдана, али у нашем моделу заступљеност пацијената у овом делу је једнака нули.

Компартман Ц4 припада првом квадранту, и ефикасност и трошкови компараторске терапијске опције су већи, по погледу ефикасности овај компартман би био оправдан, али не и по погледу исплативости, заступљеност пацијената у овом делу је и нашем моделу једнака нули.

Компартмани Ц5 припада трећем квадранту и ефикасност и трошкови компараторске терапијске опције су мањи, па би самим тим компараторска опција у погледу исплативости и ефикасности била неповољна, јер ICER превазилази вредност коју

је друштво спремно да плати (WTP). У моделу заступљеност пацијената у овом делу је највећа и износи 37,3%.

Ц6 компартман припада другом квадранту, ефикасност компараторске опције је мања а трошкови већи. Процентуална заступљеност дела Ц6 у нашем моделу износи 1,8%, што чини терапијску опцију лечења пропafenом „инфериорнијом“ приликом поређења ефикасности и исплативости у односу на амјодарон. (Табела 11)

4.3.1 Монте Карло - селекција оптималне стратегије

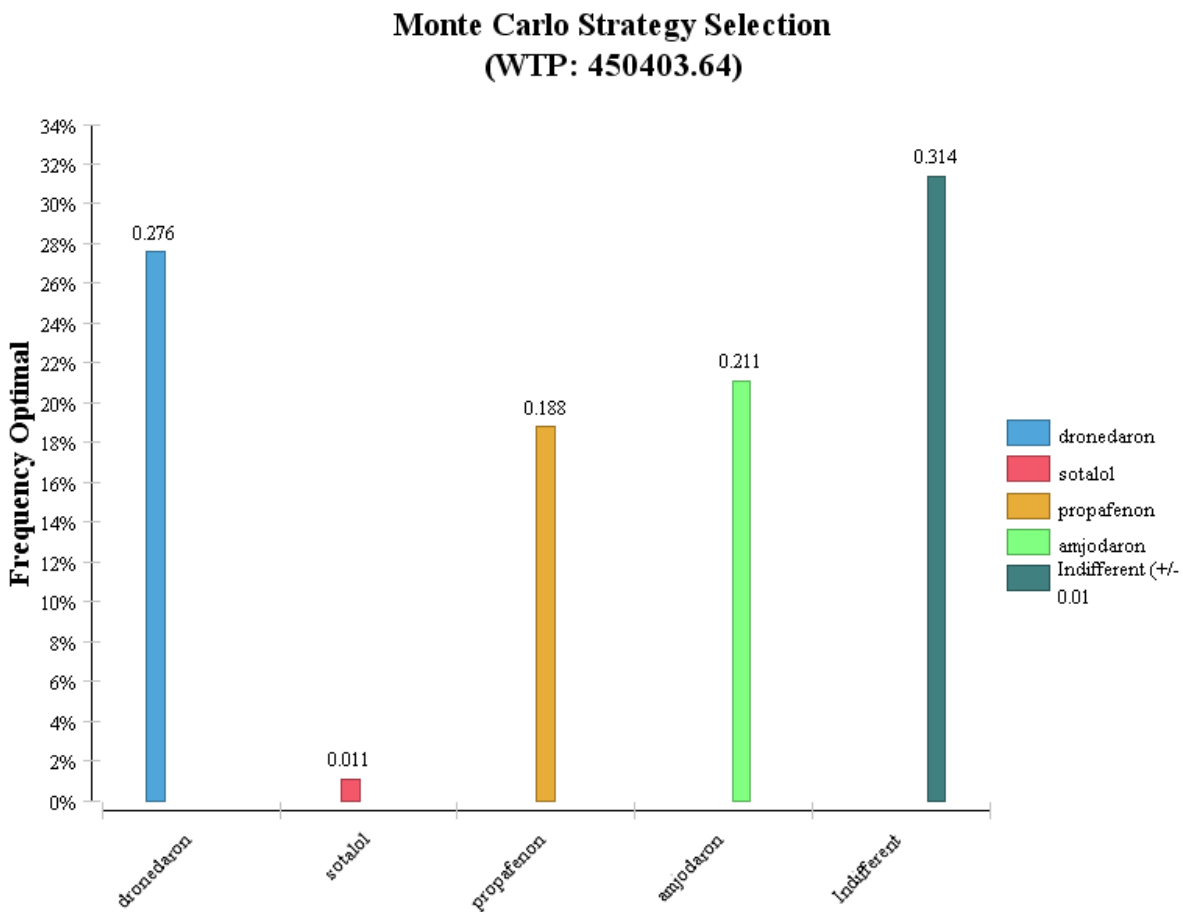


График 8. Монте Карло селекција стратегије за оптималну терапијску опцију у лечењу атријалне фибрилације са циљем спречавања можданих удара

Ова опција модела показује проценат итерација које фаворизују сваку терапијску опцију засновану на нето бенефиту прерачунатом за одређену вредност WTP. Монте

Карло симулацијом је показано (График 8) да је терапијска опција лечења дронедароном у највећем проценту 27,6% испунила испитивани циљ.

4.4 Анализа односа трошкова и ефикасности

Марковљев модел садржи сет рутина које омогућавају процену различитих параметара. Једна од таквих рутина је и процена односа трошкова и ефикасности терапијских опција које чине сам модел. У нашем моделу то су четири терапијске опције: дронедарон, амјодарон, пропафенон и соталол. Резултати анализе трошкова и ефикасности су приказани на Графику 9.

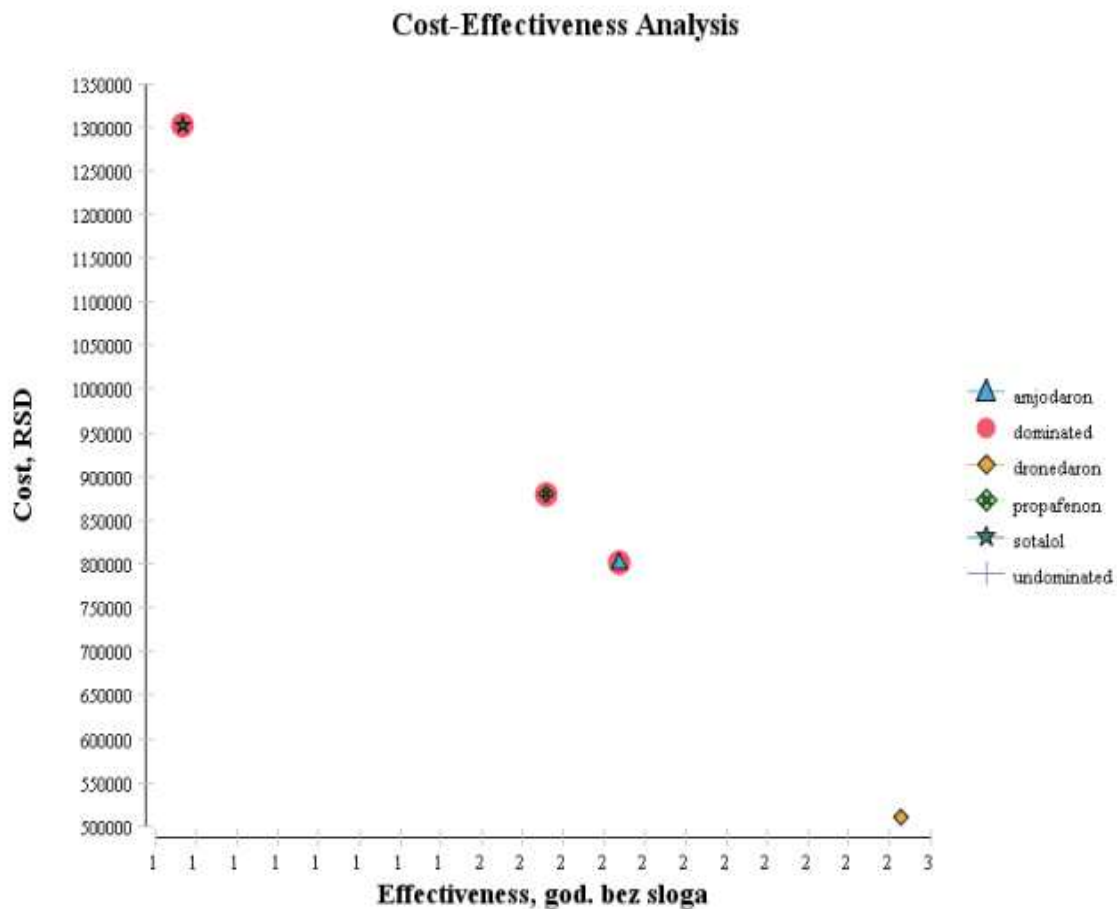


График 9. Анализа односа трошкова и ефикасности (број година проведених без шлога) терапијских опција: дронедарон, амјодарон, пропафенон и соталол.

Једна анализа исплативости за одређено здравствено стање се одвија у ширем контексту, са циљем да се покаже најбоља терапијска опција и превенција, али ограничени финансијски, људски и други ресурси морају елиминисати неке опције.

У анализи исплативости, када се упореде две недоминантне опције, израчунава се инкрементални однос исплативости (ICER). ICER ефикасније опције је однос средњег инкременталног трошка и средње инкременталне ефикасности. Графички приказано, то би требало да буде нагиб линије која повезује недоминантне стратегије поређане према трошковима. ICER се користи у процесу анализе исплативости на неколико начина. Прво, ICER се користе како би се утврдило да ли опција може бити уклоњена из граница исплативости на основу проширене доминације. Нижи ICER одговара бољој алтернативи (тј. нижи трошкови по јединици додатне ефикасности).

На Графику 9 су појединачне терапијске опције приказане тачкама (са израчунатим вредностима за ефикасност и трошкове). Једина недоминантна терапијска опција је дронедарон док су терапијске опције амјодарон, пропафенон и соталол апсолутно доминантне будући да имају већи трошак а мању ефикасност.

Терапијска опција лечења дронедароном је најисплативија (око 510.000,00 РСД) и обезбеђује ефикасност од три године проведене без шлога, док терапијска опција лечења амјодароном обезбеђује ефикасност од две године проведене без шлога али при утрошку скоро 802.000,00 РСД. Пропафеноном се такође обезбеђују две године без шлога, док трошкови лечења овом терапијском опцијом износе око 880.000,00 РСД. У економском смислу убедљиво терапијска опција која захтева највећи утрошак средстава је лечење атријалне фибрилације соталолом, односно за проведenu једну годину без шлога неопходно је уложити преко 1.300.000,00 РСД.

Табела 12. Приказ анализе односа трошкова и ефикасности терапијских опција дронедарон, амјодарон, соталол и пропафенон

Терапијске опције	Трошкови (РСД)	Разлика у трошковима	Ефикасност	Разлика у ефикасности	Однос разлике трошкова и разлике у ефикасности и Incr C/E (ICER)	Однос трошкова и ефикасности C/E
дронедарон	510.497,00		3			201.925,00
амјодарон	801.635,00	291.138,00	2	-1	-421.241,00	436.380,00
пропафенон	879.534,00	369.037,00	2	-2	-424.111,00	530.475,00
соталол	1.302.116,00	791.619,00	1	-2	-449.291,00	1.699.387,00

Табеларни приказ анализе односа трошкова и ефикасности у моделу даје увид како у ефикасност сваке терапијске опције, изражену у броју година проведених без шлога, тако и у исплативости приказом трошкова лечења сваке терапијске опције понаособ као и ефикасности. Све стратегије су поређане од најмањег трошка да најскупљег.

У Табели 12. резултати модела показују да за терапију дронедароном треба уложити 510.497,00 РСД, амјодароном 801.635,00 РСД, пропафеноном 879.534,00 РСД, док за терапију соталолом треба уложити 1.302.116,00 РСД.

Када се посматра однос трошкова и ефикасности, терапијска опција дронедароном има најповољнији однос, где је за једну годину проведена без можданог удара потребно уложити 201.925,00 РСД.

Затим, код терапијске опције амјодароном за једну годину без можданог удара потребно је уложити 436.380,00 РСД, пропафеноном 530.475,00 РСД док је код терапијске опције соталолом потребно уложити највећу суму новца за једну годину без можданог удара и то чак 1.699.387,00 РСД.

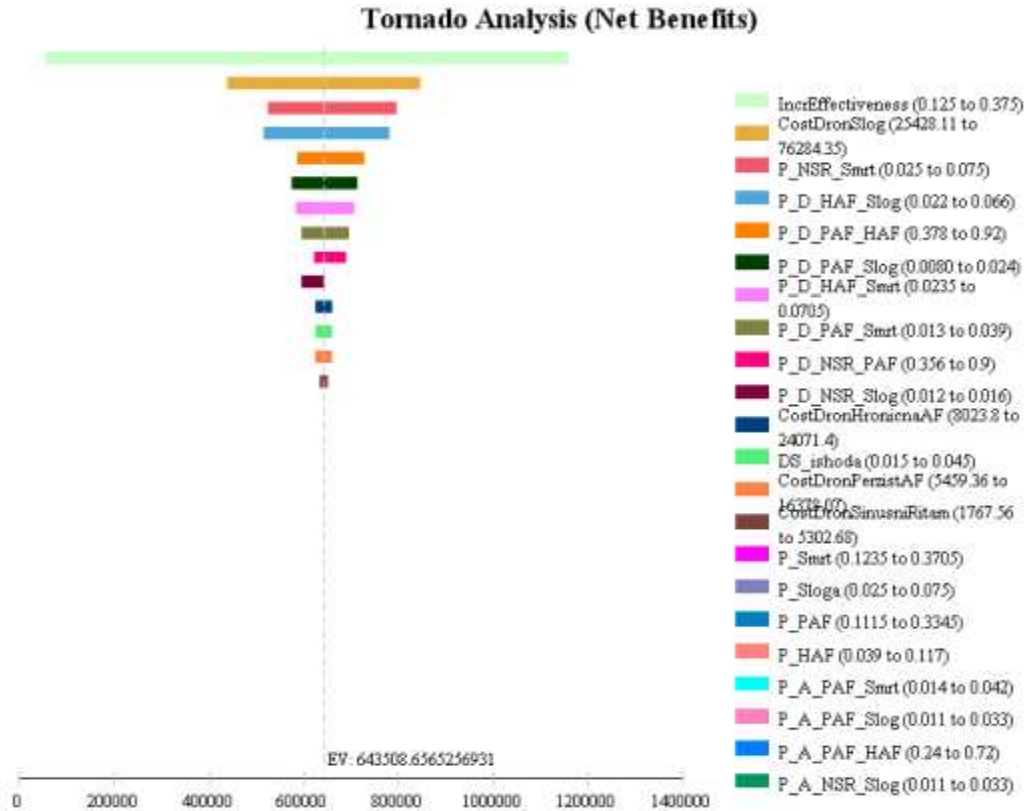
4.5 Анализа осетљивости

4.5.1 Торнадо дијаграм

Најједноставнији облик анализе осетљивости је да се једноставно варира један параметар у моделу за одређену вредност, и да се испита какав утицај има промена на резултате модела. На пример, може се показати да променом ефикасности интервенције за 10%, однос ефикасности и исплативости пада за, рецимо 20%. Ово је познато као једносмерна анализа осетљивости, јер се само један параметар мења у једном тренутку.

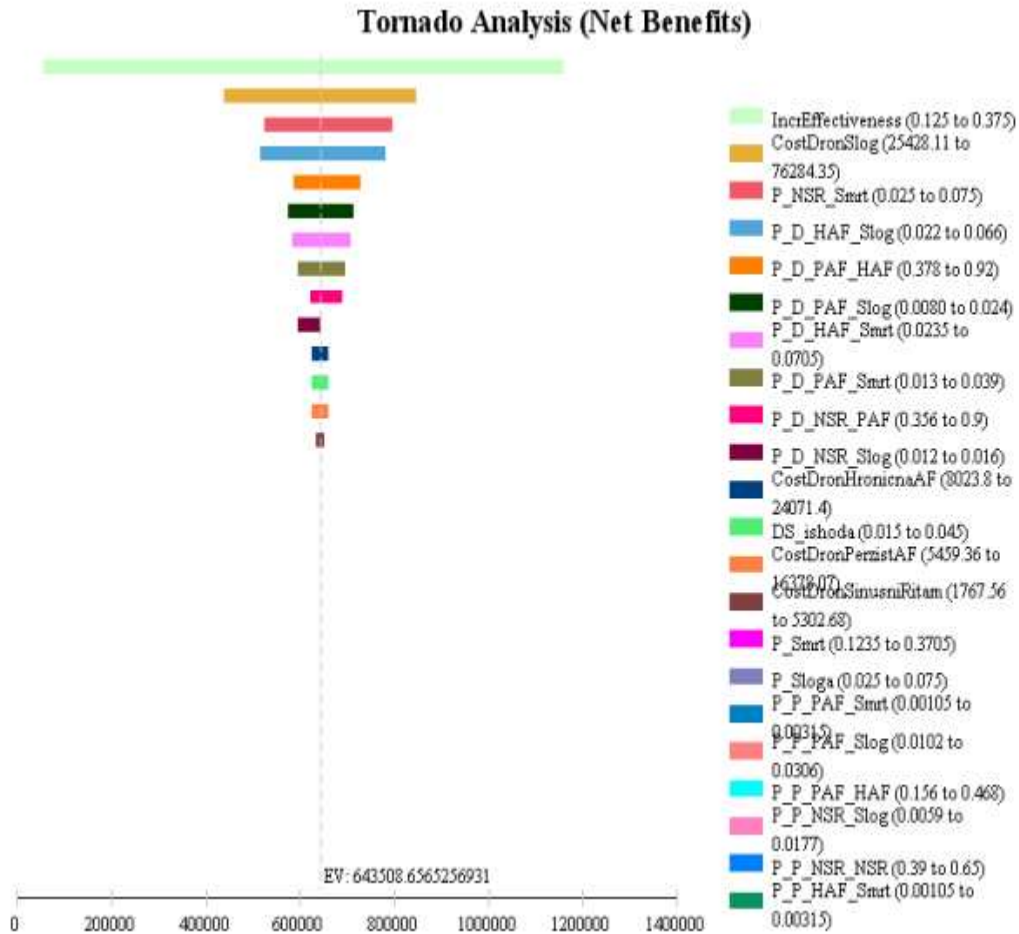
Резултати израде модела могу имати утицај на доношење одлука о увођењу или елиминацији појединих терапијских опција у свакодневну клиничку праксу. Из тог разлога, неопходно је водити се принципима прецизности и валидности при изради модела (Kostić M, 2011). У овом случају, сваки параметар у моделу (или, барем, сваки од кључних параметара) може да се мења за одређени износ. Рецимо, на пример, да су сви параметри повећани или смањени за 20% од своје првобитне вредности. За сваку промену параметра истраживач може регистровати процентуални утицај на главни исход модела, који се могу приказати графички у облику торнада дијаграма. Торнадо дијаграм визуелно приказује резултате који имају ти појединачни фактори анализе осетљивости. Њиме је показан утицај свих варијабли на коначан исход, односно одлуку модела (Noe L et al, 2002).

Коришћењем сет рутина из опције - Анализа (Tree Age Pro[®] Softwar-a) и покретањем опције Торнадо дијаграм добијен је графички приказ као на Слици 23, 24 и 25.

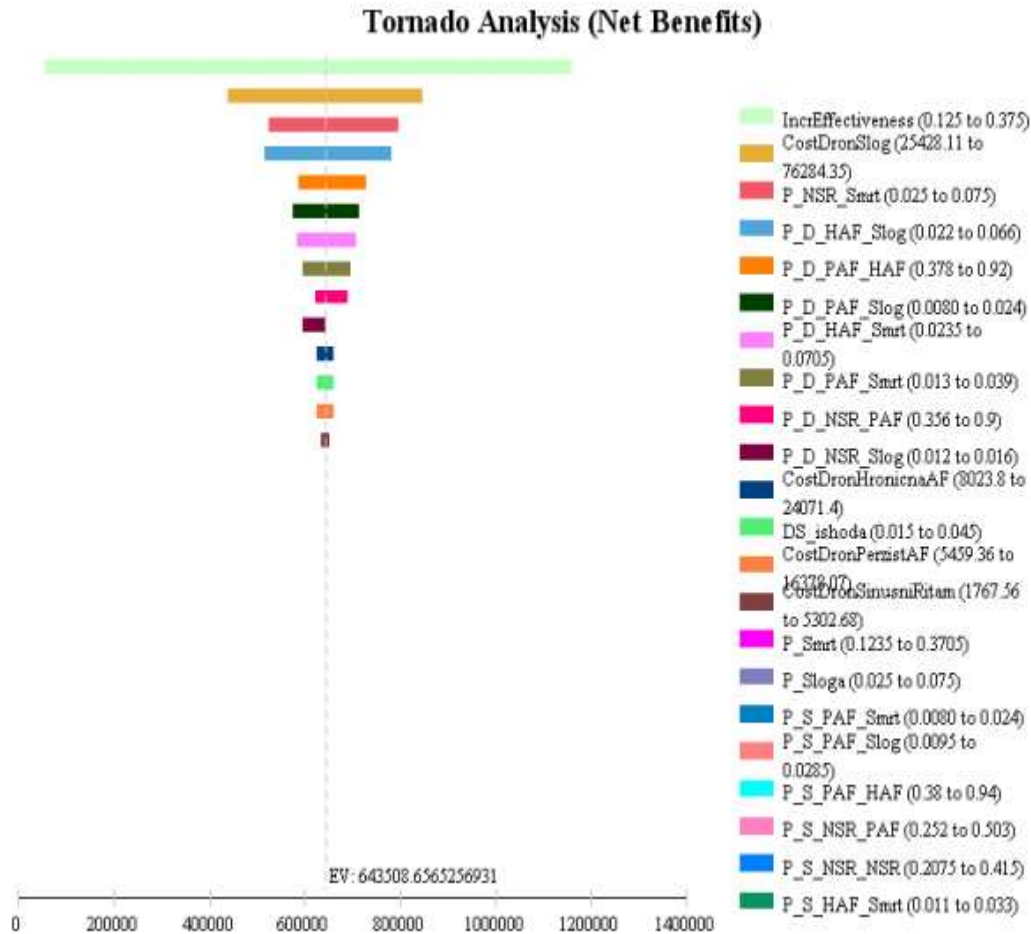


Слика 23. Анализа сензитивности – Торнадо дијаграм. Поређење дронедрона и амјодарона, уз спремност друштва да плати терапијску опцију од 450.403,64 РСД

Неизвесност у вези са параметром који има најшири бар значи да има максимални утицај на резултат, док сваки наредни нижи бара има мањи утицај (Noe L et al, 2002).



Слика 24. Анализа сензитивности – Торнадо дијаграм. Поређење дронедрона и пропафенона, уз спремност друштва да плати терапијску опцију од 450.403,64 РСД



Слика 25. Анализа сензитивности. Торнадо дијаграм. Поређење дронедарона и соталола, уз спремност друштва да плати терапијску опцију од 450.403,64 РСД

Сви параметри који се односе на терапијске опције које се пореде су наизменично варирану у распону $\pm 50\%$.

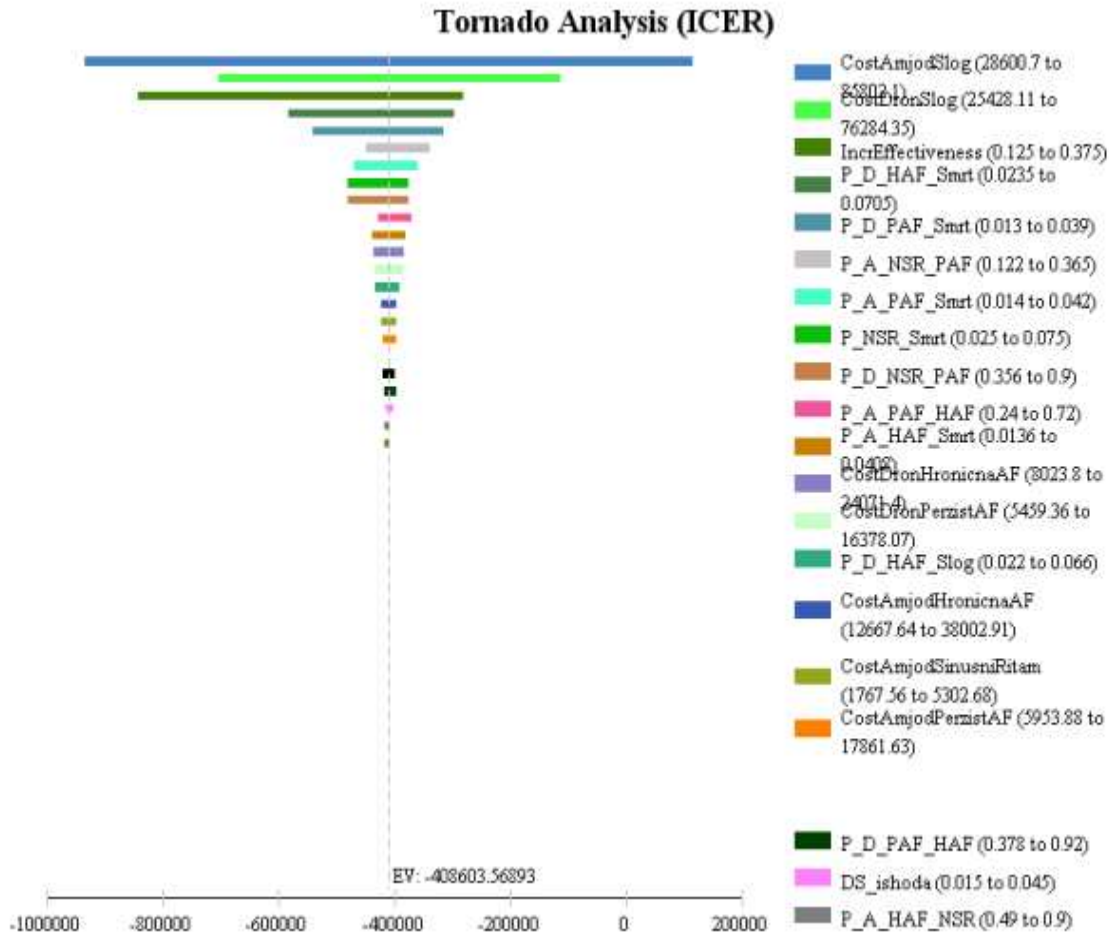
На Слици 23 је приказан Торнадо дијаграм где су поређене терапијске опције дронедарон и амјодарон. Укупан нето новчани бенефит је у позитивном опсегу, уз спремност друштва да плати ову терапијску опцију од 450.403,64 РСД. Варијабла чија промена има највећи утицај на коначни исход модела је инкрементална ефикасност (са опсегом од 0,125 - 0,375) (Слика 23), потом трошак лечења можданог удара у грани терапијске опције лечења дронедароном (са опсегом од 25.428,11 - 76.284,35 РСД), вероватноћа можданог удара након хроничне атријалне фибрилације у грани са дронедароном (са опсегом од 0,022-0,066), вероватноћа хроничне атријалне фибрилације након перзистентне атријалне фибрилације у грани са дронедароном (од 0,378-0,92),

вероватноћа можданог удара након перзистентне атријалне фибрилације у грани са дронедароном (са опсегом од 0,008-0,024), вероватноћа смрти након хроничне атријалне фибрилације у грани са дронедароном (0,0235-0,0705), вероватноћа смрти након перзистентне АФ у грани са дронедароном, вероватноћа перзистентне АФ након нормалног синусног ритма у грани са дронедароном, вероватноћа можданог удара након нормалног синусног ритма у грани са дронедароном и друге.

Варијабле чије промене имају највећи утицај на коначан исход у моделу су исте и за друга два поређења дронедарона са пропафеноном (Слика 24) и дронедарона са соталолом (Слика 25). Укупан нето новчани бенефит је и овде у позитивном опсегу, уз спремност друштва да плати ову терапијску опцију од 450.403,64 РСД.

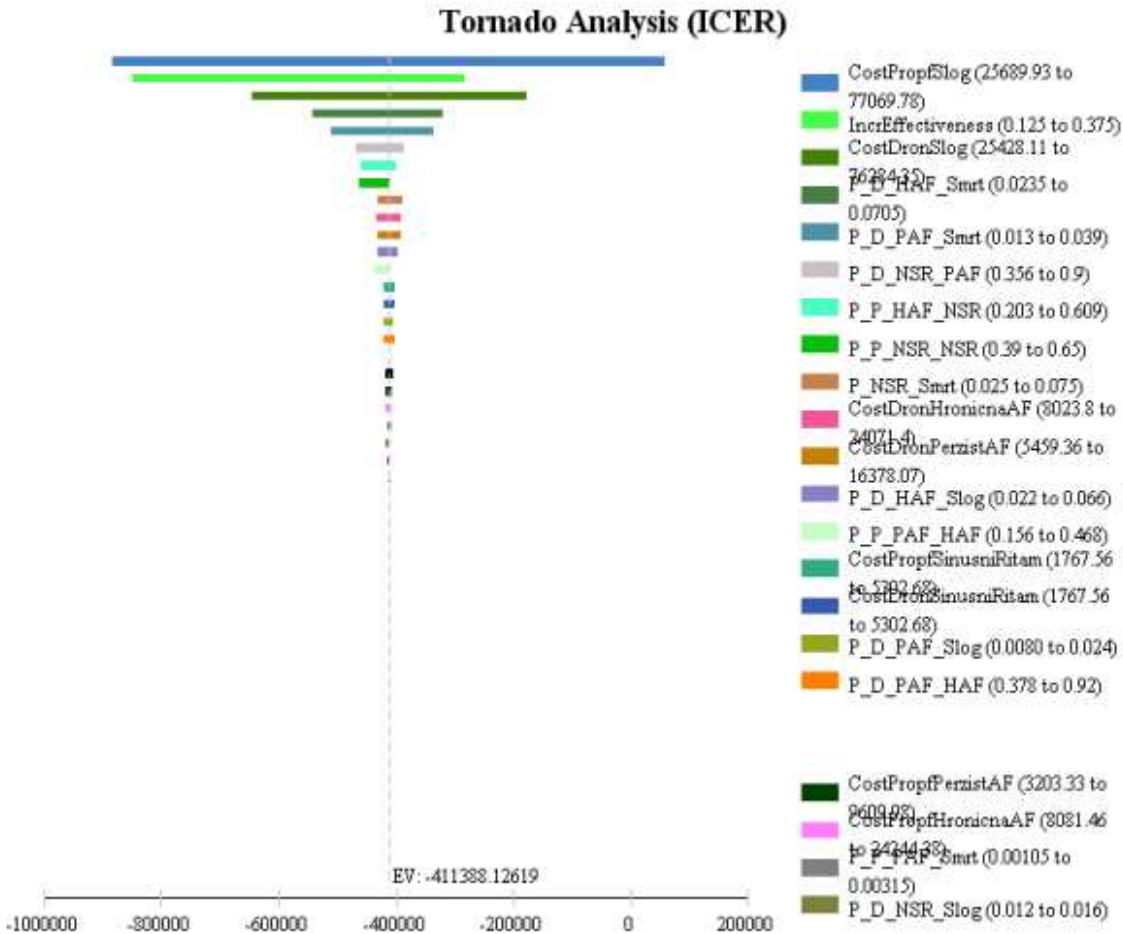
4.5.2 ICER торнадо дијаграм

Поред приказа торнадо дијаграма, могуће је креирати ICER Торнадо дијаграм који приказује промене инкременталних вредности између две одређене терапијске стратегије (уместо свих испитиваних стратегија).



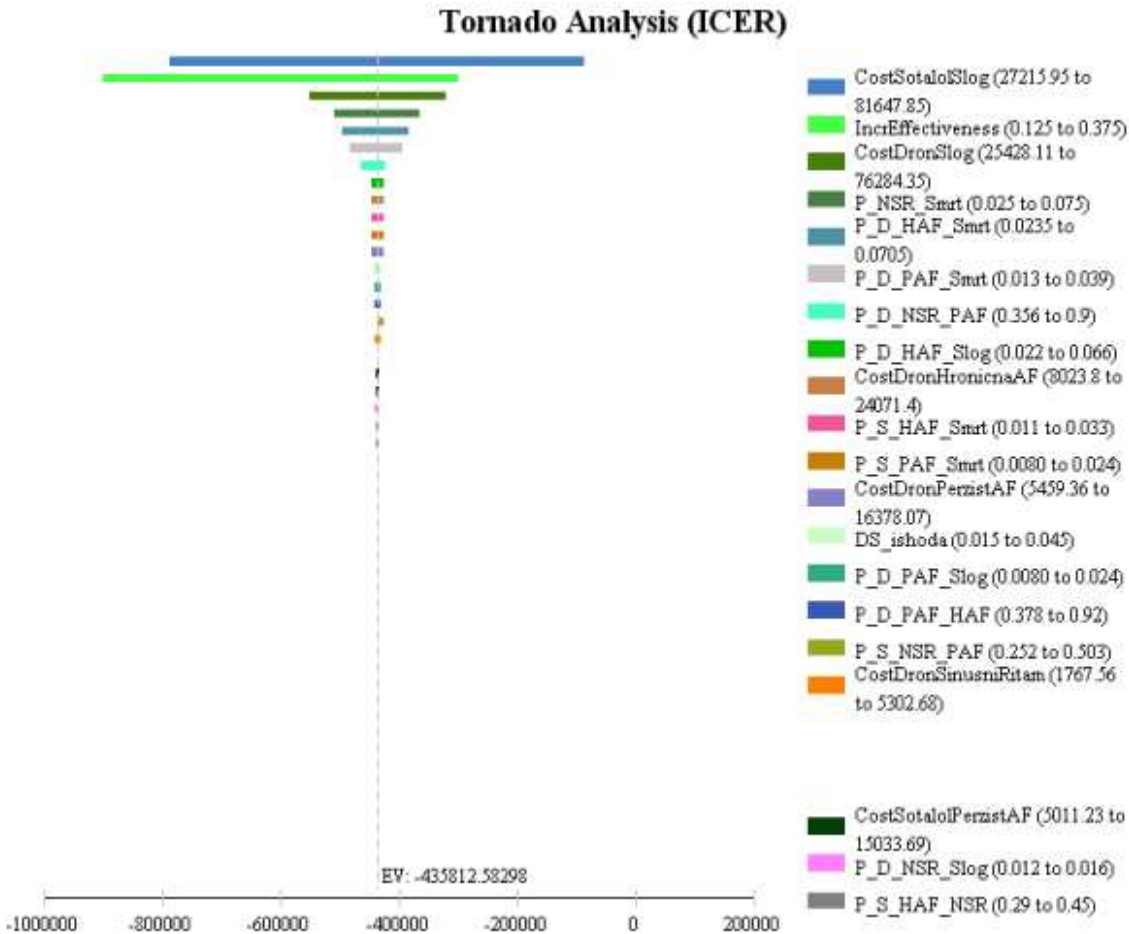
Слика 26. Анализа сензитивности. ICER торнадо дијаграм, уз спремност друштва да плати терапијску опцију од 450.403,64 РСД, за две терапијске опције дронедарон и амјодарон

На Слици 26 је приказан Торнадо дијаграм који приказује промене инкременталних вредности између терапијских стратегија дронедарон и амјодарон при WTP од 450.403,64 РСД. Укупан нето новчани бенефит није у позитивном опсегу, а варијабла која има највећи утицај на коначни исход је трошак лечења можданог удара за тераписјку опцију амјодароном.



Слика 27. Анализа сензитивности. ICER торнадо дијаграм, уз спремност друштва да плати терапијску опцију од 450.403,64 РСД, за две терапијске опције дронедарон и пропафенон

На Слици 27 је приказан Торнадо дијаграм који приказује промене инкременталних вредности између терапијских стратегија дронедарон и пропафенон, а укупан нето новчани бенефит није у позитивном опсегу, уз спремност друштва да плати ову терапијску опцију од 450.403,64 РСД. Варијабла чија промена има највећи утицај на коначни исход модела су трошкови лечења можданог удара пропафеноном, потом инкрементална ефикасност, трошкови лечења можданог удара у грани са дронедароном, па вероватноћа смрти након хроничне атријалне фибрилације у грани са дронедароном итд.



Слика 28. Анализа сензитивности. ICER торнадо дијаграм, уз спремност друштва да плати терапијску опцију од 450.403,64 РСД, за две терапијске опције дронедарон и соталол

Слика 28 приказује Торнадо дијаграм за терапијске опције дронедарон и соталол. Укупан нето новчани бенефит није у позитивном опсегу, уз спремност друштва да плати ову терапијску опцију од 450.403,64 РСД. Варијабла чија промена има највећи утицај на коначни исход модела су трошкови лечења можданог удара соталолом, потом инкрементална ефикасност, трошкови лечења можданог удара у грани са дронедароном и други.

5 ДИСКУСИЈА

Атријална фибрилација је срчана аритмија која се у „западној цивилизацији“ најчешће јавља. Превасходно је повезана са појавом можданог удара и срчане инсуфицијенције, које воде ка хоспитализацији и повећаној стопи смртности. Како становништво стари очекује се да се оптерећење атријалном фибрилацијом повећа, што је поткрепљено чињеницом да се преваленција удвостручује са сваком наредном деценијом живота, од 0,5% у периоду од 50 до 59 година до скоро 9% у периоду од 80 до 89 година. Према резултатима Framingham студије, пацијенти са атријалном фибрилацијом имају 1,5 до 1,9 пута већи ризик од смрти у односу на друге кардиоваскуларне болести. Веома је битно нагласити да пацијенти са атријалном фибрилацијом морају узимати антиромботике како би смањили ризик од настанка можданог удара (Åkerborg Ö et al, 2012).

Атријална фибрилација је такође повезана са протромботичким стањем – интра-артеријском стазом, структурном болести срца и аномалијама крвних судова и хемостазе – што све води до предиспозиције ка формирању тромбова (тромбогенеза). Ово стање представља предиспозицију ка можданом удару и тромбоемболији, где је ризик пет пута већи него код особа без АФ. Код особа са можданим ударом, истовремено присуство АФ је повезано са већом стопом неспособности и дужим остајањем у болници (Potpara TS et al, 2012).

Нове болести модерног друштва као и бројни нови фактори ризика, доводе до атријалне фибрилације, ту спадају гојазност, метаболички синдром, апнеја у сну, повећана потрошња и употреба алкохола, повећано (до границе издржљивости) физичко вежбање, субклиничка атеросклероза, пушење и многи други фактори који представљају препреку код прецизне дијагнозе АФ (Potpara TS et al, 2012).

Дронедарон је нови антиаритмијски лек за лечење атријалне фибрилације, пример лека за лечење срчаног ритма, међутим, има особине и групе лекова за контролу брзине срчаног рада (Wegener FT et al, 2006). Код 4628 пацијената у ATHENA (Effect of Dronedaron on Cardiovascular Outcomes in High-Risk Patients With

Atrial Fibrillation or Atrial Flutter) студији је показано да дронедарон има утицај на смањење морбидитета и морталитета у терапији пароксизмалне, перзистентне атријалне фибрилације и атријалног флатера код пацијената са додатним кардиоваскуларним факторима ризика (Hohnloser SH et al, 2008). У студији PALLAS (Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedaron on Top of Standard Therapy) пацијентима, који су у задњих шест месеци имали перманентну АФ и присутне факторе ризика за озбиљне васкуларне догађаје, давани су дронедарон и плацебо. Студија је показала повећану стопу кардиоваскуларне смрти, можданог удара и хоспитализације услед срчане инсуфицијенције у групи која је примала дронедарон, па је студија прекинута из безбедносних разлога. Како би се избегло давање овог лека пацијентима са перманентном атријалном фибрилацијом, Европска агенција за лекове је одобрила захтев произвођача и употребу овог лека ограничила само на пацијенате са пароксизмалном и перзистентном АФ (Connolly SJ et al, 2012).

Заједно са компликацијама које је прате, атријална фибрилација има велики утицај на потрошњу здравствене неге и њене трошкове, као и на смањен квалитет живота. Трошкови до којих доводи атријална фибрилација су импресивни. У САД је процењено да је ова болест одговорна за више од милион болничких дана годишње (Sestito A, Molina E, 2012).

Претраживањем доступних база података није пронађена ни једна студија која се бавила директним поређењем трошкова и ефикасности две или више терапијских опција у лечењу атријалне фибрилације.

Постоји све већа свест о томе колико је атријална фибрилација економско оптерећење за једно друштво. Овом економском оптерећењу једним делом доприноси хоспитализација пацијената оболелих од атријалне фибрилације али највећим делом је за то заслужан мождани удар који има значајан удео у социјалним и економским трошковима. Потенцијална исплативост дронедарона се заснива на његовој доказаној особини да може да контролише атријалну фибрилацију и значајно смањује ризик од великих кардиоваскуларних догађаја. Постоји веома мало студија и истраживања у којима је анализирана исплативост и однос трошкова и ефикасности лечења атријалне фибрилације. Заједно са AFFIRM студијом изведена је анализа односа трошкова и ефикасности. Крајњи резултат је показао да је контрола брзине срчаног рада

доминантнија (тј. мање кошта и већа је ефикасност) у односу на терапију којом се одржава срчани ритам (Marshall DA et al, 2004; Van Gelder IC et al, 2002).

Резултати студије која се превасходно ослања на резултате ATHENA студије показују да су трошкови лечења дронедароном у великој мери компензовани смањењем трошкова хоспитализације због АФ, можданог удара и срчане инсуфицијенције. Лечење дронедароном је повезано са продужењем животног века и квалитета живота у поређењу са стандардном терапијом, што доводи до прихватљивог инкременталног односа трошкова и ефикасности у земљама Западне Европе (Åkerborg Ö et al, 2012).

У студији Marshall and colleagues је показано да лекови за контролу срчаног ритма нису исплативији у поређењу са онима за контролу брзине срчаног рада. Досадашњи резултати говоре да је контрола „ритма“ константно скупља од контроле брзине срчаног рада и да је самим тим контрола брзине фаворизирана терапија, посматрано у односу на цене (Marshall DA et al, 2004).

Неки аутори су одређивали инкрементални однос трошкова и ефикасности контроле ритма и контроле брзине срчаног рада у лечењу атријалне фибрилације, Catherwood and colleagues су дошли до закључка да су стратегије које подразумевају кардиоверзију са или без антиаритмијских лекова биле ефикасније а мање коштале од стратегије у којој су коришћени лекови за контролу брзине срчаног уз додатак лекова као што је варфарин или аспирин (Catherwood E et al, 1999).

Eckman and colleagues наглашавају да је кардиоверзија праћена употребом амјодарона и варфарина била ефикаснија стратегија у поређењу са неколико конкурентских антиромботика и антиаритмисјих лекова. Међутим, ова студија је лимитирана недостацима рандомизације података о ефикасности и других коришћених података, што је захтевало доста претпоставки (Eckman MN et al, 1998).

Оптерећење атријалном фибрилацијом се рефлектује и на финансијски аспект здравственог система. Анализом су добијени резултати који показују да је хоспитализација у Великој Британији, у 3-6% случајева последица атријалне фибрилације. Stewart and colleagues су показали да је тенденција хоспитализације услед АФ порасла три пута, од 1869 токо 1986. године до 5757 у 1996. години, а да је број пацијената са секундарном дијагнозом порастао са 3577 на 11522 случаја.

Атријална фибрилација је допринела све већем броју искоришћених кревета у кардиовасуларним болницама (од 18% до 37%) (McKenna C et al, 2009).

У другој студији је процењиван трошак лечења АФ у Великој Британији, гледајући 1995. годину екстраполирано на 2000. годину. Узимајући у обзир болничко лечење, консултације код лекара опште праксе и лечење леком (укључујући и трошак праћења антикоагулационог третмана) директан трошак здравствене неге је процењен на 22 милиона фунти или 0,62% од укупне потрошње Националног здравственог система Велике Британије у 1995. години (не рачунајући други пријем у болницу нити потрошњу за дугорочну негу). Директни трошкови АФ су порасли до 459 милиона фунти у 2000. години, што је еквивалентно 0,97% укупне потрошне Националног здравственог система Велике Британије (McKenna C et al, 2009).

Једна америчка студија је показала да озбиљан мождани удар кошта 11% до 71% више него мањи, што није изненађујуће, али је битно споменути с обзиром на то да су мождани удари, настали као последица атријалне фибрилације много озбиљнији него они настали услед неког другог поремећаја (McKenna C et al, 2009).

Дронедарон је аналог амјодарону са сличним електрофизиолошким особинама да блокира више врста канала. Као и амјодарон, превасходно има особине лекова из класе III антиаритмика, инхибирајући калијумову струју. Лек такође блокира натријумове и споре калцијумове канале (L тип) (Wegener FT et al, 2006) и има антиадренергички ефекат. Упркос наведеним сличностима, ова два лека немају једнака блокирајућа дејства. In vitro подаци су показали да дронедарон има снажнији инхибиторни ефекат на пик натријумове струје и калијумове струје које су активирани ацетилхолином, него амјодарон (Wolbrette D et al, 2010). Структурно, дронедарон се од амјодарона разликује у томе што је молекул јода замењен метан-сулфонил групом. Ова измена је направљена како би се смањили нежељени ефекти које је имао амјодарон. Поред тога, метан-сулфонил група је допринела да дронедарон буде мање липофилан, са знатно мањим полувременом елиминације (Zareba KM, 2006).

Како студија ATHENA није поредила ефикасност дронедарона у поређењу са активним компаратором (већ плацебом) и самим тим није испунила очекивања стручне јавности, изведена је студија DIONYSOS (Efficacy and Safety of Dronedaronе

Versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation) (Zimetbaum PJ, 2009). Студија која је поредила ефикасност дронедарона и амјодарона у лечењу атријалне фибрилације након седам месеци, амјодарон је показао већу ефикасност у одржавању синусног ритма у поређењу са дронедароном. Понављање атријалне фибрилације у групи са дронедароном је било 63,5% а у групи са амјодароном 42%. Са друге стране, употреба дронедарона је повезана са мање нежељених ефеката и мањом стопом превременог прекида лечења.

У нашој студији израђен је Марковљев модел са циљем да се упореди однос трошкова и ефикасности четири терапијске опције: нове (дронедароном) и досадашње (амјодароном, пропафеноном и соталолом), у лечењу атријалне фибрилације. Будући да је мождани удар најозбиљније и најтеже нежељено дејство атријалне фибрилације, у овој студији је као исход праћен број година проведених без можданог удара.

Резултати пилот истраживања, које је спроведено у Здравственом центру у Горњем Милановцу, у периоду од годину дана представљају сумиране трошкове, директне и индиректне, за три терапијске опције (амјодарон, пропафенон, соталол). Процењени трошкови рефлектују економску сферу овог обољења, са напоменом да "неухватљиви" трошкови као последица психолошке перцепције саме болести од стране пацијената а која се готово никад не може приказати у оваквим студијама, нису узети у обзир. Трошкови лечења дронедароном нису испитивани, с обзиром на то да се у време истраживања овај лек није налазио у промету у Републици Србији.

Процењени трошкови лечења АФ амјодароном, пропафеноном и соталолом у Здравственом центру у Горњем Милановцу су: 66490,57 РСД, 36387,39 РСД и 16020,49 РСД, што се донекле поклапа са резултатима истраживања трошкова лечења АФ у Пољској током 2006., где је према Euro Heart Survey процењено да су годишњи трошкови АФ у овој земљи 698 € (Holstenson E et al, 2011).

Широм света је изведен велики број студија у којима су праћени трошкови лечења атријалне фибрилације. Треба бити опрезан приликом процене резултата ових студија, јер они могу да буду добијени на различите начине, било да су у питању директна истраживања тржишта, подаци добијени из националних регистара у комбинацији са већ одрађеним студијама. Такође, популације пацијената описане у овим студијама су хетерогене и могу да варирају од веома младих и релативно

здравих са симптоматичном атријалном фибрилацијом до старих веома болесних пацијената примљених у болницу са емболијском секвелом атријалне фибрилације (Khaykin Y and Shamiss Y, 2012).

Многобројни негативни исходи атријалне фибрилације исто као и стратегије лечења атријалне фибрилације доприносе све већем утицају на здравствени систем и друштво у целини. У Америци је за лечење једног пацијента са атријалном фибрилацијом потребно издвојити скоро 7015 \$. Свака хоспитализација због АФ кошта просечно 11085 \$, међутим да све буде још горе, 50% пацијената са АФ може поново да буде хоспитализовано у току једне године, што трошкове додатно увећава (Coyne KS et al, 2006). У Немачкој је процењен целокупан годишњи трошак неге пацијената који су преживели мождани удар као последицу АФ на 20613\$ (Brüggenjürgen B et al, 2007).

Ове разлике у трошковима лечења у нашој и неким од земљама Европске Уније се могу објаснити знатно нижим ценама здравствених услуга, које у нашим условима одређују службе Републичког фонда за здравствено осигурање.

Резултати нашег истраживања које се односи на ефикасност и исплативост испитиваних терапијских опција указују да највећу ефикасност изражену кроз број година проведених без можданог удара можемо очекивати код примене терапијске опције дронедароном (3 године проведене без можданог удара), док је ефикасност остале три терапијске опције, две године у случају амјодарона и пропафенона а једна година проведена без можданог удара у случају терапијске опције лечења соталолом.

У временском хоризонту од четрдесет година резултати модела показују да за терапију дронедароном треба уложити 510497 РСД, амјодароном 801635 РСД, пропафеноном 879534 РСД, док за терапију соталолом треба уложити 1302116 РСД.

Посматрано кроз однос трошкова и ефикасности, терапијска опција дронедароном има најповољнији однос, где је за једану годину проведenu без можданог удара потребно уложити 201925 РСД. Затим, код терапијске опције амјодароном за једану годину проведenu без можданог удара потребно је уложити 436380 РСД, пропафеноном 530475 РСД док је код терапијске опције соталолом потребно уложити највећу суму новца за једану годину проведenu без можданог удара и то чак 1699387 РСД.

Ови резултати показују да је терапијска опција соталолом најнеповољнија у фармакоекономском смислу, када се посматра атријална фибрилација кроз број година проведених без можданог удара као крајњи циљ лечења.

Будући да до сада није вршено фармакоекономско истраживање у којем се како крањи циљ терапије атријалне фибрилације пратио број година проведених без можданог удара, не може се утврдити да ли су резултати ове студије у корелацији са неким добијеним у другим земљама света или код нас у Републици Србији.

У недавно објављеном истраживању које је изведено на подручју Канаде, Италије, Шведске и Швајцарске је установљено да пацијенти лечени дронедароном живе две године дуже од оних на соталолу, што је за годину више у поређењу са амјодароном и флекаинидином. Главни узрок оваквом закључку је релативни ризик (RR) смртности од 2,52 за амјодарон, 3,99 за соталол и 1,97 за флекаинид у поређењу са дронедароном (Freemantle N et al, 2011). Даље, ова студија показује да су нето трошкови за дронедарон у поређењу са соталолом у Канади већи него у другим испитиваним земљама. ICER добијен истраживањем у ове четири земље, када се дронедарон упореди са амјодароном износи 5340 €, 4620 €, 3850 € и 5630 € за Канаду, Италију, Шведску и Швајцарску. У Шведској и Канади, нето трошак за соталол је релативно већи него за амјодарон и флекаинид, због мање стопе преживљавања пацијената на овом леку, што даље води ка мањем броју дана на овом леку и мање догађаја. ICER добијен поређењем соталолом са амјодароном и флекаинидином је мањи, што се објашњава мањим преживљавањем пацијената на соталолу (Nilsson J et al, 2013).

Дронедарон је једини антиаритмијски лек који је показао веома важну особину да смањи кардиоваскуларну смрт, мождани удар и акутни коронарни синдром, значајне исходе атријалне фибрилације и атријалног флатера. Већина студија које су у прошлости вршене се фокусирали на одржање синусног ритма и превенцију рекуренције АФ (Nilsson J et al, 2013).

Анализа сензитивности је показала да су резултати Монте Карло симулације нашег модела под утицајем варијације вредности свих параметара који изграђују модел за $\pm 50\%$. Наиме, вредности параметара остају у позитивном опсегу при овој анализи, уз спремност друштва да плати ову терапијску опцију од 450403.64 РСД.

Варијабла чија промена има највећи утицај на коначни исход модела су инкрементална ефикасност, потом трошак лечења можданог удара у грани терапијске опције лечења дронедрароном, вероватноћа можданог удара након хроничне атријалне фибрилације у грани са дронедрароном, вероватноћа хроничне атријалне фибрилације након перзистентне атријалне фибрилације у грани са дронедрароном, вероватноћа можданог удара након перзистентне атријалне фибрилације у грани са дронедрароном, вероватноћа смрти након хроничне атријалне фибрилације у грани са дронедрароном, вероватноћа смрти након перзистентне АФ у грани са дронедрароном, вероватноћа перзистентне АФ након нормалног синусног ритма у грани са дронедрароном, вероватноћа можданог удара након нормалног синусног ритма у грани са дронедрароном и друге.

Варијабле чије промене имају највећи утицај на коначан исход у моделу су исте за сва три поређења дронедрарона са амјодароном, пропафеноном или соталолом.

Модел и резултати добијени моделирањем би требало да кроз коначну одлуку сумирају сва расположива валидна сазнања о терапијској опцији која се испитује. Па ипак, модел је само виртуелни приказ анализе одлуке у функцији од времена, и директно се ослања на расположиве податке о датој терапији. Сазнања добијена моделом нису увек у области највалиднијих, али су увек корисна. Нису тако честе ситуације када су сви потребни подаци за израду модела доступни. И при изради овог модела постојала су извесна ограничења, пре свега у доступности података, као и у величини узорка који је учествовао у пилот истраживању. Значајно је и то да су цене здравствених услуга у нашим условима знатно ниже.

Важно је нагласити да је анализа исплативости део свеобухватне економске процене нове здравствене технологије, и да је као таква постала део захтева националних институција које доносе одлуку да ли ће или не нека технологија бити уврштена у пакет обавезног здравственог осигурања (Mauskopf JA et al, 2007).

Евалуација заснована на моделу је драгоцен ресурс у рукама доносилаца одлука једне земље. На експертима који се баве креирањем модела је веома велика одговорност да модел конструишу у складу са најбољим практичним стандардима квалитета и да на адекватан начин прикажу резултате уз упозорење да су добијени

резултати условљени претпоставкама и подацима коришћеним приликом израде модела (Weinstein MC et al, 2003).

Моделовање у фармакоекономији пружа могућност стварања једног вида виртуелног здравственог система где се тачно зна који су улазни параметри, и кроз њих је могуће провући „кохорту“ пацијената, па затим добити и упоредити трошкове и ефикасност различитих терапијских опција. Погодност је та да се одређена здравствена стања могу понављати у предвиђеном временском интервалу. Резултати који произилазе из модела могу да послуже као кључни аргументи приликом доношења коначне одлуке. Овакви модели служе као смернице доносиоцима одлуке у системима са ограниченим ресурсима који су предвиђени за здравствени буџет или потреба за ефикаснијом и рационалнијом употребом постојећих ресурса развијенијих система.

6 ЗАКЉУЧЦИ

На основу добијених резултата може се закључити следеће:

Трошкови лечења атријалне фибрилације су најповољнији када је у питању терапија атријалне фибрилације дронедароном.

Када су у питању остале терапијске опције, лечење амјодароном, соталолом и пропафеноном, оне су мање повољне од дронедарона,

Ако се посматра ефикасност ових терапијских опција кроз број година проведених без можданог удара, као најопасније последице атријалне фибрилације, може се закључити да највећу ефикасност обезбеђује терапијска опција лечења атријалне фибрилације дронедароном.

Остале три испитиване терапијске опције лечења атријалне фибрилације, посматране према броју година проведених без можданог удара обезбеђују скоро једнаку ефикасност, амјодарон и пропафенон две године док соталол обезбеђује једну годину проведenu без можданог удара.

Однос трошкова и ефикасности је најбољи услед примене дронедарона.

Однос трошкова и ефикасности соталола је већи у односу на однос трошкова и ефикасности и терапијске опције амјодароном и пропафеноном, што је чини мање исплативом терапијском опцијом.

Однос трошкова и ефикасности је убедљиво најнеповољнији услед примене соталола.

7 ЛИТЕРАТУРА

Åkerborg Ö, Nilsson J, Bascle S, Lindgren P, Reynolds M. Cost-effectiveness of dronedarone in atrial fibrillation: results for Canada, Italy, Sweden, and Switzerland. *Clin Ther.* 2012;34(8):1788-802.

ALIMS: Sažetak karakteristika leka (SmPC) [internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; c2005-2013. SmPC Amiodaron Sandoz® (amjodaron), 2009. Dostupno na <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/3564-2010-12.pdf>. [poslednji pristup sajtu: 27.07.2013.].

ALIMS: Sažetak karakteristika leka (SmPC) [internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; c2005-2013. SmPC Cholipam (simvastatin), 2009. Dostupno na <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/4296-2009-12.pdf>. [poslednji pristup sajtu: 27.07.2013.].

ALIMS: Sažetak karakteristika leka (SmPC) [internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; c2005-2013. SmPC Darob® mite (sotalol), 2009. Dostupno na <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/5978-2009-12.pdf>. [poslednji pristup sajtu: 27.07.2013.].

ALIMS: Sažetak karakteristika leka (SmPC) [internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; c2005-2013. SmPC Farin® (varfarin), 2012. Dostupno na <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-7681-11-001.pdf>. [poslednji pristup sajtu: 27.07.2013.].

ALIMS: Sažetak karakteristika leka (SmPC) [internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; c2005-2013. SmPC Gluformin[®] (metformin-hidrohlorid), 2013. Dostupno na <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-8150-12-001.pdf>. [poslednji pristup sajtu: 27.07.2013.].

ALIMS: Sažetak karakteristika leka (SmPC) [internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; c2005-2013. SmPC Multaq[®] (dronedaron), 2010. Dostupno na <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/6334-2010-12.pdf>. [poslednji pristup sajtu: 27.07.2013.].

ALIMS: Sažetak karakteristika leka (SmPC) [internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; c2005-2013. SmPC Prilenap (enalaprila), 2012. Dostupno na <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-5439-11-001.pdf>. [poslednji pristup sajtu: 27.07.2013.].

ALIMS: Sažetak karakteristika leka (SmPC) [internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; c2005-2013. SmPC Propafen[®] (propafenon), 2008. Dostupno na <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-0203-11-001.pdf>. [poslednji pristup sajtu: 27.07.2013.].

Atrial fibrillation (AF) and stroke. <http://www.stroke.org.uk/factsheet/atrial-fibrillation-af-and-stroke>. [poslednji pristup sajtu: 28.07.2013.].

Brüggenjürgen B, Rossnagel K, Roll S, Andersson FL, Selim D, Müller-Nordhorn J, Nolte CH, Jungehülsing GJ, Villringer A, Willich SN. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the Berlin acute stroke study. *Value Health*. 2007;10(2):137-43.

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation:

the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.

Catherwood E, Fitzpatrick WD, Greenberg ML, Holzberger PT, Malenka DJ, Gerling BR, Birkmeyer JD. Cost-effectiveness of cardioversion and antiarrhythmic therapy in nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 1999;130(8):625-36.

Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum Á, Blomström P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacrétaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbüchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanus F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsányi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH; PALLAS Investigators. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2268-76. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012;366(7):672.

Coyne KS, Paramore C, Grandy S, Mercader M, Reynolds M, Zimetbaum P. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health*. 2006;9(5):348-56.

Disch DL, Greenberg ML, Holzberger PT, Malenka DJ, Birkmeyer JD. Managing chronic atrial fibrillation: a Markov decision analysis comparing warfarin, quinidine, and low-dose amiodarone. *Ann Intern Med*. 1994;120(6):449-57.

Dixen U, Ravn L, Soeby-Rasmussen C, Paulsen AW, Parner J, Frandsen E, Jensen GB. Raised plasma aldosterone and natriuretic peptides in atrial fibrillation. *Cardiology*. 2007;108(1):35-9.

Dogan A, Ergene O, Nazli C, Kinay O, Altinbas A, Ucarci Y, Ergene U, Ozaaydin M, Gedikli O. Efficacy of propafenone for maintaining sinus rhythm in patients with recent onset or persistent atrial fibrillation after conversion: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Cardiol.* 2004;59(3):255-61

Eckman MH, Falk RH, Pauker SG. Cost-effectiveness of therapies for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1998;158(15):1669-77.

Ehealthme. Cerebrovascular accident in Propafenone. Review. <http://www.ehealthme.com/ds/propafenone+hydrochloride/cerebrovascular+accident>. [poslednji pristup sajtu: 28.07.2013.]

Fenwick E, Marshall DA, Levy AR, Nichol G. Using and interpreting cost-effectiveness acceptability curves: an example using data from a trial of management strategies for atrial fibrillation. *BMC Health Serv Res.* 2006; 6:52.

Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the anagement of atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13(3):329-45.

Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2010;31(8):967-75.

Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006 Aug;114(7):e257-354.

Galperín J, Elizari MV, Chiale PA, Molina RT, Ledesma R, Scapín AO, Vázquez Blanco M; GEFCA Investigators-GEMA Group, Buenos Aires, Argentina. Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001;6(4):341-50.

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.

Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–953.

Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S, Asberg S, Terént A, Edvardsson N. Survival after stroke--the impact of CHADS2 score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010;14;141(1):18-23.

Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess.* 2005;9(40):iii-iv, ix-x, 1-74.

Hohnloser SH, Connolly SJ, Crijns HJ, Page RL, Seiz W, Torp-Petersen C. Rationale and design of ATHENA: A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENTs with Atrial fibrillation/atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19 (1): 69-73.

Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360(7):668-78.

Holstenson E, Ringborg A, Lindgren P, Coste F, Diamand F, Nieuwlaat R, Crijns H. Predictors of costs related to cardiovascular disease among patients with atrial fibrillation in five European countries. *Europace.* 2011;13(1):23-30.

Janković SM. *Farmaceutska medicina.* Beograd: Hemofarm AD, Vršac; c2009. Poglavlje 27, Modeliranje u farmakoekonomiji; p527

Janković SM. Osnovni principi farmakoekonomije. *Medicinski zapisi.* 2009; 58(1-2): 7-12

JM Ritter. Money makes the world go round: the pervasiveness of pharmacoeconomics, *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 66(6): 755–757.

Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation--friend or foe? *Thromb Haemost.* 2010;104(1):45-8.

Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):542-7.

Khaykin Y, Shamiss Y. Cost considerations in the management of atrial fibrillation - impact of dronedarone. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4:67-78.

Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.

Klinički centar Kragujevac. Pokazatelji kvaliteta u sekundarnoj i tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti – obrazac 1b, 2012. Dostupno na sajtu: <http://www.kc-kg.rs/kvalitet/kvalitet-rada>. [Poslednja poseta sajtu: 20.07.2013.]

Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Parthenakis FI, Chlouverakis GI, Vardas PE. Amiodarone versus propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(4):966-71.

Kostić M. Upoređenje odnosa troškova i efekata tocilizumaba i standardne terapije reumatoidnog artritisa u Srbiji pomoću Markovljevog modela. [doktorska disertacija]. Kragujevac. Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet; 2011. 130p

Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, Mahé I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166(7):719-28.

Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010; 21(6):597-605.

Liew D, Lee J, Gonzalo F. Dronedarone is cost-effective for the prevention of downstream cardiovascular morbidity and mortality in Australian patients with atrial fibrillation. Poster session presented at: ISPOR 14th Annual European Congress; Value in Health - 2011 (Vol. 14, Issue 7, Page A381)

Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract* 1997;47:285–289.

Lip GY, Hee FL. Paroxysmal atrial fibrillation. *QJM.* 2001;94(12):665-78.

Macario A, Chow JL, Dexter F. A Markov computer simulation model of the economics of neuromuscular blockade in patients with acute respiratory distress syndrome. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2006;6:15.

Marshall DA, Levy AR, Vidaillet H, Fenwick E, Slee A, Blackhouse G, Greene HL, Wyse DG, Nichol G, O'Brien BJ; AFFIRM and CORE Investigators. Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2004;141(9):653-61.

Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, Orlewska E, Watkins J, Trueman P. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health.* 2007;10(5):336-47.

McKenna C, Maund E, Sarowar M, Fox D, Stevenson M, Pepper C, Palmer S, Woolacott N. Dronedarone for atrial fibrillation and atrial flutter. A Single Technology Appraisal. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2009.

Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. <http://mkb10.rs/> [poslednji pristup sajtu: 28.09.2013.].

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Ishemijski moždani udar. Klinički vodič 4/11. 2011. Izradila Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse.

Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–125.

Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–1539.

Narodna banka Srbije. Kursna lista na dan 14.07.2013. Dostupno na sajtu: <http://www.nbs.rs/internet/cirilica/scripts/ondate.html>, last time visited 14.07.2013.

National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Atrial Fibrillation: National clinical guideline for management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK); 2006.

National Institute for Health and clinical Excellence (UK). Dronedarone for the treatment of non-permanent atrial fibrillation [TA197]. London: National Institute for Health and clinical Excellence; 2010.

Nicolae Mărginean Janetta Sîrbu, Dan Racoviţan. Decision trees – a perspective of electronic decisional support. *Annales Universitatis Apulensis Series Oeconomica*, 2010; 12(2), 631

Nilsson J, Åkerborg Ö, Bégo-Le Bagousse G, Rosenquist M, Lindgren P. Cost-effectiveness analysis of dronedarone versus other anti-arrhythmic drugs for the treatment of atrial fibrillation--results for Canada, Italy, Sweden and Switzerland. *Eur J Health Econ*. 2013;14(3):481-93.

Noe L, Becker R, Williamson T, Chen D. A pharmacoeconomic model comparing two long-acting treatments for overactive bladder. *J Manag Care Pharm*. 2002;8(5):343-52.

Penugonda N, Mohmand-Borkowski A, Burke JF. Dronedarone for atrial fibrillation: How does it compare with amiodarone? *Cleve Clin J Med*. 2011;78(3):179-85.

Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke*. 1990;21(1):4-13.

Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Jensen PN, Hernandez AF, Heckbert SR, Benjamin EJ, Curtis LH. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(1):85-93.

Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(12):1089-95.

Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, Polovina MM, Marinkovic JM, Ostojic MC, Lip GY. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation study. *Chest*. 2012; 141 (2): 339-47.

Rang H, Dale M, Ritter J, Moore P, editors. Farmakologija. Peto izdanje. Prvo srpsko izdanje. Srce. Beograd: Data status; 2005. 810p.

Rascati K. Essentials of Pharmacoeconomics. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2009. Chapter 10, Markov Modeling; p155-75

Reimold SC, Maisel WH, Antman EM. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: a meta-analysis. Am J Cardiol. 1998;82(8A):66N-71N.

Renato Cesar Sato, Désirée Moraes Zouain. Markov Models in health care. Einstein. 2010; 8(3 Pt 1):376-9

Republički fond za zdravstveno osiguranje (RFZO). Nepoznati autor. Tarifna knjiga zdravstvenih usluga Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije. Beograd: Republički fond za zdravstveno osiguranje; 2008.

Roden DM. Antiarrhythmic drugs: from mechanisms to clinical practice. Heart. 2000; 84(3): 339-46.

Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagné P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med. 2000;342(13):913-20.

Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, Edvardsson N, Garcia Rodriguez LA. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events after atrial fibrillation diagnosis. Int J Cardiol 2009; 136:186–92.

Saborido CM, Hockenhull J, Bagust A, Boland A, Dickson R, Todd D. Systematic review and cost-effectiveness evaluation of 'pill-in-the-pocket' strategy for paroxysmal atrial fibrillation compared to episodic in-hospital treatment or continuous antiarrhythmic drug therapy. *Health Technol Assess.* 2010;14(31):iii-iv, 1-75.

Saka O, McGuire A, Wolfe C. Cost of stroke in the United Kingdom. *Age Ageing.* 2009;38(1):27-32.

Saksena S, Hettrick DA, Koehler JL, Grammatico A, Padeletti L. Progression of paroxysmal atrial fibrillation to persistent atrial fibrillation in patients with bradyarrhythmias. *Am Heart J.* 2007;154(5):884-92.

Sestito A, Molina E. Atrial fibrillation and the pharmacological treatment: the role of propafenone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(2):242-53.

Shelby L. Corman, Kenneth Smith. Cost-effectiveness of dronedarone compared to amiodarone for patients with paroxysmal atrial fibrillation. Poster session presented at: The 32nd Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making; 2010 October 24; Toronto.

Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med.* 2007;357(10):987-99.

Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raisch DW, Ezekowitz MD; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352(18):1861-72.

Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13(4):322-38.

Steve Stiles,.ATHENA Suggests Dronedarone Reduction in Stroke Risk in AF. September, 03. 2008. Available at: <http://www.theheart.org/article/901685.do>, [poslednji pristup sajtu: 14.07.2013.].

Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86(5):516-21.

Sweetman SC (ed), Martindale: The Complete Drug Reference 36. [CD-ROM] London: Pharmaceutical Press, 2009.

Taylor M. What is sensitivity analysis?. Hayward Medical Communications, 2009. Available at: www.whatisseries.co.uk, [poslednji pristup sajtu: 02.07.2013.]

The World Bank. Gross domestic product 2012 Data Catalog, Serbia. Available at: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>, [poslednji pristup sajtu: 14.07.2013.].

Trask LS. Pharmacoeconomics: Principles, Methods, and Applications. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. <http://www.accesspharmacy.com/content.aspx?aID=7965001>. [Poslednji pristup sajtu: 04.10.2013.].

TreeAge Pro. TreeAge Pro 2012 User's Manual: TreeAge Pro 2012. Available from: <http://installers.treeagesoftware.com/treeagepro/TP2012/TreeAgePro-2012-Manual.pdf>

Van Beeren HC, Jong WM, Kaptein E, Visser TJ, Bakker O, Wiersinga WM. Dronedarone acts as a selective inhibitor of 3,5,3'-triiodothyronine binding to thyroid hormone receptor-alpha1: in vitro and in vivo evidence. *Endocrinology*. 2003;144(2):552-8.

Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834-40.

Van Straten A, van der Meulen JH, van den Bos GA, Limburg M. Length of hospital stay and discharge delays in stroke patients. *Stroke*. 1997;28(1):137-40.

Vlada Republike Srbije. Uredba o kriterijumima za formiranje cena lekova za upotrebu u humanoj medicini čiji je režim izdavanja na recept. *Službeni glasnik Republike Srbije broj 108/12*; 2012.

Walley T, Haycox A, Boland A, editors. *Pharmacoeconomics*. 1st ed. Vol 9, Modeling in health economics. Churchill Livingstone; c216. 141p

Wegener FT, Ehrlich JR, Hohnloser SH. Dronedarone: an emerging agent with rhythm- and rate-controlling effects. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17 Suppl 2:S17-20.

Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, Luce BR; ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value Health*. 2003;6(1):9-17.

Wolbrette D, Gonzalez M, Samii S, Banchs J, Penny-Peterson E, Naccarelli G. Dronedaronе for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter: approval and efficacy. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:517-23.

World Health Organisation (WHO). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). 10th Revision. Volume 2. Instructional Manual, 2010.

WHO Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; 2001.

Zareba KM. Dronedaronе: a new antiarrhythmic agent. *Drugs Today (Barc).* 2006;42(2):75-86.

Zimetbaum P. Amiodaronе for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2007;356(9):935-41.

Zimetbaum PJ. Dronedaronе for atrial fibrillation-an odyssey. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1811-3.

8 ПРИЛОГ

8.1 КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**

Редни број:

РБ

Идентификациони број:

ИБР

Тип документације: Монографска публикација

ТД

Тип записа: Текстуални штампани материјал

ТЗ

Врста рада: Докторска дисертација

ВР

Аутор: Мр фарм. Данка Тешић

АУ

Ментор/коментор: Доц. др Марина Костић

МН

Наслов рада: НР	Економска анализа односа трошкова и ефикасности дронедарона у односу на остале антиаритмике у лечењу неперманентне атријалне фибрилације
Језик публикације: ЈП	Српски (ћирилица)
Језик извода: ЈИ	Српски/Енглески
Земља публикавања: ЗП	Србија
Уже географско подручје: УГП	Крагујевац
Година: ГО	2014.
Издавач: ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса: МС	Светозара Марковића 69 34000, Крагујевац
Физичи опис рада: ФО	Дисертација садржи 106 страна, 7 поглавља, 12 табела, 9 графикана, 28 слика и 102 цитата.
Научна област:	Медицина
Научна дисциплина: ДИ	Експериментална и клиничка фармакологија
Предметна одредница/ кључне речи ПО	Однос трошкова и ефикасности, дронедарон, амјодарон, пропафенон, соталол, атријална фибрилација, Марковљев модел

УДК

Чува се: У библиотеци Факултета медицинских наука
ЧУ Универзитета у Крагујевцу

Важна напомена:
МН

Извод: Атријална фибрилација је срчана аритмија која се у „западној цивилизацији“

ИД најчешће јавља. Превасходно је повезана са појавом можданог удара и срчане инсуфицијенције, које воде ка хоспитализацији и повећаној стопи смртности. Како становништво стари очекује се да се оптерећење атријалном фибрилацијом повећа, познато је да се преваленција удвостручује са сваком наредном деценијом живота, од 0,5% у периоду од 50 до 59 година до скоро 9% у периоду од 80 до 89 година. Било која структурна болест срца може да буде окидач, спорог али прогресивног ремоделовања како у коморама тако и преткоморама, што даље води ка настанку више малих поновних учесника струјних кола која могу усталити аритмију. Основни циљеви терапије атријалне фибрилације су: спречавање пароксизама атријалне фибрилације и дугорочно одржавање нормалног синусног ритма, контрола срчаног ритма током пароксизама, уколико до њих дође, превенција компликација повезаних са пароксизмалном АФ (нпр. кардиомиопатија индукована можданим ударом и тахикардијом).

Фармакоекономске студије су од значаја када се ради о хроничним болестима каква је атријална фибрилација, али и када се уведе нови лекови у свакодневну клиничку праксу. Увођење новог лека често подразумева и пораст трошкова лечења. Израда Марковљевог модела пружа могућност добијања сета резултата који рефлектују како ефикасност тако и исплативост испитиваних терапијских опција. Коришћењем одређених сета опција могуће је добијен закључак проверити у функцији времена, односно утврдити који испитивани параметри могу имају највећи утицај на коначну одлуку добијену моделирањем.

Циљ овог истраживања је упоређење односа трошкова и ефикасности примене дронедарона код одраслих пацијената који су имали или имају неперманентну атријалну фибрилацију, у односу на амјодарон, пропафенон и соталол, у условима који су присутни у Србији.

Модел се базира на подацима о ефикасности из доступне литературе а подаци о исплативости осликавају актуелну економску ситуацију у Србији. Израда модела захтева употребу софтвера TreeAge[®] Pro.

Резултати анализе исплативости која је изведена у овом истраживању показују да су трошкови лечења атријалне фибрилације најповољнији када је у питању терапија атријалне фибрилације дронедароном. Овом анализом је показано да је за терапијску опцију лечења дронедароном, потребно мање новца да би се добила једна година проведена без можданог удара у односу на поредбене терапијске опције (амјодарон, пропафенон и соталол).

Одлуке које су добијене моделирањем могу послужити као основа за доношење одлуке о увођењу новог лека у свакодневну клиничку праксу. Уз одређене ограничавајуће околности модела, као што су недоступност података о ефективности терапије и прелазним вероватноћама, ниске цене здравствених услова у нашим условима, добијени резултати указују да терапија атријалне фибрилације дронедароном има повољан однос када је у питању однос трошкова и ефеката. Подржавајући рационалан приступ лечењу, фармакоекономске студије су данас кључни и саставни део клиничког испитивања лекова и доприносе ефикаснијем функционисању здравственог система.

Датум прихватања теме од стране ННВ: 11.04.2012.

ДП

Датум одбране:

ДО

Чланови комисије:

КО

Доц. др Марко Фолић, председник

Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Проф. др Слободан Јанковић, члан

Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Проф. др Соња Вучковић, члан

Медицинског факултета Универзитета у Београду

8.2 KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Documentation type: Monographic publication

DT

Type of record: Textual material, printed

TR

Contents code: Ph.D. Thesis

CC

Author: Danka Tesic, Phar.B.

AU

Menthor/co-mentor Doc. dr Marina Kostic

MN

Title: Economic analysis of cost and effectiveness ratio of dronedarone versus other anti-arrhythmics in treatment of non-permanent atrial fibrillation

TI

Language of text: Serbian

LT

Language of abstract: Serbian/English

Country of publication: Serbia

CP

Locality of publication: Kragujevac
LP

Publication year: 2014.
PY

Publisher: Author reprint
PU

Publication place: Svetozara Markovica Street, 69
PP 34000, Kragujevac

Physical description Thesis contains 106 pages, 7 chapters, 12 tables,
PD 9 graphs, 28 images and 102 literature references

Scientific field: Medicine
SF

Scientific discipline: Experimental and clinical pharmacology
SD

Subject/key words: Incremental Cost effectiveness ratio, dronedarone, amiodarone,
SKW propafenone, sotalol, atrial fibrillation, Markov model

UDC

Holding data: Library of Faculty of Medicine,
University of Kragujevac, Serbia

Note:
N

Abstract: Atrial fibrillation is the most frequently occurring cardiac arrhythmia in the
AB western world. It is primarily associated with an increased risk of stroke and heart failure, in turn leading to hospitalization and increased mortality. The societal burden of AF is furthermore expected to increase as a result of an ageing population, given that its prevalence is doubled with each advancing decade of age, from 0.5% at 50 to 59 years to almost 9% at 80 to 89 years. Any kind of structural heart disease may trigger a slow but progressive process of structural remodelling in both the ventricles and the atria. Structural remodeling results in electrical dissociation between muscle bundles and local conduction heterogeneities facilitating the initiation and perpetuation of AF. This permits

multiple small re-entrant circuits that can stabilize the arrhythmia.

The main aims of treatment for atrial fibrillation are: to suppress paroxysms of AF and maintain long-term sinus rhythm; to control heart rate during paroxysms of AF if they occur; to prevent the complications associated with paroxysmal atrial fibrillation, ie stroke- and tachycardia-induced cardiomyopathy.

Modeling in pharmacoeconomy is very important when it comes to chronic diseases such as atrial fibrillation, but also in the field of introducing new drugs in everyday clinical practice. The introduction of new drugs often involves increased costs of treatment. Markov model offers the possibility of obtaining a set of results that reflect both the efficiency and profitability of the examined therapeutic options. Using certain set of options in model we can determine how final decision will be change in the function of time and explore which parameters may have the greatest impact on the final decision which is obtained by modeling. The aim of this study was to compare cost-effectiveness of new anti-arrhythmic drug dronedarone with amiodarone, propafenone and sotalol in patients with with non-permanent atrial fibrillation, based on data in Serbia.

For purpose of modeling we obtained data on the effectiveness of the examined therapeutic options from available and valid literature and data on economic issues reflect the current economic situation in Serbia. Modeling requires support of TreeAge[®] Pro software.

Results of our model indicate that dronedarone is cost effective therapy compared with amiodarone, propafenone and sotalol in patients with atrial fibrillation if the outcome is number of years spent without stroke.

Results obtained by modeling can be used as main criteria for making decisions on the introduction of new drugs in everyday clinical practice. Regardless of the certain limitations, which mainly relate to availability of data about effectiveness and transition probabilities, and also low costs of health services, results indicate that treatment with dronedarone is cost effective in Serbia.

Supporting a rational approach to the treatment pharmacoeconomic studies are now an integral part of clinical trials of drugs and certainly can contribute to rationalization of therapy.

Accepted by the Scientific Board on: 11.04.2012.

ASB

Defended on:

DE

Thesis defended board

(Degree/name/surname/title/faculty)

DB

Doc. dr Marko Folic - Chairman

Medical Faculty in Kragujevac

Prof. dr Slobodan Jankovic - Member

Medical Faculty in Kragujevac

Prof. dr Sonja Vuckovic - Member

Medical Faculty in Belgrade

8.3 БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА

Данка Тешић је рођена 26.04.1976. године у Чачку. Дипломирала је 2001. године на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду са просечном оценом 8.90. У току основних студија награђена је Дипломом амбасаде Краљевине Норвешке за успешан рад на факултету међу хиљаду најбољих студената у Србији. Након завршетка основних студија завршила је стаж у Заводу за фармацију у Београду, Болничкој апотеци Опште болнице у Горњем Милановцу и Апотеци „Хигија“ у Горњем Милановцу. Положила је стручни испит у Министарству здравља Републике Србије 2002. године. Од 2002. до 2005. године радила је у апотеци „Нана“, а од јануара 2006. до августа 2006. године у апотеци Апотекарске установе у Горњем Милановцу.

Од августа 2006. запослена у Агенцији за лекове и медицинска средства Србије прво у Националном центру за информације о лековима и медицинским средствима на пословима праћења промета и потрошње лекова који подразумевају прикупљање и стручну обраду података и публиковање резултата, а затим као стручна подршка Министарству трговине и услуга у процесу формирања цена лекова, стручни сарадник у изради Националног регистра лекова и других публикација. Од 2010. године ради у Сектору за стављање у промет хуманих лекова на процени и финалној контроли Сажетака карактеристика лека, Упутства за лек и Текста за спољне и унутрашње паковање и одређивању и додељивању АТЦ кода за новорегистроване лекове.

У периоду од септембра 2006. до фебруара 2008. године успешно је завршила обуку за Процену здравствених технологија (*Health Technology Assessment*) у оквиру Пројекта Министарства здравља "Развој здравства Србије" (један од аутора првог НТА извештаја у Србији). Након тога учествовала је у наставку пројекта под називом *Basic Benefit Package*. Члан је Оснивачког одбора ISPOR Serbia Chapter. Учествовала на конгресима и конференцијама посвећеним разноврсним областима из фармакоекономије, процене здравствених технологија и других области.

Члан је Извршног одбора Секције за фармакоекономију у оквиру Савеза фармацеутских удружења Србије и један од аутора првог Водича за фармакоекономске евалуације у Србији издатог у Београду 2011. године.

8.4 СПИСАК ОБЈАВЉЕНИХ РАДОВА

1. Janković SM, Kostić M, Radosavljević M, Tešić D, Stefanović-Stoimenov N, Stevanović I, Raković S, Aleksić J, Folić M, Aleksić A, Mihajlović I, Biorac N, Borlja J, Vučković R. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Balkan country in socioeconomic transition. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(7): 556-62.
2. Jankovic SM, Aleksic J, Rakovic S, Aleksic A, Stevanovic I, Stefanovic-Stoimenov N, Radosavljevic M, Kostic M, Tesic D, Petrovic B. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding among patients on hemodialysis. *J Nephrol* 2009; 22(4): 502-7.
3. Тешић Д, Стојадиновић Т, Анђелковић Ј. Примена електронског пословања код праћења промета и потрошње лекова за хуману употребу у Републици Србији. *Рационална терапија* 2011; 3(2): 7-15.
4. Radonjić V, Stefanović D, Tešić D, Đukić Lj. Analiza prometa i potrošnje lekova za lečenje kardiovaskularnih bolesti u Republici Srbiji u periodu 2004-2007. *Arhiv za farmaciju* 2008; 58(5-6): 372-86.
5. Radonjić V, Stefanović D, Tešić D. Analiza upotrebe kortikosteroida u periodu 2004-2007. godina u Republici Srbiji. *Arhiv za farmaciju* 2008; 58(2-3): 199-210.

8.5 AUTHOR'S CURRICULUM VITAE

Danka Tesic, a senior associate in Licensing Department of Medicines and Medical Devices Agency of Serbia, was born in Cacak on April 26th in 1976. She completed her elementary and high school education in Gornji Milanovac, and graduated from the Faculty of Pharmacy, University in Belgrade in 2001 with an average grade of 8.9. During her studies she has been awarded by Grant of „Embassy Fund“, Norway's Embassy as one in thousand of the best students in Serbia. Upon graduation she completed internship in Institute of Pharmacy in Belgrade, Hospital pharmacy in General hospital in Gornji Milanovac and Pharmacy „Higia“ in Gronji Milanovac.

The professional examination passed in Ministry of Health in 2002.

She works in Medicines and Medical Devices Agency of Serbia since 2006., first in National Centre for Information on Medicines and Medical Devices and aftethat, from 2010. in Licensing Department of Medicines and Medical Devices Agency of Serbia, on the evaluation and control of the final Summary of product characteristics, Patient information leaflet and Labelling, and the determination and allocation of ATC code for newly registered drugs

From September 2006th to February 2008. successfully completed training for HTA (Health Technology Assessment) within the Ministry of Health " Serbia Health Project". She is one of the authors of the first HTA reports in Serbia ever prepared. Then, took part in the continuation of the project Basic Benefit Package.

She is a member of the Founding Board of ISPOR Serbia Chapter. Participated in congresses and conferences devoted to various areas of pharmacoeconomics, health technology assessment, and other areas.

She is a member of the Executive Committee of the Section of Pharmacoeconomics in the framework of Pharmaceutical Association of Serbia and one of the authors of the first Guidelines for pharmacoeconomic evaluations in Serbia issued in Belgrade 2011.

8.6 LIST OF PUBLICATIONS (BOTH INTERNATIONAL AND NATIONAL)

1. Janković SM, Kostić M, Radosavljević M, Tešić D, Stefanović-Stoimenov N, Stevanović I, Raković S, Aleksić J, Folić M, Aleksić A, Mihajlović I, Biorac N, Borlja J, Vučković R. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Balkan country in socioeconomic transition. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(7): 556-62.
2. Jankovic SM, Aleksic J, Rakovic S, Aleksic A, Stevanovic I, Stefanovic-Stoimenov N, Radosavljevic M, Kostic M, Tesic D, Petrovic B. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding among patients on hemodialysis. *J Nephrol* 2009; 22(4): 502-7.
3. Tesic D, Stojadinovic T, Andjelkovic J. Application of electronic business in monitoring and consumption of drugs for human use in the Republic of Serbia. *Racionalna terapija* 2011; 3(2): 7-15.
5. Radonjic V, Stefanovic D, Tesic D, Dukic Lj. Analysis of marketing and consumption of drugs for cardiovascular diseases in Republic of Serbia from 2004 to 2007. *Arhiv za farmaciju* 2008; 58(5-6): 372-86.
6. Radonjić V, Stefanović D, Tešić D. Consumption of corticosteroids analysis in Republic of Serbia from 2004 to 2007.. *Arhiv za farmaciju* 2008; 58(2-3): 199-210.

8.7 ИНДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Данка Тешић
Датум и место рођења: 26.04.1976., Чачак
Садашње запослење: Агенција за лекове и медицинска средства Србије
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Економска анализа односа трошкова и ефикасности дронедарона у односу на остале антиаритмике у лечењу неперманентне атријалне фибрилације
Број страница: 106
Број слика: 49
Број библиографских података: 102
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Научна област (УДК): Медицина (Експериментална и клиничка фармакологија)
Ментор: Доц. др Марина Костић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 21.02.2012.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 175/9 од 11.04.2012.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: 1. проф. др Слободан Јанковић, председник 2. проф. др Викторија Драгојевић Симић, члан 3. проф. др Наташа Ђорђевић, члан
Комисија за оцену докторске дисертације: 1. Доц. др Марко Фолић, председник 2. Проф. др Слободан Јанковић, члан 3. Проф. др Соња Вучковић, члан
Комисија за одбрану докторске дисертације: 1. Доц. др Марко Фолић, председник 2. Проф. др Слободан Јанковић, члан 3. Проф. др Соња Вучковић, члан
Датум одбране дисертације: