

## ФАРМАКОЕКОНОМСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ АНКСИОЗНИХ ПОРЕМЕЋАЈА

Јањић В.<sup>1</sup>, Ђукић-Дејановић С.<sup>1</sup>, Миловановић Д.<sup>2</sup>, Букумирић З.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Психијатријска клиника, Медицински факултет, Клинички центар, Крагујевац

<sup>2</sup>Центар за клиничку и експерименталну фармакологију, Медицински факултет, Клинички центар, Крагујевац

<sup>3</sup>Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

## PHARMACOECONOMICAL CHARACTERISTICS OF ANXIETY DISORDERS

Јањић В.<sup>1</sup>, Ђукић-Дејановић С.<sup>1</sup>, Миловановић Д.<sup>2</sup>, Букумирић З.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Psychiatry Clinic, Clinical Center, Medical Faculty, Kragujevac

<sup>2</sup>Center for Clinical and Experimental Pharmacology, Clinical Center, Medical Faculty, Kragujevac

<sup>3</sup>Institute of Medical Statistics and Informatics, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

### SUMMARY

Anxiety disorders are very common illnesses that are reported in approximately one third to one quarter of the entire population during the lifetime. Many anxiety disorders are being reported early in life, they have chronic progress, and cause significant difficulties, interfere in daily life activities and create huge economical expenses. It has been evaluated that 46.6 billion dollars out of 147.8 billion dollars overall mental disorders expenses in US is being spent on anxiety disorders, while in European community those expenses exceed 41 billion Euros. In spite of that, pharmacoeconomical aspects of these illnesses so far drawn much less attention than so called large mental illnesses (schizophrenia, depression), and the reason for that is probably that earlier relatively cheap benzodiazepines were dominantly used in treating anxiety disorders. However, in newer times the anti-depressives became the first choice for anxiety disorders, especially those from the group of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). The increase of anxiety disorders prevalence and changes in modern pharmacotherapy create promising research conditions for starting the studies in area of pharmacoeconomics in the world, and in our country.

Key words: Pharmacoeconomics, Anxiety disorders.

### САЖЕТАК

Анксиозни поремећаји су веома честа обољења која се јављају код приближно једне трећине до четвртине укупне популације током живота. Многи анксиозни поремећаји се јављају рано, имају хронични ток и узрокују значајне тегобе, интерферирају са свакодневним животним активностима и стварају огромне економске трошкове. Процењено је да од 147.8 милијарди долара укупних трошкова САД за сва ментална обољења на анксиозне поремећаје отпада 46.6 милијарди, док у Европској унији ти трошкови износе преко 41 милијарду евра. Упркос наведеном, фармакокономски аспекти ових обољења су до сада привлачили знатно мање пажње од тзв. великих менталних обољења (схизофренија, депресија), вероватно из разлога што су се раније у лечењу анксиозних поремећаја доминантно користили релативно јефтине бензодиазепини. Међутим, у новије време први избор за анксиозне поремећаје постају антидепресиви, посебно они из групе селективних блокатора преузимања серотонина (SSRI). Пораст преваленце анксиозних поремећаја и измене у савременој фармакотерапији стварају повољну истраживачку климу за започињање студија у области фармакономије како у свету тако и у нашој средини.

Кључне речи: Фармакономија, Анксиозни поремећаји.

### УВОД

Анксиозни поремећаји чине хетерогену групу сродних клиничких ентитета које карактерише постојање патолошког страха који може бити јасно испољен или, пак, скривен, да има различите облике и интензитет, да се јавља као скуп симптома или да условљава развој других психопатолошких садржаја, телесних реакција и облика понашања, што све осиромашује лични, породични, професионални и друштвени живот оболелих особа (1). У дијагностичком смислу према Међу-

народној класификацији болести МКБ-10 анксиозни поремећаји су сврстани у групу названу Неуротски, са стресом повезани и соматоформни поремећаји у оквиру које се описују неколико подгрупа поремећаја: Фобична стања страха, Други облици страха, Присилна и компулзивна неуроza, Реакције на тежак стрес и поремећаји прилагођавања, Дисоцијативни (конверзивни) поремећаји, Соматоформни поремећаји и Други неуротски поремећаји. У клиничкој пракси симптоми каракте-

ристични за појединачне ентитете су често удружени. Није ретка ни удруженост са другим менталним поремећајима и болестима зависности, посебно депресијом и алкохолизмом (коморбидитети) (2).

Анксиозни поремећаји су веома честа обољења. Грубе процене су показале да приближно једна трећина до четвртине укупне популације испољава различито интензивне анксиозне сметње током неког периода живота (3). Истраживања у Америци указују да око четвртина одраслих становника пати бар од једног анксиозног поремећаја током свог живота (4). Уопште узев, савремени свет бележи тренд континуираног пораста посета лекару због проблема анксиозности различитих клиничких облика (Табела 1).

**Табела 1.** - *Годишња стопа анксиозних поремећаја на 1000 одраслих становника у САД у периоду од 1990-1997.*

Тип анксиозног поремећаја	'90-'91	'92-'93	'94-'95	'96-'97
Анксиозни поремећај, укупно	30.8	38.6	42.1	42.8
Неспецификовани	23.2	29.6	32.6	28.7
Панични поремећај	4.5	5.9	6.5	9.5
Генерализов. анкс. поремећај	3.3	3.4	3.4	5.2

према: Skear et al. 2000

Болесници са анксиозним поремећајем најчешће се лече код лекара опште праксе, по неким проценама, у Великој Британији тек 10% оболелих стигне код лекара специјалисте (нешто виши проценат оболелих стиже до лекара специјалисте у Америци и континенталној Европи) (6). Специфичност третмана код лекара опште праксе јесте у томе да се обично лечи симптом болести, односно не дијагностикује се психијатријски поремећај, што отежава праћење и поређење ових података.

#### **Анксиозни поремећаји и економске последице**

Многи анксиозни поремећаји се јављају рано, често имају хронични ток, и узрокују значајне тегобе, интерферирају са свакодневним животним активностима и стварају економске трошкове (7). Нпр. у групи мушкараца са анксиозним поремећајима, стопа незапослености може досећи и 60%. Узимајући у обзир све економске последице (трошкове) менталних поремећаја у САД, процењено је да од 147.8 милијарди долара укупних трошкова за сва ментална обољења на анксиозне поремећаје отпада 46.6 милијарди (8). Процењено је да укупни трошкови које изазивају анксиозни поремећаји у Европској унији износе 41,372,000,000 € (9). У трошковима за лекове и оним трошковима који настају као последица губитка радне способности због менталних обољења анксиозни поремећаји учествују са око 50%. Преведено на индивидуални ниво, годишњи трошкови анксиозних поремећаја износе око 1500 америчких долара по оболелом, од чега више од половине (54%) чине директни медицински трошкови (10), док је у Шведској процењено да трошак по пацијенту са

анксиозним поремећајем износи око 2003 €(11). Око 250 долара чини губитак на радном месту, пре као последица пада продуктивности него апстинентизма. Међу анксиозним обољењима, посттрауматски стресни поремећај и панични поремећај ангажују највише ресурса. Ипак, нелечени анксиозни поремећаји су још скупљи (тзв. "offset effect"). Тако је у једној студији која је трајала 12 месеци показано да се лечењем анксиозног поремећаја остварују свеукупне уштеде за око 14% (12).

Упркос наведеном, фармакокономски аспекти ових обољења су до сада привлачили знатно мање пажње од тзв. великих менталних обољења (схизофренија, депресија). Бројни су разлози за то а један од њих би могао свакако бити и коришћење релативно јефтних генеричких препарата бензодиазепина, лекова који су дуго били стожер фармакотерапије анксиозности. Међутим, у новије време први избор за многе анксиозне поремећаје постају антидепресиви, посебно они из групе селективних блокатора преузимања серотонина (SSRI). Стопа прописивања анксиолитика опада, док је прописивање антидепресива и комбиноване терапије у порасту (Табела 2). Приликом избора конкретног лека из групе антидепресива треба узети у обзир и чињенице да класични антидепресиви и SSRI су еквивалентне ефикасности, при чему се потоњи боље подносе али су знатно скупљи лекови. Савремени ставови сугеришу продужење фазе одржавања фармакотерапије анксиозних поремећаја (годину па и више) али то би могло да има негативне фармакокономске импликације, јер би се однос трошак-ефикасност могао померати ка неповољнијим вредностима (13).

**Табела 2.** - *Употреба лекова за анксиозне поремећаје у САД у периоду од 1990-1997.*

Лек	'90-'91	'92-'93	'94-'95	'96-'97
Антидепресиви	16.2	22.0	30.9	34.2
SSRI	3.8	7.7	17.4	20.1
Анксиолитици	46.0	45.7	47.1	39.7
Алпразолам	23.2	21.4	26.8	19.7
Антидепресиви и анксиолитици	7.4	9.5	15.5	13.8

према: Skear et al. 2000

Пораст преваленце анксиозних поремећаја и измене у савременој фармакотерапији стварају повољну истраживачку климу за започињање студија у области фармакономије. С тим у вези, почетни резултати су више него охрабрујући. Иако детаљни подаци још увек недостају недавне студије су показале да SSRI узрокују смањење коришћења неких здравствених ресурса као што су посете ургентним одељењима и лабораторијске анализе (14), што би, логично, требало да има позитивне економске реперкусије. У једној другој студији просечни дневни трошак који болнице треба да издвоје за набавку дневне дозе неког лека из групе SSRI скоро да не прелази 2 долара. Упоредна анализа трошкова лекова из ове подгрупе (нека врста "cost-minimization" анализе) је показала да сертралин има најповољнији профил јер дневно за њега треба издвојити \$1.18, за флуоксетин \$2.01, а пароксетин \$1.24 (15).

Фаворизовање сертралина у установама које су биле предмет ове анализе је остварило уштеде од \$302,674 на годишњем нивоу. У фармакоекономској студији у Аустралији праћен је профил трошак-ефикасност терапије анксиозних поремећаја у великој популацији особа. Као мера клиничке ефикасности је коришћена година живота праћена дисфункцијом у сфери здравља (енгл. "years lived with disability" - YLD). Укупни директни медицински трошкови су износили око 400 милиона долара док је трошак по спреченој YLD (по пацијенту) био од 7,761 долара за генерализовани анксиозни поремећај до 34,389 долара за панични поремећај/агорафобију. Ако би се целокупна терапија доследно спроводила према препорукама медицине засноване на доказима онда би се ниво трошкова задржао али би се значајно повећале здравствене користи тако да би тада трошак по спреченој YLD био увек испод 20,000 долара (16). Дакле, постоји велики простор да се постојећи, релативно повољан економски профил фармакотерапије, значајно унапреди.

#### Економски аспекти појединих анксиозних поремећаја

Досадашње економске анализе анксиозних поремећаја су претежно биле усмерене према паничном поремећају и делом обесивно компулзивном поремећају, док се о економским импликацијама осталих клиничких ентитета за сада мало зна. Прави **панични поремећај** је релативно редак (превалентце 1,7%), али се блажа панична симптоматологија (недовољна за постављање дијагнозе) може регистровати и до 10% особа у општој популацији. Једна од карактеристика овог обољења је висок ниво ангажовања ресурса здравствене службе. Скоро половина пацијената са паничним поремећајима више пута долази код лекара, док код социјалне фобије то чини тек сваки 14-ти (17, 18). Због неспецифичних, вегетативних и соматских тегоба, често се примењује опсежна дијагностичка евалуација а понекад и прописују скупи, у суштини непотребни лекови. У поређењу са социјалном фобијом, укупни медицински трошкови су 6 пута већи за панични поремећај. Ипак, кад се постави дијагноза паничног поремећаја, непосредни трошкови за лекове порасту за око 4 пута у односу на период пре идентификовања праве дијагнозе. Поред медицинских трошкова, значајни су индиректни економски губици. До две трећине пацијената износи податак о губитку посла или смањеним приходима, немогућности дужег управљања моторним возилом и повећаном конзумирању алкохола. У лечењу паничног поремећаја најчешће се користе антидепресиви, потом бензодиазепини, а знатно ређе релаксанти, бета-блокатори или други лекови (мање од 10%). Ипак, на цену лечења значајно утиче избор појединачног лека унутар групе и дозни режим. Трошкови прописивања флуоксетина и алпразолама у високим дозама учествују са око 3/4 у укупним медицинским трошковима, алпразолама у ниским дозама са око 50%, а имипрамина тек са 1/5 (12). У једној рандомизованој контролисаној студији је показано да је од особа са паничним поремећајем

који се лече амбулантно око 70% посећивало лекаре у примарној здравственој заштити, 47% специјализоване психијатријске ординације а 46.8% особа непсихијатријске ординације (најчешће консултације кардиолога, 20.6%). Трошкови за лечење једне епизоде су били 3339 долара од чега је половина била резервисана за специјализоване психијатријске услуге (19). Према смерницама Новог Зеланда и Аустралије први избор за лечење паничног поремећаја је когнитивна бихејвиорална терапија јер је ефикаснија и има бољи однос трошак-ефикасност од лекова (20). Ипак, чини се да су у нашим условима лекови знатно погоднији с обзиром на учесталост паничног поремећаја, тренутне могућности здравствене службе у вези широке примене психотерапије и позитивног става већине пацијената према медикацији.

**Социјални анксиозни поремећај** није чест, али с обзиром на рани почетак и дуго трајање, здравствени и економски значај овог обољења је значајан, посебно код коморбидитета са депресијом. Пацијенти са социјалном фобијом су чешће припадници нижих социоекономских групација, имају нижи степен образовања, висок степен незапослености, малу продуктивност, ниске приходе и погоршан квалитет живота. Међутим, ако су запослене, особе са овим поремећајем немају проблема са зарадом, делом јер чешће користе фондове социјалног давања. У принципу, учесталост употребе лекова (без коморбидитета) је релативно ниска, највише до 20%. Трошкови су за око 50% виши код компликованијих, коморбидитетних социјалних фобија. Ова разлика потиче од учесталијег коришћења лекова, посета лекару опште праксе и кућних посета (21).

**Обесивно-компулзивни поремећај** чини око петине трошкова свих анксиозних поремећаја. Стопа запослености је упоредива са општом популацијом, али су одсуства с посла чешћа. У ранијим студијама употреба лекова није чинила значајнији део трошкова (тек 20-и део), али шира примена селективних блокатора серотонина у последњој деценији је утицала на повећање удела медикамената. То се посебно односи на особе са психијатријским коморбидитетима. Код ове групе се региструју и значајно виши хоспитални трошкови, три пута су већи у односу на општу популацију. Губитак радног места је 4 пута чешћи у односу на обесивно-компулзивни поремећај без коморбидитета (6). Превалентца генерализованог анксиозног поремећаја у општој популацији износи нешто преко 1%, а током читавог живота око 5%. Тек сваки десети пацијент има изоловану форму, док су остале најчешће удружене са депресивним симптомима, или, чешће, симптомима других анксиозних поремећаја. Фармакоекономски аспекти овог клиничког ентитета су за сада мало истраживани.

#### ЗАКЉУЧЦИ

- Анксиозни поремећаји су чести ментални проблеми у општој популацији,
- Учесталост, рани почетак, хронични ток и тежина симптома чине да анксиозни поремећаји представљају значајан економски проблем савременог друштва,

- Присуство коморбидитета, које је често у анксиозним поремећајима, има негативне економске реперкусије,

- У фармакоекономским студијама се морају посебно проучавати особе са изолованим анксиозним поремећајима од оних са коморбидитетима,

- Фармакоекономски аспекти анксиозних поремећаја су за сада мало истраживани, али су почетни резултати иностраних студија више него охрабрујући,

- Пораст преваленце анксиозних поремећаја и измене у савременој фармакотерапији стварају повољну истраживачку климу за започињање студија у области фармакоекономије и у нашој средини.

## ЛИТЕРАТУРА

- Erić Lj. Neurotski, sa stresom povezani i somatoformni poremećaji. U: Psihijatrija-Neuroze: Erić Lj, Kaličanin P. Medicinski fakultet u Beogradu, 2000. 2-5
- Woodman LC. Anxiety Disorders: Worried about Worrying. University of Iowa Health Science Relations-Internally Peer Reviewed, 2003.
- Lepine JP. The epidemiology of anxiety disorders: Prevalence and societal costs. The Journal of clinical psychiatry. Supplement 2002, vol. 63: 24-8.
- Kessler RC, McGonagle KA, Shanyang Z, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 8-19.
- Skaer TL, Robison LM, Sclar DA, Galin RS. Anxiety disorders in the USA, 1990 to 1997 - trend in complaint, diagnosis, use of pharmacotherapy and diagnosis of comorbid depression. Clin Drug Invest 2000; 20: 237-44.
- Taylor D, Knapp M, Kerwin R. Pharmacoeconomics in psychiatry. London: Martin Dunitz, 2002.
- Miljević Č, Milosavljević M. Farmakoekonomija anksioznih poremećaja. U: Farmakoekonomija u psihijatriji, Prostran M, Samardžić R, Timotijević I. et al. Medicinski fakultet u Beogradu, 2006. 179-87.
- Rice DP, Miller LS. Health economics and cost implications of anxiety and other mental disorders in the United States. Br J Psychiatry 1998; 173 (suppl 34): 4-9.
- Andlin-Sobocki P. Cost of anxiety disorders in Europe. European Journal of Neurology 2005; 12: 12-6.
- Greenberger PE, Sisitsky T, Kessler RC, et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. J Clin Psychiatry 1999; 60: 427-35.
- Löthgren M. Economic evidence in anxiety disorders: a review. The European Journal of Health Economics. 2004;5 (S1):20-5.
- Salvador-Carulla L, Segui J, Fernandez-Cano P. et al. Costs and offset effect in panic disorders. Br J Psychiatry, 1995 :166 (suppl. 27), 23-8.
- Rollman BL, Belnap BH, Mazumdar S, et al. A randomized trial to improve the quality of treatment for panic and generalized anxiety disorders in primary care. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:1332-41.
- Grudzinski AN. Considerations in the treatment of anxiety disorders: a pharmacoeconomic review. Expert Opin Pharmacother 2001; 2: 1557-69.
- Singletary T, North DS, Weiss M, Marman G. A cost-effective approach to the use of selective serotonin reuptake inhibitors in a Veterans Affairs Medical Center. Am J Manag Care. 1997; 3: 125-9.
- Issakidis C, Sanderson K, Corry J, Andrews G, Lapsley H. Modelling the population cost-effectiveness of current and evidence-based optimal treatment for anxiety disorders. Psychol Med 2004; 34: 19-35.
- Rees CS, Richards JC, Smith LM. Medical utilisation and cost in panic disorder: comparison with social phobia. J Anxiety Disord 1998; 12: 421-35.
- Stein MB, Roy-Byrne PP, Craske MG, Bystritsky A, Sullivan G, Pyne JM, et al. Functional impact and health utility of anxiety disorders in primary care outpatients. Med Care. 2005;43:1164-70.
- Leon AC, Olfson M, Portera L. Service utilization and expenditures for the treatment of panic disorder. Gen Hosp Psychiatry 1997; 19: 82-8.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Panic Disorder and Agoraphobia. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia. Aust NZ J Psychiatry 2003; 37: 641-56.
- Patel A, Knapp M, Henderson J, Baldwin D. The economic consequences of social phobia. J Affect Disord 2002; 68: 221-33.