



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



Др Угљеша Б. Јовичић

**ТРЕНД УПОТРЕБЕ ПСИХОТРОПНИХ ЛЕКОВА КОД ЧЛАНОВА  
ПОРОДИЦА ВОЈНИХ ЛИЦА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: Проф. др Душан Ђурић

КРАГУЈЕВАЦ 2013.

Овај рад посвећујем породици

За драгоцену помоћ у истраживању тренда употребе психотропних лекова код чланова породица војних лица, дубоко сам захвалан:

- ментору, доц. др Душану Ђурићу, за изузетно разумевање, исцрпне савете и стручни надзор, при изради дисертације
- проф. др Слободану Јанковићу, за увођење у подручје научноистраживачког рада
- проф. др Драгану Миловановићу, за подршку и стручне консултације
- колегама и члановима колектива Управе за војно здравство Министарства одбране, Фонда за социјално осигурање војних осигураника и Централне апотеке-складишта, за несебичну подршку

У Крагујевцу, јуна 2013. године

др Угљеша Б. Јовичић

## САДРЖАЈ

1. УВОД .....	5
1.1. Историјски развој истраживања употребе лекова.....	5
1.2. Дефиниције .....	7
1.3. Вредност (обим) истраживања употребе лекова.....	9
1.4. Врсте истраживања употребе лекова и методологије информација о употреби лекова .....	11
1.5. Извори података за истраживања употребе лекова .....	15
1.6. Систем класификације лекова, праћење употребе лекова и њихова примена .....	17
1.7. Утицај екстремних стресора на ментално здравље.....	24
2. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА .....	29
3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА .....	30
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ .....	31
4.1. ВРСТА ИСПИТИВАЊА.....	31
4.2. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСПИТУЈЕ И УЗОРКОВАЊЕ .....	31
4.3. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У ИСПИТИВАЊУ .....	32
4.3.1. Независне .....	32
4.3.2. Збуњујуће .....	32
4.3.3. Зависне .....	32
4.4. СНАГА ИСПИТИВАЊА И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА .....	32
4.5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА .....	33
4.5.1. Анализа употребе лекова у ДДД .....	33
4.5.2. Дескриптивна и анализа разлика и тренда употребе .....	33
5. РЕЗУЛТАТИ.....	34
6. ДИСКУСИЈА .....	82
7. ЗАКЉУЧЦИ .....	91
8. ЛИТЕРАТУРА.....	92

## 1. УВОД

Лекови имају важну улогу у побољшању и промовисању људског здравља. Међутим, да би произвели жељени ефекат, морају да буду безбедни и ефикасни и да се рационално користе. Употреба лекова је сложен процес. Оптималне предности лекова у терапији испитаника могу бити неостварене, због недовољне или претеране употребе и злоупотребе. <sup>(1, 2)</sup> У многим земљама, велики број социокултурних фактора доприноси начину употребе лекова. Неписменост, сиромаштво, употреба вишеструких здравствених система, рекламирање и промовисање лекова, продаја лекова без рецепта и непристрасне информације само су неки од социокултурних фактора. <sup>(3)</sup> Образац употребе може да објасни обим, профил и тренд употребе лекова, квалитет употребе ревизија протокола лечења, поређење употребу лекова са националним, регионалним и локалним смерницама или регистрима лекова. <sup>(4, 5)</sup>

### 1.1. Историјски развој истраживања употребе лекова

Интересовање за истраживања употребе лекова западног света почела су са обе стране Атлантика у раним 1960-тим годинама <sup>(6)</sup>, и даље расту. Прва истраживања су спровођена у маркетиншке сврхе, а подаци нису били широко доступни, већ за коришћење академским истраживачима и здравственим службама. Подстицај маркетинга нових лекова, широке варијације у обрасцима прописивања и употреби лекова, раст забринутости због одложених нежељених ефеката, као и повећање забринутости у погледу трошкова лекова допринели су све већем значају истраживања употребе лекова <sup>(7, 8, 9)</sup>.

Током симпозијума о токсикологији лекова, коју је организовао *WHO* у Москви 1964, велика јавна истраживања употребе лекова су први пут озбиљно размотрана. У то време, катастрофа са употребом талидомида код трудница, наметнула је потребу да се дефинише обим употребе неког лека, како би били у стању да проценимо учесталост и локацију ризика настанка нежељених ефеката. Састанак у Москви је довео до истраживања употребе лекова у шест европских земаља, у периоду од 1966 до 1967, која су показала велике разлике у тренду употребе лекова. Ова истраживања су праћена симпозијумом у Ослу 1969. године под називом " Употреба лекова", што јасно потврђује

да је међународно прихваћен систем класификације потребан за представљање података о употреби лекова. Истраживања употребе лекова су првобитно била северноевропски пројекат, али су се од тада проширила на све делове света. Првобитно су мотивисана економским разлозима, али су наставила да служе интересима ефикасне, ефективне и безбедне медицине<sup>(9, 10, 11)</sup>.

У Сједињеним Америчким Државама истраживања употребе лекова су првенствено развијена на институционалном нивоу, или као део локалних здравствених програма<sup>(12)</sup>. Фокус на "тренду" употребе лекова је отишао у различитим правцима на супротним странама Атлантика. У Северној Америци, истраживања употребе лекова обично започињу на индивидуалном нивоу пацијента, било у болници или у амбулантним здравственим центрима. Режим примене лекова (*DRR-Drug Regime Review*) и Преглед употребе лекова (*DUR-Drug Utilization Review*) су системи који користе као свој фокус појединачног пацијента или појединачног лекара који прописује лек, у зависности од сврхе истраживања. *DRR* се користи да осигура да је оптимална терапија изабрана за пацијента, на пример, у најделотворнијој дози облику и распореду. Такође, узима у обзир здравствено стање пацијента, истовремено патолошке функције, терапију, као и неке друге чиниоце, као што су алергије, избор дозирања форме и усклађености фактора. *DUR* се користи за сличне сврхе, али акценат је другачији. *DUR* се, такође, може користити као средство за обезбеђење квалитета за испитивање карактеристика прихваћених протокола прописивања код лекара. *DUR* тиме омогућава да се идентификују, на пример, високи трошкови прописивачке праксе лекара и одређених производа. Свако одступање може се даље проучавати и вредновати<sup>(13, 14)</sup>.

Европска истраживања употребе лекова развијена су да би описала и упоредила обрасце употребе одређених група лекова<sup>(15)</sup>. Важно је разумети међусобне различите домене, јер постоји велики број израза који су у употреби, као што су: епидемиологија, фармакоепидемиологија, фармаковигиланца, озбиљни нежељени ефекти<sup>(16, 17)</sup>. Стратегија бележења података у продаји започела је у Скандинавији. Упоредени су подаци о продаји лекова у држави, у појединим кантонима и мањим географским подручјима. Ово је омогућило поређење у продаји ацетилсалицилне киселине или било којег другог лека, по систему област по област, и поделило продају на једног детерминатора по појединцу. Овај метод је формализован, стварањем *дефинисане дневне дозе (DDD-Defined Daily Dose)*,

система да се обим и избор лекова у једној популацији могу квантитативно и семиквантитативно изразити <sup>(18, 19, 20)</sup>.

## 1.2. Дефиниције

Светска здравствена организација (*WHO*) под **истраживањем употребе лекова** (*Drug Utilization Studies – DUS*) подразумева маркетинг, дистрибуцију, прописивање и употребу лекова у друштву; узимајући у обзир њихове последице, било медицинске, социјалне или економске. Истраживања о процесу употребе лекова фокусирају се на факторе везане за прописивање, издавање, администрирање и узимање лекова, као и на пратеће манифестације, које покривају медицинске и немедицинске детерминанте употребе лекова <sup>(21, 22)</sup>. Очекивано је да се терапијска пракса првенствено заснива на доказима обезбеђеним из премаркетиншких клиничких истраживања, али комплементарни подаци из периода после маркетинга су потребни да би обезбедили адекватну основу за побољшање терапије <sup>(23, 24)</sup>. Истраживање употребе лекова је стога истраживање дизајнирано да опише квантитативно и квалитативно, популацију корисника датог лека (или класе лекова) и / или услова за употребу (на пример: индикације, трајање лечења, дозе, претходне или повезане третмане и усклађеност). Нагласак истраживања употребе лекова је на прописивачкој пракси.

Истраживања употребе лекова могу бити квантитативна или квалитативна. Квантитативни подаци усмерени су на обим и варијабилност у употреби и трошковима лекова, преко којих се медицинске и социјалне квалитативне последице могу екстраполирати. Истраживања употребе лекова, такође, обезбеђују базу за спровођење додатних квалитативних истраживања која укључују интеграцију следећих појмова:

- **Епидемиологија** – грана јавног здравља, чија је улога да омогући разумевање дистрибуције, узрока и ефеката неке болести у заједницама. Епидемиолог проучава факторе и односе који одређују присуство, број, трендове и дистрибуцију болести у заједницама и код специфичних популација. Епидемиолошке студије могу бити, често и јесу, подложне пристрасности, односно системским грешкама које резултирају нетачним променама асоцијације између излагања и исхода <sup>(25)</sup>.
- **Фармакоэкономија** – научна дисциплина која процењује укупну вредност фармацеутских здравствених производа, услуга и програма. Бави се клиничким,

економским и хуманистичким аспектима здравствених интервенција у превенцији, дијагнози, третману и вођењу болести. Фармакоекономија на тај начин пружа информације значајне за оптималну расподелу ресурса у здравству. Ово поље обухвата стручњаке за здравствену економију, анализу ризика, процену технологија, клиничку евалуацију, епидемиологију, процесе одлучивања и истраживања система здравствених услуга. Потенцијалне користи фармакоекономских анализа су у рефундирању лекова, преговарању о ценама, дискусијама о листама лекова, развоју смерница клиничке праксе и у комуникацији са онима који прописују и издају лекове <sup>(26)</sup>.

- **Фармакоепидемиологија** - комбинује знање из фармакологије и терапије са методама и расуђивањем из епидемиологије. Интерес је фокусиран на популационе групе или популацију као целину, а не само на клиничко окружење. Једно подручје од интереса је обим коришћења лекова у популацији и фактори који су од значаја за прописивање и коришћење лекова. Фармакоепидемиологија се бави *позитивним исходима* – као што су бољи терапијски ефекат, боља прогноза, већа очекивана дужина живота – и *негативним исходима* – као што су нежељене реакције, злоупотреба и зависност <sup>(27)</sup>.
- **Процена употребе лекова** (*Drug Use Evaluation – DUE*) је трајни процес заснован на критеријумима, структуралан, организационо одобрен, обликован тако да унапреди одговарајућу, безбедну и ефикасну употребу лекова. Процена употребе лекова, **преглед употребе лекова** (*Drug Use Review – DUR*) и **евалуација употребе лекова** (*Medication Use Evaluation – MUE*), су термини који обично описују преглед употребе лекова код индивидуалних испитаника и великих група, које спроводе или фармације појединачно или се примењују формалне процедуре које су утврдиле институције здравствене заштите. Евалуација лекова или прегледи лекова се класификују у три категорије:
  - Проспективна евалуација (евалуација терапије код пацијента, пре него што се лек дозира пацијенту);
  - Процена истовремене употребе лекова у току терапије (праћење терапије у току примене лекова);



- Ретроспективна евалуација употребе лека (процена терапије након што је пацијент примио лек) <sup>(28)</sup>.

### 1.3. Вредност (обим) истраживања употребе лекова

Истраживања о употреби лекова могу да поседују описне епидемиолошке приступе истраживању о употреби лекова, али и процене колико употреба лекова има утицај на коришћење (употребу) лекова, позитивно или негативно.

Истраживања у овој области имају за циљ да анализирају садашње стање и развојне трендове у употреби лекова на различитим нивоима здравственог система, било на националном, регионалном, локалном или институционалном нивоу. Истраживања о употреби лекова могу да одреде употребу лекова на популацијском нивоу између осталог, према старости, полу, социјалном нивоу и морбидитету. Ова истраживања су корисна јер пружају деноминаторе за израчунавање стопе пријављених нежељених реакција на лекове, за праћење употребе лекова у терапијским категоријама, у којима се одређени проблеми могу предвидети (нпр. наркотични аналгетици, хипнотици и седативи, психотропни лекови и други), за праћење ефеката информационих и регулаторних активности (нпр. нежељени догађаји упозорења, праћење рестрикција у хитним случајевима). Истраживања о употреби лекова се могу употребљавати за грубе процене распрострањености болести (нпр. кардиоваскуларне болести, антидијабетици, антибиотици, антиреуматици), за планирање увоза лекова, производње и дистрибуције и процене трошкова за лекове. Без информација о томе како се лекови прописују и употребљавају, тешко је покренути дискусију о рационалној употреби лекова и предложити мере за промену начина прописивања, на боље. Информације о претходном раду лекара који прописују лекове су окосница једног система ревизије <sup>(29, 30, 31, 32, 33)</sup>.

Студије о употреби лекова не морају обавезно да пруже одговоре, али доприносе рационалној употреби лекова на три важна начина:

- Опис образаца употребе лекова;
  - Израда процене броја испитаника који су изложени лековима у одређеном временском периоду;
  - Опис обима употребе лекова у одређеном тренутку и/или у одређеној области (нпр. земља, регион, заједница, болница);

- Процена (нпр. на основу епидемиолошких података о болести) у којој мери се лекови употребљавају правилно, умерено или се не употребљавају уопште;
- Описујући образац или профил употребе лекова-процењујући који се алтернативни лекови употребљавају за одређена стања и у којој мери;
- Упоређивање уочених образаца употребе лекова са актуелним препорукама и смерницама за лечење одређених болести;
- Примењивање индикатора квалитета у обрасцима употребе лекова;
- Пружање повратних информација лекарима који прописују лекове; повезујући број случајева са учесталашћу нежељених реакција или са бројем испитаника изложених том леку у циљу процене пријављених сигнала.
- Рани показатељи нерационалне употребе лекова;
  - Поређење образаца и трошкова употребе лекова различитих региона или у различитим временским периодима;
  - Поређење уочених образаца употребе лекова са актуелним препорукама/ смерницама за лечење одређене болести;
- Интервенције за побољшање употребе лекова-ревизија;
  - Праћење и процена ефеката предузетих мера за побољшање непожељних образаца употребе лекова (регионални или локални формулари, информативне кампање, регулаторни закони);
  - Праћење утицаја регулаторних промена и промена у систему здравственог осигурања или системима за надокнаду штете;
  - Процена у којој мери промотивне активности фармацеутске индустрије и образовне активности друштва имају утицаја на обрасце употребе <sup>(34)</sup>.

Карактеризација употребе лекова може бити проширена на податке о протоколима прописивања и разлозима за употребу лекова. Они укључују концепт сврсисходности <sup>(35, 36, 37)</sup> који мора да се оцењује у односу на: индикације за лечење пратећих болести (које могу да имају контраиндикације или да реагују на већ одабрану терапију); и употребу других лекова (интеракције). Стога могу да документују обим нерационално прописаних лекова (нпр. антибиотици, НСАИЛ ), негативне клиничке, еколошке и економске последице <sup>(38, 39)</sup>

<sup>40)</sup> . Такође, могу да истражују проценат лекова који подлежу препорукама за индикације засноване на доказима.

Истраживања о употреби лекова, доприносе рационалној употреби лекова, тако што описују обрасце употребе лекова и интервенције. То подразумева да се процене о употреби лекова заснивају на проценама броја испитаника изложених лековима, описујући и процењујући до које мере се лекови употребљавају у одређеној области, да ли се прекомерно употребљавају или недовољно, описујући образац употребе лекова итд. Истраживања упоређују уочени образац употребе лекова са актуелним препорукама и смерницама. Повратне информације засноване на подацима о употреби лекова се шаљу лекарима који прописују лекове. Истраживања о употреби лекова омогућавају да се процени да ли предузете интервенције мониторинга и процене образаца употребе лекова побољшавају употребу лекова. <sup>(10, 41, 42)</sup> .

#### 1.4. Врсте истраживања употребе лекова и методологије информација о употреби лекова

Употреба лекова се може истраживати на различитим нивоима, у зависности од сврхе истраживања и доступности објеката и информација. Употребљени подаци морају бити одговарајући за истраживање које се спроводи, то јест, мора бити наглашено да ли се спроводи у медицинске и фармацеутске или административне и комерцијалне сврхе. Истраживања употребе лекова су у константном развоју. Развој великих компјутеризованих база података, које повезују употребу лекова са дијагностиковањем и другим подацима о животним навикама корисника лекова, чине истраживања о употреби лекова моћном научном алатком, која осигурава рационалну и исплативу употребу лекова у друштву. Затим, подаци о трошковима за лекове ће бити важни да се дефинишу безбедни, ефикасни и економични услови за употребу лекова. Врсте података могу бити категорисани у на следећи начин <sup>(10, 34, 43)</sup> :

**Врсте података о употреби лекова** – различите врсте података о употреби лекова су потребне у односу на врсту проблема који се процењује. Подаци могу бити о свеукупној употреби лекова, индивидуалним генеричким једињењима или специфичним производима. Често ће бити потребни и подаци о болести која се лечи, о пацијенту и прописивачу лека.

- **Подаци засновани на лековима**- детаљни подаци су обично неопходни да би одговор могао да буде дат на клинички важна питања, која могу да укључују агрегацију употребе лекова на различитим нивоима, и податке о индикацијама, дозама и дозним режимима.
- **Подаци засновани на проблему или налазу**-питање мора бити постављено тако да се зна више о проблему којем се приступа, него о специфичној групи лекова који се употребљавају за дато стање.
- **Подаци о пацијенту**- демографски и други подаци о пацијенту ће бити корисни за истраживања. Старосна дистрибуција има велику важност у неким случајевима, нпр. да би се знало да ли се лек употребљава у старасној групи другачијој од оне у којој су вршена клиничка истраживања. Коморбидитети у групама испитаника могу бити важни за одређивање лечења и нежељених ефеката. На пример, код психотичних испитаника клозапин не би требало да се користи у комбинацији са лековима који су познати по томе што изазивају агранулоцитозу. Квалитативне информације као што су знање, уверења и прописани лекови међу пацијентима и њиховим ставовима према лековима ће бити важни у неким случајевима, посебно при дизајнирању потрошачких података/едукативних програма.
- **Подаци о лекару који прописује лек**- критична тачка у одређивању употребе лекова. Неки скептици тврде чак да се лекари разликују више од испитаника и да разлике у прописивању лекова често немају рационална објашњења.
- **Врсте истраживања о употреби лекова** могу бити усмерени ка окружењу у ком се дефинишу: употреба лекова, процеси употребе лекова и резултати добијени употребом лекова:
  - **Студије пресека**-пружају „*snapshot*“ снимак употребе лекова у одређено време. Такве студије могу бити употребљене за поређење са сличним подацима прикупљеним током истог временског периода у другој земљи, здравственој установи или одељењу, и могу бити базиране на леку, проблему, индикацији, прописивачу или пацијенту. Алтернативно студија пресека може бити спроведена пре или после интервенције. Истраживања могу

једноставно да мере употребу лекова, или могу да процене употребу лекова у вези са смерницама и рестрикцијама.

- **Лонгитудинална истраживања**-подаци из ових студија су неопходни за сврхе проучавања трендова употребе лекова за које се често занимају органи Јавног здравства. Лонгитудинални подаци засновани на лековима, могу бити прикупљени преко базе података, или засновани на статистички валидном узорку апотека или здравствених установа. Лонгитудинални подаци су често прикупљени из поновљених студија пресека и подаци засновани на пракси су овог типа. Прикупљање података је сталан процес, али се лекари и пацијенти стално смењују. Такви подаци дају информације о глобалним трендовима, али не и о трендовима прописивања за индивидуалне лекаре.
- **Континуирана лонгитудинална истраживања**-у неким случајевима континуирани лонгитудинални подаци прикупљени су на основу прописивачке праксе појединачног лекара. Базе података потраживања су често у могућности да прате појединачне пацијенте употребом јединственог (али анонимног) идентификатора. Ови подаци могу да обезбеде информације о усклађености третмана заснованог на периоду између прописивања лека, заједничког прописивања, трајања лечења итд. Како електронско прописивање постаје уобичајено, базе података се развијају, како би обезбедиле континуиране лонгитудиналне податке, који укључују потпуне медицинске и прописивачке информације о пацијенту. Такве базе података садрже бројне информације и могу да послуже за анализирање сложених питања о пацијенту, укључујући и разлоге за промену терапије, нежељене реакције и здравствене исходе.
- **Евалуација употребе лекова** (*Drug utilization evaluation - DUE*)- је систем континуираних, систематских, на критеријуму базираних процена података који обезбеђује да се лекови одговарајуће употребљавају. Евалуација употребе лекова се некада назива и прегледом употребе лекова. То је метода за прикупљање информација ради идентификације проблема при употреби лекова. Када се правилно употребљава, не само да обезбеђује средства за идентификовање проблема при употреби лекова, него и обезбеђује средства за исправљање проблема

и тиме доприноси рационалној терапији лековима. Евалуација употребе лекова може да процени стварни процес медицинске администрације или издавања (одговарајуће индикације, одабир лека, дозе, начин администрације лека, трајање лечења, интеракције лекова), такође, може да процени резултате лечења (излечене болести, нижи нивои клиничких параметара). Циљеви евалуације употребе лекова укључују: да ли је терапија лековима у сагласности са стандардима неге; како се контролишу трошкови лекова; ко врши процену ефикасности терапије лековима; да ли се идентификују области праксе које захтевају даље обучавање лекара. Главни извор података за евалуацију употребе лекова су подаци о пацијенту. DUE (*Drug utilization evaluation*) се обично класификује у три различите категорије:

- **Проспективна DUE** (*Drug utilization evaluation*) – укључује вредновање планираног третмана, пре него што се лек изда пацијенту. Ова евалуација прати исходе развоја болести, процењује ризике и могуће факторе заштите. Проспективна DUE (*Drug utilization evaluation*) разматра могуће интеракције лека и болести, контраиндикација за примену одређеног третмана, примену генеричких лекова, неадекватно дозирање или трајање терапије леком, алергије на лек и клиничку злоупотребу/лошу употребу. Све субјективности се морају избећи. Проспективне студије обично имају мање потенцијалних извора пристрасности од ретроспективних студија.
- **Истовремена DUE** (*Drug utilization evaluation*) - се спроводи током лечења и укључује континуирани мониторинг терапије да би осигурала позитивне резултате за пацијента. Она даје апотекама прилику да упозоре прописиваче лекова на потенцијалне проблеме и да интервенишу у областима као што су интеракције међу лековима, дуплиране терапије и прекомерна или недовољна доза. Овај тип прегледа омогућује да се терапија измени за пацијента, ако је потребно. Истовремена DUE (*Drug utilization evaluation*), обично, именује интракције лека са леком, прекомерно дозирање, превисоке или прениске дозе, паралелне терапије, лек-обољење интеракције, прекомерну и премалу употребу, лек-узраст упозорења, лек-пол упозорења и лек-трудноћа упозорења.

- **Ретроспективна DUE** (*Drug utilization evaluation*) - може да одреди обрасце прописивања, издавања или давања лекова, ради спречавања појаве неадекватне употребе или злоупотребе и служи као средство за развијање проспективних стандарда и циљних интервенција. У ретроспективној DUE (*Drug utilization evaluation*), здравствени картони испитаника или компјутеризовани подаци, прегледају се да би се одредило да ли је терапија леком испунила одобрени критеријум и да ли помаже прописивачима у побољшању неге испитаника, индивидуално и у оквиру група испитаника са специфичном болешћу <sup>(34, 44, 45)</sup>.
- **Трошкови лекова** значајни су за одређивање политике управљања лековима: снабдевање, цене и рационална употреба. Процене трошкова зависе од перспектива (пацијент, онај ко пружа или плаћа услугу/лек). Владина перспектива може да захтева информације о трошковима лекова и уштеде које могу да се остваре. Социјална перспектива сагледава владине и невладине (приватан сектор) трошкове и могуће учешће пацијента у трошковима. Перспектива пацијента усмерена је на питања о приступачности и доступности лека. Трошкови могу бити одређени при влади, здравственим установама, болницама, организацијама за одржање здравља или другим нивоима у оквиру здравственог сектора. Трошкови ће често бити подељени према групама лекова или терапијским областима ради одређивања разлога за повећање трошкова лекова. Измене у трошковима лекова могу резултирати променама у обиму прописивања и структури при прописивању <sup>(46, 47)</sup>.

#### 1.5. Извори података за истраживања употребе лекова

Ланац употребе лекова укључује и процесе набавке лекова, складиштење, дистрибуцију, прописивање, усклађености са пацијентом и преглед исхода третмана. Подаци се прикупљају на националном, регионалном и локалном нивоу и могу бити изведени из квантитативних или квалитативних истраживања. Квантитативни подаци могу бити добијени из прикупљених података или из прегледа и могу бити употребљени да опишу тренутно стање и трендове у прописивању и употреби лекова на различитим нивоима система здравствене заштите. Квалитативне студије процењују прикладност употребе лекова и генерално повезују податке са разлозима за прописивање нпр.

индикације. Овај процес је „терапијска ревизија“, заснована на дефинисаном критеријуму и у употреби је ради побољшања квалитета лечења <sup>(10, 34, 48, 49)</sup>.

Извори употребе лекова варирају од државе до државе. Подаци могу да буду прикупљени на основу: извештаја продаје лекова, документације о ланцу дистрибуције лекова, рачунима или узорцима рецепата. Информације о продајама доступне преко апотекарских архива се најчешће користе у истраживањима употребе лекова <sup>(50, 51)</sup>. Ови подаци пружају детаљне информације о лековима, али подаци о потрошачу су обично врло лимитирани. Подаци би били детаљнији када би пацијенту било дозвољено да купује лекове само у једној одређеној апотеци <sup>(52)</sup>.

Подаци прикупљени из здравствених установа могу се користити да измере употребу лекова и да гарантују индикаторе који обезбеђују информације о прописивачким навикама лекара и аспектима здравственог система. Ови индикатори могу да одреде проблеме у употреби лекова; да обезбеде механизме за мониторинг, и да мотивишу здравствене раднике да прате утврђене смернице здравствене неге. Подаци о прописивању лекова и издавању су корисни за одређивање неких индикатора квалитета употребе лекова препоручених од стране Светске здравствене организације, који укључују просечан број лекова по рецепту, проценат прописаних лекова по генеричком имену или по трговачком/заштићеном имену, проценат прописаних антибиотика, проценат прописаних ињекција, проценат прописаних лекова са есенцијалне листе лекова, просечну цену лека по рецепту <sup>(10)</sup>.

Повећано занимање за ефикасно употребљавање извора здравствене неге је резултирало постављањем компјутерске базе података за студије о употреби лекова. Неке од база података могу да генеришу статистичке податке за шаблоне употребе лекова и нежељене реакције на лекове. Базе података могу да буду интернационалне, националне и локалне по свом обиму <sup>(34)</sup>.

Базе података које су тренутно доступне за истраживања о употреби лекова могу бити класификоване у оне које су повезане са дијагностиковањем и оне које нису. Оне које су повезане са дијагностиковањем, омогућују да се употреба лекова анализира према демографији испитаника, терапијским групама, болестима или стањима, индикацијама и резултатима. Корисна анализа захтева разумевање извора података и организацију



података. Доступне базе података тренутно не поседују податке о морбидитету и користе се у дескриптивним истраживањима шаблона употребе лекова <sup>(53)</sup>.

Агенције за регулацију лекова у складу са својом правном одговорношћу, морају да осигурају доступност безбедних, ефикасних и квалитетних лекова у једној земљи. Агенције за регулацију, такође, имају инспекцијске и извршне функције које су одговорне за надгледање увоза лекова и регистрације лекова. Могуће је добити податке о броју регистрованих лекова у једној земљи, од таквих агенција <sup>(34)</sup>.

Подаци могу бити прикупљени и од увозника лекова, складишта и локалних произвођача. Подаци из ових извора се могу генерално употребљавати да опишу укупне количине специфичних лекова или група лекова, порекло и врсту нпр. брендирани или генерички. У одсуству података о производњи и увозу лекова, складишта постају важан извор информација о употреби лекова. Врло је тешко прикупити валидне процене ако је документација непотпуна или ако нису све трансакције забележене. Врло је тешко прикупити обимне податке из ових извора чак и ако постоје регулативе за подношење извештаја у неким земљама где лекари, стоматолози и ветеринари исто као и апотекари могу да увезу фармацеутске производе. Подаци о прописивању и издавању су корисни за одређивање неких индикатора квалитета лекова у употреби препоручених од стране Светске Здравствене Организације. Међу њима су:

- Просечан број лекова по рецепту (налаз)
- Процент лекова прописаних по генеричком имену
- Процент рецепата са прописаним антибиотиком
- Процент рецепата са прописаним ињекцијама
- Процент прописаних лекова са есенцијалне листе или формулара
- Просечна цена лека по рецепту

#### 1.6. Систем класификације лекова, праћење употребе лекова и њихова примена

Систем класификације лекова представља заједнички језик за описивање асортимана лекова у једној земљи или региону и предуслов је за национална и међународна поређења података о употреби лекова, који морају бити прикупљени на јединствен начин. Приступ стандардизованим и валидним подацима неопходан је за преглед обрасца употребе лекова и за идентификовање проблема процеса употребе лекова,

за иницирање едукацијских и других интервенција и мониторинг резултата интервенција. Сврха поседовања међународних стандарда је потребна да би подаци између земаља могли да се пореде<sup>(10)</sup>. Лекови могу бити класификовани на различите начине: на основу начина деловања, према индикацијама, или према хемијској структури. Сваки од система класификације ће имати своје предности и мане и корисност ће зависити од сврхе, окружења и знања и методологије оног ко систем употребљава.

Двојица консултаната у Регионалној канцеларији Светске Здравствене Организације (СЗО) за Европу, учинили су прве напоре, из којих је проистекао и пионирски рад о употреби лекова. Њихова студија о употреби лекова у шест европских земаља, у периоду од 1966-1967, показује велике разлике у коришћењу лекова између популационих група. Ова студија је први пут објављена на симпозијуму у Ослу 1969. под називом „ *Употреба лекова*“, у организацији Регионалне канцеларије СЗО за Европу. На овом симпозијуму је договорено да је неопходан међународно прихваћен систем класификација за употребу лекова. Ту је, такође, основана организација DURG (*Drug Utilization Research Group*), са задатком да се развију међународно важеће методе праћење употребе лекова<sup>(54)</sup>.

Модификовањем и проширењем *European Pharmaceutical Market Research Association (EphMRA)*, Норвешки научници развили су систем познат као Анатомско-терапијско-хемијска (АТЦ) класификација.

У сврху мерења употребе лекова, важно је да постоји систем класификације и јединице за мерење (техничка јединица за мерење се зове Дефинисана Дневна Доза (ДДД)).

Нордијски савет о лековима (*NLN – Nordic Council on Medicines*), основан је 1975. и сарађивао је са норвешким истраживачима у циљу даљег развоја АТЦ/ДДД система. NLN је 1967. први пут објавио нордијску статистику о лековима који користе АТЦ/ДДД методологију. Од тада је дошло до повећања интересовања за АТЦ/ДДД систем<sup>(55)</sup>.

Године 1996. Светска здравствена организација је препознала потребу да се развије коришћење АТЦ/ДДД система као међународног стандарда за студије коришћења лекова. Због тога је центар био директно повезан са СЗО у Женеви, уместо са Регионалном канцеларијом СЗО за Европу у Копенхагену. Стандардизовани приступ и провера информација о употреби лекова су од суштинског значаја да се омогући: ревизија образаца

о коришћењу лекова, идентификују проблеми, дефинишу потребе додатне едукације и размотре друге интервенције за праћење исхода третмана.

Први споразум сачињен је 1996. од стране СЗО и Владе Норвешке. Најновија редесигнација одељења за фармакоепидемиологију норвешког Института за јавно здравље, као и СЗО Центра сарадње за статистичку методологију лекова (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*), била је у мају 2008. Према овом споразуму све активности везане за АТЦ/ДДД класификацију, морају да се спроводе у складу са политиком одређеном од стране СЗО.

Главне активности Центра за развој и одржавање АТЦ/ДДД система, укључују:

- Класификацију лекова према АТЦ систему;
- Успостављање ДДД-а за лекове којима је додељен АТЦ код;
- Преиспитивање и ревидирање, по потреби, АТЦ система класификације и ДДД-а;
- Утицај и подстицај на практичну употребу АТЦ система у сардњи са истраживачима у области коришћења лекова;
- Организација курсева обуке у АТЦ/ДДД методологији;
- Обезбеђивање техничке подршке земљама у постављању свог система националне класификације лекова <sup>(56)</sup>.

АТЦ класификација је систем који се заснива на истим принципима као главна Анатомска Класификација (АЦ-систем), коју је развила *European Pharmaceutical Market Research Association* (EphMRA) и *Pharmaceutical Business Intelligence and Research Group* (PBIRG). У EphMRA систему, лекови су сврстани у групе на три или четири различита нивоа. АТЦ класификациони систем је модификован и проширен из EphMRA система, додељивањем терапијске / фармаколошке / хемијске подгрупе као четвртог нивоа и хемијске супстанце као петог нивоа.

Од 1991. било је консултација између EphMRA класификационог одбора и СЗО Центра за лекове и статистичку методологију, у циљу постизања бољег усклађивања два система. Циљ овог процеса хармонизације је да су системи у складу са трећим нивоом АТЦ-а, наравно тамо где је то могуће, и да се опишу разлике и сличности у групама где усклађивање није постигнуто. Процес хармонизације покренут је у циљу смањења конфузија између два веома слична класификациона система.

Треба нагласити да постоје разлике између EphMRA класификације и АТЦ класификације. То значи да се подаци припремљени коришћењем АТЦ класификације, не могу директно упоредити са подацима припремљеним коришћењем EphMRA система. Скраћеница АТЦ се, нажалост, користи и за EphMRA систем класификације, што може довести до забуне.

EphMRA систем класификације се користи широм света, од стране IMS (*Intercontinental Medical Statistics*), у изради маркетиншке истраживачке статистике за фармацеутску индустрију<sup>22</sup>.

**Анатомско-терапијско-хемијска (АТЦ) класификација** (*Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), Classification Index*) је међународно прихваћени класификациони систем за медицинске производе, коју прописује Светска здравствена организација. У овој класификацији, активне супстанце се деле у различите групе, према органима или системима у којима делују и према њиховим терапијским, фармаколошким и хемијским својствима<sup>(57)</sup>.

У АТЦ систем укључени су активни састојци који испуњавају један од следећих критеријума:

- они који су нови хемијски ентитети (активне супстанце) или су их биолошки предложили за лиценцирање у више земаља. Нови хемијски ентитет односно активна супстанца, није укључена у АТЦ систем, пре него што се поднесе захтев за стављање лека у промет (најмање једној земљи).
- они који поседују добро дефинисане хемијске субјекте, који се користе у различитим земљама.
- они који су оцењени као биљни лекови и одобрени од стране регулаторних органа на основу досијеа, укључујући ефикасност, безбедност и квалитет података (нпр. Афирмисана употреба процедура у ЕУ).

Остали лекови се разматрају зависно од случаја. Комплементарни, хомеопатски и традиционални биљни лекови у принципу нису укључени у АТЦ систем<sup>52</sup>.

Сваком незаштићеном имену лека („генеричко име“) или комбинацији супстанци одговара шифра од седам алфанумеричких карактера. Тих седам знакова дају пет нивоа класификације:

Први анатомски ниво означава се великим словом. Лекови су сврстани у 14 основних група, према органском систему, где првенствено испољавају своје деловање.

**A** – *Alimentary* (дигестивни тракт и метаболизам)

**B** – *Blood* (крв и крвотворни органи)

**C** – *Cardiovascular* (кардиоваскуларни систем)

**D** – *Dermatological* (дерматолошки лекови)

**G** - *Genito-urinary* (генитоуринарни систем и полни хормони)

**H** – *Hormones* (системски хормони без полних хормона)

**J** - *General antiinfectives* (системски антиинфективни лекови)

**L** – *Antineoplastic* (антинеопластици и имуносупресиви)

**M** – *Musculo-skeletal* (мишићно-коштани систем)

**N** – *Nervous* (централни нервни систем)

**P** – *Antiparasitic* (лекови против паразитарних инфекција)

**R** – *Respiratory* (респираторни систем)

**S** – *Sensory* (чулни органи)

**V** – *Various* (остали)

Следе два нижа (терапијска) нивоа, којима се ближе одређује место лека у терапији. Други ниво од два арапска броја означава главну терапијску групу којој припада дати лек.

Следи слово које означава главну терапијску групу којој припада дати лек (трећи ниво).

Слово које означава терапијску подгрупу је четврти ниво.

Последња два арапска броја у коду је пети, хемијски (*chemical*), ниво (интернационално незаштићено име).

Као што је раније разматрано, фармакокономске анализе се користе за утврђивање вредности терапије одређеним леком. Такве анализе процењују различите врсте исхода, укључујући економске, клиничке и хуманистичке.

Фармакокономске анализе се могу користити и у формуларима за доношење одређених одлука. Бројни одбори су већ укључили фармакокономске анализе у формулар за управљање одређеним активностима. Ове методе се користе да би се утврдило које лекове треба ставити у формулар, а такође, су веома корисне и за процену вредности неког лека.

Фармакоекономске анализе се могу користити и у *disease-state* менаџменту. *Disease-state* менаџмент подразумева стварање клиничких смерница за дијагностику и лечење. Коришћењем фармакоекономских анализа могуће је донети одлуку које лекове треба укључивати у терапији одређених болести.

**Концепт са дефинисаним дневним дозама (ДДД)** нуди као статистичку јединицу употребе договорно утврђену количину лека, која се најчешће користи за најчешћу индикацију. Дефинисана дневна доза је статистичка јединица, која омогућује да се врше упоређивања употребе појединих лекова, група лекова, да се процени релативни удео комплетних фармакотерапијских група, у општем коришћењу лекова, и да се ти подаци анализирају у односу на морбидитет популације.

Подаци о употреби лекова, представљени у ДДД-а, дају само грубу процену употребе, а не и тачну слику стварног коришћења. ДДД-е обезбеђују фиксну јединицу мере, независну од цене, валуте, величине пакета и снаге и самим тим омогућавају истраживачу да лакше процени трендове у употреби лекова и да врши поређења између популационих група.

ДДД-е нису основане за серуме, вакцине, антинеопластичне агенсе, екстракте алергена, опште и локалне анестетике и контрастна средства<sup>54</sup>.

ДДД се дефинише уколико је могуће у тежинским јединицама (или јединицама активности). Када је непрактично или чак немогуће ДДД изразити у тежинским јединицама, као што је то случај са комбинованим препаратима, за јединицу праћења употребе узима се јединица датог фармацеутског облика (таблета, капсула, ампула) са ознаком *ED* (преузето из *EngeliDose* из рада Нордијског савета за лекове)<sup>(58)</sup>.

ДДД-е које се користе за комбиноване производе, засноване су на главном принципу бројања комбинација, као једна дневна доза, без обзира на број активних састојака укључених у комбинацију. Уколико се нпр. терапија за одређеног пацијенту заснива на две одвојене активне супстанце производа, онда се употреба мери бројањем ДДД-а за сваку појединачну активну супстанцу производа. Ако, међутим, терапија обухвата комбинацију производа који садрже две активне супстанце, а затим израчуната мерена употреба, ДДД ће нормално бити нижа од ДДД за комбинацију која ће бити израчуната<sup>(59)</sup>.

Обим употребе лекова изражава се у броју ДДД на 1000 чланова посматране популације прописаних за један дан (ДДД/1000 становника/1 дан). У болничким условима употреба се изражава у ДДД/100 болесничких дана. ДДД за децу су модификоване ДДД одраслих, а израчунавање се врши према површини тела детета. Нове ДДД или евентуалне измене као АТЦ класификације и ДДД, од стране центра СЗО у Ослу, ажурирају се сваке три године.

Лечење психоза се заснива на ДДД-а за *N05A* (Антипсихотици). Супстанце из ове групе се понекад користе и за друге индикације у много мањим дозама. За депо ињекције, ДДД-е су засноване на просечним препорученим дозама, подељеним у одређеним дозним интервалима. Такође, профилакса и лечење маније, депресије и анксиозности, се заснива на ДДД-а за *N05AN* (Литијум) и *N05B* (Анксиоитици) <sup>(60)</sup>.

ДДД-а за парентералну примену хлордиазепоксида је већа од ДДД-е за његову оралну употребу, а разлог јесте нижа биорасположивост након интрамускуларне ињекције <sup>(61)</sup>

Употреба хипнотика се, такође, заснива на ДДД-а, лечење умерено тешких депресија, као и ДДД-а мелатонина, која се, пак, заснива на препорученој дози од 2mg депо таблета која је одобрена и у ЕУ <sup>(62)</sup>.

ДДД-е се обично одређују на основу употребе код одраслих. За лекове одобрене за употребу код деце, препоручена доза ће се разликовати на основу старости и тежине. Многи лекови који се користе код деце нису ни одобрени за такву употребу, а документација која се тиче дозног режима обично је недоступна.

Тако је СЗО, односно *International Working Group for Drug Statistics Methodology*, закључила да је немогуће одредити педијатријску ДДД.

Процена распрострањености употребе лекова код деце, ипак, није могућа коришћењем грубих података који су приказани ДДД-а. Прописане дневне дозе и индикације у педијатријској популацији треба користити само у случају ако она постоји и уколико је упоређена са вредностима ДДД-а. Уколико је неку педијатријску подгрупу тешко идентификовати, генерано, ДДД-а треба да се користи као средство за мерење укупних поређења <sup>(63)</sup>.

Анатомско-терапијско-хемијска (АТЦ) класификација за ветеринарске медицинске производе, *ATCvet*, заснива се на истим принципима као и АТЦ систем за лекове који су

намењени за хуману употребу. *ATCvet* класификација се држи што је ближе могуће људском систему, али са посебним адаптацијама, ако би га учиниле што погоднијим за ветеринарске лекове. Ова класификација је развијена од стране Нордијског савета о лековима, а преузела је СЗО 2001.

Основа за АТЦ класификацију биљних лекова је развијена од стране *Dr. Peter De Smet*-а у Холандији, 1998. Класификација је структурно слична званичном АТЦ систему, али биљна класификација није усвојена од стране СЗО.

UPSALA мониторинг центар је одговоран за АТЦ класификацију биљака (*HATC*) и наравно за АТЦ индекс биљака. Овај центар је објавио и смернице за биљне АТЦ класификације и индексе. Биљни АТЦ индекс садржи списак прихваћених научних имена са шифрама *HATC*, док су смернице намењене да помогну у додељивању *HATC* кодова биљним лековима<sup>(64)</sup>.

#### 1.7. Утицај екстремних стресора на ментално здравље

Ментални проблеми и њихово решавање се нарочито могу потенцирати током специфичних друштвених околности у којима актуни и хронични стрес и сродна искустава резултирају у читавом варијетету бихевиоралних и емоционалних проблема. У том смислу, ратне околности представљају посебан проблем. Чињеница да ратне околности утичу на ментално здравље је добро позната. Сматра се да је и грчки јунак Одисеј боловао од пост-трауматског стресног поремећаја, а емоционалне трауме повезане са ратним околностима су препознате током Цивилног рата, Првог светског рата, Другог светског рата, Корејског и Вијетнамског рата<sup>65</sup>. Ова обољења су називана разним именима док званично име и симптомологија нису унети у Дијагностички и статистички приручник менталних обољења (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III)*) 1980. године, пост-трауматски стресни поремећај (*Posttraumatic Stress Disorder – PTSD*) је најзлогласнија ментална последица ратних околности. Друге негативна ментална обољења, која се могу појавити са коморбидитетом или самостално, убрајају депресију, манију, злоупотребу алкохола и дрога, панични поремећај и поремећај понашања<sup>66, 67, 68</sup>.

Последице ратних околности на ментално здравље изложених су изузетно индивидуалне. Мета-анализа истраживања оболелих PTSD<sup>69</sup> је указала да фактори попут: пола, расе, старости у време трауме условљавају понашање код неких популација. Такође,



образовање, претходна траума, социјално порекло, раније злостављање и психијатријска историја су одговорни за специфично испољавање симптома PTSD. Оно што је занимљиво у *Brewin*-овом налазу јесте да су фактори ризика након службе у рату, донекле важнији од фактора пре службе. Како *Hodge* и сарадници <sup>70, 71</sup> запажају, истраживања траума изазваних ратним околностима која се спроводе убрзо након стресогених ситуација показују значајније менталне испаде, а један део овог појачаног ефекта условљен је присећањима и предрасудама о преживљавању.

Изложеност ратним околностима је трауматичан стресор и резултира негативним последицама за ментално здравље <sup>72, 73, 74, 75</sup>. Менталне последице обично повезиване са изложеношћу ратним околностима убрајају: пост-трауматски стресни поремећај (*Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)*), злоупотребу супстанци, депресију и ризик од самоубиства. Физичко здравље може да се погорша као резултат већ нарушеног менталног здравља, али и као резултат изложености физичком стресу, токсинима у окружењу, и другим ризицима ратне зоне <sup>76, 77, 78</sup>. Сазнања како изложеност ратним околностима утиче на ментално здравље током времена и како се у старијем добу благо или јако мењају ти ефекти, омогућава да се предвиди тражња за специфичним типовима услуга, као и економски трошкови у вези са здравственом негом и плаћање инвалидитета, за оне који су оштећени ратом.

Анализа искустава из вијетнамског рата показују да су ветерани - активни учесници у борбеним дејствима имали више симптома трауматског стреса, у каснијем периоду злоупотребе марихуане и алкохола него ветерани - особе које нису искусиле директне борбе (нису се разликовали од становништва које није учествовало у рату)<sup>3,4</sup>. Испитивања су такође показала да је посттрауматски синдром био повезан са злоупотребом лекова<sup>5, 6</sup>. Уочен је линеарни однос између преваленце посттрауматског стресног синдрома и броја ватрених борбених дејстава у којима су учествовали војници у Ираку и Авганистану<sup>7</sup>. Млађе жене учеснице рата имале су већу инциденцу покушаја суицида/самоповређивања.

У истраживању војних лица *Barrett* <sup>65</sup> је запазио да је PTSD примарни узрок нарушавања соматског здравља (неуролошке, гастроинтестиналне и мишићне тегобе). *Schnur* и *Spiro* <sup>68</sup> су такође, пронашли да PTSD симптоми лонгитудинално предвиђају лоше физичко здравље. *Friedman* и *Schnurr* <sup>79</sup> су пронашли да не само ментално здравље има директан ефекат на физичко здравље кроз варијетет кардиоваскуларних, нервних и

адреналинских веза, већ да има ефекат и на чисто психолошке факторе као што су депресија, одбојност и лоше суочавање. Даље, подаци истраживања Националне студије коморбидитета су показали да мушкарци и жене са PTSD су више од два пута подложнији неком физичком обољењу него они без PTSD <sup>80</sup>. Генерално, пацијенти са психолошким симптомима много више користе услуге опште медицине јер психијатриски симптоми могу да утичу на кардиолошке болести <sup>81</sup> или зато што депресија и други психички поремећаји могу резултирати лошом бригом о себи, укључујући повећано пушење, употребу алкохола, преједање и умањену физичку активност. *Hunkeler* <sup>81</sup> и њени ко-аутори запажају да „Здравствени системи који интегришу финансирање и менаџмент медицинских и менталних здравствених услуга имају економски подстицај да развију механизме за идентификовање појединаца чија употреба здравствене неге и трошкови могу бити снижени, уз побољшање приступа ефективним услугама менталног здравља. Ако се изузму они који су физички повређени у рату, излагање ратним околностима очигледно има само мали директан утицај на физичко здравље, искључујући ефекте пропадања менталног здравља. *Schnurr* и *Spiro* <sup>68</sup> су пронашли статистички малу али битну дуплу корелацију између изложености ратним околностима и физичког здравља и *Schnurr* и *Green* <sup>69</sup> су демонстрирали да изложеност трауми резултира у нижим самопријављеним здравственим стањима и вишим нивоима употребе здравствених система. *Elder* <sup>82</sup> је пронашао да ветерани из Другог светског рата имају повећани ризик од смрти у периоду 0-15 година након што се рат завршио (*odds ratio* 2.85) али не и после. Овако временски зависан ефекат је навео *Spiro* и *Schnurr* да поставе хипотезу да су нашли слабу везу између рата и физичког здравља, јер је период највећег ризика већ прошао за већину ветерана и њихову популацију. Претходна истраживања су, такође, повезала неколико стања посебних здравствених последица са изложеношћу ратним околностима. *Johnson* <sup>83</sup> показује везу између изложености ратним околностима и субклиничке алтеросклерозе (индикатор кардиоваскуларних болести) и поставио је хипотезу да реакције на хроничан физички стрес могу да изазову соматске поремећаје. Ове разлике су постојале и пре него што су истраживачи контролисали „ефекат здравог ратника“ – чињеница да су они квалификовани за војну службу врло вероватно здравији у то време од њихових невојних вршњака. Одређене изложености ратној зони, поготову изложеност током Вијетнамског рата, могу бити одговорне за специфичне подтипове физичког

пропадања: запажени виши ризик од канцера, хипертензије, плућних обољења, шлога, губитка слуха међу вијетнамским ветеранима<sup>84, 85</sup>. Изложеност ратним околностима може утицати на неколико физичких здравствених стања, без обзира на ментално здравље. Међутим, већина истраживања указује на то да су каузални путеви изложености ратним околностима од менталног здравља до физичког здравља, само у слабој вези са пропадањем физичког здравља и пратећим менталним проблемима. На пример, *Singer* је пронашао да код свих испитаника на дијализи, замени кука, оболелих од мултипле склерозе и других болести ментално здравље је невероватно константно, без обзира на ниво пропадања физичког здравља, погоршање здравственог стања или на старије доба. Ово истраживање предлаже процес психолошког привикавања, који може бити прилично јак, с обзиром на дати опсег проучаваних болести. Литература показује да је главни ефекат изложености ратним околностима на ментално здравље, и да је пропадање физичког здравља само последица примарних менталних последица рата, укључујући PTSD.<sup>86, 87, 88, 89</sup>

Период на размеђи миленијума је нашу земљу довео у специфичне друштвено-економске прилике, укључујући ратно стање. Већи број студија је документовано указао да су догађаји из овог периода оставили трага на поједине аспекте соматског и менталног функционисања становништва, у смислу детектабилних негативних трендова.<sup>90, 91, 92, 93</sup> Поједине субпопулације становништва као што су избеглице, особе са економским нестабилним статусом и особе у удаљеним руралним пределима посебно су вулнерабилне, оптерећење ризиком за појаву пострауматског стресног синдрома и депресије.<sup>94, 95</sup> Особе у систему војног здравства свакако представљају једну од специфичних популација становништва, са аспекта потребе заштите и унапређења здравља. Она обухвата особе широких добних категорија и професионалних задужења, укључујући активни и пензионисани састав. Припадници породица активних војних лица, такође, чине особе са специфичним факторима повезаним са здрављем. У већем броју студија је показано да период након повратка припадника активног састава из ситуација непосредног војног ангажовања корелира са значајним реперкусијама на породичне релације и ментално здравље чланова читаве породице.<sup>10</sup> Овакве специфичности, врло вероватно, утичу и на посебан профил прописаних психотропних лекова у овој субпопулацији становништва.

С друге стране, током истог периода постоје и позитивни трендови у савременој медицини, укључујући и психијатрију и уже, психофармакологију. Увођење нових лекова (антипсихотика-неуролептика, антидепресива, бензодиазепина и многих нових група психофармака), у другој половини двадесетог века, чини да психофармаци постају главно терапијско средство у лечењу психијатријских обољења. При томе, примена лекова траје месецима и годинама, што отвара могућности сагледавања утицаја изузетно стресних, животно угрожавајућих ситуација на употребу медикамената.

## **2. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА**

Хипотезе истраживања су биле следеће:

1. Укупан обим и образац употребљених психофармака се разликовао у два периода код чланова породица војних лица Србије, у оквиру испитиване студијске популације.
2. Прописивање психотропних лекова у периоду акутног стреса било је смањено, док је 10 година након тога, у периоду постратруматског искуства, било повећано.
3. Структура прописивања поједних подгрупа психофармака се значајно разликује у два посматрана периода.
4. Образац прописивања испитиваних лекова показује различит степен корелације са претпостављеним факторима утицаја.

### **3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА**

Циљеви истраживања су били следећи:

1. Сагледати употребу психотропних лекова код чланова породица војних лица Србије у два периода.
2. Утврдити кретање употребе појединих фармаколошких група лекова у односу на два посматрана периода.
3. Анализирати образац прописивања испитиваних лекова у корелацији са претпостављеним факторима утицаја.
4. Проценити употребу психотропних лекова у наредном периоду.

## **4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

### **4.1. ВРСТА ИСПИТИВАЊА**

Испитивање је спроведено као ретроспективно истраживање употребе психотропних лекова према АТЦ/ДДД методологији, при чему су подаци изражени као број утрошених дневних дефинисаних доза (ДДД) на 1000 војних осигураника – чланова породица војних лица, на дан. Ово испитивање је дизајнирано као истраживање секуларног тренда прописивања лекова, у систему војног здравства Србије, са два трогодишња пресека, први уочи, за и непосредно након излагања екстремном стресору и други, 10 година касније. На овај начин се могу идентификовати утицаји, како непосредних, тако и одложених фактора на морбидитет испитиване популације, оличен кроз образац прописивања одговарајућих психотропних лекова. Подаци о врстама и обиму прописаних лекова су преузети из базе података одговарајуће апотекарске установе Војске Србије (Централна апотека, складиште), а подаци о броју осигураника од одговарајуће службе Војске Србије (Фонд за социјално осигурање војних осигураника). За спровођење студије и касније публикавање резултата обезбеђене су одговарајуће дозволе одн. одобрења надлежних војних власти. Није било предвиђено подношење студије на разматрање надлежном Етичком комитетету, с обзиром да изворни подаци не укључују никакве персоналне индикаторе и да се анализирају и приказују према кумулативној методологији.

### **4.2. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСПИТУЈЕ И УЗОРКОВАЊЕ**

Студијску популацију су чинили сви осигураници војног здравственог осигурања ван активног састава, а којима су издати лекови из апотекарске службе војног здравства (чланови породица војних лица). За прорачун резултата употребе лекова је посматрана целокупна популација војних осигураника изван активног састава. Укључујући критеријуми су били: одрасле особе, оба пола, припадност војном осигурању ван активног састава, породица војног лица, доступност лекова из одговарајуће војне апотеке.

Последично, специфични искључујући критеријуми су били: припадност активном војном саставу, предходно припадање активном војном саставу, цивилна лица на служби у Војсци Србије.

#### 4.3. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У ИСПИТИВАЊУ

##### 4.3.1. Независне

У студији није било предвиђено директно праћење независних варијабли, у смислу утицаја на употребу лекова, а што је сходно основном дизајну студије употребе лекова. Уместо тога, образац прописивања испитиваних лекова је анализиран у смислу утицаја претпостављених интринзичких и екстринзичких фактора.

##### 4.3.2. Збуњујуће

У студији није било предвиђено праћење збуњујућих варијабли, у смислу утицаја на употребу лекова, а што је сходно основном дизајну, студији употребе лекова.

##### 4.3.3. Зависне

По природи, број дефинисаних дневних доза лека на 1000 осигураника ван активног састава на дан је зависна варијабла. Зависне варијабле су представљале и поједине подгрупе психотропних лекова из групе антипсихотика, антидепресива и анксиолитика, као и појединачни лекови из ових подгрупа. Лекови су идентификовани и приказани путем одговарајућих АТЦ кодова, како за подгрупе и то следеће: N05A (антипсихотици), N05B (анксиолитици), N05C (хипнотици и седативи) и N06A (антидепресиви).

#### 4.4. СНАГА ИСПИТИВАЊА И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Испитивање је обухватило све војне осигуранике изван активног састава, породица војног лица, којима су издати лекови из надлежне војне апотеке, у датим временским периодима. Сходно томе, посебан прорачун величине узорка није применљив за дати дизајн истраживања.



## 4.5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Статистичка обрада података је обављена у два дела: а) анализа употребе ДДД поједних лекова и подгрупа лекова и б) статистичка анализа обрасца и тренда прописивања.

### 4.5.1. Анализа употребе лекова у ДДД

Сви психотропни лекови су класификовани према Анатомско-терапијско-хемијској (АТЦ) класификацији (*Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), Classification Index*). Обим употребе лекова је био изражен искључиво у релативним односима са испитиваном популацијом, а основни параметар број ДДД на 1000 чланова посматране популације прописаних за један дан (ДДД/1000 становника/1 дан). У болничким условима употреба се изражава у ДДД/100 болесничких дана. У студији је употреба лекова исказана кроз резултат прорачуна укупне количине прописаних лекова за све војне осигуранике, у односу на популацију војних осигураника изван активног војног састава. Овакав приступ има своје оправдање у специфичности војног здравства. Имајући у виду изразиту оскудност досадашњих публикованих података те чињенице да искључена популација војних осигураника активног састава у овој студији чини знатно мањи део укупне популације војних осигураника, и да је највероватније бољег здравственог стања, претпоставља се да предложен метод има пуно научно-стручно оправдање у датим околностима.

### 4.5.2. Дескриптивна и анализа разлика и тренда употребе

По утврђеном обиму прописивања извршена је дескриптивна анализа добијених вредности ДДД, за појединачне лекове и групе лекова, по годинама и према два испитивана периода. За анализу разлика у два периода код нумеричких варијали је коришћен непараметарски Ман-Витни тест ранга. Овај део анализе је укључио и анализу тренда, са проценом обима примене психофармака у будућем периоду. Значајност вероватноће свих статистичких тестова, је установљена на 0.05 и мање. Резултати су приказани у виду средњих вредности, мера варијабилитета, табеларно и графички. Сви резултати студије су презентовани на начин на који неће моћи да буду сагледани ближи апсолутни односи података о самој популацији испитаника, нити о нивоу употребе анализираних лекова, што је неопходни захтев поверљивости војног здравственог система.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1. Анализа општег тренда

Расположиве податке о употреби лекова у периоду 1998-2000 и 2008-2010 можемо приказати табеларно, за сваку посматрану годину, за коју располажемо подацима, посебно. (табела 1, табела 2, табела 3)

Табела 1: Употреба лекова у 1998. години

Лек	АТЦ	Облик, доза и паковање	Количина*
Тиоридазин хлорид	N05AC02	drag 25 mg	8.11
Халоперидол	N05AD01	tabl 2 mg	1.43
Сулпирид	N05AL01	kaps 50 mg	7.37
Литијум карбонат	N05AN01	kaps 300 mg	1.00
Диазепам	N05BA01	tabl 10 mg	10.55
Бромазепам	N05BA08	tabl 1.5 mg	23.01
Бромазепам	N05BA08	tabl 3 mg	10.89
Лоразепам	N05BA06	tabl 1 mg	2.11
Лоразепам	N05BA06	tabl 2.5 mg	1.75
Празепам	N05BA11	tabl 10 mg	32.30
Мидазолам	N05CD08	tabl 15 mg	8.66
Мапротилин	N06AA21	tabl 50 mg	2.37
Флуоксетин	N06AB03	kaps 20 mg	1.18
Моклобемид	N06AG02	tabl 150 mg	2.66

\*у релативном односу, изворни подаци у изворној документацији

Табела 2: Употреба лекова у 1999. години

Лек	АТЦ	Облик, доза и паковање	Количина*
Тиоридазин хлорид	N05AC02	drag 25 mg	28.33
Халоперидол	N05AD01	tabl 2 mg	7.13
Сулпирид	N05AL01	kaps 50 mg	36.67
Литијум карбонат	N05AN01	kaps 300 mg	2.31
Диазепам	N05BA01	tabl 2 mg	117.22
Диазепам	N05BA01	tabl 10 mg	39.44
Бромазепам	N05BA08	tabl 1.5 mg	110.00

Бромазепам	N05BA08	tabl	3	mg	87.78
Бромазепам	N05BA08	tabl	6	mg	5.19
Лоразепам	N05BA06	tabl	1	mg	13.33
Лоразепам	N05BA06	tabl	2.5	mg	14.44
Празепам	N05BA11	tabl	10	mg	111.48
Мидазолам	N05CD08	tabl	15	mg	7.67
Алпразолам	N05BA12	tabl	0.25	mg	8.39
Мапротилин	N06AA21	tabl	50	mg	17.22
Флуоксетин	N06AB03	kaps	20	mg	1.00
Моклобемид	N06AG02	tabl	150	mg	2.67

\*у релативном односу, изворни подаци у изворној документацији

**Табела 3: Употреба лекова у 2000. години**

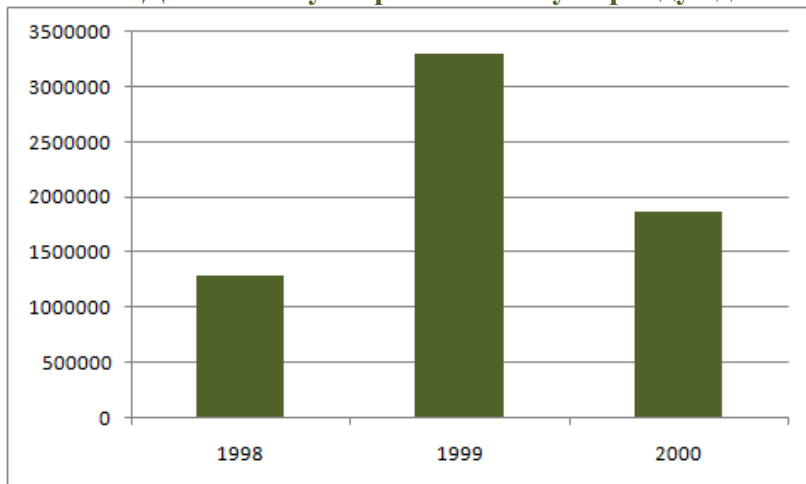
Лек	АТЦ	Облик, доза и паковање			Количина*
Тиоридазин хлорид	N05AC02	drag	25	mg	96.43
Халоперидол	N05AD01	tabl	2	mg	19.64
Сулпирид	N05AL01	kaps	50	mg	34.41
Литијум карбонат	N05AN01	kaps	300	mg	5.36
Клозапин	N05AH02	tabl	25	mg	3.57
Клозапин	N05AH02	tabl	100	mg	1.07
Диазепам	N05BA01	tabl	2	mg	573.64
Диазепам	N05BA01	tabl	10	mg	142.50
Бромазепам	N05BA08	tabl	1.5	mg	158.57
Бромазепам	N05BA08	tabl	3	mg	17.14
Бромазепам	N05BA08	tabl	6	mg	48.57
Лоразепам	N05BA06	tabl	1	mg	40.71
Лоразепам	N05BA06	tabl	2.5	mg	30.00
Празепам	N05BA11	tabl	10	mg	142.57
Мидазолам	N05CD08	tabl	15	mg	5.57
Алпразолам	N05BA12	tabl	0.25	mg	7.71
Мапротилин	N06AA21	tabl	50	mg	1.07
Сертралин	N06AB06	tabl	50	mg	1.00
Моклобемид	N06AG02	tabl	150	mg	10.29

\*у релативном односу, изворни подаци у изворној документацији

Заустанемо се, за кратко, на овом првом посматраном трогодишњем периоду. Уобичајено је да, уз повремене и привремене благе осцилације, употреба лекова из одређене групе у

кратком временском периоду (у овом случају три године) не показује значајна одступања у односу на дугорочни тренд (који може бити растући или опадајући). (слика 1)

**Слика 1: Динамика употребе лекова у периоду од 1998 до 2000 године**



У периоду који почиње 1998. године, а завршава се 2000. године, у средњој години посматране серије дошло је до изузетно великог пораста употребе лекова из посматране групе (N). Ако је током 1998. године употреба била на нивоу од око 1,3 милиона паковања, а 2000. године око 1,9 милиона паковања, логично је претпоставити да ће се употреба лекова у 1999. години, као години која се налази између поменутих граничних година серије, односно на средини посматране серије (у нашем случају), бити на нивоу који се налази између граничних вредности, или ће од ових вредности тек незнатно одступати. Реалност је другачија. У 1999. години употреба лекова из групе „ N “ била је на неочекивано високом нивоу – приближно 3,3 милиона паковања. На овом месту, за сада само скрећемо пажњу на појаву којом ћемо се у наставку овог дела рада више бавити. (табела 4, табела 5, табела 6)

**Табела 4: Употреба лекова у 2008. години**

Лек	АТЦ	Облик, доза и паковање		Количина*
Тиоридазин хлорид	N05AC02	drag	25 mg	358.25
Халоперидол	N05AD01	tabl	2 mg	540.63
Сулпирид	N05AL01	kaps	50 mg	918.00
Литијум карбонат	N05AN01	kaps	300 mg	400.50
Клозапин	N05AH02	tabl	25 mg	806.25

Клозапин	N05AH02	tabl	100	mg	257.50
Флуфеназин хлорид	N05AB02	tabl	1	mg	122.50
Флуфеназин хлорид	N05AB02	tabl	5	mg	118.88
Хлорпромазин	N05AA01	tabl	25	mg	396.75
Рисперидон	N05AX08	tabl	1	mg	40.50
Рисперидон	N05AX08	tabl	2	mg	10.20
Рисперидон	N05AX08	tabl	3	mg	11.00
Диазепам	N05BA01	tabl	2	mg	3493.50
Диазепам	N05BA01	tabl	5	mg	9360.75
Диазепам	N05BA01	tabl	10	mg	921.00
Бромазепам	N05BA08	tabl	1.5	mg	12531.75
Бромазепам	N05BA08	tabl	3	mg	17665.50
Бромазепам	N05BA08	tabl	6	mg	1220.00
Лоразепам	N05BA06	tabl	1	mg	2553.00
Лоразепам	N05BA06	tabl	2.5	mg	1302.00
Празепам	N05BA11	tabl	10	mg	800.20
Мидазолам	N05CD08	tabl	15	mg	1465.50
Алпразолам	N05BA12	tabl	0.25	mg	2436.00
Алпразолам	N05BA12	tabl	0.5	mg	3136.20
Алпразолам	N05BA12	tabl	1	mg	321.15
Нитразепам	N05CD02	tabl	5	mg	8.00
Бротизолам	N05CD09	tabl	0.25	mg	1.00
Золпидем тартарат	N05CF01	tabl	10	mg	41.50
Мапротилин	N06AA21	tabl	25	mg	291.45
Мапротилин	N06AA21	tabl	50	mg	241.50
Сертралин	N06AB06	tabl	50	mg	134.40
Сертралин	N06AB06	tabl	100	mg	34.30
Моклобемид	N06AG02	tabl	150	mg	562.80
Флуоксетин	N06AB03	kaps	20	mg	622.50
Кломипрамин хлорид	N06AA04	drag	25	mg	112.50
Есциталопрам	N06AB10	tabl	10	mg	15.00
Тразодон хлорид	N06AX05	tabl	150	mg	8.50
Миртазапин	N06AX11	tabl	30	mg	76.50
Пароксетин	N06AB05	tabl	20	mg	79.50

\*у релативном односу, изворни подаци у изворној документацији

**Табела 5: Употреба лекова у 2009. години**

Лек	АТЦ	Облик, доза и паковање		Количина*
Тиоридазин хлорид	N05AC02	drag	25 mg	226.50

Халоперидол	N05AD01	tabl	2 mg	191.67
Сулпирид	N05AL01	kaps	50 mg	15.30
Клозапин	N05AH02	tabl	25 mg	81.67
Клозапин	N05AH02	tabl	100 mg	135.33
Флуфеназин хлорид	N05AB02	tabl	1 mg	135.75
Флуфеназин хлорид	N05AB02	tabl	5 mg	67.00
Хлорпромазин	N05AA01	tabl	25 mg	201.67
Рисперидон	N05AX08	tabl	1 mg	38.20
Рисперидон	N05AX08	tabl	2 mg	103.13
Диазепам	N05BA01	tabl	2 mg	770.00
Диазепам	N05BA01	tabl	5 mg	4697.10
Диазепам	N05BA01	tabl	10 mg	87.00
Бромазепам	N05BA08	tabl	1.5 mg	8827.50
Бромазепам	N05BA08	tabl	3 mg	12948.70
Бромазепам	N05BA08	tabl	6 mg	647.90
Лоразепам	N05BA06	tabl	1 mg	1947.70
Лоразепам	N05BA06	tabl	2.5 mg	1577.33
Празепам	N05BA11	tabl	10 mg	701.73
Алпразолам	N05BA12	tabl	0.25 mg	1119.30
Алпразолам	N05BA12	tabl	0.5 mg	890.80
Алпразолам	N05BA12	tabl	1 mg	216.00
Нитразепам	N05CD02	tabl	5 mg	4.33
Мидазолам	N05CD08	tabl	15 mg	887.40
Мапротилин	N06AA21	tabl	50 mg	1.00
Сертралин	N06AB06	tabl	50 mg	180.13
Сертралин	N06AB06	tabl	100 mg	31.73
Моклобемид	N06AG02	tabl	150 mg	217.00
Флуоксетин	N06AB03	kaps	20 mg	298.00
Есциталопрам	N06AB10	tabl	10 mg	16.51

\*у релативном односу, изворни подаци у изворној документацији

**Табела 6: Употреба лекова у 2010. години**

Лек	АТЦ	Облик, доза и паковање	Количина*
Тиоридазин хлорид	N05AC02	drag 25 mg	45.90
Халоперидол	N05AD01	tabl 2 mg	20.49
Сулпирид	N05AL01	kaps 50 mg	23.45
Клозапин	N05AH02	tabl 100 mg	27.11
Флуфеназин хлорид	N05AB02	tabl 1 mg	24.59
Флуфеназин хлорид	N05AB02	tabl 5 mg	1.00

Хлорпромазин	N05AA01	tabl	25 mg	36.26
Рисперидон	N05AX08	tabl	1 mg	5.05
Рисперидон	N05AX08	tabl	2 mg	16.37
Диазепам	N05BA01	tabl	2 mg	34.03
Диазепам	N05BA01	tabl	5 mg	823.83
Диазепам	N05BA01	tabl	10 mg	38.16
Бромазепам	N05BA08	tabl	1.5 mg	792.94
Бромазепам	N05BA08	tabl	3 mg	1113.50
Бромазепам	N05BA08	tabl	6 mg	57.72
Лоразепам	N05BA06	tabl	1 mg	206.62
Лоразепам	N05BA06	tabl	2.5 mg	171.54
Празепам	N05BA11	tabl	10 mg	36.79
Алпразолам	N05BA12	tabl	0.25 mg	154.58
Алпразолам	N05BA12	tabl	0.5 mg	62.32
Алпразолам	N05BA12	tabl	1 mg	4.33
Мидазолам	N05CD08	tabl	15 mg	87.44
Сертралин	N06AB06	tabl	50 mg	25.70
Моклобемид	N06AG02	tabl	150 mg	1.85
Флуоксетин	N06AB03	kaps	20 mg	54.30
Есциталопрам	N06AB10	tabl	10 mg	1.21

\*у релативном односу, изворни подаци у изворној документацији

Податке дате у претходним табелама сада ћемо трансформисати. Као основну вредност, на бази које радимо даље нумеричке анализе, узимамо дефинисану дневну дозу лека на 1000 испитаника за један дан. Трансформисане податке дајемо у наредним табелама, за сваку годину посебно. (табела 7, табела 8, табела 9)

**Табела 7: Употреба лекова изражена у ДДД на 1000 испитаника дневно – 1998. година**

Лек	АТЦ	Укупно ДДД	ДДД/1000 на дан
Алпразолам	N05BA12	--	--
Бромазепам	N05BA08	20 mg	3.36
Бротизолам	N05CD09	--	--
Диазепам	N05BA01	10 mg	5.28
Есциталопрам	N06AB10	--	--
Флуфеназин хлорид	N05AB02	--	--
Флуоксетин	N06AB03	20 mg	0.59
Халоперидол	N05AD01	8 mg	0.18

Хлорпромазин	N05AA01	--	--
Кломипрамин хлорид	N06AA04	--	--
Клозапин	N05AH02	--	--
Литијум карбонат	N05AN01	1,800 mg	0.08
Лоразепам	N05BA06	5 mg	1.30
Мапротилин	N06AA21	100 mg	0.59
Мидазолам	N05CD08	15 mg	4.33
Миртазапин	N06AX11	--	--
Моклобемид	N06AG02	300 mg	0.67
Нитразепам	N05CD02	--	--
Пароксетин	N06AB05	--	--
Празепам	N05BA11	30 mg	5.39
Рисперидон	N05AX08	--	--
Сертралин	N06AB06	--	--
Сулпирид	N05AL01	800 mg	0.23
Тиоридазин хлорид	N05AC02	300 mg	0.34
Тразодон хлорид	N06AX05	--	--
Золпидем тартарат	N05CF01	--	--

**Табела 8: Употреба лекова изражена у ДДД на 1000 испитаника дневно – 1999. година**

Лек	АТЦ	Укупно ДДД	ДДД/1000 на дан
Алпразолам	N05BA12	1 mg	0.50
Бромазепам	N05BA08	30 mg	10.87
Бротизолам	N05CD09	--	--
Диазепам	N05BA01	20 mg	14.89
Есциталопрам	N06AB10	--	--
Флуфеназин хлорид	N05AB02	--	--
Флуоксетин	N06AB03	20 mg	0.24
Халоперидол	N05AD01	8 mg	0.42
Хлорпромазин	N05AA01	--	--
Кломипрамин хлорид	N06AA04	--	--
Клозапин	N05AH02	--	--
Литијум карбонат	N05AN01	1,800 mg	0.09
Лоразепам	N05BA06	5 mg	4.68
Мапротилин	N06AA21	100 mg	2.04
Мидазолам	N05CD08	15 mg	1.81
Миртазапин	N06AX11	--	--
Моклобемид	N06AG02	300 mg	0.32
Нитразепам	N05CD02	--	--



Пароксетин	N06AB05	--	--
Празепам	N05BA11	30 mg	8.80
Рисперидон	N05AX08	--	--
Сертралин	N06AB06	--	--
Сулпирид	N05AL01	800 mg	0.54
Тиоридазин хлорид	N05AC02	300 mg	0.56
Тразодон хлорид	N06AX05	--	--
Золпидем тартарат	N05CF01	--	--

**Табела 9: Употреба лекова изражена у ДДД на 1000 испитаника дневно – 2000. година**

Лек	АТЦ	Укупно ДДД	ДДД/1000 на дан
Алпразолам	N05BA12	1 mg	0.12
Бромазепам	N05BA08	30 mg	3.57
Бротизолам	N05CD09	--	--
Диазепам	N05BA01	20 mg	15.82
Есциталопрам	N06AB10	--	--
Флуфеназин хлорид	N05AB02	--	--
Флуоксетин	N06AB03	--	--
Халоперидол	N05AD01	8 mg	0.30
Хлорпромазин	N05AA01	--	--
Кломипрамин хлорид	N06AA04	--	--
Клозапин	N05AH02	600 mg	0.04
Литијум карбонат	N05AN01	1,800 mg	0.05
Лоразепам	N05BA06	5 mg	2.85
Мапротилин	N06AA21	100 mg	0.03
Мидазолам	N05CD08	15 mg	0.34
Миртазапин	N06AX11	--	--
Моклобемид	N06AG02	300 mg	0.32
Нитразепам	N05CD02	--	--
Пароксетин	N06AB05	--	--
Празепам	N05BA11	30 mg	2.92
Рисперидон	N05AX08	--	--
Сертралин	N06AB06	50 mg	0.06
Сулпирид	N05AL01	800 mg	0.13
Тиоридазин хлорид	N05AC02	300 mg	0.49
Тразодон хлорид	N06AX05	--	--
Золпидем тартарат	N05CF01	--	--

Пре него што прикажемо трансформисане табеле употребе лекова у периоду од 2008 до 2010. године, напомињемо да су све табеле униформне. Наведени су сви називи лекова који су прописивани у оба посматрана трогодишња периода, без обзира на то да ли је лек у једној посматраној години био коришћен, или не. Овакав начин приказивања података у олакшаће нам касније објашњавање добијених резултата. (табела 10, табела 11, табела 12)

**Табела 10: Употреба лекова изражена у ДДД на 1000 испитаника дневно – 2008. година**

Лек	АТЦ	Укупно ДДД	ДДД/1000 на дан
Алпразолам	N05BA12	3 mg	22.31
Бромазепам	N05BA08	30 mg	70.64
Бротизолам	N05CD09	0 mg	0.01
Диазепам	N05BA01	30 mg	56.25
Есциталопрам	N06AB10	10 mg	0.13
Флуфеназин хлорид	N05AB02	20 mg	0.64
Флуоксетин	N06AB03	20 mg	5.56
Халоперидол	N05AD01	8 mg	1.21
Хлорпромазин	N05AA01	300 mg	0.30
Кломипрамин хлорид	N06AA04	100 mg	0.25
Клозапин	N05AH02	600 mg	1.37
Литијум карбонат	N05AN01	1,800 mg	0.60
Лоразепам	N05BA06	5 mg	20.74
Мапротилин	N06AA21	200 mg	1.73
Мидазолам	N05CD08	15 mg	13.08
Миртазапин	N06AX11	30 mg	0.68
Моклобемид	N06AG02	300 mg	2.51
Нитразепам	N05CD02	5 mg	0.07
Пароксетин	N06AB05	20 mg	0.71
Празепам	N05BA11	30 mg	2.38
Рисперидон	N05AX08	15 mg	0.17
Сертралин	N06AB06	100 mg	1.81
Сулпирид	N05AL01	800 mg	0.51
Тиоридазин хлорид	N05AC02	300 mg	0.27
Тразодон хлорид	N06AX05	300 mg	0.04
Золпидем тартарат	N05CF01	10 mg	0.37

**Табела 11: Употреба лекова изражена у ДДД на 1000 испитаника дневно – 2009. година**

Лек	АТЦ	Укупно ДДД	ДДД/1000 на дан
Алпразолам	N05BA12	3 mg	12.59
Бромазепам	N05BA08	30 mg	74.85
Бротизолам	N05CD09	--	--
Диазепам	N05BA01	30 mg	34.63
Есциталопрам	N06AB10	10 mg	0.22
Флуфеназин хлорид	N05AB02	20 mg	0.63
Флуоксетин	N06AB03	20 mg	3.99
Халоперидол	N05AD01	8 mg	0.64
Хлорпромазин	N05AA01	300 mg	0.22
Кломипрамин хлорид	N06AA04	--	--
Клозапин	N05AH02	600 mg	0.69
Литијум карбонат	N05AN01	--	--
Лоразепам	N05BA06	5 mg	31.51
Мапротилин	N06AA21	100 mg	0.01
Мидазолам	N05CD08	15 mg	11.87
Миртазапин	N06AX11	--	--
Моклобемид	N06AG02	300 mg	1.45
Нитразепам	N05CD02	5 mg	0.06
Пароксетин	N06AB05	--	--
Празепам	N05BA11	30 mg	3.13
Рисперидон	N05AX08	10 mg	0.65
Сертралин	N06AB06	100 mg	3.26
Сулпирид	N05AL01	800 mg	0.01
Тиоридазин хлорид	N05AC02	300 mg	0.25
Тразодон хлорид	N06AX05	--	--
Золпидем тартарат	N05CF01	--	--

**Табела 12: Употреба лекова изражена у ДДД на 1000 испитаника дневно – 2010. година**

Лек	АТЦ	Укупно ДДД	ДДД/1000 на дан
Алпразолам	N05BA12	3 mg	5.02
Бромазепам	N05BA08	30 mg	33.02
Бротизолам	N05CD09	--	--
Диазепам	N05BA01	30 mg	30.94
Есциталопрам	N06AB10	10 mg	0.08

Флуфеназин хлорид	N05AB02	20 mg	0.20
Флуоксетин	N06AB03	20 mg	3.68
Халоперидол	N05AD01	8 mg	0.35
Хлорпромазин	N05AA01	300 mg	0.20
Кломипрамин хлорид	N06AA04	--	--
Клозапин	N05AH02	300 mg	0.61
Литијум карбонат	N05AN01	--	--
Лоразепам	N05BA06	5 mg	17.21
Мапротилин	N06AA21	--	--
Мидазолам	N05CD08	15 mg	5.92
Миртазапин	N06AX11	--	--
Моклобемид	N06AG02	300 mg	0.06
Нитразепам	N05CD02	--	--
Пароксетин	N06AB05	--	--
Празепам	N05BA11	30 mg	0.83
Рисперидон	N05AX08	10 mg	0.51
Сертралин	N06AB06	50 mg	1.74
Сулпирид	N05AL01	800 mg	0.10
Тиоридазин хлорид	N05AC02	300 mg	0.26
Тразодон хлорид	N06AX05	--	--
Золпидем тартарат	N05CF01	--	--

Посматрамо ли сваку од наведених табела појединачно, нећемо бити у стању да објаснимо тренд употребе у два посматрана трогодишња периода, без неопходне компарације наведених података и увођења нових индикатора. Пре свега, погледајмо како је изгледала употреба лекова у дефинисаним дневним дозама на 1000 испитаника по дану, по основним АТЦ групама компаративно, у посматраним трогодишњим периодима. (табела 13)

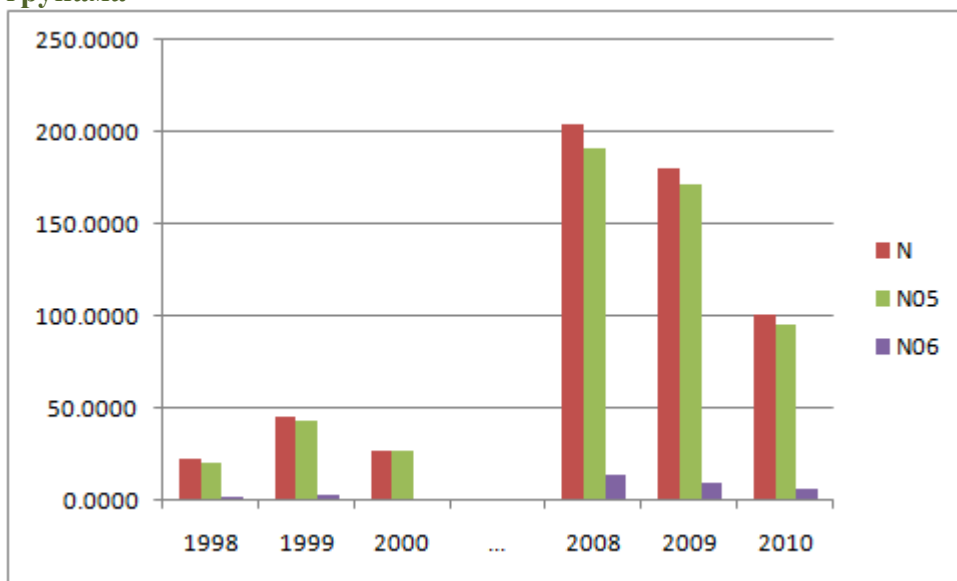
**Табела 13: Употреба лекова из АТЦ групе Н у посматраним периодима**

АТЦ	1998	1999	2000	...	2008	2009	2010
N	22.3486	45.7531	27.0588		204.3321	180.6614	100.7409
N05	20.4980	43.1626	26.6480		190.9045	171.7404	95.1788
N06	1.8506	2.5905	0.4108		13.4275	8.9209	5.5621

Резултат оваквог представљања података у даје нам много више информација. Осим што уочавамо „неправилност“ у 1999. години, у смислу великог повећања употребе, примећујемо и да у другом трогодишњем периоду (2008 – 2010) долази до наглог смањења

употребе, која је до тог периода расла скоро експоненцијално. Најлакше ћемо овај тренд уочити визуелно. (слика 2)

**Слика 2: Употреба лекова у ДДЦ на 1000 испитаника дневно по основним АТЦ групама**



У првом посматраном периоду (од 1998. до 2000. године) употреба лекова из АТЦ групе N има благо растући тренд, са нестандардном опсервацијом која се јавља на средини периода. Како су у питању веома кратки временски периоди, за анализу тренда можемо користити показатеље средњих вредности обележја (просек, модус и медијана) и просечну годишњу стопу раста.

Просечна годишња стопа раста једноставан је показатељ који се израчунава на следећи начин:

$$CAGR = \sqrt[t-1]{\frac{Y_t}{Y_1}} - 1, \text{ где је } t - \text{ број година, } Y - \text{ вредност у години наведеној у индексу}$$

Дакле, израчунамо ли *CAGR* (*Compound Annual Growth Rate*) за први период, добићемо да је просечан годишњи раст употребе за групу N око 10,03%. Негативна страна овог показатеља је што укључује само две вредности у серији, али у овако кратком периоду (три године) ова мана се не испољава, осим уколико (што код нас јесте случај) нека од искључених опсервација не постиже екстремне вредности. На бази израчунатог показатеља *CAGR* закључили би смо да је у 1999. години очекивана употреба за нешто више од 10% већа него у првој посматраној години. Насупрот очекивању, употреба у 1999.

години је 104% виша него у претходној. Употреба се враћа на линију краткорочног тренда у 2000. години. Очигледно је да, када би смо желели на бази дужег временског низа података оценити тренд употребе, морали би смо ову 1999. годину посматрати као нестандартну променљиву и искључити је из посматрања, или укључити још једну вештачку променљиву у анализу, што је исправнији приступ из аспекта експликације понашања испитаника у односу на специфичне услове средине у датој временској тачки.

Шта се дешава са групом N у другом посматраном трогодишњем периоду? Као што смо то већ навели, долази до постепеног пада употребе. CAGR за овај период је -29,78%. Дакле, употреба лекова из АТЦ групе N из године у годину пада за скоро 30%.

У наредној табели дајемо израчунате вредности показатеља средње вредности и CAGR за посматране основне АТЦ групе и два периода. (табела 14)

**Табела 14: Показатељи тренда употребе**

АТЦ		1998 - 2000	...	2008 - 2010
N	Prosek	31.7202		161.9114
	CAGR	10.03%		-29.78%
N05	Prosek	30.1029		152.6079
	CAGR	14.02%		-29.39%
N06	Prosek	1.6173		9.3035
	CAGR	-52.89%		-35.64%

Пре него што наставимо анализу тренда употребе, за тренутак ћемо се осврнути и на број лекова по ИНН који су прописивани у годинама за које имамо податке. (табела 15)

**Табела 15: Број лекова по интернационалним називима, који су прописивани у посматраним годинама**

АТЦ	1998	1999	2000	...	2008	2009	2010
N	14	17	19		39	30	26
N05	11	14	16		28	24	22
N06	3	3	3		11	6	4

На бази дате табеле примећујемо да у првом трогодишњем периоду долази до раста укупног броја ИНН-ова који се прописују пацијентима, док у другом трогодишњем периоду долази до константног пада истих. Просечан број утрошених дефинисаних дневних доза на 1000 испитаника дневно по ИНН-у дајемо у наредној табели. (табела 16)

**Табела 16: Просечан број утрошених дневних доза на 1000 испитаника дневно по леку**

ATC	1998	1999	2000	...	2008	2009	2010
N	1.5963	2.6914	1.4241		5.2393	6.0220	3.8746
N05	1.8635	3.0830	1.6655		6.8180	7.1559	4.3263
N06	0.6169	0.8635	0.1369		1.2207	1.4868	1.3905

Табела 16 даје нам, у првом трогодишњем периоду једнаку информацију као и табела 13. Занимљиво је да се подаци благо разликују у другом трогодишњем периоду. Наиме, просечна употреба по леку у 2009. години виша је него у 2008. години, иако табела 13. показује да је 2008. година година са највишом употребом у другом посматраном трогодишњем периоду. Подаци које смо сада приказали биће нам веома значајни у делу рада у коме ћемо реконструисати линију тренда и анализирати је детаљније, управо увођењем раније поменуте вештачке варијабле.

У наредној табели дајемо компаративни преглед употребе лекова у оба посматрана трогодишња периода. (табела 17)

**Табела 17: Компаративни преглед употребе појединачних лекова**

ATC	1998	1999	2000	...	2008	2009	2010
N05AA01	0.0000	0.0000	0.0000		0.2952	0.2247	0.2046
N05AB02	0.0000	0.0000	0.0000		0.6401	0.6295	0.2004
N05AC02	0.3384	0.5589	0.4942		0.2666	0.2524	0.2590
N05AD01	0.1784	0.4219	0.3020		1.2067	0.6408	0.3469
N05AH02	0.0000	0.0000	0.0403		1.3663	0.6943	0.6120
N05AL01	0.2305	0.5424	0.1323		0.5123	0.0128	0.0992
N05AN01	0.0834	0.0913	0.0549		0.5960	0.0000	0.0000
N05AX08	0.0000	0.0000	0.0000		0.1677	0.6538	0.5117
N05BA01	5.2818	14.8854	15.8213		56.2505	34.6289	30.9392
N05BA06	1.2996	4.6813	2.8469		20.7428	31.5113	17.2130
N05BA08	3.3637	10.8747	3.5718		70.6375	74.8526	33.0207
N05BA11	5.3887	8.7956	2.9230		2.3815	3.1280	0.8304
N05BA12	0.0000	0.4964	0.1186		22.3058	12.5866	5.0202
N05CD02	0.0000	0.0000	0.0000		0.0714	0.0579	0.0000
N05CD08	4.3335	1.8146	0.3427		13.0848	11.8668	5.9214
N05CD09	0.0000	0.0000	0.0000		0.0089	0.0000	0.0000
N05CF01	0.0000	0.0000	0.0000		0.3705	0.0000	0.0000
N06AA04	0.0000	0.0000	0.0000		0.2511	0.0000	0.0000

N06AA21	0.5927	2.0382	0.0329	1.7287	0.0067	0.0000
N06AB03	0.5927	0.2367	0.0000	5.5580	3.9850	3.6767
N06AB05	0.0000	0.0000	0.0000	0.7098	0.0000	0.0000
N06AB06	0.0000	0.0000	0.0615	1.8125	3.2576	1.7407
N06AB10	0.0000	0.0000	0.0000	0.1339	0.2207	0.0821
N06AG02	0.6652	0.3156	0.3163	2.5125	1.4509	0.0626
N06AX05	0.0000	0.0000	0.0000	0.0379	0.0000	0.0000
N06AX11	0.0000	0.0000	0.0000	0.6830	0.0000	0.0000

Из табеле 17 изводимо наредну табелу, у којој дајемо употребу само оних лекова код којих постоји употреба у свим посматраним годинама. (табела 18)

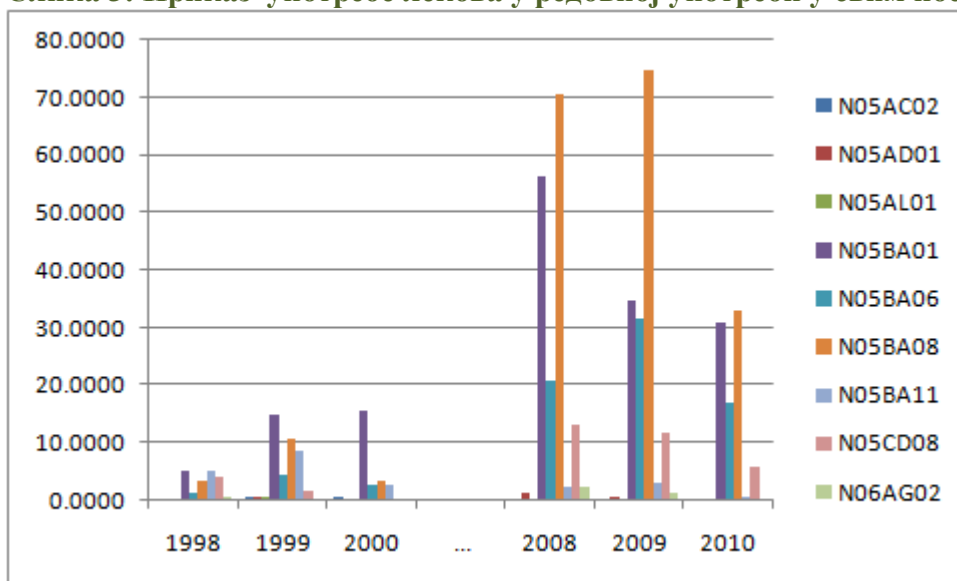
**Табела 18: Употреба лекова који се редовно прописују у свим посматраним годинама**

ATC	1998	1999	2000	...	2008	2009	2010
N05AC02	0.3384	0.5589	0.4942		0.2666	0.2524	0.2590
N05AD01	0.1784	0.4219	0.3020		1.2067	0.6408	0.3469
N05AL01	0.2305	0.5424	0.1323		0.5123	0.0128	0.0992
N05BA01	5.2818	14.8854	15.8213		56.2505	34.6289	30.9392
N05BA06	1.2996	4.6813	2.8469		20.7428	31.5113	17.2130
N05BA08	3.3637	10.8747	3.5718		70.6375	74.8526	33.0207
N05BA11	5.3887	8.7956	2.9230		2.3815	3.1280	0.8304
N05CD08	4.3335	1.8146	0.3427		13.0848	11.8668	5.9214
N06AG02	0.6652	0.3156	0.3163		2.5125	1.4509	0.0626

Од укупно 26 лекова, чију употребу посматрамо, само њих 9 се користи у свим годинама које смо у анализу укључили. (слика 3)



**Слика 3: Приказ употребе лекова у редовној употреби у свим посматраним годинама**



Сви лекови, осим диазепама (N05BA01) понашају се у складу са понашањем целе АТЦ групе, којој припадају.

**Табела 19: Компаративни преглед просечне употребе „стандардних“ лекова**

АТЦ	ИНН	1998-2000		2008-2010		Индекс просека
		просек	CAGR	просек	CAGR	
N05AC02	Тиоридазин хлорид	0.4638	20.85%	0.2593	-1.42%	0.56
N05AD01	Халоперидол	0.3008	30.13%	0.7315	46.38%	2.43
N05AL01	Сулпирид	0.3017	24.24%	0.2081	55.98%	0.69
N05BA01	Диазепам	11.9962	73.07%	40.6062	25.84%	3.38
N05BA06	Лоразепам	2.9426	48.01%	23.1557	-8.91%	7.87
N05BA08	Бромазепам	5.9367	3.05%	59.5036	31.63%	10.02
N05BA11	Празепам	5.7024	26.35%	2.1133	40.95%	0.37
N05CD08	Мидазолам	2.1636	71.88%	10.2910	32.73%	4.76
N06AG02	Моклобемид	0.4324	31.04%	1.3420	84.21%	3.10

Тиоридазин хлорид, сулпирид и празепам једини су лекови чија се употреба између два посматрана периода смањила, док се код свих осталих лекова употреба повећала од

2,4 до 10 пута. Највеће повећање употребе у овом периоду бележи бромазепам, а најмање халоперидол.

Тиоридазин може да доведе до продужења QT интервала са последично угрожавајућим срчаним аритмијама, као што су *torsade de pointes*, и изненадном смрћу. Постоје и доступни су нови антипсихотици са селективним механизмом дејства и повољнијим односом користи и ризика. Доступност нових антипсихотика који са собом носе унапређење терапијске опције за лечење шизофреније, а имајући у виду проаритмогени потенцијал тиоридазина који може да доведе до животно угрожавајућих стања пацијента, условило је потребу за превођење испитаника на терапији леком тиоридазин на савременију терапију другим антипсихотиком. 96, 97, 98, 99, 100, 101

Сулпирид може изазвати пролонгацију QT интервала. Овај ефекат, за који је познато да потенцира ризик од озбиљних вентрикуларних аритмија као што је *torsade de pointes*, појачава се са већ постојећом брадикардијом, хипокалемијом, урођеним или стеченим дугим QT интервалом. Пре било какве примене, и уколико је могуће у складу са клиничком сликом пацијента, препоручује се праћење фактора који могу да фаворизују појаву овог поремећаја ритма: брадикардија мања од 55 откуцаја у минути; електролитни дисбаланс посебно хипокалемија (који се треба кориговати); конгенитална пролонгација QT интервала; постојећа терапија лековима који могу изазвати изражену брадикардију (< 55 откуцаја у минути); хипокалемија, смањена срчана проводљивост, или пролонгација QTc интервала. У рандомизованим клиничким испитивањима спровођеним код старије популације са деменцијама и третираних одређеним атипичним антипсихотикима, у односу на плацебо су уочена трострука повећања ризика од цереброваскуларних догађаја. Механизам таквог повећања ризика није познат. Није искључено ни повећање ризика са другим антипсихотикима или код других популација. Како сулпирид треба користити са опрезом код испитаника са факторима ризика за мождани удар и кардиоваскуларним поремећајима, овај антипсихотик се све ређе користи. <sup>102, 103, 104, 105</sup>

Празепам је синтетски бензодиазепин дугог дејства. За фармаколошке ефекте празепама углавном је одговоран норпразепам који настаје од празепама након његовог првог проласка кроз јетру. Клинички ефекат празепама је сличан другим бензодиазепинима. Празепам поседује анксиолитичко, седативно, антиконвулзивно и централномиорелаксантно дејство. Фармаколошко дејство лека омогућено је везивањем

његових метаболита за специфичне бензодиазепинске рецепторе у централном нервном систему, чиме се олакшавају и потенцирају природни процеси инхибиције. Седативно дејство празепама, као и већине других бензодиазепина, могу потенцирати: дисулфирам, моксилидин, антагонисти алфа-адренергичких рецептора, општи анестетици, трициклични и њима сродни антидепресиви, антихистаминици за системску примену, антипсихотици, баклофен, тизанидин, миртазапин, набилон и опиоидни аналгетици, па се и овај лек све ређе користи.<sup>107, 108, 109, 110</sup>

Да би смо могли да установимо правилности, на бази којих анализирамо тренд, уводимо наредну табелу, која представља извор података за слике растурања. (табела 20)

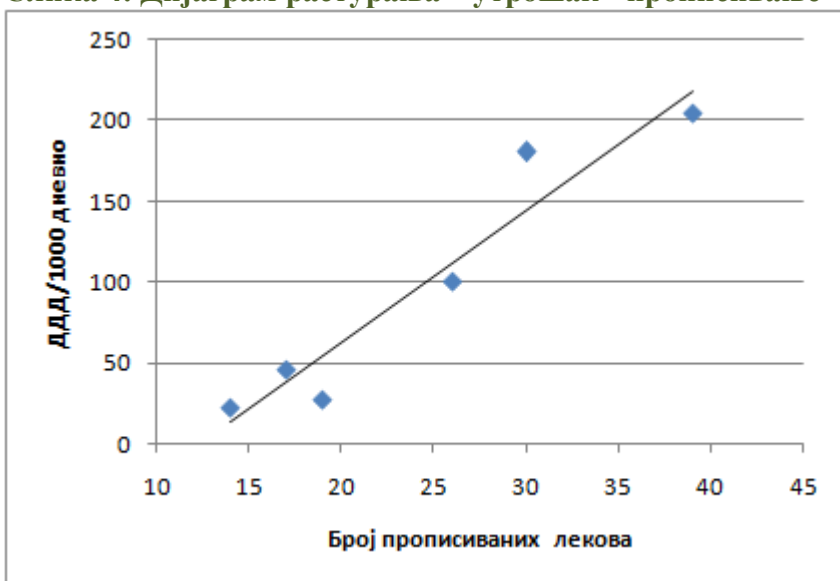
**Табела 20: Изведена табела за анализу тренда**

	Редни број године	Број лекова	ДДД/1000 дневно
1998	1	14	22.34864
1999	2	17	45.75305
2000	3	19	27.05881
2008	11	39	204.3321
2009	12	30	180.6614
2010	13	26	100.7409

На бази слика растурања ћемо без значајнијих статистичких израчунавања визуелно и веома лако закључити о степену утицаја одређене варијабле на тренд.<sup>111, 112</sup>

Прва слика растурања, који на овом месту наводимо, приказује однос укупног броја прописаних лекова и њихове укупне употребе. (слика 4)

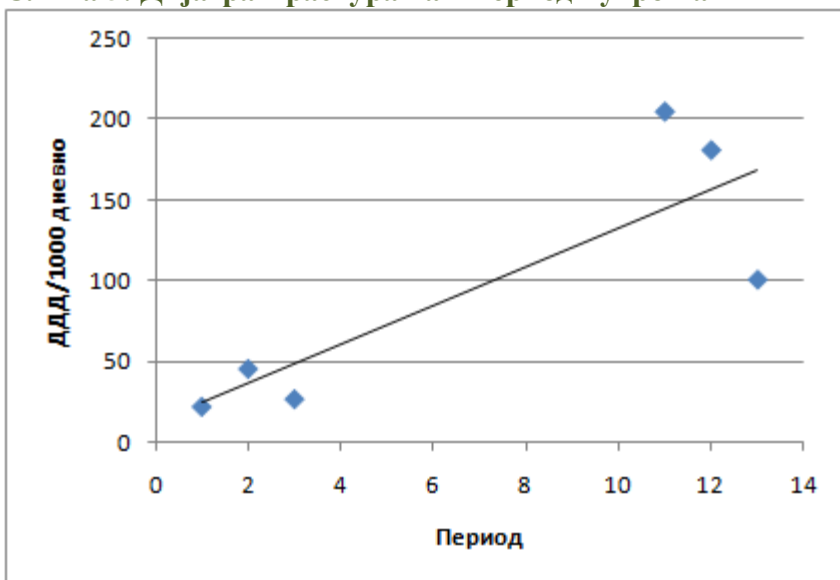
**Слика 4: Дијаграм растурања – утрошак - прописивање**



Дакле, иако је број података којима располажемо веома мали, на бази горе приказане слике можемо закључити да је употреба лекова (логично) уско везана са бројем лекова који се активно прописују. Референтне тачке дијаграма растурања врло квалитетно апроксимира права линија.

Наредни дијаграм растурања приказује однос временског периода и утрошка лекова. (слика 5)

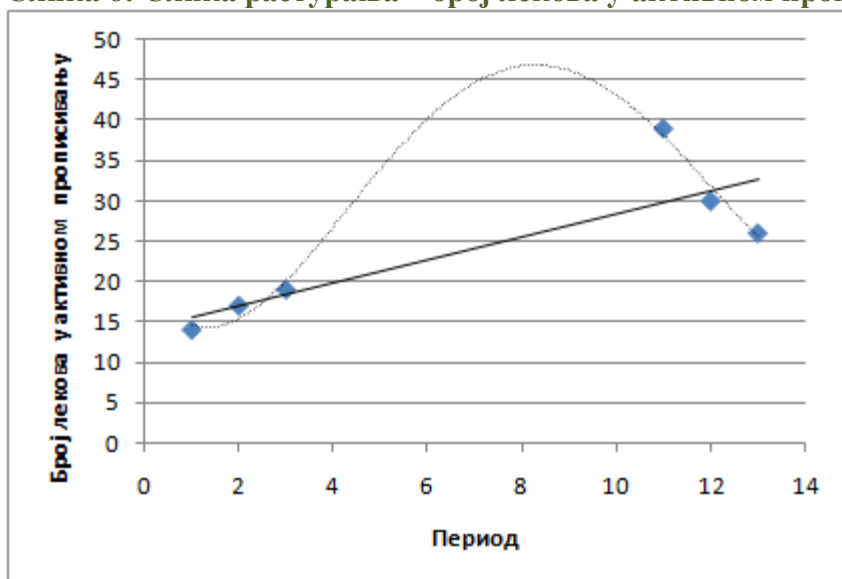
**Слика 5: Дијаграм растурања – период - утрошак**



Анализирајући горе наведене слике, примећујемо да линеарна зависност није изражена као у претходном случају. Долазимо до закључка да се одступање од праве линије повећава са повећањем дужине временског периода посматрања, због чега изводимо закључак да употреба ове групе лекова није директно зависна од повећања временског прозора у коме употребу пратимо.<sup>113, 114</sup>

Трећи дијаграм растурања приказује везу између периода и броја прописаних лекова. (слика б)

**Слика б: Слика растурања – број лекова у активном прописивању - период**



Дакле, линеарна зависност не постоји ни у овом случају. Испрекиданом танком линијом приказан је полиномиални тренд који се скоро перфектно поклапа са вредностима опсервација, због чега је исти могуће користити за интерполацију, али не и за пројекције.

Линеарна регресија методом обичних најмањих квадрата није најисправнији статистички поступак анализе тренда на овако малом узорку, али резултате наводимо ради илустрације. (табела 21)

**Табела 21: Основне регресионе статистике**

<i>Regression Statistics</i>	
Multiple R	0.962173
R Square	0.925778
Adjusted R	0.876296

Square	
Standard Error	27.97148
Observations	6

Без детаљније анализе Р-квадрат и прилагођене Р-квадрат статистике, само на бази њихових вредности, можемо закључити да добијени регресиони коефицијенти у великој мери објашњавају понашање зависне променљиве. (табела 22)

**Табела 22: Коефицијенти регресије**

	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>
Intercept	90.87777624	39.77775638	-2.284638062	0.106479913
X Variable 1	1.850123872	4.093362575	0.45198143	0.681961313
X Variable 2	7.230733042	2.424882898	2.981889578	0.05850854

На бази табеле коефицијената закључујемо да регресиона једначина има следећи облик:

$$\frac{\text{ДДД}}{1000} \text{ дан} = 90.8778 + 1.8501 \times \text{Период} + 7.2307 \times \text{Број лекова}$$

Табела коефицијената регресије потврђује наше раније налазе. Период, као варијабла, не игра важну улогу у објашњењу понашања зависне варијабле.

Резултате пројекције на бази претходно дате једначине и стварне вредности опсервација наводимо у наредној табели. (табела 23)

**Табела 23: Резултат регресије**

	Редни број године	Број лекова	ДДД/1000 дневно	Пројекција
1998	1	14	22.34864	12.20261
1999	2	17	45.75305	35.74493
2000	3	19	27.05881	52.05652
2008	11	39	204.3321	211.4722
2009	12	30	180.6614	148.2457
2010	13	26	100.7409	121.1729

Ако из регресије искључимо податак који има низак утицај (период), добијамо следеће израчунате вредности основних статистика регресије (табела 24):

**Табела 24: Регресија са искљученим периодом**

<i>Regression Statistics</i>	
Multiple R	0.959543
R Square	0.920723
Adjusted R Square	0.900904
Standard Error	25.03521
Observations	6

Све статистике имају више вредности, те је сама регресија квалитетнија. Табела регресионих коефицијената показује следеће (табела 25):

**Табела 25: Табела регресионих коефицијената регресије без периода**

	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>
Intercept	100.0363461	30.63650368	3.265266402	0.030926816
X Variable 1	8.145606297	1.195092271	6.815880662	0.002422007

Регресиона једначина има следећи облик:

$$\frac{\text{ДДД}}{1000} \text{ дан} = 100.0363 + 8.1456 \times \text{Број лекова у стандардном прописивању}$$

Табелу резултата регресије наводимо у наставку. (табела 26)

**Табела 26: Табела резултата регресије**

	Број лекова	ДДД/1000 дневно	Пројекција
1998	14	22.34864	14.00214
1999	17	45.75305	38.43896
2000	19	27.05881	54.73017
2008	39	204.3321	217.6423
2009	30	180.6614	144.3318
2010	26	100.7409	111.7494

До каквог закључка долазимо?

Пре свега, употреба лекова у два различита периода није везана за време протекло између два посматрана периода. Оно што игра веома значајну улогу и у највећој мери објашњава вредност варијабле употребе јесте број лекова у редовном прописивању. Претходно дате табеле јасно показују да је дошло до веома великог повећања броја лекова у редовном прописивању у два посматрана периода. Од просечно 17 лекова који су се прописивали у првом трогодишњем периоду, долазимо до просечно 31-ног лека, који се стандардно прописује у другом посматраном трогодишњем периоду. Повећање је скоро двоструко. Питање је каква је то појава направила овакву разлику. Да ли су само „нови“ лекови повећали укупну употребу?

## 5.2. Анализа разлика употребе лекова

Пре него што урадимо анализу разлика у употреби лекова у два посматрана периода, неопходно је да на одређени начин прилагодимо податке методолошком приступу, односно приступима, које ћемо користити у овом делу рада.

Расположиви подаци о употреби лекова до сада су били презентовани тако да смо располагали са 6 низова података. Односно, подаци о употреби лекова по АТЦ класификацији презентирани су класификовани по годинама (1998, 1999, 2000, 2008, 2009 и 2010.). До сада смо се трудили да располажемо што већим бројем података, да би примена до сада коришћених метода нумеричке анализе могла бити статистички оправдана. Сада податке групишемо и презентирамо незнатно другачије.

Посматраћемо збирну употребу лекова у првом и другом трогодишњем периоду, а периоде ћемо именовати као „Период 1“ (1998, 1999 и 2000. година) и „Период 2“ (2008, 2009 и 2010. година). У табели презентирамо поменути трансформацију. (табела 27)

**Табела 27: Сумарни преглед употребе лекова по периодима**

АТЦ	Период 1	Период 2
N05AA01	0.0000	0.7246
N05AB02	0.0000	1.4700
N05AC02	1.3915	0.7780
N05AD01	0.9023	2.1944
N05AH02	0.0403	2.6726



N05AL01	0.9052	0.6243
N05AN01	0.2297	0.5960
N05AX08	0.0000	1.3332
N05BA01	35.9885	121.8187
N05BA06	8.8278	69.4671
N05BA08	17.8102	178.5107
N05BA11	17.1073	6.3399
N05BA12	0.6150	39.9126
N05CD02	0.0000	0.1294
N05CD08	6.4908	30.8730
N05CD09	0.0000	0.0089
N05CF01	0.0000	0.3705
N06AA04	0.0000	0.2511
N06AA21	2.6639	1.7354
N06AB03	0.8294	13.2198
N06AB05	0.0000	0.7098
N06AB06	0.0615	6.8107
N06AB10	0.0000	0.4367
N06AG02	1.2971	4.0260
N06AX05	0.0000	0.0379
N06AX11	0.0000	0.6830

Ова два периода, два су сегмента једне појаве – употребе лекова у једном дужем временском периоду. Због тога ћемо, за почетак, сматрати да су у питању два узорка из истог основног скупа. Анализу започињемо стандардним дескриптивним статистикама.

Применићемо мере централне тенденције, мере одступања и графички приказ основних карактеристика узорака и популације. (табела 28)

**Табела 28: Мере централне тенденције**

Група података	Медијана	Аритметичка средина	Аритметичка средина 10% - скраћена
Период 1	0.1456	3.6600	2.4655
Период 2	1.4016	18.6821	12.8006
Збирне вредности	0.7513	11.1711	5.8451

Већ на први поглед јасно је да се два периода значајно разликују. Медијана (средња вредност обележја) у првом периоду скоро је 10 пута нижа него у другом посматраном

периоду. Аритметичка средина је у првом посматраном периоду скоро 6 пута мања, а исти је случај и са тзв. „скраћеном“ аритметичком средином, коју примењујемо када желимо да из узорка искључимо екстремне вредности. Збирна вредност у случају „скраћене“ аритметичке средине нешто је ближа вредности исте статистике у првом, него у другом посматраном периоду. (табела 29)

**Табела 29: Мере одступања**

Група података	Варијанса	Стандардна девијација	Минимум	Максимум
Период 1	67.6112	8.2226	0.0000	35.9885
Период 2	1,812.1149	42.5689	0.0089	178.5107
Збирне вредности	978.9562	31.2883	0.0000	178.5107

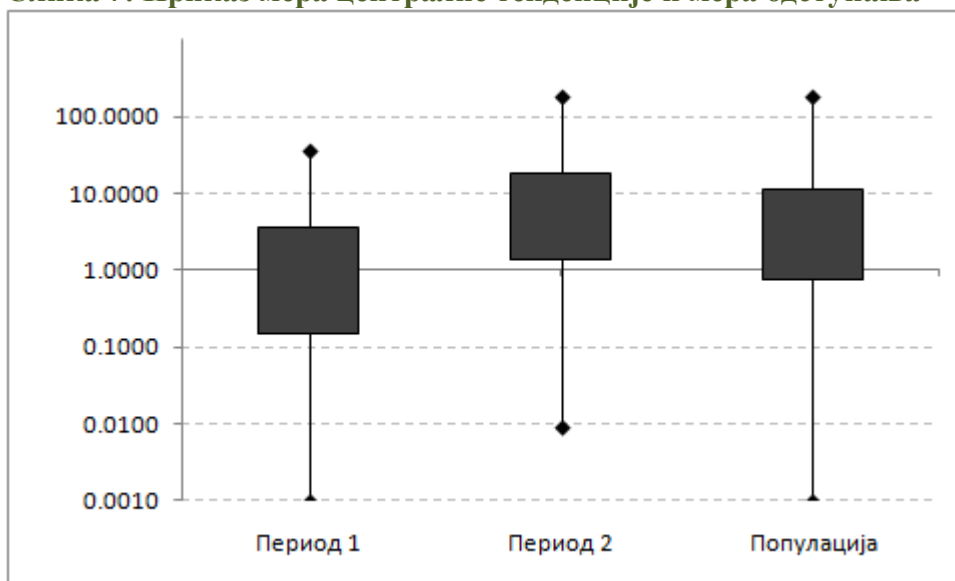
Као мере одступања од средњих вредности обележја узели смо:

- варијансу,
- стандардну девијацију и
- екстремне вредности.

Посматрамо скуп лекова који се прописују у дванаестогодишњем периоду (26 АТЦ шифара), иако се један део њих не појављује у првом периоду. С обзиром на чињеницу да су екстремне вредности у првом и другом периоду веома различите, резултати презентирани у табели 29 за мере одступања сасвим су логични.

Ради једноставнијег приказа резултата овог дела анализе дата је и наредна слика. (слика 7)

**Слика 7: Приказ мера централне тенденције и мера одступања**



Да би смо на најилустративнији начин представили основне карактеристике наших узорака и збирних података, искористили смо веома специфичан слика. На оваквом сликау 4 основна индикатора једног узорка можемо, визуелно, третирати као један податак – једну серију. Због великих разлика између вредности у два различита периода користимо могућност графичког представљања података на логаритамској скали. Оваква трансформација је потпуно оправдана, јер иако на изванредан начин искривљује слику о подацима (само визуелно), основне релације се не нарушавају. Претходно представљени гартфикон само потврђује да се узорци веома разликују међусобно.

Разлике између два узорка, односно два периода употребе лекова, анализираћемо прво преко непараметарског *Mann-Whitney U* теста. Полазна хипотеза (нулта хипотеза) је да се средње вредности обележја два периода не разликују. Како је очигледно да алтернативна хипотеза мора бити формирана као тврдња да се средње вредности обележја разликују, без назнаке на који начин се разликују, очигледно је да је у питању тзв. двострани тест. Да би смо применили овај тест морамо, пре свега, рангирати вредности из табеле 27. Рангиране податке наводимо у табели 30.

**Табела 30: Припрема података за Mann-Whitney тест**

АТЦ	Период 1	Период 2	Ранг 1	Ранг 2
N05AA01	0.0000	0.7246	6.00	26.00
N05AB02	0.0000	1.4700	6.00	34.00

N05AC02	1.3915	0.7780	33.00	27.00
N05AD01	0.9023	2.1944	29.00	36.00
N05AH02	0.0403	2.6726	14.00	38.00
N05AL01	0.9052	0.6243	30.00	23.00
N05AN01	0.2297	0.5960	17.00	21.00
N05AX08	0.0000	1.3332	6.00	32.00
N05BA01	35.9885	121.8187	48.00	51.00
N05BA06	8.8278	69.4671	43.00	50.00
N05BA08	17.8102	178.5107	46.00	52.00
N05BA11	17.1073	6.3399	45.00	40.00
N05BA12	0.6150	39.9126	22.00	49.00
N05CD02	0.0000	0.1294	6.00	16.00
N05CD08	6.4908	30.8730	41.00	47.00
N05CD09	0.0000	0.0089	6.00	12.00
N05CF01	0.0000	0.3705	6.00	19.00
N06AA04	0.0000	0.2511	6.00	18.00
N06AA21	2.6639	1.7354	37.00	35.00
N06AB03	0.8294	13.2198	28.00	44.00
N06AB05	0.0000	0.7098	6.00	25.00
N06AB06	0.0615	6.8107	15.00	42.00
N06AB10	0.0000	0.4367	6.00	20.00
N06AG02	1.2971	4.0260	31.00	39.00
N06AX05	0.0000	0.0379	6.00	13.00
N06AX11	0.0000	0.6830	6.00	24.00

Иако су рангови наведени у табели, на први поглед „обични“ примењен је нешто специфичнији систем рангирања података. Уз претпоставку да постоје једнаке вредности неких обележја, сматра се да сва ова обележја морају имати исти ранг. Његова висина одређује се као аритметичка средина збира рангова свих ових података, када би ти подаци били различити и ранжирани по местима један до другог.

Сума рангова првог периода је 545.

Сума рангова другог периода је 833.

Иако за само спровођење теста нема посебан значај, навешћемо и податак да је просечан ранг првог периода 20.96, док је за други период ова вредност 32.04. Не треба заборавити, што се из табеле 30 и види, да се рангови додељују као да је у питању једна серија, иако се посматрају одвојено.

Израчунавамо  $U$  статистике. Вредност статистике  $U_1$  је 482, док је вредност статистике  $U_2$  194. Израчуната основна вредност статистике теста дата је као минимум два претходна податка, те је  $U = 194$ .

Да би смо могли спровести статистички тест, мора нам бити познат статистички распоред израчунате статистике. Карактеристичне вредности статистика обично се дају табеларно, а саме табеле односе се на конкретну врсту теста. Ми не располажемо табелом карактеристичних вредности за  $U$  тест. Срећом, сваки статистички распоред се под одређеним условима може апроксимирати нормалним распоредом. У нашем случају минимални услови су задовољени.

Израчуната вредност стандардизоване променљиве  $z$ , на бази вредности претходно дате израчунате вредности статистике  $U$  је -2.6354. Статистички тест спроводимо на нивоу значајности  $\alpha=0.05$ . Користимо тзв.  $p$  статистику, као референтну вредност. Израчуната вредност  $p$ -статистике је 0.0084. Како је израчуната вредност  $p$  статистике знатно нижа од дефинисане границе нивоа значајности, одбацујемо нулту хипотезу да су мере централне тенденције два периода једнаке.

Закључујемо да постоје значајне разлике између два посматрана периода, те да би смо ове узорке могли посматрати као узорке из два различита основна скупа. У основи, знајући да је у питању једна посматрана појава, намеће се закључак да је значајно повећање употребе у другом посматраном периоду резултат, статистички речено – интервенције. Одређена појава, која нумерички није укључена у анализу изазвала је значајно повећање употребе лекова из неуролошке палете у другом, каснијем периоду. Снагу ове интервенције покушаћемо да оценимо у наставку рада.

Пре него што у наш статистички модел уведемо квалитативну варијаблу интервенције, анализираћемо употребу лекова који се стандардно прописују у оба посматрана периода (наведено у табели 18), истим статистичким тестом. (табела 31)

**Табела 31: Рангови АТЦ шифара лекова за које постоје подаци о употреби у свим годинама у оба периода**

АТЦ	Период 1	Период 2	Ранг 1	Ранг 2
N05AC02	1.3915	0.7780	6.00	2.00
N05AD01	0.9023	2.1944	3.00	7.00

N05AL01	0.9052	0.6243	4.00	1.00
N05BA01	35.9885	121.8187	15.00	17.00
N05BA06	8.8278	69.4671	11.00	16.00
N05BA08	17.8102	178.5107	13.00	18.00
N05BA11	17.1073	6.3399	12.00	9.00
N05CD08	6.4908	30.8730	10.00	14.00
N06AG02	1.2971	4.0260	5.00	8.00

Само 9 лекова стандардно се троши у свакој години оба посматрана периода. Применом алгоритма рангирања какав је употребљен и на подацима из табеле 30, добијамо рангове презентирани у табели 31.

Сума рангова у првом посматраном периоду је 79.

Сума рангова у другом посматраном периоду је 92.

У оба посматрана периода величина узорка је 9.

Просечан ранг у првом периоду је 8.78, док је у другом периоду вредност ове статистике 10.22. Очигледно је, већ на бази овог податка, да су узорци веома слични, те постоји велика вероватноћа да припадају истом основном скупу.

Процедуру настављамо израчунавањем  $U$  статистике. За први посматрани период вредност  $U_1$  статистике је 47, док је у случају другог периода израчуната  $U_2$  статистика 34. Применом претходно наведених претпоставки закључујемо да је вредност  $U$  статистике 34.

За разлику од поступка примењеног на податке из табеле 30, овде не можемо спровести нормализацију, односно израчунавати  $Z$  статистику, јер је збир броја података у оба узорка мањи од 20, што је минималан број података за који се нормализација примењује. Због тога користимо табличне вредности  $U$  статистике за *Mann-Whitney* тест.

На бази табличних вредности за двострани тест, критична вредност  $U$  статистике је 17. Уз исту нулту хипотезу (једнакост мере централне тенденције), на бази поређења израчунате вредности и табличне критичне вредности, закључујемо да, пошто је израчуната вредност виша, нулта хипотеза не може бити прихваћена. Дакле, и поред наизглед веома сличних узорака, спроведени статистички тест сугерише одбацивање нулте хипотезе и наводи нас на закључак да два посматрана узорка не припадају истом скупу. Изведени закључак је једнак претходном. Дакле, чак и када посматрамо лекове који се

стандардно прописују у свим годинама оба периода, уочавамо да се периоди међусобно разликују.

Занимљиво је, а то ће показати и наредни слика, да невезано за очигледно повећање опште употребе постоји и незнатна разлика у „шаблону“ употребе лекова у два периода. (табела 32)

**Табела 32: Релативна промена употребе и промена ранга употребе у два посматрана периода**

Лек	АТЦ	Период 1	Период 2	Ранг 1	Ранг 2	Релативна промена потрошње	Промена ранга
Bromazepam	N05BA08	35.9885	121.8187	26.00	25.00	3.3849	-1.00
Diazepam	N05BA01	0.6150	39.9126	15.00	23.00	64.8965	8.00
Lorazepam	N05BA06	0.0000	1.4700	6.00	14.00		--
Alprazolam	N05BA12	17.8102	178.5107	25.00	26.00	10.0229	1.00
Midazolam	N05CD08	1.3915	0.7780	20.00	12.00	0.5591	-8.00
Fluoksetin	N06AB03	0.0615	6.8107	13.00	20.00	110.7316	7.00
Sertralin	N06AB06	0.0000	0.3705	6.00	5.00		--
Prazepam	N05BA11	0.2297	0.5960	14.00	7.00	2.5951	-7.00
Moklobemid	N06AG02	0.0000	0.7098	6.00	10.00		--
Klozapin	N05AH02	0.9023	2.1944	17.00	16.00	2.4321	-1.00
Haloperidol	N05AD01	17.1073	6.3399	24.00	19.00	0.3706	-5.00
Maprotilin	N06AA21	0.0000	1.3332	6.00	13.00		--
Flufenazin hlorid	N05AB02	0.8294	13.2198	16.00	21.00	15.9386	5.00
Risperidon	N05AX08	0.0000	0.4367	6.00	6.00		--
Tioridazin hlorid	N05AC02	0.0000	0.1294	6.00	3.00		--
Hlorpromazin	N05AA01	1.2971	4.0260	19.00	18.00	3.1039	-1.00
Paroksetin	N06AB05	0.9052	0.6243	18.00	8.00	0.6897	-10.00
Mirtazapin	N06AX11	0.0000	0.7246	6.00	11.00		--
Sulpirid	N05AL01	0.0000	0.2511	6.00	4.00		--
Litijum karbonat	N05AN01	2.6639	1.7354	21.00	15.00	0.6514	-6.00
Escitalopram	N06AB10	6.4908	30.8730	22.00	22.00	4.7564	0.00
Zolpidem tartarat	N05CF01	0.0000	0.0089	6.00	1.00		--
Klomipramin hlorid	N06AA04	0.0403	2.6726	12.00	17.00	66.3622	5.00
Nitrazepam	N05CD02	0.0000	0.6830	6.00	9.00		--
Trazodon hlorid	N06AX05	0.0000	0.0379	6.00	2.00		--
Brotizolam	N05CD09	8.8278	69.4671	23.00	24.00	7.8692	1.00

Примењени алгоритам додењивања рангова у табели 30 једнак је алгоритму који смо примењивали у MWW тесту. Највиши ранг (26) одговара највишој употреби у

посматраном периоду. Вредност употребе по леку у периоду рангирана је у односу на опсервације из истог периода, а не, као у сулчају MWW теста у односу на опсервације из оба периода.

Апсолутни пад употребе бележе следећи лекови:

- Мидазолам,
- Халоперидол,
- Пароксетин и
- Литијум-карбонат бележе.

Дакле, од 26 лекова, који се појављују у оба периода, 4 бележе значајан апсолутни пад употребе у периоду који карактерише изузетно висок обим употребе.

Пад ранга, али раст употребе бележе:

- Бромазепам,
- Празепам,
- Клозапин и
- Хлорпромазин.

Бромазепам је лек који има веома високу употребу у оба периода, али у другом периоду са првог места (ранг 26) пада на друго место (25), уступајући прво место алпразолу.

Сви наведени лекови збирно, иако губе позиције у другом посматраном периоду, имају 3.35 пута већу употребу него у првом посматраном периоду. Губитак вредности рангова код ових лекова није велики. Осим празепама, који се спустио за 6 позиција у рангу, остали лекови су изгубили само једно место.

Употреба следећих лекова појављује се (већа је од 0) тек у другом периоду:

- Лоразепам,
- Сертралин,
- Моклобемид,
- Мапротилин,
- Рисперидон,
- Тиоридазин хлорид,



- Миртазепин,
- Сулпирид,
- Золпидем тартарат,
- Нитразепам,
- Тразодон хлорид.

Дакле, употреба 11 лекова појављује се тек у другом периоду, серије коју посматрамо. Занимљиво је да чак половина ових лекова заузима веома висок ранг у употреби у другом периоду. Наравно, како не располажемо подацима о употреби лекова у периоду између 2001 и 2009. године, висок ранг је могао бити достигнут и постепено.

Оно што из до сада датих података и резултата анализе можемо закључити јесте да је промена у употреби, односно шаблону употребе, настала као последица јаког (или јаких) утицаја, који нису укључени у досадашњу анализу. Чињеница је да се у првом посматраном периоду јављају екстерни утицаји, који у значајној мери утичу на ментално здравље становништва земље. Један од најважнијих догађаја, у том смислу, јесте ратно стање у земљи. Са друге стране, у другом посматраном периоду јавља се, после дугог низа година, изузетно јака светска економска криза, која почиње 2007. године, а у 2008. достиже свој врх. Последице ове економске кризе осећају се и данас.

Мада располажемо, као што смо већ раније напоменули, релативно малим скупом података, покушаћемо да ове утицаје измеримо стандардним статистичким поступком – применом линеарне регресије са вештачком варијаблом.

Претпоставићемо да се у два поменута периода појављују две независне кризне ситуације, са високим утицајем. У првом периоду – ратно стање. У другом периоду – економска криза. Претпоставићемо, такође, да економска криза има опадајући утицај, због психолошког прилагођавања потрошача, у две године – у години у којој се појављује утицај је највећи, а у наредној години опада. Због малог броја података нећемо користити метод регресије (који се користи код анализе временских серија) са дугом меморијом. Једноставно ћемо оценити утицај економске кризе у првој години са вишом оценом, а у другој години са нижом. Сматраћемо да употреба лекова у претходном периоду има утицај на употребу лекова у наредном периоду. Дакле, уводимо и варијаблу са једном доцњом.

Дефиниција модела дата је наредном једначином:

$$Y_t = b_0 + b_1 Y_{t-1} + b_2 I_1 + b_3 I_2 + e_t$$

У претходној једначини су дати следећи коефицијенти и вредности:

$b_i$ , где је  $i = 1, n$  – коефицијенти регресије

$Y_{t-1}$ , где је  $t$  временски период – вредност зависне променљиве у претходном периоду

$I_1$ - варијабла интервенције „ратно стање“

$I_2$ - варијабла интервенције „економска криза“

$e_t$ - резидуал регресије

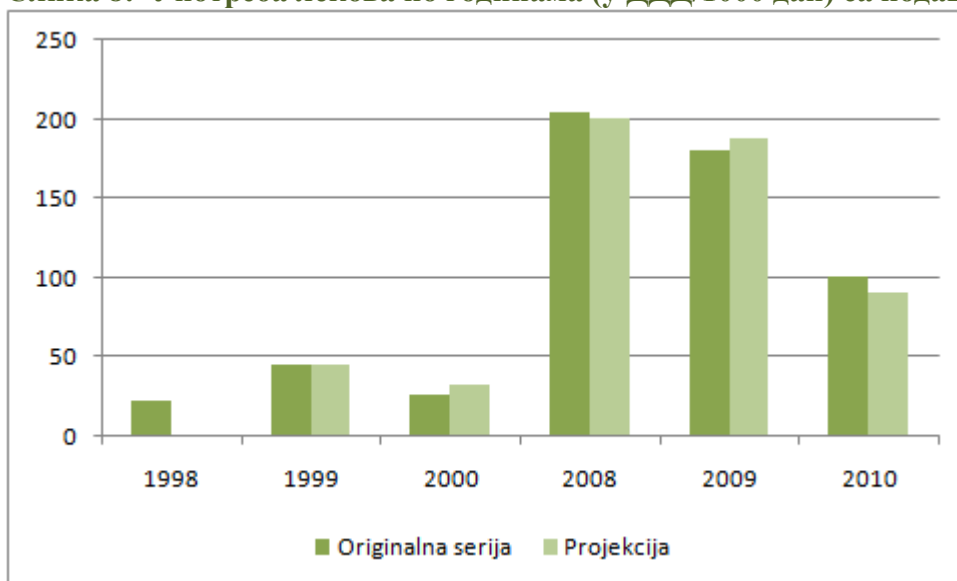
Дајемо табелу прилагођених података, са вредностима вештачких варијабли и пројекцијом. (табела 33)

**Табела 33: Увођење вештачких варијабли и пројекција**

	ДДД/1000 Дневно	ДДД/1000 Дневно у претходном периоду	Бомбардовање	Економска криза	Пројекција
1998	22.34864		0	0	
1999	45.75305	22.34864	1	0	45.75305
2000	27.05881	45.75305	0	0	32.99835
2008	204.3321	27.05881	0	2	200.3444
2009	180.6614	204.3321	0	1	188.6366
2010	100.7409	180.6614	0	0	90.81371

Графички приказ оригиналне серије и „пројекције“ дајемо на наредној слици. (слика 8)

**Слика 8: Употреба лекова по годинама (у ДДЦ/1000 дан) са подацима модела**



У наставку наводимо израчунате основне статистике регресије. (табела 34)

**Табела 34: Основне статистике регресије**

<i>Regression Statistics</i>	
Multiple R	0.995719
R Square	0.991456
Adjusted R Square	0.965825
Standard Error	14.60596
Observations	5

Без спровођења статистичког теста очигледно је да на овај начин формирани регресиони модел у великој мери објашњава појаву. Према подацима из претходно наведене табеле, чак 96.58% варијација објашњено је моделом. (табела 35)

**Табела 35: Статистичка значајност коефицијената регресије**

	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>
Intercept	13.39074704	16.70187659	0.801751	0.56976743
X Variable 1	0.428552966	0.098033477	4.371496	0.14316641
X Variable 2	22.78472884	20.92786317	1.088727	0.472973299
X Variable 3	87.67877891	9.313269153	9.414393	0.067369352

Сви коефицијенти регресије, на бази израчунате р-вредности статистички су значајни.

Највиши статистички значај има коефицијент уз вештачку варијаблу коју смо означили као „Ратно стање“.

Након израчунавања, коефицијенти нашег модела изгледају као у наредној једначини:

$$Y_t = 13,39 + 0,43 Y_{t-1} + 22,78 I_1 + 87,68 I_2$$

У коликој мери је „ратно стање“ утицало на повећање употребе лекова у периоду после настанка ове појаве, покушаћемо да измеримо користећи меру коју називамо еластичност. Еластичност функције у односу на променљиву дефинишемо као однос варијабле и саме функције, помножен вредношћу првог извода функције по варијабли.

$$Ef(x) = \frac{x}{f(x)} f'(x)$$

Наша регресиона крива је линеарна функција, те је извод ове функције по варијабли интервенције  $I_1$  једнак коефицијенту уз варијаблу – 22.78

Оцењујући еластичност функције у тачки, за 1999 годину, добијамо вредност 0.498

Шта овај број значи? За јединичну промену утицаја кризе (мада је у питању вештачка променљива) употреба се повећава за приближно 0.5 јединица.

У случају економске кризе, као друге вештачке варијабле имамо израчунату еластичност за прву годину кризе – 0.875, а за другу годину кризе - 0.465

У ситуацији економске кризе у моменту најјачег удара кризе, у моменту када је популација најмање припремљена (неприпремљена) за овакву промену, јединично повећање утицаја кризе повећава употребу за 0.8 јединица, док након прилагођавања, у наредном периоду, јединично повећање кризног утицаја повећава употребу за приближно једнак износ као и „ратно стање“ – 0.465 јединица.

До каквог закључка долазимо? 1999. година је географски изолован случај. Ратно стање било је месецима припремано и најављивано, те је становништво било у одређеној мери психолошки припремљено. Осим тога постоји и историја ратних сукоба у претходном периоду. Са друге стране, економска криза 2008 године је глобални феномен. Вешто је прикривана и догодила се у приличној мери изненада. Погођени су сви. Без припреме. Да ли ово значи да је „шок“ изазван економском кризом већи од „шока“

изазваног директним војним дејствима? Највероватније не. Суштина је у томе да је 1999. година последња година скоро деценију дугог периода рата на просторима бивше Југославије. Психолошке последице овог периода осећају се и данас. Становништво земље у периоду од 1991. до краја 1999. сусреће се са психолошким притисцима условљеним егзистенцијалним факторима. Ратно стање долази на крају тог периода и чак и поред тога, подиже употребу лекова из неуролошке палете безмало двоструко. Светска економска криза долази у периоду када започиње нека врста економског напредовања земље. Када би смо располагали подацима о употреби лекова у периоду између 2000. и 2008. године вероватно би смо, мерећи утицај економске кризе на употребу лекова, добили нешто другачији резултат – мањи степен утицаја. Ратна психоза више не траје, али ефекти ратних дејстава на психичко здравље у земљи и даље се осећају, иако утицај овог фактора опада значајно како се историјски удаљавамо од тог периода.

Вратимо се квантитативним оценама.

Претпоставимо да у наш једноставан модел временске серије нисмо укључили варијабле интервенције, односно вештачке варијабле.

Упоредићемо резултате које генерише наш модел са и без интервенције. (табела 36)

**Табела 36: Поређење резултата модела са интервенцијом и без интервенције**

	ДДП/1000 дневно	Пројекција са интервенцијом	Пројекција без интервенције
1998	22.34864		
1999	45.75305	45.75305	90.10553
2000	27.05881	32.99835	96.96774
2008	204.3321	200.3444	91.48656
2009	180.6614	188.6366	143.4633
2010	100.7409	90.81371	136.5230

Очигледно је да модел без интервенције ни приближно тачно не оцењује варијабилитет појаве. Тек 36% варијација објашњено је моделом. Наредни слика то јасно показује. (слика 9)

**Слика 9: Поређење вредности оригиналне серије и пројекција са и без интервенције**



Објашњавајућа моћ модела са интервенцијом је веома висока.

### 5.3 Анализа употребе лекова и испитиваној и општој популацији

Након што смо анализирали употребу лекова из АТЦ групе N у популацији војних осигураника и дошли до закључака које смо навели у претходном делу рада, приказаћемо употребу лекова из истих група у општој популацији и покушати да утврдимо да ли се шаблон употребе разликује у популацији, која је предмет изучавања у овом раду и у општој популацији. Разматрање сличности и разлика у употреби започињемо поново навођењем упоредних података у табелама. Извор података за општу популацију су годишњи извештаји „Промет и употреба лекова“ Агенције за лекове и медицинска средства Републике Србије<sup>127, 128, 129</sup>. (табела 37, табела 38, табела 39)

**Табела 37: Упоредни преглед употребе лекова у ДДЦ/1000/дан према извештају АЛиМС и подацима УВЗ за 2008. годину**

АТЦ	Назив	2008	
		АЛиМС	УВЗ
N05AA01	Хлорпромазин	0.668	0.295
	Флуфеназин		
N05AB02	хлорид	1.681	0.640
	Тиоридазин		
N05AC02	хлорид	0.098	0.267
N05AD01	Халоперидол	2.365	1.207

N05AH02	Клозапин	0.522	1.366
N05AL01	Сулпирид Литијум	0.194	0.512
N05AN01	карбонат	0.438	0.596
N05AX08	Рисперидон	1.104	0.168
N05BA01	Диазепам	42.746	56.251
N05BA06	Лоразепам	25.137	20.743
N05BA08	Бромазепам	33.894	70.637
N05BA11	Празепам	1.193	2.382
N05BA12	Алпразолам	13.462	22.306
N05CD02	Нитразепам	0.687	0.071
N05CD08	Мидазолам	3.918	13.085
N05CD09	Бротизолам Золпидем	0.055	0.009
N05CF01	тартарат Кломипрамин	0.365	0.371
N06AA04	хлорид	0.345	0.251
N06AA21	Мапротилин	1.602	1.729
N06AB03	Флуоксетин	3.919	5.558
N06AB05	Пароксетин	1.033	0.710
N06AB06	Сертралин	3.881	1.812
N06AB10	Есциталопрам	0.488	0.134
N06AG02	Моклобемид Тразодон	0.298	2.512
N06AX05	хлорид	0.194	0.038
N06AX11	Миртазапин	0.133	0.683

**Табела 38: Упоредни преглед употребе лекова у ДЦД/1000/дан према извештају АЛиМС и подацима УВЗ за 2009. годину**

АТЦ	Назив	2009	
		АЛиМС	УВЗ
N05AA01	Хлорпромазин Флуфеназин	0.514	0.225
N05AB02	хлорид Тиоридазин	1.481	0.630
N05AC02	хлорид	0.188	0.252
N05AD01	Халоперидол	0.875	0.641
N05AH02	Клозапин	0.679	0.694
N05AL01	Сулпирид Литијум	0.316	0.013
N05AN01	карбонат	0.048	0.000
N05AX08	Рисперидон	1.023	0.654

N05BA01	Диазепам	39.508	34.629
N05BA06	Лоразепам	20.469	31.511
N05BA08	Бромазепам	27.363	74.853
N05BA11	Празепам	0.767	3.128
N05BA12	Алпразолам	21.178	12.587
N05CD02	Нитразепам	0.691	0.058
N05CD08	Мидазолам	3.052	11.867
N05CD09	Бротизолам	0.164	0.000
N05CF01	Золпидем тартарат Кломипрамин	0.736	0.000
N06AA04	хлорид	0.522	0.000
N06AA21	Мапротилин	0.882	0.007
N06AB03	Флуоксетин	1.515	3.985
N06AB05	Пароксетин	1.193	0.000
N06AB06	Сертралин	5.69	3.258
N06AB10	Есциталопрам	0.632	0.221
N06AG02	Моклобемид Тразодон	0.03	1.451
N06AX05	хлорид	0.271	0.000
N06AX11	Миртазапин	0.299	0.000

**Табела 39: Упоредни преглед употребе лекова у ДДЦ/1000/дан према извештају АЛиМС и подацима УВЗ за 2010. годину**

АТЦ	Назив	2010	
		АЛиМС	УВЗ
N05AA01	Хлорпромазин	0.475	0.205
N05AB02	Флуфеназин хлорид	1.228	0.200
N05AC02	Тиоридазин хлорид	0.135	0.259
N05AD01	Халоперидол	0.92	0.347
N05AH02	Клозапин	0.668	0.612
N05AL01	Сулпирид Литијум	0.171	0.099
N05AN01	карбонат	0.419	0.000
N05AX08	Рисперидон	1.314	0.512
N05BA01	Диазепам	17.182	30.939
N05BA06	Лоразепам	17.612	17.213
N05BA08	Бромазепам	22.381	33.021
N05BA11	Празепам	0.747	0.830



N05BA12	Алпразолам	9.14	5.020
N05CD02	Нитразепам	0.808	0.000
N05CD08	Мидазолам	2.977	5.921
N05CD09	Бротизолам	0.013	0.000
N05CF01	Золпидем	0.96	0.000
	тартарат		
N06AA04	Кломипрамин	0.536	0.000
	хлорид		
N06AA21	Мапротилин	0.964	0.000
N06AB03	Флуоксетин	1.379	3.677
N06AB05	Пароксетин	0.888	0.000
N06AB06	Сертралин	5.572	1.741
N06AB10	Есциталопрам	0.485	0.082
N06AG02	Моклобемид	0.136	0.063
	Тразодон		
N06AX05	хлорид	0.226	0.000
N06AX11	Миртазапин	0.339	0.000

Израчунајмо основне статистике за дате податке по годинама. (табела 40, табела 41, табела 42)

**Табела 40: Основне статистике серије податка за 2008. годину**

Основне статистике	2008	
	АЛиМС	УВЗ
Аритметичка средина	5.401	7.859
Медијана	0.860	0.696
Стандардна девијација	11.123	17.552
Коефицијент корелације	0.944	

**Табела 41: Основне статистике серије податка за 2009. годину**

Основне статистике	2009	
	АЛиМС	УВЗ
Аритметичка средина	5.003	6.949
Медијана	0.752	0.441
Стандардна девијација	10.158	16.588
Коефицијент корелације	0.828	

**Табела 42: Основне статистике серије податка за 2010. годину**

Основне статистике	2010	
	АЛиМС	УВЗ
Аритметичка средина	3.372	3.875
Медијана	0.848	0.203
Стандардна девијација	6.150	9.015
Коефицијент корелације	0.949	

Претходно дате табеле основних статистика скупова (узорака) показују да су подаци из посматраних година за циљну и општу популацију слични. Без спровођења теста значајности коефицијента корелације, на бази израчунатих вредности ове статистике, чија се вредност креће у распону од 0.828 до 0.949 показује, лако закључујемо да су две серије веома сличне. У основи, да не би смо непотребно рачунали t-статистике за тест значајности коефицијента корелације, можемо прихватити једноставно правило:

$$|r| > \frac{2}{\sqrt{n}}$$

Дакле, ако је коефицијент корелације (у апсолутном износу) већи од „два кроз корен из величине узорка“, закључујемо да је исти статистички значајан. У питању је груба, али прилично тачна апроксимација. На бази овог правила, сви израчунати коефицијенти корелације статистички су значајни.

Закључујемо да се у свакој години последњег посматраног трогодишњег периода употреба у општој и циљној популацији у основи не разликују.

У наставку анализирамо однос две популације кроз збир употребе по годинама у последњем посматраном периоду. (табела 43)

**Табела 43: Укупна употреба лекова са ранговима у другом периоду за две популације**

АТЦ	Назив	Период 2		Рангови	
		АЛиМС	УВЗ	АЛиМС	УВЗ
N05AA01	Хлорпромазин	1.657	0.725	24.00	16.00
N05AB02	Флуфеназин	4.39	1.470	37.00	22.00
	хлорид				
N05AC02	Тиоридазин	0.421	0.778	7.00	18.00
	хлорид				
N05AD01	Халоперидол	4.16	2.194	36.00	29.00
N05AH02	Клозапин	1.869	2.673	26.00	30.00

N05AL01	Сулпирид Литијум	0.681	0.624	12.00	11.00
N05AN01	карбонат	0.905	0.596	19.00	10.00
N05AX08	Рисперидон	3.441	1.333	33.00	20.00
N05BA01	Диазепам	99.436	121.819	50.00	51.00
N05BA06	Лоразепам	63.218	69.467	47.00	48.00
N05BA08	Бромазепам	83.638	178.511	49.00	52.00
N05BA11	Празепам	2.707	6.340	31.00	38.00
N05BA12	Алпразолам	43.78	39.913	46.00	45.00
N05CD02	Нитразепам	2.186	0.129	28.00	3.00
N05CD08	Мидазолам	9.947	30.873	41.00	44.00
N05CD09	Бротизолам	0.232	0.009	4.00	1.00
N05CF01	Золпидем тартарат Кломипрамин	2.061	0.371	27.00	6.00
N06AA04	хлорид	1.403	0.251	21.00	5.00
N06AA21	Мапротилин	3.448	1.735	34.00	25.00
N06AB03	Флуоксетин	6.813	13.220	40.00	42.00
N06AB05	Пароксетин	3.114	0.710	32.00	15.00
N06AB06	Сертралин	15.143	6.811	43.00	39.00
N06AB10	Есциталопрам	1.605	0.437	23.00	8.00
N06AG02	Моклобемид Тразодон	0.464	4.026	9.00	35.00
N06AX05	хлорид	0.691	0.038	14.00	2.00
N06AX11	Миртазапин	0.771	0.683	17.00	13.00

Упоредићемо две серије података применом *Mann-Whitney-Wilcoxon* теста, као што смо то радили и у претходном делу рада. На тај начин ћемо сачувати методолошку конзистентност.

Сума рангова прве серије је 750.

Сума рангова друге серије је 628.

Величина узорка у обе серије је 26.

Израчунавање  $U_1$  и  $U_2$  статистика даје вредности 277 и 399, респективно. Збир израчунатих статистика теста једнак је производу величина узорка, што је основна вредност за проверу тачности теста. На бази израчунатих статистика теста закључујемо да је  $U$  вредност статистике 277.

Тестирање ћемо обавити применом стандардизованог нормалног распореда, јер нам овај (једноставнији) приступ дозвољава величина узорка. Израчуната вредност  $z$

статистике је -1.1164, а на бази ње израчуната р-вредност је 0.2643. Како је израчуната р-вредност значајно већа од претпостављеног нивоа значајности 0.05 за двострани тест, закључујемо да узорци припадају истом основном скупу.

Дакле, употреба лекова у популацији војних осигураника потпуно је једнака употреби лекова у општој популацији. Закључујемо да је утицај кризних ситуација, чији смо утицај у претходном делу рада покушали да квантификујемо, на једнак начин утицао како на посматрану, тако и на општу популацију.

Да би смо графички представили и упоредили две серије података о збирној употреби лекова, применићемо трансформацију података. Оригиналне серије и трансформисане податке дајемо у наредној табели. (табела 44)

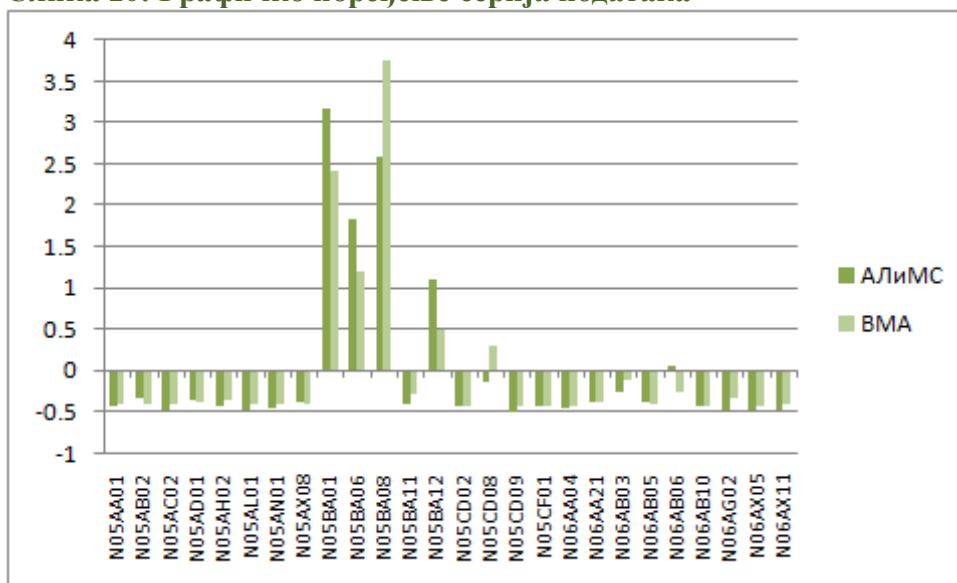
**Табела 44: Оригиналне серије и трансформисане серије употребе лекова у другом периоду**

АТЦ	Назив	Период 2		Трансформација	
		АЛиМС	УВЗ	АЛиМС	УВЗ
N05AA01	Хлорпромазин Флуфеназин	1.657	0.725	-0.44749	-0.42185
N05AB02	хлорид Тиоридазин	4.39	1.470	-0.34658	-0.40434
N05AC02	хлорид	0.421	0.778	-0.49313	-0.42059
N05AD01	Халоперидол	4.16	2.194	-0.35507	-0.38732
N05AH02	Клозапин	1.869	2.673	-0.43967	-0.37608
N05AL01	Сулпирид Литијум	0.681	0.624	-0.48353	-0.4242
N05AN01	карбонат	0.905	0.596	-0.47526	-0.42487
N05AX08	Рисперидон	3.441	1.333	-0.38162	-0.40755
N05BA01	Диазепам	99.436	121.819	3.162944	2.422812
N05BA06	Лоразепам	63.218	69.467	1.825613	1.193006
N05BA08	Бромазепам	83.638	178.511	2.579611	3.754583
N05BA11	Празепам	2.707	6.340	-0.40872	-0.28993
N05BA12	Алпразолам	43.78	39.913	1.107875	0.498731
N05CD02	Нитразепам	2.186	0.129	-0.42796	-0.43583
N05CD08	Мидазолам	9.947	30.873	-0.14139	0.286381
N05CD09	Бротизолам Золпидем	0.232	0.009	-0.50011	-0.43866
N05CF01	тартарат Кломипрамин	2.061	0.371	-0.43258	-0.43016
N06AA04	хлорид	1.403	0.251	-0.45687	-0.43297

N06AA21	Мапротилин	3.448	1.735	-0.38136	-0.3981
N06AB03	Флуоксетин	6.813	13.220	-0.25711	-0.12832
N06AB05	Пароксетин	3.114	0.710	-0.3937	-0.42219
N06AB06	Сертралин	15.143	6.811	0.050469	-0.27887
N06AB10	Есциталопрам	1.605	0.437	-0.44941	-0.42861
N06AG02	Моклобемид	0.464	4.026	-0.49155	-0.34429
	Тразодон				
N06AX05	хлорид	0.691	0.038	-0.48316	-0.43798
N06AX11	Миртазапин	0.771	0.683	-0.48021	-0.42282

Примењена је нормална трансформација. Графичко поређење употребе лекова у посматраној популацији и општој популацији приказује слика 10.

**Слика 10: Графичко поређење серија података**



Слика 10 показује само степен у коме се две серије уклапају. Очигледно је да највећа одступања постоје код опсервација које се могу сматрати екстремним. Образац је код осталих опсервација исти.

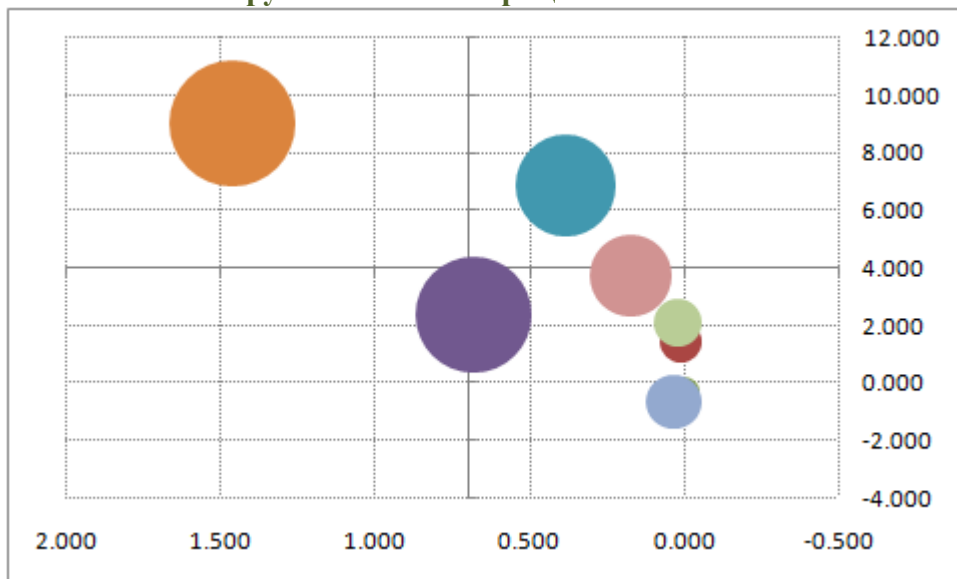
У наредној табели дајемо податке о лековима у стандардном прописивању у оба периода, прилагођене тако да се на бази табеларних података може конструисати VCG матрица. (табела 37)

**Табела 45: Припрема података за BCG анализу**

АТС	Период 1	Период 2	Релативно тржишно учешће	Стопа раста тржишта	r
N05AC02	1.3915	0.7780	0.004	-0.441	0.498
N05AD01	0.9023	2.1944	0.012	1.432	0.836
N05AL01	0.9052	0.6243	0.003	-0.310	0.446
N05BA01	35.9885	121.8187	0.682	2.385	6.229
N05BA06	8.8278	69.4671	0.389	6.869	4.704
N05BA08	17.8102	178.5107	1.465	9.023	7.540
N05BA11	17.1073	6.3399	0.036	-0.629	1.421
N05CD08	6.4908	30.8730	0.173	3.756	3.136
N06AG02	1.2971	4.0260	0.023	2.104	1.132

На бази претходно презентираних табела конструисан је следећи слика. (слика 11)

**Слика 11: Конструисана BCG матрица**



У принципу, третман психијатријских поремећаја (депресија, анксиозност, шизофренија, поремећаји спавања) још увек је незадовољавајући. Разлози за ово незадовољство условљени су у великој мери самим поремећајем. Успех постојећих фармаколошких третмана ових поремећаја, креће се од просечних вредности до оних високе делотворности. Бензодиазепински анксиолитици поседују веома брзо и ефикасно деловање. Међутим, њихова злоупотреба и развој зависности су значајни.

Слично томе, актуелни хипнотици, такође, су веома ефикасни, али поседују поједине нежељене особине анксиолитика уз могуће ремећења нормалног ритма спавања који отежавају буђење пацијента. Класични нежељени ефекти присутних антидепресива смањени су од увођења инхибитори моноаминооксидазе и трициклични антидепресиви, али и нови су се појавили са употребом селективни инхибитори преузимања серотонина, укључујући и самоубиство. С друге стране, присутна фармаколошки третман за шизофреније је веома ефикасан у контроли позитивних симптома поремећаја, али има ограничене ефекте на расположење и негативне (мотивационе) симптоме и когнитивна оштећења које карактеришу овај поремећај. Осим тога, кардиоваскуларни и метаболички нежељени ефекти присутни су и код новијих генерација антипсихотика.<sup>130, 131, 132</sup>

На позицији „звезде“ са високим релативним тржишним учешћем и високом стопом раста тржишта налази се само један производ – Бромазепам. Овај стари молекул, сачувао је своју популарност код прописивача и код испитаника. Врло је вероватно да ће и у наредном периоду, без обзира на појаву нових генерација лекова, овај молекул задржати веома високу позицију на тржишту.

На позицији „знака питања“ са ниским релативним тржишним учешћем и високом стопом раста тржишта налази се такође један производ – Лоразепам. Овај производ би могао задржати добру тржишну позивцију у наредних неколико година, поново као проверен лек и захваљујући подршци прописивача, што ће у многоме зависити од активности произвођача.

На прелазу између „знака питања“ и „пса“ налази се један производ – Мидазолам. Овај лек има ниско тржишно учешће и ниску стопу раста тржишта, те се може очекивати да у наредном периоду настави да губи позицију.

На прелазу између „кравице“ и „пса“ налази се још један лек – Диазепам. Високо тржишно учешће и ниска стопа раста тржишта. Његова судбина у наредном периоду биће условљена пре свега финансијским факторима. Највероватније је да ће произвођачи, који су га добро позиционирали, сачувати његову прописивачку позицију.

Сви остали лекови налазе се у четвртом квадранту – „пас“. Ниско тржишно учешће и ниска стопа раста тржишта. С обзиром на малу вероватноћу нових улагања у ове лекове, њихова позиција биће условљена пре свега појавом и позиционирањем нових молекула. Још неколико година они ће се налазити у продаји, губећи све више своје садашње

позиције. Дакле, на бази BCG анализе закључујемо да ће своју позицију у употреби највероватније сачувати три лека, као најперспективнији:

- Бромазепам,
- Лоразепам и
- Дијазепам.

Осврнимо се сада на ситуацију у другом трогодишњем периоду. (табела 38)

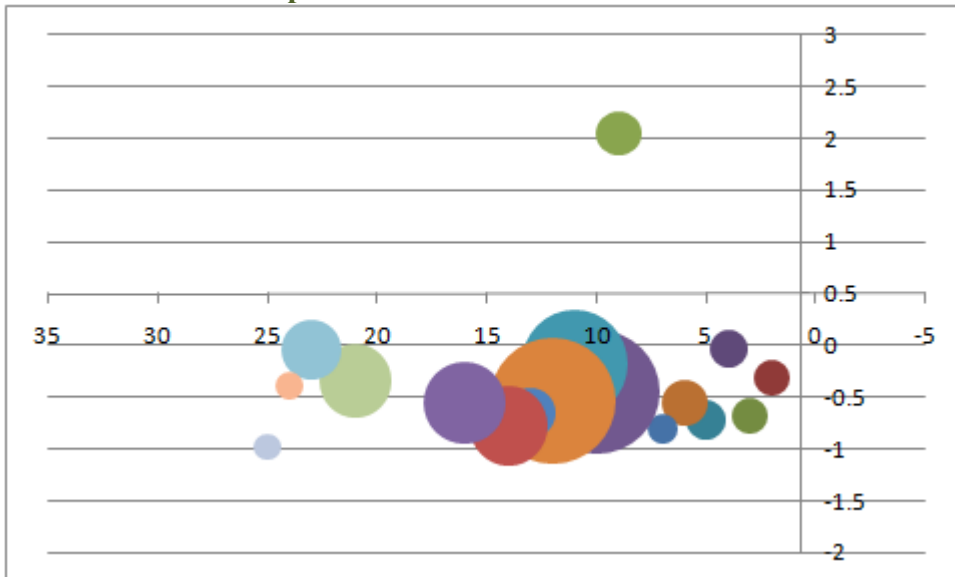
**Табела 46: BCG анализа лекова у периоду 2008 – 2010 година**

АТС	2008	2010	Релативно тржишно учешће	Стопа раста тржишта	r
N05AA01	0.2952	0.2046	0.007	-0.307	0.255
N05AB02	0.6401	0.2004	0.006	-0.687	0.253
N05AC02	0.2666	0.2590	0.008	-0.028	0.287
N05AD01	1.2067	0.3469	0.011	-0.713	0.332
N05AH02	1.3663	0.6120	0.020	-0.552	0.441
N05AL01	0.5123	0.0992	0.003	-0.806	0.178
N05AN01	0.5960	0.0000	0.000	-1.000	0.000
N05AX08	0.1677	0.5117	0.017	2.052	0.404
N05BA01	56.2505	30.9392	1.000	-0.450	3.139
N05BA06	20.7428108	17.2129815	0.521	-0.170	2.341
N05BA08	70.6374539	33.0206776	1.000	-0.533	3.243
N05BA11	2.38154245	0.83037374	0.025	-0.651	0.514
N05BA12	22.3057538	5.02020872	0.152	-0.775	1.264
N05CD02	0.07142841	0	0.000	-1.000	0.000
N05CD08	13.0847922	5.92140846	0.179	-0.547	1.373
N05CD09	0.00892855	0	0.000	-1.000	0.000
N05CF01	0.37053489	0	0.000	-1.000	0.000
N06AA04	0.25111551	0	0.000	-1.000	0.000
N06AA21	1.72867918	0	0.000	-1.000	0.000
N06AB03	5.55802331	3.67673506	0.111	-0.338	1.082
N06AB05	0.70981984	0	0.000	-1.000	0.000
N06AB06	1.81249595	1.7406765	0.053	-0.040	0.745
N06AB10	0.13392827	0.08206046	0.002	-0.387	0.162
N06AG02	2.51249439	0.06261107	0.002	-0.975	0.141
N06AX05	0.03794634	0	0.000	-1.000	0.000
N06AX11	0.68303419	0	0.000	-1.000	0.000



Табеларни приказ, дат у горњој табели графички представљамо на следећи начин. (слика 12)

**Слика 12: VCG матрица 2008 - 2010**



Како се бројчане вредности у табели разликују, границе квадраната морају им се прилагодити. Као што се из слика види, највећи број лекова налази се у трећем квадранту – „кеш кравица“. У питању су лекови са високим тржишним учешћем и ниском стопом раста тржишта.

## 6. ДИСКУСИЈА

### 6.1. Шаблон употребе лекова

Без обзира, на напредак у нашем разумевању патофизиологије поремећаја централног нервног система (ЦНС) и увођења бројних лекова за њихов третман од 1950, ментална обољења и даље су област са великим потенцијалом развоја. У суштини, третмани доступни за неуролошка и психијатријска обољења само ублажавају симптоме, али не лече или мењају ток болести. Поред тога, тренутно доступни третмани такође имају низ значајних нежељених ефеката, које често озбиљно утичу на комплијансу испитаника. Стога је разумљиво да су психијатријска и неуролошка обољења једно од најзначајнијих компоненти здравствене употребе у развијеним земљама и глобалног оптерећења болестима. Процењује се да чак 35% оптерећења болестима (процена трошкова болести – *Cost (burden) of illness – COI*) у свету, мерен годинама живота коригованим према инвалидитету (*Disability-Adjusted Life Year – DALY*) су ЦНС поремећаји<sup>120</sup> (депресија, шизофренија и Алцхајмерове болест). Поред тога, учесталост ЦНС поремећаја се рапидно повећава, а предвиђа се раст већи него код кардиоваскуларних болести<sup>121</sup>.

Основна претпоставка анализе временских серија и уопште статистичке регресионе анализе јесте да се одређена појава може објаснити математички, функционално, коришћењем зависних и независних варијабли и функционалним зависностима истих. У најједноставнијем случају појаву  $Y$  објашњава променљива  $X$  и функција  $f$ .

$$Y = f(X)$$

Ипак, у природи, као сложенем систему, ни једна појава не може бити потпуно описана простом једначином. Вредности опсервација, исходи, најчешће у одређеној мери одступају од стриктне функционалне зависности, којом их најчешће желимо описати. Због тога се у статистици уводи концепт резидуалне вредности, најчешће обележен латиничним словом  $e$ , те сада наша функционална зависност у свом пуном статистичком облику изгледа овако:

$$Y = f(X) + e$$

И управо резидуал јесте одређујући фактор на бази кога израчунавамо коефицијенте уз променљиве у регресији. Дакле, ако постоји функција  $f(X)$  и ако постоји резидуал  $e$ , тада можемо сматрати да је  $f(X)$  заправо тренд појаве  $Y$ .

У пракси оваква поставка само је делимично тачна. Аналитичар ће се ретко одредити за коришћење неке комплексне функције (комплексне у смислу броја варијабли, а не скупа бројева у коме је домен функције) као функције тренда. У најчешћој употреби налази се тек неколико основних, препознатљивих функција, попут праве линије, логаритамске функције, експоненцијалне функције, логистичке функције... И поред сада веома моћних рачунарских програма за статистичку обраду података, и поред значајног напретка статистичке методологије у последњих неколико деценија, у 80% случајева и даље се као функција тренда најчешће узима права линија.

Из претходног увода, који може служити и као објашњење основног приступа анализе тренда неке временске серије, можемо закључити да је анализа тренда веома озбиљан статистички метод, често коришћен и константно унапређиван.

Када говоримо о анализи тренда неке појаве, скоро без грешке се може претпоставити да ће се у анализи користити инструменти статистичке регресије. Ипак, регресија није једини приступ анализи тренда.

Када располажемо кратким временским серијама, а са аспекта статистике свака временска серија са бројем опсервација мањим од 50 (често се наводи и да је граница 30) не може се на најисправнији начин анализирати тренд коришћењем основних метода линеарне регресије, јер ови методи подразумевају нормалност статистичког распореда, што код малих серија није задовољен услов.

Анализа података о употреби лекова у популацији војних осигураника заснива се на подацима из два трогодишња периода са размаком од 10 година. Због тога се регресија, коју користимо ради илустрације, не може сматрати потпуно исправним приступом, уколико њене резултате не потврђује и нека друга врста анализе.

Други начин анализе временских серија, односно анализе тренда одређене појаве, пре свега код кратких серија, јесте коришћење индекса – линеарних и базних. Метод који је у овом раду искоришћен, уз регресиону анализу, јесте метод просечних годишњих стопа раста (за посматрани период). Овај метод у основи је индексни.

Изучавамо ли одређену статистичку појаву, односно зависност између варијабли које појаву описују, применићемо инструмент који називамо статистичка регресија. Овај поступак обично започиње цртањем сликаа растурања. Разлог због кога се ово прво ради је да установимо (визуелно) какав облик зависности између варијабли постоји и да ли уопште постоји зависност.

Након графичког приказа израчунавамо коефицијенте корелације и утврђујемо њихов статистички значај. Утврдимо ли да постоји зависност између променљивих израчунавамо коефицијенте регресионе криве. Регресиона крива је линија која најбоље „повезује“ податке. Заправо, у питању је линија од које подаци према одређеном статистичком критеријуму најмање одступају.

Сврха овог поступка је отварање могућности уочавања тренда и формирања предвиђања на бази постојећих података.

Пре него што наставимо дискусију, осврнимо се на тренутак ка основним поставкама *Mann–Whitney–Wilcoxon* теста.

У статистици, *Mann–Whitney U* тест (често називан и *Mann–Whitney–Wilcoxon (MWW)*), је непараметарски тест са нултом хипотезом да су две популације једнаке, насупрот алтернативној хипотези, која тврди да одређена популација највероватније има више вредности обсервација од друге популације.<sup>115, 116, 117</sup>

Ова врста статистичког теста има много већу ефикасност него *t-test* на дистрибуцијама које се не могу описати нормалном кривом, а приближно је једнако ефикасна као претходно поменута статистика на скуповима са нормалном дистрибуцијом, чиме је спектар примене ове статистике знатно шири.

Претпоставке и формирање хипотеза

Иако су аутори овог метода развили метод под претпоставком континуалног распореда са алтернативном хипотезом да је једна дистрибуција статистички виша од друге, постоји низ начина за формирање нулте и алтернативне хипотезе, таквих да резултати овог теста буду валидни.

У општем случају претпоставља се следеће:

1. Све опсервације из две посматране групе независне су једна од друге,
2. Одговори су оригинални (може се тврдити за било које две опсервације која је већа)

3. Дистрибуције обе групе једнаке су под нултом хипотезом, тако да вероватноћа да ће променљива из прве популације бити већа од променљиве из друге популације иста као и да ће променљива из друге популације бити већа од променљиве из прве популације. Дакле, задовољен је услов симетрије популација у складу са извлачењем случајног узорка из већег броја опсервација.
4. Под алтернативном хипотезом, вероватноћа да ће опсервација из једне популације бити већа од опсервације из друге популације није једнака 0.5.

Под много оштријим претпоставкама него што су горе наведене, нпр. ако се претпостави да су одговори континуални и не постоји могућност промене локације опсервације можемо интерпретирати значајност теста као да исказује разлику у медијанама. Постоји и тумачење овог теста као потврде *Hodges Lehmann*<sup>118, 119</sup> оцене везане за петрлане тенденције, али тим се на овом месту нећемо бавити.

#### Израчунавање

Тест подразумева израчунавање статистике коју најчешће обележавамо латиничним словом  $U$  и чија је статистичка расподела, ако је задовољена нулта хипотеза, позната. У случају малих узорака (узорака са каквим ми располажемо) користе се таблице већ израчунатих статистика, док се код узорака већих од 20 претпоставља нормалност распореда.

Велика предност ове статистике јесте могућност њеног ручног израчунавања за мали узорак.

Тест се спроводи веома једноставно. Прво, групишемо све опсервације у једну рангирану серију; односно, рангирамо све вредности опсервација независно од тога ком узорку припадају.

Према првом методу:

Ако је узорак мали, препоручује се овај директни метод. Веома је брз и даје увид у значење  $U$  статистике.

1. Бирамо узорак чији рангови делују да су мањи. Назовимо овај узорак „Узорак 1“, а други узорак „Узорак 2“
2. За сваку опсервацију из „Узорка 1“, бројимо опсервације из „Узорка 2“, које имају мањи ранг. Сума ових вредности је  $U$ .

Други метод:

За веће узорке користи се формула

1. Саберите рангове опсервација из „Узорка 1“. Сума рангова из „Узорка 2“ на тај начин је одређена, пошто сума свих рангова мора бити једнака  $N(N + 1)/2$ , где је  $N$  укупан број свих опсервација.
2.  $U$  је дато као:

$$U_1 = R_1 - \frac{n_1(n_1 + 1)}{2}$$

Где је  $n_1$  величина Узорка 1,  $R_1$  сума рангова Узорка 1.

Апсолутно је неважно који узорак означавамо као „Узорак 1“. Подједнако исправна формула за  $U$  је

$$U_2 = R_2 - \frac{n_2(n_2 + 1)}{2}.$$

Мања од вредности  $U_1$  и  $U_2$  је она која се користи за тражење табличних вредности.

Збир ове две вредности дат је као

$$U_1 + U_2 = R_1 - \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} + R_2 - \frac{n_2(n_2 + 1)}{2}.$$

Знајући да  $R_1 + R_2 = N(N + 1)/2$  и  $N = n_1 + n_2$ , примењујући елементарну алгебру долазимо до закључка да је збир

$$U_1 + U_2 = n_1 n_2.$$

Особине

Максимална вредност статистике  $U$  је производ величина два узорка. У том случају „друго“  $U$  биће 0.

Нормална апроксимација

За веће узорке,  $U$  је апроксимативно нормално распоређено. У том случају стандардна вредност статистике је:

$$z = \frac{U - m_U}{\sigma_U},$$

Где су  $m_U$  и  $\sigma_U$  средина и стандардна девијација од  $U$ , која је апроксимативно стандардно нормална и чија значајност се може проверити на бази табличних вредности.

$m_U$  и  $\sigma_U$  су дате као:

$$m_U = \frac{n_1 n_2}{2}.$$

$$\sigma_U = \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}}.$$

Уочимо да је  $U_1 + U_2 = n_1 n_2$ , а одатле је средина  $n_1 n_2/2$  коју користимо приликом апроксимације заправо средина две вредности  $U$ . Због тога апсолутна вредност израчунате  $z$  статистике биће иста без обзира на то коју вредност  $U$  користимо.

Статистички и логички доказали смо да је образац употребе једнак у општој и посматраној популацији. Због тога можемо закључити и да ће општи трендови бити у великој мери слични у обе популације.

## 6.2. BCG анализа

Матрица раста и тржишног учешћа је слика који је креирао *Bruce-Henderson*<sup>122, 123</sup> 70-их година XX века за потребе консултантске компаније BCG. Основни циљ овог модела био је да помогне компанијама у алокацији ресурса према перспективама производних линија. Данас се овај приступ користи у скоро свим пољима везаним за производни портфолио и анализу тржишта.

Сама слика је веома једеноставно конструисан. У питању је практично дијаграм растурања, где се уместо тачкастог приказа користе кругови чије су величине одређене продајом производа.

$$r = \sqrt{\frac{\text{sales}}{\pi}},$$

где је  $r$  – полупречник круга,  $\text{sales}$  – количина продаје

Координате ове слике су:

- Стопа раста тржишта и
- Релативно тржишно учешће, дефинисано као однос продаје одређеног производа са продајом најјачег конкурента.

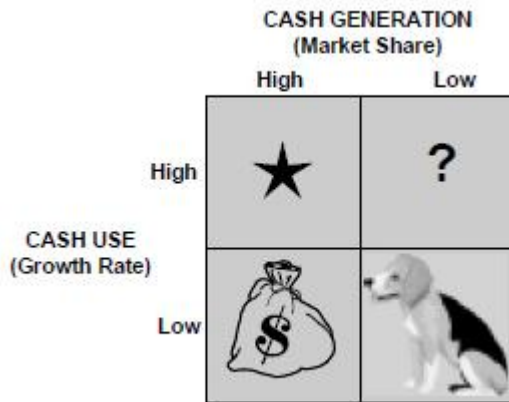
Сама матрица има четири квадранта, чије називе наводимо, али их у овом моменту нећемо детаљније објашњавати:

- „кеш краве“,
- „пси“,
- „знакови питања“ и

- „звезде“.

Изглед матрице дајемо у наредној слици. (слика 10)

**Слика 13: BCG матрица**



За сваки производ, или услугу, величина круга представља величину продаје. Овај приступ, дакле, омогућава нам да креирамо „мапу“ производа, односно њихових снага и слабости. Иако је идеја, која стоји у позадини овог модела, профит компаније, ми смо применом овог модела у стању да оценимо релативни квалитет производа на тржишту и његову перспективу, не улазећи при том у оцену његове способности генерисања новчаних прихода.

Иако овај приступ има низ недостатака, ипак је општеприхваћен и примењује се већ 40 година у свим пословним областима.

Зашто би смо ми користили овај модел? Као што је већ неколико пута раније напоменуто, располажемо релативно малим бројем података и статистички методи регресије (иако показују задивљујуће резултате) нису у могућности да објасне понашање тржишта са аспекта појединачног лека. Ми сада желимо да покажемо шта се дешава са појединачним лековима и због тога користимо овај приступ.

ЦНС поремећаји обухватају широк спектар међусобно неповезаних стања, које карактеришу различити узроци и епидемиолошке карактеристике. Као резултат тога, третмани који су предвиђени за поремећаје централног нервног система су, такође, веома разноврсни. Третмани за анксиозност и депресију доступни су скоро педесет година. Бензодиазепини, лекови против анксиозности, несумњиво ефикасни, донели су са собом низ питања, укључујући зависност од лека, апстиненцију, злоупотребу и нежељене



споредне ефекате (седација, поремећаји упамћувања). Многи од ових проблема су последица претеране употребе. Разумна употреба ових лекова и даље је одржива стратегија за лечење анксиозности. Антидепресиви су еволуирали дуг пут од оригиналног третмана, нарочито у погледу њихове безбедности. Појава инхибитора преузимања серотонина (*serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)*) означила да пацијенте потребно ређе болнички лечити од депресије или због хемодинамских нежељених ефеката лечења условљених применом прве генерације антидепресива: инхибитори моноаминооксидазе (МАОИ) и трициклични антидепресиви (ТЦА). Поред своје широке употребе за депресију, *SSRI* имају широк спектар делотворности и у другим афективним поремећајима.<sup>124, 125, 126</sup>

Метеорски успон флуоксетина, од обећавајућег лека до иконе популарне културе је јединствен у терапији ЦНС, затим увођење пароксетина и потом есциталопрама, су основне карактеристике повећања употребе антидепресива. Ипак, раст је био негативан између 2004 и 2005. То одражава растућу забринутост да нови *SSRI* нису нужно бољи, на њихов ефекат дуго се чека (до шесте недеље уредне терапије) и велики број испитаника је рефрактеран (до 40%). Заиста, истраживање нових антидепресива у протеклој деценији обележено је покушајима да се убрза време почетка деловања регистрованих лекова додавањем додатних механизми деловања. Венлафаксин, на пример, додатно поседује инхибицију поновног преузимања норадреналина у својим механизмима деловања, што пружа додатне терапијске могућности. Такође, неким од старијих *SSRI* истекла је патентна заштита. На пример, циталопраму патентна заштита је истекла 2004, флуоксетину 2005, сертралину 2006, а пароксетину 2006. Смањена употреба пароксетина може се приписати повезаности употребе лека са адолесцентним самоубиствима, па ФДА упозорава 2003 да их не треба користити у третману деце млађе од 18 година. Слично томе, употреба анксиолитика у земљама ЕУ се смањује. Присутним анксиолитицима доминирају бензодиазепини. Буспирон, парцијални агонист серотонинских рецептора - *5-HT1*, нуди се као алтернатива мада веома спорог почетка деловања у односу на бензодиазепине и релативно неделотворан код болесника са претходним бензодиазепинским третманом.<sup>133, 134, 135, 136, 137, 138, 139.</sup> Рисперидон је једини лек, који се може сматрати „звездом“.

На граници између „звезда“ и „кравица“ налазе се:

- Тиоридазин хлорид,

- Лоразепам,
- Бромазепам,
- Дијазепам,
- Сертралин и
- Флуоксетин.

Дакле, за ове лекове такође можемо претпоставити да ће сачувати своју позицију.

Важно је напоменути да је анализа везана само за други период у већој мери подложна тренутним флукуацијама на тржишту, које могу бити условљене низом непознатих, непредвидљивих фактора, те је информациона снага овог аналитичког метода у значајној мери нарушена. Због тога је анализа последњег трогодишњег периода дата само као информација.

Пострауматски стресни поремећај (*Post-traumatic Stress Disorder - PTSD*) је тешко и хронично анксиозно обољење, са значајно нарушеним дневним функционисањем, суицидалним понашањем и високом стопом коморбидитета.<sup>140, 141, 142, 143</sup> *SSRI* се сматрају првом линијом терапије за *PTSD* (рађена су бројна испитивања и дате препоруке за њихову употребу<sup>144, 145, 146, 147, 148, 149</sup>). Сертралин, флуопксетин и пароксетин су једини антидепресиви које је одобрио *FDA* за терапију *PTSD*.<sup>150, 151, 152, 153</sup> Сви остали антидепресиви се користе ван регистрованих индикација (*off-label*) за терапију *PTSD*.<sup>154, 155, 156</sup> Уколико су *SSRI* неделетворни, препоручује се употреба *SNRI* (селективни инхибитори поновног преузимања серотонина и норадреналина)<sup>157, 158, 159</sup>

## 7. ЗАКЉУЧЦИ

- Укупан обим и образац употребљених психофармака различит је у два периода код чланова породица војних лица Србије.
- Прописивање психотропних лекова је у периоду акутног стреса било смањено, док је 10 година након тога, у периоду посттрауматског искуства, било повећано.
- Структура прописивања поједних подгрупа психофармака значајно се разликује у два посматрана периода.
- Образац прописивања се не разликује у општој и циљној популацији.
- Корелација у употреби по групама између два периода је ниска.
- Корелација у употреби у последњем периоду између основне и опште популације постоји и веома је изражена.
- На бази матрице раста и тржишног учешћа, на један практичан и веома ефикасан начин утврдили смо позиције свих група психотропних лекова на тржишту.

## 8. ЛИТЕРАТУРА

1. Serradell J, Bjornson DC & Hartzema AG. Drug Utilization Study Methodologies: National and International Perspectives. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 1987;21:994-1001.
2. Anderson M. Is it possible to measure prescribing quality using only prescription data? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:314-319.
3. Romano-Lieber NS, Teixeira JJ, Farhat FC, Ribeiro E, Crozatti MT, and the Oliveira GS. A literature review on pharmacists' interventions in the use of medication by elderly patients. *Cad. Saude Publica*. 2002;18(6):1499-1507.
4. Henriksson S, Boethius G, Hakansson J, Isacson G. Indications for and outcome of antidepressant medication in a general population: a prescription database and medical record study, in Jamtland country, Sweden, 1995. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:427-431.
5. Cabrita J, Ferreira H, Iglesias P, Baptista T, Rocha E, Lopes de Silva A, et al. Patterns and determinants of psychoactive drug use in Lisbon University students – a population – based study. *Pharm World Sci* 2004;26:79-82.
6. Dukes MNG. Introduction. In: *Drug Utilization Studies: methods and Uses*. Edited by Dukes MNG 1992. WHO Regional Publications, European Series, No. 45, 1-4.
7. Braga TB, Pfaffenbach G, Wiess DP, Barros MB, and Bergsten-Mendes G. Point prevalence of drug prescriptions for elderly and non-elderly inpatients in a teaching hospital. *Sao. Paulo Med. J.* 2004;122(2):48-52.
8. Storm BL, Melmon KL, Miettinen OS. Postmarketing studies of drug efficacy. *Arch Intern Med* 1985;145:1791-1794.
9. Stanulović M, Epidemiologija upotrebe lekova, *Acta Medica Saliniana* 1980;9: 67-73.
10. Sjoqvist F, and Birkett D. Drug Utilization, in *Introduction to drug utilization research*. WHO publications, 2003:76-84.
11. Stanulović M, Jakovljević V, B. Banić. Značaj definisanih dnevnih doza za analizu upotrebe lekova, pp. 15-24. In Stanulović M, Zlatić S. Banić B, (urednici), *Metode analize upotrebe lekova*, Društvo lekara Vojvodine, Novi Sad, 1981.

12. Loyola Filho AI, Uchoa E, Firmo JO, and Lima-Costa MF. A population-based study on use of medications by elderly Brazilians: The Bambui Health and Aging Study (BHAS). *Cad. Saude Publica*. 2005;21(2):545-553.
13. Lee D, and Bergman U. Studies of drug utilization. In Storm B, (eds), *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed., Chichester, J Wiley, England, 2000:463-481.
14. Storm BL, and Stephen EK (eds), *Pharmacoepidemiology*. 4th ed., John Wiley & Sons, England, 2005.
15. WHO. Types of Drug Use Information. IN: *Introduction to Drug Utilization Research*. 2003b. 13-19.
16. Storm BL. *Pharmacoepidemiology*. 4th ed. John Wiley & Sons, Ltd 2005.
17. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 2007;167:1752-1759.
18. Wettermark B, Hammar N, Michael C, Leimanis A, Otterblad Olausson P, Bergman U, et al. The new Swedish Prescribed Drug Register – opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:726-735.
19. Hartz I, Sakshaug S, Furu K, Engeland A, Eggen A, Njolstad I, et al. Aspects of statin prescribing in Norwegian countries with high, average and low statin consumption – an individual – level prescription database study. *BMC Clinical Pharmacology* 2007;7:14.
20. Stanulović M, Jakovljević V.: DEFINISANE DNEVNE DOZE (DDD) LEKOVA U PROMETU U SFR JUGOSLAVIJI u Stanulović M, Zlatić S. Banić B, (urednici), "Metode analize upotrebe lekova" str. 93-232, Izdavač: Srpsko lekarsko društvo Vojvodine, Novi Sad, 1981.
21. WHO Expert Committee. *The Selection of Essential Drugs*. Technical report series 615, World Health Organization, Geneva. 1977.
22. WHO *How to investigate drug use in health facilities: selected drug use indicators*. WHO/DAP, Geneva, 1993;1:1-87.
23. Hess RD. Retrospective Studies and Chart Reviews. *Respiratory Care*, 2004;49:1171-1174.

24. Brekke M, Hunskaar S, and Straand J. Self-reported drug utilization, health, and lifestyle factors among 70-74 year old community dwelling individuals in Western Norway. The Hordaland Health Study (HUSK). *BMC Public Health*, 2006;6:121.
25. Владимир Зах главни уредник превода (Marilyn Dix Smith, Marc L Berger, Kerstin Binglefords, Edwin C Hedblom, Chris L Pashos, George Torrance. *Health Care Cost, Quality and Outcomes – ISPOR Book of Terms.*) Трошкови, квалитет и исходи здравствене заштите. *ISPOR – књига термина*. Академија, Београд 2011:48-51.
26. *Ibid*, 55-56.
27. *Ibid*, 57-59.
28. *Ibid*, 192-194.
29. Psaty BM, Lee M, Savage PJ, Rutan GH, German PS, Lyles M. Assessing the use of medications in elderly: methods and initial experience in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Collaborative research Group. *J Clin Epidemiol* 1992;45:683-692.
30. Carls O, molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357:1851-1853.
31. Bergman U, Andersen M, Vaccheri A, Bjerrum L, Wettermark B, Montanaro N. Deviations from evidence-based prescribing of non-steroidal anti-inflamantory drugs in three European regions. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:269-272.
32. Duarte-Ramos F, Cabrita J. Using a pharmaco-epidemiological approach to estimate diabetes type2 prevalence in portugal. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:269-274.
33. Sampaio C, Ferreira JJ, Costa J. Evidence-based medicine (EBM) applied to Parkinson's disease treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;9:7-13.
34. WHO booklet „Introduction to Drug Utilization Research“ 2003. ISBN 92 4 156234X.
35. Wilson LS, Reyes CM, Lu C, et al. Modeling the cost-effectiveness of sentinel lymph node mapping and adjuvant interferon treatment for stage II melanoma. *Melanoma Res.* 2002;12:607-617.
36. Chancellor J, Hunsche E, de Cruz E, Sarasin FP. Economic evaluation of celecoxib, a new Cyclo-Oxygenase 2 specific inhibitor in Switzerland. *Pharmacoeconomics.* 2001;19:59-75.
37. O'Hagan A, Stewens JW. Assessing and comparing costs: how robust are bootstrap and methods based on asymptotic normality? *Health Econ.* 2003;12:33-49.

38. Castle M, Wilfert CM, Tate TR, Osterhout S. Antibiotic use at Duke University Medical Center. *JAMA* 1977;237:2819-2822.
39. Townsend TP, Shapiro M, Rosner B, Kass EH. Use of antimicrobial drugs in general hospitals: IV. Infants and children. *Pediatrics* 1979;64:573-578.
40. Resnik DB, Langer PJ. Human germline gene therapy reconsidered. *Hum Gen Ther.* 2001;12:1449-1458.
41. Weiner JP, Starfield BH, Steinwachs DM, et al. Development and application of population oriented measure of ambulatory care case mix. *Med Care.* 1991;29:453-472.
42. CM Koyma, CE Reeder, RM Schuly. Economic, clinical and humanistic outcomes> A planning model for pharmaco-economic research. *Clin Ther.*1993;15:1121-1132.
43. Klungel OH, Boer A, Paes AH, Hering RM, Seidell JC, and Bakker A. Influence of question structure on the recall of self-reporting drug use. *J. Clin. Epidemiol.* 2000;52:273-277.
44. Einarsson TR, Bergman U, and Wiholm BE. Principles and practice of pharmacoepidemiology, in Seight TM, Holford NH, (eds), *Avery's Drug Treatment.* Aids International. 1999:371-392.
45. Lau HS, de Boer A, Beuning KS, and Porsious A. Validation of pharmacy records in drug exposure assessment. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:619-625.
46. Palumbo FB, Ober J. Drug use evaluation, in *Principles and practices of managed care pharmacy.* Academy of Managed Care Pharmacy Alexandria, 1995:51-60.
47. Serradell J, Bjornson DC, and Hartzema AG. Drug utilization study methodologies: national and international perspectives. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1987;21:994-1001.
48. Boethius G, and Wilman F. Recording of drug prescriptions in the country of Jamtland, Sweden. I. Methodological aspect. *Eur. J. Clinical Pharmacol.* 1977;12:31-35.
49. Bakssas I, and Lunde PKM. National drug policies: the need for drug utilization studies. *Trends Pharmacol. Sci.* 1986;7:331-334.
50. Costa J, Rosa MM, Ferreira JJ, Sampaio C, and Vaz Carneiro A. Cardiac effects of acute poisoning with tricyclic antidepressants; systematic review of the literature, part I. *Rev. Port. Cardiol.* 2001;20:671-678.
51. Johnson RE, Vollmer WM. Comparing sources of drug data about the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1991;39:1079-1084.

52. Neutel CI, Walop W. Comparing two different approaches to measuring drug use within same survey. *Chronic Diseases in Canada*, 2000;21:150-156.
53. Gama H. Drug utilization studies. *Arqui med.* 2008;22(2/3):69-74.
54. WHO. 2004a. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 15th ed. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012. 10.
55. Ibid, 11.
56. Ibid, 15.
57. WHO. 2004b. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 15th ed. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012. 16.
58. WHO. 2004c. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 15th ed. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012. 22.
59. WHO. 2004a. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 15th ed. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012. 23.
60. WHO. 2004b. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 15th ed. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012. 216.
61. WHO. 2004c. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 15th ed. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012. 217.
62. Ibid, 220.
63. WHO. 2004a. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 15th ed. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012. 23.
64. WHO. 2004b. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 15th ed. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012. 28.  
WHO. 2004c. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 15th ed. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012. 46
65. Barrett DH, Gray GC, Doebbeling BN, Clauw DJ, Reeves W. Prevalence of symptoms and symptom-based conditions among gulf war veterans: current status of research findings. *Epidemiological Reviews* 2002;24: 218–227.
66. Schnurr P, Friedman MJ, Bernardy NC. Research on post-traumatic stress disorder: epidemiology, pathophysiology, and assessment. *Psychotherapy in Practice* 2002;58(8): 877–889.



67. Schnurr P, Green B. *Trauma and Health: Physical Health Consequences of Exposure to Extreme Stress*. American Psychological Association: Washington, DC. 2004.
68. Schnurr PP, Spiro III A. Combat exposure, post-traumatic stress disorder symptoms, and health behaviors as predictors of self-reported physical health in older veterans. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1999;187(6): 353–359.
69. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for post-traumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2000;68(5): 748–766.
70. Hoge CW, Auchterlonie JL, Milliken CS. Mental health problems, use of mental health services, and attrition from military service after returning from deployment to Iraq or Afghanistan. *Journal of the American Medical Association* 2006;295(9): 1023–1032.
71. Hoge CW, Castro CA, Messer SC, McGurk D, Cotting DI, Koffman RL. Combat duty in Iraq and Afghanistan, mental health problems, and barriers to care. *New England Journal of Medicine* 2004;351(1): 13–22.
72. Borus J. Incidence of maladjustment in Vietnam returnees. *Archives of General Psychiatry* 1974;30(4): 554–557.
73. Keane TM, Caddell JM, Taylor KL. Mississippi Scale for combat-related posttraumatic stress disorder: three studies in reliability and validity. *Journal of Counseling and Clinical Psychology* 1988;56(1): 85–90.
74. Taft CT, Stern AS, King LA, King DW. Modeling physical health and functional health status: the role of combat exposure, post-traumatic stress disorder, and personal resource attributes. *Journal of Traumatic Stress* 1999;12(1): 3–23.
75. Dohrenwend BP, Turner JB, Turse NA, Adams BG, Koenen KC, Marshall R. The psychological risks of Vietnam for US veterans: a revisit with new data and methods. *Science* 2006;313: 979–982.
76. Laufer RS, Gallops MS, Frey-Wouters E. War stress and trauma: the Vietnam veteran experience. *Journal of Health and Social Behavior* 1984;25: 65–85.
77. Shay J. *Odysseus in America: Combat Trauma and the Trials of Homecoming*. Scribner: New York, NY. 2002.

78. Tanielian T, Jaycox L eds. *Invisible Wounds of War: Psychological and Cognitive Injuries, Their Consequences, and Services to Assist Recovery*. RAND Center for Military Health Policy Research: Santa Monica, CA. 2008.
79. Friedman MJ, Schnurr PP. The relationship between trauma, post-traumatic stress disorder, and physical health. In *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to Post-Traumatic Stress Disorder*, Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY (eds). Lippincott-Raven: Philadelphia; 1995;507–524.
80. Kimerling R. An investigation of sex differences in nonpsychiatric morbidity associated with PTSD. *Journal of the American Medical Women's Association* 59: 43–47.
81. Hunkeler E, Spector WD, Fireman B, Rice DP, Weisner C. 2003. Psychiatric symptoms, impaired function, and medical care costs in an HMO setting. *General Hospital Psychiatry* 2004;25: 178–184.
82. Elder Jr GH, Shanahan MJ, Clipp EC. Linking combat and physical health: the legacy of World War II in men's lives. *American Journal of Psychiatry* 1997;154(3): 330–336.
83. Jones D, Kazis L, Lee A, Rogers W, Skinner K, Cassar L, Wilson N, Hendricks A. Health status assessments using the Veterans SF-36 and SF-12. Methods for evaluating outcomes in the Veterans Health Administration. *Journal of Ambulatory Care Management* 2001;24(3): 1–19.
84. Brooks M, Laditka SB, Laditka JN. Long term effects of military service on mental health among veterans of the Vietnam war era. *Military Medicine* 2008a;173(6): 570.
85. Brooks M, Laditka SB, Laditka JN. Evidence of greater health care needs among older veterans of the Vietnam war. *Military Medicine* 2008b;173(8): 715–721.
86. Butterfield MI, Becker ME, Connor KM, et al. Olanzapine in the treatment of post-traumatic stress disorder: A pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:197–203.
87. Petty F, Brannan S, Casada J, et al. Olanzapine treatment for post-traumatic stress disorder: An open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:331–337.
88. Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Muck-Seler D. Olanzapine versus fluphenazine in an open trial in patients with psychotic, combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology*. 2004;175:451–456.
89. Jakovljevi M, Sagud M, Mihaljevi-Peles A. Olanzapine in the treatment-resistant, combat-related PTSD: A series of case reports. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107:394–396.

90. Stein MB, Kline NA, Matloff JL. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1777–1779.
91. States JH, St Dennis CD. Chronic sleep disruption and the reexperiencing cluster of posttraumatic stress disorder symptoms are improved by olanzapine: Brief review of the literature and a case-based series. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003;5:74–79.
92. Leslie DL, Mohamed S, Rosenheck RA. Off-label use of anti-psychotic medications in the Department of Veterans Affairs health care system. *Psychiatr Serv*. 2009;60:1175–1181.
93. Kozaric-Kovacic D, Pivac N. Quetiapine treatment in an open trial in combat-related post-traumatic stress disorder with psychotic features. *Veterans Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10:253–261.
94. Ahearn EP, Mussey M, Johnson C, et al. Quetiapine as an adjunctive treatment for post-traumatic stress disorder: An 8-week open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21:29–33.
95. Sokolski KN, Denson TF, Lee RT, Reist C. Quetiapine for treatment of refractory symptoms of combat-related post-traumatic stress disorder. *Mil Med*. 2003;168:486–489.
96. Davis SJC, Cooke LB, Moore AG, Potokar J. Discontinuation of thioridazine in patients with learning disabilities: balancing cardiovascular toxicity with adverse consequences of changing drugs. *BMJ* 2002;324:1519-21.
97. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048-52.
98. Bisset FA, Arshad P, Morcos M, Sridharan B. Discontinuation of thioridazine. *BMJ* 2002;325:967.
99. Kaye JA, Bradbury BD, Jick H. Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the UK from 1991 to 2000: a population-based observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:569-75.
100. Vega-Dienstmaier J, Saavedra J. Pseudoneurotic schizophrenia: case report. *Acta Esp Psiquiatr* 2001;29:275-8.
101. Witchel HJ, Hancox JH. Antipsychotics, HERG and sudden death. *Br J Psychiatry* 2003;182:171-2.

102. Caley CF, Weber SS. Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties. *Ann Pharmacother* 1995;29(2):152-60.
103. Mauri MC, Bravin S, Bitetto A, Rudelli R, Invernizzi G. A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia. *Drug Saf* 1996;14(5):288-298.
104. O'Connor SE, Brown RA. The pharmacology of sulpiride – a dopamine receptor antagonist. *Gen Pharmacol* 1982;13(3):185-193.
105. Soares BG, Fenton M, Chue P. Sulpiride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD001162
106. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Dorsey C, Shader RI . "Comparative single-dose kinetics and dynamics of lorazepam, alprazolam, prazepam, and placebo". *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988;44 (3): 326–34.
107. Dorman T. "A multi-centre comparison of prazepam and diazepam in the treatment of anxiety". *Pharmatherapeutica* 1983; 3 (6): 433–40.
108. Saletu M, Saletu B, Grünberger J, Mader R, Karobath M. "Clinical symptomatology and computer analyzed EEG before, during and after anxiolytic therapy of alcohol withdrawal patients". *Neuropsychobiology* 1983; 9 (2-3): 119–34.
109. Authier, N, Balayssac, D.; Sautereau, M.; Zangarelli, A.; Courty, P.; Somogyi, AA.; Vennat B.; Llorca, PM., Eschalier, A. "Benzodiazepine dependence: focus on withdrawal syndrome.". *Ann Pharm Fr*, 2009; 67 (6): 408–13.
110. Altman DGA. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman and Hall; 1991.
111. Sprent P. *Data driven statistical methods*. London: Chapman and Hall; 1998.
112. Thompson SG, Barber JA. How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed? *BMJ*. 2000;320:1197–1200.
113. Lehmann, Erich L.; *Elements of Large Sample Theory*, Springer, 1999, p. 176
114. Conover, William J.; Iman, Ronald L.. "Rank Transformations as a Bridge Between Parametric and Nonparametric Statistics". *The American Statistician* 1981;35 (3): 124–129.
115. Myles Hollander and Douglas A. Wolfe. *Nonparametric Statistical Methods* (2 ed.). Wiley-Interscience. 1999
116. Lehmann, Erich L. *Nonparametrics: Statistical Methods Based on Ranks*.1975.

117. Hodges, J. L and Lehmann E. L. Estimates of location based on rank tests, *The Annals of Mathematical Statistics*, 1963;34: 598:611.
118. Lehmann E. L. *Nonparametrics: Statistical methods based on ranks*, Holden- Day, San Francisco. 1975
119. Andlin-Sobocki, P.; Jonsson, B.; Wittchen, H. U., and Olesen, J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*. 2005 Jun; 12 Suppl 1:1-27.
120. Wittchen, H. U. and Jacobi, F. Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Aug; 15(4):357-76.
121. Abramson C., L. S. Currim and R. Sarin. “An Experimental Investigation of the Impact of Information on Competitive Decision Making,” *Management Science*, 2005; 51 (2), 195-207.
122. Kotler, Philip and Kevin L. Keller. *Marketing Management*, 12th Edition, Prentice-Hall. 2006.
123. Singer MA, Hopman WM, MacKenzie TA. Physical functioning and mental health in patients with chronic medical conditions. *Quality of Life Research* 1999;8: 687–691.
124. Greenberg, P. E.; Kessler, R. C.; Birnbaum, H. G.; Leong, S. A.; Lowe, S. W.; Berglund, P. A., and Corey-Lisle, P. K. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry*. 2003 Dec; 64(12):1465-75.
125. National Institute for Health and Clinical Excellence (UK). *Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. Technical Appraisal Guidance 77*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2004b.
126. Radonjić V., urednik. *Promet i potrošnja lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji u 2008. godini*. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, 2008
127. Radonjić V., urednik. *Promet i potrošnja lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji u 2009. godini*. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, 2009
128. Radonjić V., urednik. *Promet i potrošnja lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji u 2010. godini*. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, 2010
129. Sainsbury Centre for Mental Health. *Economic and social costs of mental illness in England*. The Sainsbury Centre for Mental Health; 2003.

130. Walsh, J. K. Clinical and socioeconomic correlates of insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 Suppl 8:13-9.
131. The Management of Post-Traumatic Stress Working Group VA/DoD Clinical Practice Guideline: Management of Post-traumatic Stress. Washington, D.C: Department of Veterans Affairs and Department of Defense; Oct, 2010.
132. Paykel, E. S.; Brugha, T., and Fryers, T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Aug; 15(4):411-23.
133. Rossler, W.; Salize, H. J.; van Os, J., and Riecher-Rossler, A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Aug; 15(4):399-409.
134. Berger W, Mendlowicz MV, Marques-Portella C, et al. Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:169–180.
135. Ballenger JC. Remission rates in patients with anxiety disorders treated with paroxetine. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1696–1707.
136. Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, et al. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: Results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:860–868
137. Hertzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, et al. Lack of efficacy for fluoxetine in PTSD: A placebo-controlled trial in combat veterans. *Ann Clin Psychiatry*. 2000;12:101–105.
138. Davidson J. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: A 6-month randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1158–1165.
139. Hoge CW. Interventions for war-related posttraumatic stress disorder: Meeting veterans where they are. *JAMA*. 2011;306:549–551.
140. Mohamed S, Rosenheck RA. Pharmacotherapy of PTSD in the U.S. Department of Veterans Affairs. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:959–965.
141. Schnurr PP, Friedman MJ, Engel CC, et al. Cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder in women: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:820–830.

142. Friedman MJ, Marmar CR, Baker DG, et al. Randomized, double-blind comparison of sertraline and placebo for posttraumatic stress disorder in a Department of Veterans Affairs setting. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:711–720.
143. Van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, et al. Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:517–522.
144. Milliken CS, Auchterlonie JL, Hoge CW. Longitudinal assessment of mental health problems among active and reserve component soldiers returning from the Iraq war. *JAMA*. 2007;298:2141–2148.
145. Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, et al. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283:1837–1844.
146. Davidson RT, Rothbaum BO, van der Kolk BA, et al. Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:485–492.
147. Zohar J, Amital D, Miodownik C, et al. Double-blind placebo-controlled pilot study of sertraline in military veterans with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22:190–195.
148. Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R. Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: A fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1982–1988.
149. Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, et al. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: Results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:860–868.
150. Connor KM, Sutherland SM, Tupler LA, et al. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder: Randomised, double-blind study. *Br J Psychiatry*. 1999;175:17–22. [[PubMed](#)]
151. Meltzer-Brody S, Connor KM, Churchill E, et al. Symptom-specific effects of fluoxetine in post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15:227–231.
152. Martenyi F, Brown EB, Caldwell CD. Failed efficacy of fluoxetine in the treatment of posttraumatic stress disorder: Results of a fixed-dose, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:166–170.

153. Martenyi F, Brown EB, Zhang H, et al. Fluoxetine v. placebo in prevention of relapse in post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry*. 2002;181:315–320.
154. Martenyi F, Brown EB, Zhang H, et al. Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:199–206.
155. Davidson J, Rothbaum BO, Tucker P, et al. Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: A sertraline- and placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:259–267.
156. Hamner MB, Deitsch SE, Brodrick PS, et al. Quetiapine treatment in patients with posttraumatic stress disorder: an open trial of adjunctive therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:15–20.
157. Hamner MB, Faldowski RA, Ulmer HG, et al. Adjunctive risperidone treatment in post-traumatic stress disorder: A preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18:1–8.
158. Krystal JH, Rosenheck RA, Cramer JA, et al. Adjunctive risperidone treatment for antidepressant-resistant symptoms of chronic military service-related PTSD: A randomized trial. *JAMA*. 2011;306:493–502.