

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ



THE MEDICAL FACULTY
UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

Вера Дабановић

**КОНВЕРГЕНТНА ВАЛИДАЦИЈА ФАРМАКОЕКОНОМСКИХ
АСПЕКТА ТЕРАПИЈЕ БЕНИГНЕ ХИПЕРПЛАЗИЈЕ
ПРОСТАТЕ У ЦРНОЈ ГОРИ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

КРАГУЈЕВАЦ, 2015

САДРЖАЈ

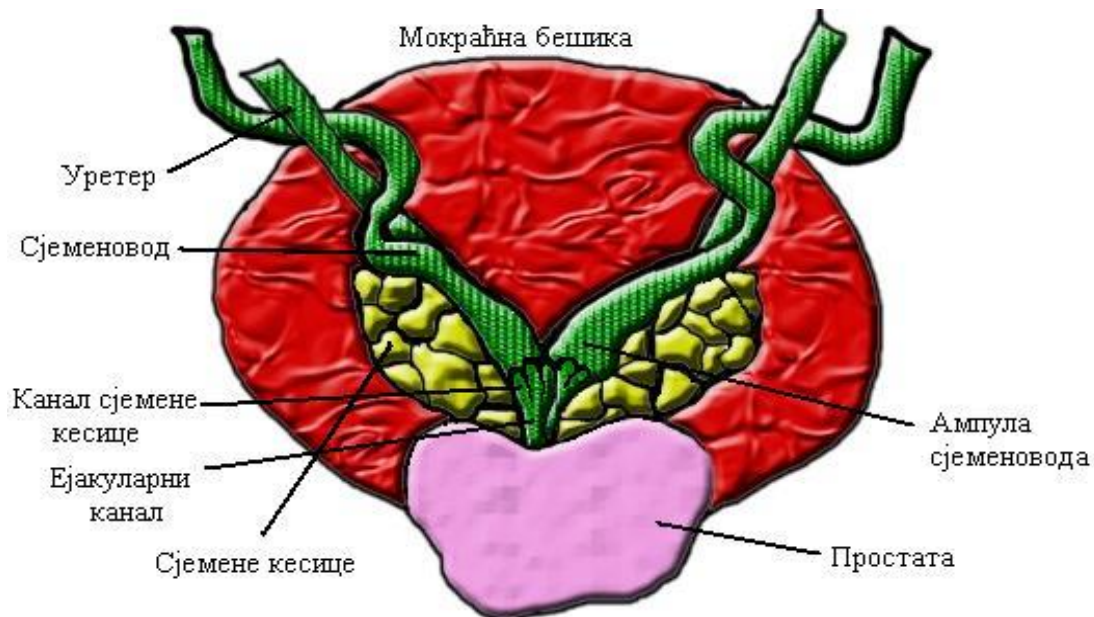
1. УВОД	Error! Bookmark not defined.
1.1. Простата	Error! Bookmark not defined.
1.2. Бенигна хиперплазија простате (БПХ)	Error! Bookmark not defined.
1.2.1. Етиологија БПХ.....	3
1.2.2. Преваленца БПХ	4
1.2.3. Патологија БПХ	Error! Bookmark not defined.
1.2.4. Фактори ризика за БПХ.....	6
1.4.2.1. Животна доб	6
1.4.2.2. Полни хормони.....	6
1.4.2.3. Метаболички синдром.....	7
1.4.2.4. Инфламација.....	8
1.2.5. Симптоматологија и компликације БПХ.....	8
1.2.6. Дијагностика БПХ.....	9
1.2.6.1. Историја болести.....	9
1.2.6.2. Физички преглед (дигитални ректални преглед).....	9
1.2.6.3. Лабораторијски налази	10
1.2.6.4. Међународни простата симптом скор (И-ПСС)	10
1.2.6.5. Цистоскопија	12
1.2.6.6. Ултразвучни преглед	12
1.2.6.7. Уродинамска испитивања	12
1.3. Терапија БПХ	12
1.3.1. Концепт праћења-"опрезно чекање" (<i>Watchful Waiting</i>)	14
1.3.2. Фармаколошки третман БПХ	14
1.3.2.1. Антагонисти алфа адренергичких рецептора.....	15
1.3.2.2. Инхибитори 5-алфа редуктазе	17
1.3.2.3. Комбинована терапија	22
1.3.2.4. Антихолинергички (антимускарински) љекови	23
1.3.2.5. Биљни препарати (фитотерапија).....	24
1.3.3. Хируршка интервенција.....	25
1.3.3.1. Трансуретрална ресекција простате (ТУРП).....	25
1.4. Квалитет живота обољелих од БПХ.....	26
1.5. Фармакоекономија	28
1.5.1. Фармакоекономске методе и принципи.....	29
1.5.2. Анализа одлучивања (<i>Decision analysis</i>).....	31
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	32
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД	33

3.1. Студија трошкова (<i>Cost study</i>)	33
3.2. Студија односа трошкова и ефеката (<i>Cost Effectiveness study</i>)	37
3.2.1. Анализа осјетљивости.	42
3.2.1.1. Пробабилистичка анализа осјетљивости	42
3.2.1.2. Једносмјерна анализа осјетљивости.....	43
3.3. Квалитативна студија анализе интервјуа.....	43
4. РЕЗУЛТАТИ.....	45
4.1. Резултати везани за трошкове лијечења БПХ.....	45
4.2. Резултати односа трошкова и ефеката финастерида и дутастерида	61
4.2.1. Анализа осјетљивости	75
4.3. Резултати интервјуа	81
5. ДИСКУСИЈА.....	84
6. ЗАКЉУЧЦИ СТУДИЈЕ.....	94
6.1. Закључци студије трошкова.....	94
6.2. Закључци студије односа трошкова и ефеката	94
6.3. Закључци везани за резултате интервјуа	94
7. ЛИТЕРАТУРА.....	96

1. УВОД

1.1. ПРОСТАТА

Простата је жлездано-мишићни орган и саставни дио мушког репродуктивног система. Глатка мишићна и еластична влакна граде мрежасту структуру, у чијим међупросторима је смјештено жлездано ткиво простате. Нормална простата одраслог мушкарца својим обликом и величином подсећа на кестен, па се назива и "кестењача". Просјечне димензије простате су: висина 3-4cm, ширина 4-5cm, дебљина око 2,5cm а тежина варира између 16 и 22 грама. Смјештена је у субперитонеалном спрату карличне дупље, иза препонске симфизе и задњим дијелом се наслања на завршни дио ректума. Простата је лоцирана директно испод мокраћне бешике и кроз њу пролази дио мокраћног канала, тзв. простатични дио уретре, дужине око 3cm, који спроводи мокраћу од бешике до излазног отвора на врху пениса. Сјемене кесице и ампуле сјемевода протежу се дуж задњег дијела простате а укосом од њих воде ејакулаторни канали, кроз које се транспортује сперма од сјемених кесица до простатичног дијела уретре (1).



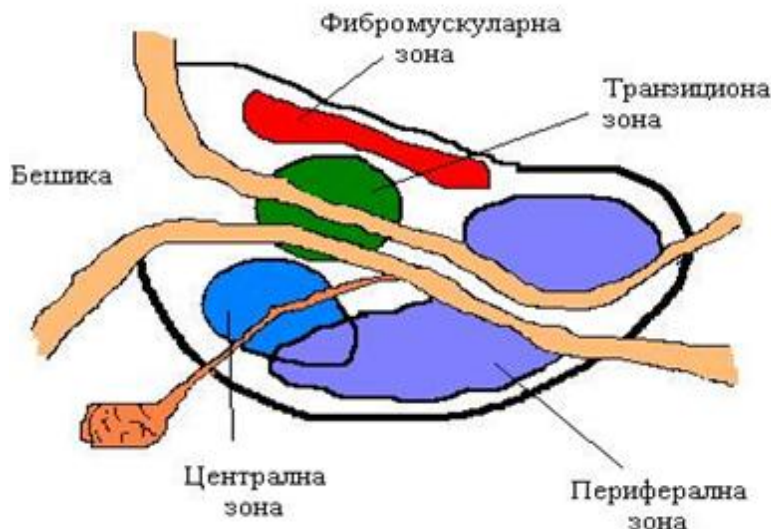
Slika 1. Анатомија простате

У структурном смислу (Слика 2) простата се може подијелити на централну, периферну, транзициону и anteriорну фибромускуларну зону. Свака зона је специфична у погледу грађе и функције, из чега проистиче и различита заступљеност одређених обољења простате.

- Централна зона чини око 25% волумена простате и окружује ејакулаторни канал. Око 25% свих карцинома простате настаје у овој зони.
- Периферна зона је облика лијевка и чини до 70% структуре простате. Окружује дистални дио уретре и више од 64% карцинома простате потиче из овог сегмента.
- Транзициона зона обухвата 5% до 10% жлезданог дијела простате. Састоји се од периуретралних жлијезда које се налазе непосредно испод епитела уретре. Ова зона окружује проксималну уретру и она је заправо онај дио простате који се увећава током живота, односно, она је мјесто настанка бенигне хиперплазије простате (БПХ).

- Антериорна фибромускуларна зона чини око 5% волумена простате, и састоји се од мишићног и фиброзног ткива без жлезданих елемената.

Сви структурни дјелови заједно су обмотани спољашњом чврстом, фиброзном капсулом (2). Периферна и транзициона зона имају највећи клинички значај.



Слика 2. Зоне простате

Простата, као мишићно жлездани орган, има двоструку улогу. Мишићно ткиво простате контракцијама контролише излазни млаз мокраће. Жлездани канали луче секрет млијечно бијеле боје, који чини око 30 % сјемене течности. Овај секрет има улогу да неутралише киселу средину уретре и вагиналног секрета, штити покретљивост сперматозоида и омогућава процес оплођења (3).

1.2. БЕНИГНА ХИПЕРПЛАЗИЈА ПРОСТАТЕ (БПХ)

БПХ је хистолошка дијагноза која подразумијева пролиферацију глатких мишићних и епителних ћелија транзиционе зоне простате, доводећи до анатомског увећања простате и субвезикалне опструкције (4). Као посљедица се јављају карактеристични симптоми доњег уринарног тракта (ЛУТС), праћени често поремећајима сексуалне функције (5). ЛУТС И БПХ имају негативне посљедице на глобално здравље старијих особа и нарушавају квалитет живота (QoL), смањењем свакодневних животних активности и повећањем депресије (6). Права природа овог

обољења је неразјашњена, није још утврђено да ли је овај процес хипертрофија, хиперплазија или неоплазија.

Термин БПХ има различите конотације од стране патолога и уролога, па се дефинишу микроскопска БПХ, макроскопска БПХ и клиничка БПХ.

- Микроскопска БПХ представља хистолошки налаз који карактерише ћелијска пролиферација стромалних и епителних елемената простате.
- Макроскопска БПХ се односи на увећање простате, које се јавља као последица ћелијске пролиферације микроскопске БПХ.
- Клиничка БПХ обухвата симптоме доњег уринарног тракта, дисфункцију мокраћне бешике, хематурију и инфекције уринарног тракта, које су резултат макроскопске БПХ (7).

1.2.1. Етиологија БХП

И данас постоје недоумице по питању етиологије БПХ. Несумњиво је да су старије животно доба и хормонски статус најзначајнији фактори за појаву и развој овог обољења. Узроци и патогенеза БПХ су тумачени кроз више различитих теорија, а најзаступљеније су три теорије (8):

1. Теорија базирана на хормонским механизмима - ДХТ (дихидротестостерон) хипотеза, која тумачи хормон ДХТ као кључни медијатор раста простате. ДХТ се синтетише у простати из циркулишућег тестостерона (од кога је вишеструко дјелотворнији) под утицајем ензима 5 алфа-редуктазе, типа 2. Овај ензим се углавном налази у строми простате. Синтетисани ДХТ дјелује ендокрино на циљне ћелије, аутокрينو у стромалним ћелијама, а паракрино дифузијом у околним епителним ћелијама. У оба наведена типа ћелија ДХТ се везује за рецепторе у једру чиме се покреће транскрипција фактора раста, који имају митогено дејство на епителне и стромалне ћелије простате.

2. "Stem cell" теорија (теорија матичне ћелије) – по овој теорији ткиво простате одраслог мушкарца стално се обнавља, захваљујући матичним ћелијама. Унутар простате, поред епителних матичних ћелија постоје и мезенхималне матичне ћелије, које са једне стране утичу на брзу пролиферацију ћелија простате, а са друге стране смањују апоптозу ових ћелија.

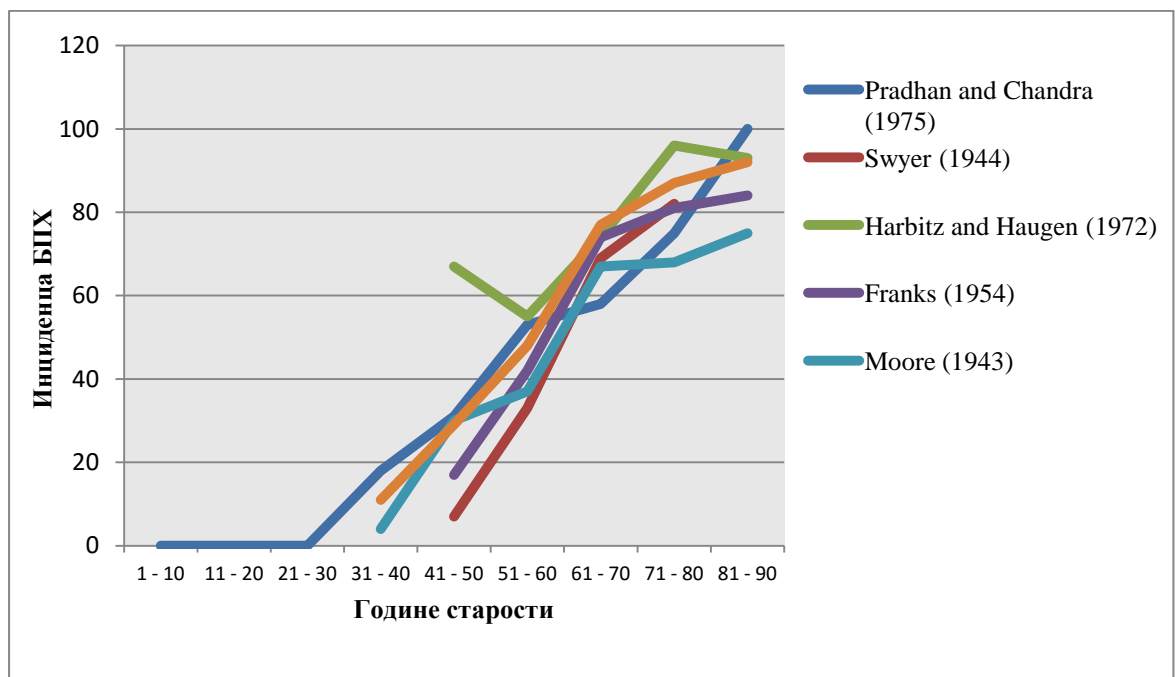
3. Теорија о интеракцији строма – епител, заснива се на способности стромалних ћелија да модулирају диференцирање епитела простате. Фактори раста

које производе епителијалне и стромалне ћелије могу директно допринијети неконтролисаном расту ткива простате..

Поред набројаних теорија постоји и теорија синтезе која комбинацијом сва три тумачења објашњава настанак БПХ.

1.2.2. Преваленца БПХ

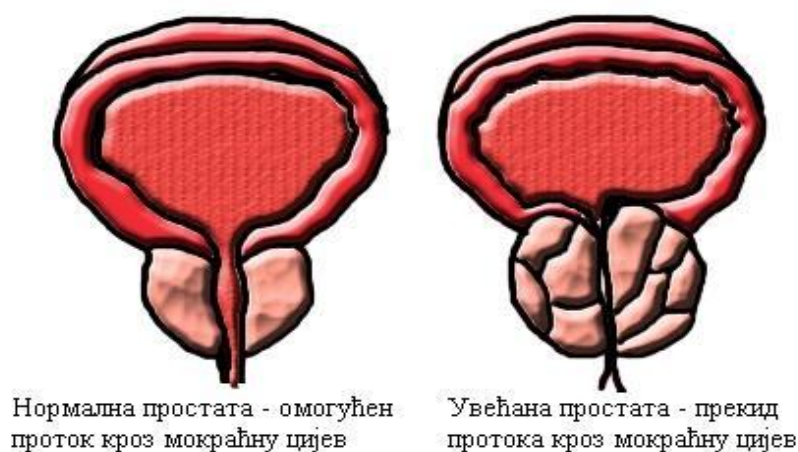
Хистолошка преваленца БПХ, која је испитивана студијама широм свијета, је око 10% код мушкараца у њиховим 30-им годинама, 20% за мушкарце у 40-им, од 50% до 60% код мушкараца старости 60 година и 80% до 90% код мушкараца који имају од 70 до 79 година (9). Клиничке студије су показале да инциденца БХП расте са старосном доби (10,11,12,13,14,15) (Слика 3).Обзиром на то да животни вијек има тренд продужења, за очекивати је даље повећање учесталости ове болести. Најновија студија Фонда за становништво Уједињених Нација (United Nations Population Fund - UNFPA) показује да свјетска популација убрзано стари. До 2050. године број старијих особа од 60 година надмашиће број млађих од 15 година. Свјетско становништво повећаће се са 7,2 милијарде у 2012. на 9,6 милијарди у 2050. години. У исто вријеме број старијих људи преко 60 година са 810 милиона повећаће се до 2050. године на 2 милијарде (16). Тренутне процјене у Сједињеним Америчким Државама (САД) указују да ће се број особа старијих од 65 година повећати за 37% а особа старијих од 80 година за више од 100% у периоду 2010-2030. година (17).



Слика 3. Инциденца БХП у односу на године живота

1.2.3. Патологија БХП

Увећана простата продужава простатични дио уретре, истовремено вршећи притисак на њу, што доводи до повећаног отпора при протоку урина и отежаног мокрења (Слика 4), односно до појаве симптома ЛУТС-а. Као резултат увећања простате долази до појаве опструкције која може бити динамичка и статичка. Статичка опструкција је условљена деформацијом простатичног дијела уретре, на коју врши притисак увећана простата, док се динамичка опструкција односи на повећан притисак глатких мишића унутар простате (18).



Слика 4. Утицај увећане простате на проток урина

1.2.4. Фактори ризика за БПХ

У процесу развоја и прогресије БПХ је укључено више фактора. Иако старење представља главни фактор недавне студије су нагласиле кључну улогу хормонског статуса, метаболичког синдрома и инфламације.

1.2.4.1. Животна доб

Старење је најзначајнији фактор ризика за развој БПХ и појаве ЛУТС (19,20). Потврђено је да постоји корелација између старости и маркера БПХ прогресије (21). У *Olmsted County* студији забиљежено је присуство умјерених до тешких симптома код 13% мушкараца старости од 40 до 49 година у односу на 28% код мушкараца старијих од 70 година (22). Резултати студије Лоеб и сарадника, који су вршили мјерење

величине простате магнетном резонанцом током 4,3 године, показују да је просјечна запремина простате већа за 0,6ml по години старости, што одговара средњој стопи раста од 2,5% годишње (23).

1.2.4.2. Полни хормони

Андрогени и естрогени хормони су узрок настанка и развоја БПХ. Супресија андрогена доводи до смањења волумена простате, док њихова надокнада доводи до повратка простате на оригиналну величину (24). Мушкарци кастрирани прије пубертета не развијају БПХ, што наводи на закључак да су андрогени неопходни за развој БПХ.

У андрогене спадају тестостерон, дехидроепиандростерон (ДХЕА) андростендион. Тестостерон синтетишу Лајдигове ћелије тестиса и најактивнији је од свих андрогених хормона. Његова активност је 10 пута већа од андростендиона, а 20 пута већа од ДХЕА (25). Студије о интрапростатичним полним стероидним хормонима су показале да биорасположиви ниво тестостерона опада са годинама, метаболише се у ДХТ, који је потентнији два до три пута од тестостерона (25,26). Ова конверзија се дешава под дејством ензима 5- α редуктазе, који је присутан у фибробластима строме и у базалним епителним ћелијама. ДХТ стимулише неколико фактора раста, који утичу на ћелијску пролиферацију жлезданог паренхима простате и њено увећање (27). У студијама, на основу анализа ткива узорака лешева са БПХ, забиљежено је високо везивање ДХТ за рецептор (28), као и повећана акумулација ДХТ (29,30).

Волумен простате корелира позитивно с нивоом естрогена код мушкараца више него ниво тестостерона што наводи на закључак да су естрогени такође укључени у развој БПХ. У старијој доби, ниво плазма андрогена се постепено смањује, док ниво слободног циркулишућег естрадиола остаје константан због пораста тјелесне тежине и масног ткива (31). Повећан ниво естрогенске стимулације доводи до реактивације раста простатичног ткива (32,33). Циркулишући тестостерон се метаболише путем СYP19/ароматазе у потентан естроген – естрадиол-17 β који директно утиче на раст простате (27,34).

1.2.4.3. Метаболички синдром

Последњих година је проучавана повезаност између метаболичког синдрома и БПХ. Годишња стопа раста БПХ је у позитивној корелацији са растом дијастолног крвног притиска, индексом тјелесне масе и нивоом плазма инсулина а у негативној корелацији са нивоом ХДЛ холестерола (35,36,37). Артеријска хипертензија се јавља код око 25% обољелих од БПХ (38). Епидемиолошке студије су показале да мушкарци са хипертензијом имају веће шансе за развој и прогресију БПХ, као и потребе за чешћим подвргавањем медицинским третманима и хируршким интервенцијама, у односу на здраве мушкарце (39,40). Већа средња годишња стопа раста простате и присуство тежих симптома БПХ је забиљежена код мушкараца који имају дијабетес у поређењу са мушкарцима обољелим од БПХ који немају дијабетес (41,42).

1.2.4.4. Инфламација

Велики број студија показује корелацију упалних процеса са развојем БПХ. Присуство хетерогених бактеријских и вирусних сојева доводи до продукције проинфламаторних цитокина и хемокина у стромалним ћелијама простате и до раста простате (43). Различити су проценти распрострањеног инфламаторног инфилтрата, од 48% до 98,1% (44,45). Инфламације су биле повезане са значајно већим простатама, вишим нивоима ПСА, и већем ризику од акутне уринарне ретенције (46,47). Да је инфламација у директној корелацији са БПХ показује и студија Sauev-a и сарадника, чији резултати указују да сузбијање инфламације свакодневном употребом нестероидних антиинфламаторних љекова значајно успоравају процес БПХ (48).

1.2.5. Симптоматологија и компликације БПХ

Симптоматологију бенигне хиперплазије простате представљају иритативне и опструктивне сметње доњег уринарног тракта (9,49). Иритативне сметње се огледају у императивном нагону за мокрењем, као и учесталом дневном а посебно ноћном мокрењу (ноктурија). Ови симптоми су неспецифични и јављају се и код других обољења бешике и уретре. Опструктивне сметње се карактеришу напрезањем при мокрењу, отежаним почетком мокрења, ослабљеним млазом, и осјећајем некомплетног пражњења бешике (9).

Поред ових симптома јављају се теже компликације (50):

1. Ретенција урина представља немогућност потпуног пражњења бешике уз веома изражен нагон за мокрењем. Дефинише се као акутна (АУР) и хронична ретенција урина (ЦУР). АУР се карактерише веома јаким боловима услед растезања бешике проузроковане великим волуменом урина. Пацијенти са ЦУР имају непотпуно пражњење са значајном количином резидуалног урина и обично је безболна због спорог почетка процеса. Појаву ретенције поспјешује више фактора, а најзначајни су нагло уношење веће количине течности и физичка неактивност пацијента (сједење и лежање у дужем временском периоду). Такође и употреба одређених љекова, као што су агонисти адренергичких рецептора, антихолинергички љекови и анестетици, може фаворизовати појаву ретенције.

2. Инфекције могу бити једноставне и компликоване у зависности да ли захватају структурне или функционалне дјелове урогениталног система. Јављају се услед неадекватног пражњења бешике, при чему резидуални урин представља медијум за контаминацију бактеријама. Такође се може јавити и секундарна инфекција након катетеризације пацијената. Најчешћи проузроковачи инфекција су грам негативне бактерије.

3. Калкулоза мокраћне бешике представља резултат присуства резидуалног урина и посљедичне инфекције. Настали калкулуси доводе до изражајнијих симптома БПХ.

4. Дивертикулум мокраћне бешике је врећасто испупчење слузнице бешике проузроковано увећаном простатом и спазмом сфинктера, чиме се повећава интравезикални притисак који доводи до атрофије детрузора.

5. Хематурија се најчешће јавља услед инфекција и калкулоза уринарног тракта као и физичког притиска увећане постате, што доводи до оштећења малих крвних судова.

6. Ренална инсуфицијенција је присутна код пацијената који имају спор ток развоја болести услед чега не долази до идентификације дистензије детрузора. ЦУР је главни механизам за настанак бубрежне инсуфицијенције због смањене гломеруларне филтрације. Код пацијената са АУР ријетко се јавља ренална инсуфицијенција. Јавља се само код оних пацијената који имају хроничну реналну инсуфицијенцију прије манифестације АУР-а.

7. Еректилна дисфункција

1.2.6. Дијагностика БПХ

Правовремена дијагностика је неопходна за ефикасно управљање БПХ и обухвата следеће обавезне процедуре (51,52):

1.2.6.1. Историја болести

Први корак у дијагностици је отварање историје болести пацијента у којој се наводе мање или више изражени симптоми, који му, у зависности од изражености, нарушавају квалитет свакодневног живота, затим, евиденција о коморбидитетима (дијабетес, кардиоваскуларна обољења, неуролошка обољења и слично) као и тренутна терапија, укључујући, осим лекова, и фитотерапеутике.

1.2.6.2. Физички преглед (дигитални ректални преглед)

Код свих болесника са сумњом на БПХ треба направити дигитални ректални преглед који заправо представља палпацију простате преко ректума. На тај начин се може одредити величина простате (која не мора бити у директној вези са јачином симптома), облик, конзистенција, еластичност и ограниченост према околини. Ректални преглед простате омогућава једноставну, брзу и релативно сигурну дијагнозу БПХ.

1.2.6.3. Лабораторијски налази

Лабораторијска испитивања подразумевају: рутински преглед мокраће, одређивање нивоа креатинина и концентрације антигена специфичног за простату (ПСА) у серуму. Горња граница нормалне вриједности ПСА је до 4 ng/ml, док вриједност преко 10 ng/ml захтијева детаљнију анализу (биопсија простате) у смислу елиминације сумње на карцином простате. Такође се врше и анализе секрета простате (који могу да указују на инфламацију) и крви (за дијагнозу компликација и процјену општег стања пацијента).

1.2.6.4. Међународни простата симптом скор (И-ПСС)

У циљу објективније процјене симптома, пацијенти попуњавају И-ПСС упитник који служи за процјену степена тежине симптома, за праћење еволутивних симптома код пацијената који су на “опрезном чекању” (Watchful Waiting) као и за евалуацију ефеката терапије. И-ПСС је постао међународни стандард у дијагностици БПХ. Потиче из Америчког удружења уролога (АУА), а први су га описали Ваггу и сарадници почетком деведесетих година (51).

И-ПСС је упитник састављен од седам питања која се односе на: учесталост мокрења, ноћно мокрење, јачину млаза, оклијевање при мокрењу, прекиде током

мокрења, непотпуно пражњење бешике и хитност мокрења (Слика 5). Сваком од постављених питања испитаник (пацијент) додељује, према Ликертовој скали, број од 1 до 5. Сабирањем добијених бројева добија се укупни И-ПСС скор. Према *American Agency for Health Care Policy and Research Guidelines (AUA Practice Guidelines Committee, 2003)*, сви пацијенти, у зависности од вредности И-ПСС скорa, могу се подијелити у три групе. У оквиру ових смерница, исти Комитет у зависности од тежине симптома, предлаже и врсту третмана. Прву групу чине пацијенти са благим симптомима (укупни И-ПСС скор 0-7) и за њих се предлаже редовно праћење тока болести. Друга група (И-ПСС 8-19) има умјерене до тешке симптоме и за њих се најпогоднијом сматра фармакотерапија, док се хируршки вид лијечења сматра оптималним код пацијената са тешким симптомима простатизма (И-ПСС 20-35).

Слика 5. Упитник за ИПСС и QoL

И-ПСС упитник Болести простате

Име и презиме:	Датум рођења:	Датум прегледа:					
Први преглед:	Током лијечења:	Након лијечења:					
Лијечење терапијско/хируршко:							
Међународни бодовни систем укупног оцјењивања код болести простате							
	Нисам	Мање од једном у 5 мокрења	Мање од половине броја мокрења	Приближно половине броја мокрења	Више од половине броја мокрења	Готово увијек	
1. Колико сте често у последњих мјесец дана осјетили да се мјехур при мокрењу није потпуно испразнио?	0	1	2	3	4	5	
2. Колико се често у последњих мјесец дана догодило да размак између мокрења буде мањи од 2 сата?	0	1	2	3	4	5	
3. Колико је често у последњих мјесец дана мокрење било непрекидано?	0	1	2	3	4	5	
4. Колико често вам се у последњих мјесец дана догодило да нисте могли задржати мокраћу?	0	1	2	3	4	5	
5. Колико је често у последњих мјесец дана млаз био слаб?	0	1	2	3	4	5	
6. Колико сте често у последњих мјесец дана морали уложити напор да почнете мокрити?	0	1	2	3	4	5	
7. Колико сте често у последњих мјесец дана устајали ноћу ради мокрења?	Нисам 0	1 пут 1	2 пута 2	3 пута 3	4 пута 4	5 и више 5	
Укупни бодови И-ПСС	С =						
Квалитет живота због поремећаја мокрења							
	Јако добро	Добро	Задовољавајуће	Чудан осјећај	Незадовољавајуће	Потпуна неугода	Огорчење
8. Шта бисте рекли да се до краја живота морате помирити са садашњим уролошким проблемима?	0	1	2	3	4	5	6
Индекс оцјене квалитета живота	Л =						

Додатне дијагностичке методе су потребне код пацијената који имају потврђену индикацију у случајевима код несигурности у претходне методе дијагностике, односно ако постоји хематурија, лош одговор на терапију или код планирања за хируршку интервенцију.

1.2.6.5. Цистоскопија

Цистоскопија је дијагностичка метода којом се врши преглед унутрашњости мокраћне бешике. Ова метода није само дијагностичке већ и терапеутске природе и често се користи при постављању катетера који омогућава проток мокраће од бубрега до бешике.

1.2.6.6. Ултразвучни преглед

Приказ простате ултразвуком од велике је важности за тачно сагледавање величине простате, као и за проналажење малигнух промјена. Једноставним ултразвучним прегледом мокраћне бешике може се утврдити и изјмерити резидуални волумен мокраће у бешици.

1.2.6.7. Уродинамска испитивања

У уродинамска испитивања се убрајају различите претраге, почев од једноставног одређивања протока мокраће (урофлоуметрија), преко цистометрије, па до испитивања односа притисак-проток. У већини случајева довољна је обична урофлоуметрија, која подразумијева утврђивање максималног протока мокраће и просјечног протока мокраће приликом мокрења. Већина младих људи може мокрити уз највећи проток од 25ml/s, док проток од 12ml/s или мање, упућује на то да вјероватно постоји опструкција у протоку мокраће.

1.3. ТЕРАПИЈА БПХ

Раније је лијечење БПХ било углавном фокусирано на ублажавање узнемирујућих тегоба ЛУТС-а. Данас, захваљујући напретку у сазнањима о БПХ циљеви лијечења су (4) :

- Ублажавање симптома ЛУТС-а,
- Спрјечавање прогресије болести,
- Спрјечавање компликација повезане са БПХ/ЛУТС и
- Побољшање квалитета живота

Пацијент мора бити обавјештен о свим доступним и прихватљивим алтернативама лијечења, које одговарају његовом клиничком стању, о предностима, ризицима и трошковима сваког модалитета, тако да може активно да учествује у избору терапије. Неки пацијенти са тешким симптомима, као и симптомима који им

знатно нарушавају квалитет живота, могу се одлучити за оперативни захват, док се други могу одлучити за концепт праћења (Watchful Waiting) или за фармаколошку терапију, у зависности од индивидуалних ставова поводом бенефиција, ризика и трошкова (53). Алтернативе третмана су представљене у табели 1.

Табела 1. Алтернативне методе лијечења бенигне хиперплазије простате

„Опрезно чекање“ (Watchful Waiting)
Фармаколошки третман
Антагонисти алфа адренергичких рецептора
<i>алфузосин</i>
<i>доксазосин</i>
<i>тамсулосин</i>
<i>теразосин</i>
<i>силодосин</i>
Инхибитори 5-алфа редуктазе
<i>финастерид</i>
<i>дутастерид</i>
Комбинована терапија
алфа адренергички блокатори и инхибитори 5-алфа редуктазе
алфа адренергички блокатори и антихолинергици
Антихолинергички љекови
Минимално инвазивне методе
Трансуретрална аблација иглом - ТУНА
Трансуретрална микроталасна термотерапија - ТУМТ
Хируршке интервенције
Отворена простатектомија
Трансуретрална аблација простате Ho ³⁺ :Yag ласером (HoLAP)
Трансуретрална енуклеација простате Ho ³⁺ :Yag ласером (HoLEP)
Ресекција простате Ho ³⁺ :Yag ласером (HoLRP)
Фотоселективна вапоризација простате - ПВП
Трансуретрална инцизија простате - ТУИП
Трансуретрална вапоризација простате - ТУВП
Трансуретрална ресекција простате - ТУРП

1.3.1. Концепт праћења – „опрезно чекање“ (Watchful Waiting)

Према смјерницама Америчке уролошке асоцијације пацијентима који имају благе (ИПСС ≤ 7) и умјерено до тешке симптоме (ИПСС ≤ 8) и чији симптоми немају или имају врло мало утицаја на квалитет живота, препоручује се експектаивни став

„опрезно чекање“, који се назива и активни надзор. Овај метод подразумеје едукацију пацијента, периодичан мониторинг као и промјену животног стила (смањен унос течности пред спавање, смањење уноса кофеина и алкохола). Пацијентима се не укључује терапија све до момента када тегобе својим интензитетом значајно смањују квалитет живота (54).

Последњих 20 година дошло је до значајног пада у употреби ове методе лијечења БПХ. Код старијих мушкараца најважније је установити да ли су опструктивни симптоми последица БПХ, јер значајан дио пацијената са ЛУТС-ом имају симптоме изведене из коморбидитета или од терапије коју узимају. Мјерењем резидуалног урина се отклањају ове недоумице, и ако се установи да је БПХ узрок, потребно је обезбиједити адекватан приступ фармаколошком терапијом или хируршким интервенцијама (55). Резултати студије спроведене од стране Flanigana и сарадника су показали да је током петогодишњег активног праћења пацијената са БПХ, 21% пацијената подвргнут хируршким интервенцијама, а код 36% је укључена фармаколошка терапија (56). Сличне резултате потврђује и каснија студија у којој су током четири године праћени пацијенти са благим симптомима (ИПСС < 8). Код 84% пацијената је дошло до тешке прогресије, при чему се вриједност ИПСС повећао до 31%, односно, дошло је до развоја умјерених до тешких симптома БПХ (57).

1.3.2. Фармаколошки третман БПХ

Медикаментозна терапија, по препорукама Европске уролошке асоцијације се примјењује код пацијената код којих су присутни умјерени до тешки симптоми. Терапија може утицати и на механичку и на динамичку компоненту опструкције БПХ. До недавно, интервентна хирургија је била најзаступљенији вид лијечења. Последњих 20 година хируршки третман нагло опада док фармаколошки значајно расте (58). У терапији се користе антагонисти алфа адренергичких рецептора, инхибитори 5-алфа редуктазе, антихолинергички љекови и њихове комбинације.

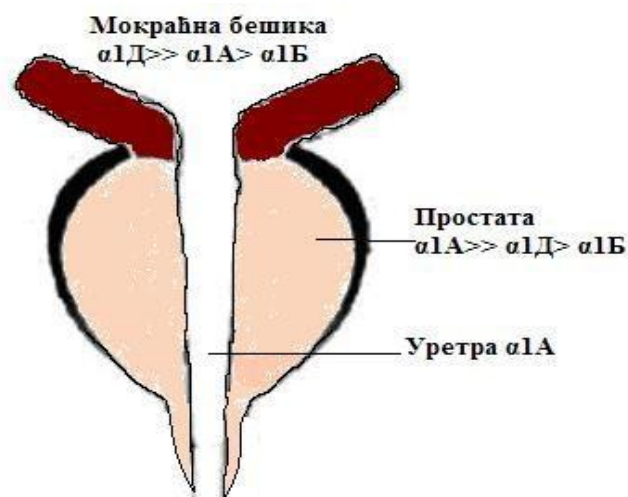
1.3.2.1. Антагонисти алфа адренергичких рецептора

Постоје два различита подтипа алфа адренергичких рецептора, алфа-1 и алфа-2, који се разликују по локализацији и функцији.

Алфа-2 рецептори су локализовани пресинаптички на холинергичким и норадренергичким завршецима, чија стимулација доводи до инхибиције ослобађања норадреналина.

Алфа-1 рецептори су лоцирани постсинаптички на глатким мишићима: гастроинтестиналног тракта, крвних судова, бронхија, утеруса, мокраћне бешике сфинктера зенице и семиналног тракта. Везивање агониста за алфа-1 рецепторе доводи до појачаног тонуса уретре, глатке мускулатуре простате и врата мокраћне бешике. Блокадом алфа-1 рецептора инхибише се дејство ендогеног норадреналина на глатке мишићне ћелије простате па долази до релаксације мишића простате, попуштања тонуса субвезикалне опструкције и побољшања уринарног протока (59,60). Из овог разлога су блокатори адренергичких рецептора веома значајни за циљано лијечење БПХ.

До сада се зна за најмање три подтипа α_1 -адренергичких рецептора: алфа_{1А}, алфа_{1Б} и алфа_{1Д}. Алфа-_{1А} рецептори су медијатори у контракцији простате и чине око 70% свих алфа₁- адренергичких рецептора у простати. Лоцирани су у простати, простатичној уретри и врату мокраћне бешике. Алфа_{1Б} се налазе у глаткој мускулатури артерија и вена и блокада ових рецептора доводи до хипотензије и вртоглавице. У тијелу мокраћне бешике доминирају алфа_{1Д} рецептори и имају улогу у симпатичкој регулацији крвног притиска. (Слика 6) (61,62).



Слика 6. Локализација Алфа-1 рецептора

Према смјерницама Америчке уролошке асоцијације као лијек првог избора код већине пацијената са БПХ требало би укључити алфа1-адренергички антагонист (алфа блокатор) који дјелује на динамичку компоненту опструкције. Током протеклих 10

година, прописивање алфа-блокатора се константно повећава. Ово повећање је вођено дјелимично од стране пацијената који желе да постигну олакшање симптома а дјелимично од маркетинга фармацеутских компанија (63). Најзначајније групе алфа блокатора су:

- Неселективни алфа блокатори (феноксibenзамин, фентоламин)
- Селективни алфа-1 блокатори (празосин, доксazosин, терazosин, тамсулосин, силодосин)
- Селективни алфа-2 блокатори (јохимбин, идазоксан)
- Ергот деривати – алкалоиди ражане главнице (ерготамин, дихидроерготамин).

Селективни алфа-1 блокатори су први пут уведени у клиничку праксу за терапију простатизма као последице БХП 1978. године, након експеримената у којима је откривено присуство адреноцептора у глатким мишићним ћелијама простате. У почетку се испитивао неселективни алфа-блокатор феноксibenзамин. Међутим, профил његових нежељених дејстава која су потицала од његове неселективности, учинио је да овај лијек не буде прихваћен од стране пацијената. Касније су откривени подтипови алфа 1-адренергичких рецептора и услиједили су селективни и боље подношљиви алфа-1 блокатори. Данас постоји велики број ових љекова и, најшире гледано, сви они имају сличну ефикасност и профил нежељених дејстава (63).

Годинама је у употреби био велики број антагониста алфа 1-адренергичких рецептора: празосин, терazosин, доксazosин и др. Међутим, они су замијењени новијим, селективним антагонистима алфа_{1A} -адренергичких рецептора (тамсулосин) који имају специфично дјеловање на простату, а мање изражена нежељена дејства на срце и крвне судове. Према препорукама Европског друштва уролога, алфа блокатори се могу давати као иницијална терапија свим пацијентима са некомпликованим симптомима простатизма. Симптоми простатизма се поправљају већ након 48 сати, а ИПСС након терапије у трајању од 4-6 недеља. Не постоји оправдање за давање алфа блокатора уколико се симптоми не поправљају у току мјесец дана (64). Што се клиничке ефикасности ових љекова тиче, клиничке студије су показале да се симптоми простатизма и проток урина значајно поправљају под утицајем алфа 1 блокатора у поређењу са плацебом (Табела 2).

Табела 2. Клиничка ефикасност алфа блокатора

Алфа блокатор	Дужина терапије	Промјена ИПСС (%)	Проток урина (ml/s)	Референца
---------------	-----------------	-------------------	---------------------	-----------

Плацебо Алфузосин 2x2.5mg	12 недјеља	-27,7	+1,4	65
		-38,1	+3,2	
Плацебо Доксазосин 1x1-8mg	13 недјеља	-34	+1,1	66
		-45	+2,6	
Плацебо Силодосин 1x8mg	12 недјеља	-25	+2,9	67
		-37	+3,7	
Плацебо Тамсулосин MR 1x0.4mg	12 недјеља	-25,5	+0,6	68
		-35,1	+1,6	
Плацебо Теразосин 1x1-10mg	12 недјеља	-11	+1,2	69
		-42	+2,6	

Најчешћа нежељена дејства алфа блокатора су главобоља, вртоглавица, астенија, спспаност, назална конгестија, сексуалне дисфункције и ортостатска хипотензија. Посебно пацијенти са кардиоваскуларним коморбидитетима могу бити подложни вазодилатацији индукованој алфа блокаторима. Вазодилаторни ефекти су најизраженији са употребом теразосина (3,7%) и доксазосина (3,3%) и много мање уобичајена за алфузосин (1,7%) и тамсулосин (1,4%), док се употреба силодосина може упоредити са плацебом (64,70). Недавно је дијагностиковано стање познато под називом интраоперативни „,*floppy iris*” синдром (ИФИС) који повећава ризик од компликације ока, током и након операције. Повећан ризик за ИФИС имају пацијенти који узимају алфа 1 блокаторе а највећи проценат за овај синдром имају пацијенти који употребљавају тамсулосин, чак 40 пута већи од осталих алфа 1 блокатора (71,72).

1.3.2.2. Инхибитори 5-алфа редуктазе

Љекови из ове групе инхибиршу ензим 5- α редуктазу и снижавају концентрације ДТХ. Кључни моменти у развоју ове групе лијекова били су:

- изолација ензима 5- α редуктазе из јетре зеца 1954. године (73),
- откриће преласка тестостерона у ДХТ у простати пацова 1968. године (74),
- опис дефицијенције 5-алфа редуктазе код мушког псеудохермафродитизма 1974. године (75),
- развој 4-аза стероида, компетитивних инхибитора 5-алфа редуктазе 1984. године (76) и
- откриће постојања два типа изоензима 1976. год. и опис њихове јединствене ткивне специфичности почетком деведесетих.

Прекурсор за синтезу ДХТ је тестостерон, који синтетишу Лајдигове ћелије тестиса под утицајем хормонских сигнала из хипоталамуса и хипофизе. ДХТ се синтетише из

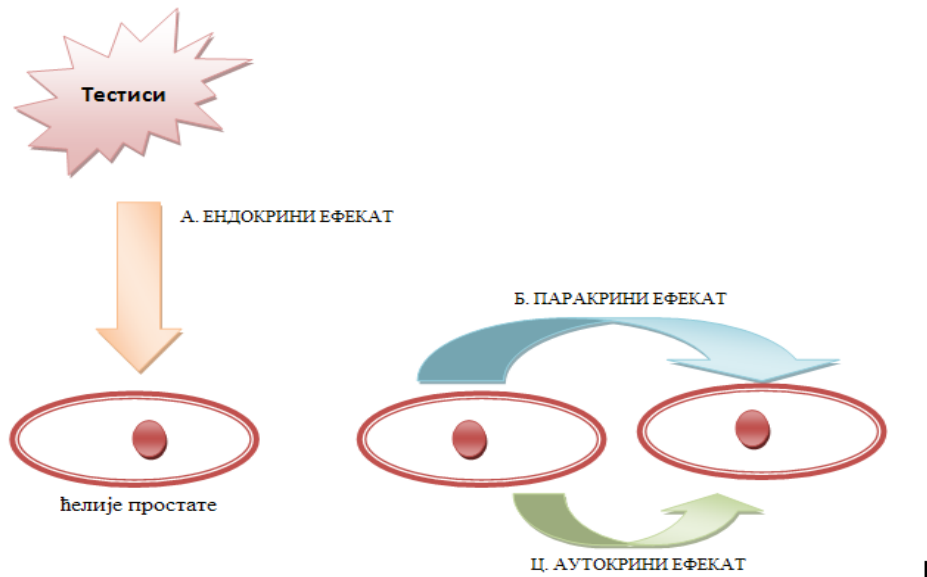
тестостерона помоћу високо ефективног липофилног ензима 5 алфа редуктазе, који је лоциран унутар ћелијске мембране. Постоје два изоензима 5-алфа редуктазе, Тип-1 и Тип-2. Тип-2 изоформа се преобладајно налази у простати а Тип-1 у цијелом тијелу. Активност изоензима зависи од вриједности рН (рН 5,5 за Тип-1, рН 7,0 за Тип-2) и раличито одговарају на инхибиторе 5 алфа редуктазе. Оба изоензима су осјетљива на инхибиторе 5 алфа редуктазе. У терапеутским дозама финастерид је инхибитор Тип 2 изоензима а дутастерид је дуални инхибитор оба типа. Развој и раст простате, као и развој БПХ или канцера простате, зависе од функције андроген-сигналне осе, која укључује сљедеће компоненте (77):

- (1) синтезу тестостерона у тестисима,
- (2) конверзија тестостерона у ДХТ,
- (3) транспорт ДХТ до циљног ткива и
- (4) везивања ДХТ за циљне рецепторе са посљедичном модулацијом гена.

ДХТ постаје физиолошки активан везивањем за андрогени рецептор, који је члан суперфамилије нуклеарних рецептора и укључује стероид-хормонске рецепторе и тироид-хормонске рецепторе (78). ДХТ је најјачи ендогени андроген, има знатно већи афинитет за андрогени рецептор него тестостерон, што чини да је ДХТ примарни покретач овог комплексног процеса (79).

Везивањем ДХТ за андрогени рецептор ствара се комплекс који доводи до каскадних догађаја, неопходних за формирање сигналних фактора који регулишу ћелијски раст. У једру, комплекс 2-ДХТ-рецептор се везује као димер за високо афинитетну једарну секвенцу ДНК и на тај начин модулише експресију гена, што резултује низом сложених процеса који доводе до синтезе протеина, као што је простата специфични антиген и регулаторни протеини који модулирају раст простате (80).

Простата се састоји од приближно 40 до 50 линеарних канала обложених епителним ћелијама и окружена фибромускуларном стромом. Иако се разликују типови ткива, стромално и епително ткиво интерреагују преко механизма ћелијских сигнала, укључујући оне које су посредоване ДХТ-ом и ДХТ-зависним факторима раста (77). Ензим 5 α -редуктаза, ДХТ и андрогени рецептори су присутни у строми и епителу простате. Претпоставља се да ДХТ дјелује на ћелије простате преко више механизма укључујући ендокрине, паракрине и аутокрине (81) (Слика 7).

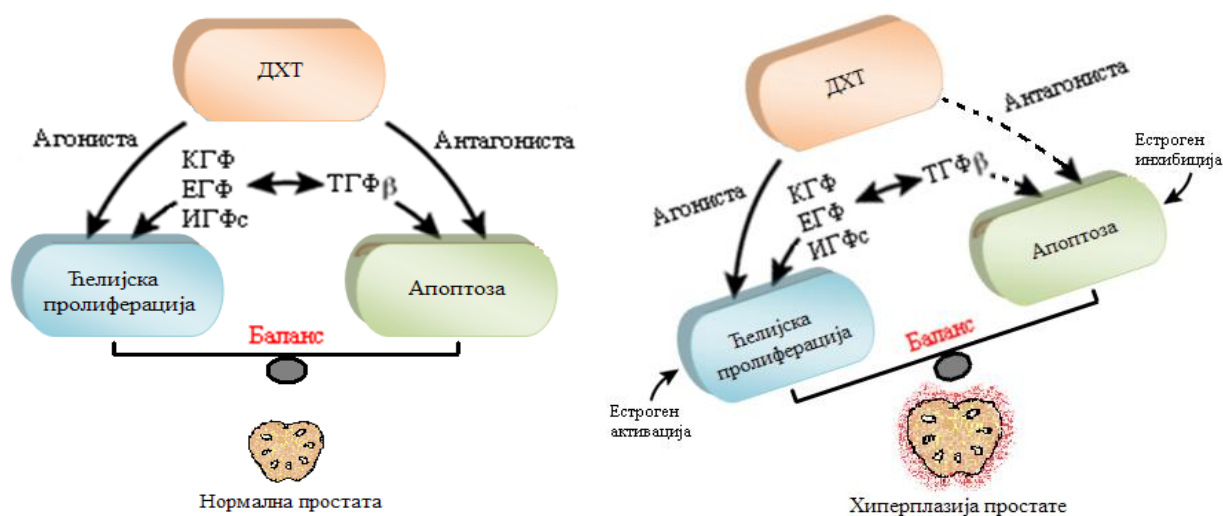


Слика 7. Ендокрини, паракрини и аутокрни ефекат ДХТ у простати

- Ендокриним механизмом хормони се ослобађају из жлијезда и путем циркулације дјелују на циљне ћелије.
- Паракриним механизмом, ослобођени хормони из ћелија се везују за сусједне циљне ћелије.
- Аутокриним механизмом, саме циљне ћелије ослобађају хормоне.

Овим механизмима ДХТ регулише нормалан перинатални и постнатални развој мушких гениталија и простате, као и абнормални раст простате.

Везивање ДХТ за андрогене рецепторе активира андроген-зависне механизме - ћелијску пролиферацију и апоптозу. ДХТ индиректно посредује експресију гена који контролишу ћелијску пролиферацију и апоптозу, утичући на експресију и секрецију фактора раста. У хуманом организму ДХТ може стимулирати продукцију и секрецију фактора раста који модулирају ћелијску пролиферацију, стимулишући епидермални фактор раста (ЕГФ), фактор раста кератиноцита (КГФ), и инсулин-сличан фактор раста (ИГФс). Исто тако, ДХТ утиче на активност трансформишућег фактора раста бета (ТГФ), који модулира апоптозу (82) (Слика 8).



Слика 8. Фактори укључени у одржавање хомеостазе између ћелијске пролиферације и апоптозе у простати

ДХТ има повољну улогу у развоју простате, али код старијих мушкараца може да узрокује њен патолошки раст. У складу са његовом улогом у одржавању хомеостазе између ћелијске пролиферације и апоптозе, ДХТ игра важну улогу у развоју БПХ.

Иако је улога ДХТ у развоју БПХ дефинисана релативно недавно, значај андрогена у развоју БПХ је био познат деценијама на основу посредних доказа да се БПХ не развија међу мушкарцима који су рано кастрирани, као и да величина проширене простате може бити редукована антиандрогенском терапијом (27).

Инхибитори 5-алфа редуктазе дјелују на статичку компоненту опструкције протока урина. Бројне клиничке студије су показале велику ефикасност инхибитора 5-алфа редуктазе у смислу ублажавања симптома БПХ, побољшања квалитета живота, смањења прогресије болести и значајног смањења ризика од настанка компликација, као што су акутна уринарна ретенција и потреба за хируршком интервенцијом (Табела 2). Финастерид, блокира изоензим тип 2, а дутастерид је дуални инхибитор изоензима – типа 1 и типа 2 (83).

Табела 3. Ефикасност терапије БПХ са дутастеридом и финастеридом

Инхибитори 5-алфа редуктазе	Дугастерид			Финастерид			
	Вриједност	Дужина терапије	Референца	Вриједност	Дужина терапије	Референца	
Ниво ПСА PSA (%)	-52,4	2 године	84	-48	6 мјесеци	91	
				-41	1 година	92	
				-46	1 година	93	
Ниво ДХТ (%)	-90,21	2 године	84	-74	6 мјесеци	91	
		-94	3 мјесеца	86	-62	1 година	93
Ниво тестостерона (%)	16,3	1 година	87	9,1	2 године	94	
Величина простате (%)	-25,7	2 године	84	-21	6 мјесеци	91	
		-25,9	4 године	85	-18,5	1 година	92
					-22	1 година	93
Величина транзиционе зоне простате (%)	-20,4	2 године	84				
Промјена ИПСС (број бодова)	6,4	4 године	88	3,3	4 године	95	
		6,5	4 године	85	3,3	1 година	93
		4,3	2 године	88			
		4,5	2 године	84			
Проток урина (ml/s)	2,6	4 године	88	1,9	4 године	95	
		2,5	4 године	85	1,7	1 година	93
		2,3	2 године	88			
		2,2	2 године	84			
Појава АУР (%)	-2,4	4 године	85	-3	4 године	95	
		-12	1 година	89	-14,7	1 година	89
		-5,3	5 мјесеци	90	-8,3	5 мјесеци	90
Хируршке интервенције (%)	-2,6	2 године	85	-4,6	4 године	95	
		-3,9	1 година	89	-5,1	1 година	89
		-1,4	5 мјесеци	90	-3,4	5 мјесеци	90

Најважнији нежељени ефекти инхибитора 5-алфа редуктазе су везани за сексуалну функцију - смањен либидо, еректилну дисфункцију и ријетко ретроградну ејакулацију, који су најизраженији на почетку терапије а смањују се током времена узимања терапије (Табела 4). Гинекомастија се развија код око 1-2% пацијената који узимају терапију. И код млађих и код старијих мушкараца инхибитори 5-алфа редуктазе имају исти сигурносни профил и није забиљежена ни једна клинички

значајна интеракција са другим љековима. Инхибитори 5-алфа редуктазе не утичу негативно на минералну густину костију (96).

Табела 4. Нежељена дејства инхибитора 5-алфа редуктазе

Инхибитори 5-алфа редуктазе	Дутастерид			Финастерид		
	Вриједност	Дужина терапије	Референца	Вриједност	Дужина терапије	Референца
Нежељено дејство						
Импотенција (%)	6	1 година	97	8,1	1 година	97
	1,7	2 године	87	5,1	2 године	98
Смањен либидо (%)	3,7	1 година	97	6,4	1 година	97
	0,6	2 године	87	2,6	2 године	98
Ретроградна ејакулација (%)	1,8	1 година	97	3,7	1 година	97
	0,5	2 године	87	1,5	2 године	98
Гинекомастија (%)	1,3	1 година	97	0,9	1 година	97
	1,3	2 године	87	0,9	2 године	98

1.3.2.3. Комбинована терапија

Комбинована терапија алфа-1 блокатора и инхибитора 5-алфа редуктазе има за циљ да споји диференцијалне ефекте ове двије групе љекова и да створи синергистичку ефикасност у побољшању симптома и спречавању прогресије болести. Алфа-1 блокатори показују клиничке ефекте врло брзо, за пар сати или дана, док инхибитори 5-алфа редуктазе развијају клиничку ефикасност током времена од пар мјесеци (64). У клиничким студијама до данас су испитиване комбинације финастерида са алфусосином, доксazosином и терazosином, и комбинације дутастерида са тамсулосином. Дејством на статичку и динамичку компоненту опструкције, ове комбинације показују значајне ефекте у погледу ефикасности, без разлике у фармакокинетичким и фармакодинамичким особинама љекова. Многе студије су упоређивале ефикасност комбинација у односу на монотерапију (Табела 5). Међутим, фреквенција нежељених ефеката је била већа за комбиновану терапију у односу на монотерапију, јер је резултирала нежељеним дејствима и алфа блокатора и инхибитора 5-алфа редуктазе. Резултати студија наводе на закључак да се комбинована терапија треба првенствено прописивати код мушкараца који имају умјерене до тешке симптоме БПХ, који имају већи ризик од прогресије болести у дугорочнијем третману, дуже од 12 мјесеци (64).

Табела 5. Ефикасност комбиноване терапије алфа-1 блокатора и инхибитора 5-алфа редуктазе

Терапија (дневна доза)	Трајање (недеља)	Промена ИПСС (%)	Проток урина (ml/s)	Промена волумена простате (%)	Референца
Плацебо	52	-16,5	+1,4	+1,3	99
Теразосин 1 x 10mg		-37,7	+2,7	+1,3	
Финастерид 1 x 5mg		-19,8	+1,6	-16,9	
Теразосин 1 x 10mg + Финастерид 1 x 5mg		-39	+3,2	-18,8	
Алфузосин 2 x 5mg	26	-41,2	+1,8	-0,5	100
Финастерид 1 x 5mg		-33,5	+1,8	-10,5	
Алфузосин 2 x 5mg + Финастерид 1 x 5mg		-39,1	+2,3	-11,9	
Плацебо	52	-33,1	+1,4	-	101
Доксазосин 1 x 1-8mg		-49,1	+3,6	-	
Финастерид 1 x 5mg		-38,6	+1,8	-	
Доксазосин 1-8 + Финастерид 1 x 5mg		-49,7	+3,8	-	
Плацебо	234	-23,8	+1,4	+24	102
Доксазосин 1 x 1-8mg		-35,3	+2,5	+24	
Финастерид 1 x 5mg		-28,4	+2,2	-19	
Доксазосин 1 x 1-8mg + Финастерид 1 x 5mg		-41,7	+3,7	-19	
Тамсулосин 1 x 0,4	104	27,4	+0,9	0	103
Дутастерид 1 x 0,5mg		30,5	+1,9	-28	
Тамсулосин 0,4 + Дутастерид 1 x 0,5mg		39,2	+2,4	-26,9	
Тамсулосин 1 x 0,4	208	-23,2	+0,7	+4,6	104
Дутастерид 1 x 0,5mg		-32,3	+2,0	-28	
Тамсулосин 1 x 0,4 + Дутастерид 1 x 0,5mg		-38	+2,4	-27,3	

1.3.2.4. Антихолинергички (антимускарински) лекови

Најзаступљенији неуротрансмитер у мокраћној бешици је ацетилхолин, који стимулацијом мускаринских рецептора доводи до контракције глатких мишића мокраћне бешике (детрузора). У хуманом организму је описано пет подврста мускаринских рецептора (M1-M5). У детрузору су преодминатни M2 и M3. Антихолинергичком инхибицијом мускаринских рецептора долази до релаксације

глатке мускулатуре мокраћне бешике (105). У антихолинергичке љекове спадају: дарифенацин, фезотеродин, оксипутинин, пропиверин, солифенацин, толтеродин и троспиум. Ова група љекова се раније углавном употребљавала код женске популације а данас се примјењују у терапији ЛУТС/ БПХ. Резултати студија су доказали да антихолинергици позитивно утичу на симптоме хиперактивне мокраћне бешике код старије популације без обзира на пол (106). Ови симптоми се приписују хиперактивном детрузору, који могу бити изазвани субвезикалном опструкцијом. У студијама које су спровођене за период од 12 недјеља, највећу ефикасност је показао толтеродин, а у посљедње вријеме и фезотеродин (Табела 6). Нежељени ефекти које испољавају антихолинергици су директно повезани са њиховим механизмом дејства инхибиције свих мускаринских рецептора и односе се на сувоћу уста, констипацију, вртоглавицу, назофарингитис (64).

Табела 6. Ефикасност антихолинергичких љекова код БПХ

Антихолинергички љекови	Фреквенција мокрења (%)	Промјена ИПСС (%)	Уринарна инконтиненција (%)	Ноктурија (%)	Референца
Плацебо	-4	-	-40	-	107
Толтеродин 1 x 4mg	-12	-	-71	-	
Плацебо	-7,9	-	-	-17,6	108
Толтеродин 1 x 4mg	-10,8	-	-	-18,8	
Плацебо	-13,5	-44,9	-13	-23,9	109
Толтеродин 1 x 4mg	-16,5	-54	-85	-20,1	
Плацебо	-5,6	-	-	-17,6	110
Толтеродин 1 x 4mg	-20	-37,9	-100	-42,9	
Плацебо	-10,2	-	-59,3	-	111
Фезотеродин 1 x 4mg	-13,2	-	-84,5	-	
Фезотеродин 1 x 8mg	-15,6	-	-100	-	

1.3.2.5. Биљни препарати (фитотерапија)

Фитотерапија БПХ обухвата употребу екстрактивних препарата биљака: *Cucurbita pepo*, *Hypoxis rooperi*, *Pygeum africanum*, *Secale cereale*, *Serenoa repens* и *Urtica dioica*. *In vitro* испитивања су показала да екстракти ових биљака имају антиинфламаторно, антиоксидативно, антиандрогено и естрогено дејство (112). Ова дејства су резултат активних супстанци присутних у наведеним биљкама, првенствено ситостерола, β -ситостерола, глукозида и естера β -ситостерола (β -ситостерол лаурат и

β -ситостерол миристанат), као и присуства лецитина и незасићених слободних масних киселина. Активне супстанце имају изражене инхибиторне ефекте на: ензиме (ароматазе, липоксигеназе и 5- алфа редуктазе), факторе раста који стимулишу пролиферацију ћелија простате, алфа адренергичке рецепторе и мускаринске рецепторе. Међутим, већина *in vitro* ефеката нису потврђена *in vivo*, као ни прецизни механизми дјеловања ових биљних екстраката (113,114). Резултати студија су показали да фитопрепарати побољшавају ИПСС као и уринарни проток али ни једна студија није показала смањење величине простате као ни смањење прогресије болести.

Основни проблем код фитопрепарата је што екстракти истих биљака, које производе различите компаније, немају исте методе екстракције, као ни исте концентрације активних супстанци, и самим тим немају исте клиничке ефекте. Чак се и различите серије екстраката једне биљке, од стране истог произвођача, разликују у концентрацији, па имају и различите биолошке ефекте (113). С обзиром на овај проблем, добијене резултате студија треба са опрезом тумачити.

1.3.3. Хируршка интервенција

Индикације за хируршке интервенције су акутне уринарне ретенције, хроничне компликације (укључујући оштећења бубрега, рекурентне инфекције уринарног тракта, калкулозе,...) и тешки симптоми простатизма. Већина пацијената се одлучује за хируршке интервенције када медицински третман не успијева да ублажи симптоме, без обзира којој категорији припадају.

1.3.3.1. Трансуретрална ресекција простате (ТУРП)

Најзаступљенији вид хируршке интервенције простате је ТУРП и заступљен је око 90% у односу на остале хируршке интервенције. ТУРП представља уклањање ткива из транзиционе зоне простате, у циљу смањења опструктивних симптома и симптома ЛУТС-а. Сматра се хируршким стандардом за лијечење БПХ код простата величине од 30 до 80 ml (64). Током последњих 10 година, број хируршких интервенција простате биљежи значајан пад од 81% из разлога што се много више примјењује минимално инвазивна терапија - трансуретрална инцизија простате (ТУИП). ТУИП се примјењује код пацијената са релативно малом простатом, до 30 ml. Ова интервенција се обавља амбулантно, малим резом, са циљем повећања лумена и

ушћа уретре, што резултира бољим протоком урина, а самим тим и смањеним тегобама БПХ (115).

Резултати студија показују да ТУРП значајно поправља симптоме ЛУТС-а и уродинамичке параметре. У новијој мета анализи коју је спровео Ahyai и сарадници, пет година након извршеног ТУРПА дошло је до значајног побољшања протока урина за 162%, смањења ИПСС-а за 70% и смањења волумена простате за 77%. Побољшање након операције је највеће код пацијената са веома тешким симптомима. Значајно побољшање се јавља код око 93% пацијената са тешким симптомима и код око 80% пацијената са умјереним симптомима (116).

Морталитет након простатектомије константно и значајно опада током протеклих десет година, од 2,5% до 0,2% (117,118). Ризик од синдрома трансуретралне ресекције (ТУР) је такође опао током последње деценије и у просјеку је присутан око 1.1% (118,119). Фактори ризика повезани са ТУР синдромом су прекомерна крварења као и дуже вријеме трајања операције. Инциденца трансфузије крви после ТУРП-а се креће од 2,9% до 8,6% (119). Дугорочније компликације обухватају уринарне инконтиненције (2 - 4%), стеноза врата мокраћне бешике (око 4,7%), ретроградна ејакулација (65,4%) и еректилна дисфункција (6,5%) (119). Након ТУРП-а може доћи и до тромбоемболијских компликација (плућна емболија и дубока венска тромбоза) и инфекција уринарног тракта (120). Ако након извршеног ТУРП-а није дошло до пада ИПСС-а за 50% и више, тада се сматра да је ТУРП неуспјешан и неопходно је извршити поновљени ТУРП.

1.4. КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ОБОЉЕЛИХ ОД БПХ

Иако пацијент који има БХП није витално угрожен, клиничке манифестације ове болести значајно смањују квалитет његовог живота. Мушкарци са умјереним и тешким симптомима БПХ имају у просјеку 4-6 пута веће сметње при обављању свакодневних активности и око 2 пута већи ниво забринутости због болести, у односу на мушкарце са благим симптомима (121).

Иритативне сметње (учесталост и хитност мокрења, ноктурија,...) имају већи негативни ефекат на квалитет живота пацијената у односу на опструктивне сметње (чекање на млаз, слаб млаз,...) или објективне резултате дијагностичких мјерења (уринарни проток, волумен простате, ...) (122).

Истраживање у Шкотској је показало да је половина испитаника пријавила сметњу на бар једну активност (поремећај спавања, спорт, путовања,...) а више од 20% радно способних мушкараца са БПХ пријавило је повремене или сталне сметње са мокрењем, које су ометале њихове свакодневне активности (123).

Пацијенти са БПХ имају проблеме који се манифестују недостатком спавања, анксиозношћу, забринутости због болести, немогућности планирања слободних дневних активности, проблемима у сексуалној активности... Сви ови проблеми доводе до погоршања менталног здравља, социјалног и емотивног живота, односно до смањења квалитета живота (124,125).

Неке студије су упоређивале квалитет живота особа са БПХ у односу на квалитет живота пацијената са другим хроничним болестима користећи СФ-36 формуларе и EuroQoL упитнике. Резултати ових студија су показали да је сличан квалитет живота, у смислу физичког функционисања, код пацијената са БПХ, којима је предстојао хируршки захват, са обољелима од епилепсије, астме и опструктивне упале плућа (126,127,128). Утицај на ментално здравље је био сличан као код пацијената са пептичким улкусом, проширеним венама и менорагијом (125).

Страх од акутне уринарне ретенције и хируршког захвата су битни фактори који утичу на квалитет живота. Просјечан 60-годишњак (ако живи до 80 година) има ризик од 23% за развијање АУР-а (129). АУР резултира простатектомији у просјеку од 24 до 42%, током године дана (130). Студија спроведена од стране Pickard-а и сарадника је показала да су пацијенти који су се подвргли простатектомији, која је била резултат АУР, имали већи ризик у погледу озбиљних компликација и смртних исхода, у односу на пацијенте са симптомима БПХ (131). АУР и простатектомија изазивају страх код пацијената са БПХ. Резултати истраживања у Општој болници Кингстон (Канада) су показали да је 57% пацијената са БПХ било забринуто због прегледа на АУР, 67% због операције, док 68% од самог стављања катетера. Сви ови фактори су утицали на смањење квалитета њиховог живота више него сам хируршки захват (132).

Симптоми БПХ, поред утицаја на квалитет живота самог пацијента, врло често утичу и на њихове породице. Брачни партнери обољелих од БПХ такође имају последице, психичке и физичке природе, у смислу поремећеног спавања (28%), психичког оптерећења (68%), забринутости због неадекватног сексуалног живота (48%), страха од операције (82%) и страха од рака простате партнера (62%) (133).

1.5. ФАРМАКОЕКОНОМИЈА

Посљедњих година трошкови у здравству нагло расту а значајан удио у укупним трошковима здравствене заштите имају средства издвојена за љекове (од 10-15% у развијеним земљама до 30-40% у земљама у развоју) (134). Разлози за увећану потрошњу љекова су многобројни: продужетак животне доби, третирање болести које се раније нијесу могле третирати, примјена нових љекова у терапији, нове индикације за постојеће љекове као и нерационална употреба љекова. Због тога се сваки дијагностички и терапијски поступак анализира и са аспекта његове исплативости, па се може рећи да се савремени трендови у легислативи љекова, поред тога што се утврђује њихова ефикасност и сигурност примјене, помјерају ка фармакоекономским анализама и резултатима тј. посљедицама примјене истих. У посљедње вријеме, све чешће, за одређене терапијске поступке израђују се фармакоекономске студије, које су у развијеним земљама, уз осталу документацију о лијеку, неопходне приликом његове регистрације (135).

Фармакоекономија се сврстава у научну дисциплину економије здравства која врши идентификацију, мјерење и упоређивање трошкова и резултата примјене фармацеутских производа и услуга у здравственим системима и друштву (136). Фармакоекономија је релативно млада наука настала крајем 80-тих година прошлог вијека и има за циљ рационализацију примјене љекова и медицинских средстава на темељу економских и медицинских показатеља. Она презентује методе за оптималну расподјелу ресурса уз доказану терапијску корист, којима би се унаприједила здравствена заштита и указује како постојећим ресурсима, уз најниже трошкове за друштво, осигурати квалитет лијечења и највећу корист за пацијенте (137). Резултати анализа дају праву оцјену односа користи и трошкова терапије и указују на који начин се могу постићи максимални ефекти лијечења са што мање искоришћених средстава.

Интерес за спровођење фармакоекономских анализа имају многе институције. На првом мјесту су фондови здравственог осигурања, односно осигуравајућа друштва. Упоредне оцјене трошкова за терапију и постигнутих резултата са љековима потребне су код одређивања цијена љекова, као и код њиховог укључивања у Листу љекова који се прописују и издају на терет средстава фонда намијењених за обавезно здравствено осигурање (138). Спровођење фармакоекономских анализа је од интереса и за произвођача - фармацеутску индустрију, која инвестира у проучавања и израду нових љекова. Од значаја су и за регулаторне агенције које одобравају употребу љекова због

интереса да прикажу да ли су нежељена дејства љекова, повезана са употребом датог лијека, оправдана, како са здравствене, тако и са финансијске тачке гледишта. За пацијенте и друштво у цјелини важно је да се зна однос трошак - терапијски резултат, може ли се добити исти резултат са мање средстава, која је цијена самолијечења, терапијски неефективног лијечења и злоупотребе љекова.

Двије кључне компоненте фармакоекономске евалуације су: трошкови (costs) и корист односно резултат (benefit).

У фармакоекономском смислу, под трошком се подразумјевају финансијска средства која је поребно издвојити за спровођење одређеног медицинског третмана или за терапију љековима. Трошкове можемо подијелити на: директне, који могу бити медицински и немедицински, индиректне и нематеријалне (137).

Директни медицински трошкови су повезани с медицинским интервенцијама, и у њих спадају: преглед љекара, хоспитализација, цијена лијека и трошкови његове примјене, дијагностички тестови и сл. Директни немедицински трошкови су трошкови настали употребом немедицинских средстава током пружања медицинске услуге (трошкови исхране, смјештаја, транспорта,...).

Индиректни трошкови представљају трошкове смањене продуктивности (морбидитет, морталитет,...) или функционалног статуса, који нису директно повезани с поступцима везаним за болест и лијечење, али су директно узроковани болешћу или њеним лијечењем, а рефлектују се на пацијента и његову продицу.

Нематеријални трошкови (бол, патња, неугодности, туга,...) квантификују корист одређеног медицинског третмана и терапије али се не могу директно мјерити у монетарном облику. У фармакоекономским анализама ови трошкови се изражавају кроз квалитет живота (137).

Друга важна компонента фармакоекономских анализа јесте ефективност лијека или медицинског захвата. Ефективност лијека се доказује клиничким студијама а зависно од перспективе и врсте фармакоекономске анализе резултати могу бити исказани кроз повећан квалитет живота, добијене године живота, мањи морталитет и морбидитет или економску добит (139,140).

1.5.1. Фармакоекономске методе и принципи

Основне методе фармакоекономске анализе су:

1. Анализа трошкова болести (*Cost of Illness*) која обухвата различите аспекте утицаја болести на здравствене исходе у држави, регионима, заједницама као и на појединце.

Ове анализе имају за циљ да истакну и идентификују све трошкове које генерише одређена болест. Код овог типа фармакоекономске студије, за разлику од осталих, није потребно имати компаратор. Могуће је једино упоређивати резултате студија са другим државама и њиховим здравственим системима при чему је неопходно водити рачуна о методологији. Код оваквих упоређивања појављује се проблем различите политике формирања цијена љекова и њиховог финансирања. Резултати ових анализа су од суштинског значаја за формулацију приоритета у политици здравствене заштите у циљу правилне алокације ресурса у складу са буџетским ограничењима (141, 142).

2. Анализа смањивања трошкова (*Cost Minimisation analysis*) која се врши уколико два или више третмана дају исту добит, па је одабир третмана управо онај за који је потребно мање улагање. За извођење и израду ових анализа неопходно је извршити идентификацију и евиденцију свих трошкова (директних и индиректних) (134).

3. Анализа трошковне корисности (*Cost Benefit analysis*) се дефинише као однос укупних финансијских трошкова са укупном добити. У *Cost Benefit* студијама често се користи појам *willingness to pay* (WTP), који представља спремности друштва, појединца или групе пацијената да издвоје одређена финансијска средства за терапију (134).

4. Анализа односа трошкова и ефеката (*Cost Effectiveness analysis*) је најчешће кориштена анализа у здравству са којом је могуће одредити третман, односно терапију, која пацијенту доноси највише користи. Дефинише се као анализа трошкова два или више третмана са истим клиничким резултатима (134). Резултат се изражава као инкрементални однос трошкова и ефикасности (*incremental cost effectiveness ratio – ICER*) и израчунава се према формули (143):

$$ICER = \frac{\text{ТРОШКОВИ АЛТЕРНАТИВЕ 1} - \text{ТРОШКОВИ АЛТЕРНАТИВЕ 2}}{\text{ЕФИКАСНОСТ АЛТЕРНАТИВЕ 1} - \text{ЕФИКАСНОСТ АЛТЕРНАТИВЕ 2}}$$

Cost Effectiveness анализе резултирају са четири квалитативна рјешења, која омогућавају лакши одабир одговарајуће одлуке:

- један лијек је ефикаснији и скупљи;
- један лијек је ефикаснији и јефтинији;
- један лијек је мање ефикасан и јефтинији;
- један лијек је мање ефикасан и скупљи.

5. Анализа трошковне употребљивости (*Cost Utility analysis*) – даје податке о трошковима, израженим у новчаним јединицама, док је добит изражена кроз квалитет живота. Резултати ових анализа се исказују као коштање по добијеној години живота (134).

6. Анализа трошкова и посљедица (*Cost Consequence analysis*) обухвата све релевантне трошкове терапије или медицинске интервенције (укључујући директне и индиректне медицинске трошкове, као и немедицинске трошкове) и клиничке исходе терапије (укључујући квалитет живота). Ове анализе дају најобухватније презентације информација, кроз резултате интервенција, па се највише примјењују од стране доносиоца одлука у здравственим системима (144).

1.5.2. Анализа одлучивања (*Decision analysis*)

На основу изведених фармакоекономских анализа могуће је донијети правилну одлуку о одабиру одговарајућег лијека и медицинског третмана. Приликом доношења одлуке о одабиру алтернативе, неопходно је спровести анализу доношења одлуке. Анализа одлучивања је квантитативна, пробабилистичка метода за моделирање проблема у ситуацијама неизвјесности и представља конкретну активност и реализацију фармакоекономске студије. Као често кориштен алат у литератури спомиње употреба тзв. «стабла одлуке» (*decision tree*), у којем се на прегледан начин наводе све испитиване опције (љекови, терапијски поступци), трошкови медицинских третмана и терапије, као и исходи лијечења (ефективност). Често се овакав приступ користи код *Cost - Effectiveness* анализа.

Код анализе одлучивања користе се аналитички модели, математичке структуре који се могу користити за симулирање здравствених исхода пацијената или популације. Најчешће коришћен модел за презентовање развоја хроничних болести је Марковљев модел, у којем су представљени различити стадијуми болести, кроз које пролази пацијент на одређеној терапији, током времена. Модел представља секвенце и фреквенцију могућег развоја болести под утицајем одређене терапије. Ради се о стохастичком процесу, са могућношћу преласка из статуса здравља у одређена стања болести, преласцима из једног стадијума болести у друго, и прелазак у стање смрти гдје се цијели процес зауставља. Овај модел се најчешће односи на кохортне студије. За презентовање и процјену Марковљевог модела користи се Монте Карло симулација као метода за вредновање стохастичких модела (145).

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

ЦИЉЕВИ

1. Прорачун трошкова лијечења БПХ по пацијенту у Црној Гори као и процјена укупних трошкова за лијечење ове болести на националном нивоу, која би допринијела прецизнијој процјени оптерећења здравственог буџета Црне Горе.
2. Упоредивање трошкова и ефикасност различитих терапијских стратегија за БПХ, како би се добио одговор на питање која од њих је најповољнија у социо-економским условима који владају у Црној Гори.

ХИПОТЕЗЕ

1. Повећање трошкова лијечења бенигне хиперплазије простате у Црној Гори, у складу је са повећаним трошковима за лечење ове болести у другим земљама свијета.
2. Трошкови лијечења бенигне хиперплазије простате по пацијенту у Црној Гори су значајно нижи од трошкова у развијеним земљама Европе.
3. Дугастерид има повољнији однос трошкова и ефеката у третману бенигне хиперплазије простате него финастерид.
4. Трошкови третмана бенигне хиперплазије простате са дугастеридом у Црној Гори за једну добијену годину живота не прелазе цијену коју Црна Гора по глави становника (између 450 и 1350 ЕУР бруто националног дохотка по глави становника) може да плати (1-3 x бруто национални доходак по глави становника).

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

У овој студији су коришћене три различите методе истраживања (триангулација или конвергентна валидација): студија трошкова (*cost study*), студија односа трошкова и ефеката фармакоекономским моделирањем кроз израду Марковљевог модела и квалитативна студија анализе интервјуа. Оваквим методолошким приступом студија ће покушати да у потпуности сагледа третман БПХ са аспекта пацијената и друштва у цјелини.

3.1. СТУДИЈА ТРОШКОВА (*Cost study*)

У оквиру ове студије је формиран матрикс трошкова, на основу кога је спроведено прикупљање података из историја болести и електронских фактура свих пацијената лијечених од БПХ у Општој болници Никшић, у периоду 01.07.-31.12.2013. године, чија је медицинска документација комплетна.

Када је у питању студија трошкова, величина узорка се израчунава према формули

$$n = (1.96)^2 \times 4 SD^2/d^2$$

гдје је SD стандардна девијација измјерених трошкова, а d жељена ширина интервала повјерења.

С обзиром да је из студије трошкова Bahie и сарадника (146) стандардна девијација трошкова 25 ЕУР, и да је жељена ширина интервала повјерења у нашој студији 16 ЕУР, потребна величина узорка је 37 пацијената. Укупан број пацијената са комплетном медицинском документацијом, који представља наш узорак, је обухватао 47 пацијената. Узорак је обухватао пацијенте који су се налазили у пет могућих стања болести: 10 пацијената са благим симптомима БПХ, 10 пацијената са умјереним симптомима БПХ, 10 пацијената са тешким симптомима БПХ, 7 пацијената са акутном ретенцијом урина (АУР) и 10 пацијената којима је извршена трансуретреална ресекција простате (ТУРП).

Симптоми озбиљности БПХ у овој анализи, дефинисани су према међународном скору за симптоме простате (ИПСС-скор), који се најчешће користи у клиничким испитивањима (Табела 7).

Табела 7. Симптоми озбиљности БХП према ИПСС-скор

Скор	Симптоми
0-7	Благи симптоми
8-19	Умјерени симптоми
20-35	Тешки симптоми

Радам су обухваћени директни медицински трошкови (пружене медицинске услуге, трошкови љекова и медицинских средстава).

Подаци из медицинских досијеа пацијената су смјештени у одговарајуће датотеке – DBF (*data base file*) а затим инсертовани у Excel оперативни програм при чему су формиране табеле класификоване по пацијентима одређеног стања обољења и извршеним медицинским услугама и терапији. У табелама су уношене врсте и број услуга по пацијенту током периода од шест мјесеци 2013. године као и врста, доза и дужина узимања терапије за наведени период. Детаљно је забиљежен број посјета љекару опште праксе и љекару специјалисти – урологу, врста и број лабораторијских анализа и дијагностичких тестова, услуге хируршких интервенција и интервенција везаних за третман АУР, број посјета хитне и патронажне службе врста и количина потрошених љекова и медицинских средстава као и услуге њихове апликације у стационарним установама.

Цијене здравствених услуга су преузете из цјеновника и компјутерске базе података Фонда за здравствено осигурање Црне Горе (ФЗОЦГ), а цијене љекова из „Одлуке о изменама и допунама Одлуке о највишим ценама лекова за употребу у хуманој медицини а чији је режим издавања на рецепт“ од стране Министарства здравља Србије (147) јер Црна Гора још увијек нема одлуку о највишим цијенама љекова.

Наш узорак обухвата пацијенте из више општина у Црној Гори па је ова студија укључила и транспортне трошкове. Индиректни трошкови нису узети у обзир (смањена радна способност, апсентизам запослених, превремене пензије, превремена смрт) из разлога што је ово обољење карактеристично за популацију старије животне доби који већином нису више у радном односу.

На основу података ФЗОЦГ наши испитаници су носиоци обавезног осигурања и самим тим је држава у потпуности носилац трошкова медицинских услуга и већим дијелом љекова и медицинских средстава, који се прописују и издају на терет обавезног здравственог осигурања.

Добијена потрошња здравствених ресурса израчуната на узорак од 47 пацијената, послужила је за пројекцију очекиване потрошње на националном нивоу. Према последњем публикованом извјештају Института за јавно здравље Црне Горе (ИЈЗЦГ) за 2011.годину, укупан број особа са дијагнозом БХП износио је 7.050, од чега је 6.666 регистрованих у ванболничким службама и 384 регистрована у болничким установама (148). На основу података преузетих из објављених клиничких студија о заступљености БХП по тежини симптома, заступљености појаве АУР-а, потребе за хируршким интервенцијама (Табела 2) и података института ИЈЗЦГ о броју регистрованих пацијената са БХП у Црној Гори, у раду је извршена процјена пројектованог броја обољелих за свако стање овог обољења. Добијени подаци су послужили за израчунавање просјечног годишњег трошка лијечења по пацијенту за свако наведено стање и укупног просјечног годишњег трошка за лијечење БПХ.

Табела 8. Процентуална заступљеност могућих стања БХП

БХП и могућа стања	Процентуална заступљеност (%)	Референца
Блага БХП	53	13,14,15,16
Умјерена БХП	35	13,14,15,16
Тешка БХП	7,4	13,14,15,16
АУР	1,35	17
ТУРП	3,25	18

Укупна финансијска средства утрошена за здравствену заштиту становништва Црне Горе, која су обухватала трошкове за стационарно и амбулантно лијечење у земљи и иностранству, трошкове за љекове издате на рецепт и за љекове и медицински материјал утрошен за вријеме болничког и амбулантног лијечења током 2013. године, износила су 178.230.706,10 ЕУР, док су финансијска средства утрошена само за љекове износила 42.020.377,12 ЕУР (149).

За израчунавање трошкова љекова, коришћени су подаци о годишњој потрошњи љекова за лијечење БПХ, добијени од стране Агенције за љекове и медицинска средства Црне Горе (ЦАЛИМС). Подаци регулаторног тијела ЦАЛИМС односили су се на укупан промет љекова у Црној Гори, односно на промет државних и приватних веледрогерија. Овај податак о укупној потрошњи љекова за лиечење БПХ упоређен је са подацима о употреби ових љекова издатих на основу рецепта, на терет обавезног здравственог осигурања, како би се добио увид колики је проценат покривености трошкова од стране ФЗОЦГ за љекове са позитивне листе.

За структурну и квантитативну компарацију потрошње љекова за БПХ у Црној Гори са земљама региона, коришћени су подаци о потрошњи љекова Републике Србије из базе Агенције за лекове и медицинска средства (150), Хрватске из базе Агенције за лијекове и медицинске производе (151) и Словеније из базе Завода за здравствено осигурање (152). Подаци о потрошњи љекова за терапју БПХ, обрађени су према Анатомско-терапијско-хемијској класификацији (АТЦ) и Дефинисаној дневној дози (ДДД) по методологији Свјетске здравствене организације (153).

Да би се сагледао тренд потрошње љекова за лијечење БПХ у дужем временском периоду коришћени су подаци Здравствене установе Апотеке Црне Горе „Монтефарм“ (Монтефарм). Монтефарм је једина државна веледрогерија у Црној Гори која врши снабдијевање свих државних апотека и здравствених усанова у Црној Гори, које су у систему Фонда за здравствено осигурање. Ова установа у својој бази посједује све податке од 2004. године, када је у систему здравства уведен компјутерски информациони систем, док ЦАЛИМС посједује податке тек од 2009. године.

Мада је наша анализа укључила мали број пацијената, они су били стратификовани, тако да је обухватила свих пет стања БХП. Стога, сматрамо да је наш узорак био репрезентативан за израчунавање медицинских трошкова везаних за БХП.

Сви финансијски параметри исказани су у националној валути – еврима (ЕУР).

3.2. СТУДИЈА ОДНОСА ТРОШКОВА И ЕФЕКТА (*Cost Effectiveness study*)

Ова студија спада у групу фармакоекономских студија Марковљевог модела. Марковљев модел се генерално користи за представљање стохастичких процеса као што је рандомизовани процес који еволуира у времену и због тога посебно одговара моделирању прогресије хроничних обољења. Заснива се на смјењивању одређеног броја циклуса кроз које пролази пацијент који је на одређеној терапији (154). У сваком од циклуса, пацијент, са одговарајућом вјероватноћом, може бити у одређеном броју дефинисаних стања. Током времена, транзиција из једног у друго стање има одговарајућу вјероватноћу. Марковљев модел је одабран за ову студију јер БПХ представља хронично обољење са понављањем клиничких догађаја током времена. Ако се сваком стању додијели одговарајућа вриједност (трошкови и ефекат), онда се Марковљевим моделом може са добром прецизношћу предвидјети висина трошкова и ефеката после реализације свих циклуса.

Укупни трошкови и ефекти за јединку се израчунавају по формулама (155):

- Укупни трошкови $C = c_0 + \sum_{(t=1 \text{ do } T)} \pi_t * c' / (1 + \delta_c)^{t-1}$

гдје је c_0 почетни трошак, T број циклуса, π_t линијски вектор који представља дистрибуцију вјероватноће на почетку, δ_c дисконтна стопа за трошкове у будућности а c' инкрементални трошак.

- Укупни ефекат $E = \sum_{(t=1 \text{ do } T)} \pi_t * b' / (1 + \delta_b)^{t-1}$

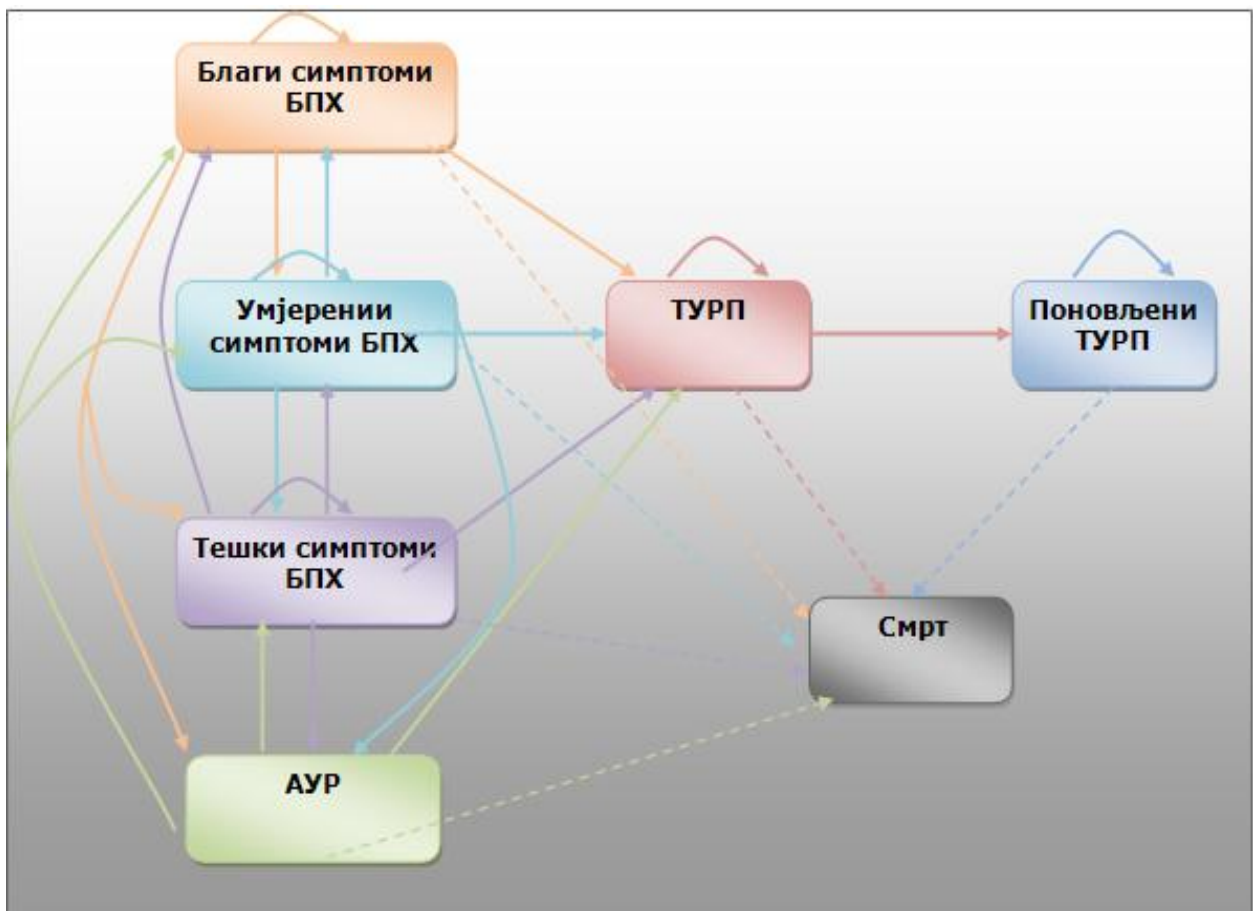
гдје је δ_b дисконтна стопа за ефекат, а b' инкрементални ефекат.

Ефекат финастерида и дутастерида у Марковљевом моделу је изражен кроз број добијених година живота прилагођених за квалитет (QALY).

Модел је дизајниран према моделу који је представљен у студији Ismaila и сарадника (156) са малим промјенама. Модел садржи седам могућих стања: благе симптоме БПХ, умјерене симптоме БПХ, тешке симптоме БПХ, АУР, ТУРП, поновљени ТУРП и смрт. АУР је краткорочна компликација која захтијева хитну интервенцију са постављањем трајног катетера. Пацијенти из сваког стања БПХ могу да уђу у АУР и након успјешне катетеризације да се врате у претходно стање. Пацијентима са неуспјешном катетеризацијом потребно је извршити хируршки захват. Најзаступљенији вид хируршке интервенције простате је ТУРП. Ако након извршеног ТУРП-а није дошло до пада ИПСС-а за 50% и више, тада се сматра да је ТУРП

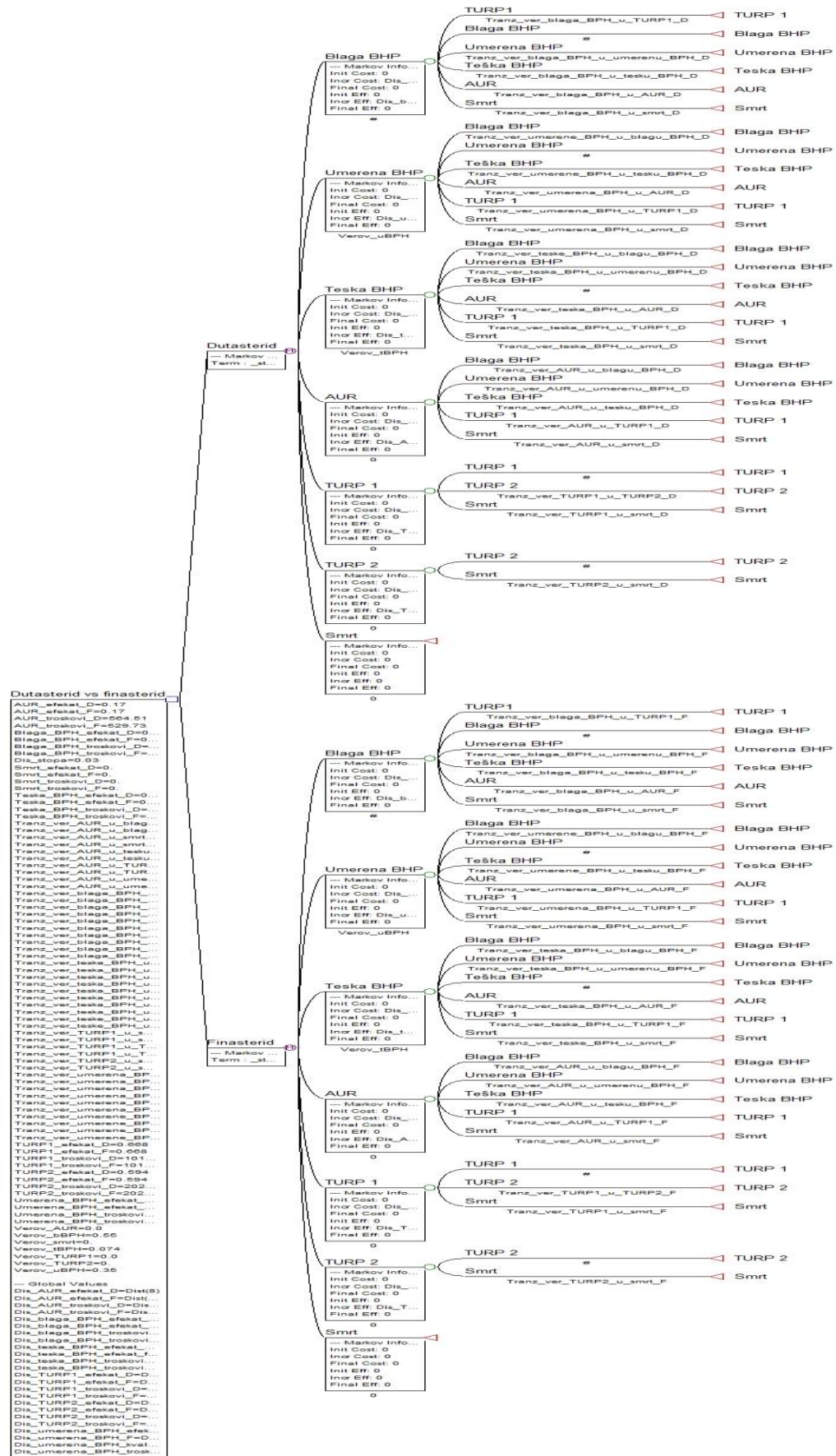
неуспјешан и неопходно је извршити поновљени ТУРП. У овој студији је претпостављено да пацијенти нису подвргнути ТУРП-у више од два пута.

Пацијент се са одговарајућом вјероватноћом може налазити у одређеном броју дефинисаних стања. Током времена, транзиција из једног у друго стање има одговарајучу вјероватноћу (Слика 9). Временски хоризонт је процијењен на 20 година, због хроничног тока БПХ, а трајање једног циклуса био је годину дана.



Слика 9. Стања у БПХ и могућности транзиције

У студији су упоређене двије терапијске стратегије: примјена финастерида код пацијената који истовремено узимају алфа₁ селективни блокатор са примјеном дутастерида код пацијената који истовремено користе алфа₁ селективни блокатор. Сprovedена је анализа трошкова и клиничке ефикасности ова два лијека, Марковљевим моделом, помоћу TreeAge Pro софтвера (157), чија је структура приказана на слици 10. Конструисане су двије опције лијечења које су упоређиване, терапија са финастеридом, орално 5mg дневно, и терапија са дутастеридом, орално 0,5mg дневно, сходно водичима добре праксе у лијечењу БПХ (4).



Слика 10. Структура Марковљевог модела

Варијабле које су се мјериле у студији односиле су се на ефекте и трошкове терапије са финастеридом и дутастеридом у свим појединим стањима болести и транзиционим вјероватноћама преласка из једног стања у друго. Клиничка ефикасност, изражена у годинама живота коригованим за квалитет (QALYs), сваког појединачног стања модела је преузета из публикованих студија (Табела 9). Критеријуми за процјену клиничке ефикасности из студија су се односиле на измјерене вриједности величине простате, количине резидуалног урина и уринарног протока, добијених резултата тестирања болесника према ИПСС-скором као и инциденци појаве акутне ретенције урина и хируршких интервенција.

Табела 9. Квалитет живота у стањима модела

Квалитет живота			
Стање	Терапија са дутастеридом	Терапија са финастеридом	Референца
Блага БПХ	0.89	0.84	97,158
Умјерена БПХ	0.76	0.71	97,158
Тешка БПХ	0.69	0.64	97,158
АУР	0.17	0.17	159
ТУРП 1	0.668	0.668	160
ТУРП 2	0.594	0.594	160

Иницијалне и транзиционе вјероватноће стања су преузете из публикованих студија и приказане су у Табели 10. Вриједности су изражене на скали од 0 до 1. У моделу иницијалне вјероватноће имају исте почетне вриједности и за терапију са дутастеридом и за терапију са финастеридом.

Табела 10. Иницијалне вјероватноће у моделу

Стање	Терапија са дутастеридом	Терапија са финастеридом	Референца
Блага БПХ	0.55	0.55	126,161,162,163,164,165
Умјерена БПХ	0.35	0.35	126,161,162,163,164,165
Тешка БПХ	0.074	0.074	126,161,162,163,164,165
АУР	0	0	
ТУРП 1	0	0	
ТУРП 2	0	0	
Смрт	0	0	Подаци израчунати по моделу

Табела 10. Транзиционе вјероватноће у моделу

Транзиционе вјероватноће	Терапија са дутастеридом	Терапија са финастеридом	Референца
Blaga BPH → Blaga BPH	0.96	0.95	Подаци израчунати по моделу
Blaga BPH → Umjerenа BPH	0.01	0.012	102,166,167
Blaga BPH → Teška BPH	0	0	102,166,167
Blaga BPH → AUR	0.0066	0.0103	90,168
Blaga BPH → TURP1	0.0037	0.009	90,168
Blaga BPH → Smrt	0.017	0.017	5
Umjerenа BPH → Blaga BPH	0.27	0.22	102,166,167
Umjerenа BPH → Umjerenа BPH	0.70	0.74	Подаци израчунати по моделу
Umjerenа BPH → Teška BPH	0.01	0.012	102,166,167
Umjerenа BPH → AUR	0.0051	0.0079	90,168
Umjerenа BPH → TURP1	0.0037	0.009	90,168
Umjerenа BPH → Smrt	0.01	0.01	5
Teška BPH → Blaga BPH	0.07	0.06	102,166,167
Teška BPH → Umjerenа BPH	0.16	0.13	102,166,167
Teška BPH → Teška BPH	0.75	0.78	Подаци израчунати по моделу
Teška BPH → AUR	0.0036	0.0057	90,168
Teška BPH → TURP1	0.0067	0.0164	90,168
Teška BPH → Smrt	0.002	0.002	5
AUR → Blaga BPH	0.009	0.008	90,168,169
AUR → Umjerenа BPH	0.031	0.027	90,168,169
AUR → Teška BPH	0.17	0.15	90,168,169
AUR → TURP1	0.649	0.674	90,168,170
AUR → Smrt	0.141	0.141	171
TURP1 → TURP1	0.97	0.97	Подаци израчунати по моделу
TURP1 → TURP2	0.0195	0.0195	172
TURP1 → Smrt	0.0065	0.0065	173
TURP2 → TURP2	0.99	0.99	Подаци израчунати по моделу
TURP2 → Smrt	0.0065	0.0065	173

С обзиром да се цјелокупан модел одвија у периоду од 20 година, за трошкове и ефикасност је уведена дисконтна стопа од 3%. Воља за плаћањем је подешена на 1.350 ЕУР по добијеној години живота (174). Након конструисања модела спроведена је Монте Карло симулација по кохортном принципу за 1000 виртуелних пацијената од 50 година и старијих са дијагнозом БПХ, за обије терапијске алтернативе, тако да су и

трошкови и ефекти израчунати на 1000 пацијената. Резултати су приказани као средње вриједности и границе повјерења на нивоу 99% вјероватноће.

Резултати су изражени као инкрементални однос трошкова и клиничке ефикасности (ICER), за једну терапијску алтернативу у односу на другу. За обије терапијске опције израчунали смо средње трошкове и ефекте, изражене такође као ICER. ICER представља додатну инвестицију за одређену добробит (у овој студији то је добијена година живота) и помаже при доношењу одлука код одабира терапијских алтернатива. Дистрибуција односа разлике у трошковима и разлике у клиничкој ефикасности ће бити приказана графицима (ICER график). ICER график се састоји од четири квадранта и 1000 тачака. Свака тачка у дијаграму представља једног од 1000 симулираних пацијената. У зависности од густине тачака у одређеном квадранту може се једноставно закључити која алтернатива лијечења је повољнија. Ако је густина највећа у првом квадранту таква терапија има већу клиничку ефикасност и веће трошкове док густина у трећем квадранту показује малу ефикасност и ниске трошкове. Најповољнија опција је велика густина у четвртном квадранту (висока ефикасност и ниски трошкови) а најнеповољнија је у другом (мала ефикасност а високи трошкови).

3.2.1. Анализа осјетљивости

Резултати нашег модела имају за циљ да се упоређивањем трошкова и ефикасности терапијских опција лијечења БПХ са дутастеридом и финастеридом, добије одговор на питање која је алтернатива повољнија, као и колики су додатни трошкови терапије за добијање једне године живота кориговане за квалитет. Међутим, тумачење резултата ће у великој мјери зависити од нивоа повјерења или несигурности модела, с обзиром да је велики број варијабли укључен у анализу. Из овог разлога приказани фармакоекономски модел одлучивања је тестиран анализом осјетљивости.

3.2.1.1. Пробабилистичка анализа осјетљивости

Пробабилистичке (стохастичке) методе подразумијевају процјену са одређеном вјероватноћом бар једног параметра или промјенљиве у математичком моделу. То су случајне или стохастичке промјенљиве којима се придружује функција расподеле

вјероватноће. Овом анализом се врши квантификација нивоа повјерења на доношење одлуке. Испитивана несигурност одлучивања у моделу, коришћењем пробабилистичке анализе, приказана је у форми криве прихватљивости (CEAC). Крива прихватљивости је изведена из заједничке дистрибуције инкременталних трошкова и инкременталних ефеката и представља алтернативу прорачуна интервала повјерења за ICERs, статистичким методама. Она указује на вјероватноћу да је интервенција исплатива у поређењу са алтернативом, с обзиром на посматране податаке за низ вриједности. Крива прихватљивости коришћена је за приказивање вероватноће трошак/ефективност примјене дутастерида у односу на различите граничне вриједности социјално прихватљивог трошка по добијеној години живота коригованој за квалитет (175).

3.2.1.2. Једносмјерна анализа осјетљивости

Робустност резултата модела тестирана је једносмјерном анализом осјетљивости, смањивањем цијене дутастерида за 50%. Резултати једносмјерне анализе осјетљивости приказани су графички Торнадо дијаграмом. Торнадо дијаграм представља скуп варијабли укључених у анализу, при чему су категорије варијабли представљене вертикално. За сваку варијаблу генерисан је један хоризонтални стубић, који представља опсег очекиваних, односно растућих вриједности које настају варирањем варијабле на коју се односе. Торнадо дијаграм је назван према љевкастом изгледу, који се рефлектује распоредом стубића поређаних тако да се најшири стубић, који приказује варијаблу са највећим потенцијалним ефектом на очекивану вриједност модела, налази на врху, а најужи, који има најмањи или готово никакав утицај на однос трошкова/клиничке ефикасности на дну графикана (175).

3.3. КВАЛИТАТИВНА СТУДИЈА АНАЛИЗЕ ИНТЕРВЈУА

У оквиру ове студије интервјуисане су особе које доносе кључне одлуке у погледу финансирања здравствене заштите у Црној Гори: директор Фонда здравственог осигурања, директор Опште болнице Никшић, директор Уролошке клинике, представник Министарства здравља задужен за здравствено осигурање,

предсједник удружења пацијената и директор Апотекарске установе у Подгорици. Интервјуи су снимљени, а затим анализирани феноменолошким методом (176).

Квалитативна студија ће открити карактер сљедећих појава које утичу на однос трошкова и ефеката терапијских алтернатива за лијечење бенигне хиперплазије простате:

(а) политику Министарства здравља Црне Горе у погледу обима права становника на здравствену заштиту када је у питању лијечење БПХ;

(б) капацитет Фонда здравственог осигурања у Црној Гори да израђује и процјењује фармакоекономске анализе, посебно у области урологије;

(ц) процедуре одобравања цијена љекова у Црној Гори и увођења нових љекова на листу коју финансира Фонд здравственог осигурања;

(д) важећи клинички пут збрињавања пацијента са БПХ у Црној Гори;

(е) улогу „Монтефарма“ у континуираној снабдјевености љековима и медицинским средствима у Црној Гори;

(ф) улогу удружења пацијената са болестима урогениталне регије на процесе одлучивања о обиму здравствене заштите пацијената са БПХ у Црној Гори.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. РЕЗУЛТАТИ ВЕЗАНИ ЗА ТРОШКОВЕ ЛИЈЕЧЕЊА БПХ

Испитивана популација нашег узорка је мушка популација старосне доби изнад 50 година, код којих су присутни, осим основне болести, и други коморбидитети. На основу клиничких прегледа, добијених налаза и тежине симптома, формирано је пет група испитаника: пацијенти са благим симптомима БПХ, пацијенти са умјереним симптомима БПХ, пацијенти са тешким симптомима БПХ, пацијенти са АУР и пацијенти којима је извршен ТУРП. Карактеристике пацијената са БПХ нашег узорка за свако од пет могућих стања болести, приказане су у Табели 11.

Табела 11. Карактеристике пацијената са БПХ испитиване популације

Карактеристике пацијената	Блага БПХ	Умјерена БПХ	Тешка БПХ	АУР	ТУРП
Старост пацијената \pm СД	73,5 \pm 8,09	69,9 \pm 6,4	79,2 \pm 8,07	80 \pm 3,44	70,1 \pm 7,47
Волумен простате (цм) \pm СД	52,85 \pm 21,92	56,50 \pm 31,49	74,74 \pm 35,69	55,3 \pm 25,1	77,55 \pm 41,55
ПСА (нг/мл) \pm СД	3,47 \pm 2,32	3,57 \pm 2,89	4,36 \pm 19	5,7 \pm 2,7	4,25 \pm 3,7
Хипертензија	30%	30%	60%	28%	30%
Коморбидитети - % заступљености					
Инфекције уринарног тракта		40%	80%	100%	
Срчана инсуфицијенција		10%		28%	
Дијабетес	30%				30%
Калкулоза	10%	20%			
Епилепсија					10%

Потреба за медицинским услугама, њихова структура и учесталост за вршењем, разликују се по врсти и броју услуга и терапији.

У табели 12 су приказане врсте и просјечен број услуга, врсте и просјечан број кутија љекова, које су евидентирани код пацијената са благим симптомима БПХ, током анализираниог периода од шест мјесеци.

Табела 12. Врсте услуга/љекова и њихов просјечан број код пацијената са благом БПХ

ПАЦИЈЕНТИ СА БЛАГИМ СИМПТОМИМА БПХ	
Услуга	Просјечан број за 6 мјесеци
Посјете љекару специјалисти	1,20
Дигиректални преглед	0,05
Мјерење ПСА	0,45
Ултразвук	0,55
Анализа урина	0,15
Посјете патронажне и хитне службе	1,13
Посјете лјекару опште праксе	7,65
Терапија	Просјечан број кутија за 6 мјесеци
Инхибитори 5 алфа редуктазе	
<i>Финастерид табл. 28 x 5mg</i>	6,05
Алфа-блокатори	
<i>Доксазосин табл. 20 x 2mg</i>	5,85
Антидепресиви	
<i>Амитриптилин табл. 30*25mg</i>	1,30
Биљни љекови	
<i>Простат 3 протект, 30 kesica</i>	0,10

Из табеле 12 се уочава да су пацијенти који су имали благе симптоме хиперплазије простате у просјеку сваких шест мјесеци имали контролу уролога. Код већине ових пацијената је вршен ултразвук простате и мјерење ПСА. Избраног љекара су посјећивали најмање један пут мјесечно, у циљу прописивања мјесечне терапије и вршења потребних анализа. За ове симптоме најпрописиванији љекови су финастерид и доксазосин, док је мали број пацијената узимао препарате на биљној бази.

Пацијенти са умјереним симптомима БПХ су у просјеку свака три мјесеца имали контролу уролога и већи број дијагностичких метода и лабораторијских анализа. Терапија је укључивала осим инхибитора 5 алфа редуктазе и алфа-блокатора, антибиотике и уроантисептике, као и већи број биљних препарата. Посјете избраном љекару за одговарајућу терапију и анализе су биле 1-2 пута мјесечно (Табела 13).

Табела 13. Врсте услуга/љекова и њихов просјечан број код пацијената са умјереном БПХ

ПАЦИЈЕНТИ СА УМЈЕРЕНИМ СИМПТОМИМА БПХ	
Услуга	Просјечен број за 6 мјесеци
Посјете љекару специјалисти	1,90
Мјерење ПСА	0,35
Ултразвук	0,45
Анализа урина	0,70
Дигиректални преглед	0,20
Уретроцистоскопија	0,05
Комплетна крвна слика	0,10
Рентген	0,05
Интравенска урографија	0,05
Супрапубична катетеризација	0,10
Мјерење креатинина	0,05
Мјерење глукозе у серуму	0,05
Посјете патронажне и хитне службе	1,30
Посјете лјекару опште праксе	8,30
Терапија	Просјечен број кутија за 6 мјесеци
Инхибитори 5 алфа редуктазе	
<i>Финастерид табл. 28 x 5mg</i>	6,50
Алфа-блокатори	
<i>Доксазосин табл. 20 x 2mg</i>	5,15
<i>Тамсулосин табл. 30 x 0,4mg</i>	1,15
Антидепресиви и анксиолитици	
<i>Амитриптилин табл. 30*25mg</i>	0,60
Бромазепам табл. 30 x 3mg	0,65
Биљни љекови и додаци исхрани	
<i>Простат 3 протект, 30 kesica</i>	0,15
<i>Цонпроста табл, 60 табл.</i>	0,20
<i>Простамол уно, 30 капсу</i>	1,15
<i>Цинк табл. 30 x 25mg</i>	0,30
Антибиотици и антисептици	
<i>Ципрофлоксацин табл. 10 x 500mg</i>	0,3
<i>Амоксицилин табл. 14 x 1000mg</i>	0,1
<i>Пипемидна киселина табл 20 x 20mg</i>	0,3
Љекови у терапији еректилне дисфункције	
<i>Тадалафил табл. 2 x 20mg</i>	0,3

Пацијенти са тешким симптомима БПХ у просјеку су свака два мјесеца имали контролни преглед уролога и сходно симптомима вршено је велики број дијагностичких метода и лабораторијских анализа. Осим ултразвучне дијагностике, код већине пацијената је вршена дренажа урина (катетеризација).

Терапија је укључивала широку палету њекова. Осим њекова индикованих за ово обољење, укључивани су антибиотици, диуретици, спазмолитици и нестероидни антиинфламаторни њекови.

Терапија и лабораторијске анализе су захтијевале честе посјете изабраном њекару, у просјеку 2-3 пута мјесечно. (Табела 14)

Табела 14. Врсте услуга/њекова и њихов просјечан број код пацијената са тешком БПХ

ПАЦИЈЕНТИ СА ТЕШКИМ СИМПТОМИМА БПХ	
Услуга	Просјечен број за 6 мјесеци
Посјете њекару специјалисти	3,05
Мјерење ПСА	0,40
Ултразвук	0,70
Анализа урина	0,40
Дигиректални преглед	0,20
Уретроцистоскопија	0,05
Комплетна крвна слика	0,15
Дилатација уретера	0,05
Уринокултура	0,10
Супрапубична катетеризација	1,00
Мјерење креатинина и урее	0,15
Мјерење глукозе у серуму	0,10
Посјете патронажне и хитне службе	1,60
Посјете њекару опште праксе	14,3

ПАЦИЈЕНТИ СА ТЕШКИМ СИМПТОМИМА БПХ

Терапија	Просјечен број кутија за 6 мјесеци
Инхибитори 5 алфа редуктазе	
<i>Финастерид табл. 28 x 5mg</i>	6,30
Алфа-блокатори	
<i>Доксазосин табл. 20 x 2mg</i>	6,43
<i>Тамсулосин табл. 30 x 0,4mg</i>	0,20
Инхибитори 5 алфа редуктазе + алфа-блокатори	
<i>Дутастерид + тамсулосин капсул. 30 x (0,5+0,4)mg</i>	005
Антидепресиви и анксиолитици	
<i>Амитриптилин табл. 100*10mg</i>	0,30
Биљни љекови и додаци исхрани	
<i>Простат 3 протект, 30 kesica</i>	0,10
<i>Цонпроста табл, 60 табл.</i>	0,25
<i>Цхуморал форте, 24 драж.</i>	0,15
Антибиотици и антисептици	
<i>Ципрофлоксацин табл. 10 x 500mg</i>	1,20
<i>Амоксицилин табл. 14 x 1000mg</i>	0,30
<i>Пипемидна киселина табл 20 x 20mg</i>	1,00
<i>Цо-тримоксазол табл 20 x 480mg</i>	0,30
<i>Цефалексин капсул. 16 x 500mg</i>	0,30
<i>Гентамицин амп. 1 x 120mg</i>	0,05
<i>Кларитромицин табл. 10 x 500mg</i>	0,05
<i>Амикацин амп. 1 x 500mg</i>	0,50
<i>Цефиксим табл. 10 x 400mg</i>	0,15
<i>Нитрофурантоин табл. 30 x 50mg</i>	0,05
Љекови у терапији еректилне дисфункције	
<i>Тадалафил табл. 2 x 20mg</i>	0,10
Нестероидни антиинфламаторни љекови	
<i>Диклофенак табл 20 x 100mg</i>	0,30
<i>Диклофенак табл 30 x 75mg</i>	0,15
<i>Етодолак табл. 14 x 400mg</i>	0,05
Спазмолитици	
<i>Троспијум табл. 20 x 5mg</i>	0,10
<i>Толтеродин табл. 20 x 2mg</i>	0,05
Диуретици	
<i>Фуросемид табл. 10 x 40mg</i>	0,10

Табела 15. Врсте услуга/љекова и њихов просјечан број код пацијената са АУР

ПАЦИЈЕНТИ СА АКУТНОМ РЕТЕНЦИЈОМ УРИНА	
Услуга	Просјечен број за 6 мјесеци
Посјете љекару специјалисти	9,05
Мјерење ПСА	0,05
Ултразвук	0,15
Анализа урина	0,05
Мјерење нивоа хемоглобина	0,05
Мјерење нивоа хематокрита	0,05
Комплетна крвна слика	0,30
Мјерење вриједности ЦРП-а	0,05
Мјерење седиментације	0,15
Супрапубична катетеризација	8,95
Мјерење креатинина и урее	0,55
Мјерење глукозе у серуму	0,05
Посјете патронажне и хитне службе	2,30
Посјете лјекару опште праксе	13,8
Терапија	Просјечен број кутија за 6 мјесеци
Инхибитори 5 алфа редуктазе	
<i>Финастерид табл. 28 x 5mg</i>	1,50
Алфа-блокатори	
<i>Доксазосин табл. 20 x 2mg</i>	0,20
Антидепресиви и анксиолитици	
<i>Амитриптилин табл. 100*10mg</i>	0,15
Антибиотици и антисептици	
<i>Ципрофлоксацин табл. 10 x 500mg</i>	0,50
<i>Амоксицилин табл. 14 x 1000mg</i>	0,05
<i>Пипемидна киселина табл 20 x 20mg</i>	0,55
<i>Метронидазол табл 10 x 500mg</i>	0,15
<i>Цефалексин капсул. 16 x 500mg</i>	0,15
Нестероидни антиинфламаторни лекови	
<i>Диклофенак табл 20 x 100mg</i>	0,30
<i>Диклофенак табл 30 x 75mg</i>	0,30
Спазмолитици	
<i>Троспијум табл. 20 x 5mg</i>	0,20
<i>Толтеродин табл. 20 x 2mg</i>	0,05

Пацијенти код којих је дошло до акутне ретенције урина имали су потебе за дренажом урина пласирањем катетера, у просјеку 1-2 пута мјесечно, а самим тим и честу посјету урологу. За анурију је карактеристичан пораст нивоа серумског креатинина и урее а дуготрајно задржавање урина погодује уринарним инфекцијама, што је резултирало спровођењем одговарајућих лабораторијских анализа. Осим основне терапије за БПХ, прописивана је и терапија антибиотицима, спазмолитицима и антиинфламаторним љековима. Наведене дијагностичке методе, лабораторијске анализе и терапија захтијевале су чест одлазак код изабраног љекара, у просјеку 2-3 пута мјесечно. (Табела 15)

ТУРП, као и свака хируршка интервенција, обухвата велики број медицинских услуга, љекова и медицинских средстава. (Табела 16)

Табела 16. Врсте услуга/љекова и њихов просјечан број код пацијената којима је извршен ТУРП

ПАЦИЈЕНТИ КОЈИМА ЈЕ ИЗВРШЕНА ТРАНСУРЕТРАЛНА РЕСЕКЦИЈА ПРОСТАТЕ	
Болничка услуга	Просјечен број
Консултативни преглед специјалисте	2,40
Цистоскопија	1,00
Трансуретрална ресекција простате	1,00
Визита	9,10
Катетеризација мокраћне бешоке	1,50
Катетеризација са улагањем трајног катетера	6,00
Полуинтезивна нега за старије од 7 година	3,90
Боравак у полуинтезивној њези / дана	3,90
Обична нега за старије од 7 година	4,10
Боравак у обичној њези / дана	4,10
Пријем у болницу	1,00
Отпуст из болнице	1,00
Давање клизме	1,00
Лабораторијске анализе крви	26,90
Ултразвучни преглед	0,30
Исхрана за старије од 1 године	8,10
Немедицински дио болесничког дана	7,90
Снимање и читавање ЕКГ	0,60
Трансфузија крви	0,10
Остале медицинске услуге	Просјечен број за 6 мјесеци
Услуге патронажне и хитне службе	1,8
Услуге примарне здравствене заштите	12,7

БОЛНИЧКА ТЕРАПИЈА

Подјела љекова по АТЦ	ИНН назив лијека	Облик	Количина
Алкалоиди велебиља и деривати	атропин сулфат 1mg	ампула	0,3
Аналгетици	нораминофеназон 2,5g	ампула	3,1
Аналгетици	трамадол 50mg	ампула	0,8
Анксиолитици	диазепам 10mg	ампула	4,1
Анксиолитици	бромазепам 1,5mg	таблета	2,3
Анксиолитици	диазепам 5mg	таблета	2,8
Антиепилептици	карбмазепин 200mg	таблета	12,8
Антиинфљективни љекови за системску примјену	цефтриаксон 1g	ампула	17,7
Антиинфљективни љекови за системску примјену	гентамицин 120mg	ампула	16
Антипсихотици	флуфеназин 25mg	ампула	3,2
Антипсихотици	халоперидол 5mg	ампула	4,7
Антипсихотици	клозапин 100mg	таблета	15,6
Антипсихотици	левомепромазин 100mg	таблета	6,3
Антихеморагици	фитометадион 10mg	ампула	1,1
Антихолинергички љекови	бипериден 2mg	таблета	8,3
Диуретици	фуросемид 20mg	ампула	1,9
Имуностимулатори	БЦГ имунотерапеутик 81mg	ампула	1
Котикостероиди за системску примјену	метилпреднизолон 40mg	ампула	1,1
Локални анестетици	лидокаин 2%, 2ml	ампула	1,5
Локални анестетици	бупивакаин 0,5% 20mg	ампула	1
Љекови који дјелују на ренин-ангиотензин систем	каптоприл 25mg	таблета	2,8
Нестероидни антиинфламаторни љекови	диклофенак 75mg	ампула	4,7
Општи анестетици	фентанил 0,5mg	ампула	1
Остали нетерапијски производи	вода за ињекције 5мл	ампула	1,4
Пропулзиви	метоклопрамид 10mg	ампула	2,7
Средства за замјену крви и перфузиони раствори	раствори, 500ml	боца	38,8
Средства за замјену крви и перфузиони раствори	раствори за испирање, 5l	кеса	0,9
Средства за замјену крви и перфузиони раствори	хумани албумин 20%, 50ml	флакон	1,2
Уринарни спазмолитици	троспијум 0,2mg	ампула	4,1
Х2 антихистаминици	ранитидин 50mg	ампула	8,6
Хепарини	далтепарин 2500 i.j.	ампула	1,5
Хепарини	хепарин 5000 i.j.	ампула	4,6
Хепарини	надропарин 2850 i.j.	ампула	8
Хипнотици и седативи	мидазолам 5mg	ампула	1
Хиполипемисици	симвастатин 10mg	таблета	4,4
Хормони хипофизе	окситоцин 5 i.j.	ампула	1,6
Хумани инсулини	инсулини 100 i.j.	карпула	0,9

ХЕМИКАЛИЈЕ, ПОТРОШНИ И САНИТЕТСКИ МАТЕРИЈАЛ

Назив	Јединица мјере	Просјечна количина
Алкохол 70%	милилитар	48,00
Бензалконијум хлорид 5%	милилитар	11,00
Вакутајнер епрувете	комад	5,40
Вата папирна	грам	38,00
Вата санитетска	грам	22,00
Газа хидрофилна	метар	1,40
Игла (0,8; 0,9)	комад	57,00
Игла за вакутајнер	комад	3,00
Интравенске каниле	комад	2,40
ПВЦ шприц (2ml; 5ml; 10ml; 20ml)	комад	42,50
Посуде за урин стерилне	комад	0,80
Рукавице нестерилне	комад	13,00
Систем за инфузију	комад	14,40
Стерилне рукавице	пари	2,00
Уринарни катетер	комад	7,50
Фластер	центиметар	104,0

Због присутних коморбидитета, прије, током и после самог оперативног захвата, извршено је више дијагностичких метода и лабораторијских анализа.

Палета љекова која се користила код свих пацијената је обухватала љекове за преанестетичку припрему, анестетике, антикоагулансе, аналгетике, антиинфламаторне љекове, средства за замјену крви и перфузионе растворе. Пацијентима са коморбидитетима је континуирано давана адекватна терапија.

За пријем у болницу и саму интервенцију било је неопходно комплетирати медицинску документацију, што је изискивало одлазак пацијента код изабраног љекара у просјеку 2-3 пута мјесечно.

Претходно наведени подаци из медицинских досијеа нашег узорка и примјењене цијене здравствених услуга, љекова и медицинских средстава послужили су за израчунавање просјечног годишњег трошка по пацијенту за свако појединачно стање. На основу броја регистрованих пацијената са БПХ у Црној Гори, пројектованог броја обољелих за свако стање и добијених годишњих трошкова по пацијенту, извршен

је прорачун пројектованог годишњег трошка на нивоу укупне популације пацијената за свако појединачно стање (Табела 17).

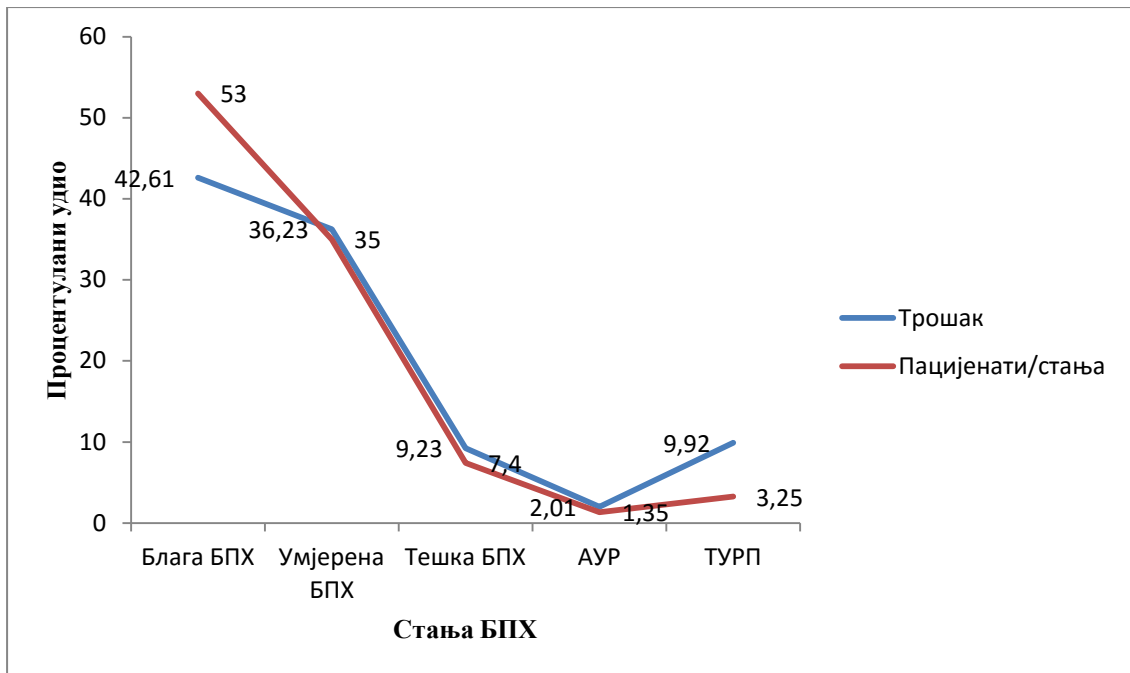
Табела 17. Структура и износи трошкова за свих пет стања БХП

Трошкови за лијечење благих симптома БХП	
Специјалистички преглед	7,09
Лабораторија	17,99
Ултразвучни преглед	11,8
Услуге патронажне и хитне службе	37,33
Услуге примарне здравствене заштите	69
Љекови	123,42
Просјечни трошак по пацијенту	266,63
Пројектовани трошак на укупну популацију	996.263,00
Трошкови за лијечење умјерених симптома БХП	
Специјалистички преглед	12,23
Лабораторија	18,12
Ултразвучни преглед	10,72
Супрабубична катетеризација	2,78
Уретроцистоскопија	0,91
Услуге патронажне и хитне службе	38,86
Услуге примарне здравствене заштите	74,87
Љекови	184,77
Просјечни трошак по пацијенту	343,26
Пројектовани трошак на укупну популацију	846.994,05
Трошкови за лијечење тешких симптома БХП	
Специјалистички преглед	18,63
Лабораторија	19,58
Ултразвучни преглед	15,02
Супрабубична катетеризација	27,8
Уретроцистоскопија	0,91
Дилатација уретера	2,78
Услуге патронажне и хитне службе	16,14
Услуге примарне здравствене заштите	129,18
Љекови	183,47
Просјечни трошак по пацијенту	413,51
Пројектовани трошак на укупну популацију	215.728,18
Трошкови за третман АУР	
Специјалистички преглед	50,32
Лабораторија	6,49
Ултразвучни преглед	3,22
Супрабубична катетеризација	248,41
Услуге патронажне и хитне службе	4,00
Услуге примарне здравствене заштите	124,60
Љекови	56,89
Просјечни трошак по пацијенту	493,93
Пројектовани трошак на укупну популацију	47.009,79

Трошкови за ТУРП	
Специјалистички преглед	5,98
Цистоскопија	9,10
Трансуретрална ресекција простате	276,19
Визита	11,83
Катетеризација са трајним катетером	4,68
Њега старијих од 7 година	19,36
Полуинтезивна њега	41,18
Пријем у болницу	2,60
Отпуст из болнице	7,80
Давање клизме	1,17
Лабораторија	51,20
Ултразвучни преглед	3,21
Остали болнички трошкови	130,05
Услуге патронажне и хитне службе	17,10
Услуге примарне здравствене заштите	110,57
Љекови	314,75
Медицинска средства	6,39
Просјечни трошак по пацијенту	1.013,16
Пројектовани трошак на укупну популацију	232.013,64

Укупни пројектовани годишњи трошак на број регистрованих пацијената са БПХ у Црној Гори износио би 2.338.008,66 ЕУР, што би чинило 1,31% од укупних средстава за здравствену заштиту становништва, издвојених од стране ФЗОЦГ. Измјерени просјечни годишњи трошак по пацијенту зависи од стања у којем се налази пацијент и за лијечење благих симптома БХП износи 266,63 ЕУР (од 181,42 до 377,34 ЕУР), умјерених симптома БХП - 343,26 ЕУР (од 233,22 до 387,26 ЕУР), тешких симптома БХП - 413,51 ЕУР (314,98 до 483,20 ЕУР), акутног стања АУР - 493,93 ЕУР (од 307,61 до 695,62 ЕУР), као и за хируршку интервенцију ТУРП - 1.013,16 ЕУР (од 528 до 2.089,23 ЕУР).

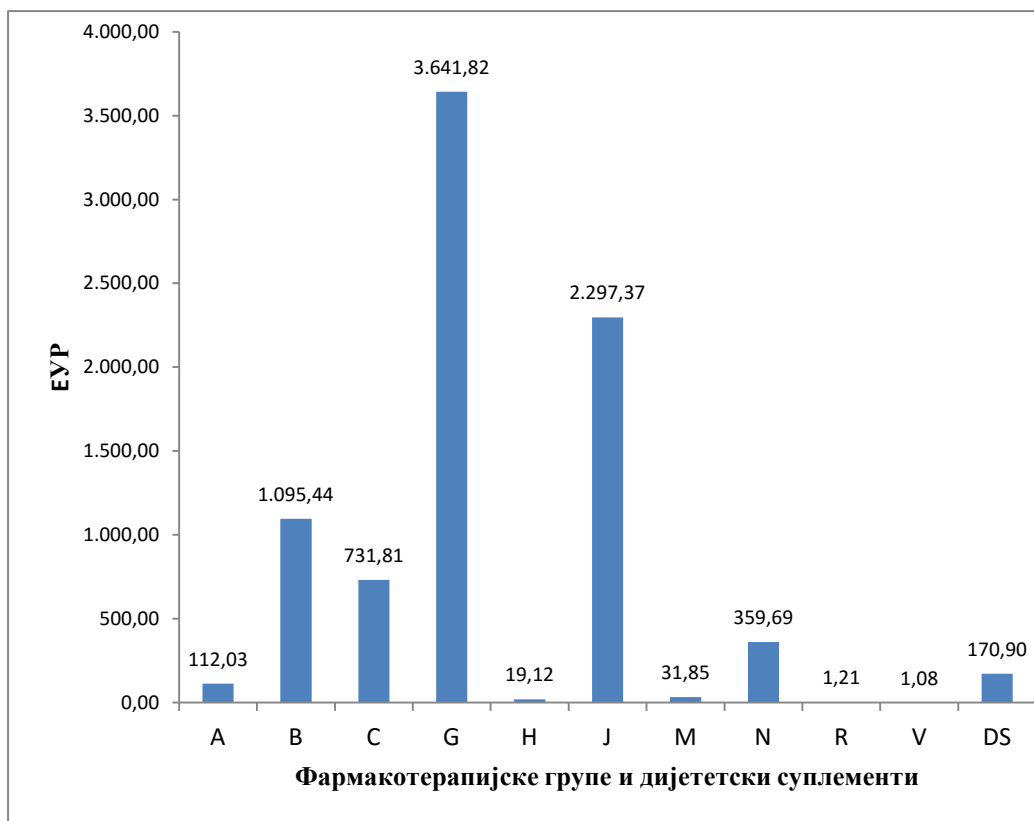
Посматрано са аспекта просјечног трошка по пацијенту уочава се да је најмањи трошак за лијечење благих симптома БПХ а највећи за третман ТУРП-а, док је пројектовани трошак на укупну популацију највећи код популације са благим симптомима. Ово се јавља из разлога што је највећи број обољелих у групи са благим симптомима (преко 50%) тако да можемо констатовати да су трошкови у директној корелацији са бројем обољелих одређеног здравственог стања (Графикон 1)



Графикон 1. Корелација трошкова и броја обољелих одређеног стања (процентуални удио)

Анализирајући трошкове по стањима БПХ запажа се да највећи удио у укупним трошковима чине трошкови за љекове, код свих стања, осим код АУР-а. Просечни трошак за љекове, на нашем узорку, износио је 869,69 ЕУР по пацијенту док би пројектовани трошак за љекове у терапији БПХ и компликација, на укупну популацију, износио 1.090.363,12 ЕУР што би износило 2,59% од укупнио издвојених средстава за љекове, од стране ФЗОЦГ.

Израчунати подаци о трошковима за љекове на нашем узорку од 47 пацијната, по фармакотерапијским групама, приказани су на Графикону 2. Највећи финансијски издаци евидентирани су за љекове који се користе за лијечење обољења генитоуринарног система (група Г) а значајан удио имају и антиинфективни љекови (група Ј) који се употребљавају за лијечење компликација БПХ.



Графикон 2. Трошкови за љекове према фармакотерапијским групама укључујући и дијететске суплементе (DS)

На основу података регулаторног тијела ЦАЛИМС, годишњи промет свих љекова који су индиковани за лијечење БХП (издатих на терет ФЗОЦГ и на терет пацијената) у 2011-ој години износио је 595.948,74 ЕУР, а од тога је ФЗОЦГ покрио снабдијевање љековима са позитивне листе (тј. издатих само на терет Фонда) у висини од 251.157,66 ЕУР (73% овог снабдијевања), док су пацијенти сами сносили трошкове за љекове са позитивне листе у износу од 93.144,20 ЕУР и за љекове са негативне листе у износу 251.646,89 ЕУР.

У 2013-ој години проценат покривености љекова са позитивне листе од стране ФЗОЦГ износио је 84%, а пацијенти су мањим дијелом сами сносили трошкове за ове љекове. Међутим, током ове године значајна средства су пацијенти издвојили за куповину љекова са негативне листе, за 56% више него у 2011-ој години. Главни носилац трошка, са позитивне листе, је лијек финастерид са износом од 120.840,00 ЕУР, док је највећи финансијски трошак остварио лијек тамсулосин (306.731,52 ЕУР), за који су пацијенти сами сносили трошкове (Табела 18).

Табела 18. Укупан промет љекова (ЦАЛИМС) и љекова издатих на рецепт (ФЗОЦГ), изражен финансијски

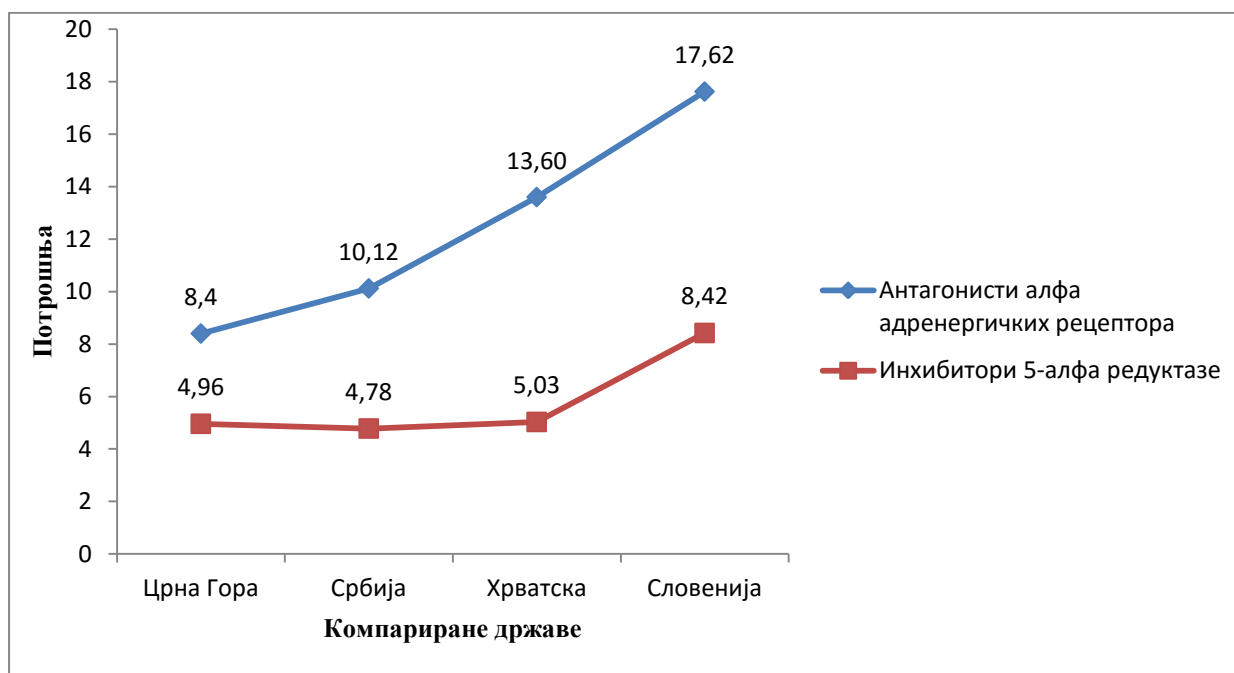
Година	2011			2013		
	ЦАЛИМС/ЕУР	ФЗОЦГ/ЕУР	%	ЦАЛИМС/ЕУР	ФЗОЦГ/ЕУР	%
ПОЗИТИВНА ЛИСТА						
Финастерид табл.28*5мг	196.341,11	136.633,52	70	120.840,00	104.965,00	87
Доксазосин табл. 30*1мг	19.379,57	12.727,18	66	10.009,35	6.119,00	61
Доксазосин табл. 30*2мг	83.504,68	68.334,95	82	43.961,05	37.333,60	85
Доксазосин табл. 30*4мг	45.076,50	33.462,00	74	15.764,40	12.594,00	80
Укупно (EUR)	344.301,86	251.157,65	73	190.574,80	161.011,60	84
НЕГАТИВНА ЛИСТА						
Дугастерид табл.30*0,5мг	113.313,55	0,00	0	27.055,98	0,00	0
Тамсулосин табл.30*0,4мг	132.893,30	0,00	0	306.731,52	0,00	0
Толтеродин табл.28*1мг	5.440,04	0,00	0	28.812,62	0,00	0
Дугастерид+тамсулосин капс.30*(0,5+0,4)	0,00	0,00	0	50.454,32	0,00	0
Укупно (EUR)	251.646,89	0,00	0	413.054,44	0,00	0

Укупна потрошња љекова у терапији БПХ, изражена у ДДД/становника/дан, у Црној Гори, Србији, Хрватској и Словенији, у 2013.години, је приказана у табели 19.

Табела 19. Потрошња љекова у терапији БПХ у Црној Гори и земљама региона у 2013.год.

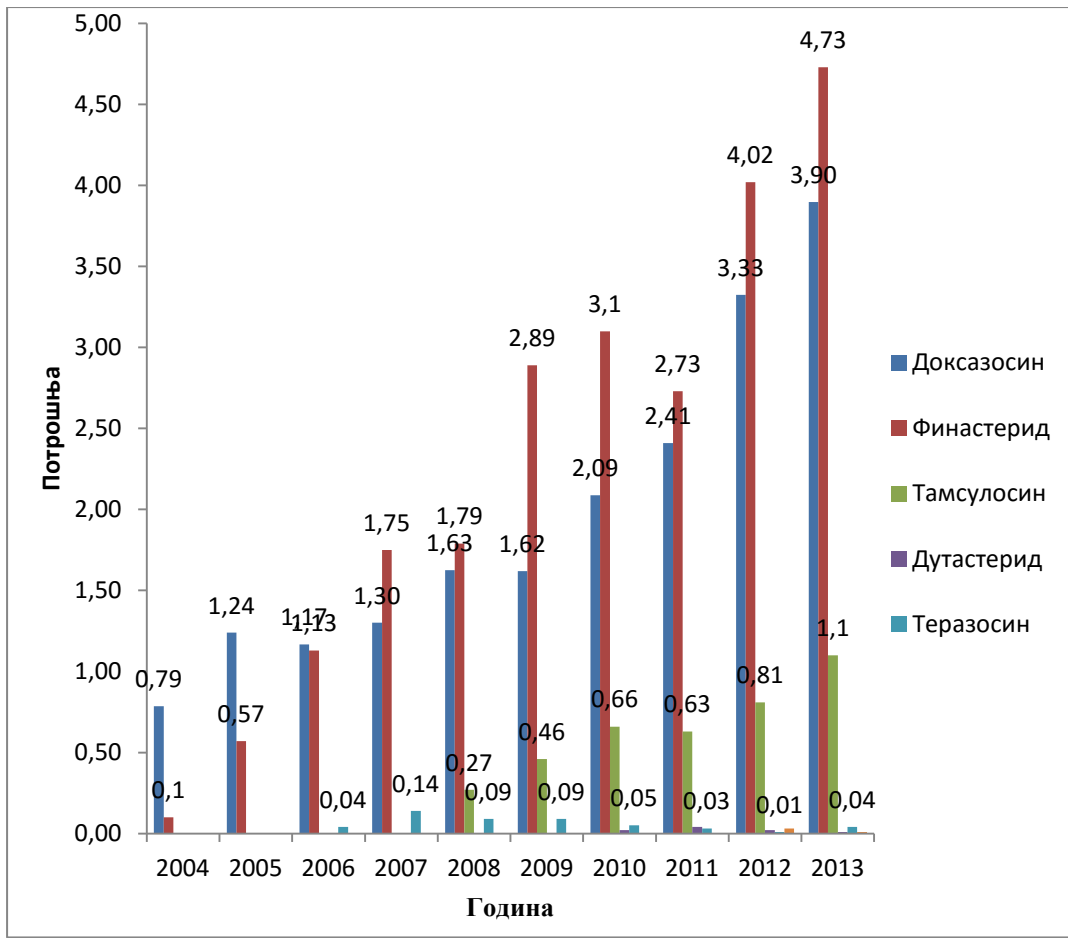
АТЦ	Љекови у терапији БПХ	Црна Гора	Србија	Хрватска	Словенија
	Антагонисти алфа адренергичких рецептора	8,4	10,12	13,60	17,62
C02CA04	доксазосин	4,49	0,92	2,85	13,13
G04CA02	тамсулосин	3,58	8,92	10,75	10,72
G04CA03	теразосин	0,11	0,26	0,00	2,51
G04CA52	тамсулосин, дугастерид	0,22	0,02	0,00	4,38
	Инхибитори 5-алфа редуктазе	4,96	4,78	5,03	8,42
G04CB01	финастерид	4,83	4,49	3,74	6,00
G04CB02	дугастерид	0,13	0,29	1,29	2,42
	Укупно ДДД/1000 становника/дан	13,36	14,90	18,63	26,04

Црна Гора је по броју укупних ДДД/1000 становника/дан имала најмању потрошњу лекова за терапију БПХ, током 2013. године, у односу на земље региона. Најмања потрошња је забиљежена код лијека тамсулосин, у односу на компарирани државе, док је значајна потрошња остварена са лековима финастерид и доксазосин у односу на Србију и Хрватску. На графикону 3 је представљена потрошња по групама лекова - антагониста алфа адренергичких рецептора и инхибитора 5-алфа редуктазе, компарираних држава.



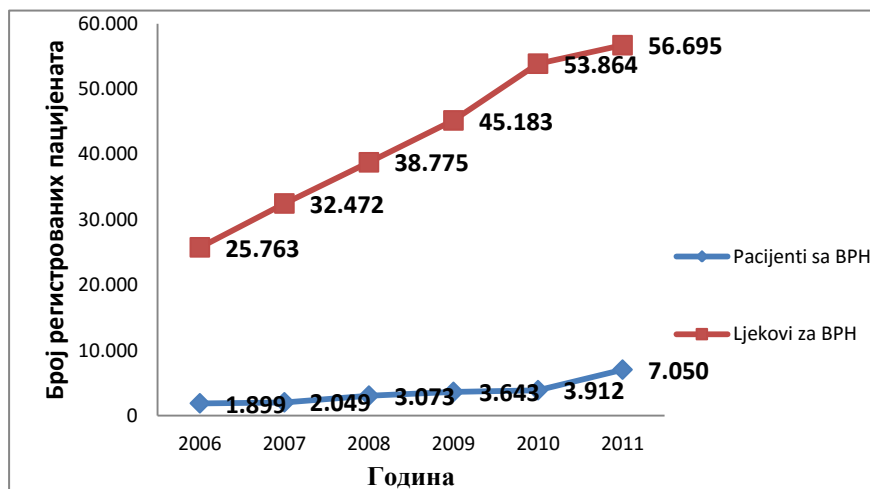
Графикон 3. Компарација потрошња лекова у терапији БПХ по групама у 2013.годину

Иако Црна Гора не биљежи високу потрошњу ових лекова у односу на земље из окружења, евидентан је пораст потрошње из године у годину. Анализом података промета лекова базе Монтефарм-а, у дужем временском периоду (10 година), потрошња је повећана са 0,80 ДДД/1000 становника/дан, колико је износила у 2004. години на 9,78 ДДД/1000 становника/дан. у 2013. години. Структура и потрошња лекова за терапију БПХ, изражена у ДДД/1000 становника/дан, за период 2004-2013.година, приказана је на графикону 4.



Графикон 4. Структура и потрошња љекова за терапију БПХ (2004-2013.година)

Тренд пораста регистрованих пацијената са БХП, према подацима ИЈЗЦГ прати пораст потрошње љекова за лијечење БХП, изражен у броју ДДЦ/1000 становника/дан (Графикон 5.)



Графикон 5. Пораст регистрованих пацијената и потрошња љекова за БХП

4.2. РЕЗУЛТАТИ ОДНОСА ТРОШКОВА И ЕФЕКТА ФИНАСТЕРИДА И ДУТАСТЕРИДА

Конструисан је Марковљев модел са двије алтернативе лијечења које су упоређиване, терапија са финастеридом, орално 5mg дневно, и терапија са дутастеридом орално 0,5mg дневно. Алтернативе су упоређиване у могућим стањима обољења, која представљају важне клиничке и економске ефекте болести: благи симптоми БПХ, умјерни симптоми БПХ, тешки симптоми БПХ, АУР, ТУРП, поновљени ТУРП и смрт. Сваком стању су додијељене сљедеће варијабле (Табела 20):

- Ефекти који су изражени кроз квалитет живота пацијената одређеног стања обољења уз алтернативе лијечења;
- Трошкови лијечења наведених стања обољења за обије алтернативе. Претходно добијени резултати трошкова лијечења БПХ појединачних стања су послужили као матрикс за прорачун инкременталних трошкова лијечења. Укупни трошкови лијечења са финастеридом и дутастеридом за сва стања, у трајању једног циклуса од године дана, су обухватили исте лекове и интервенције. Разлике у инкременталним трошковима поједних истих стања је последица разлике у цијени лекова који се упоређују, финастерида и дутастерида.
- Иницијалне вјероватноће које рефлектују процентуалну заступљеност сваког стања болести.
- Транзиционе вјероватноће које се односе на прелазак из једног стања у друго, током једног циклуса од годину дана.
- Дистрибуције квалитета живота и дистрибуције трошкова код стања бенигне хиперплазије простате, са стандардним девијацијама.
- Дисконтна стопа.

Након конструисања модела и уношења варијабли спроведена је Монте Карло симулација за 1000 виртуелних пацијената. Алтернативе лијечења (дутастерид и финастерид гране) су приказане на сликама 11 и 12.

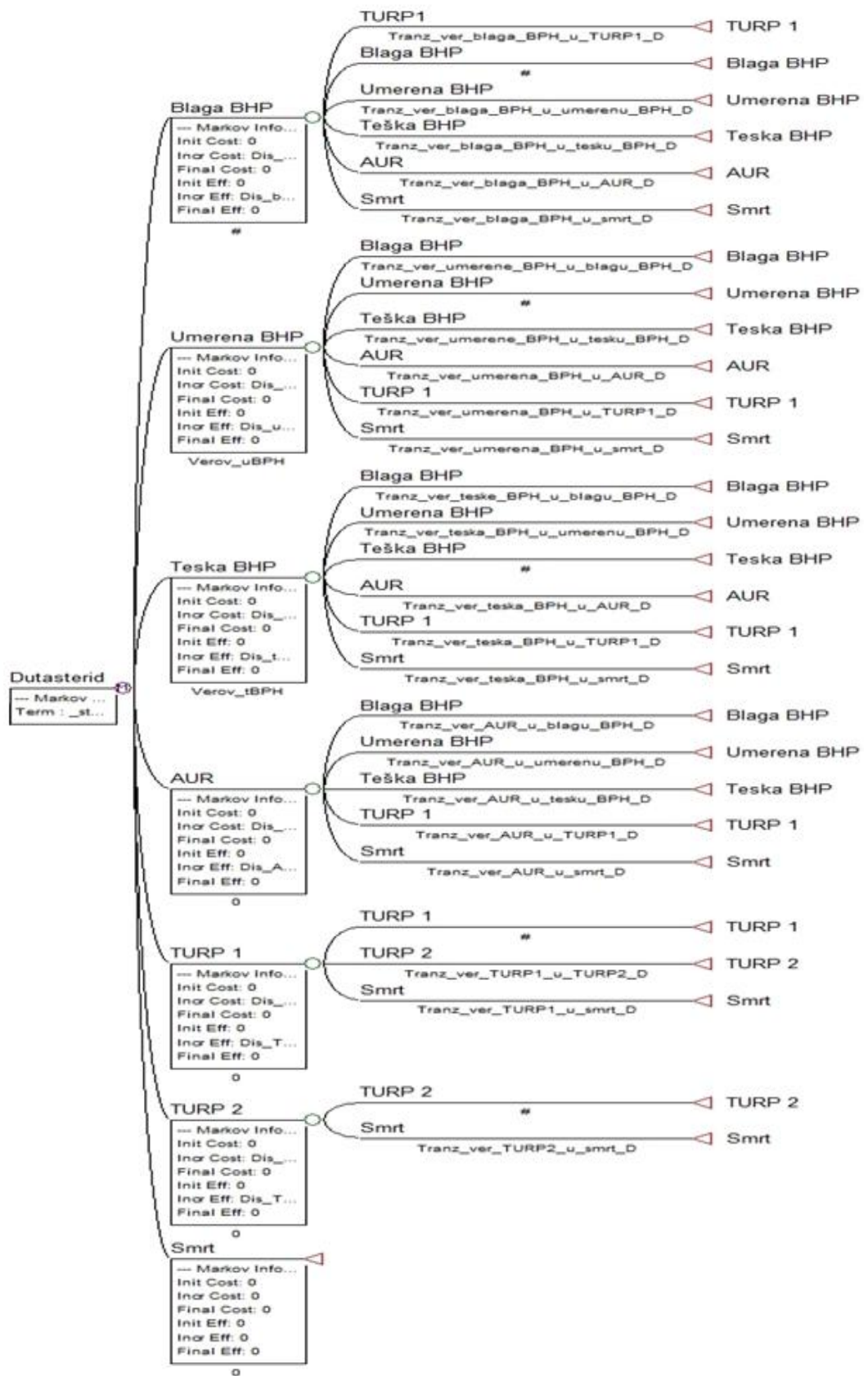
Табела 20. Варијабле у моделу

Параметри модела (варијабле)	Минимум	Максимум	Средња
Дисконтна стопа	0,025	0,05	0,03

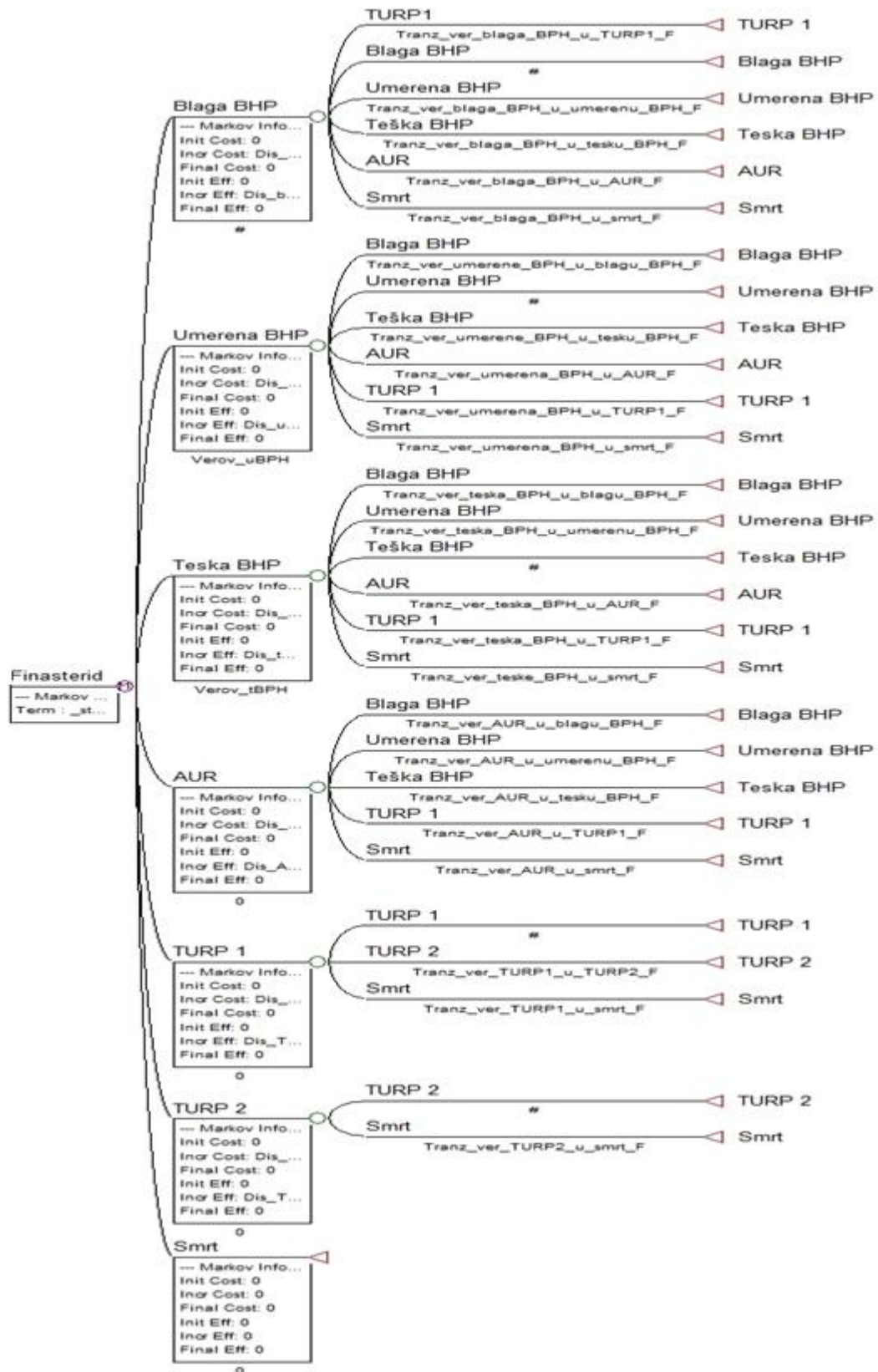
Иницијалне вјероватноће стања обољења			
Иницијална вјероватноћа благе БПХ	0,516	0,58	0,5500
Иницијална вјероватноћа за АУР	0,013	0,39	0
Иницијална вјероватноћа за смрт	0	0	0
Иницијална вјероватноћа за ТУРП1	0,17	0,26	0
Иницијална вјероватноћа за ТУРП2	0	0	0
Иницијална вјероватноћа тешке БПХ	0,04	0,108	0,074
Иницијална вјероватноћа умјерене БПХ	0,309	0,39	0,350
Квалитет живота (ефикасност) за стања БПХ уз терапију			
Ефекат смртог исхода код пацијената - дутастерид	0	0	0
Ефекат смртог исхода код пацијената - финастерид	0	0	0
Квалитет живота код пацијената након ТУРП1 - дутастерид	0,624	0,739	0,668
Квалитет живота код пацијената након ТУРП1 - финастерид	0,624	0,739	0,668
Квалитет живота код пацијената након ТУРП2 - дутастерид	0,555	0,658	0,594
Квалитет живота код пацијената након ТУРП2 - финастерид	0,555	0,658	0,594
Квалитет живота код пацијената са АУР - дутастерид	0,03	0,3	0,17
Квалитет живота код пацијената са АУР - финастерид	0,03	0,3	0,17
Квалитет живота код пацијената са благом БПХ - дутастерид	0,73	0,94	0,84
Квалитет живота код пацијената са благом БПХ - финастерид	0,69	0,88	0,79
Квалитет живота код пацијената са умјереном БПХ - дутастерид	0,56	0,94	0,76
Квалитет живота код пацијената са умјереном БПХ - финастерид	0,53	0,88	0,71
Квалитет живота код пацијента са тешком БПХ - дутастерид	0,45	0,92	0,69
Квалитет живота код пацијента са тешком БПХ - финастерид	0,42	0,86	0,64
Транзиционе вјероватноће (ТВ) преласка из једног стања у друго			
ТВ преласка АУР у благу БПХ - дутастерид	0	0	0,0090
ТВ преласка АУР у благу БПХ - финастерид	0	0	0,0080
ТВ преласка АУР у смрт - дутастерид	0	0	0,1410
ТВ преласка АУР у смрт - финастерид	0	0	0,1410
ТВ преласка АУР у тешку БПХ - дутастерид	0	0	0,1700
ТВ преласка АУР у тешку БПХ - финастерид	0	0	0,1500
ТВ преласка АУР у ТУРП1 - дутастерид	0	0	0,6490
ТВ преласка АУР у ТУРП1 - финастерид	0	0	0,6740
ТВ преласка АУР у умјерену БПХ - дутастерид	0	0	0,0310
ТВ преласка АУР у умјерену БПХ - финастерид	0	0	0,0250
ТВ преласка благе БПХ у ТУРП1 - дутастерид	0	0	0,0037
ТВ преласка благе БПХ у ТУРП1 - финастерид	0	0	0,0090
ТВ преласка благе БПХ у АУР - дутастерид	0,0064	0,0067	0,0066
ТВ преласка благе БПХ у АУР - финастерид	0,01	0,0105	0,0103
ТВ преласка благе БПХ у благу БПХ - дутастерид	0	0	0,9627

ТВ преласка благе БПХ у благу БПХ - финастерид	0	0	0,9517
ТВ преласка благе БПХ у смрт - дутастерид	0	0	0,0170
ТВ преласка благе БПХ у смрт - финастерд	0	0	0,0170
ТВ преласка благе БПХ у тешку БПХ - дутастерид	0	0	0,0000
ТВ преласка благе БПХ у тешку БПХ - финастерид	0	0	0,0000
ТВ преласка благе БПХ у умјерену БПХ - дутастерид	0	0	0,0100
ТВ преласка благе БПХ у умјерену БПХ - финастерид	0	0	0,0120
ТВ преласка тешке БПХ у тешку БПХ - дутастерид	0	0	0,7579
ТВ преласка тешке БПХ у тешку БПХ - финастерид	0	0	0,7859
ТВ преласка ТУРП1 у смрт - дутастерид	0,002	0,011	0,0065
ТВ преласка ТУРП1 у смрт - финастерид	0,002	0,011	0,0065
ТВ преласка ТУРП1 у ТУРП2 - дутастерид	0,015	0,024	0,0195
ТВ преласка ТУРП1 у ТУРП2 - финастерид	0,015	0,024	0,0195
ТВ преласка ТУРП2 у смрт - дутастерид	0,002	0,011	0,0065
ТВ преласка ТУРП2 у смрт - финастерид	0,002	0,011	0,0065
ТВ преласка умјерене БПХ у АУР - дутастерид	0,0045	0,0054	0,0049
ТВ преласка умјерене БПХ у АУР - финастерид	0,0077	0,0198	0,0137
ТВ преласка умјерене БПХ у ТУРП1 - дутастерид	0,005	0,007	0,0037
ТВ преласка умјерене БПХ у ТУРП1 - финастерид	0,0125	0,0147	0,0090
ТВ преласка умјерене БПХ у умјерену БПХ - дутастерид	0	0	0,7014
ТВ преласка умјерене БПХ у умјерену БПХ - финастерид	0	0	0,6273
ТВ преласка тешке БПХ у АУР - дутастерид	0,0035	0,0038	0,0036
ТВ преласка тешке БПХ у АУР - финастерид	0,0055	0,006	0,0057
ТВ преласка тешке БПХ у благу БПХ - дутастерид	0	0	0,0700
ТВ преласка тешке БПХ у благу БПХ - финастерид	0	0	0,0600
ТВ преласка тешке БПХ у смрт - дутастерид	0	0	0,0020
ТВ преласка тешке БПХ у смрт - финастерд	0	0	0,0020
ТВ преласка тешке БПХ у ТУРП1 - дутастерид	0,006	0,007	0,0065
ТВ преласка тешке БПХ у ТУРП1 - финастерид	0,015	0,0177	0,0164
ТВ преласка тешке БПХ у умјерену БПХ - дутастерид	0	0	0,1600
ТВ преласка тешке БПХ у умјерену БПХ - финастерид	0	0	0,1300
ТВ преласка ТУРП1 у ТУРП1 - дутастерид	0	0	0,9740
ТВ преласка ТУРП1 у ТУРП1 - финастерид	0	0	0,9740
ТВ преласка ТУРП2 у ТУРП 2 - финастерид	0	0	0,9935
ТВ преласка ТУРП2 у ТУРП2 - дутастерид	0	0	0,9935
ТВ преласка умјерене БПХ у смрт - дутастерид	0	0	0,0100
ТВ преласка умјерене БПХ у смрт - финастерд	0	0	0,0100
ТВ преласка умјерене БПХ у тешку БПХ - дутастерид	0	0	0,0100
ТВ преласка умјерене БПХ у тешку БПХ - финастерид	0	0	0,0120
ТВ преласка умјерене БПХ у благу БПХ - дутастерид	0	0	0,2700
ТВ преласка умјерене БПХ у благу БПХ - финастерид	0	0	0,2200

Трошкови лијечења БПХ са финастеридом и дутастеридом			
Трошкови АУР за годину - дутастерид	429,63	834,35	564.51
Трошкови АУР за годину - финастерид	394,85	799,57	529.73
Трошкови благе БПХ за годину - дутастерид	327,87	450,25	363.45
Трошкови благе БПХ за годину - финастерид	199,66	335,08	248.01
Трошкови смртог исхода - дутастерид	0	0	0.
Трошкови смртог исхода - финастерид	0	0	0.
Трошкови тешке БПХ за годину - дутастерид	409,37	566,02	466.61
Трошкови тешке БПХ за годину - финастерид	297,87	454,52	355.11
Трошкови ТУРП1 за годину - дутастерид	528,19	2089,23	1013.2
Трошкови ТУРП1 за годину - финастерид	528,19	2089,23	1013.2
Трошкови ТУРП2 за годину - дутастерид	1056,38	4178,46	2026.4
Трошкови ТУРП2 за годину - финастерид	1056,38	4178,46	2026.4
Трошкови умјерене БПХ за годину - дутастерид	315,84	541,48	403.55
Трошкови умјерене БПХ за годину - финастерид	217,63	443,27	305.34
Дистрибуција квалитета живота (QoL) и трошкова код одређених стања бенигне хиперплазије простате	Стандардна девијација		Вриједност
Дистрибуција QoL пацијената после ТУРП1 - дутастерид	0,05		0,668
Дистрибуција QoL пацијената после ТУРП1 - финастерид	0,05		0,668
Дистрибуција QoL пацијената после ТУРП2 - дутастерид	0,05		0,594
Дистрибуција QoL пацијената после ТУРП2 - финастерид	0,05		0,594
Дистрибуција QoL пацијената са АУР - дутастерид	0,08		0,17
Дистрибуција QoL пацијената са АУР - финастерид	0,08		0,17
Дистрибуција QoL пацијената са благом БПХ - дутастерид	0,12		0,84
Дистрибуција QoL пацијената са благом БПХ - финастерид	0,12		0,79
Дистрибуција QoL пацијената са тешком БПХ - дутастерид	0,25		0,69
Дистрибуција QoL пацијената са тешком БПХ - финастерид	0,25		0,64
Дистрибуција QoL пацијената са умјереном БПХ - финастерид	0,21		0,71
Дистрибуција QoL пацијената са умјереном БПХ - дутастерид	0,21		0,76
Дистрибуција трошкова код АУР - дутастерид	208,27		564,51
Дистрибуција трошкова код АУР - финастерид	135,99		529,73
Дистрибуција трошкова код благе БПХ - дутастерид	62,95		363,45
Дистрибуција трошкова код благе БПХ - финастерид	54,35		248,01
Дистрибуција трошкова код тешке БПХ - дутастерид	79,26		466,61
Дистрибуција трошкова код тешке БПХ - финастерид	40,75		355,11
Дистрибуција трошкова код ТУРП1 - дутастерид	481,92		1013,2
Дистрибуција трошкова код ТУРП1 - финастерид	481,92		1013,2
Дистрибуција трошкова код ТУРП2 - дутастерид	963,84		2026,4
Дистрибуција трошкова код ТУРП2 - финастерид	963,84		2026,4
Дистрибуција трошкова код умјерене БПХ - дутастерид	113,75		403,55
Дистрибуција трошкова код умјерене БПХ - финастерид	41,1		305,34



Слика 11. Дугастерид грана



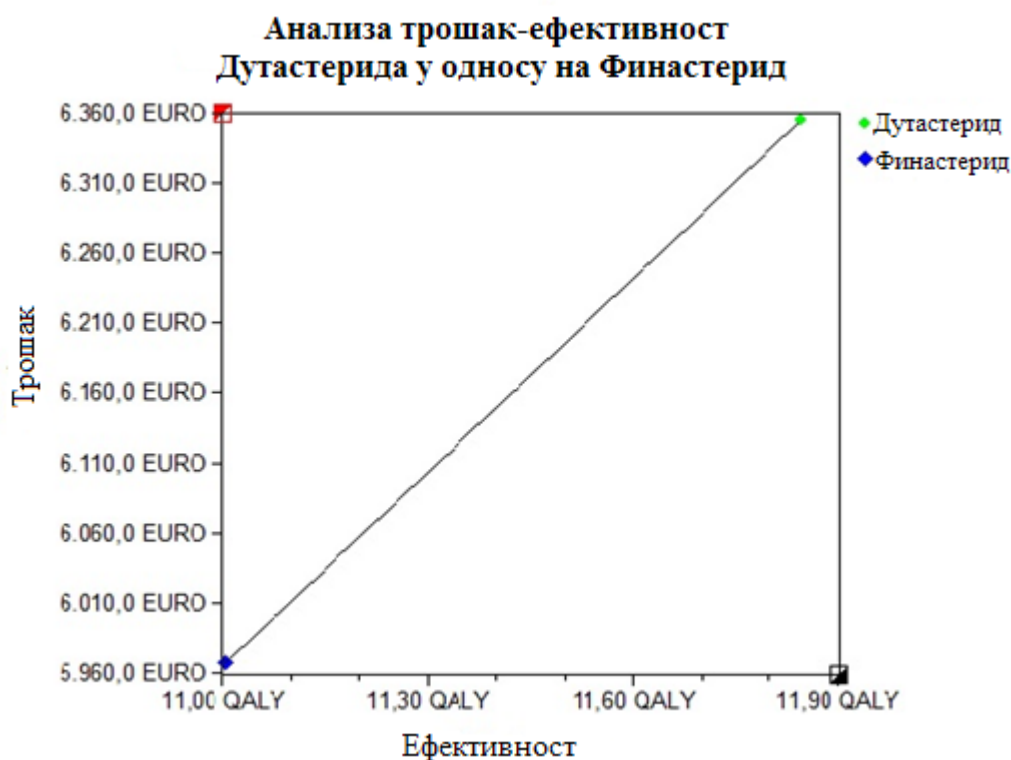
Слика 12. Финастерид грана

Резултати добијени Монте Карло симулацијом за кохорту од 1000 хипотетичких пацијената су приказани у Табели 21. Средња вриједност односа трошкова и клиничке ефикасности за терапију са дутастеридом је 6.458,00 ЕУР/11,97 QALY (539,51 ЕУР по години живота коригованој за квалитет) а са финастеридом 6.088,56 ЕУР/11,19 QALY (544,11 ЕУР по години живота коригованој за квалитет).

Табела 21. Резултати Монте Карло симулације

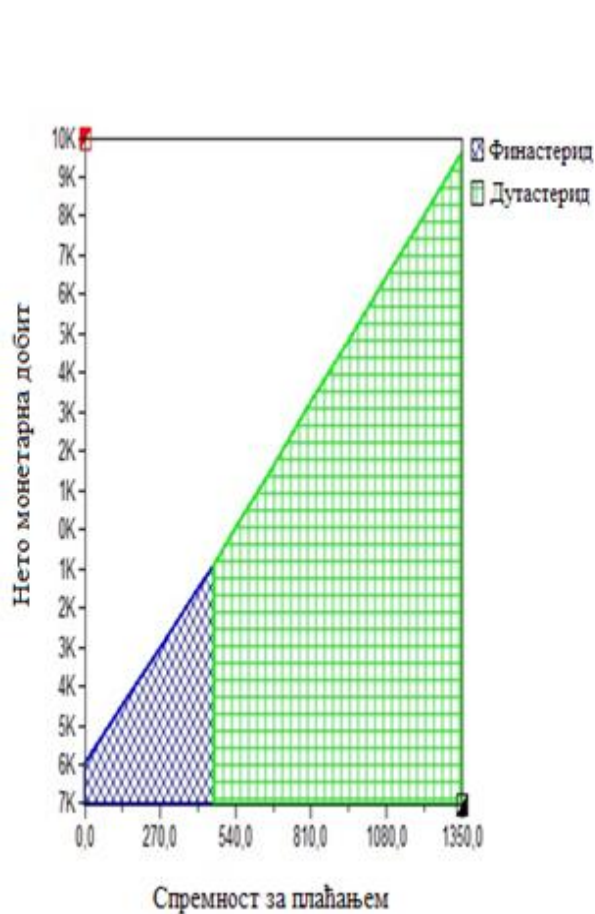
Терапија са дутастеридом				
	Аритметичка средина ± SD	Минимум	Медијана	Максимум
Трошкови (ЕУР)	6.458,00 ± 3.726,62	0	6.328,81	32.420,05
Клиничка ефикасност	11,97 ± 3,85	0	13,9	14,63
Терапија са финастеридом				
	Аритметичка средина ± SD	Минимум	Медијана	Максимум
Трошкови (ЕУР)	6.088,56 ± 4.866,81	0	4.374,29	32.420,05
Клиничка ефикасност	11,19 ± 3,5	0	12,61	13,76

Резултати указују на веома малу разлику између ова два лијека, за 4,60 ЕУР по години живота коригованој за квалитет у корист дутастерида (Слика 13).

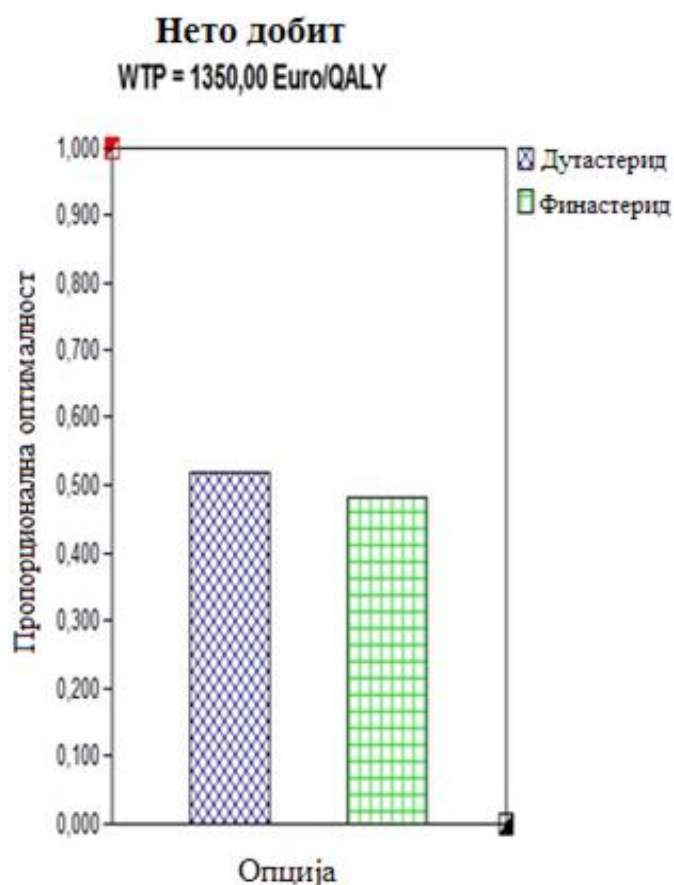


Слика 13. Однос трошкова и клиничке ефикасности финастерида и дутастерида

У односу на спремности плаћања друштва, зависи која опција лијечења је повољнија. Уколико је спремност за плаћањем већа, боља опција је употреба дутастерида. У супротном, ако не постоји воља за плаћањем, финастерид ће бити лијек избора (Слика 14). У нашем раду, гдје је воља за плаћањем 1.350 € по добијеној години живота, оптималнија опција за лијечење БПХ је трапија са дутастеридом (Слика 15).

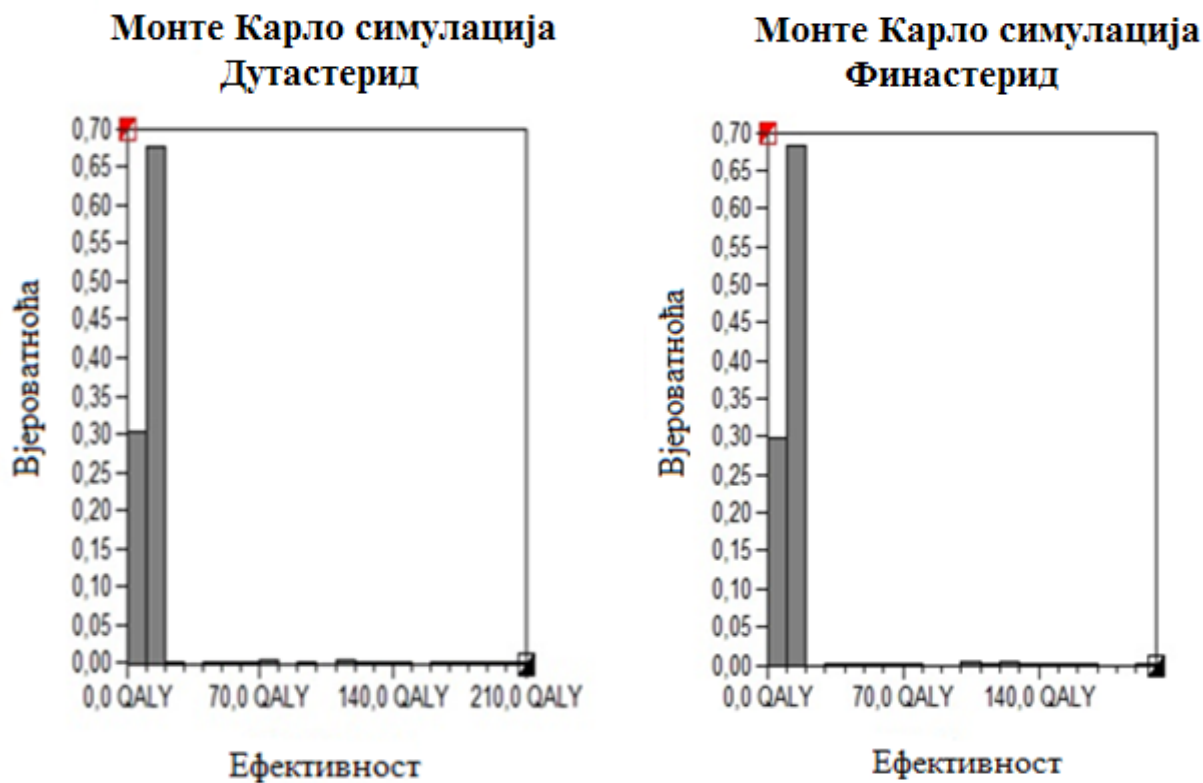


Слика 14 . Стратешки график у односу на спремност за плаћањем



Слика 15. График оптималности

Анализирајући дистрибуције квалитета живота трапије са дутастеридом и финастеридом, уочава се да је вјероватноћа ефикасности при употреби дутастерида већа у односу на финастерид (98% ефикасности до 20 QALY за дутастерид а 97% ефикасности за финастерид) (Слика 16, Табела 22). Ефикасност је већа код стања благих, умјерених и тешких симптома док је иста код АУР-а и ТУРП-а.

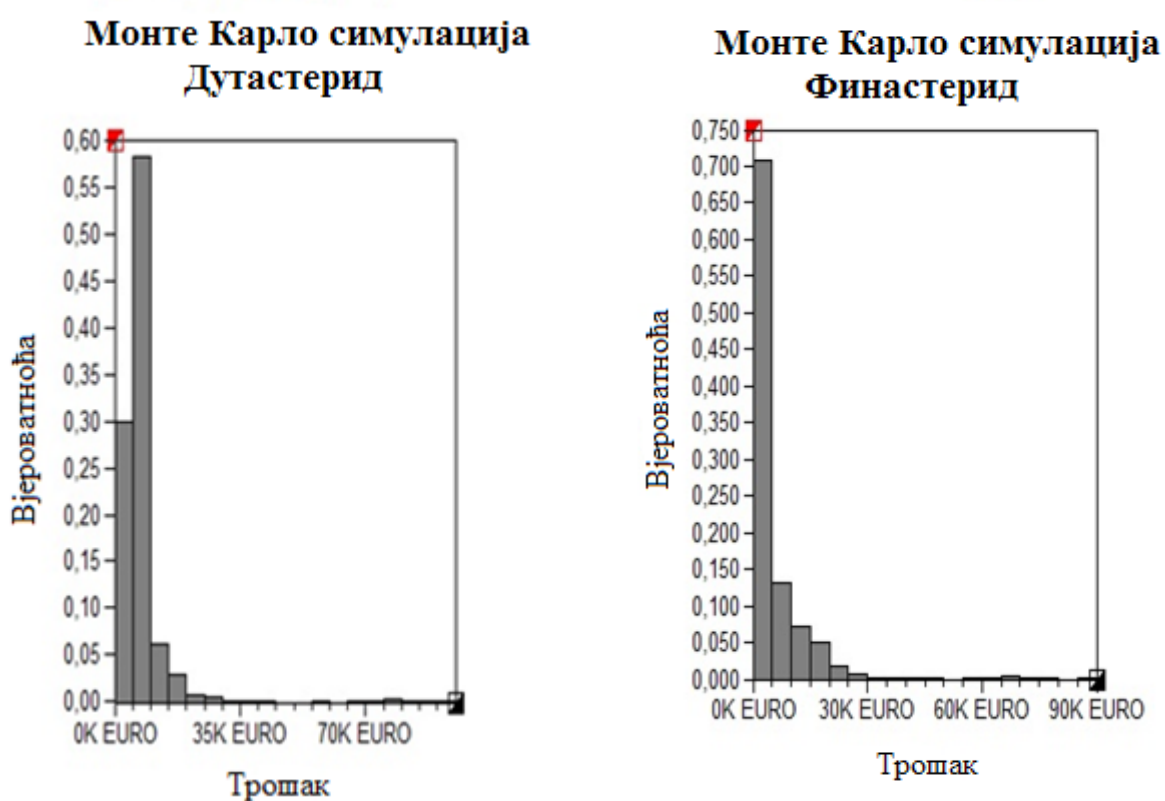


Слика 16. Дистрибуција ефеката дутастерида и финастерида

Табела 22 . Дистрибуција ефеката дутастерида и финастерида

	Дутастерид	Финастерид
Аритметичка средина	11,89	11,01
Стандардна девијација	18,84	17,75
Минимум	0,00	0,00
Средња вриједност	14,07	12,59
Максимум	206,66	194,81

Дистрибуција трошкова дутастерида показује да ће вјероватноћа лијечења са дутастеридом код 32% пацијената коштати мање од 5.000 ЕУР, код 89% мање од 10.000 ЕУР, а код 98% мање од 30.000 ЕУР. Што се тиче финастерида, вјероватноћа лијечења код 70% пацијената кошта мање од 5.000 ЕУР, код 82% мање од 10.000 ЕУР а код 98% мање од 30.000 ЕУР, што га чини јефтинијом опцијом (Слика 17, Табела 23).

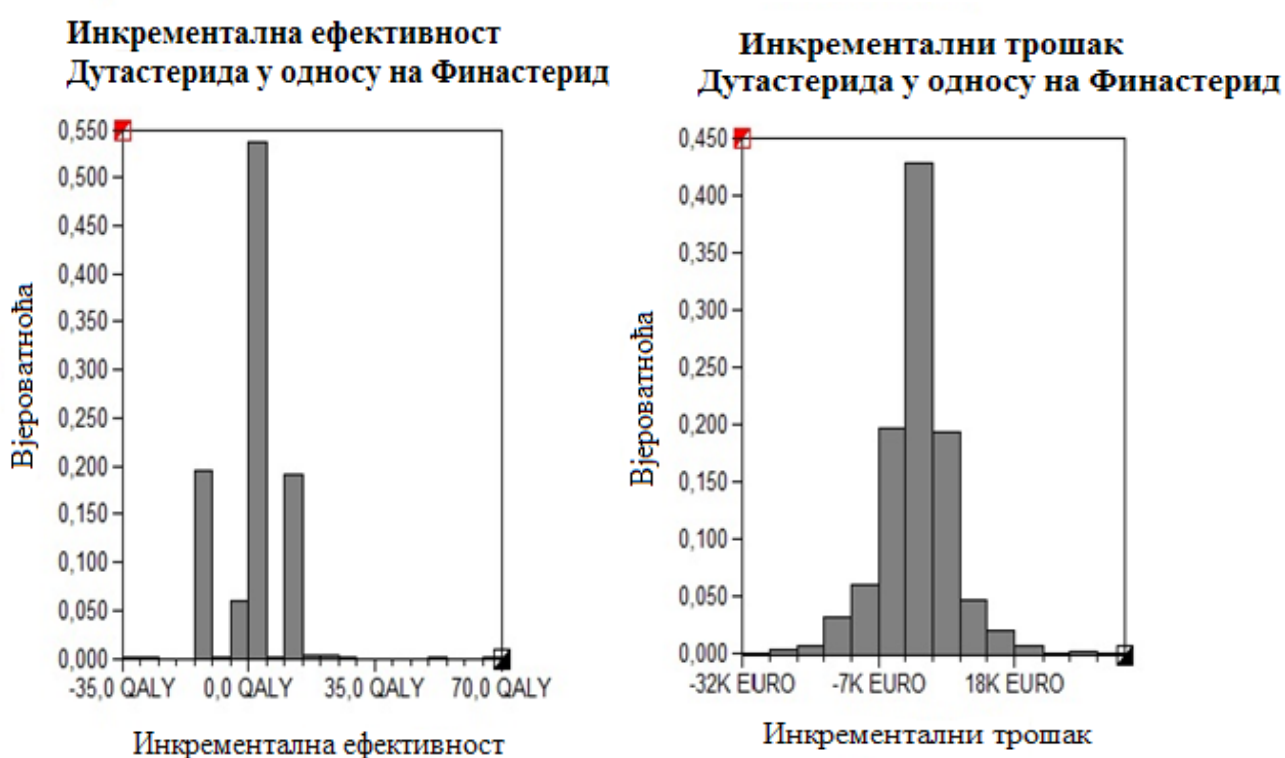


Слика 17. Дистрибуција трошкова дутастерида и финастерида

Табела 23. Дистрибуција трошкова дутастерида и финастерида

	Дутастерид	Финастерид
Аритметичка средина	6.305,54	5.940,45
Стандардна девијација	9.514,16	8.553,54
Минимум	0,00	0,00
Средња вриједност	6.328,81	4.318,63
Максимум	98.313,13	87.086,87

Дистрибуција инкременталне ефективности дутастерида у односу на финастерид показује већу ефективност дутастерида у погледу добијених година живота коригованој за квалитет. Што се тиче дистрибуције инкременталих трошкова, код 36% пацијената ће употреба дутастерида бити јефтинија (код 19% пацијената за 2.000 ЕУР, код 6% пацијената за 7.000ЕУР, код 3% пацијената за 12.000 ЕУР,...) а код 64% пацијената скупља опција лијечења, и то код 43% пацијената додатни трошкови за лијечење са дутастеридом су око 3.000 ЕУР, код 18% пацијената око 8.000, код 4% пацијената 13.000 ЕУР,... (Слика 18, Табела 24)

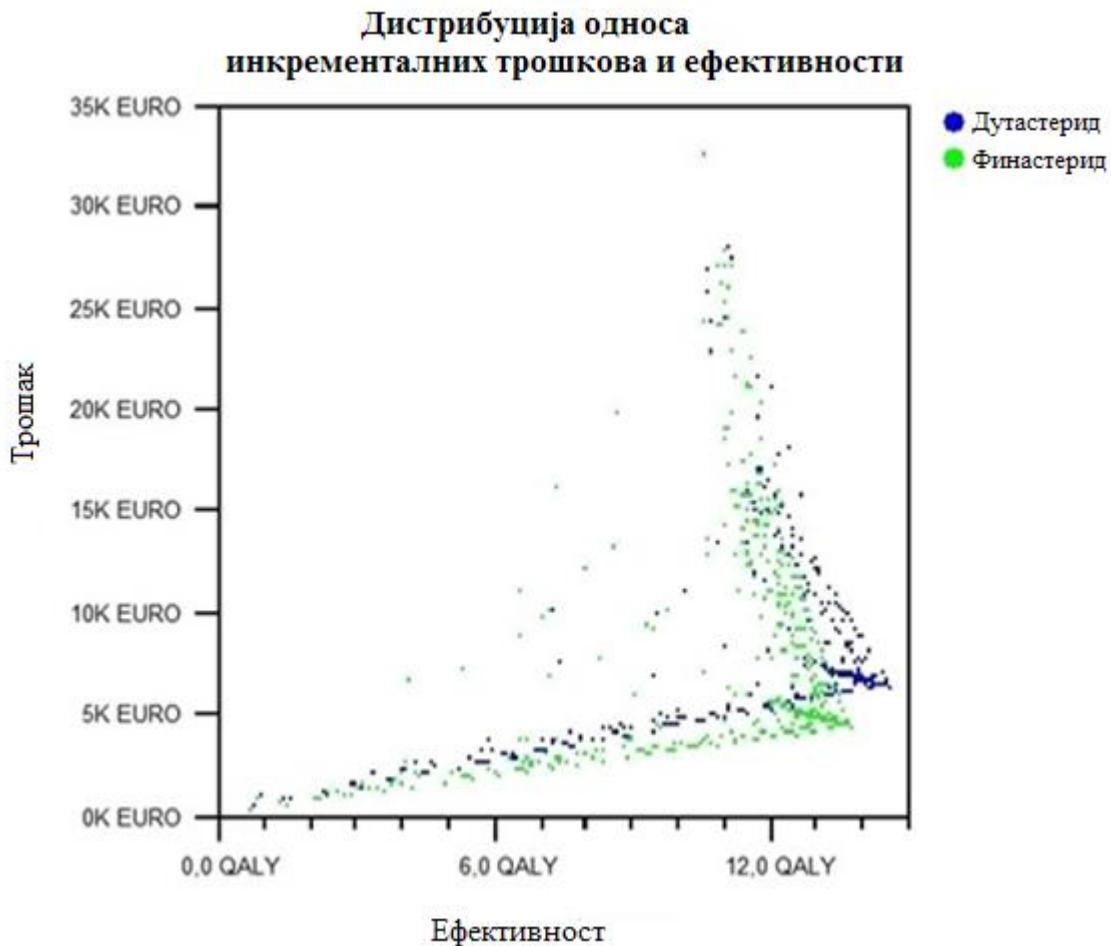


Слика 18. Дистрибуција инкременталне ефективности и трошка дутастерида у односу на финастерид

Табела 24. Дистрибуција инкременталних ефеката и трошкова дутастерида и финастерида

	Инкрементални ефекат	Инкрементални трошак
Аритметичка средина	0,88	365,09
Стандардна девијација	9,93	7.754,82
Минимум	-39,88	-28.173,65
Средња вриједност	0,87	1.388,04
Максимум	62,48	41.391,92

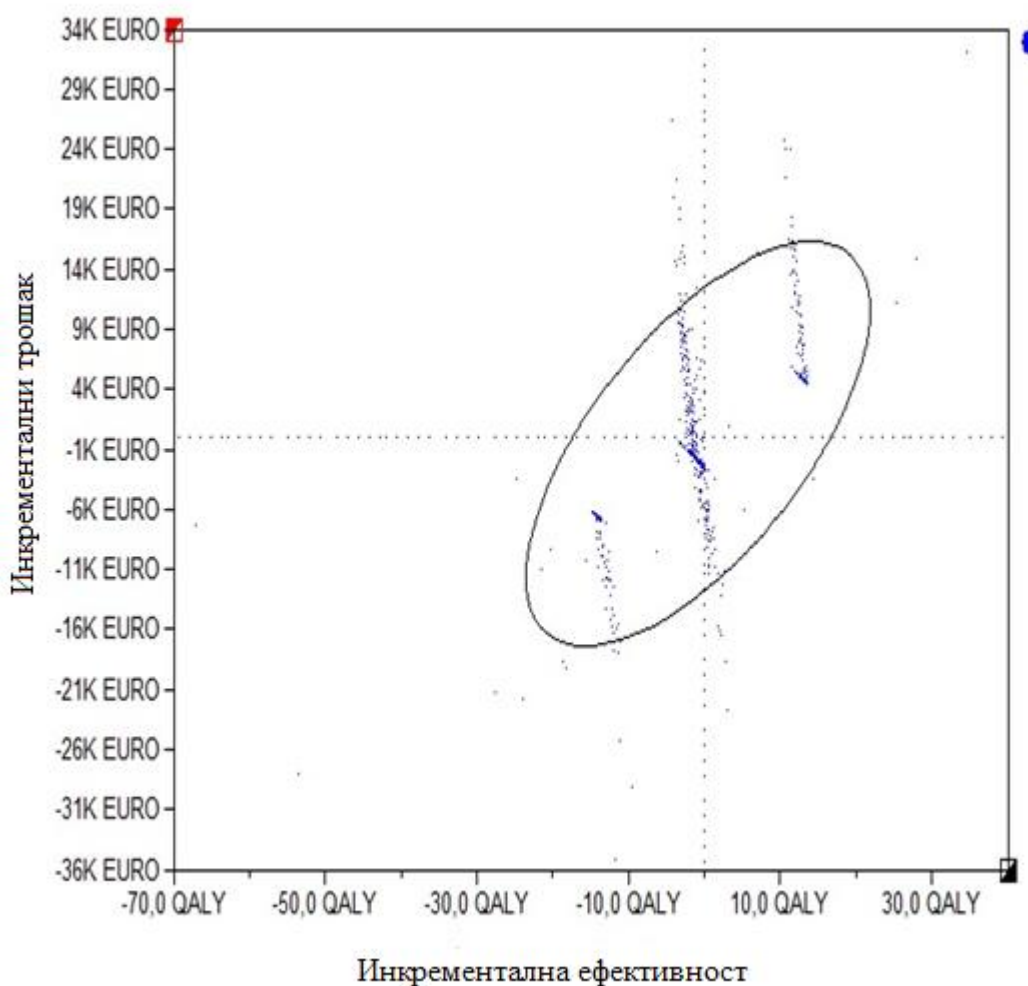
Дистрибуција односа разлике у трошковима и разлике у клиничкој ефикасности (ICER- Incremental cost-effectiveness ratio) која пореди две терапијске могућности у лијечењу БПХ је дата на слици 19. Пошто је дутастерид био клинички ефикаснији и повезан са већим трошковима од финастерида ICER је био позитиван, односно износио је 1.245,68 €/QALY.



Слика 19. Дистрибуција односа инкременталних трошкова и ефикасности

ICER за терапију са финастеридом и дутастеридом су приказани на сликама 20 и 21. Графикон на слици 20 показује да је опција лијечења са финастеридом, у односу на дутастерид, већим дијелом на лијевој страни, са 58,5% у трећем квадранту (са мањим трошковима, али и мањом клиничком ефикасношћу), а најмањим дијелом (7,2%) у четвртом квадранту (са већом ефикасношћу и мањим трошковима).

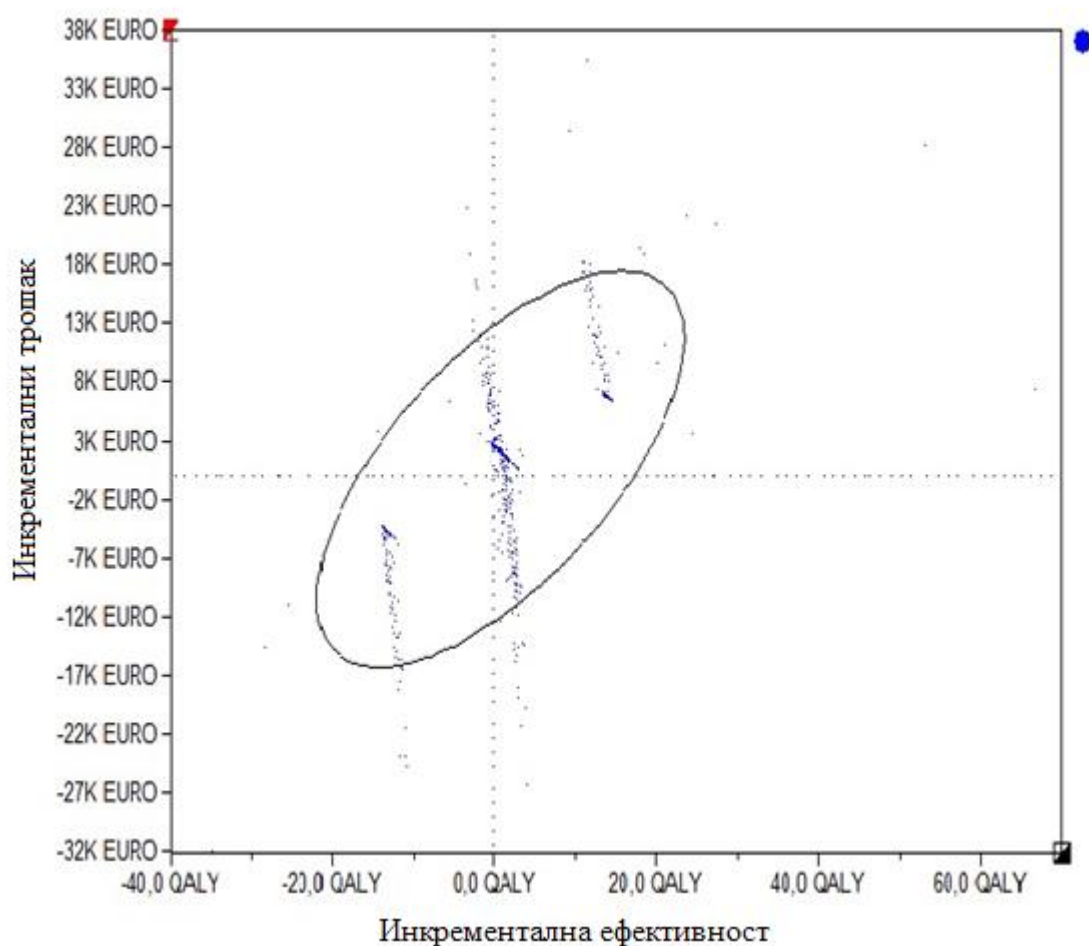
ICER Финастерида у односу на Дутастерид



Слика 20. ICER финастерида у односу на дутастерид

Израчунати ICER за терапијску опцију лијечења дутастеридом (са финастеридом као основним компаратором), за већину виртуелних пацијената, је на десној страни, највећим дијелом припада првом квадранту (48,6%), са већом клиничком ефикасношћу али и већим трошковима, и најмањим дијелом другом квадранту, са мањом клиничком ефикасношћу и већим трошковима (7,2%), па је самим тим и повољнија алтернатива лијечења БПХ (Слика 20, Табела 25).

ICER Дугастерида у односу на Финастерид



Слика 21. ICER дугастерида у односу на финастерид

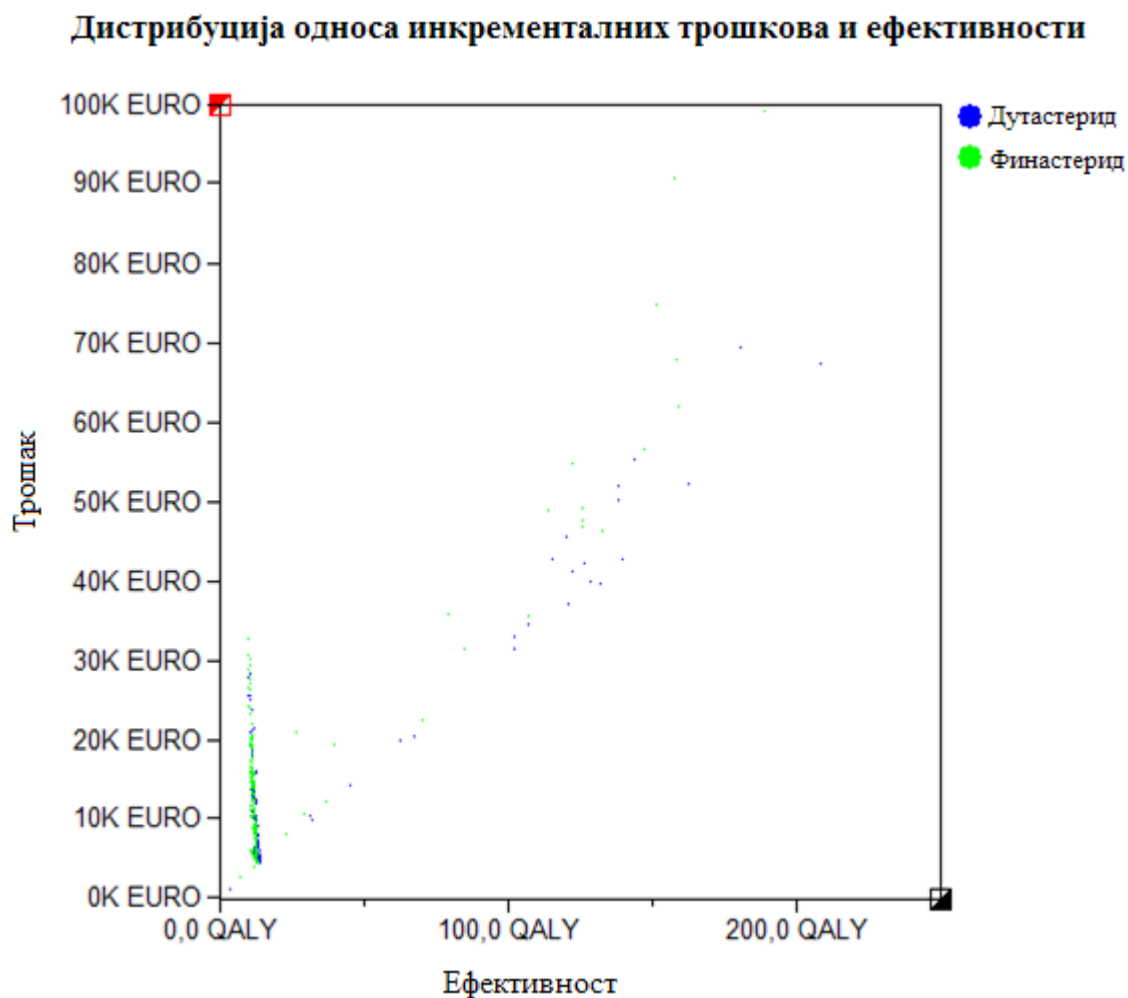
Табела 25. ICER дугастерида и финастерида

Дугастерид		
Квадрант	Број тачака	Процент
I	486	48,60%
II	72	7,20%
III	299	29,90%
IV	143	14,30%
Укупно	1000	100,00%

Финастерид		
Квадрант	Број тачака	Процент
I	200	20,00%
II	143	14,30%
III	585	58,50%
IV	72	7,20%
Укупно	1000	100,00%

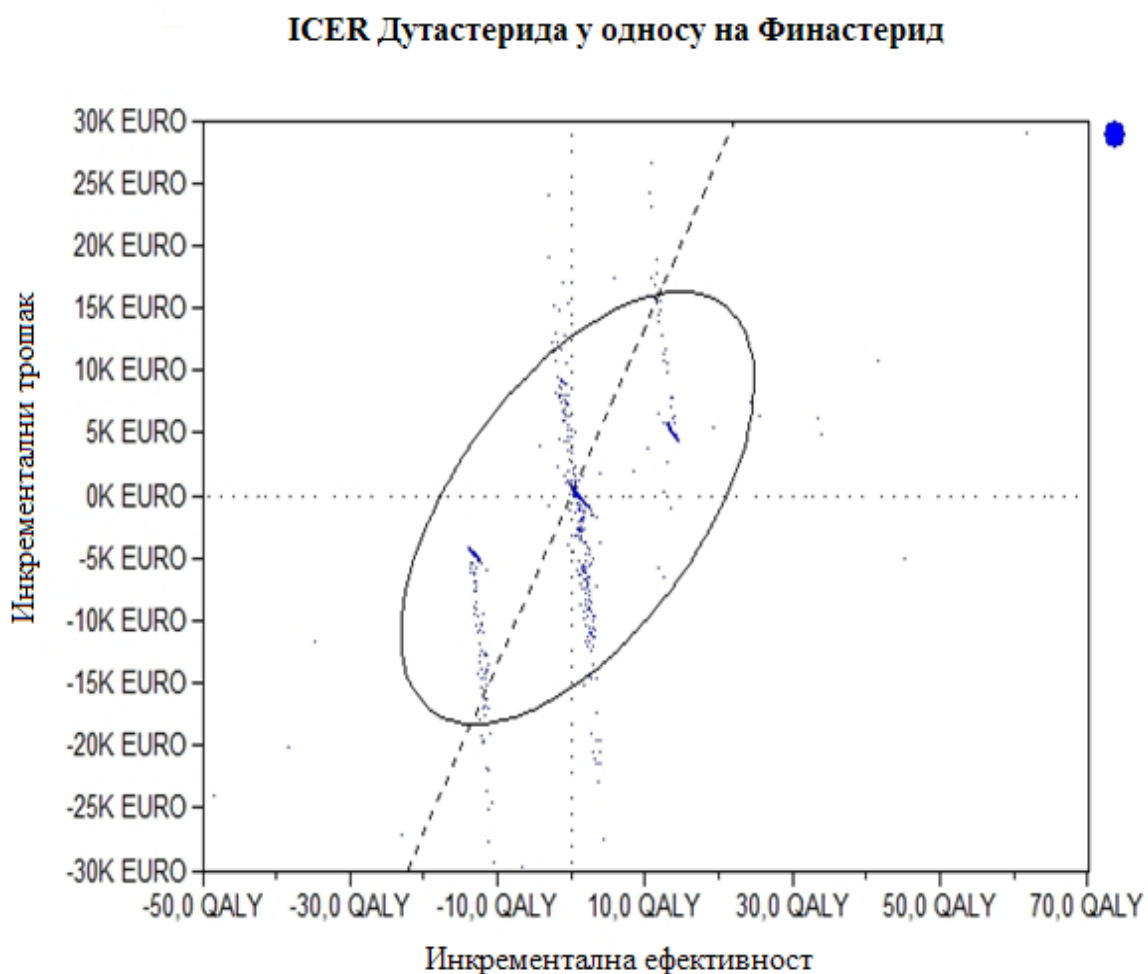
4.2.1. Анализа осјетљивости

У циљу провјере наших резултата, урадили смо једносмјерну анализу осјетљивости на основу варирања иницијалних и инкременталних трошкова смањивањем цијене дутастерида за 50%. Резултат анализе осјетљивости указује да се смањењем цијене дутастерида за 50% вриједност ICER-а превише смањује (вриједност од 483,72 ЕУР/QALY). Дистрибуција ICER-а у условима смањења цијене дутастерида за 50% је приказана на слици 22.



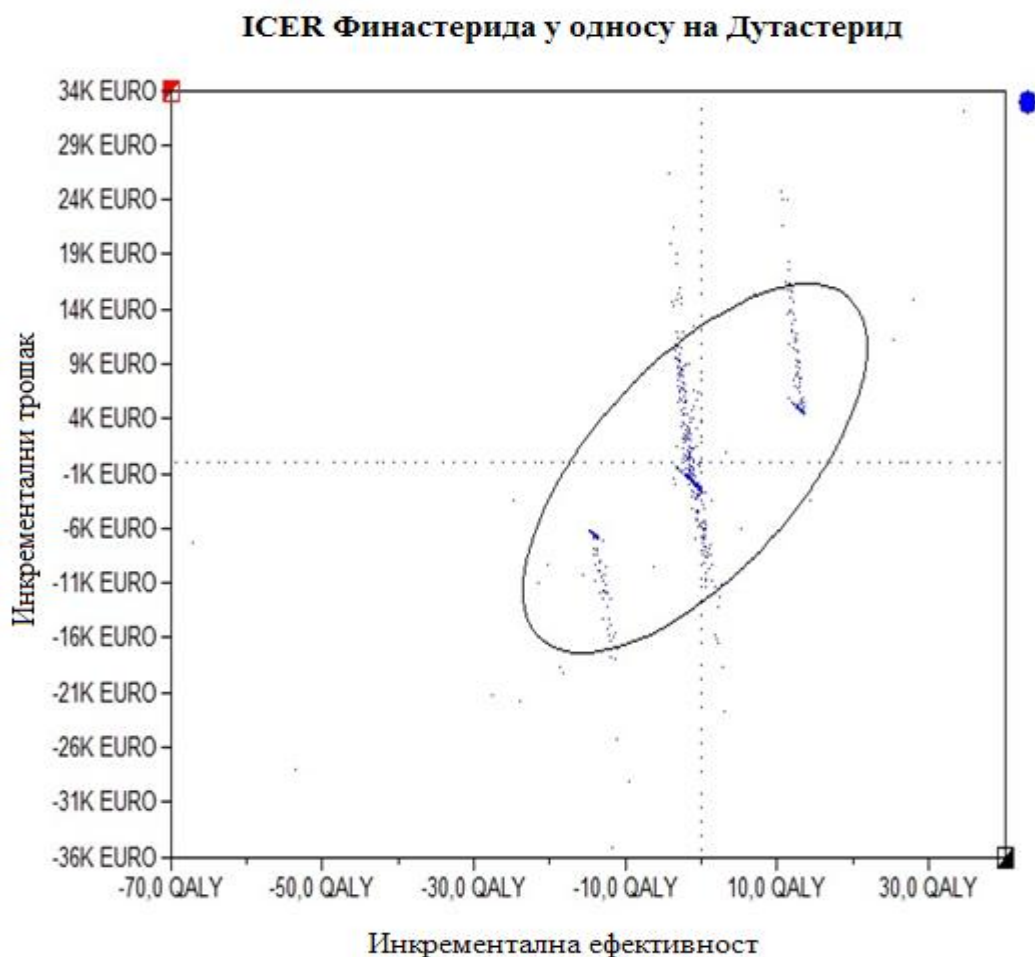
Слика 22. Дистрибуција ICER-а за дутастерид у односу на финастерид код пацијената са БПХ, са смањењем цијене дутастерида за 50%

ICER за терапију са финастеридом и дутастеридом у условима смањења цијене дутастерида за 50% је приказана на сликама 23 и 24. Израчунати ICER за терапијску опцију лијечења дутастеридом у односу на финастерид, за већину вуртуелних пацијената, је на десној страни, највећим дијелом припада првом квадранту (37,4%), са већом клиничком ефикасношћу али и већим трошковима, и најмањим дијелом другом квадранту, са мањом клиничком ефикасношћу и већим трошковима (6,1%), (Слика 23, Табела 26).



Слика 23. ICER график дутастерида у односу на финастерид са смањењем цијене дутастерида за 50%

Са графикана на слици 24 се уочава да је опција лијечења са финастеридом, у односу на дугастерид, већим дијелом на лијевој страни, са 48,9% у трећем квадранту (са мањим трошковима, али и мањом клиничком ефикасношћу), а најмањим дијелом (6,1%) у четвртном квадранту (са већом ефикасношћу и мањим трошковима).



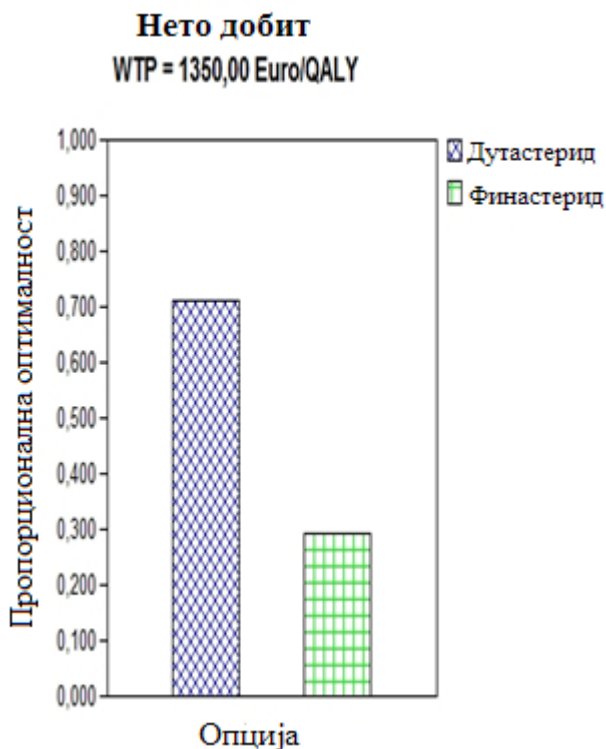
Слика 24. ICER график финастерида у односу на дугастерид са смањењем цијене дугастерида за 50%

Табела 26. ICER дугастерида и финастерида са смањењем цијене дугастерида за 50%

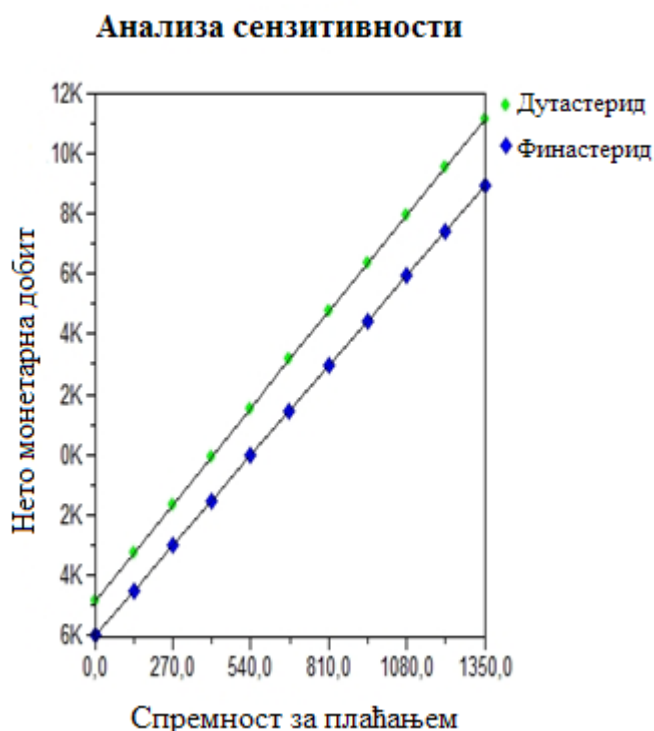
Дугастерид		
Квадрант	Број тачака	Процент
I	374	37,40%
II	61	6,10%
III	335	33,50%
IV	230	23,00%
Укупно	1000	100,00%

Финастерид		
Квадрант	Број тачака	Процент
I	220	22,00%
II	230	23,00%
III	489	48,90%
IV	61	6,10%
Укупно	1000	100,00%

Растућа вриједност нето новчане користи у функцији различитих граница социјално прихватљивог трошка за добијену годину живота прилагођену за квалитет је приказана на слици 25. У односу на спремност за плаћањем од 1.350 € по добијеној години живота, оптималнија опција за лијечење БПХ је трапија са дутастеридом (Слика 26).



Слика 25. Граф оптималности

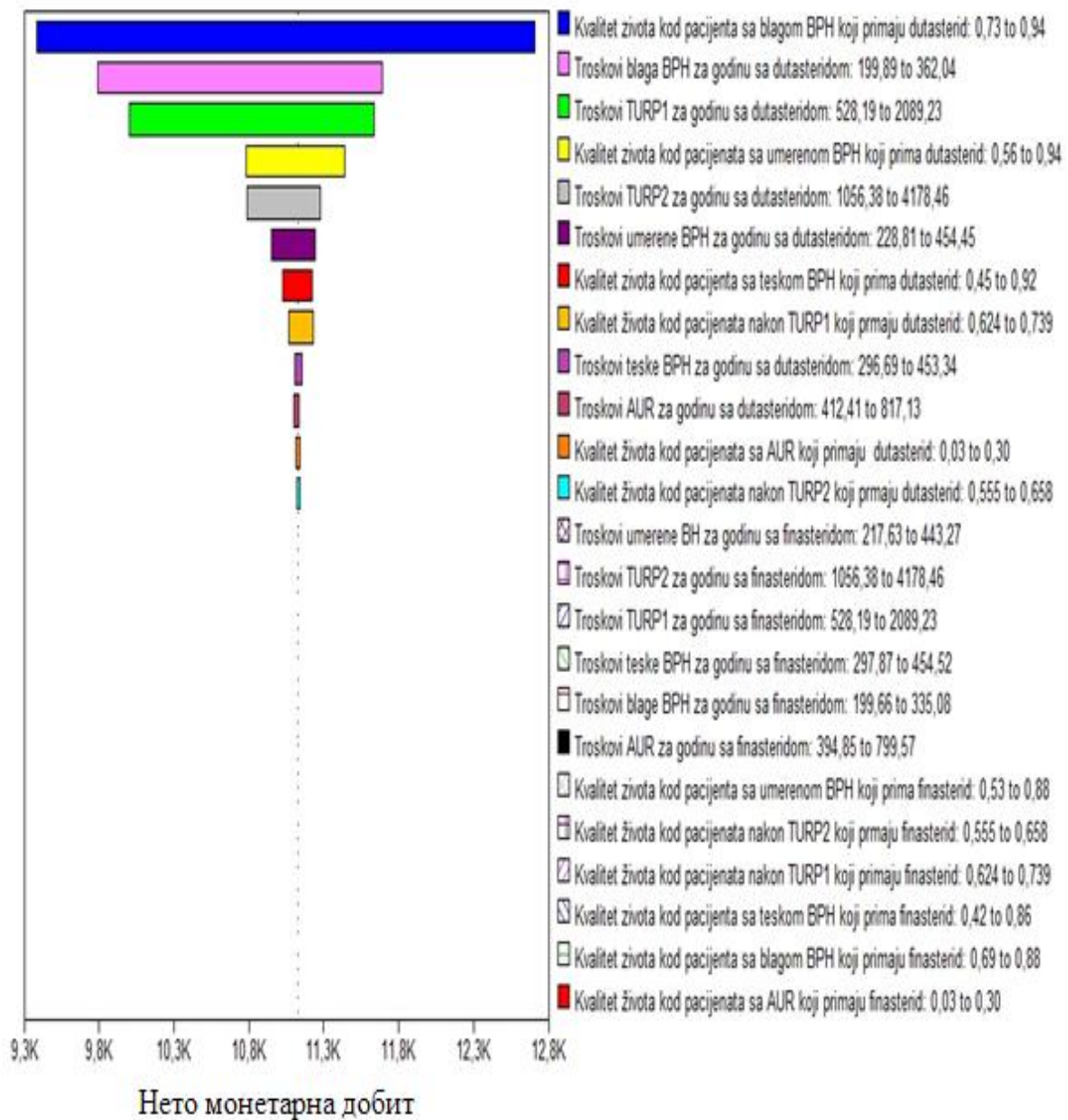


Слика 26. Нето монетарна корист

Резултати анализе сензитивности су приказани Торнадо дијаграмом (Слика 27). Вриједности хоризонталних стубића испитиваних варијабли на хоризонталној оси представљају нето новчану корист сваке испитиване варијабле у једносмерној анализи сензитивности. Квалитет живота код пацијената са благом БПХ који су на трапији са дутастеридом има највећу вриједност нето новчане користи и највише доприноси несигурности економског модела одлучивања. Одмах затим слиједе годишњи трошкови лијечења блаких симптома БПХ са дутастеридом, годишњи трошкови ТУРП-а и поновљеног ТУРП-а са дутастеридом, као и квалитет живота код пацијената са умјереном БПХ који су на трапији са дутастеридом. Међу параметрима који имају

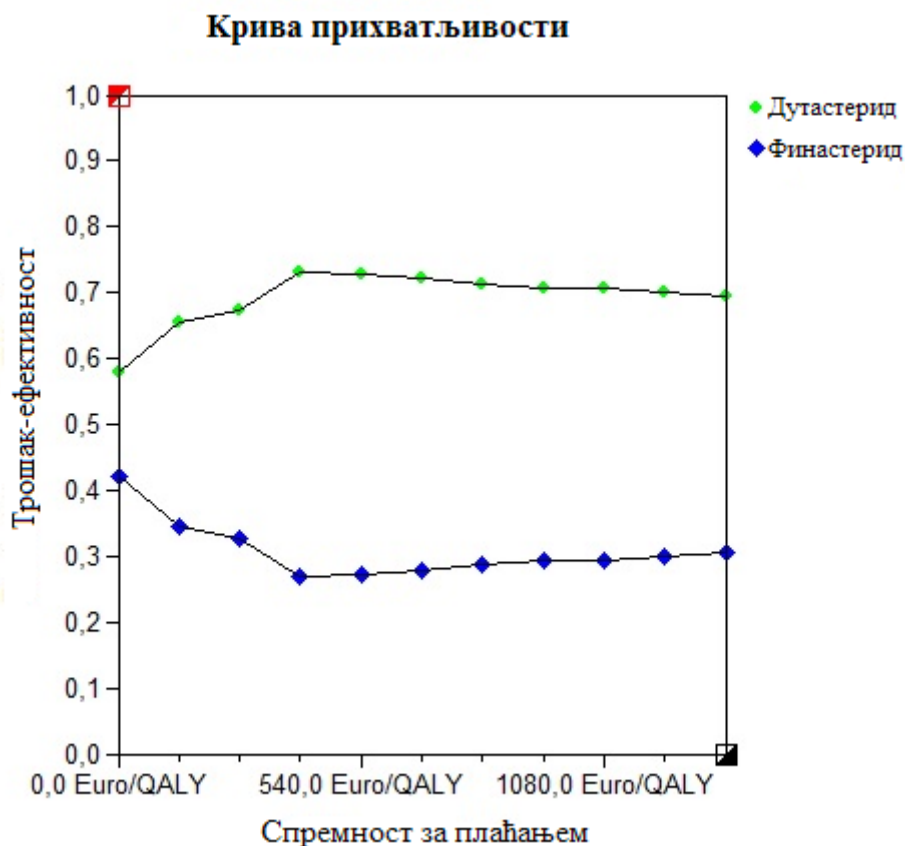
најмањи или готово никакав утицај на однос трошкова и клиничке ефикасности су квалитет живота код пацијената након ТУРП-а и поновљеног ТУРП-а који су на терапији са финастеридом, квалитет живота код пацијената са тешком и благом БПХ који су на терапији са финастеридом а на самом дну Торнадо дијаграма је квалитет живота код пацијената са АУР који су на терапији са финастеридом.

Торнадо дијаграм Дутастерида у односу на Финастерид



Слика 27. Анализа сензитивности представљена Торнадо дијаграмом

Резултати пробабилистичке анализе сензитивности показују да је на спремност за плаћање у износу од 540 ЕУР по години живота коригованој за квалитет терапија са дутастеридом исплатива 73%, док је са финастеридом за исти износ исплативост 23%.



Слика 28. Пробабилистичка анализа сензитивности – крива прихватљивости

Табела 27. Табеларни приказ пробабилистичке анализе сензитивности

Воља за плаћањем	Дутастерид	Финастерид
0	0,579	0,421
135	0,656	0,344
270	0,672	0,328
405	0,73	0,27
540	0,727	0,273
675	0,721	0,279
810	0,713	0,287
945	0,707	0,293
1080	0,706	0,294
1215	0,7	0,3
1350	0,695	0,305

4.3. РЕЗУЛТАТИ ИНТЕРВЈУА

Министарство здравља Црне Горе, као кровна институција здравства, доноси одлуке о избору најефикаснијих економски прихватљивих стратегија у лијечењу становништва. Заинтересовано је да на основу резултата фармакоекономских анализа дође до података о најисплативијим програмима који би се финансирани из ограниченог буџета за здравство. Болести са растућом инциденцом који троше све више ресурса су нарочито важни, како са најширег друштвеног, тако и са аспекта средстава која се троше из буџета. С обзиром да је Министарство здравља надлежно за Листу љекова који се прописују и издају на терет обавезног здравственог осигурања, у току је измјена законске регулативе. Овом регулативом је планирано да се уз Основну листу уведе и Допунска листа љекова, а тиме ће се створити услови да се већи број љекова нађе на обије листе, а самим тим и љекови за БПХ. Министарство здравља је и у фази израде Одлуке о максималним цијенама љекова, која ће створити здраву конкуренцију на тржишту, као један од начина за обезбјеђивање сигурније доступности љекова пацијентима и ефективног утрошка финансијских средстава.

Према информацијама Фонда за здравство, највећи издаци здравства Црне Горе се односе на лијечење пензионера и чланова њихових породица, док су са друге стране издвајања за здравство ове категорије осигураника најмања. Тако је стопа доприноса коју ова категорија издваја за здравствено осигурање 1% од основице (пензије). Трошкови за амбулантне, диспанзерске услуге, љекови, лијечење у стационарним здравственим установама, ортопедска помагала, путни трошкови и дневнице осигураника за потребе пензионера у 2014. години, износили су око 65.119.284,37 ЕУР.

Фонд за здравствено осигурање сматра да је неопходно вршење фармакоекономских анализа у смислу правилне алокације финансијских средстава. Акцент треба ставити на анализе трошкова најзаступљенијих обољења, као и обољења популације са највећим издацима, а посено на болести које су неминовне са процесом старења, као што су посљедице менопаузе и БПХ. Правилност у алокацији средстава ће обезбиједити да се у оквиру истих одређених средстава обезбиједи шира палета љекова за потребе ове групе осигураника у циљу побољшања квалитета лијечења. Иако сматра да је неопходан фармакоекономски приступ у третману обољења, Фонд тренутно не располаже са довољно капацитета за вршењем анализа. Правилником о унутрашњој организацији и систематизацији Фонда у Одјељењу за фармацију и

фармакоекономију је предвиђено пет извршилаца а тренутно је у овом сектору запослен само један фармацеут.

Монтефарм, као једина државна веледрогерија у Црној Гори, набавку љекова врши искључиво путем тендера на основу потреба здравствених установа. Што се тиче љекова за БПХ, уочен је константан пораст потрошње, па је готово немогуће испланирати прецизне количине ових љекова. Највећа потрошња се односи на финастерид и доксазосин, који се налазе на Основној листи љекова, и чине око 90% промета у односу на укупан промет љекова за БПХ, у овој установи.

Збрињавање пацијената са БПХ у Црној Гори се врши у складу са смјерницама Европске уролошке асоцијације. Међутим, долазак пацијената на љекарску консултацију због тегоба узрокованих бенигном хиперплазијом простате је незадовољавајући. Редовним и правовременим контролама, чак и код пацијената без тегоба узрокованих бенигном хиперплазијом простате, могло би се адекватније терапеутски одговорити на симптоме БПХ. Терапијске опције зависе од више фактора: времена постављања дијагнозе, степена хиперплазије, општег здравственог стања, постојања коморбидитета и других фактора. Терапија је заснована на степену тегоба при мокрењу (субјективна перцепција тегоба) и ехосонографског праћења морфолошких промјена на уринарном тракту које настају као последица патолошког дејства БПХ. Фармаколошка терапија се примарно одређује према јачини тегоба. Међутим, на прописивање љекова утичу и старосна доб пацијента као и доступност љекова. Код пацијената са благим до умјереним тегобама углавном се прописују фитопрепарати и алфа блокатори, који смањују тегобе и вјероватноћу настанка уринарних инфекција, али дугорочно не доводе до успоравања раста простате. Коришћењем алфа блокатора јављају се и нежељена дејства а, најчешће хипотензија. Учесталост нежељених дејстава се смањује коришћењем селективних алфа блокатора. Код нас, фитопрепарати и селективни алфа блокатори, нијесу на тзв. "позитивној листи" препарата који се издају бесплатно уз љекарски рецепт. Њихова цијена ограничава коришћење ових медикамената, јер их користе углавном старији пацијенти чија је куповна моћ у нашим условима ограничена.

Инхибитори 5-алфа редуктазе су предвиђени за лијечење средње до јако изражених тегоба узрокованих БПХ. Хормонским дејством смањују волумен простате и добро се толеришу. За адекватно и очекивано дејство потребна је вишемјесечна терапија. Ова група љекова је дугорочно ефикаснија од алфа блокатора. Пацијенти који користе инхибиторе 5-алфа редуктазе имају дупло мању шансу да буду оперисани због

прогресивног раста простатичне жлијезде од оних који користе алфа блокаторе. Мана ових медикамената је да због хормонског дејства доводе до сексулане дисфункције, па је њихова употреба непожељна код млађе популационе групе, и препоручљива је, углавном, старијим добним групама.

Коришћење комбиноване терапије, инхибитора 5-алфа редуктазе и алфа блокатора, а код јачих тегоба узрокованих БПХ, увећава нежељене реакције из домена сексуалне дисфункције, али смањује вјероватноћу хируршког рјешавања тегоба. На нашем тржишту постоји препрат које обједињује оба медикамента, али се ни он не налази "позитивној листи" а цијена му је висока.

И поред редовне и дуготрајне терапије често је увећање простате, односно тегоба узрокованих њеном хиперплазијом прогресивно, те као једина могућност третмана остаје хируршко лијечење.

Правовременим и редовним контролама, на вријеме би се могло управљати овим обољењем и што је значајније, успјешније би се спровела кампања раног откривања карцинома простате, који тренутно представља планетарни проблем. У Црној Гори се открива обично у одмаклом стадијуму када излечење није могуће, а терапија је дуга, скупа и, на жалост, са лошим исходом. Зато здравствену кампању треба спроводити у смјеру едукације мушке популације, на свим нивоима здравствене заштите.

5. ДИСКУСИЈА

Током друге половине 20. вијека просјечна старост свјетске популације је значајно повећана. Старење популације је резултат два фактора: пада наталитета и повећања просјечног животног вијека (177). У односу на тренд продужења животног вијека, предвиђен је пораст популације старости изнад 65 година за период 2000.—2030. година са око 550 милиона на 973 милиона. Посматрано на глобалном нивоу повећање ове старосне популације ће се кретати од 6,9% у 2000. до 12,0% у 2030. години, и то са 15,5% на 24,3% у Европи, са 12,6% на 20,3% у Сјеверној Америци, са 6,0% на 12,0% у Азији, а од 5,5% до 11,6% у Латинској Америци и Карибима. У Африци се очекује да ће проценат популације старости изнад 65 година бити мали, повећање од процијењених 2,9% у 2000. на 3,7% у 2030 (178).

Предвиђено повећање броја старијих особа и третман хроничних болести код ове популације ће потенцијално довести до повећаних трошкова здравствене заштите. Трошкови здравствене заштите популације старије од 65 година, по глави становника, у Сједињеним Америчким Државама (САД) и другим развијеним земљама је три до пет пута већи од трошкова за лица старости испод 65 година. Године 1997. САД су имале највеће трошкове здравствене заштите по глави становника за особе старости изнад 65 година, око 10.760 ЕУР, Велика Британија око 3.200 ЕУР а Канада око 6.050 ЕУР (179).

БПХ је најчешће хронично обољење мушкараца старијих од 50 година и тијесно је повезано са процесом старења. Из перспективе расхода у здравству, БПХ има значајан удио у трошковима здравствене заштите. Обзиром да животни вијек има тренд продужења, за очекивати је повећање учесталости ове болести, што ће потенцијално довести до повећања трошкова здравствене заштите.

Структура трошкова и цијене здравствених услуга за лијечење БПХ разликују се у многим државама. У САД-у, БПХ се налази на четвртом мјесту по заступљености обољења код мушке популације старости 50 и више година, после хиперлипидемије, хипертензије и катаракте (180). Током 2000. године директни трошкови у САД-у за третман БПХ износили су око 900 милиона ЕУР, за посјете љекару 3,5 милиона ЕУР, за посјете хитне помоћи 94.000 ЕУР, за хоспитализације 84.000 ЕУР и за губитак

продуктивности чак 17-30 милиона ЕУР. Процјењује се да укупни годишњи трошкови за лијечење БПХ у САД-у износе око 3,1 милијарди ЕУР (181).

У Великој Британији, годишње се троши на лијечење БПХ од 78 до 115 милиона ЕУР, рачунајући директне и индиректне медицинске трошкове. Овај трошак представља око 0,4% укупних трошкова Британског фонда за здравствену заштиту становништва (182). У периоду од 1993-1994.године, у Аустралији је потрошено око 7 милиона ЕУР на третман БПХ, што представља 0,2% од укупних средстава за здравствену заштиту (183). Укупан економски терет лијечења БПХ у Шведској износио је од 32 до 41 милиона ЕУР у 1988-ој години (184).

Иако ови трошкови варирају од државе до државе, евидентан је њихов пораст у свим државама из године у годину, што се јавља као посљедица продужетка просјечног животног вијека. Да трошкови за терапију БПХ расту са продужењем животног вијека и старењем популације показује податак да је у Јужној Кореји у 1994. години трошак износио око 1 милион ЕУР, а у 2001. години 14 милиона ЕУР (160). У Јапану је број пацијената са БПХ повећан за 292% у периоду 1987-1998. година и за тај период трошкови су порасли са око 200 милиона на око 550 милиона ЕУР (185).

У Бразилу је у периоду од 4 године (1999-2003) дошло до значајног повећања ризика од компликација у популацији обољелих од БПХ, како за медикаментозно лијечење (за 52,4%) тако и за оперативно лијечење (за 118,7%). Трошкови за љекове у овом периоду повећани су за око 21,02%, трошкови за ТУРП за око 69,19% и болнички трошкови за 26,6%. Збир ових фактора промовисао је повећања у укупним трошковима годишњег лијечења ове популације за 84,5% (186).

У Црној Гори није до сада рађена процјена трошкова за лијечење БПХ, тако да се израчуанти трошкови наше студије за 2013. годину не могу упоредити са другим подацима. Добијени резултати студије указују да просјечан трошак по пацијенту зависи од тежине симптома и расте од најслабијих ка јачим симптомима, при чему је најмањи трошак по пацијенту за лијечење благих симптома а највећи код хируршких интервенција. Гледано са аспекта трошка лијечења одређених стања, највећи трошак има стање које обухвата најзаступљенију популацију, а то је стање са благим симптомима БПХ.

Једини параметри који се могу упоређивати су подаци везани за потрошњу лекова у структурном, квантитативном и финансијском смислу. Тренд пораста потрошње лекова за лијечење БПХ у Црној Гори је евидентан у посљедњих десет година (Графикон 4) од 1,81 ДДД/1000 становника/дан у 2005. години до 13,36 ДДД/1000 становника/дан у 2013. години. Повећана потрошња лекова у терапији БПХ, за исти период (2005. - 2013.година), је забиљежена и у земљама региона: у Србији од 1,70 до 14,90 ДДД/1000 становника/дан, у Хрватској од 5,98 до 18,63 ДДД/1000 становника/дан а у Словенији од 18,2 до 26,04 ДДД/1000 становника/дан (150,151,152).

У односу на земље региона Црна Гора биљежи најмању потрошњу лекова за третман БПХ изражену у ДДД/1000 становника/дан. Основни разлог за овако малу потрошњу, према извјештајима уролога, је веома мали и незадовољавајући одзив пацијената са тегобама БПХ на љекарски преглед и консултацију. Недовољна просвјешћеност мушке популације о самом обољењу као и о компликацијама и посљедицама БПХ, као и непријатан дигиректалан преглед су такође разлози избегавања и одлагања посјете љекару. У структурном смислу у Црној Гори се, у односу на земље региона, најмање користе антагонисти алфа адренергичких рецептора, док је значајна потрошња остварена са инхибиторима 5-алфа редуктазе. Млађа популациона група се веома ријетко јавља на љекарске консултације, па се код тегоба БПХ овој популацији углавном укључују антагонисти алфа адренергичких рецептора. Инхибитори 5-алфа редуктазе утичу на сексуалну дисфункцију, што је непожељно за мушкарце млађег животног доба. Код старијих пацијената инхибитори 5-алфа редуктазе су лијек избора јер дјелују превентивно на раст аденома простате.

Тренд пораста потрошње лекова прате повећани финансијски издаци. У Црној Гори је, за посљедњих десет година, финансијска потрошња лекова у терапији БПХ повећана за 373%, од 155.471,90 ЕУР у 2004. до 580.084,89 ЕУР у 2013. години, колико је евидентирано у Монтефарму. Основни разлози пораста потрошње лекова су повећан број пацијената и увођење нових лекова у терапији који су увијек скупљи од постојећих. У Црној Гори се тамсулосин на тржишту појављује у 2008., дутастерид у 2010., дутастерид у комбинацији са тамсулосином у 2012. години. Њихова потрошња се повећава из године у годину а цијена остаје висока.

У 2013. години носилац највећег трошка из групе љекова за терапију БПХ је тамсулосин, са учешћем од 49% у односу на остале. Иако је овако велика потрошња, у финансијском смислу, у погледу ДДД/1000 становника/дан је остварена најмања потрошња за тамсулосин, у односу на земље региона, и то за 60% мање него у Србији, и за 67% мање него у Хрватској и Словенији. Ова чињеница упућује на констатацију да је у Црној Гори, у односу на земље региона, цијена тамсулосина висока. У државној веледрогерији Монтефарм велепродајна цијена тамсулосина је 9,91 ЕУР (што је најнижа цијена у Црној Гори), док се у Словенији креће од 3,55 до 7,77 ЕУР (у зависности од произвођача) (187), у Србији 364,60 РСД (3,28 ЕУР) (188) а у Хрватској у зависности да ли се налази на основној листи, од 28,34 до 38 ХРК (3,71 до 4,97 ЕУР) или на допунској листи, од 42 до 76,93 ХРК (од 5,49 до 6,14 ЕУР) (189). У Црној Гори је веома мало варирао цијена тамсулосина од момента појављивљања на тржишту до краја 2014. године, тако да је просјечна цијена у 2014. у односу на 2008. годину нижа за 7%, док је у Србији тај проценат много већи, односно, за исти период цијена је нижа за 78%.

Основни разлог овако високе цијене тамсулосина је што се не налази на Листи љекова који се издају на терет ФЗОЦГ, самим тим се не набавља путем тендера, па у недостатку конкуренције за избор најповољније понуде, произвођачи задржавају непромијењену цијену. У Србији се тамсулосин налази на Листи А1 и пацијенти га могу подићи на рецепт уз додатну партиципацију у износу 25% од износа цијене лијека а у Хрватској се налази и на основној и на допунској листи, у зависности од цијене лијека, гдје разлику у цијени сноси осигураник.

Осим тога, због малог црногорског тржишта, произвођачи немају велики интерес да региструју љекове, па за тамсулосин постоје само три регистрована лијека, док је у Хрватској регистровано седамнаест (189), у Србији шест (188) а у Словенији пет (187).

Такође, битан фактор што произвођачи задржавају високе цијене одређених љекова је што Црна Гора још увијек нема Одлуку о максималним цијенама љекова. С обзиром да највећи број пацијената који користе ове љекове припада најстаријој популацији (пензионери) са слабом платежном моћи, јасно је што је и мала потрошња тамсулоина код нас. Црна Гора, као релативно млада држава, је на путу нормативног уређења фармацеутске здравствене заштите. Тренутно постоје сегменти који су у фази

доношења, регулисања и усклађивања са директивама Европске уније (Допунска листа љекова, Одлука о максималним цијенама љекова,..) гдје је помоћ земаља региона од великог значаја. Овим регулативама ће се створити услови за већу палету и приступачније цијене љекова.

Последњих година је запажен пораст потрошње тамсулосина и у земљама региона. У Хрватској се у периоду 2009-2013. година лијек тамсулосин налази на листи најкоришћенијих љекова, и по вриједности ДДД/1000 становника/дан, и у финансијском износу. У 2009. години, након увођења овог лијека у терапију, налазио се на 37. мјесту по потрошњи ДДД/1000 становника/дан, да би годинама та потрошња расла, па је у 2013. години чак на 18. мјесту (151). У Србији је потрошња тамсулосина у 2009. години по вриједности ДДД/1000 становника/дан била 0,353 да би следеће године та вриједност износила 2,29221, односно повећана потрошња је била за око 650%, а у 2013. години је износила 8,925 ДДД/1000 становника/дан. (190,191)

Анализирајући број становника мушке популације у Црној Гори, старости од 50 и више година, према званичним подацима статистичког завода Монстат, запажа се његов пораст у периоду од 2003. до 2011. године, али не тако значајан као у другим земљама. По попису из 2003. године број становника ове популације износио је 78.461 и обухватао је 12,65% од укупног становништва, а по попису из 2011. године 91.932 обухватајући 14,83% од укупног становништва (192). Евидентно је повећање старосне популације из године у годину, али најзначајнији фактор који је утицао на повећану потрошњу љекова је број регистрованих пацијената са БПХ. У 2011. години евидентирано је значајно више пацијената са дијагнозом БПХ (7.050) него у 2006. (1.899), и то за око 370%.

Иако је број регистрованих пацијената значајно повећан, процентуална заступљеност обољелих у мушкој популацији Црне Горе старијих од 50 година износи 15%, што је знатно ниже него што показују резултати објављених истраживања, у којима се наводи да је преваленца БПХ код ове популације око 50% (193). Овај податак упућује на претпоставку да велики број особа који имају симптоме није регистрован. Сама природа овог обољења витално не угрожава живот и у почетним фазама развоја нема симптоме који захтијевају хитан одлазак љекару, већ се манифестује поремећајем мокрења и сексуалне функције, које већина пацијената доживљава као нормално стање

за своје године. Велика потрошња антиинфективних љекова у нашем раду упућује на вјероватноћу да је већи број пацијената имао компликације усљед неблаговременог лијечења, што додатно подржава нашу претпоставку да има много више обољелих него регистрованих пацијената. Резултат пројектованог укупног годишњег трошка у нашем раду био је 2.338.008,66 ЕУР и односио се на број регистрованих пацијената (15%). Ако би узели у разматрање да је БПХ заступљена код 50% мушке популације старије од 50 година, тај износ би био 7.793.362,20 ЕУР и обухватао би 4,37% од укупних трошкова за здравствену заштиту.

Добијени резултати указују да Црна Гора издваја значајан дио финансијских средстава за лијечење БПХ који би био и већи да су цијене здравствених услуга негде у нивоу цијена у развијеним европским земљама. Здравствени систем у Црној Гори је у државном власништву и цијене здравствених услуга одређује и контролише ФЗОЦГ, тако да су цијене љекова сличне цијенама у развијеним европским државама, док су цијене здравствених услуга много ниже. Ове разлике се најјасније виде у третману БХП са највећим инкременталним трошковима, а то је ТУРП. У Великој Британији просјечна цијена за ТУРП је 7,5 пута скупља и креће се од 5.000 до 8.730 ЕУР (194) док су цијене љекова веће за 2 до 2,6 пута (195). Такође, постоји велика разлика у цијенама државног и приватног здравственог система. Осим у државним болницама, ТУРП се у Црној Гори изводи и у приватној болници *Codra Medical* гдје овај хируршки захват кошта око 2.500 EUR без терапија за могуће компликације и коморбидитете (196), што је 2,5 пута скупље него у државном здравственом систему, док су цијене љекова исте. Ове разлике у цијенама љекова и медицинских услуга, стварају другачију економску слику здравствене заштите.

На основу медицинских досијеа пацијената и података добијених из ФЗОЦГ, евидентирано је да здравствени фонд скоро у потпуности покрива трошкове медицинских услуга и у релативно високом проценту трошкове за љекове са позитивне листе (84% у 2013. години). Основни разлог за непотпуну покривеност ових љекова је немогућност прецизног планирања. Набавка љекова са позитивне листе у Црној Гори врши се путем тендера, у складу са законом о јавним набавкама, који се расписују на годишњем нивоу. Због раста броја обољелих, немогуће је извршити тачно планирање количина. Такође постоји одређени број пацијената који самоиницијативно, без консултације са љекаром, купују и користе терапију. Овај рад може дати допринос

здравственим институцијама које врше набавку љекова, у смислу сугестије о повећању броја обољелих, како би се прецизније извршило планирање.

За лијечење старије популације издвајају се највећа финансијска средства здравства Црне Горе. С обзиром на чињенице да је БПХ хронично обољење са прогресивним током и да је животни вијек значајно продужен, очекује се да ће трошкови за третман овог обољења и у Црној Гори бити већи из године у годину. Како је тренутно једина мјера превенције БПХ предпубертетска кастрација, која баш и није пожељна, најзначајнији сегмент у уштеди је вршење фармакоекономских анализа терапијских алтернатива лијечења, као и едукација мушке популације о овом обољењу на свим нивоима здравствене заштите.

Лијечење обољелих од БПХ, у Црној Гори, спроводи се у складу са смјерницама Европске уролошке асоцијације. Количина утрошених љекова из групе инхибитора 5-алфа редуктазе се налази у нивоу потрошње у Србији и Хрватској. Овако значајна потрошња се заснива на ставу да љекови из ове групе смањују волумен простате а самим тим и посљедице обољења, док алфа адренергички блокатори смањују тегобе али не утичу на успоравање раста простате. Регистровани инхибитори 5-алфа редуктазе у Црној Гори су финастерид, који блокира изоензим тип 2, и дутастерид, дуални инхибитор изоензима – типа 1 и типа 2.

Љекови дутастерид и финастерид имају исто индикационо-терапијско подручје. Бројне клиничке студије су показале велику ефикасност ових љекова у смислу ублажавања симптома БПХ, побољшања квалитета живота, смањења прогресије болести и значајног смањења ризика од настанка компликација, као што су АУР и потреба за хируршком интервенцијом. Са једне стране резултати студија показују да примјена дутастерида у односу на финастерид значајно смањује прогресију болести (102,166), АУР и потребу за хируршким интервенцијама (90). Са друге стране цијена дутастерида је височија од финастерида 2,3 пута, а самим тим и третман обољења је скупљи са овим лијеком у односу на употребу финастерида. Иако је разлика у цијени ова два лијека значајна, није била одлучујући фактор у добијеном резултату односа трошак-ефективност, јер је њен удио у инкременталним трошковима код лијечења БПХ мали. Ово највећим дијелом произилази из чињенице да дутастерид, као ефикаснији лијек,

смањује потребу за хируршким интервенцијама, које су носилац највећег трошка у третману БПХ.

Резултати ове студије односа трошкова и ефеката финастерида и дутастерида указују да је примјена дутастерида у терапији БПХ показала већу клиничку ефикасност са просјечно добијених $11,97 \pm 3,85$ година живота коригованих за квалитет у поређењу са финастеридом код кога је просјечно добијено $11,19 \pm 3,5$. У дутастерид грани је било потребно просјечно 539,51 ЕУР, а у финастерид грани 544,11 ЕУР по години живота прилагођеној за квалитет, што указује на веома малу разлику између ова два лијека, за 4,60 ЕУР по години живота коригованој за квалитет, у корист дутастерида.

Како је дутастерид био клинички ефикаснији и истовремено повезан са већим трошковима од финастерида ICER је био позитиван, односно износио је 1.245,68 ЕУР/QALY. Опција лијечења зависи од спремности друштва за плаћањем. Уколико је спремност за плаћањем већа, боља опција је употреба дутастерида. У супротном, ако не постоји воља за плаћањем, финастерид ће бити лијек избора

Слична студија је спроведена у Пољској од стране Касзор-а и сарадника (197) у којој је испитиван однос трошкова и клиничке ефикасности употребом дутастерида у односу на плацебо и финастерид, код пацијената са БПХ. Резултати студије показују да су трошкови лијечења дутастеридом нижи од трошкова лијечења са финастеридом и да је дутастерид ефикаснији од финастерида у смислу добијених година живота без рака простате и хируршких интервенција (разлика од 1,092 година).

Резултати наше студије показују да једна добијена година живота прилагођена за квалитет, употребом дутастерида, кошта Фонд здравства 1.245,68 ЕУР. Према подацима Свјетске здравствене организације, третман је исплатив ако су трошкови лијечења еквивалентни са три бруто национална дохотка по глави становника, који у Црној Гори износе 1.350 ЕУР. Ово указује да је терапија са дутастеридом фармакоекономски исплатива опција лијечења.

Dardzinski и сарадници су објавили студију о процјени употребе дутастерида за лијечење БПХ, из перспективе Националног фонда за здравствено осигурање у Пољској (198). Резултати ове студије показују да ће укључивање дутастерида у листу

љековљ за рефундацију од стране Фонда донијети уштеде у буџету захваљујући значајном смањењу ризика од рака простате и смањењу потреба за хируршким интервенцијама.

Добијена разлика у нашој студији би била значајно већа да су односи цијена здравствених услуга и цијена љекова у Црној Гори у сличном односу као и у развијеним Европским државама. Постоји велика разлика у цијенама регистрованих љекова финастерида и дутастерида у Србији и Црној Гори (7,90 ЕУР наспрам 18,13 ЕУР), што није случај у развијеним Европским земљама. У Њемачкој је мјесечна терапија са оригиналним љековима Аводарт® (дутастерид) и Проскар® (финастерид) финансијски иста, по 50 ЕУР (199), док је у Пољској цијена дутастерида 27,92 ЕУР а финастерида 20,43 ЕУР (197). Дутастерид је регистрован под називом Аводарт®, који је оригинални лијек и једини се налази на тржишту док има патентно право (до новембра 2015-те године). У Хрватској је у 2013-ој години регистрован лијек Dutasterid Pliva® капсула мека 30 x 0,5mg са цијеном 46,75 ХРК (6,14 ЕУР) (200), али није стављен у промет док не истекне патентни рок лијека Avodart®. Ова чињеница говори да ће се након истека патентног права поменутог лијека на тржишту појавити генерички љекови дутастерида са знатно нижом цијеном. Неопходно је нагласити да је цијена првог финастрида који се појавио на тржишту у Црној Гори, Proscar® таблета 28 x 5mg, у 2004. години, била 29,40 ЕУР, али појавом генеричких љекова цијена је из године у годину нижа.

У Црној Гори се лијек дутастерид не налази на Листи љекова који се прописују и издају на терет обавезног здравственог осигурања, док се исти у Србији и Хрватској налази на допунским листама, што представља значајну повољност за пацијенте. С обзиром да је Министарство здравља Црне Горе тренутно у изради Допунске листе љекова, ова студија може утицати да се дутастерид укључи у ову листу.

У једносмјерној анализи осјетљивости, смањењем цијене дутастерида за 50%, највећа варијабилност је евиденрирана код квалитета живота пацијената са благим симптомима БПХ који су на терапији са дутстеридом као и трошкови лијечења благих симптома БПХ са дутастеридом. Овај податак указује да је највећи утицај на однос трошак-ефикасност за лијечење БПХ управо терапија благих симптома. Добијени

резултати су последица највеће заступљености популације са благим симптомима, око 53% у односу на остала стања болести.

Резултат пробабилистичке анализе осјетљивости указује да је терапија са дугастеридом исплатива 73% код спремности за плаћање од 540 ЕУР по добијеној години живота коригованој за квалитет, док је код терапије са финастеридом исплативост 23%.

Ова студија има одређене недостатке. Поред малог броја укључених пацијената, недостатак овог рада је и што у њему нису обухваћени индиректни трошкови (смањена радна способност, апсентизам запослених, превремене пензије, превремена смрт). Испитивана популација је старија од 50 година а у нашем узорку било је само 8 пацијената (17%) који су били радно способни и којима је требало од 1 до 4 године до пензије, тако да сматрамо да се не би значајно промијенили резултати да је извршен прорачун смањене радне способности, превремених пензија и изостајања са посла.

Анализа је заснована на подацима о ефикасности из рандомизираних клиничких студија, а не на пацијентима из Црне Горе, из разлога недостатка података.

Једина хируршка интервенција коју је модел обухватао је био ТУРП, који је, према литературним подацима, најзаступљенији вид хируршких третмана.

Модел претпоставља да су сви пацијенти остали на лијечењу, односно претпоставили смо да из модела нису искључени пацијенти који су прекинули терапију због нежељених дејстава љекова. Овај недостатак може се сматрати занемарљивим из разлога, што су нежељена дејства минимална и нису значајно различита између ове двије терапијске алтернативе, са једне стране, а са друге стране, квалитет живота у моделу је код свих стања и терапијских алтернатива умањен за сва нежељена дејства, на основу података из литературе.

6. ЗАКЉУЧЦИ СТУДИЈЕ

6.1. Закључци студије трошкова

Продужетак животног вијека и повећање просјечне старости становника, евидентно је у цијелом свијету, па и у Црној Гори. Ове чињенице неминовно доводе до повећања трошкова здравствене заштите, посебно у третману обољења која карактеришу старије животно доба. БПХ, као обољење које се јавља код старије мушке популације, тренутно има значајан удио у укупним трошковима здравствене заштите у Црној Гори. Финансијска потрошња љекова је у последњих 10 година повећана за 373%, што наводи на констатацију да трошкови за третман ове болести имају тренд повећања из године у годину. Са друге стране финансијска средства здравственог буџета су ограничена. Израчунавање трошкова за лијечење БХП на адекватном узорку је поуздана фармакоекономска метода, којом се са великом прецизношћу може установити колико је оптерећење здравственог буџета Црне Горе за третман овог обољења. Детаљном анализом ових трошкова, може се извршити формулација приоритета у лијечењу БПХ у циљу давања смјерница институцијама здравственог система Црне Горе у правилној алокацији ограничених расположивих ресурса.

6.2. Закључци студије односа трошкова и ефеката

Примјена дутастерида у лијечењу БПХ има бољи однос трошкова и клиничке ефикасности у односу на финастерид као компаратор. Добијени резултат студије упућује да је финансирање дутастерида од стране ФЗОЦГ са фармакоекономског аспекта оправдано. Ова два лијека су показала разлику у трошковима и ефикасности за 4,60 ЕУР по години живота коригованој за квалитет, у корист дутастерида. С обзиром да наведена разлика није велика и да је финастерид годинама био лијек избора за БПХ, не треба имати експлицитан став око искључивања финастерида са листе љекова који се прописују и издају на терет ФЗОЦГ. Било би пожељно да оба лијека буду доступна пацијентима под истим условима. Овај предуслов би у будућности, примјеном фармакоекономских анализа, дао прецизније и поузданије резултате.

6.3. Закључци везани за резултате интервјуа

Црна Гора се налази на путу нормативног уређења фармацеутске здравствене заштите. У оквиру ових норматива постоје сегменти који су у фази доношења, регулисања и усклађивања са директивама Европске уније (Допунска листа љекова,

Одлука о максималним цијенама љекова,..) које ће створити услове за бољу снабдјевеност и приступачније цијене љекова у Црној Гори. Извођење фармакоекономских анализа би било од великог значаја при доношењу одлука о укључивању љекова на одређену листу и при одређивању цијена љекова, а све у циљу обезбјеђивања квалитетног лијечења пацијената, уз најниже трошкове за друштво. Иако постоји сектор за фармакоекономију у оквиру ФЗОЦГ, тренутно нема довољно кадра из ове области. Велики значај фармакоекономије и отварање Фармацеутског факултета у Подгорици 2007. године, ствара могућност за едукацију кадра из ове области.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 619–633.
2. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 256-269.
3. Meyers RP. Structure of the Adult Prostate From a Clinician's Standpoint. *Clinical Anatomy* 2000; 13: 214-15.
4. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). American Urological Association Education and Research, Inc. 2010: 2-10.
5. Seftel AD, Rosette J, Birt J, Porter V, Zarotsky V, Viktrup L. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract.* 2013; 67(1): 32-45.
6. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, et al. Critical Analysis of the Relationship Between Sexual Dysfunctions and Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 2011; 60: 809-825.
7. Lepor H. Evaluating Men with Benign Prostatic Hyperplasia. *Rev Urol.* 2004; 6(1): 8–15.
8. Bosch RJ. Pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1991;20 Suppl 1:27-30.
9. Roehrborn, C. G. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Rev. Urol.* 7: S3-S14, 2005.
10. Paradhan BK, Chandra K. Morphogenesis of nodular hyperplasia prostate. *J Urol.* 1975; 113:210-213.
11. Swyer GLM. Post-natal growth changes in the human prostate. *J Anat.* 1944; 78:130-145.
12. Horbitz TB, Haugen OA. Histology of the prostate in elderly men. A study in an autopsy series. *Acta Pathol Microbiol Scand [A].* 1972; 80:756-768.
13. Franks LM. Benign nodular hyperplasia of the prostate: a review. *Ann R Coll Surg.* 1954; 14:92-106.

14. Moore RA. Benign hypertrophy of the prostate. A morphological study. *J Urol.* 1943; 50:680-710.
15. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984; 132: 474-479.
16. United Nations Population Fund (UNFPA). Ageing in the Twenty-First Century: A Celebration and A Challenge. New York: United Nations Population Fund (UNFPA).
Доступно на:
<https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/UNFPA-Exec-Summary.pdf>2012;1:19-27. Последњи пут посјећена веб страница 14.09.2015.
17. Parsons JK. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors. *Current bladder dysfunction reports* 2010; 5(4): 212-218.
18. Lepor H. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia in the aging male population. *Rev Urol.* 2005; 7 (Suppl. 4): 3–12.
19. Kok ET, Schouten BW, Bohnen AM, Groeneveld F, Thomas S, Bosch JL. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: the Krimpen Study. *J Urol.* 2009;181:710-716.
20. Chapple C. Re: Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2009;55:748.
21. Irer B, Toylu A., Aslan G, Celebi I, Yorukoglu K, Atabey N. Increased expression of NKX3.1 in benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2009;73:1140-1144.
22. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol.* 1993;150:85-89.
23. Loeb S, Kettermann A, Carter HB, Ferrucci L, Metter EJ, Walsh PC. Prostate volume changes over time: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol.* 2009;182:1458-1462.
24. Kucway R, Vicini F, Huang R, Stromberg J, Gonzalez J, Martinez A. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *J Urol.* 2002;167(6):2443-7.
25. Bullock J, Wang M, Boyle J. *Physiology. Hormones of the testis steroides.* 3rd ed. Philadelphia : Williams & Wilkins; 1995:630-633.

26. Roberts RO, Jacobson DJ, Rhodes T, Klee GG, Leiber MM, Jacobsen SJ. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2004;61:124-131.
27. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*. 2011;82:184.
28. Jiang HT, Chen ZD. [Studies on dihydrotestosterone-binding capacity in prostate tissue]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2003;9(8):589-90, 593.
29. Siiteri PK, Wilson JD. Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. I. The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate of man. *J Clin Invest*. 1970;49:1737-1745.
30. Geller J, Albert J, Lopez D, Geller S, Niwayama G. Comparison of androgen metabolites in benign prostatic hypertrophy (BPH) and normal prostate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;43:686-688.
31. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male*. 2002;5:98-102.
32. Stettner M, Kaulfuss S, Burfeind P, Schweyer S, Strauss A, Ringert RH, et al. The relevance of estrogen receptor-beta expression to the antiproliferative effects observed with histone deacetylase inhibitors and phytoestrogens in prostate cancer treatment. *Mol Cancer Ther*. 2007;6:2626-2633.
33. Thomas JA, Keenan EJ. Effects of estrogens on the prostate. *J Androl*. 1994;15:97-9.
34. Bulun SE, Sebastian S, Takayama K, Suzuki T, Sasano H, Shozu M. The human CYP19 (aromatase P450) gene: update on physiological roles and genomic organization of promoters. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003; 86:219–224.
35. Hammarsten J, Högstedt B, Holthuis N, Mellström D. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1998;1:157-162.
36. Hammarsten J, Högstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2001;39:151-158.
37. Hammarsten J, Högstedt B. Clinical, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia. *Blood Press*. 1999;8:29-36.
38. Michel MC, Mehlburger L, Schumacher H, Bressel HU, Goepel M. Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2000;163:1725-172.

39. Nandeesh H. Benign prostatic hyperplasia: dietary and metabolic risk factors. *Int Urol Nephrol*. 2008;40:649-656.
40. McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care*. 2006;12:S122-S128.
41. Parsons JK. Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. *J Urol*. 2007 Aug;178(2):395-401.
42. Boon TA, Van Venrooij GE, Eckhardt MD. Effect of diabetes mellitus on lower urinary tract symptoms and dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep*. 2001;2:297-301
43. Chughtai B, Lee R, Te A, Kaplan S. Role of inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Reviews in Urology*. 2011;13(3):147–150.
44. St Sauver JL, Jacobsen SJ. Inflammatory mechanisms associated with prostatic inflammation and lower urinary tract symptoms. *Curr Prostate Rep*. 2008;6:67–73.
45. Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol*. 1979;121:755-760.
46. Umbehr MH, Gurel B, Murtola TJ, Sutcliffe S, Peskoe SB, Tangen CM, et al. Intraprostatic inflammation is positively associated with serum PSA in men with PSA <4 ng ml(-1), normal DRE and negative for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18(3):264-9.
47. Muruganandham K, Dubey D, Kapoor R. Acute urinary retention in benign prostatic hyperplasia: Risk factors and current management. *Indian J Urol*. 2007;23(4):347-353.
48. St *Sauver* JL, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Jacobsen SJ. Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 2006;164:760–768.
49. Beckman JT, Mynderse AL. Evaluation and Medical Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(10):1356-62.
50. Speakman MJ, Cheng X. Management of the complications of BPH/BOO. *Indian J Urol*. 2014;30:208-13.
51. *Tanguay* S, Awde M, Brock G, Casey R, Kozak J, Lee J, et al. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia in primary care. *Can Urol AssocJ* 2009;3(2):S92–100.

52. Nickel JC, Méndez-Probst CE, Whelan TF, Paterson RF, Razvi H. 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J*. 2010; 4(5):310–316.
53. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992;148(5):1549-57.
54. R Leão, BJ Pereira, H Coelho. Benign Prostate Hyperplasia and Chronic Kidney Disease. *Chronic Kidney Disease*. Prof. Monika Gööz (Ed.), ISBN: 978-953-51-0171-0, InTech, DOI: 10.5772/25290. Доступно на: <http://www.intechopen.com/books/chronic-kidney-disease/benign-prostate-hyperplasia-and-chronic-kidney-disease>; посљедњи пут посјећена веб страница 06.082015.
55. O'Leary MP. Treatment and pharmacologic management of BPH in the context of common comorbidities. *Am J Manag Care* 2006;12(5):S129-S140.
56. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol* 1998;160:12–7.
57. Emberton M. Patient-led management of BPH: from watchful waiting to self-management of LUTS. *Eur Urol Suppl* 2006;5:704–9.
58. Chapple CR. Pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: an overview for the practising clinician. *BJU Int* 2004; 94:738.
59. Mathur RP, Nayak S, Sivaramakrishnan R, Jain V. Role of Alpha Blockers in Hypertension with Benign Prostatic Hyperplasia. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(9):40-4.
60. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, de la Rosette JJ, Michel MC. Do α 1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn* 2008;27(3):226-30.
61. Karabacak OR, Sener NC, Yilmazer D, Karabacak Y, Goktug HN, Yigitbasi O et al.. Alpha adrenergic receptors in renal pelvis and calyces: can rat models be used? *Int Braz J Urol*. 2014;40(5):683-9.

62. González-Martín-Moro J, González-López JJ, Zarallo-Gallardo J, Fernández-Miguel Y. [Intraoperative floppy iris syndrome after treatment with duloxetine: coincidence, association, or causality?]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90(2):94-6.
63. de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja Sanz C, Nordling J, Emberton M, et al. Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. *European Association of Urology*, 2002:34-36.
64. Gravas S, Bachmann A, Descazeaud A, Drake M, Gratzke C, Maderbacher S, et al. Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) including benign prostatic obstruction (PBO) (The Netherlands). *European Association of Urology (EAU)*. 2014:29-61.
65. van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. *Eur Urol* 2000;37(3):306-13.
66. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C, Høye K. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2001;87(3):192-200.
67. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TLJ, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E; Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011 Mar;59(3):342-52.
68. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *European Tamsulosin Study Group*. *Eur Urol* 1996;29(2):155-67.
69. Brawer MK, Adams G, Epstein H. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Terazosin Benign Prostatic Hyperplasia Study Group*. *Arch Fam Med* 1993;2(9):929-35.

70. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008;62(10):1547-59.
71. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(4):664-73.
72. Chatziralli IP, Sergentanis TN. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2011;118(4):730-5.
73. Kochakian, CD, Stidworthy, G. Metabolism of delta 4-androstene-3, 17-dione by tissue homogenates. *J Biol Chem* 1954;210 (2):933–939.
74. Bruchovsky N., Wilson JD. The conversion of testosterone to 5-alpha-androstan-17-beta-ol-3-one by rat prostate in vivo and in vitro. *J Biol Chem.* 1968; 243:2012-2021.
75. Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, Goldstein JL, MacDonald PC, Wilson JD. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2. Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med.* 1974;291(18):944–949.
76. Vermeulen A, Giagulli VA, De Schepper P, Buntinx A, Stoner E. Hormonal effects of an orally active 4-azasteroid inhibitor of 5 alpha-reductase in humans. *Prostate.* 1989;14(1):45-53.
77. Carson C , Rittmaster R The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2003; 61(4):2-7.
78. Gao W, Bohl CE, Dalton JT. Chemistry and structural biology of androgen receptor. *Chem Rev.* 2005;105(9):3352-70.
79. Eikenberry SE, Nagy JD, Kuang Y. The evolutionary impact of androgen levels on prostate cancer in a multi-scale mathematical model. *Biol Direct.* 2010;5:24.
80. *Dehm SM, Tindall DJ. Alternatively spliced androgen receptor variants. Endocr Relat Cancer.* 2011;18(5):83-96.
81. *Risbridger GP, Ellem SJ, McPherson SJ. Estrogen action on the prostate gland: a critical mix of endocrine and paracrine signaling. J Mol Endocrinol.* 2007;39(3):183-8.
82. *Zhu ML, Kyprianou N. Androgen receptor and growth factor signaling cross-talk in prostate cancer cells. Endocr Relat Cancer.* 2008;15(4):841-9.

83. *Tarter TH, Vaughan ED Jr. Inhibitors of 5alpha-reductase in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Curr Pharm Des. 2006;12(7):775-83.*
84. *Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology. 2002;60:434-441.*
85. *Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C. Efficacy and safety of long-term treatment with 5 alpha-reductase inhibitor of dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2004;46:488-495.*
86. *Wurzel R, Ray P, Major-Walker K, Shannon J, Rittmaster R. The effect of dutasteride on intraprostatic dihydrotestosterone concentrations in men with benign prostatic hyperplasia. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007;10(2):149-54.*
87. *Summary of Product Characteristic Avodart 0,5mg soft capsules. GlaxoSmithKline UK. Updated 29 October 2013. Доступно на:
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/11618>. посљедњи пут посјећена веб страница 13.07.2014.*
88. *Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clin Ther. 2007;29:17-25.*
89. *Fenter TC, Davis EA, Shah MB, Lin PJ. Dutasteride vs finasteride: assessment of differences in acute urinary retention rates and surgical risk outcomes in an elderly population aged > or =65 years. Am J Manag Care. 2008;14(5):154-159.*
90. *Issa MM, Runken MC, Grogg AL, Shah MB. A large retrospective analysis of acute urinary retention and prostate-related surgery in BPH patients treated with 5-alpha reductase inhibitors: dutasteride versus finasteride. Am J Manag Care. 2007;13(1):10-16.*
91. *Marks LS, Partin AW, Gormley GJ, Dorey FJ, Shery ED, Garris JB, et al. Prostate tissue composition and response to finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1997;157(6):2171-2178.*
92. *Kaplan SA, Ghafar MA, Volpe MA, Lam JS, Fromer D, Te AE. PSA response to finasteride challenge in men with a serum PSA greater than 4 ng/ml and previous negative prostate biopsy: preliminary study. Urology. 2002;60(3):464-8.*

93. Finasteride Study Group. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1993;22:291–299.
94. McClellan KJ, Markham A. Finasteride: a review of its use in male pattern hair loss. *Drugs*. 1999;57(1):111-126.
95. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 1998;338:557–563.
96. Matzkin H, Chen J, Weisman Y, Goldray D, Pappas F, Jaccard N, et al. Prolonged treatment with finasteride (a 5 alpha-reductase inhibitor) does not affect bone density and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37(5):432-6.
97. *Nickel* JC. Comparison of Clinical Trials With Finasteride and Dutasteride. *Rev Urol*. 2004; 6(9):31–39.
98. Summary of Product Characteristics Proscar 5mg film-coated Tablets. Merck Sharp & Dohme. Updated 31-Oct-2013. Доступно на:

<https://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/1190/SPC/Proscar+5mg+film-coated+Tablets/>; посљедњи пут посјећена веб страница 13.07.2014.
99. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996;335(8):533-9.
100. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol* 1998;34(3):169-75.
101. Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, et al; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003;61(1):119-26.

102. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349(25):2387-98.
103. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008;179(2):616-21.
104. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010;57(1):123-31.
105. Hegde SS, Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci.* 1999;64(6-7):419-28.
106. Michel MC, Schneider T, Krege S, Goepel M. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol* 2002;168(3):1027-31.
107. Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES, Kaplan SA, Herschorn S, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency incontinence. *BJU Int* 2006;97(5):1003-6.
108. Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R, Rovner ES, Wang JT, Guan Z. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006;68(2):328-32.
109. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA* 2006;296(19):2319-28.
110. Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007;25(6):627-33.
111. Herschorn S, Jones JS, Oelke M, MacDiarmid S, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology* 2010;75(5):1149-55.
112. Kim SW. Phytotherapy: emerging therapeutic option in urologic disease. *Translational Andrology and Urology.* 2012;1(3).

113. Levin RM, Das AK. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res* 2000;28(3):201-9.
114. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004;172 (5 Pt 1):1792-9.
115. Yu X, Elliott SP, Wilt TJ, McBean AM. Practice patterns in benign prostatic hyperplasia surgical therapy: the dramatic increase in minimally invasive technologies. *J Urol* 2008;180(1):241-5.
116. Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA, Kuntz RM, Madersbacher S, Montorsi F, et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol* 2010;58(3):384-97.
117. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, Fisher ES, McPherson K, Andersen TF, et al. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1989;320(17):1120-4.
118. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)-incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 2006;50(5):969-79.
119. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *Br J Urol* 1999;83(3):227-37.
120. Donat R, Mancey-Jones B. Incidence of thromboembolism after transurethral resection of the prostate (TURP)--a study on TED stocking prophylaxis and literature review. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36(2):119-23.
121. Girman CJ, Epstein RS, Jacobsen SJ, Guess HA, Panser LA, Oesterling JE, et al. Natural history of prostatism: impact of urinary symptoms on quality of life in 2115 randomly selected community men. *Urology* 1994;44: 825-31.
122. DuBeau CE, Yalla SV, Resnick NM. Implications of the most bothersome prostatism symptom for clinical care and outcomes research. *J Am Geriatr Soc* 1995;43: 985-92.
123. Garraway WM, Russell EB, Lee RJ, G N Collins, G B McKelvie, M Hehir, et al. Impact of previously unrecognized benign prostatic hyperplasia on the daily activities of middle-aged and elderly men. *Br J Gen Pract* 1993; 43: 318-21.
124. Calais Da Silva F, Marquis P, Deschaseaux P, Gineste JL, Cauquil J, Patrick DL. Relative importance of sexuality and quality of life in patients with prostatic symptoms. Results of an international study. *Eur Urol.* 1997;31(3):272-80.

125. Hunter DJ, McKee M, Black NA, Sanderson CFB. Health status and quality of life of British men with lower urinary tract symptoms: results from the SF-36. *Urology* 1995; 45: 962–71.
126. Trueman P, Hood SC, Nayak U, Mrazek M. Prevalence of lower urinary tract symptoms and self-reported diagnosed ‘benign prostatic hyperplasia’ and their effect on quality of life in a communitybased survey in men in the UK. *BJU Int.* 1999; 83: 410–5.
127. Selai CE, Elstner K, Trimble MR. Quality of life pre and post epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 2000;38:67–74.
128. Garratt AM, Hutchinson A, Russell I. Patient-assessed measures of health outcome in asthma: a comparison of four approaches. *Respir Med* 2000;94:597– 606.
129. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol.* 1997;158:481–7.
130. Choong S, Emberton M. Acute urinary retention. *BJU Int* 2000;85:186–201.
131. Pickard R, Emberton M, Neal DE. The management of men with acute urinary retention. National Prostatectomy Audit Steering Group. *Br J Urol* 1998;81:712–720.
132. Kawakami J, Nickel JC. Acute urinary retention and surgery for benign prostatic hyperplasia: the patient’s perspective. *Can J Urol* 1999;6:819–22.
133. Mitropoulos D, Anastasiou I, Giannopoulou C, Nikolopoulos P, Alamanis C, Zervas A, et al. Symptomatic benign prostate hyperplasia: impact on partners’ quality of life. *Eur Urol* 2002;41:240–4.
134. Introduction to Drug Utilization Research. World Health Organization.2003. Chapter 4: Economic aspects of drug use (pharmacoeconomy). Доступно на: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/5.1.html>; посљедњи пут посјећена веб страница 22.08.2014.
135. Bodrogi, J., Kaló, Z. Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *Br J Pharmacol.* 2010;159:1367–1373.
136. Baldi A. Pharmacoeconomics: Principles, Methods and Economic Evaluation of Drug Therapies. *PharmTechMedica.* 2013;2(5):362-369.
137. Eisenberg JM. Clinical economics: a guide to economic analysis of clinical practices. *Journal of the American Medical Association.* 1989;262(20):2879-2886.

138. Petrova G. Health technology assessment in the Balkans: opportunities for a balanced drug assessment system. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2014; 28(6):1181-1189.
139. Meghan B. Lane-Fall, Mark D. Neuman. Outcomes measures and risk adjustment. *Int Anesthesiol Clin*. 2013;51(4):10.
140. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Oxford Journals.British Medical Bulletin*. 2010;96 (1):5-21.
141. Byford S, Torgerson DJ, Raftery J. **Cost of illness studies**. *BMJ*. 2000; **320**:1335.
142. Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(8):653-71.
143. Wong G, Howard K, Chapman JR, Craig JC. Cost-effectiveness of breast cancer screening in women on dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(5):916-29.
144. Bootman JL, Townsend RJ, McGham WF. Principles of Pharmacoeconomics, Chapter 1, Introduction to Pharmacoeconomics. Доступно на: <http://www.ppge.ufrgs.br/giacomo/arquivos/eco02072/bootman-townsend-mcghan-1996.pdf>; посљедњи пут посјећена веб страница 14.09.2014.
145. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Med. Decis. Making*. 1993;13:322-338.
146. Bahia LR, Araujo DV, Pepe C, Trindade M, Camargo CM, Javaroni V. Cost-effectiveness analysis of medical treatment of benign prostatic hyperplasia in the Brazilian public health system. *International Brazilian Journal of Urology* 2012; 38(5): 595-605.
147. Vlada Republike Srbije. Odluka o maksimalnim cenama lekova. Službeni glasnik Republike Srbije. 2013;46:13. Доступно на: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Jun/Jun2013SpisakCenaLekova.pdf>; посљедњи пут посјећена веб страница 05.05. 2014.
148. Institut za javno zdravlje Crne Gore (IJZCG). Statistički godišnjak 2011. godina. Доступно на: <http://www.ijzcg.me/2013/12/statisticki-godisnjak-2011-godina/>. посљедњи пут посјећена веб страница: 26.11.2014.
149. Fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore Izveštaj o radu i poslovanju Fonda za zdravstveno osiguranje Crne Gore za 2011. Доступно на:

- http://fzocg.me/docs/807/izvjestaj_o_radu_i_poslovanju_fonda_za_zdravstveno_osiguranje_crne_gore_za_2011.godinu.pdf; посљедњи пут посјећена веб страница: 27.11.2014.
150. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Досупно на: <http://www.alims.gov.rs/latin/lekovi/promet-i-potrosnja-lekova/>; посљедњи пут посјећена веб страница 12.12.2014.
 151. HALMED Agencija za lijekove i medicinske proizvode Hrvatske. Досупно на: http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=potrosnja_lijekova; посљедњи пут посјећена веб страница 12.12.2014.
 152. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Досупно на: https://partner.zzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravila_in_zivila_za_osebne_zdravstvene_namene/podatki_o_porabi_zdravil!/ut/p/b0/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfGjzOJNDF093Y39DTwtLIINDRyNnMzNfPxDDSxMDPQLsh0VAYSgGro!/; посљедњи пут посјећена веб страница 12.12.2014.
 153. ATC Index with DDDs. WHO Collaborating Centre of Drug Statistics Methodology. Oslo: Norwegian Institute of Public Health 2014. Досупно на: <http://pharmacoepi.org/pub/5f279d2a-a2ac-46b8-7da5-e4dcb4de5830>. посљедњи пут посјећена веб страница 01.12.2014.
 154. Rascati KL. Essentials of Pharmacoeconomics. 2st edition, Lippincott Williams & Wilkins and Wolters Kluwer. Baltimore and Philadelphia 2013:286.
 155. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. Pharmacoeconomics. 1998;13(4):397-409.
 156. Ismaila A, Walker A, Sayani A, Laroche B, Nickel JC, Posnett J, et al. Cost-effectiveness of dutasteride-tamsulosin combination therapy for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: A Canadian model based on the CombAT trial Can Urol Assoc J. 2013;7(5-6):393–401.
 157. TreeAge Pro, Healthcare software 2006; 1988-2006. TreeAge Software Inc.
 158. Fourcade RO, Lacoïn F, Rouprêt M, Slama A, Le Fur C, Michel E, et al. Outcomes and general health-related quality of life among patients medically treated in general daily practice for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. World J Urol 2012;30(3):419-426.

159. Yang SJ, Ji YS, Song PH, Kim HT, Moon KH. Factors Causing Acute Urinary Retention after Transurethral Resection of the Prostate in Patients with Benign Prostate Hyperplasia Korean J Androl. 2011 Aug;29(2):168-173.
160. Chalise PR, Agrawal CS. Changes in urinary symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia after transurethral resection of prostate. Nepal Med Coll J 2007; 9:255.
161. Lee EH, Chun KH, Lee Y. *Benign prostatic hyperplasia in community-dwelling elderly in Korea. Journal of Korean Academy of Nursing* 2005;35(8):1508-1513.
162. Lepor H, Machi G. Comparison of AUA symptom index in unselected males and females between fifty-five and seventy-nine years of age. Urology. 1993;42:36-9.
163. Taylor BC, Wilt TJ, Fink HA, Lambert LC, Marshall LM, Hoffman AR, et al. Prevalence, severity, and health correlates of lower urinary tract symptoms among older men: the MrOS study. Urology 2006; 68:804.
164. Kaplan SA, Olsson CA, Te AE. The American Urological Association symptom score in the evaluation of men with lower urinary tract symptoms: at 2 years of followup, does it work? J Urol. 1996;155(6):1971-4.
165. Barry MJ, Fowler FJ, Bin L, Pitts JC 3rd, Harris CJ, Mulley AG Jr. The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. Journal of Urology. 1997; 157: 10-15.
166. Toren P, Margel D, Kulkarni G, Finelli A, Zlotta A, Fleshner N. Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. BMJ 2013; 346:f2109.
167. Desgrandchamps F, Droupy S, Irani J, Saussine C, Comenducci A. Effect of dutasteride on the symptoms of benign prostatic hyperplasia, and patient quality of life and discomfort, in clinical practice. BJU Int. 2006; 98(1):83-8.
168. Kaplan S, Garvin D, Gilhooly P, Koppel M, Labasky R, Milsten R, et al. Impact of baseline symptom severity on future risk of benign prostatic hyperplasia-related outcomes and long-term response to finasteride. The PLESS Study Group. Urology. 2000;56:610–616.
169. Roehrborn CG. Acute urinary retention: risks and management. RevUrol. 2005;7 (4):31-41.
170. Wong YC, Lim YL, Foo KT. Transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia – a local review. Singapore Med J. 1994;35:357-9.

171. Armitage J, Sibanda N, Cathcart PJ, Emberton M, van der Meulen JH. Mortality in men admitted to hospital with acute urinary retention: database analysis. *BMJ* 2007;335:1199.
172. Zorn KC, Liberman D. Greenlight 180W XPS photovaporization of the prostate: how I do it. *The Canadian Journal of Urology*. 2011;18(5):5918-5926.
173. Hargreave TB, Heynes CF, Kendrick SW, Whyte B, Clarke JA. Mortality after transurethral and open prostatectomy in Scotland. *British Journal Of Urology* 1996. 77(4):547-553
174. WHO Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; 2001. Доступно на: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf>; последњи пут посјећена веб страница 21.06.2014.
175. Taylor M. What is sensitivity analysis? Health economics. Доступно на: http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/What_is_sens_analy.pdf; последњи пут посјећена веб страница 18.08.2014.
176. van Roosmalen SL, Pols AJ, Willems DL. Knowledge of Dutch GPs in caring for cancer patients using oral anticancer therapy at home. *Fam Pract* 2013; 30(6): 666-70.
177. United Nations. Report of the Second World Assembly on Aging. Madrid, April 8–12, 2002. Доступно на: <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N02/397/51/PDF/N0239751.pdf?OpenElement>; последњи пут посјећена веб страница 30.07.2014.
178. Morbidity and Mortality Weekly Report. Public Health and Aging: Trends in Aging -- - United States and Worldwide. Centers for Disease Control and Prevention. February 14, 2003 / Vol. 52 /No. 6.
- Доступно на: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5206.pdf>; последњи пут посјећена веб страница 18.08.2014.
179. Anderson GF, Hussey PS. Population aging: a comparison among industrialized countries. *Health Affairs* 2000;19:191–203.

180. Issa MM, Fenter TC, Black L, Grogg AL, Kruep EJ. An assessment of the diagnosed prevalence of diseases in men 50 years of age or older. *American Journal of Managed Care* 2006;12(4): 83.
181. Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian Journal of Urology* 2014;30(2):170-6.
182. Drummond MF, McGuire AJ, Black NA, Petticrew M, McPherson CK. Economic burden of treating benign prostatic hyperplasia in the United Kingdom. *British Journal of Urology* 1993;71(3):290-296.
183. Treatment options for benign prostatic hyperplasia (BPH). A report by the Australian Health Technology Advisory Committee, 1994. Доступно на:
https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/ml.pdf;
последњи пут посјећена веб страница 02.12.2014.
184. Ahlstrand C, Carlsson P, Jönsson B. Estimated total costs of treating benign prostatic hyperplasia in Sweden. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 1995;29:57–63.
185. Terai A, Kakehi Y, Terachi T, Ogawa O. National trend of management of benign prostatic hyperplasia in Japan during 1990s: Analysis of national health statistics. *Hinyokika Kyo* 2000;46(8):537-544.
186. Suaid HJ, Gonçalves MA, Junior AAR, Cunha JP, ColognaAJ, Martins ACP. Estimated costs of treatment of benign prostate hyperplasia in Brazil. *International Brazilian Journal of Urology* 2003;29:234-237.
187. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Seznam veljavnih cen zdravil. Доступно на:
http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/seznami/SFE/Cene/cene_20141015.pdf.
последњи пут посјећена веб страница 07.03.2015.
188. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Spisak cena lekova. Доступно на:
<http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Jun/Jun2013SpisakCenaLekova.pdf>.
последњи пут посјећена веб страница 06.03.2015.
189. Hrvatski Zavod za zdravstveno osiguranje. Osnovna lista lijekova. Доступно на:
<http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista>.
последњи пут посјећена веб страница 07.03.2015.
190. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji u 2004. i 2005. godini. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Beograd 2006.

191. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u Republici Srbiji u 2009. godini. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Beograd 2010.
192. Zavod za statistiku Crne Gore - Monstat. Доступно на:
<http://www.monstat.org/cg/page.php?id=57&pageid=57>; последњи пут посјећена веб страница: 08.02.2014.
193. Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural History of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Journal of Urology 1991; 38(1): 4-8.
194. Spire Harpenden Hospital. Доступно на:
<http://www.spirehealthcare.com/harpenden/our-facilities-treatments-and-consultants/our-treatments/prostate-surgery-turp/>; последњи пут посјећена веб страница 13.05.2014.
195. British National Formulary 66, September 2013-March 2014; 396-397.
196. Codra Medical. Доступно на: <http://www.codrahospital.com>; последњи пут посјећена веб страница 13.05.2014.
197. Kaczor M, Pawlik D, Becla L, Dardzinski W, Jasinska A, Wojcik R, et al. Cost-effectiveness of dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Value in Health 2006;9:253-254.
198. Dardzinski W, Pawlik D, Walczak J, Wojcik R, Kaczor M, Nogas G, et al. Budget impact analysis of Avodart (dutasteride) in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Poland. Value in Health 2006;9:252.
199. Arznei-telegramm. Доступно на:
http://www.arznei-telegramm.de/html/2003_05/0305043_01.html; последњи пут посјећена веб страница 21.05. 2014.
200. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Доступно на:
http://www.hzzo-net.hr/dload/povj_zalijekove/poziv_2013_18_web.pdf. последњи пут посјећена веб страница 23.05.2014.