



**ΑΤΕΙ ΚΑΛΑΜΑΤΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ & ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ &
ΠΡΟΝΟΙΑΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΤΗΣ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΥΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ**

ΜΕ ΘΕΜΑ

**«ΚΟΣΤΟΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ
ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ»**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:
Δρ. ΚΑΣΤΑΝΙΩΤΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ**

ΚΑΛΑΜΑΤΑ 2007

**ΣΔΟ(ΔΜΥΠ)
Π.679**

ΚΟΣΤΟΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

*ΙΠΠΟΤΗΣ: Αυτό είναι το χέρι
μου, δεν μπορώ να το κινήσω, δεν
αισθάνομαι το αίμα να τρέχει μέσα του.
Ο ήλιος είναι ακόμα ψηλά στον ουρανό'
εγώ ο Αντόνιος Block παίζω σκάκι με
το θάνατο.*

INGMAR BERGMAN

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε από την αναφερόμενη φοιτήτρια, για το τμήμα Διοίκησης Μονάδων Υγείας και Πρόνοιας του Τ.Ε.Ι. Καλαμάτας.

Μου δόθηκε η ευκαιρία να συνεργαστώ με ανθρώπους, από τους οποίους αποκόμισα σημαντικές γνώσεις.

Ευχαριστώ θερμά για την πολύτιμη βοήθειά της την κ. Καστανιώτη Κατερίνα, η οποία είναι επιβλέπουσα καθηγήτρια της εργασίας αυτής αφού ήταν πάντα πρόθυμη να με βοηθήσει, ώστε να πραγματοποιηθεί η εργασία αυτή με όσο το δυνατόν πιο εύκολο και γρήγορο τρόπο.

Τέλος, ένα μεγάλο «ευχαριστώ» στην οικογένειά μου για την αμέριστη συμπαράσταση καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, και όλους όσους με βοήθησαν από την αρχή μέχρι την αποπεράτωση της εργασίας αυτής.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
-----------------	----------

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	11
-------------------------	-----------

1.1 Αίτια – Αιτιολογικοί παράγοντες	12
1.2 Επιδημιολογικά Δεδομένα	23
1.3 Η Θεραπευτική αντιμετώπιση της Στεφανιαίας νόσου	31
1.3.1 Θρομβολυτική αγωγή	32
1.3.2 Η Επίδραση του χρόνου έναρξης της Θρομβόλυσης στη Θνητότητα	34
1.3.3 Οι Αντενδείξεις και οι Παρενέργειες της Θρομβόλυσης	36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ	38
---	-----------

2.1 Κοινωνικο-οικονομικά μεγέθη	38
2.1.1 Δαπάνες	38
2.1.2 Κόστος	41
2.2 Εκτίμηση κόστους	42
2.3 Εκτίμηση αποτελέσματος – οφέλους	45
2.4 Προοπτική της οικονομικής ανάλυσης	49
2.5 Ανάλυση ευαισθησίας	50
2.6 Τεχνικές Κοινωνικο-οικονομικής Αξιολόγησης	52
2.6.1 Ανάλυση Προσδιορισμού του κόστους	53
2.6.2 Ανάλυση Ελαχιστοποίησης του κόστους	54
2.6.3 Ανάλυση Κόστους–Αποτελεσματικότητας	54
2.6.4 Ανάλυση Κόστους - Οφέλους	63
2.6.5 Ανάλυση Κόστους - Χρησιμότητας	64
2.6.6 Ανάλυση Κόστους - Ασθένειας	67
2.6.7 Αξιολογήσεις της ποιότητας ζωής	68
2.7 Σύνοψη	76

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΩΝ ΔΟΜΩΝ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ

ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	79
--	-----------

3.1 Η προσφορά σε Ανθρώπινο Δυναμικό	79
3.2 Η Προσφορά σε Υποδομές και νέες Τεχνολογίες	80
3.3 Διάχυση των επεμβατικών και μη παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της ΣΝ στην Ελλάδα	84
3.4 Οι οικονομικές Επιπτώσεις της Στεφανιαίας Νόσου	87
3.4.1 Συνολική οικονομική επίπτωση της Σ.Ν. - Διεθνή Στοιχεία	87
3.4.2 Συσχέτιση Δαπανών και Αποτελέσματος	90

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

<u>ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ</u>	<u>94</u>
4.1 Περιγραφή των Θρομβολυτικών Παραγόντων	94
4.2 Παρουσίαση των Κλινικών Μελετών	98
4.3 Παρουσίαση των βασικών αποτελεσμάτων	101

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟ-ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ

ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΩΝ

<u>ΦΑΡΜΑΚΩΝ</u>	<u>105</u>
-----------------	------------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

<u>6.1 Είδη κόστους</u>	<u>110</u>
<u>6.2 Αποτελέσματα μελετών</u>	<u>110</u>
<u>6.3 Ανάλυση κόστους- αποτελεσματικότητας</u>	<u>111</u>
<u>6.4 Αποτελέσματα αξιολόγησης κλινικών μελετών</u>	<u>111</u>
<u>6.5 Σύνοψη</u>	<u>123</u>
<u>ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u>	<u>125</u>

<u>Περίληψη</u>	<u>129</u>
-----------------	------------

<u>Βιβλιογραφία</u>	<u>130</u>
---------------------	------------

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Ενδονοσοκομειακή θνητότητα σε σχέση με την ηλικία

ΣΕΛ.

15

Εικόνα 2: Αναλογία ηλικιών κάτω των 15 ετών και άνω των 60 ετών στις αναπτυγμένες χώρες	17
Εικόνα 3: Θνησιμότητα σε διάφορες ηλικιακές κατανομές	18
Εικόνα 4: Συντελεστής κινδύνου εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου σε καπνιστές, πρώην καπνιστές και σε μη καπνιστές	20
Εικόνα 5: Πηλίκιο θνησιμότητας σε σχέση με το κάπνισμα	21
Εικόνα 6: Ποσοστό θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο (1990) και αναμενόμενο ποσοστό για το 2020 ΚΑΝ: Καρδιαγγειακή νόσος	24
Εικόνα 7: Αιτίες θανάτου στη Μ.Βρετανία, σε άνδρες <75 ετών	25
Εικόνα 8: Επιβίωση σε σχέση με την έκταση της προσβολής των στεφανιαίων αρτηριών	26
Εικόνα 9: Επιβίωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου: σημασία της ΚΑ	26
Εικόνα 10: Ποιότητα ζωής σε χρόνιες ασθένειες	27
Εικόνα 11: Ετήσια μετεμφραγματική θνητότητα στην Ελλάδα	28
Εικόνα 12: Διεθνείς τάσεις θνητότητας λόγω στεφανιαίας νόσου 1970-1995	29
Εικόνα 13: Τάσεις ενδονοσοκομειακής θνητότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου	30
Εικόνα 14 : Η διάχυση της CABG στην Ευρώπη, στην Ελλάδα και στις ΗΠΑ	30
Εικόνα 15: Αριθμός καρδιακών επεμβάσεων ανά 100.000 κατοίκους, διαχρονικά στην Ελλάδα	86
Εικόνα 16: Η θνητότητα από ΣΝ στους άνδρες, διαχρονικά	90
Εικόνα 17: Η θνητότητα από ΣΝ στις γυναίκες διαχρονικά	91

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Κίνδυνος ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου υγείων ατόμων στην ηλικία των 40 και 60 ετών	<u>16</u>
Πίνακας 2.1: Βασικές κατηγορίες δαπανών Υγείας	<u>40</u>
Πίνακας 2.2: Κατηγορίες υγειονομικού κόστους	<u>43</u>
Πίνακας 2.5: Αναλογίες κόστους-αποτελεσματικότητας διαφόρων ιατρικών παρεμβάσεων	<u>59</u>
Πίνακας 2.6: Κατευθυντήριες οδηγίες για την οικονομική ανάλυση σε διάφορες χώρες	<u>61</u>
Πίνακας 3.1: Μέσος Χρόνος Αναμονής για την διενέργεια καρδιολογικών επεμβάσεων σε ελληνικά δημόσια νοσοκομεία Χρόνος αναμονής σε ημέρες	<u>83</u>
Πίνακας 3.2: Συνολικός αριθμός καρδιακών επεμβάσεων στην Ελλάδα	<u>85</u>
Πίνακας 3.3: Αριθμός CABG σε επιλεγμένες χώρες, διαχρονικά	<u>86</u>
Πίνακας 3.4: Αριθμός PTCA σε επιλεγμένες χώρες διαχρονικά	<u>87</u>
Πίνακας 3.5: Άμεσο συνολικό κόστος σχετιζόμενο με την ΣΝ	<u>88</u>
Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά Θρομβολυτικών Φαρμάκων	<u>97</u>
Πίνακας 4.2: Χαρακτηριστικά Κλινικών Μελετών	<u>99</u>
Πίνακας 4.3: Ποιοτική αξιολόγηση των μελετών	<u>101</u>

ΣΕΛ.

Πίνακας 4.4: Συνοπτική παρουσίαση των κυριότερων κλινικών αποτελεσμάτων των θρομβολυτικών παραγόντων	103
Πίνακας 4.5: Σταθμισμένα ποσοστά θνητότητας των εξεταζόμενων θρομβολυτικών φαρμάκων.	105
Πίνακας 6.1: Χαρακτηριστικά οικονομικών μελετών	114
Πίνακας 6.2: Είδη κόστους και μέθοδοι υπολογισμού τους	117
Πίνακας 6.3: Παρουσίαση των λόγων κόστους- αποτελεσματικότητας	120
Πίνακας 6.4: Τα αποτελέσματα της θρομβολυτικής αγωγής που μετρήθηκαν και οι πηγές άντλησής τους.	123
Πίνακας 6.5: Εκτίμηση του κόστους θρομβόλυσης σύμφωνα με το Συνδυαστικό Μοντέλο	126
Πίνακας 6.6: Οι τιμές των κλινικών αποτελεσμάτων και παρενεργειών σύμφωνα με το Συνδυαστικό Μοντέλο	126

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 2.1: Κόστη και αποτελέσματα που χαρακτηρίζουν τις βασικές μεθόδους κοινωνικοοικονομικής αξιολόγησης	53
Διάγραμμα 2.2: Σχηματική αναλογία κόστους – αποτελεσματικότητα	58
Διάγραμμα 2.3: Δύο πιθανές εκβάσεις μιας χρόνιας νόσου που χρησιμοποιούν τη μεθοδολογία του προτύπου στοιχήματος για την εκτίμηση της χρησιμότητας στον τομέα της υγείας	66

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 2.1: League table για ενδονοσοκομειακή θνητότητα (με 95% confidence interval) λόγω εμφράγματος του μυοκαρδίου (ασθενείς ηλικίας 35-74 που εισήχθησαν σε 37 νοσοκομεία της Μ. Βρετανίας 1998-9)	60
---	-----------

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πτυχιακή αυτή εργασία έχει τις ρίζες της σε μια έρευνα του NICE, η οποία είχε ως αντικείμενο την αξιολόγηση του κόστους και της κλινικής αποτελεσματικότητας των θρομβολυτικών παραγόντων. Οι χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων ή φαρμάκων στοχεύει στην έγκαιρη αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου μετά την παρουσία συμπτωμάτων εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Για την συλλογή των κλινικών δεδομένων κατά τη διάρκεια νοσηλείας, σε ορισμένες χώρες έχουν θεσμοθετηθεί και τυποποιηθεί κάποιες διαδικασίες. Άλλες γίνονται υποχρεωτικά αφού καλύπτονται από την νομοθεσία, όπως η απογραφή του πληθυσμού και η συμπλήρωση πιστοποιητικού θανάτου ενώ, άλλες δεν είναι υποχρεωτικές όπως η τήρηση ιατρικών φακέλων, η συμπλήρωση των φύλλων νοσηλείας, η δήλωση μεταδοτικών κρουσμάτων κ.α. Επίσης, κλινικά δεδομένα συλλέγονται κατά τη διάρκεια εκπόνησης κλινικών μελετών από διάφορους φορείς. Οι μελέτες αυτές διακρίνονται σε κλινικές (Disease- specific clinical studies), μελέτες βαθμού χρησιμότητας (studies on utilization rates), επιδημιολογικές (Epidemiological studies), νοσολογικές (Disease- oriented studies) και διακρατικές μελέτες και έχουν ως σκοπό τη σύγκριση των δεδομένων. Θα πρέπει να επισημάνουμε ότι η σωστή και

έγκαιρη ενημέρωση των κλινικών αρχείων των νοσοκομείων είναι πολύ σημαντική, διότι παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τις τάσεις αντιμετώπισης συγκεκριμένων νοσημάτων και τους τρόπους με τους οποίους γίνεται αυτή. Για την καλύτερη αξιολόγηση των Υπηρεσιών Υγείας και των διαδικασιών τους, χρειάζονται επιδημιολογικά στοιχεία επίπτωσης, επιπολασμού, επιπέδων παραγόντων κινδύνου, καθώς και ποσοτικά και ποιοτικά στοιχεία που αφορούν τους τρόπους αντιμετώπισης των νοσημάτων, στοιχεία που να καλύπτουν μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες και γεωγραφικές περιοχές.

Διεθνώς έχουν γίνει αρκετές μελέτες σε μακροοικονομικά πλαίσια με σκοπό την σύγκριση των συστημάτων Υγείας και την επιρροή τους στις δαπάνες Υγείας. Λαμβάνοντας υπ' όψη τις τάσεις στις περισσότερες χώρες, οι δαπάνες Υγείας παρουσιάζουν σημαντική αύξηση, σε πολλές δε, περιπτώσεις έχουν διπλασιαστεί. Το κύριο ερώτημα που παρουσιάζεται και ζητά απάντηση είναι αν η αύξηση αυτή των δαπανών Υγείας οδηγεί σε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ποιότητα των Υπηρεσιών Υγείας. Για να απαντηθεί το ερώτημα αυτό θα πρέπει να δημιουργηθούν δείκτες μέτρησης των αποτελεσμάτων Υγείας έτσι ώστε να μπορούμε να υπολογίζουμε την αποδοτικότητα και την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών.

Σημαντικό επίσης είναι ότι από αυτή την εργασία θα εξαχθούν συμπεράσματα, χρήσιμα για αρμόδιους φορείς που θα αφορούν την αποτελεσματικότητα και το κόστος της φροντίδας Υγείας και ενδεχομένως να βοηθήσουν στην λήψη αποφάσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Η στεφανιαία νόσος είναι μια από τις κυριότερες αιτίες θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες, μια χαρακτηριστική «ασθένεια του πολιτισμού», η οποία κάθε χρόνο στοιχίζει τη ζωή σε χιλιάδες ανθρώπους. Υπολογίζεται ότι η στεφανιαία νόσος ευθύνεται, κατά μέσο όρο, για το ένα τρίτο των θανάτων που καταγράφονται στον πληθυσμό των βιομηχανοποιημένων χωρών. Μια πραγματικά σύγχρονη «επιδημία», η οποία, ωστόσο, δεν προκαλείται από μολυσματικά αίτια, όπως οι παλαιότεροι λοιμοί, αλλά ευνοείται από μια σειρά συνηθειών της σημερινής εποχής: μη ισορροπημένη διατροφή, παχυσαρκία, κάπνισμα, καθιστική ζωή, στρες. Η νόσος συνίσταται σε διαταραχή των στεφανιαίων αρτηριών, των αιμοφόρων αγγείων που είναι υπεύθυνα για την αιμάτωση της καρδιάς, για την παροχή, δηλαδή, στον καρδιακό μυ, ή μυοκάρδιο, των θρεπτικών ουσιών και του οξυγόνου που χρειάζεται για να διατηρεί τη συνεχή λειτουργία του. Η συγκέντρωση λίπους και άλλων ουσιών στο τοίχωμα των στεφανιαίων αρτηριών δημιουργεί πλάκες που στενεύουν το άνοιγμα αυτών των αγγείων, εμποδίζοντας την κανονική κυκλοφορία του αίματος στο εσωτερικό τους, και συνεπώς, τη σωστή αιμάτωση των ιστών της καρδιάς. Πρόκειται για μια αργή και σταδιακή διαδικασία, σιωπηρή για πολλά χρόνια, η οποία κάποια στιγμή προκαλεί οξεία μείωση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου, με χαρακτηριστικές εκδηλώσεις και συχνά τρομακτικές συνέπειες.

Δύο είναι οι βασικές μορφές εκδήλωσης της στεφανιαίας νόσου: η *στηθάγχη*, μια κρίση θωρακικού πόνου εξαιτίας ανεπαρκούς αιμάτωσης του καρδιακού μυ, και το *έμφραγμα του μυοκαρδίου*, η νέκρωση ενός τμήματος του τοιχώματος της καρδιάς εξαιτίας μιας πιο μεγάλης και παρατεταμένης έλλειψης αιμάτωσης. Ορισμένες φορές η νόσος προκαλεί τόσο σοβαρή και οξεία διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας που επιφέρει *αιφνίδιο θάνατο*, τρίτη μορφή εκδήλωσης της στεφανιαίας νόσου.

Σήμερα υπάρχουν πολλά διαθέσιμα μέσα για την θεραπεία αλλά και την πρόληψη των τρομερών επιπτώσεων αυτής της σοβαρής νόσου, ωστόσο θεωρείται ότι το κυριότερο όπλο εναντίον της είναι η ενημέρωση: τι ακριβώς είναι, πώς δημιουργείται, πώς εκδηλώνεται, πότε πρέπει να ζητείται ιατρική βοήθεια, πώς γίνεται η διάγνωση, ποια είναι η θεραπεία της και, φυσικά, τι μπορεί να κάνει κανείς για να την αποτρέψει.

1.1 Αίτια –Αιτιολογικοί παράγοντες

Η στεφανιαία νόσος της καρδιάς ή “ισχαιμική νόσος” αποτελεί ένα σύνολο κλινικών διαταραχών που είναι αποτέλεσμα ανεπαρκούς προσφοράς οξυγόνου στην κυκλοφορία. Η κυριότερη αιτία εμφάνισης της νόσου είναι η ελάττωση της ροής του αίματος στα στεφανιαία, που οφείλεται στις αλλοιώσεις αθηρωματοσκλήρυνσης. Με την πάροδο των ετών η πάθηση αυτή προκαλεί στενωτικές ή αποφρακτικές βλάβες των στεφανιαίων αρτηριών, εξαιτίας των οποίων περιορίζεται ή διακόπτεται η παροχή αίματος σε τμήμα του μυοκαρδίου, με αποτέλεσμα την κλινική εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου¹. Για να γίνει η αθηροσκληρυντική πλάκα και να προκληθεί στένωση της στεφανιαίας αρτηρίας περνούν πολλά χρόνια. Η αθηροσκλήρυνση αρχίζει κατά την πρώτη ή δεύτερη δεκαετία της ζωής ενώ η κλινική εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου συμβαίνει, συνηθέστερα, μετά το 40ο έτος. Στον πόλεμο της Κορέας βρέθηκαν αθηροσκληρυντικά στοιχεία στα 2/3 των νεαρών στρατιωτών που

σκοτώθηκαν στη μάχη, το δε ¼ περίπου είχαν στένωση μιας στεφανιαίας αρτηρίας τουλάχιστον κατά 50%². Για την ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης είναι απαραίτητο να συμβεί βλάβη του ενδοθηλίου από μηχανικά αίτια, όπως η τυρβώδης ροή του αίματος σε ορισμένα σημεία του αρτηριακού δικτύου και η αυξημένη τάση του αρτηριακού τοιχώματος σε υπερτασικά άτομα ή από χημικά αίτια, όπως το μονοξείδιο του άνθρακα σε καπνιστές. Σαν επακόλουθο της ενδοθηλιακής βλάβης, η έναρξη της αθηροσκλήρυνσης υποδηλώνεται με την εμφάνιση «λιπαρών γραμμώσεων», στον έσω χιτώνα που περιέχουν λίπος από εναπόθεση λιποπρωτεϊνών LDL και VLDL. Για αρκετό καιρό αυτές οι γραμμώσεις ή βλάβες είναι επίπεδες και δεν προβάλλουν στον αυλό της αρτηρίας. Η προβολή στον αυλό γίνεται με την πάροδο των ετών και συμβαίνει νωρίτερα στους άντρες από τις γυναίκες, καθώς επίσης, σε πληθυσμούς που ακολουθούν λιπαρή διαίτα και σε μεγάλο ποσοστό πάσχουν από υπερλιπιδαιμία. Οι LDL και VLDL λιποπρωτεΐνες προσλαμβάνονται από τους υποδοχείς μεμβράνης των λείων μυϊκών ινών, τα οποία υπερπλάσσονται.

Πάραλληλα με την ενδοθηλιακή βλάβη και την υπερλιπιδαιμία επέρχεται συγκόλληση των αιμοπεταλίων από τα οποία, μεταξύ άλλων, εκλύεται αυξητικός παράγων (growth factor), που διεγείρει προς υπερπλασία το λείο μυϊκό ιστό του αρτηριακού τοιχώματος. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της ικανότητας των μυϊκών κυττάρων να δεσμεύουν μέσω των υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης την LDL χοληστερόλη, με τις παραπάνω συνέπειες ανάπτυξης κολλαγόνου ελαστικού ιστού και βλεννοπολυσακχαριδών. Με την πάροδο του χρόνου η αθηροσκληρυντική πλάκα αποτελείται από ένα πυρήνα και μια λεπτή ινώδη κάψα. Η προβολή της πλάκας στον αυλό της αρτηρίας γίνεται ολοένα και μεγαλύτερη, με αύξηση του πυρήνα της βλάβης και μεγέθυνση της ινώδους κάψας. Ο πυρήνας καταλήγει να είναι νεκρωτικός με κυτταρικά συντρίμματα και άφθονους κρυστάλλους από εστέρες χοληστερόλης και

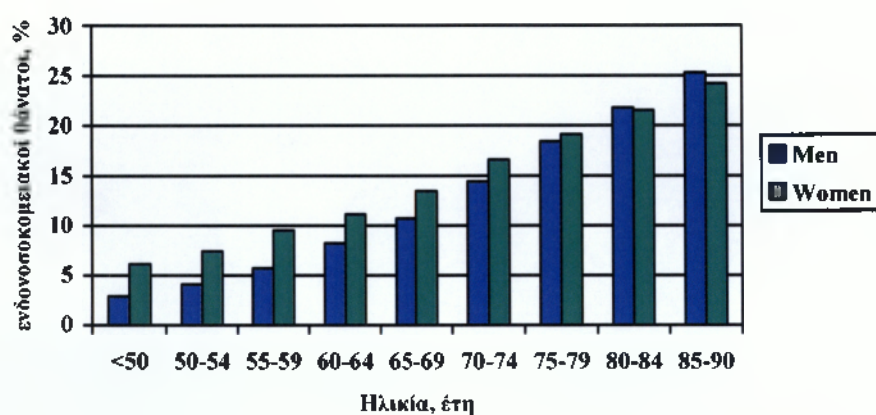
άλατα ασβεστίου, ενώ υπάρχει κίνδυνος να σπάσει η ινώδης κάψα που αποτελείται από εκφυλισμένα λεία μυϊκά κύτταρα, κολλαγόνο ιστό και ένδο- ή έξω κυτταρικά λιποειδή. Εάν συμβεί ρήξη της ινώδους κάψας, τότε ο υποκείμενος κολλαγόνος ιστός και θρομβοπλαστικές λιποειδείς ουσίες εκτίθενται στα στοιχεία του κυκλοφορούμενου αίματος και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα συγκόλληση αιμοπεταλίων και δημιουργία θρόμβου που μπορεί να επιφέρει ταχέως πλήρη απόφραξη του αγγείου. Επιπλέον, είναι πιθανό με τη ρήξη της κάψας να συμβεί απόσπαση αθηρωματικού υλικού και εμβολή σε περιφερικότερο τμήμα της αρτηρίας. Μετά τη ρήξη της κάψας η αθηροσκληρυντική πλάκα παίρνει όψη εξέλκωσης με μικροσκοπική εμφάνιση αιμορραγίας. Η αιμορραγική εμφάνιση πιθανότερο είναι ότι οφείλεται σε εκσκαφή της πλάκας από το κυκλοφορούμενο αίμα του αγγείου παρά από ενδοτοιχωματική αιμορραγία που έγινε πριν από τη ρήξη της πλάκας.

Από τα ανωτέρω είναι σαφής ο ρόλος των λιπιδίων στην εμφάνιση του αθηρώματος, που οδηγεί στη στεφανιαία νόσο. Παράλληλα με την αθηρωμάτωση υπάρχει και μηχανισμός θρομβογένεσης ο οποίος είναι γενικά παραδεκτός στην κλινική εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου.

Η μελέτη Framingham³ σχεδιάστηκε για να προσδιορίσει τους παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου. Έλαβε χώρα στο Framingham της Μασσαχουσέτης και μελέτησε 2282 άνδρες και 2845 γυναίκες, ηλικίας 28-62 ετών που ήσαν κλινικά ελεύθερα στεφανιαίας νόσου κατά την είσοδό τους στη μελέτη. Διαμέσου κλινικών εξετάσεων ανά διατία και άλλων μεθόδων παρακολούθησης, για μια περίοδο μεγαλύτερη των 20 ετών, η μελέτη παρέθεσε ένα εμπειριστατωμένο επιδημιολογικό έλεγχο της στεφανιαίας νόσου. Η παραπάνω μελέτη, σε συνδυασμό με πλήθος ερευνών^{4,5,6} που έχουν διεξαχθεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων 50

ετών, έχει μελετήσει εκτενώς και ενοχοποιήσει τους κάτωθι αιτιολογικούς παράγοντες ως υπεύθυνους για την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου:

1. Ηλικία: Η στεφανιαία νόσος είναι σπάνια πριν την ηλικία των 30 χρόνων, ενώ αυξάνει πολύ κάθε δεκαετία μετά τα 30. Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται ότι η προσαρμοσμένη ως προς την ηλικία ενδονοσοκομειακή θνητότητα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου παρουσιάζει σημαντική αύξηση, με την πάροδο της ηλικίας^{7,8}.



Εικόνα 1: Ενδονοσοκομειακή θνητότητα σε σχέση με την ηλικία

Πηγή: Vaccarino V, et al. *N Engl J Med.* 1999

Πρόσφατη μελέτη³ που δημοσιεύθηκε στο Ευρωπαϊκό περιοδικό καρδιολογίας, χρησιμοποιώντας τους ασθενείς της μελέτης Framingham, έδειξε πως η πιθανότητα ενός άνδρα να αναπτύξει στεφανιαία νόσο στην ηλικία των 40 ετών φτάνει το 67% και μιας γυναίκας το 59%, ενώ, η πιθανότητα να υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αγγίζει το 32% και 17%, αντίστοιχα.(πίνακας 1)

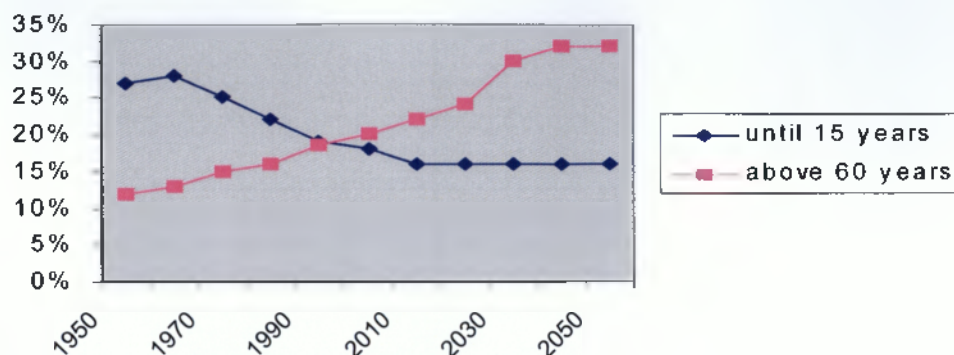
Πίνακας 1: Κίνδυνος ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου υγιών ατόμων στην ηλικία των 40 και 60 ετών

Πιθανότητα ανάπτυξης Στεφανιαίας Νόσου					
		Κατά τη διάρκεια της ζωής		Πριν από την ηλικία των 85 ετών	
Μετά την ηλικία	την	40 ετών	60 ετών	40 ετών	60 ετών
Άνδρες					
ΣΝ		67%	62%	63%	57%
OEM		32%	28%	31%	25%
AEE		16%	17%	15%	16%
ΚΑ		18%	17%	16%	15%
Γυναίκες					
ΣΝ		59%	57%	49%	45%
OEM		17%	16%	15%	13%
AEE		21%	21%	15%	14%
ΚΑ		19%	19%	14%	13%

Πηγή: Peeters A. EHJ 2002; 23:460,

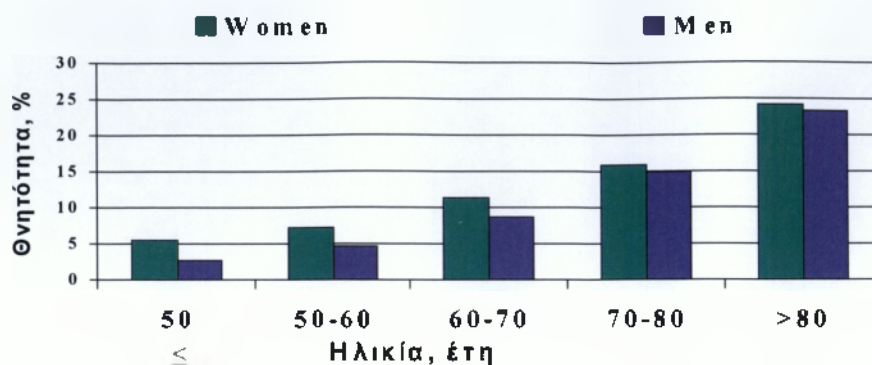
(ΣΝ: Στεφανιαία νόσος, OEM: Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου, AEE: Αγγειακό Εγκεφαλικό επεισόδιο, ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια)

Αν στις παραπάνω διαπιστώσεις συμπεριλάβουμε και την παρατηρούμενη δημογραφική γήρανση του πληθυσμού (Εικόνα 2) τότε θα πρέπει να αναλογιστούμε τις τεράστιες κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις της νόσου σε κάθε σύστημα υγείας.



Εικόνα 2: Αναλογία ηλικιών κάτω των 15 ετών και άνω των 60 ετών στις αναπτυγμένες χώρες (Πηγή: Διεύθυνση πληθυσμού Ηνωμένων Εθνών. Προοπτικές παγκοσμίου πληθυσμού 1998)

2. **Φύλο:** Οι άνδρες προσβάλλονται περίπου μια δεκαετία νωρίτερα από τις γυναίκες ενώ, κάτω από την ηλικία των 60, η αναλογία ανδρών - γυναικών είναι 4:1. Στη Μ. Βρετανία πεθαίνουν τα τελευταία χρόνια από στεφανιαία νόσο 6 με 7 φορές περισσότεροι άνδρες από τις γυναίκες⁹. Μετά, όμως, από την εμμηνόπαυση οι γυναίκες χάνουν την προστασία των οιστρογόνων ορμονών και έτσι στην ηλικία των 55 με 60 ετών η διαφορά μειώνεται τρεις φορές περισσότερο στους άνδρες, ενώ μετά την ηλικία των 75 ετών η διαφορά μηδενίζεται⁶. Επίσης, πρόσφατη μελέτη¹⁰ παρουσίασε ότι οι γυναίκες με στεφανιαία νόσο παρουσιάζουν χειρότερα ποσοστά πρόγνωσης από τα αντίστοιχα των ανδρών. (Εικόνα 3)



Εικόνα 3: Θνησιμότητα σε διάφορες ηλικιακές κατανομές
Πηγή: Chandra NC et al. Arch Intern Med 1998

3. **Υπέρταση:** Όσο υψηλότερη είναι η αρτηριακή πίεση τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Αυτό ισχύει για αμφότερες τις πιέσεις, συστολική και διαστολική και για όλες τις ηλικίες. Η υπέρταση αυξάνει τη λιποειδή διήθηση των κυττάρων του έσω χιτώνα, μέσω της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, ειδικά επί παρουσίας αυξημένου επιπέδου λιπιδίων στο πλάσμα. Ο μέσος βαθμός σκλήρυνσης των στεφανιαίων αρτηριών σε μια μεγάλη ομάδα ατόμων με αυτοψίες ρουτίνας, έφτανε στο βαθμό 9 (σε κλίμακα 1-10) προκειμένου για υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 40-49 χρονών, ενώ στο βαθμό αυτό σκλήρυνσης δε φτάνουν οι μη υπερτασικοί παρά στην ηλικία των 60-70 χρονών².

4. **Σακχαρώδης διαβήτης:** Η ασυμπτωματική υπεργλυκαιμία σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να είναι ένας ανεξάρτητος ή προσθετικός παράγοντας στην επίδραση της πίεσης του αίματος και των λιπιδίων του ορού. Ο διαβήτης επηρεάζει τη βασική μεμβράνη των τριχοειδών όλων των ιστών. Προκαλεί ανωμαλίες στο μυοκάρδιο, τα μικρά στεφανιαία αγγεία και τις μείζονες αρτηρίες.

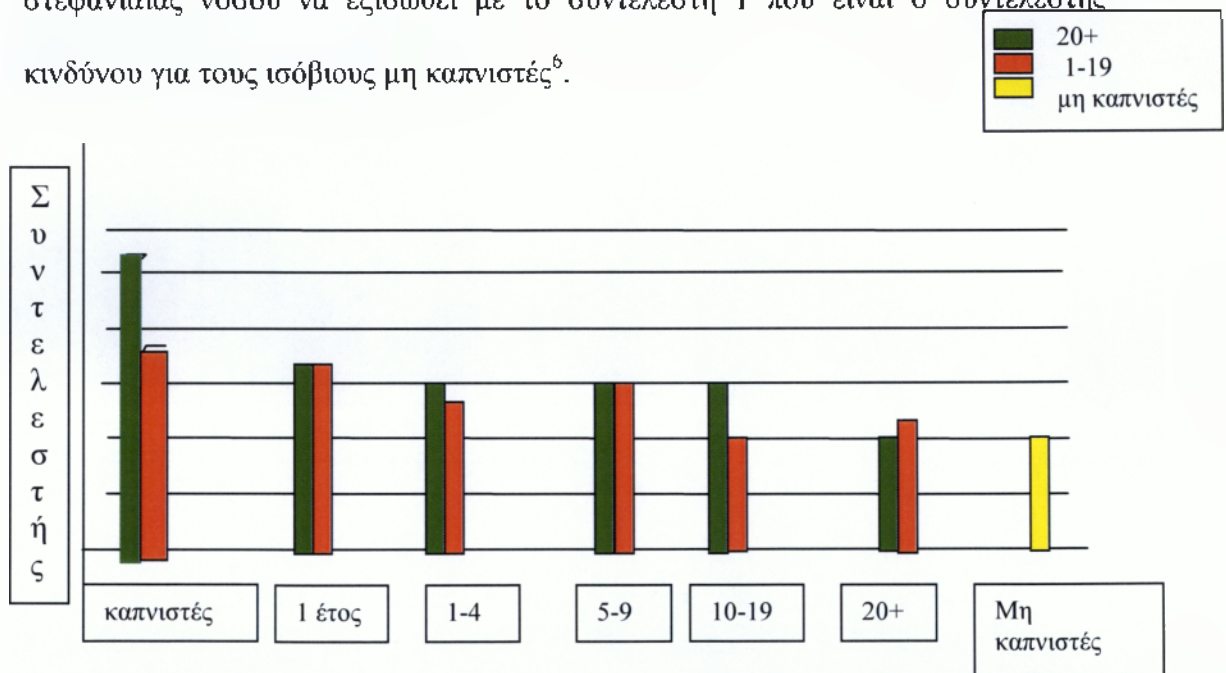
Παθολογοανατομικά, η αθηροσκλήρυνση παρατηρείται συχνότερα και σε μικρότερη ηλικία στους διαβητικούς ασθενείς².

5. Υπερλιπιδαιμία: Υπάρχει αυξημένη προσβολή από στεφανιαία νόσο εκείνων με επίπεδα χοληστερόλης αυξημένα σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική χοληστερόλη. Η υπερλιπιδαιμία θεωρείται ότι υποθάλπει την αθηρογένεση αυξάνοντας την εναπόθεση λιπιδίων στον έσω χιτώνα λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης στο πλάσμα. Η NHLBI Type II Coronary Intervention Study² μελέτησε 3086 άνδρες με υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι τέθηκαν σε διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας λίπους και χοληστερόλης και χορηγήθηκε παράλληλα χολεστυραμίνη 24g/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις. Μέσα σε μια περίοδο 7,4 ετών το ολικό επίπεδο χοληστερόλης του πλάσματος μειώθηκε κατά 13,4% ενώ, η επίπτωση στεφανιαίας καρδιοπάθειας, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και θανάτων ελαττώθηκε κατά 19%. Οι άνδρες με κατά 25% μείωση της ολικής χοληστερόλης παρουσίασαν τη μισή περίπου επίπτωση στεφανιαίας νόσου, σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους δε μειώθηκε η ολική χοληστερόλη. Σε μια μελέτη που δημοσιεύθηκε στο Ευρωπαϊκό περιοδικό καρδιολογίας από τον Hobbs¹¹ φαίνεται ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου της χοληστερόλης του ορού και της θνητότητας από στεφανιαία νόσο, ενώ η μελέτη Framingham³ και η πιο πρόσφατη Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) έδειξαν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης στεφανιαίας νόσου και επιπέδου χοληστερόλης¹².

6. Οικογενής εμφάνιση: Φαίνεται να υπάρχει μια ήπια οικογενειακή επίπτωση της νόσου. Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό μπορεί ν' αντανakλά : 1) γενετική προδιάθεση στην ανάπτυξη υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, διαβήτη ή 2) περιβαλλοντολογικές επιδράσεις όπως διατροφή, stress και τρόπο ζωής. Αφού

εξαλειφθούν όλοι οι γνωστοί επιβαρυντικοί παράγοντες της στεφανιαίας νόσου, εξακολουθεί να υφίσταται ένας διπλάσιος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου στους πρώτου βαθμού συγγενείς εκείνων που παρουσίασαν έμφραγμα σε σύγκριση με τους ίδιους συγγενείς ατόμων χωρίς ιστορικό εμφράγματος².

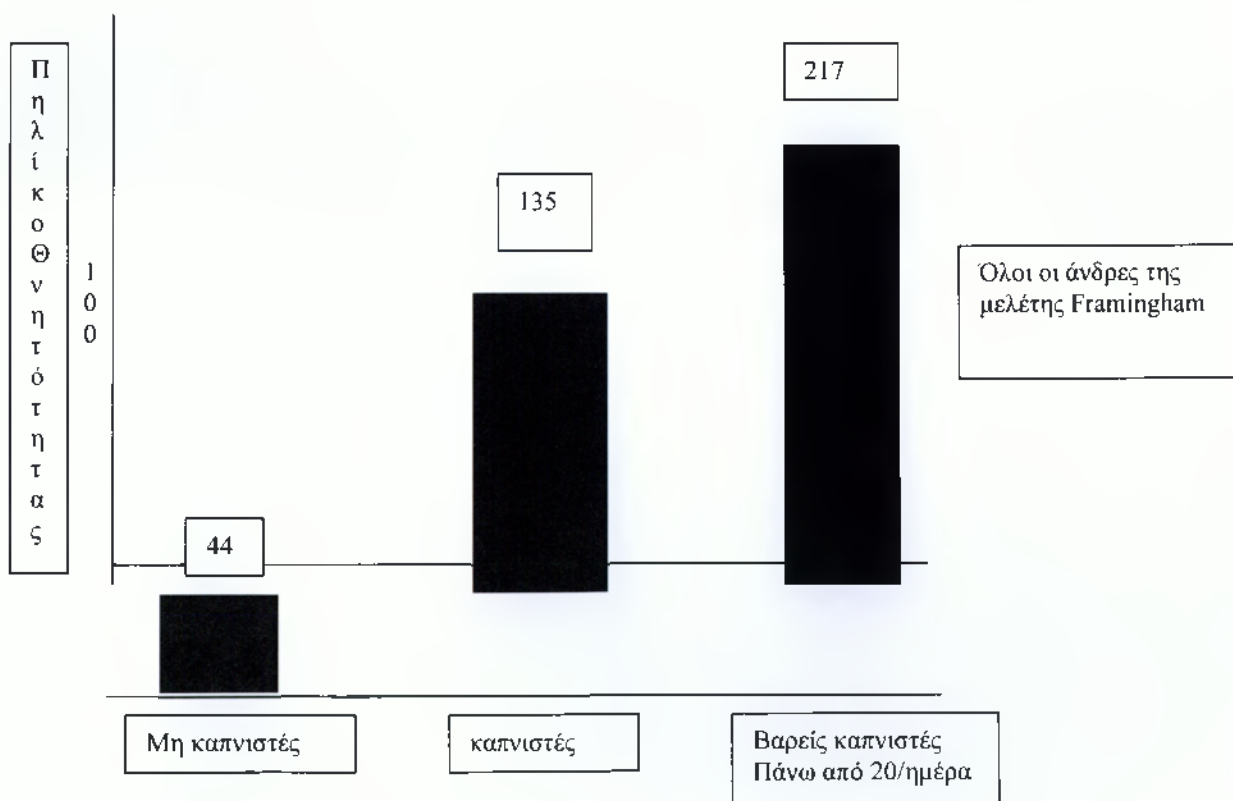
7. Κάπνισμα: Η κλινική εμφάνιση σταφαναϊαίας νόσου σχεδόν διπλασιάζεται στους ελαφρά καπνιστές (15 τσιγάρα/ημέρα) και τριπλασιάζεται στους βαρύτερους καπνιστές (30 τσιγάρα/ημέρα)². Στην Εικόνα 4 φαίνεται ότι ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου είναι περίπου 2 με 3 φορές υψηλότερος στους καπνιστές απ'ότι στους ισόβιους μη καπνιστές και ότι απαιτείται ένα διάστημα 10 με 20 ετών, μετά το σταμάτημα της συνήθειας του καπνίσματος, μέχρι ο κίνδυνος εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου να εξισωθεί με το συντελεστή 1 που είναι ο συντελεστής κινδύνου για τους ισόβιους μη καπνιστές⁶.



Εικόνα 4: Συντελεστής κινδύνου εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου σε καπνιστές, πρώην καπνιστές και σε μη καπνιστές

Πηγή: Anderson and Rowland, 1989

Η βασική σημασία του καπνίσματος έγκειται στο ότι προκαλεί αρρυθμίες και είναι έτσι ένας παράγοντας αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Επιπρόσθετα, το κάπνισμα είναι ένας καθοριστικός παράγοντας στην πρόοδο της αθηροσκλήρυνσης. Το κάπνισμα σχετίζεται στενά με μείωση της HDL χοληστερόλης του ορού και τούτο μπορεί να αποτελεί έναν από τους μηχανισμούς που ευθύνονται για τη βλαπτική επίδρασή του. Το κάπνισμα είναι ο εμφανέστερος επιβαρυντικός παράγοντας εμφράγματος του μυοκαρδίου προκειμένου για γυναίκες κάτω των 50 ετών, ενώ η επίπτωση αιφνιδίου θανάτου είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε καπνιστές όπως έδειξε και η μελέτη Framingham³, μετά από 12ετή παρακολούθηση του πηλίκου θνητότητας προκειμένου για αιφνίδιο θάνατο σε καπνιστές, μη καπνιστές και βαρείς καπνιστές, αρχικής ηλικίας 28-62 ετών (Εικόνα 5).



Εικόνα 5: Πηλίκος θνησιμότητας σε σχέση με το κάπνισμα

Πηγή: Sokolow M. Κλινική Καρδιολογία 1993

8. **Προσταγλαδίνες:** Η οδός σύνθεσης των προσταγλαδινών από το αραχιδονικό οξύ φαίνεται στην Εικόνα 6. Τα αιμοπετάλια συνθέτουν θρομβοξάνη (TXA₂) η οποία και προκαλεί συσσώρευση των αιμοπεταλίων και συσπά τις αρτηρίες. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνθέτουν την προστακυκλίνη (PGI₂), η οποία αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και διαστέλλει τις αρτηρίες. Και η PGI₂ και η TXA₂ αποτελούν τοπικές ορμόνες, η συνδιασμένη δράση των οποίων επηρεάζει τη στεφανιαία κυκλοφορία. Ερευνητές ελέγχουν την υπόθεση ότι η έλλειψη ισορροπίας, ιδίως όταν προεξάχει η TXA₂, ενισχύει την αθηροσκλήρωση².

9. **Παχυσαρκία:** Η πολυφαγία είναι επόμενο να επηρεάζει τη σωματική δομή, το σάκχαρο και τα λιπίδια αίματος και θεωρείται ότι ευνοεί την αθηροσκλήρωση¹³. Στην Ευρώπη το 10-20% των αντρών και το 10-25% των γυναικών εμφανίζει πρόβλημα παχυσαρκίας (body mass index >30kg.m⁻²), ενώ, το οικονομικό βάρος διαχείρισης της παχυσαρκίας ανέρχεται στο 2-7% επί του συνόλου των δαπανών για την υγεία¹⁴. Στη Μεγάλη Βρετανία περισσότεροι από 30.000 θάνατοι, ετησίως οφείλονται στην παχυσαρκία και το άμεσο κόστος υπολογίζεται στα 480 εκατομμύρια αγγλικές λίρες¹⁵.

10. **Σωματική άσκηση:** Η έλλειψη σωματικής άσκησης μπορεί να συμβάλλει στη δημιουργία στεφανιαίας νόσου. Πάνω από 50 επιδημιολογικές μελέτες² έχουν αποδείξει ως τώρα ότι η έλλειψη άσκησης και η καθιστική ζωή αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ή χειροτέρευσης της στεφανιαίας νόσου.

11. **Προσωπικότητα και Κοινωνικομορφωτικοί Παράγοντες:** Ο Rosenman² υποστήριξε ότι η προσωπικότητα και τα χαρακτηριστικά συμπεριφοράς όπως η πίεση χρόνου και εργασίας, ο ανταγωνισμός και η επιθετικότητα (συμπεριφορά τύπου A) είναι μεταβλητές ανεξάρτητες των άλλων παραγόντων κινδύνου και βρέθηκε πως η

εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου ήταν μικρότερη στα άτομα με συμπεριφορά τύπου Β (περισσότερο ήρεμα).

12.Ενδοθηλιακοί παράγοντες: Σε έντονη διερεύνηση βρίσκεται ο παράγοντας χάλασης του ενδοθηλίου που ελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, σαν ένα πιθανό αίτιο αύξησης της ενδοθηλιακής διαπερατότητας και της καταστροφής του ενδοθηλίου, επιφέροντας διέγερση των λείων μυϊκών κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος².

Η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων προδιαθεσικών παραγόντων σ'ένα άτομο αυξάνει, κατά γεωμετρική πρόοδο, την πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Ένας παράγοντας κινδύνου, τόσο για τον άνδρα όσο και για τη γυναίκα, φαίνεται ότι «μεγεθύνει» το βλαπτικό ρόλο του άλλου παράγοντα και όταν συνυπάρχουν πολλοί παράγοντες, η πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου είναι δυνατό ν'αυξηθεί κατά 15 φορές, συγκριτικά με τα άτομα που δεν έχουν κανένα προδιαθεσικό παράγοντα¹⁶.

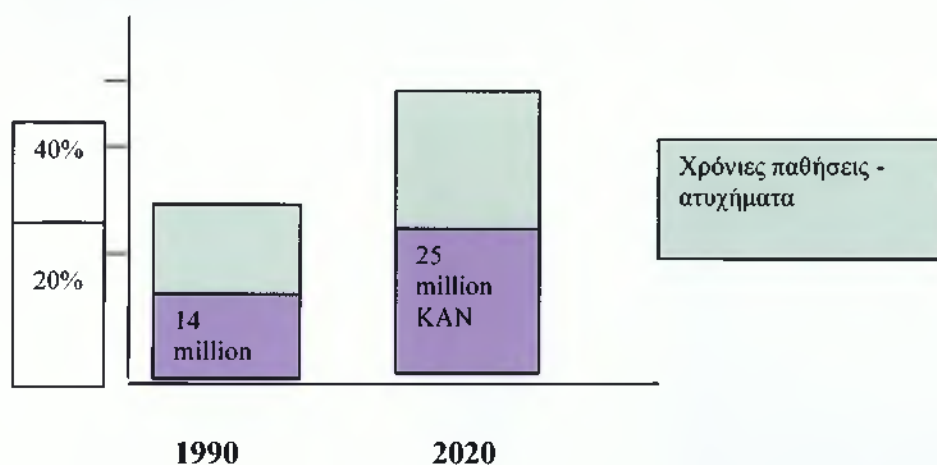
Η στεφανιαία καρδιοπάθεια παρουσιάζει μια ευρεία ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων οι οποίες εκτείνονται από την ασυμπτωματική στην σταθερή στηθάγχη, ως τη σιωπηλή μυοκαρδιακή ισχαιμία (με ή χωρίς στηθάγχη), το στεφανιαίο αρτηριακό σπασμό, την ασταθή στηθάγχη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, την καρδιακή ανεπάρκεια και τον αιφνίδιο θάνατο. Οποιαδήποτε από τις παραπάνω κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι πρωτοεμφανιζόμενη, ο δε ασθενής μπορεί να παρουσιάσει μια, να αναπτύξει μια άλλη και να σταθεροποιηθεί τελικά σε οποιαδήποτε κλινική εκδήλωση.

1.2 Επιδημιολογικά Δεδομένα

Αν δούμε τις σύγχρονες δυτικές κοινωνίες, στις οποίες περιλαμβάνεται και η Ελληνική κοινωνία, διαπιστώνουμε πως τα τελευταία 100 χρόνια έχει σε γενικές γραμμές βελτιωθεί το επίπεδο υγείας καθώς και η διάρκεια ζωής του πληθυσμού

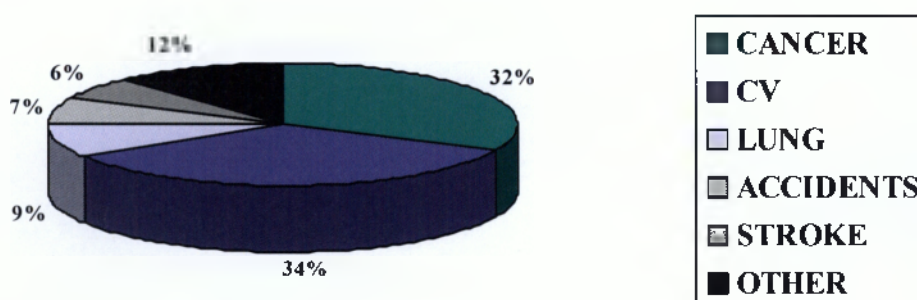
τους. Οι κοινωνίες αυτές χαρακτηρίζονται από το γεγονός ότι έχουν ελαχιστοποιηθεί οι ασθένειες της «φτώχειας», ενώ έχουν επικρατήσει οι λεγόμενες ασθένειες της «αφθονίας» ή «δυτικές» ασθένειες. Έτσι, θα μπορούσε να πει κανείς ότι οι κίνδυνοι που απειλούν την υγεία, σε μια τέτοια κοινωνία, είναι κατά κύριο λόγο οι καρδιαγγειακές παθήσεις, τα εγκεφαλικά επεισόδια, ο καρκίνος, οι παθήσεις του νευρικού συστήματος, τα ατυχήματα και οι αυτοκτονίες, η βία, η κακοποίηση των παιδιών και το AIDS.

Το επιδημιολογικό προφίλ των καρδιαγγειακών παθήσεων επικεντρώνει το ιατρικό και κοινωνικό ενδιαφέρον λόγω ότι οι παθήσεις του κυκλοφορικού συστήματος κατέχουν τη μερίδα του λέοντος στις αιτίες θανάτου και η θεραπευτική τους αντιμετώπιση παρουσιάζει κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις¹⁷. Πράγματι, το 28% του παγκόσμιου αριθμού θανάτων (14 εκατομμύρια), για το έτος 1990 οφείλονταν στις καρδιαγγειακές παθήσεις, ενώ ο αναμενόμενος αριθμός για το έτος 2020 φαίνεται να αυξάνεται δραματικά (Εικόνα 7).



Εικόνα 6: Ποσοστό θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο (1990) και αναμενόμενο ποσοστό για το 2020 KAN: Καρδιαγγειακή νόσος (Πηγή: EHI September 2002;4(Suppl) p. F5)

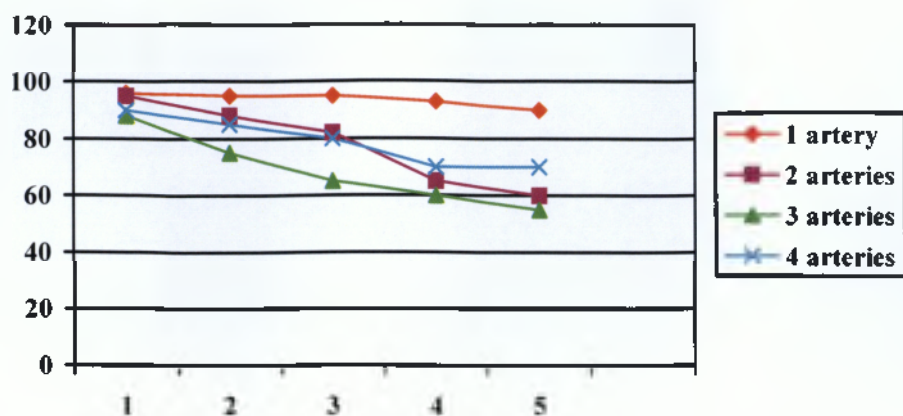
Η στεφανιαία νόσος, με τις διάφορες κλινικές μορφές της, κυριαρχεί στο φάσμα των καρδιοπαθειών, σύμφωνα με διεθνή επιδημιολογικά δεδομένα^{18,19}. Αναλυτικότερα, στις ΗΠΑ η στεφανιαία νόσος προσβάλλει 1,5 εκατομμύριο ανθρώπους και ευθύνεται για το θάνατο περίπου 982,000 ετησίως, ενώ το άμεσο και έμμεσο υγειονομικό κόστος αγγίζει τα \$100 εκατομμύρια²⁰. Στη Μεγάλη Βρετανία η στεφανιαία νόσος αποτελεί την κυρίαρχη αιτία θανάτου αλλά και μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και ευθύνεται για το θάνατο περίπου 136,118 ανθρώπων, ετησίως²¹ (Εικόνα 7).



Εικόνα 7: Αιτίες θανάτου στη Μ.Βρετανία, σε άνδρες <75 ετών

Πηγή: Critchley JA, EHJ 2002;23:111-16

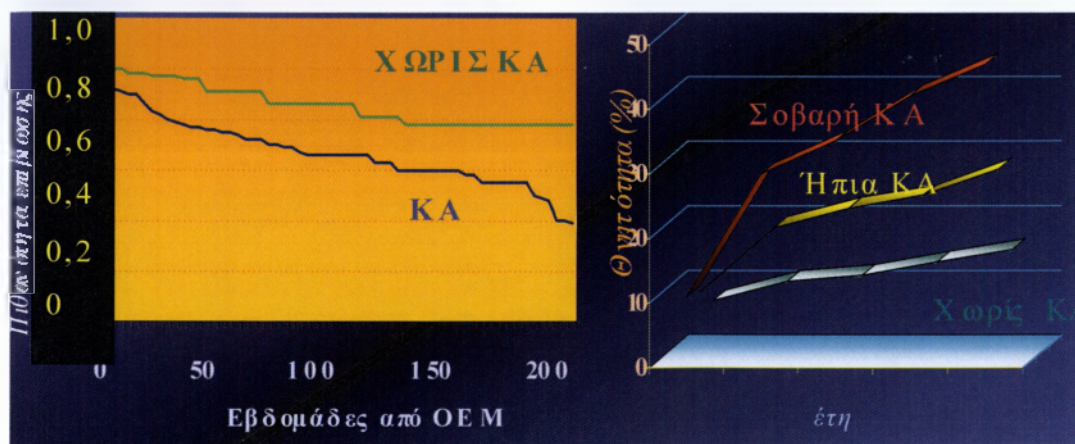
Η στηθάγχη αποτελεί συχνά την αρχική εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου και η πρόγνωση εξαρτάται κύρια από την ανατομική των στεφανιαίων αρτηριών (Εικόνα 8) και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας²², ενώ το ποσοστό θνησιμότητας είναι υψηλότερο, όταν η λειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι εξασθενημένη.



Εικόνα 8: Επιβίωση σε σχέση με την έκταση της προσβολής των στεφανιαίων αρτηριών

Πηγή: Burggraf GW, Parker JO. Circulation 1975; 51:46

Επίσης, επιβαρυντική είναι η επίδραση της καρδιακής ανεπάρκειας στην επιβίωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου²³ (Εικόνα 9).



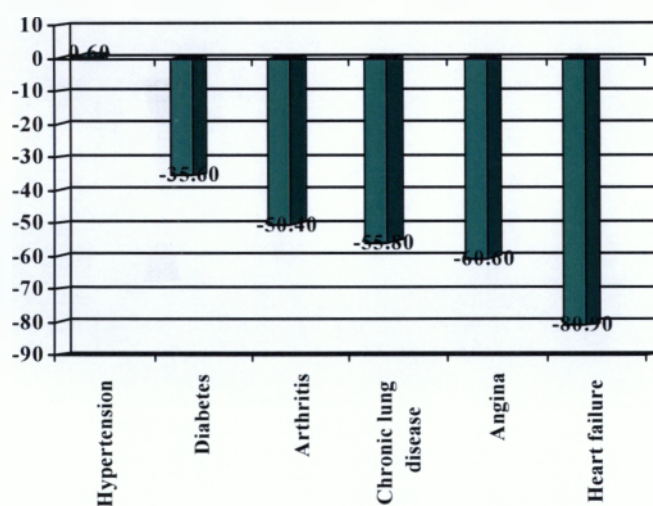
Εικόνα 9: Επιβίωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου: σημασία της ΚΑ

Πηγή: Emanuelson H, et al. Eur Heart J 1994;15:761

ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια

Οι νέες περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας φαίνεται να αυξάνονται την τελευταία δεκαετία, αγγίζοντας σήμερα τις 550,000 ενώ, το ετήσιο άμεσο και έμμεσο υγειονομικό κόστος που επιβαρύνει το αμερικάνικο σύστημα υγείας είναι περίπου \$19 εκατομμύρια²⁴.

Η στεφανιαία νόσος με τις διάφορες κλινικές εκδηλώσεις της, δεν αποτελεί μόνο μια από τις κύριες αιτίες θανάτου αλλά επηρεάζει, σημαντικά και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Δύο μελέτες από τις ΗΠΑ έδειξαν ότι η ποιότητα ζωής ασθενών που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια είναι πολύ επηρεασμένη σε σχέση με άλλες παθήσεις και συνδυάζεται με αυξημένο αριθμό εισαγωγών και επισκέψεων στα εξωτερικά ιατρεία²⁵. (Εικόνα 10)

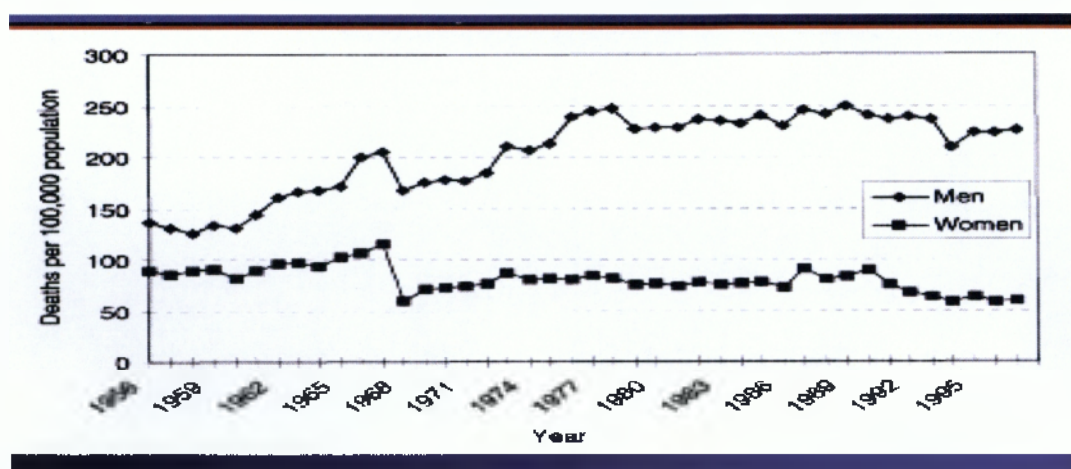


Εικόνα 10: Ποιότητα ζωής σε χρόνιες ασθένειες

Πηγή: Mc Murray, EHJ 998;19(Suppl)

Ειδικά, για τον Ελλαδικό χώρο, οι πιο πρόσφατες μετρήσεις έχουν δείξει ότι από τα 100 προώρως χαμένα χρόνια αναμενόμενης ζωής στον ανδρικό πληθυσμό,

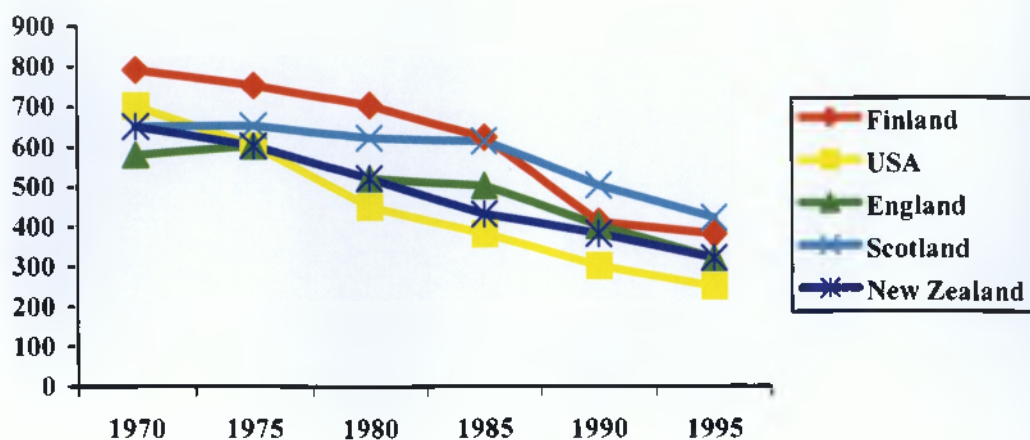
το 31% οφείλονται σε ατυχήματα και δηλητηριάσεις, το 27% σε νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος και το 25% στον καρκίνο, ενώ αντίστοιχα στις νέες γυναίκες, το 38% οφείλονται στον καρκίνο, 22% σε νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος και το 18% σε ατυχήματα και δηλητηριάσεις⁶. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί αιτία θανάτου περίπου για 15.000 Έλληνες έναντι 9.900 το 1970 (αύξηση κατά 31,70%)²⁶. (Εικόνα 11)



Εικόνα 11: Ετήσια μετεμφραγματική θνητότητα στην Ελλάδα

Πηγή: E.T.Chimonas Current Medical Research and Opinion 2001;17:27

Μολονότι η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η νόσος του 21ου αιώνα λόγω της δημογραφικής γήρανσης του πληθυσμού, ελπιδοφόρα είναι τα μηνύματα πληθώρας ερευνών, σύμφωνα με τα οποία λόγω της πρώιμης ανίχνευσης και της καλύτερης διαχείρισης των αιτιολογικών παραγόντων, η θνητότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια φαίνεται να παρουσιάζει μείωση στις ΗΠΑ και στη Δυτική Ευρώπη^{27,28,29}. (Εικόνα 12)

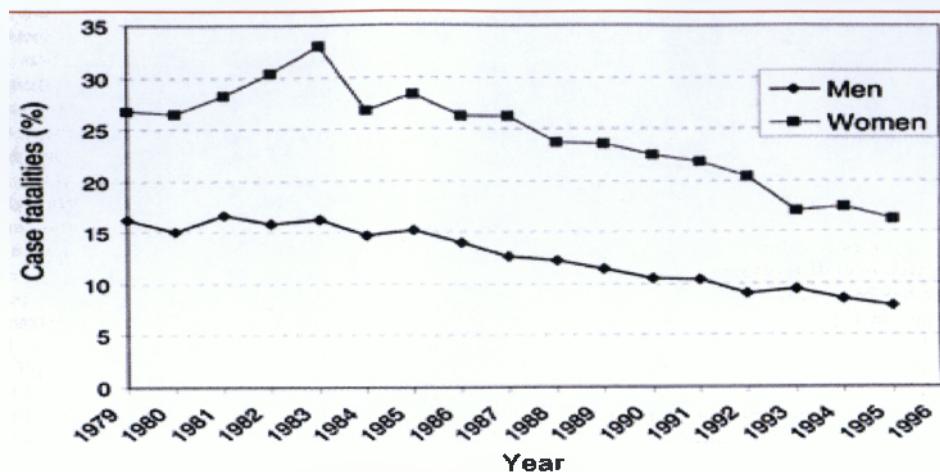


Εικόνα 12: Διεθνείς τάσεις θνητότητας λόγω στεφανιαίας νόσου 1970-1995

Πηγή: Critchley JA, EHJ 2002;23(2)112

Αντίθετα, στην Ελλάδα όπως και στις πρώην ανατολικές χώρες παρατηρείται μια ανοδική πορεία στην ετήσια θνητότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις³⁰. Σύμφωνα με μια μελέτη του Πανεπιστημίου της Κρήτης³¹, αυτό το φαινόμενο ίσως να οφείλεται στις διαιτητικές αλλαγές που παρατηρούνται τα τελευταία 25 χρόνια, στην πατρίδα μας μια και τα επίπεδα χοληστερόλης, της αρτηριακής πίεσης και του body mass index παρουσιάζουν αύξηση μεταξύ 1960 και 1991.

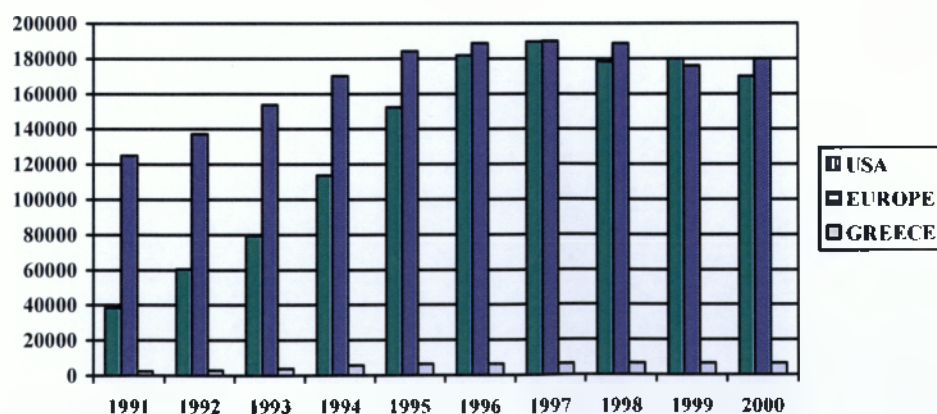
Ένα άλλο αξιοσημείωτο επιδημιολογικό χαρακτηριστικό που παρατηρείται είναι η μείωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου τόσο στις ΗΠΑ και στη Δυτική Ευρώπη όσο και στη χώρα μας²⁶ (Εικόνα 13).



Εικόνα 13: Τάσεις ενδονοσοκομειακής θνητότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου

Πηγή: E. T. Chimonas, Current Medical Research and Opinion 2001; 17:27

Όμως, παρά το γεγονός ότι η θνητότητα κινείται προς χαμηλότερα επίπεδα, ο αριθμός των επεμβάσεων επαναγγείωσης αυξάνεται, γεγονός που εξηγείται, πιθανότατα, από την αυξανόμενη επιβίωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. (Εικόνα 14)



Εικόνα 14 : Η διάχυση της CABG στην Ευρώπη, στην Ελλάδα και στις ΗΠΑ

Πηγή: Windecker S., et al

Η αυξανόμενη, λοιπόν, διάχυση της παρεμβατικής τεχνολογίας τόσο στον υπόλοιπο κόσμο όσο και στην Ελλάδα σε συνδυασμό με τη σημαντική συμμετοχή της στην αύξηση του υγειονομικού κόστους³², οδηγεί στην αναζήτηση και αξιολόγηση νέων μεθόδων επαναγγείωσης, πιο εκλεπτυσμένων που δεν υστερούν σε ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

1.3 Η Θεραπευτική αντιμετώπιση της Στεφανιαίας νόσου

Οι τρόποι θεραπείας της ισχαιμικής καρδιοπάθειας παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις. Αν στον ασθενή διαγνωστεί στηθάγχη, τότε μπορεί να αντιμετωπιστεί με δύο διαφορετικούς τρόπους. Κατά πρώτον μπορεί να εφαρμοστεί φαρμακευτική αγωγή, με μια ποικιλία φαρμάκων. Ο δεύτερος τρόπος είναι ο ασθενής να αντιμετωπιστεί με επεμβατικές τεχνικές: καθετηριασμός ή στεφανιαία αγγειογραφία και στη συνέχεια με μία από της δύο διαδικασίες επαναγγείωσης, την Διαδερμική Αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty- PTCA) και την Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη – ΑΣΠ (Coronary Artery Bypass Graft – CABG), το γνωστό Bypass. Οι αποφάσεις για το ποια από τις δύο διαδικασίες θα ακολουθηθεί σχετίζονται με την ηλικία του ασθενή, τον αριθμό των αποφραγμένων αρτηριών, τη γενική υγεία του ασθενή και τη διαθεσιμότητα των κατάλληλων προϋποθέσεων καθώς και του εξειδικευμένου προσωπικού.

Η φαρμακευτική αγωγή συχνά ως ‘χαμηλής τεχνολογίας’ επιλογή, που σημαίνει λιγότερο σταθερό κόστος και οριακό κόστος χρήσης που δεν απαιτεί άφθονους πόρους εργασίας, εξοπλισμού, κλπ. Οι επεμβατικές τεχνικές αντίθετα θεωρούνται ως ‘ύψης τεχνολογίας’ θεραπεία, που χαρακτηρίζεται από υψηλό σταθερό κόστος για την παροχή φροντίδας καθώς και από υψηλό οριακό κόστος για κάθε χρήση. Αξιοσημείωτο είναι και το γεγονός ότι ορισμένα φάρμακα όπως οι

παράγοντες που επιδρούν στο σύστημα αγγειοτενσίνης-ρενίνης που μπορούν να θεωρηθούν ως υψηλής τεχνολογίας θεραπεία.

Στην οξεία φάση μετά από το πρώτο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, υπάρχουν δύο κύριες στρατηγικές για τη θεραπεία πρώτης γραμμής: η άμεση διάθεση θρομβολυτικής αγωγής ή η άμεση Διαδερμική Αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών (PTCA). Τα προηγούμενα χρόνια υπήρχαν διαφορετικές απόψεις και έρευνες για να προσδιοριστεί ποια θεραπεία πρώτης γραμμής οδηγεί καλύτερα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Τα θρομβολυτικά φαίνεται να οδηγούν σε σημαντικά χαμηλότερη θνητότητα από την (PTCA). Ωστόσο στοιχεία από την μελέτη του MacClellan από το 1998 επισήμαναν ότι οικονομικοί παράγοντες φαίνεται να συμβάλουν στις ιατρικές αποφάσεις σε σχέση με την επιλογή της στρατηγικής θα ακολουθηθεί²⁶.

1.3.1 Θρομβολυτική αγωγή

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για τους ασθενείς με OEM έχουν αλλάξει κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 40 ετών. Έτσι, στις δεκαετίες του '60 και του '70 οι ιατρικές φροντίδες επικεντρώνονταν στη θεραπεία των απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών. Αργότερα, στην δεκαετία του '80 άρχισαν να διεξάγονται ευρείες κλινικές δοκιμές με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων που λύουν τους θρόμβους (θρομβολυτικά)³³.

Με τη λύση του θρόμβου, αποκαθίσταται η βατότητα της στεφανιαίας αρτηρίας και επομένως αποφεύγεται η ιστική (καρδιακή) νέκρωση. Όσο νωρίτερα επιτευχθεί η θρομβόλυση τόσο μικρότερης έκτασης είναι και η ιστική βλάβη. Η αποκατάσταση της αρτηριακής βατότητας μπορεί να πραγματοποιηθεί τόσο με μηχανικά μέσα (διάσπαση του θρόμβου) όσο και με χημικά μέσα, με την ενδοφλέβια χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων που επιταχύνουν τη διάλυση του θρόμβου. Οι

παράγοντες αυτοί είναι γνωστοί ως ενεργοποιητές του πλασμιγόνου, αφού η δράση τους οφείλεται στην ενεργοποίηση του ανενεργού στο πλάσμα πλασμιγόνου, και μετατροπή του στο δραστικό πρωτεολυτικό ένζυμο πλασμίνη. Η πλασμίνη διασπά μια σειρά από πρωτεΐνες, όπως το ινώδες [το οποίο ακολούθως αποδομείται σε διαλυτά προϊόντα αποδόμησης του ινώδους (FDPs)], το ινωδογόνο και οι παράγοντες V και VII, οι οποίοι συμμετέχουν στην πήξη του αίματος, διασπώντας έτσι τα αιμοστατικά βύσματα και παρεμποδίζοντας ταυτόχρονα την επέκτασή τους. Στα θρομβολυτικά φάρμακα περιλαμβάνονται η ρετεπλάση, η αλτεπλάση και η τενεκτεπλάση που λειτουργούν ως ενεργοποιητές του πλασμιγόνου, καθώς και άλλα τα οποία όμως δεν αποτελούν αντικείμενο συζήτησης στην παρούσα εργασία. Η θρομβολυτική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί εκτός από το OEM, και σε άλλες θρομβωτικές καταστάσεις όπως η πνευμονική εμβολή και η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση³⁴.

Η ανταπόκριση στην θρομβόλυση εξαρτάται από την ηλικία του θρόμβου, τον όγκο του θρόμβου, την έκταση της φλεβικής απόφραξης και την τοπική συγκέντρωση του θρομβολυτικού. Θρόμβοι παλαιότεροι των 5-7 ημερών λύνονται με δυσκολία καθώς έχουν αρχίσει να καθλώνονται στο τοίχωμα της φλέβας και να οργανώνονται. Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται σε θρομβώσεις μέχρι 3 ημερών και πνευμονικές εμβολές μέχρι 7 ημερών³⁵. Η μάζα του θρόμβου επηρεάζει το αποτέλεσμα καθώς μεγάλοι θρόμβοι απαιτούν λυτική θεραπεία για πολλές ώρες ή ημέρες σε αντίθεση με τους μικρούς θρόμβους των στεφανιαίων αγγείων που λύνονται σε 1-2 ώρες. Επίσης, οι θρόμβοι που καλύπτουν μερικώς τον αυλό της φλέβας λύνονται ευκολότερα από άλλους που προκαλούν πλήρη απόφραξη. Η θρομβολυτική αγωγή προκαλεί ελάττωση της μάζας του θρόμβου 3,7 φορές περισσότερο από την αντιπηκτική θεραπεία αλλά το αποτέλεσμα αυτό συνοδεύεται από 2,9 φορές

υψηλότερη συχνότητα αιμορραγικών επιπλοκών³⁶. Αξιοσημείωτο είναι ότι η ιστική νέκρωση δύναται να επέλθει ακόμη και σε διάστημα μιας ώρας εφόσον δεν γίνει προσπάθεια αρτηριακής διάνοιξης.

1.3.2 Η Επίδραση του χρόνου έναρξης της Θρομβόλυσης στη Θνητότητα

Είναι γεγονός ότι η προσπάθεια έγκυρης έναρξης της θρομβολυτικής αγωγής αποσκοπεί στην πρόληψη των θανατηφόρων καρδιακών βλαβών που υφίστανται οι εμφραγματίες κατά τις πρώτες ώρες και ημέρες από την εκδήλωση της νόσου. Ωστόσο, υπάρχουν και περιπτώσεις ασθενών στις οποίες η έναρξη της θρομβόλυσης αμέσως μετά την εκδήλωση συμπτωμάτων συνοδεύεται από πολύ φτωχή πρόγνωση. Κατά συνέπεια, η εξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά με τη συσχέτιση της μείωσης της θνητότητας και του χρόνου χορήγησης του θρομβολυτικού σκευάσματος απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή.

Το γεγονός αυτό παρατηρείται και σε τρεις δημοσιευμένες μελέτες^{37,38,39} :

- Ο Collins και οι συνεργάτες του³⁷ μελέτησαν 45.000 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε θρομβόλυση ενδο-νοσοκομειακά και έγινε ανάλυση με βάση το χρόνο έναρξης των συμπτωμάτων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η θνητότητα αυξάνεται μεν με την καθυστέρηση της θρομβόλυσης, χωρίς ωστόσο, να παρατηρείται ιδιαίτερα απότομη αύξηση της θνητότητας μετά τις πρώτες δύο ώρες.
- Ο Newby και οι συνεργάτες του³⁸ διενέργησαν μία μελέτη βασισμένη στο χρόνο χορήγησης, από στοιχεία που προέκυψαν από τη μελέτη GUSTO I. Στη μελέτη αυτή ξεχώρισαν τρεις φάσεις: μία σταδιακή σχεδόν γραμμική, αύξηση της θνητότητας με καθυστέρηση χορήγησης 4 ωρών ή περισσότερο, μία πιο απότομη, σχεδόν γραμμική, αύξηση για τις πρώτες 2-4 ώρες καθυστέρησης και μία αντίστροφη τάση για καθυστερήσεις μικρότερες των δύο ωρών.

- Ο Boersma και οι συνεργάτες του³⁹ εκπόνησαν μία μετα-ανάλυση προσθέτοντας μικρότερα δείγματα ασθενών (περίπου 100 ασθενείς). Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν και οι ομάδες ασθενών της μελέτης EMIP⁴⁰ (European Myocardial Infarction Project Group). Στην ανάλυση προέκυψαν στοιχεία για μια μη γραμμική, σχέση μεταξύ χρόνου της καθυστέρησης και της θνητότητας.

Ωστόσο παρά τις προαναφερθείσες διαφορές, κρίσιμο εξακολουθεί να παραμένει το διάστημα της μιας ώρας για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της Στεφανιαίας Νόσου. Η ΠΟΥ εξέδωσε τις ακόλουθες κατευθυντήριες οδηγίες⁴¹:

- Στους πάσχοντες από καρδιακή προσβολή η θρομβόλυση θα πρέπει να παρέχεται εντός εξήντα λεπτών από την έναρξη των συμπτωμάτων, από εξειδικευμένο προσωπικό και σε νοσοκομειακές δομές
- Ωστόσο, αν ο χρόνος πρόσβασης στο νοσοκομείο υπολογίζεται ότι θα υπερβεί τα τριάντα λεπτά, τότε συστήνεται η έναρξη της θρομβόλυσης σε προνοσοκομειακές δομές

Για το σκοπό αυτό το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Αγγλίας έχει θέσει σε εφαρμογή τριετές πρόγραμμα εκπαίδευσης και εξοπλισμού των πληρωμάτων των ασθενοφόρων, ώστε να είναι σε θέση να παρέχουν ασφαλή και αποτελεσματική θρομβόλυση έχοντας ως απώτερο στόχο τη διάσωση 3000 ατόμων ετησίως.

1.3.3 Οι Αντενδείξεις και οι Παρενέργειες της Θρομβόλυσης

Παρότι τα σύγχρονα φαρμακευτικά θρομβολυτικά σχήματα έχουν καταρτιστεί από επιστημονικές εταιρείες κατόπιν εμπειριστατωμένων κλινικών δοκιμών, εντούτοις η θρομβόλυση δεν ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς. Για παράδειγμα η καθυστερημένη αναζήτηση ιατρικής βοήθειας εκ μέρους του ασθενούς, συνήθως καθιστά το συγκεκριμένο ασθενή μη επιλέξιμο για την εφαρμογή θρομβόλυσης^{42,43}.

Επιπρόσθετα, πιθανή αιμορραγική προδιάθεση (προβλήματα πήξης), βλάβες που κινδυνεύουν να αιμοραγήσουν (πεπτικό έλκος, πνευμονική φυματίωση, σπλαχνικός καρκίνος, πιθανό διαχωριστικό αορτής κλπ) αυξημένη συστολική Α.Π. (>160 mmHg), προχωρημένη ηλικία (>75 ετών), χαμηλό σωματικό βάρος (<60 κιλά), περίοδος εγκυμοσύνης ή λοχείας (για τις γυναίκες) όπως και γνωστή αγγειακή εγκεφαλική νόσος ή εγχείρηση το τελευταίο δίμηνο, ενδοκρανιακό νεόπλασμα, οξεία παγκρεατίτιδα, και ηπατική ανεπάρκεια θεωρούνται ανασταλτικοί παράγοντες για τη χορήγηση θρομβολυτικής αγωγής⁴⁴. Στις σχετικές αντενδείξεις περιλαμβάνονται η διαβητική αμφιβληστροπάθεια, η per os θεραπεία με αντιπηκτικά, η παρατεταμένη καρδιοπνευμονική ανάνηψη, οι μη συμπίεσμένες θέσεις παρακέντησης και η νεφρική ανεπάρκεια⁴⁵.

Όπως όλα τα φαρμακευτικά σκευάσματα έτσι και τα θρομβολυτικά φάρμακα συνοδεύονται (σε κάποιο ποσοστό) και από ανεπιθύμητες ενέργειες οι κυριότερες εκ των οποίων είναι οι εξής: αιμορραγία στο σημείο της ένεσης αλλά και αλλού (εγκεφαλική αιμορραγία) αλλεργική αντίδραση, πτώση της αρτηριακής πίεσης, ναυτία, έμετος. Η αιμορραγία προκαλείται συνηθέστερα από τους μη εκλεκτικούς ενεργοποιητές του πλασμιγόνου, οι οποίοι ενεργοποιούν το πλασμιγόνο αδιάκριτα σε ολόκληρη την κυκλοφορία, οπότε και δημιουργείται μία γενικευμένη λυτική κατάσταση, ενέχοντας τον κίνδυνο πρόκλησης σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών⁴⁶.

Συνεπώς, η επιλογή ή μη της θρομβόλυσης ως θεραπείας εκλογής για την αντιμετώπιση του OEM θα πρέπει να γίνεται κατόπιν προσεκτικής στάθμισης των αναμενόμενων ωφελειών και των ενδεχόμενων κινδύνων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

Οι συνεχώς αυξανόμενες υγειονομικές ανάγκες του πληθυσμού σε συνδυασμό με τη σπανιότητα των διαθέσιμων πόρων του συστήματος υγείας καθιστά ολοένα και πιο αναγκαία την αναζήτηση της κλινικής αποτελεσματικότητας και οικονομικής αποδοτικότητας των προτεινόμενων εναλλακτικών θεραπειών και ιατρικών παρεμβάσεων. Η Κοινωνικο-οικονομική αξιολόγηση είναι μια ερευνητική μέθοδος που έχει σκοπό να βελτιώσει τις γνώσεις σε ζητήματα κόστους και αποτελεσματικότητας των υγειονομικών παρεμβάσεων, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη, οικονομικά, διαχείριση της ασθένειας⁷⁸. Οι τεχνικές Κοινωνικο-οικονομικής αξιολόγησης επιτρέπουν να αναδειχθούν εκείνα τα υγειονομικά προγράμματα και οι θεραπείες που είναι ταυτόχρονα ιατρικώς αποτελεσματικά και οικονομικώς αποδοτικά, συμβάλλοντας στην προσπάθεια ανάπτυξης της άριστης θεραπευτικής με την αποδοτικότερη χρήση των υγειονομικών πόρων.

2.1 Κοινωνικο-οικονομικά μεγέθη

Υπάρχουν ορισμένα μεγέθη τα οποία είναι απαραίτητα για την πραγμάτωση μιας κοινωνικο-οικονομικής αξιολόγησης. Τα περισσότερα από αυτά προέρχονται από τις κοινωνικές επιστήμες, ειδικότερα από την κοινωνιολογία, ψυχολογία και οικονομία, ως επίσης και από την επιχειρησιακή έρευνα και την κλινική λήψης απόφασης.

2.1.1 Δαπάνες

Στην Κοινωνικο-οικονομική αξιολόγηση δαπάνες είναι οι πόροι που δαπανούνται για την επίτευξη ενός επιθυμητού αποτελέσματος π.χ. επιθυμητού επιπέδου υγείας. Στους πόρους περιλαμβάνονται :

1. Οι πόροι των υπηρεσιών υγείας, όπως π.χ.:

- ✓ Ανθρώπινο δυναμικό
- ✓ Η χρήση του εξοπλισμού
- ✓ Φάρμακα
- ✓ Αναλώσιμα υλικά

2. Οι πόροι εκτός των υπηρεσιών υγείας (εκτός του τομέα υγείας).

Παρόλο που αυτές οι υπηρεσίες παρέχονται δωρεάν η χρήση τους σε μια θεραπευτική διαδικασία συνεπάγεται κάποιο κόστος, γιατί αν αυτή είχε προληφθεί θα χρησιμοποιούνταν σε μια άλλη ωφέλιμη δραστηριότητα.

3. Οι πόροι των ασθενών και των οικογενειών τους

- ✓ Προσωπικός χρόνος: χρόνος που βρίσκεται στο νοσοκομείο, μεταφορά στις υπηρεσίες υγείας, χρόνος για παραμονή στο σπίτι κλπ. Ορισμένος από αυτόν το χρόνο παίρνεται από το χρόνο εργασίας του και άρα η κοινότητα μπορεί να χάσει το παραγωγικό αποτέλεσμα.

- ✓ Φάρμακα και υλικά που παρέχονται από την οικογένεια
- ✓ Μεταφορικά μέσα
- ✓ Αναπροσαρμογή του οικιακού χώρου

Αν ο ερευνητής έπρεπε να καταμετρήσει όλους τους πόρους που δαπανούνται τότε το έργο το οποίο θα είχε να επιτελέσει θα ήταν πολύ μεγάλο. Πόσο μάλλον αν επρόκειτο να κάνει κάτι παρόμοιο για έναν ασθενή με χρόνια πάθηση ή για ένα άτομο με παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας. Για το λόγο αυτό ο ερευνητής που επιτελεί μια κοινωνικοοικονομική αξιολόγηση, επιλέγει μόνο τις δαπάνες που πιστεύει ότι έχουν απ' ευθείας επίπτωση στην υγεία και την ευημερία του ασθενούς, ανάλογα, βέβαια, με την κάθε περίπτωση.

Η μέτρηση των συνολικών δαπανών υγείας μιας χώρας αποτελεί μια αρκετά δύσκολη διαδικασία λόγω, των σημαντικών πρακτικών και μεθοδολογικών

προβλημάτων που υπάρχουν. Τα προβλήματα αυτά αφορούν όχι μόνο τον τρόπο καταγραφής και μέτρησης των δαπανών αλλά και αυτές τις ίδιες τις δαπάνες που πρέπει να συμπεριληφθούν στις μετρήσεις, αφού ο υγειονομικός τομέας δεν είναι σαφώς οριοθετημένος. Επιπλέον, προβλήματα δημιουργούνται στη μέτρηση των δημοσίων δαπανών υγείας από την πληθώρα των κρατικών φορέων που δαπανούν πόρους για την υγεία.

Τρεις είναι οι βασικές κατηγορίες δαπανών υγείας από την πλευρά της κατανάλωσης: οι ιατρικές, οι νοσοκομειακές και οι δαπάνες φαρμακευτικών αγαθών και άλλων προϊόντων. Αναλυτικότερα και κατά κατηγορία παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.1.

Πίνακας 2.1: Βασικές κατηγορίες δαπανών Υγείας

<u>Ιατρικές</u>	<u>Νοσοκομειακές</u>	<u>Φαρμακευτικές</u>
◆ Αμοιβές ιατρών	◆ Δαπάνες για νοσηλεία	◆ Δαπάνες για φάρμακα
◆ Αμοιβές οδοντιάτρων	◆ Δαπάνες επεμβάσεων	◆ Δαπάνες για πρόσθετη περίθαλψη (π.χ.οπτικά)
◆ Αμοιβές φυσιοθερ/των Κλπ	◆ Δαπάνες εργαστηριακών & παρακλινικών εξετ.	
◆ Δαπάνες για διάφορες θεραπείες	◆ Δαπάνες για φάρμακα	
λουτροθεραπεία	π.χ.	
◆ Δαπάνες για		
εργαστηριακές	&	
ακτινοδιαγνωστικές εξετ.		

Πηγή: Θεοδώρου Μ. Συστήματα Υγείας και Ελληνική Πραγματικότητα, 1996, pp.149

Για τον υπολογισμό, όμως, των συνολικών δαπανών θα πρέπει να προσθέσουμε και τις δαπάνες για τη δημόσια υγεία, την πρόληψη και την αγωγή

υγείας, για κατάρτιση και επιμόρφωση των επαγγελματιών υγείας, για επενδύσεις και έρευνα και βέβαια τις διοικητικές δαπάνες. Οι δαπάνες υγείας μπορούν να μετρηθούν είτε ως ποσοστό επί του ΑΕΠ, είτε σε δολάρια ΗΠΑ εκφρασμένα σε μονάδες αγοραστικής δύναμης (Purchasing Power Parities, PPPs). Αυτό γίνεται για να ξεπεραστεί το πρόβλημα της διαφοράς των τιμών σε κάθε χώρα και να εξομοιωθεί η αγοραστική δύναμη του καταναλωτή.

Έχει αποδειχθεί ότι το ύψος των δαπανών υγείας, η ανάπτυξη των συστημάτων υγείας και η γενικότερη κοινωνικο-οικονομική ανάπτυξη μιας χώρας συνδέονται μεταξύ τους. Από τη μελέτη των δαπανών υγείας στις διάφορες χώρες μπορούν να γίνουν οι εξής γενικεύσεις:

- ✓ Χώρες με υψηλό κατά κεφαλή εισόδημα τείνουν να εμφανίζουν και υψηλές δαπάνες υγείας (υπάρχουν εντούτοις και μερικές χώρες που δεν ακολουθούν τη γενική αυτή τάση)³
- ✓ Οι δημόσιες δαπάνες υγείας τείνουν να αυξάνονται ταχύτερα από τις ιδιωτικές ή διαφορετικά οι πρώτες στην πορεία του χρόνου τείνουν να αναπληρώνουν τις δευτερές³.

2.1.2 Κόστος

Η κατανόηση της θεωρίας του κόστους έχει μεγάλη σημασία, πρωταρχικά διότι το κόστος έχει άμεση σχέση με τη λήψη αποφάσεων. Η ορθολογική επιχείρηση οφείλει να συγκρίνει τα πλεονεκτήματα ή τα οφέλη με τα μειονεκτήματα ή το κόστος κάθε δυνατής επιλογής δράσης⁷⁹.

Μια επιχείρηση για να παράγει μια ορισμένη ποσότητα εκροής, χρησιμοποιεί μια ποικιλία οικονομικών εισροών (όπως ανθρώπινο δυναμικό, τεχνολογία). Οι οικονομικές αυτές εισροές βρίσκονται σε ανεπάρκεια και έχουν τιμές. Οι συνολικές δαπάνες που πραγματοποιεί η επιχείρηση κατά την παραγωγή του προϊόντος

συνιστούν το *ολικό κόστος ή κόστος παραγωγής*¹. Αυτό φαίνεται αρκετά απλό, υπάρχουν, όμως, δυσκολίες σχετικά με τον προσδιορισμό των οικονομικών εισροών καθώς και της έννοιας του κόστους που μπορεί να λάβει πολλές ερμηνείες⁷⁹.

Κόστος μιας υπηρεσίας ή ενός αγαθού, σύμφωνα με την θεωρητική έννοια, είναι η αξία των παραγωγικών πόρων που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια μιας παραγωγικής διαδικασίας². Η έννοια της αξίας είναι σύνθετη αλλά μπορεί να ταυτιστεί με την τιμή ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας¹. Η χρήση των παραγωγικών πόρων υποδηλώνει ότι στην έννοια του κόστους δεν υπεισέρχεται μόνο το σύνολο των πόρων οι οποίοι δεσμεύονται ή χρησιμοποιούνται άμεσα (πχ. Φάρμακα, υλικά), αλλά και των παραγωγικών πόρων με μεγάλη διάρκεια ζωής (πχ. Κτίρια, μηχανήματα), οι οποίοι είτε χρησιμοποιούνται και πρέπει να αντικατασταθούν, είτε θα μπορούσαν να αναλωθούν σε άλλη χρήση⁸⁰.

Πιστεύεται συχνά ότι το κόστος ταυτίζεται με τις χρηματικές δαπάνες που κάνει η επιχείρηση για να αποκτήσει τις απαραίτητες εισροές². Η άποψη αυτή δεν είναι απόλυτα ορθή. Σε μερικές περιπτώσεις, κάποια χρηματική δαπάνη μπορεί να μην αποτελεί κόστος και αντίστροφα, κάποιο κόστος είναι δυνατό να μην εμφανίζεται σαν χρηματική δαπάνη. Το κόστος αντανακλά τους πραγματικούς πόρους που ξοδεύονται για να παραχθεί μια υπηρεσία ή ένα αγαθό⁸¹.

2.2 Εκτίμηση κόστους

Το πρώτο στάδιο μιας κοινωνικοοικονομικής αξιολόγησης περιλαμβάνει την απαρίθμηση όλων των κατηγοριών του υγειονομικού κόστους (Πίνακας 2.2) και του οφέλους που θεωρούνται σημαντικές και περιλαμβάνει τόσο τις μετρήσιμες όσο και τις μη μετρήσιμες μεταβολές που απορρέουν από την εφαρμογή μιας υγειονομικής παρέμβασης.

Πίνακας 2.2: Κατηγορίες υγειονομικού κόστους

Άμεσο Υγειονομικό	Άμεσο Μη Υγειονομικό	Έμμεσο	Απροσδιόριστο ή Αύλο
Νοσοκομειακή φροντίδα	Εξωνο/κη φροντίδα		
Φαρμακευτική αγωγή	Φαγητό	Χαμένες εργατοώρες	Πόνος
Ημέρες νοσηλείας	Μεταφορές	Θάνατος	Θλίψη
Διαδικασίες	Διαμονή	Ελλείψεις	
Εξετάσεις	Συγγενικές φροντίδες	Βασικών	
Αμοιβές	Οικιακή βοήθεια	αγαθών	
Επιπρόσθετα έξοδα	Ρουχισμός		
	Κόστος για τα άλλα μέλη		

Εάν είναι σωστή η παρακάτω πρόταση ότι «δεν μπορούν να μετρηθούν όλα τα σημαντικά πράγματα και ότι δεν είναι σημαντικές όλες οι μετρήσεις» και επειδή το κόστος διαφοροποιείται όταν εξετάζεται από διαφορετική προοπτική, είναι θεμελιώδες σε κάθε οικονομική μελέτη να προσδιορίζεται με σαφήνεια ποια κατηγορία κόστους θα εκτιμηθεί και ποια όχι.

Παρόλα αυτά, είναι δύσκολο να καθοριστεί το πραγματικό κόστος. Στο βιομηχανικό τομέα πολύ συχνά, για τον υπολογισμό του κόστους χρησιμοποιούνται επί μέρους ειδικές μελέτες⁹⁰ οι οποίες υπολογίζουν χρονικά τις παραγωγικές δραστηριότητες. Αυτού του είδους οι μελέτες είναι δαπανηρές και απαιτούν τη συναίνεση όλων των εμπλεκόμενων. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο υπολογισμός των συλλογικών δεικτών απόδοσης, όπως η αναλογία κόστος-χρέωση, η οποία χρησιμοποιείται όταν οι νοσοκομειακές χρεώσεις μετατρέπονται σε νοσοκομειακό κόστος. Παρόλο που η συγκεκριμένη αναλογική μέθοδος κινείται σ' ένα φάσμα γενικότερων παρατηρήσεων και όχι τελικών λεπτομερειών, οι ερευνητές τη θεωρούν ευκολότερη από την προσπάθεια εκπόνησης μιας δύσκολης μελέτης χρόνου και δραστηριοτήτων. Στην πραγματικότητα, σε πολλές οικονομικές μελέτες

υπηρεσιών υγείας η αναλογία κόστος-χρέωση μπορεί να είναι ο μοναδικός διαθέσιμος μηχανισμός για την εκτίμηση του κόστους παραγωγής⁹¹.

Βέβαια, όταν αποτιμούμε το κόστος θα πρέπει να γίνει σαφές ότι δεν ταυτίζεται με τη χρέωση⁹². Συνήθως, δεν υπάρχει μια σταθερή τιμή χρέωσης, διότι οι αγοραστές διαφέρουν μεταξύ τους κι έχουν τη δυνατότητα να διαπραγματευθούν με τους προμηθευτές διαφορετικές τιμές σε κάθε μονάδα υπηρεσιών. Έτσι οι χρεώσεις μπορεί να μην αντανακλούν το αληθινό κόστος παροχής μιας υπηρεσίας. Το πραγματικό κόστος μιας υπηρεσίας συνίσταται από την ομάδα των πόρων, που καταναλώνονται στην παρεχόμενη υπηρεσία. Η αξία αυτών των πόρων είναι η αξία της χαμένης ευκαιρίας να χρησιμοποιηθούν αυτοί οι πόροι με άλλο τρόπο. Γι' αυτό οι χρεώσεις αντιπροσωπεύουν το κόστος μόνο στην περίπτωση που οι πελάτες πληρώνουν για την παροχή της υπηρεσίας.

Άλλη μια δυσκολία, σχετικά με τις χρεώσεις, είναι το ότι αυτές είναι ίδιες και για το πάγιο και για το μεταβλητό κόστος. Από τη στιγμή που περιέχουν, συνήθως, ένα ποσοστό από το γενικό κόστος, το πάγιο κόστος πρέπει να κατανέμεται στις διάφορες παρεχόμενες υπηρεσίες. Παρόλα αυτά, εάν για οποιοδήποτε λόγο ο αριθμός των παρεχόμενων υπηρεσιών μειωθεί, τότε είναι δυνατόν να μην καλυφθεί το γενικό κόστος, τουλάχιστον σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Επίσης, ένα ποσοστό των χρεώσεων μπορεί να αποτελούν και οι επιχορηγήσεις / επιδοτήσεις για άλλα προϊόντα. Για παράδειγμα, σε μερικά νοσοκομεία οι χρεώσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα συμβάλλουν στην επιδότηση άλλων υπηρεσιών, για τις οποίες δεν υπάρχουν χρεώσεις ή ακόμα και όταν υπάρχουν, αυτές σπάνια αντιπροσωπεύουν το πραγματικό κόστος (διατροφικές συμβουλές).

2.3 Εκτίμηση αποτελέσματος – οφέλους

Οι επιπτώσεις ή αποτελέσματα είναι τα ποσοτικά και ποιοτικά αποτελέσματα που απορρέουν από τη χρησιμοποίηση ενός προϊόντος (ενός φαρμάκου ή μιας παρέμβασης). Αρκετές επιπτώσεις δε μετρώνται σε αριθμητικά μεγέθη, αλλά μπορεί να μετρηθούν είτε ως κλινικά σημεία όπως η θνητότητα, το προσδόκιμο επιβίωσης, είτε ως μέτρηση της ποιότητας ζωής⁹⁵. Στις μελέτες κοινωνικοοικονομικής αξιολόγησης ως όφελος ερμηνεύονται οι θετικές επιπτώσεις των εξεταζόμενων εναλλακτικών θεραπειών, μπορεί, όμως, να μετρηθεί σαν βελτίωση του επιπέδου υγείας και/ή σαν εξοικονόμηση στη χρήση των πόρων. Πρέπει να σημειωθεί ότι το όφελος μιας θεραπείας μπορεί να είναι αρνητικό (πχ χειροτέρευση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών).

Γενικότερα, υπάρχουν τρεις κατηγορίες επιπτώσεων οι οποίες είναι: οι κλινικές, οι ψυχοκοινωνικές και οι οικονομικές.

Οι κλινικές επιπτώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν :

- ❖ Όσα αφορούν τη νοσηρότητα (θεραπεία οξέων περιστατικών, έλεγχος χρονίων καταστάσεων και μείωση της αναπηρίας) από τη χρήση ενός φαρμάκου ή μιας υπηρεσίας
- ❖ Όσα αφορούν τη θνησιμότητα (αριθμός ατόμων που σώθηκαν ή αριθμός ετών που εξασφαλίστηκαν)
- ❖ Σε ενδιάμεσες καταστάσεις (π.χ.αριθμός σωστών διαγνώσεων)

Οι ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις περιλαμβάνουν τα λιγότερα «μη ορατά» αποτελέσματα τα οποία δε θεωρούνται μετρήσιμα. Συγκεκριμένα παραδείγματα αποτελούν η μέτρηση της ποιότητας ζωής, η μέτρηση της χρησιμότητας ενός φαρμάκου ή μιας παρέμβασης ή η μέτρηση των ποιοτικά προσαρμοζόμενων ετών

ζωής. Τέλος, παραδείγματα οικονομικών επιπτώσεων αποτελούν οι ημέρες νοσηλείας, οι ιατρικές εξετάσεις, η παραγωγικότητα ή οι απουσίες από την εργασία.

Επειδή, τα οφέλη δεν είναι συγκρίσιμα σ' όλες τις φάσεις της υγειονομικής παρέμβασης, θα πρέπει να προσδιορίζονται με σαφήνεια, ανάλογα με τη μέθοδο της κοινωνικοοικονομικής αξιολόγησης που έχει επιλεγεί. Για παράδειγμα στην ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας, τα αποτελέσματα – οφέλη εκφράζονται σε φυσικές μονάδες όπως ο αριθμός των ανθρώπων που σώθηκαν, ο αριθμός των κερδισμένων ετών ζωής ή τα ποιοτικά σταθμισμένα χρόνια ζωής (QALYs) και δε μετατρέπονται σε χρηματικές μονάδες ενώ, αντίθετα σε μια ανάλυση κόστους – οφέλους τα αποτελέσματα μετατρέπονται σε χρηματικές μονάδες⁹⁶.

Αναλυτικά, θα αναφερθούμε στους κυριότερους δείκτες αποτελεσματικότητας:

❖ Κλινικά σημεία

Θα πρέπει να τονιστεί ότι τα κλινικά σημεία δεν είναι συγκρίσιμα σε όλες τις φάσεις της ασθένειας ή σε όλες τις ιατρικές παρεμβάσεις. Διακρίνονται σε ενδιάμεσα και σε τελικά. Στα ενδιάμεσα περιλαμβάνονται οι επιπτώσεις των θεραπευτικών παρεμβάσεων που επέρχονται στο ενδιάμεσο στάδιο που παρεμβάλλεται μεταξύ υγειονομικής παρέμβασης και τελικής μεταβολής της υγείας των ασθενών. Ενδιάμεσα αποτελέσματα είναι:

- ✓ Δείκτες παραγωγικότητας των υγειονομικών υπηρεσιών, πχ. Ο αριθμός των εξετάσεων, των εισαγωγών, των ημερών νοσηλείας κλπ.
- ✓ Ενδιάμεσες επιπτώσεις των υγειονομικών παρεμβάσεων στην υγεία του ασθενούς πχ. Δείκτες συμπτωμάτων, ενοχλήσεων, πιθανότητα εμφάνισης της νόσου ή εργαστηριακά αποτελέσματα πχ. Μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Αν και η μέτρηση των ενδιάμεσων εκροών είναι συνηθέστερη λόγω της σχετικής διαθεσιμότητάς τους, πιο κατάλληλες για τη συγκριτική αξιολόγηση δύο θεραπειών

είναι οι τελικές επιπτώσεις τους στο επίπεδο υγείας των ασθενών. Το ουσιαστικό κριτήριο κάθε θεραπείας είναι η βελτίωση ή χειροτέρευση της υγείας. Δηλαδή, αναζητούμε όχι μόνο το κατά πόσο η πτώση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα οδήγησε σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου ή εμφράγματος (ενδιάμεσες εκροές) αλλά και αν όντως οδήγησε στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και του επιπέδου υγείας των ασθενών.

❖ Επιβίωση

Χρησιμοποιώντας το προσδόκιμο επιβίωσης σαν δείκτη αποτελεσματικότητας, μπορούμε να συγκρίνουμε όλες τις εναλλακτικές παρεμβάσεις που μειώνουν τη θνητότητα. Βέβαια, δεν υπάρχει ακριβής τρόπος να ορισούμε τον αριθμό των ζώων που σώζονται γιατί ουσιαστικά παρατείνονται. Έτσι, συχνά, χρησιμοποιούμε αντί του αριθμού των ζώων που σώθηκαν, τον αριθμό των κερδισμένων ετών ζωής⁹⁶.

Ένα πρόβλημα σε σχέση με τη μέτρηση του αριθμού των κερδισμένων ετών ζωής είναι η επικέντρωσή του μόνο στην επιβίωση χωρίς να αξιολογεί την ποιότητα ζωής. Επομένως, για να μπορέσουμε να αξιολογήσουμε διαφορετικά προγράμματα που επηρεάζουν τόσο τη διάρκεια όσο και την ποιότητα ζωής χρειαζόμαστε ένα διαφορετικό δείκτη εκτίμησης που επιχειρεί να ενσωματώσει και τον ποιοτικό χαρακτήρα όπως είναι τα ποιοτικώς σταθμισμένα χρόνια ζωής.

❖ Τα ποιοτικά σταθμισμένα χρόνια ζωής (QALYs)

Τα ποιοτικά σταθμισμένα χρόνια ζωής χρησιμοποιούνται συχνά, στις έρευνες υπηρεσιών υγείας. Όταν σε μια μελέτη αναφέρεται ένα QALYs ως όφελος, ουσιαστικά προσδιορίζεται η σπουδαιότητα κάθε πιθανής κατάστασης υγείας μ' ένα νούμερο (μια αξία), η σπουδαιότητα του οποίου κυμαίνεται από 1 (πολύ καλή υγεία) έως 0 (θάνατος) και το οποίο αντιπροσωπεύει τις σχετικές προτιμήσεις του ενδιαφερομένου πληθυσμού⁹⁶. Αναφέρουμε σαν παράδειγμα τις παρακάτω,

ενδεικτικές αξίες των καταστάσεων υγείας που μπορεί να παρατηρηθούν στη στηθάγχη: παρενέργειες κατά τη θεραπεία της στηθάγχης = 0,98, ελαφρά στηθάγχη = 0,90, μέση στηθάγχη = 0,70, σοβαρή στηθάγχη = 0,50⁹⁷. Η ταξινόμηση της στηθάγχης, στο παράδειγμα αυτό δεν είναι η κλασική ιατρική ταξινόμηση, έτσι όπως περιγράφεται από την καναδική καρδιολογική εταιρεία και την καρδιολογική εταιρεία της Νέας Υόρκης (NYHA). Η αξία 0,50 για τη σοβαρή στηθάγχη σημαίνει ότι μια ομάδα ασθενών πιστεύει πως ένας χρόνος ζωής με σοβαρή στηθάγχη, αξίζει τόσο όσο μισός χρόνος υγιούς ζωής. Η χρονική διάρκεια κάθε κατάστασης υγείας πολλαπλασιάζεται με την αξία της και το άθροισμα των αξιολογήσεων ισούται με τα QALYs. Τα ποιοτικά σταθμισμένα χρόνια ζωής ξεκαθαρίζουν τις προτιμήσεις των ασθενών για την ποιότητα ζωής και όχι μόνο για τη διάρκειά της. Σύμφωνα με τον Russell⁹⁶ «εφόσον ο σκοπός της έρευνας στην υγεία είναι να κάνει τον κόσμο πιο υγιή, το σωστό είναι να αφήνεις τον κόσμο να κρίνει πιο θεωρεί καλύτερο ή χειρότερο ως αποτέλεσμα καθώς και τη σχετική σημασία των συνεπειών που επιφέρουν αυτά τα αποτελέσματα στην υγεία του».

❖ Ασθενή σταθμισμένα χρόνια ζωής (DALYs: Disease-Adjusted Life Years)

Τα Ασθενή σταθμισμένα χρόνια ζωής⁹⁸ αποτελούνται από τα χαμένα χρόνια ζωής (YLL: Years of Life Lost) και από τα χρόνια ζωής με νοσηρότητα (YLD: Years Lived with Disability)

$$DALY_i = YLL_i + YLD_i$$

Τα DALYs είναι μια φόρμα των QALYs στα οποία οι αξίες των καταστάσεων υγείας είναι σταθμισμένες.

Συνοψίζοντας, έχοντας κατανοήσει τις βασικές έννοιες του «οφέλους» θα πρέπει σε κάθε οικονομική αξιολόγηση να αποφασιστεί ποιο όφελος θα αποτιμηθεί και με ποιο τρόπο, βάσει της μεθόδου οικονομικής ανάλυσης που έχει επιλεγεί.

2.4 Προοπτική της οικονομικής ανάλυσης

«Σε ποιόν αντανακλά το όφελος από μια υγειονομική παρέμβαση και ποιος πληρώνει γι' αυτό;»⁹⁹ είναι ένα ερώτημα που απασχολεί κάθε ερευνητή. Η απάντηση δεν είναι απόλυτη γιατί το κόστος διαφοροποιείται ανάλογα με την οπτική γωνία από την οποία εξετάζεται. Επομένως, μια θεμελιώδης απόφαση που πρέπει να λαμβάνεται από την έναρξη μιας κοινωνικοοικονομικής αξιολόγησης είναι ο καθορισμός της προοπτικής, της άποψης δηλαδή, των διαφόρων φορέων που θα εξεταστεί. Οι φορείς είναι η κοινωνία, ο προμηθευτής υπηρεσιών υγείας, ο ασθενής και η οικογένειά του και ο τρίτος χρηματοδότης που συνήθως είναι οι ασφαλιστικοί οργανισμοί.

Ένα άλλο ερώτημα που τίθεται είναι ποια προοπτική είναι προτιμότερη να υιοθετηθεί. Η απάντηση εξαρτάται από το σκοπό της μελέτης και επηρεάζει το είδος της ανάλυσης που θα ακολουθηθεί¹⁰⁰. Για κάθε φορέα υπάρχουν διαφορετικές ανάγκες και διαφορετικά κριτήρια που θα χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση.

Η Επιτροπή Δημόσιας Υγείας για το Κόστος – Αποτελεσματικότητα στην Υγεία και στην Ιατρική των ΗΠΑ¹⁰⁰ μελετώντας και συγκρίνοντας τις δημοσιευμένες αναλύσεις κόστους – αποτελεσματικότητας αποφάσισε ότι υπερτερεί η άποψη της κοινωνίας, αφού είναι η μόνη που δε μετρά σαν όφελος για κάποιον, κάτι που αποτελεί κόστος ή απώλεια για κάποιον άλλο. Το κόστος για την κοινωνία είναι το πλέγμα του κόστους όλων των διαφορετικών κοινωνικών συστατικών, αφού περιέχει τη χαμένη παραγωγικότητα των ασθενών και τα έξοδα που συνεπάγεται η διαδικασία λήψης και παροχής ιατρικής φροντίδας¹⁰¹. Αυτή είναι η καλύτερη άποψη που πρέπει να χαρακτηρίζει τις αποφάσεις που λαμβάνονται στο πεδίο της πολιτικής υγείας. Όμως, το σύνολο του κόστους από την προοπτική της κοινωνίας είναι δύσκολο να αποτιμηθεί για όλες τις υγειονομικές παρεμβάσεις και τεχνολογίες και αξίζουν

εκείνες που είναι πολύ δαπανηρές ή που αποδίδουν μεγάλα κοινωνικά οφέλη όπως η μεταμόσχευση της καρδιάς.

Στους προμηθευτές υπηρεσιών υγείας συμπεριλαμβάνονται τα νοσοκομεία, οι ιδιωτικές κλινικές και οι επαγγελματίες υγείας, ενώ το κόστος παροχής υπηρεσιών είναι αυτό που ενδιαφέρει, ανεξάρτητα από τις χρεώσεις. Όμως, ελάχιστα νοσηλευτικά ιδρύματα διαθέτουν τη γνώση και την υποδομή για τον προσδιορισμό του πραγματικού οικονομικού κόστους των υπηρεσιών που προσφέρουν.

Από την πλευρά του ασθενούς το ενδιαφέρον επικεντρώνεται κυρίως στον υπολογισμό των ιδίων εξόδων, εκείνων, δηλαδή που δεν καλύπτονται από τον ασφαλιστικό του οργανισμό συν οποιοδήποτε άλλο κόστος μπορεί να παρουσιαστεί σαν απόρροια της ασθένειας του, συμπεριλαμβανομένων και του χαμένου εργασιακού χρόνου.

Ο τέταρτος χρηματοδότης περιλαμβάνει τους ασφαλιστικούς οργανισμούς δημοσίου ή ιδιωτικού και το ενδιαφέρον του στρέφεται στην αποζημίωση των προμηθευτών υγείας. Το κόστος από αυτήν την άποψη ισούται με τις χρεώσεις τις οποίες αποδέχεται να πληρώσει κατόπιν διαπραγμάτευσης με τους προμηθευτές υπηρεσιών υγείας. Αυτή η προοπτική δεν είναι χρήσιμη παρά μόνο εάν εξεταστούν οι οικονομικές παράμετροι της ασφαλιστικής αγοράς.

2.5 Ανάλυση ευαισθησίας

Συνήθως κατά τη διάρκεια μιας κοινωνικοοικονομικής αξιολόγησης δεν υπάρχουν ακριβείς πληροφορίες γύρω από το ζητούμενο ερευνητικό πρόβλημα. Η έλλειψη διαθέσιμων πληροφοριών όσον αφορά τις δαπάνες και τα αποτελέσματα – εκβάσεις από την εφαρμογή ενός θεραπευτικού σχήματος ή μιας νέας τεχνολογίας, συμβαίνει, συχνά, και ιδιαίτερα όταν η χρήση των πόρων είναι ασαφής ή όταν ακόμα δεν υπάρχουν ακριβείς τιμές παρά μόνο μια πιθανή προσέγγιση τιμών. Η ασάφεια

εμφανίζεται κυρίως σε τρεις τομείς, στις μεταβλητές που μελετώνται στη μέθοδο αξιολόγησης που επιλέχθηκε, καθώς στις υποκειμενικές εκτιμήσεις και αποφάσεις του αναλυτή¹⁰⁰.

Η διακύμανση των τιμών οφείλεται σε δύο κυρίως λόγους: σε γεωγραφικούς και σοβαρότητας της ασθένειας. Για παράδειγμα, ο Forbes και οι συνεργάτες¹⁰⁵ του σε μια μελέτη τους βρήκαν ότι η τιμή μιας μονάδας αίματος κυμαίνεται μεταξύ μιας υψηλής τιμής \$71 στα δυτικά των ΗΠΑ και μιας χαμηλής τιμής \$53 στα νότια. Επίσης, άλλα παραδείγματα ασάφειας προκύπτουν παρακάτω :

- ✓ οι μελέτες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το μέγεθος του πληθυσμού, το χρονικό ορίζοντα κλπ
- ✓ η ανεύρεση του κατάλληλου ποσοστού εκπίπτωσης παραμένει ένα πρόβλημα
- ✓ η επιδημιολογία μιας ασθένειας δηλαδή, η επιλογή των διαγνωστικών κριτηρίων όπου δεν υπάρχουν για κάθε ασθένεια ή το επιλεγμένο σύστημα ταξινόμησης των νόσων
- ✓ η συμπεριφορά του υγειονομικού προσωπικού
- ✓ η συμμόρφωση του ασθενούς ή μη στις ιατρικές οδηγίες

Κάτω από αυτές τις συνθήκες ασάφειας οι ερευνητές προσπαθούν να κάνουν “μια όσο το δυνατόν καλύτερη εκτίμηση” σύμφωνα με τις πληροφορίες που έχουν στη διάθεσή τους. Η τεχνική πάνω στην οποία βασίζεται η εκτίμηση αυτή ονομάζεται “Ανάλυση Ευαισθησίας”. Η μελέτη αυτή είναι χρήσιμη για την μελέτη της μεταβολής τόσο των ποσοτικών όσο και των ποιοτικών μεταβλητών και αποτελεί ένα στατιστικό έλεγχο που εξετάζει κατά πόσο η αβεβαιότητα στα δεδομένα του κόστους και του οφέλους μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της οικονομικής ανάλυσης¹⁰⁰. Στην ανάλυση ευαισθησίας οι ανεξάρτητες μεταβλητές (πχ κόστος)

επιτρέπεται να διακυμαίνονται μεταξύ των τιμών , που προέκυψαν από τις μετρήσεις της ανάλυσης και μεταξύ των τιμών που προέκυψαν από τις αναλογίες κόστους – αποτελεσματικότητας και κόστους – οφέλους. Εάν η ανεξάρτητη μεταβλητή κινείται σ' ένα ευρύ πεδίο τιμών χωρίς ν' αλλάζουν τα αποτελέσματα, που προκύπτουν από τους υπολογισμούς των αναλογιών κόστους– αποτελεσματικότητας και κόστους – οφέλους, τότε και η ορθότητα των αποτελεσμάτων δεν αμφισβητείται. Εάν στην αντίθετη περίπτωση, τα αποτελέσματα είναι ευαίσθητα σε μια μικρή αλλαγή των ανεξάρτητων μεταβλητών, τότε δε μπορούμε να βασιστούμε στα αποτελέσματα που προέκυψαν από την επεξεργασία των δεδομένων.

2.6 Τεχνικές Κοινωνικο-οικονομικής Αξιολόγησης

Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει κάποιος χρυσός κανόνας τον οποίο να χρησιμοποιούμε για να κρίνουμε αν μια παρέμβαση «αξίζει» να γίνει ή όχι, εντούτοις υπάρχουν διάφορα εργαλεία που μπορούν να βοηθήσουν την επιλογή μεταξύ εναλλακτικών χρήσεων των διαθέσιμων πόρων του υγειονομικού τομέα. Υπάρχουν έξι μέθοδοι κοινωνικοοικονομικής αξιολόγησης οι οποίες παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με το κόστος και την ιατρική αποτελεσματικότητα διαφόρων υγειονομικών προγραμμάτων και βοηθούν στη λήψη αποφάσεων. Σε όλες τις μεθόδους αναγνωρίζεται η έννοια του κόστους και μελετώνται οι δαπάνες, ενώ η διαφορά τους έγκειται στο διαφορετικό τρόπο εκτίμησης των αποτελεσμάτων. Στο Διάγραμμα 2.1 αναφέρονται τα κόστη και τα αποτελέσματα που χαρακτηρίζουν τις βασικές μεθόδους κοινωνικοοικονομικής αξιολόγησης :

Δαπάνες	Παρέμβαση	Αποτελέσματα	
		Βελτίωση υγείας	
Πόροι που καταναλώθηκαν			
Κόστος	Αποτελεσματικότητα (E)	Χρησιμότητα (U)	Ωφελιμότητα (B)
C1 = Άμεσο κόστος	Υγειονομικά αποτελέσματα	QALYs	Χρηματικά οφέλη
C2 = Έμμεσο κόστος	Έκφραση σε φυσικές μονάδες	Σε μονάδες χρησιμότητας	
C3 = Άλλο κόστος			
B1 = Άμεσα οφέλη			
B2 = Έμμεσα οφέλη			
B3 = Απροσδιόριστα οφέλη			

Διάγραμμα 2.1: Κόστη και αποτελέσματα που χαρακτηρίζουν τις βασικές μεθόδους κοινωνικοοικονομικής αξιολόγησης

1. Ανάλυση Προσδιορισμού του κόστους: $C=C1+C2$
2. Ανάλυση Ελαχιστοποίησης του κόστους: $C=C1+C2$
3. Ανάλυση Κόστους–Αποτελεσματικότητας: $C1+C2/E$
4. Ανάλυση Κόστους–Οφέλους: $B1+B2-C1-C2$
5. Ανάλυση Κόστους – Χρησιμότητας: $C1+C2/U$
6. Ανάλυση Κόστους – Ασθένειας

Αξιολόγηση Ποιότητας ζωής: **Μετρώνται οι επιπτώσεις στην ποιότητα ζωή**

2.6.1 Ανάλυση Προσδιορισμού του κόστους

Η ανάλυση προσδιορισμού του κόστους είναι η πιο απλή αλλά και πιο βασική μέθοδος οικονομικής ανάλυσης, θέτοντας το ερώτημα : «ποιό είναι το κόστος μιας θεραπευτικής παρέμβασης»¹⁰⁶. Στη συγκεκριμένη ανάλυση προσδιορίζονται και καταγράφονται όλοι οι πόροι που αναλίσκονται και η μέτρησή τους εκφράζεται σε χρηματικές μονάδες, ενώ, κύριος στόχος της είναι ο προσδιορισμός του οικονομικού «βάρους» μιας ασθένειας ή μιας θεραπείας.

2.6.2 Ανάλυση Ελαχιστοποίησης του κόστους

Η συγκεκριμένη μέθοδος ανάλυσης εφαρμόζεται για την αποτίμηση του κόστους δύο ή περισσότερων εναλλακτικών παρεμβάσεων με ισοδύναμα αποτελέσματα¹⁰⁶. Η διαφορά της από την ανάλυση προσδιορισμού του κόστους έγκειται στο ότι η τελευταία έχει ως κύριο αντικείμενό της την αποτίμηση του κόστους μιας μόνο υγειονομικής παρέμβασης και όχι τη σύγκριση κόστους μεταξύ εναλλακτικών χρήσεων των διαθέσιμων πόρων με στόχο να βρεθεί ο λιγότερο δαπανηρός τρόπος επίτευξης του αποτελέσματος. Βέβαια, το να είναι δύο θεραπείες ισοδύναμες σημαίνει ότι τα φάρμακα, για παράδειγμα, πρέπει να έχουν την ίδια ακριβώς απόδοση σε όλους τους ασθενείς, κάτω από όλες τις συνθήκες, με παρόμοιο κίνδυνο παρενεργειών¹⁰⁰. Τέτοιο επίπεδο ισοδυναμίας δε μπορεί συχνά, να πιστοποιηθεί με βεβαιότητα.

2.6.3 Ανάλυση Κόστους –Αποτελεσματικότητας

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται εκτεταμένα στον υγειονομικό τομέα. Πράγματι, από μια ανασκόπηση της διεθνούς ιατρικής βιβλιογραφίας θα παρατηρήσουμε έναν μεγάλο αριθμό δημοσιεύσεων^{107,108,109} -πάνω από 100 άρθρα ετησίως- αναλύσεων κόστους αποτελεσματικότητας για τη σύγκριση αποτελεσμάτων υγείας και κόστους διαφόρων υγειονομικών προγραμμάτων, φαρμάκων ή παρεμβάσεων. Διάφοροι επιστημονικοί φορείς τόσο στις ΗΠΑ όσο και στην Ευρώπη ασχολούνται με την αξιολόγηση των υπηρεσιών υγείας προκειμένου να προσδιορίσουν στο μέτρο του δυνατού, το κόστος και τα οφέλη μιας τεχνολογίας ή παρέμβασης με τελικό σκοπό τη βελτίωση της σχέσης κόστους αποτελεσματικότητας. Τα κυριότερα επίσημα εθνικά προγράμματα και φορείς αναφέρονται παρακάτω¹¹⁰:

- ✓ Το πρώτο πρόγραμμα που συστάθηκε είναι το Congressional Office of Technology Assessment (OTA) το 1975 στις ΗΠΑ με κύριο λόγο τη

γενική διαπίστωση ότι υπήρχε πολύ λίγη γνώση σχετικά με το πραγματικό κόστος, την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και τις κοινωνικές επιπτώσεις της τεχνολογίας υγείας

- ✓ 1st European Project of Coordination of Health Technology Assessment Activities (EUR-ASSESS) που είναι ένα πρόγραμμα στα πλαίσια του BIOMED-1 με σκοπό το συντονισμό των Ευρωπαϊκών δραστηριοτήτων στο χώρο αξιολόγησης της τεχνολογίας υγείας. Κύριος στόχος του είναι να αναπτύξει μια κοινά αποδεκτή μεθοδολογία αξιολόγησης, να προτείνει αποτελεσματικούς τρόπους διάχυσης πληροφοριών σχετικά με τα αποτελέσματα της αξιολόγησης και να ενθαρρύνει τη συνεχή επικοινωνία μεταξύ φορέων και επιστημόνων που δραστηριοποιούνται στο χώρο της αξιολόγησης.
- ✓ International Society for Technology Assessment in Health Care (ISTAHC) που έχει ως κύριο στόχο της να ενθαρρύνει την έρευνα, την εκπαίδευση, τη συνεργασία και την ανταλλαγή πληροφοριών που σχετίζονται με τις κλινικές, οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις της τεχνολογίας υγείας.
- ✓ Το Συμβούλιο Έρευνας και Ανάπτυξης (R&D), τμήμα του Υπουργείου Υγείας στη Μεγάλη Βρετανία που ιδρύθηκε το 1991 και εφαρμόζει ένα πρόγραμμα αξιολόγησης της τεχνολογίας υγείας ως μέρος της στρατηγικής για την έρευνα και τεχνολογία της Εθνικής Υπηρεσίας Υγείας
- ✓ Στον Καναδά το 1990 ιδρύθηκε το Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) το οποίο έπαιξε ένα σημαντικό ρόλο στη διάχυση των πληροφοριών σχετικά με την

αξιολόγηση της τεχνολογίας υγείας καθιερώνοντας συνεχή και άμεση συνεργασία με τους υπόλοιπους διεθνείς συναφείς φορείς.

- ✓ Στην Ελλάδα δεν έχει ακόμη αναπτυχθεί ουσιαστική δραστηριότητα στο χώρο της αξιολόγησης της τεχνολογίας υγείας. Οι μόνες ίσως προσπάθειες είναι η συμμετοχή της χώρας μας στο πρόγραμμα EUR-ASSESS και η πρόσφατη ίδρυση του ελληνικού τμήματος της ISTAHC με την Εταιρεία Αξιολόγησης Τεχνολογίας και Υπηρεσιών Υγείας. Σημαντική προσπάθεια καταβάλλεται από το τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθήνας στα πλαίσια δημιουργίας του Εργαστηρίου Αξιολόγησης των Υπηρεσιών Υγείας.

Περιγραφή μεθόδου

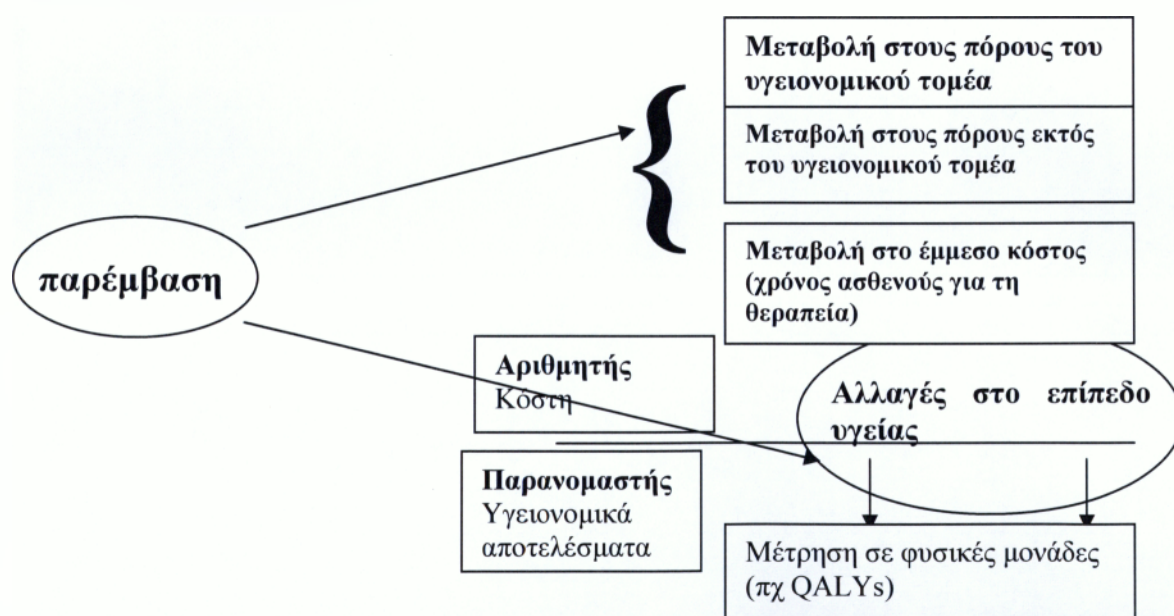
Η ανάλυση αυτή αποτιμά τόσο το κόστος παροχής μιας υγειονομικής υπηρεσίας όσο και τα αποτελέσματα που έχουν επιτευχθεί, ενώ έχει ως στόχο το ενδεχόμενο βελτίωσης των αποτελεσμάτων με αντάλλαγμα τη χρήση περισσότερων πόρων¹⁰⁶. Η ανάλυση παρέχει πληροφορίες σχετικά με το κόστος και τα αποτελέσματα μεταξύ εναλλακτικών τρόπων αντιμετώπισης μιας ασθένειας, συμβάλλοντας σημαντικά στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την «αξία τους»¹⁰⁰. Σύμφωνα με τους Weinstein και Stason¹¹¹ η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας βασίζεται σε μια προσπάθεια της κοινωνίας να χρησιμοποιήσει τους διαθέσιμους πόρους έτσι, ώστε να παράγει το υψηλότερο αθροιστικό υγειονομικό όφελος.

Όταν εκπονείται η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως αναλογία κόστους αποτελεσματικότητας η οποία ορίζεται ως η διαφορά του κόστους δύο εναλλακτικών παρεμβάσεων προς τη διαφορά των αποτελεσμάτων τους, όπως φαίνεται και στην παρακάτω σχέση¹⁰⁰:

$$CE_{1,2} = (Cost_2 - Cost_1) / (QALY_2 - QALY_1)$$

Οι εισροές ή το κόστος (άμεσο υγειονομικό και μη και έμμεσο κόστος) μιας θεραπείας μετρώνται σε χρήμα, ενώ, οι εκροές ή τα υγειονομικά αποτελέσματα εκφράζονται σε φυσικές μονάδες όπως χρόνια ανθρώπινης ζωής που σώθηκαν ή ανθρώπινες ζωές ή ποιοτικά σταθμισμένα χρόνια ζωής (QALYs), χωρίς να μετατρέπονται σε χρηματικές μονάδες¹⁰⁶. Σύμφωνα με την Επιτροπή για το Κόστος – Αποτελεσματικότητα στην Υγεία και την Ιατρική που συγκροτήθηκε το 1993 από την Υπηρεσία Δημόσιας Υγείας των ΗΠΑ¹⁰⁰ θεωρούνται τα ποιοτικά σταθμισμένα χρόνια ζωής, ως η καλύτερη έκφραση αποτελεσμάτων γιατί εμπεριέχει τόσο την έννοια της διάρκειας όσο και την ποιότητα της ανθρώπινης ζωής.

Στο Διάγραμμα 2.2 παρουσιάζονται σχηματικά οι μεταβολές στους πόρους και στα οφέλη από μια παρέμβαση και πως συμπεριλαμβάνονται στην αναλογία κόστους αποτελεσματικότητας.



Διάγραμμα 2.2: Σχηματική αναλογία κόστους – αποτελεσματικότητας
Πηγή: Gold M. Cost effectiveness in Health and Medicine, 1996

Οι αναλογίες κόστους αποτελεσματικότητας των διαφόρων υγειονομικών παρεμβάσεων παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά (υγειονομικές παρεμβάσεις με «μικρή» αναλογία κόστους αποτελεσματικότητας αποτελούν «καλές επιλογές») και συγκρίνεται το κόστος ανά μονάδα υγειονομικού αποτελέσματος, σε πίνακες όπου

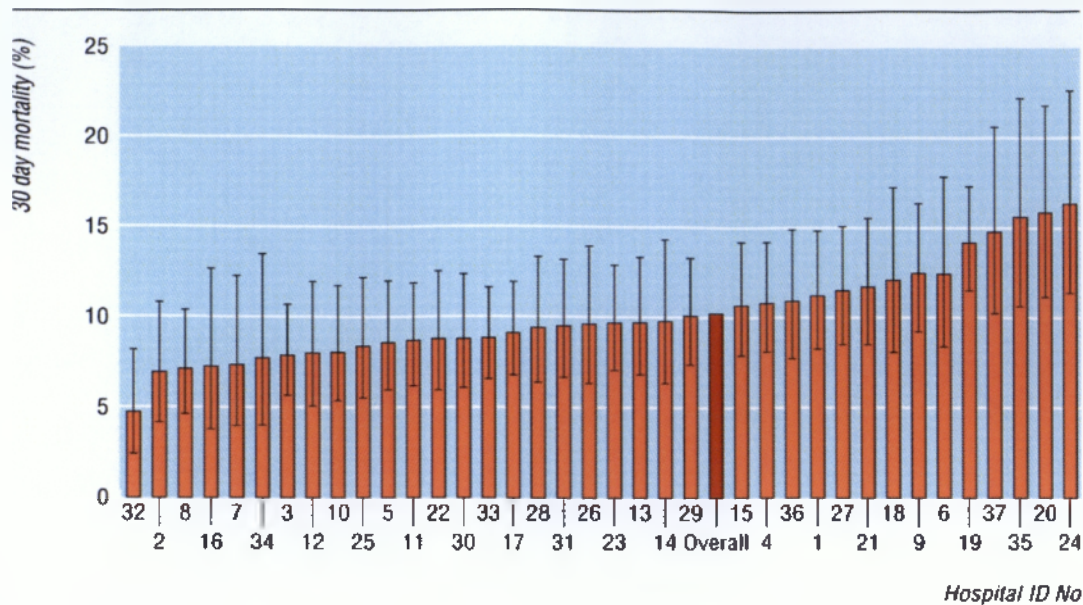
είναι γνωστοί ως «league tables»^{112,113}. Παραδείγματα τέτοιων πινάκων χρησιμοποιούνται τόσο στον τομέα της υγείας (Πίνακας 2.5 και Γράφημα 2.1) όσο και στον ευρύτερο τομέα της οικονομίας (καταναλωτικά αγαθά).

Πίνακας 2.5: Αναλογίες κόστους-αποτελεσματικότητας διαφόρων ιατρικών παρεμβάσεων

Νέα θεραπεία	Καθιερωμένη θεραπεία	Χαρακτηριστικά ασθενών	C/E ratio
CABG	Συντηρητική αγωγή	Νόσος στελέχους σοβαρή στηθάγχη	\$7,000
Ιατρική θεραπεία	Μη θεραπεία	σοβαρή ΑΥ	\$20,000
Αιμοδιάλυση	Μη αιμοδιάλυση	ΧΝΑ	\$35,000
Φάρμακα	Χωρίς φάρμακα	Ήπια ΑΥ	\$40,000
Φάρμακα για την Χοληστερολαιμία	Χωρίς φάρμακα	Χοληστερίνη >265 σε ασυμπτωματικούς ασθενείς 45-60 ετών	\$180,000

Πηγή: Goldman L. Cost-effective strategies in cardiology. In: Braunwald E, editor. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1694-707(8). Reprinted from Mark DB. Medical economics in cardiovascular medicine. In: Topol EJ, editor. Textbook of cardiovascular medicine. New York: Lippincott-Raven; 1997. Pp. 1033-62

CABG: Coronary artery bypass graft surgery, ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση, ΧΝΑ: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια



Γράφημα 2.1: League table για ενδονοσοκομειακή θνητότητα (με 95% confidence interval) λόγω εμφράγματος του μυοκαρδίου (ασθενείς ηλικίας 35-74 που εισήχθησαν σε 37 νοσοκομεία της Μ. Βρετανίας 1998-9)

Πηγή: BMJ 2002 Jan12;324 (7329):95-8

Κριτική της ανάλυσης:

Οι ιατρικές μελέτες που σχετίζονται με τα αποτελέσματα υγείας και το κόστος τους, ποικίλλουν ευρέως με αποτέλεσμα να δημιουργείται σύγχυση¹⁰⁰. Πράγματι, υπάρχουν μελέτες που ενώ αφορούν τις ίδιες παρεμβάσεις παράγουν διαφορετικές αναλογίες κόστους αποτελέσματος. Αυτό το μεθοδολογικό πρόβλημα οφείλεται στο ότι η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί εσκεμμένα για την υποστήριξη οποιουδήποτε αποτελέσματος ή φαρμακευτικού προϊόντος όπως από μια φαρμακοβιομηχανία. Προκειμένου να λυθούν τέτοιου είδους συγχύσεις η Υπηρεσία Δημόσιας Υγείας των ΗΠΑ συγκρότησε το 1993 την Επιτροπή για το Κόστος – Αποτελεσματικότητα στην Υγεία και την Ιατρική το πόρισμα¹⁰⁰ της οποίας ανακοινώθηκε το 1996 και παρείχε ειδικές συστάσεις και κατευθυντήριες οδηγίες για την τυποποίηση των αναλύσεων κόστους αποτελεσματικότητας. Επίσης, προσπάθειες για την εξασφάλιση της ποιότητας των αναλύσεων αποτελούν οι αυστηρές συστάσεις του Food and Drug Administration (FDA)¹⁰⁰ στις ΗΠΑ για

τυποποιημένες αναλύσεις μεταξύ εναλλακτικών προϊόντων ή φαρμάκων καθώς και η πολιτική του επιστημονικού ιατρικού περιοδικού *New England Journal of Medicine*¹⁰⁰ για την αξιολόγηση των άρθρων ανάλυσης κόστους αποτελεσματικότητας σύμφωνα με την οποία δεν κάνει δεκτή προς δημοσίευση καμία μελέτη στην οποία ο συγγραφέας της έχει οικονομική σχέση ή όφελος από το χορηγό – χρηματοδότη της έρευνας, προκειμένου να είναι αντικειμενικός κατά το σχεδιασμό της μελέτης. Σε διάφορα κράτη¹¹⁴ έχουν αναπτυχθεί επιτροπές όπου μελετούν και προτείνουν συστάσεις σχετικά με την τυποποίηση της μεθοδολογίας αναλύσεων κόστους και αποτελεσματικότητας. Παραδείγματα παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 2.6.

Πίνακας 2.6: Κατευθυντήριες οδηγίες για την οικονομική ανάλυση σε διάφορες χώρες

Χώρα	Κατευθυντήριες οδηγίες	Αποτέλεσμα	Μέθοδος	Προοπτική
Αυστραλία	Κατευθυντήριες γραμμές στη Φαρμακοβιομηχανία για τα νέα φάρμακα(4)	Ανάλογα με τη θεραπεία Ποιότητα ζωής	CMA,CEA CUA CBA δεν προτιμάται	Κοινωνία
Καναδά	Κατευθυντήριες γραμμές για την οικονομική αξιολόγηση φαρμάκων (5)	Μέτρηση κόστους ποσοστό εκπτώσεως 5%	CMA	Κοινωνία
ΗΠΑ	Επιτροπή για το κόστος και την αποτελεσματικότητα στην υγεία και Ιατρική (9)	QALYs	CEA με μέτρηση του αποτελέσματος σε μονάδες Χρησιμότητας	Κοινωνία
Μ.Βρετανία	Κατευθυντήριες γραμμές για την οικονομική αξιολόγηση του υγειονομικού τομέα (11)	μετρήσεις QOL	CMA, CEA CBA, CUA	Κοινωνία

Πηγή: Stewart A. Am H J 1999; 137:S53-S61

Μια ακόμα μεθοδολογική δυσκολία της χρησιμοποίησης της μεθόδου στις κλινικές μελέτες αφορά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων¹⁰⁰. Οι συγκρίσεις των αναλογιών του κόστους και της αποτελεσματικότητας πραγματοποιούνται εύκολα,

όταν η αποτελεσματικότητα των εναλλακτικών παρεμβάσεων είναι συγκρίσιμη. Για παράδειγμα, όταν μια θεραπεία διαθέτει υψηλότερη αναλογία κόστους αποτελεσματικότητας από μια άλλη θεραπεία, τότε, ενδεχομένως, να επιλεγεί αυτή, εφόσον υπάρχει μικρή διαφορά στις κλινικές αξίες των δύο θεραπειών (πχ επιλογή ενός από δύο συγκρινόμενα αντιβιοτικά σκευάσματα με κριτήριο το μικρό ποσοστό βελτίωσης στην αντιβακτηριδιακή κάλυψη). Όμως, εάν παρατηρείται μεγάλη διαφορά στην κλινική αποτελεσματικότητα, τότε οι ιατροί δεν μπορούν να συγκρίνουν τις δαπάνες ανά μονάδα βελτιωμένων αποτελεσμάτων για να προχωρήσουν στη διαδικασία λήψης απόφασης στην κλινική πράξη. Εάν τα αποτελέσματα δύο εναλλακτικών θεραπειών δεν έχουν σχέση μεταξύ τους (θεραπείες που έχουν ως αποτέλεσμα την επιμήκυνση της ανθρώπινης ζωής σε σχέση με θεραπείες που βελτιώνουν τη σωματική λειτουργία) τότε οι συνήθεις υποθέσεις χρησιμότητας της μεθόδου επαφίενται στην ευθύνη του ιατρού με απώτερο στόχο την παροχή της βέλτιστης δυνατής φροντίδας του στους ασθενείς.

Επίσης, για να είναι αποδεκτή η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας από την ιατρική κοινότητα θα πρέπει όχι μόνο το αποτέλεσμα των δύο θεραπειών να είναι ισάξιο αλλά και να συμπίπτει με το κλινικό αντικείμενο¹⁰⁰. Οι ιατροί ενδιαφέρονται περισσότερο για την ανακούφιση από τον πόνο και πιστεύουν ότι η παράταση της ζωής είναι το πιο σημαντικό αποτέλεσμα προς διερεύνηση. Συχνά, όμως τα ενδιάμεσα αποτελέσματα – οφέλη είναι τα μόνα δεδομένα που μπορούν να μετρηθούν άμεσα, όπως για παράδειγμα αποτελέσματα θεραπειών που αφορούν τη μείωση της διαστολικής πίεσης του αίματος ή τη μείωση του επιπέδου χοληστερόλης και τα οποία χρειάζονται επιδημιολογικές μελέτες για τη μετατροπή τους¹¹⁵.

Συμπερασματικά, λοιπόν θα μπορούσε να λεχθεί ότι η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας εκτός από τις μεθοδολογικές δυσχέρειες που παρουσιάζει, και

οι οποίες όπως είδαμε παραπάνω γίνονται σημαντικές ενέργειες να περιοριστούν με τη δημιουργία κατευθυντήριων γραμμών, αποτελεί ένα ισχυρό ερευνητικό εργαλείο τόσο για τους Managers όσο και για κάθε επαγγελματία υγείας, που λειτουργεί όχι ως καταλύτης αλλά ως σημαντικό βοήθημα στη διαδικασία λήψης αποφάσεων σε θέματα υγείας¹⁰⁰.

2.6.4 Ανάλυση Κόστους - Οφέλους

Παρόλο που η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας είναι χρήσιμη δεν καθορίζει με σαφήνεια κατά πόσο τα αποτελέσματα δικαιολογούν το κόστος τους. Με την ανάλυση κόστους οφέλους αυτή η σύγκριση μπορεί να πραγματοποιηθεί αφού τόσο το κόστος όσο και το αποτέλεσμα αποτιμώνται στις ίδιες χρηματικές μονάδες¹¹⁶. Επίσης, δεν περιορίζεται στην εξαγωγή συνοπτικών συμπερασμάτων που αφορούν στη χρησιμότητα κάποιας μεθόδου αλλά αξιολογεί κατά πόσο το αποτέλεσμα – όφελος δικαιολογεί το κόστος.

Η ανάλυση κόστος όφελος συνδυάζει τον υπολογισμό του καθαρού οφέλους ή του καθαρού κόστους αφαιρώντας το κόστος από το όφελος ή υπολογίζοντας την αναλογία οφέλους – κόστους. Οι δύο αυτές προσεγγίσεις μπορεί να δώσουν διαφορετικές απαντήσεις. Για παράδειγμα, υπάρχουν δύο παρεμβάσεις οι οποίες θεραπεύουν εξίσου ικανοποιητικά μια ασθένεια. Η παρέμβαση Α κοστίζει 200 Ε, επιφέρει όφελος 300 Ε και μπορεί να θεραπεύσει 1000 ασθενείς. Η αναλογία οφέλους – κόστους είναι 3:2 και το καθαρό όφελος αυτής της παρέμβασης είναι $300.000 - 200.000 = 100.000$ Ε. Αντίστοιχα, η παρέμβαση Β κοστίζει 100 Ε, επιφέρει όφελος 300 Ε αλλά θεραπεύει μόνο 100 ασθενείς. Η αναλογία οφέλους – κόστους είναι 3:1 δηλαδή, καλύτερη από την αναλογία της παρέμβασης Α, αλλά το καθαρό όφελος είναι $30.000 - 10.000 = 20.000$ Ε. Γενικότερα, αλλά κυρίως από την προοπτική της κοινωνίας προτιμάται η παρέμβαση Α εκείνη δηλαδή, με το υψηλότερο καθαρό

όφελος¹⁰⁰. Παρόλα αυτά δε μπορεί να γίνει ορθολογιστική επιλογή μιας από τις δύο παρεμβάσεις εάν η κοινωνία δεν αποφασίσει προηγουμένως πως θα διαθέσει με τον καλύτερο τρόπο τους πόρους που εξοικονομούνται, δηλαδή, πρόκειται για μια επιλογή πολιτική και όχι τεχνική.

Η μετατροπή των αποτελεσμάτων στο ισοδύναμο χρηματικό ποσό μπορεί να επιτευχθεί είτε με τη μεθοδολογία που αναπτύχθηκε για τον υπολογισμό του έμμεσου κόστους, δηλαδή τη μέθοδο της «προθυμίας για πληρωμή» ή τη μέθοδο του «ανθρώπινου κεφαλαίου», είτε με πιο σύγχρονες μεθόδους (πχ.Conjoint Analysis)¹¹⁷.

Συμπερασματικά, μπορεί να λεχθεί ότι λόγω των θεωρητικών και πρακτικών δυσκολιών μετατροπής του αποτελέσματος υγείας, της ανθρώπινης ζωής, του ελεύθερου χρόνου ή του καθαρού περιβάλλοντος σε μονεταριστικές μονάδες, η ανάλυση κόστους οφέλους δε προτιμάται¹¹⁶. Έτσι άλλωστε, εξηγείται και η έλλειψη ικανοποιητικού αριθμού δημοσιευμένων μελετών, ενώ αντίθετα η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας, παρά τις διαφορές που παρουσιάζει σε σχέση με την ανάλυση κόστους οφέλους, προτιμάται αφού μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την όσο το δυνατόν καλύτερη κατανομή των διαθέσιμων πόρων στον τομέα της υγείας¹¹⁶.

2.6.5 Ανάλυση Κόστους - Χρησιμότητας

Στη μελέτη κόστους χρησιμότητας οι πόροι – εκροές που αναλώνονται αποτιμώνται σε χρηματικές μονάδες ενώ, τα αποτελέσματα – εκροές υπολογίζονται σε όρους ποιότητας ζωής. Χρησιμοποιείται δηλαδή, για τη μέτρηση των συνεπειών, ένα μη χρηματικό μέτρο – χρησιμότητα – αποφεύγοντας την αποτίμησή τους σε μονεταριστικές μονάδες.

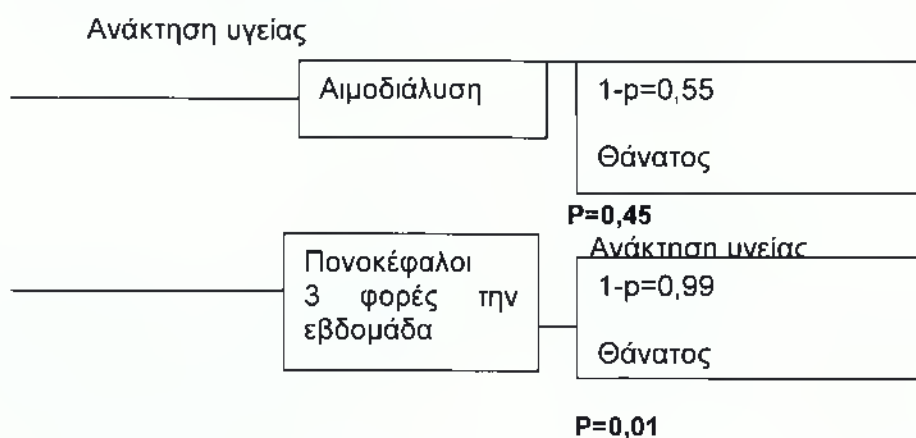
Το κρίσιμο σημείο αυτής της μεθόδου είναι η μετατροπή των αποτελεσμάτων σ'ένα κοινό δείκτη, ο οποίος θα αποτιμά την παράταση της ζωής του ασθενούς

σταθμίζοντας παράλληλα και την ποιότητα ζωής του. Οι πιο γνωστές μεθοδολογίες⁸⁴ που χρησιμοποιούνται στον υγειονομικό τομέα περιλαμβάνουν την αναλογική κλίμακα (Rating scale), το πρότυπο στοίχημα (Standard Gamble method) και την χρονοσυναλλαγή (Time trade off). Βασικά, όλες αυτές οι μεθοδολογίες στηρίζονται στην εκτίμηση της προτίμησης των ασθενών όταν αυτοί αντιμετωπίζουν διάφορα περιστατικά (θάνατος, πόνος, αναπηρία κλπ).

Στην περίπτωση της αναλογικής κλίμακας, υπάρχει ένα διάγραμμα στο ένα άκρο του οποίου δίδεται η τιμή μηδέν (0) που αντιπροσωπεύει τη λιγότερο επιθυμητή κατάσταση υγείας των ασθενών και στην άλλη γραμμή δίδεται η τιμή ένα (1) που αντιπροσωπεύει την περισσότερο επιθυμητή κατάσταση υγείας τους. Στη συνέχεια δίδεται στους ασθενείς μια πλήρης περιγραφή άλλων καταστάσεων που βρίσκονται ανάμεσα στις δύο αυτές ακραίες καταστάσεις υγείας και τους ζητείται να δηλώσουν τις προτιμήσεις τους για κάθε κατάσταση υγείας ξεχωριστά. Ο δε ερευνητής ορίζει πιθανότητες σε κάθε κατάσταση υγείας ανάλογα με τη σειρά προτίμησης τους από κάθε ασθενή.

Στη μέθοδο του προτύπου στοιχήματος παρουσιάζονται στους συμμετέχοντες δύο προοπτικές. Η μια για παράδειγμα αναφέρει με σιγουριά και σαφήνεια ότι ο ασθενής θα ζήσει με τη χρόνια πάθησή του για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα ενώ, η δεύτερη είναι ένα στοίχημα. Έτσι, στους συμμετέχοντες στην έρευνα παρουσιάζονται εκ νέου δύο προοπτικές εκ των οποίων η κάθε μία έχει διαφορετικές πιθανότητες να συμβεί. Η πρώτη πιθανότητα (1-p) για τον ασθενή είναι η θεραπεία της ασθένειας του και η αποκατάσταση της υγείας του. Η δεύτερη πιθανότητα (p) είναι ο άμεσος θάνατός του. Ο ερευνητής τοποθετεί διαφορετικές πιθανότητες στις διάφορες προοπτικές έκβασης της χρόνιας νόσου ώστε ο ερωτώμενος ασθενής να έχει ίσες πιθανότητες να διαλέξει το αποτέλεσμα της νόσου όπως συμβαίνει σ'ένα

στοίχημα. Στην περίπτωση του πρότυπου στοιχήματος, όπως φαίνεται και στο Διάγραμμα 2.3, ο ερωτώμενος όταν βρίσκεται αντιμέτωπος με μια βαριάς μορφής χρόνια νόσο θα διαλέξει τη σίγουρη έκβαση της χρόνιας αυτής κατάστασης μόνο όταν η πιθανότητα να ζήσει υγιής είναι πολύ μικρή. Σε αντιδιαστολή όταν η χρόνια νόσος είναι ελαφράς μορφής θα διαλέξει τη μέθοδο του στοιχήματος επειδή η πιθανότητα να πεθάνει είναι πολύ μικρή.



Διάγραμμα 2.3: Δύο πιθανές εκβάσεις μιας χρόνιας νόσου που χρησιμοποιούν τη μεθοδολογία του προτύπου στοιχήματος για την εκτίμηση της χρησιμότητας στον τομέα της υγείας

Τέλος, η μεθοδολογία της χρονο-συναλλαγής είναι μια απλοποίηση της μεθόδου του προτύπου στοιχήματος⁹⁰. Η πρώτη προοπτική για τον ερωτώμενο είναι να ζήσει με τη χρόνια πάθηση για ένα καθορισμένο χρονικό διάστημα. Η δεύτερη προοπτική είναι να ζήσει υγιής για ένα μικρότερο χρονικό διάστημα. Ο ερευνητής τοποθετεί διαφορετικά χρονικά διαστήματα κατά τα οποία ο ερωτώμενος ασθενής μπορεί να παραμείνει υγιής, έτσι ώστε ο ερωτώμενος να έχει ίσες πιθανότητες να διαλέξει μεταξύ της χρονιότητας της νόσου και της πλήρους υγείας. Οι τιμές χρησιμότητας που μπορεί να αποκομίσει κανείς από τη χρησιμοποίηση αυτής της μεθοδολογίας μπορούν να συνδυαστούν με την ποιότητα του χρόνου επιβίωσης.

Η συνολική εκτίμηση τόσο της χρησιμότητας μιας υγειονομικής παρέμβασης όσο και της ποιότητας του χρόνου επιβίωσης από την εφαρμογή της ονομάζεται εκτίμηση της «ποιότητας ζωής των χρόνων επιβίωσης» από μια νόσο (Quality Adjusted Life Years). Η μέτρηση των QALYs αξιολογεί τα χρόνια ζωής σύμφωνα με την ποιότητά τους. Για παράδειγμα ένας χρόνος ζωής με ημιπάρεση μπορεί να ισοδυναμεί με 0,5 χρόνο πλήρους υγείας, δηλαδή, με 0,5 QALY. Σ' αυτό το σημείο εντοπίζεται και το μεγάλο μειονέκτημα της μεθόδου, ότι δηλαδή, η εκτίμηση της ποιότητας ζωής είναι αυθαίρετη και εντελώς υποκειμενική.

Η ανάλυση κόστους χρησιμότητας αν και αποτελεί ξεχωριστή μέθοδο οικονομικής ανάλυσης συχνά, στη βιβλιογραφία,¹⁰⁰ συναντάται ως ένα στάδιο της ανάλυσης κόστους αποτελεσματικότητας λόγω της προσαρμογής των μετρήσεων διαφορετικών εκροών σε μια κοινή κλίμακα.

2.6.6 Ανάλυση Κόστους - Ασθένειας

Με την ανάλυση αυτή αποτιμώνται όχι μόνο οι οικονομικές αλλά και οι κοινωνικές επιπτώσεις μιας νόσου εκφρασμένες σε χρηματικές μονάδες. Αποτελεί ένα από τα βασικότερα συστατικά ενός προγράμματος Διαχείρισης Ασθένειας¹¹⁸, ενώ, οι πληροφορίες που λαμβάνονται είναι χρήσιμες για δύο κυρίως λόγους:

1. Παρέχει σε όσους λαμβάνουν αποφάσεις για την υγεία, μια σαφή εκτίμηση της κοινωνικής επίδρασης των ασθενειών – είναι απαραίτητη ανάλυση σε περιπτώσεις σοβαρών και μακροχρόνιων ασθενειών – ώστε να γίνει μια όσο το δυνατόν καλύτερη κατανομή των περιορισμένων πόρων που διατίθενται για την υγεία.
2. Μπορεί να ενσωματωθεί και με άλλες αναλύσεις όπως η ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας για να δείξει τα οικονομικά οφέλη των θεραπειών όταν οι ασθενείς θεραπεύονται.

2.6.7 Αξιολογήσεις της ποιότητας ζωής

Σήμερα είναι γενικά παραδεκτό ότι η εκπαίδευση και η υγεία αποτελούν σημαντικότερους συντελεστές της παραγωγικής διαδικασίας και βοηθούν στη διατήρηση και ανάπτυξη του ανθρώπινου κεφαλαίου². Το ανθρώπινο κεφάλαιο, έχει αποδειχθεί ότι επιδρά καθοριστικά τόσο στην παραγωγικότητα και αποδοτικότητα της εργασίας όσο και στην ποιότητα των προϊόντων και υπηρεσιών (εκροές), με αποτέλεσμα την οικονομική ανάπτυξη και τη μεγέθυνση του οικονομικού κεφαλαίου. Σύμφωνα με την οικονομική προσέγγιση της υγείας, η ασθένεια όχι μόνο δεν επιτρέπει στο άτομο που νοσεί να συμμετάσχει στις παραγωγικές διαδικασίες (εργασία), αλλά προκαλεί κόστος για το κοινωνικό σύνολο και ως εκ τούτου πρέπει να αντιμετωπιστεί, να θεραπευθεί και επομένως να περιοριστεί στο ελάχιστο δυνατό. Η υγεία, ως ικανή και αναγκαία συνθήκη, αποτελεί προϋπόθεση ύπαρξης και λειτουργίας του ανθρώπινου κεφαλαίου και κατ' επέκταση εξασφαλίζει τη συνέχεια της παραγωγικής διαδικασίας². Η υγεία δεν αποτελεί μόνο βασική ανθρώπινη ανάγκη αλλά και συστατικό στοιχείο της ανθρώπινης ευημερίας και ευεξίας, προσδιορίζοντας έτσι την ποιότητα ζωής.

Έτσι, λοιπόν η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής έγκειται σε αναλύσεις, οι οποίες αποτιμούν τα αποτελέσματα ενός προγράμματος ή μιας υπηρεσίας υγείας στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η επιλογή της μεθόδου αξιολόγησης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως οι αντικειμενικοί στόχοι της μελέτης, το είδος του προβλήματος, ο χρόνος αποτίμησης των αποτελεσμάτων κλπ⁷². Οι παράγοντες αυτοί είναι στενά συνδεδεμένοι με την έννοια “Ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία” (Health related Quality of Life)¹¹⁹.

Η μέτρηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής αποτελεί ολοένα και συχνότερα δείκτη αξιολόγησης της ιατρικής αποτελεσματικότητας. Ήδη, μετά το

1990, κυκλοφόρησαν 22 φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων ως κύρια ένδειξη αναφέρεται η βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής¹¹⁹. Στο 24,3% των διαφημιστικών καταχωρήσεων φαρμάκων μετά το 1990 σε 6 ιατρικά περιοδικά (AIM, JAMA, NEJM, Circulation, Gastroenterology, Neurology) αναφέρεται ρητά ως πλεονέκτημα η βελτίωση της ποιότητας ζωής ή ικανοποίησης των ασθενών¹¹⁹.

ι) Βασικές διαστάσεις της ποιότητας ζωής

Ουσιαστικά η ποιότητα ζωής είναι μια πολυδιάστατη έννοια η οποία ενσωματώνει ένα τεράστιο εύρος παραμέτρων της κοινωνικής, ψυχολογικής και βιολογικής ευημερίας. Οι Andrews και Whitney¹²⁰ εντόπισαν 800 πιθανές διαστάσεις σε έρευνα βιβλιογραφικής ανασκόπησης, οι οποίες συμπύχθηκαν σε 100 περίπου λόγω των αλληλοεπικαλύψεων. Οι πλέον σημαντικοί τομείς φαίνεται να είναι η φυσική ευεξία, οι κοινωνικές σχέσεις, η προσωπική εξέλιξη, η επαναδημιουργία και οι οικονομικές συνθήκες ασφάλειας. Αρκετοί ερευνητές¹²¹ προσδιορίζουν την ποιότητα ζωής σε σχέση με την ικανοποίηση από τη ζωή, τη υποκειμενική ή ψυχική ευεξία, την ευτυχία, την ηθική, την αυτοεκτίμηση, κλπ.

Προϋπόθεση για την ευχαρίστηση και την υψηλή ποιότητα ζωής είναι η υγεία του ατόμου. Η καλή υγεία είναι ιδιαίτερα σημαντική και επιθυμητή κατάσταση ύπαρξης όπως διαπιστώνει ο Rokeach¹²² ο οποίος εξετάζοντας τις πλέον αξιόλογες καταστάσεις ύπαρξης του ανθρώπου, διαπίστωσε ότι κάθε άτομο κατέτασσε υψηλότερα στην κλίμακα την καλή υγεία από κάθε άλλη επιλογή. Έχοντας δε υπόψη την ολιστική θεώρηση, η υγεία δε θεωρείται μόνο ως βιολογική ευεξία αλλά και ως ψυχολογική και κοινωνική ολοκλήρωση και αυτοπραγμάτωση του ατόμου.

Επομένως η ποιότητα ζωής είναι ένα πολυδιάστατο φαινόμενο και όποιο θεραπευτικό μέτρο λαμβάνεται για τη βελτίωση της υγείας θα πρέπει να απευθύνεται

στην επίδραση που έχει η ασθένεια ή θεραπεία της σε μια ποικιλία διαστάσεων και όχι απλά στο επίπεδο μόνο της φυσικής κατάστασης. Οι περισσότεροι άνθρωποι θα συμφωνούσαν ότι η ποιότητα ζωής είναι ένα σύμπλεγμα αλληλεπιδρώντων παραμέτρων ικανοποιητικής λειτουργίας σε τρεις κυρίως διαστάσεις: α) της φυσικής ευεξίας, που αφορά την εκτίμηση του ασθενή για την υγεία του και το επίπεδο δραστηριοτήτων που του επιτρέπει η φυσική του κατάσταση, β) της ψυχικής ευεξίας που αφορά την ψυχοσυναισθηματική προσαρμοστικότητα του ασθενούς με τη χρήση κλιμάκων μέτρησης της αυτοεκτίμησης, της ευεξίας, του άγχους, της κατάθλιψης και γ) της κοινωνικής ευεξίας που αναφέρεται στο βαθμό της γενικής ικανοποίησης από τη ζωή, τη συμμετοχή σε κοινωνικές δραστηριότητες και την άσκηση κοινωνικών ρόλων.

ii) Εκτίμηση της ποιότητας ζωής

Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής είναι πολύ χρήσιμη σε περιπτώσεις όπως οι παρακάτω:

α) όταν υπάρχουν μικρές διαφορές στην επιβίωση του ασθενούς από την εφαρμογή εναλλακτικών θεραπειών

β) όταν υπάρχει ένας συγκεκριμένος αριθμός εξίσου αποτελεσματικών θεραπειών για μια χρόνια νόσο

γ) όταν η συγκεκριμένη θεραπεία είναι αποτελεσματική όσον αφορά τη μείωση της θνησιμότητας αλλά είναι αρκετά τοξική προκαλώντας αύξηση της νοσηρότητας

δ) όταν η συγκεκριμένη θεραπεία πρέπει να χορηγείται εφ' όρου ζωής, η εμφάνιση επιπλοκών είναι μικρή και οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί ή παρουσιάζουν μόνο ελαφρά συμπτώματα

ε) όταν έχουν γίνει συγκρίσεις μεταξύ διαφόρων προγραμμάτων υγείας για την εφαρμογή νέων τεχνολογικών ή ιατρικών παρεμβάσεων και τα οποία παρουσιάζουν διαφορετικές επιπλοκές όσον αφορά την εμφάνιση νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής σαν απόρροια της χορήγησης ενός νέου φαρμακευτικού σχήματος ή εφαρμογή μιας νέας τεχνολογίας είναι πολύ σημαντική γιατί βοηθά τόσο τους επαγγελματίες υγείας όσο και τους συγγενείς των ασθενών να αντιληφθούν και να αξιολογήσουν τα πλεονεκτήματα της κάθε προτεινόμενης θεραπείας και να διαλέξουν εκείνη που διασφαλίζει τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς.

Η μέτρηση της Ποιότητας ζωής σχετιζόμενη με την υγεία υπερβαίνει την παραδοσιακή αξιολόγηση ως προς την ύπαρξη και βαρύτητα εμφάνισης συμπτωμάτων της νόσου, εστιάζοντας επιπροσθέτως στην υποκειμενική αξιολόγηση της επίπτωσής της στην καθημερινή ζωή των ασθενών. Πράγματι, αντικειμενικός σκοπός οποιασδήποτε τεχνολογίας υγείας δεν είναι μόνο η ανακούφιση συμπτωμάτων και η επιμήκυνση της επιβίωσης αλλά και η βελτίωση της Ποιότητας ζωής. Η έκρηξη παραγωγής ερωτηματολογίων και διεξαγωγής κλινικών μελετών που χρησιμοποιούν την Ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία ως δείκτη έκβασης της φαρμακευτικής αντιμετώπισης, οδήγησε τον FDA σε εκσυγχρονισμό του ρυθμιστικού πλαισίου αξιολόγησης της στην προώθηση των φαρμακευτικών προϊόντων. Συσχέτιση της ποιότητας ζωής με το κόστος της φαρμακευτικής περίθαλψης εμπεριέχεται στις κατευθυντήριες οδηγίες φαρμακο-οικονομικών μελετών. Στη χώρα μας οι ερευνητικές προτεραιότητες μπορούν να εστιαστούν στους παρακάτω άξονες:

Εννοιολογικές διευκρινίσεις

Η Ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία δεν ταυτίζεται με την έννοια της ποιότητας ζωής στην οποία εντάσσεται ως ειδικότερος όρος. Επίσης, δεν ταυτίζεται

με την ανάλυση αποτελεσμάτων, η οποία συμπεριλαμβάνει δείκτες κόστους, παραγωγικότητας, συμμόρφωσης και ικανοποίησης των ασθενών.

Μεθοδολογικά πρότυπα

Όπως διαφαίνεται από τα προηγούμενα, ένας πλήρης και ικανοποιητικός ορισμός της ποιότητας ζωής είναι ιδιαίτερα δύσκολο να αποσαφηνιστεί με ακρίβεια. Κατά συνέπεια, λόγω της δυσκολίας ύπαρξης ενός ακριβούς προσδιορισμού του εννοιολογικού περιεχομένου της ποιότητας ζωής, είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί μια ακριβής μέτρησή της που να χαρακτηρίζεται από αξιοπιστία και εγκυρότητα. Χρησιμοποιούνται τόσα όργανα μέτρησης, όσα και οι διάφοροι ορισμοί της. Οι Najman και Levine¹²³ δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας βιβλιογραφικής έρευνας κατά την οποία αναζήτησαν τα όργανα μέτρησης που χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμηθεί η ποιότητα ζωής σε μια ποικιλία ερευνών που είχαν σκοπό να μελετήσουν την επίδραση της σύγχρονης θεραπευτικής ιατρικής και βιοϊατρικής τεχνολογίας στην αντιμετώπιση ασθενειών. Κατά τη διάρκεια της υπό εξέταση περιόδου (1995-1999) βρέθηκαν 23 εργασίες, σε 20 από τις οποίες χρησιμοποιήθηκαν αντικειμενικοί δείκτες μέτρησης της ποιότητας ζωής και μόνο σε 3 χρησιμοποιήθηκαν υποκειμενικοί δείκτες. Ως αντικειμενικοί δείκτες ποιότητας ζωής θεωρούνται η έκβαση της λειτουργίας του ανθρώπινου οργανισμού και η ικανότητα για εργασία, γιατί αντανakλούν τη φυσική κατάσταση του ασθενούς. Ως υποκειμενικοί δείκτες θεωρούνται το επίπεδο της ψυχοσυναισθηματικής κατάστασης, η ικανοποίηση από τη ζωή, η ευεξία κ.ά. Η ικανότητα για εργασία, εφόσον αναφέρεται από τον ίδιο, δεν αποτελεί έναν πλήρη αντικειμενικό δείκτη, όμως είναι πιο αντικειμενικός απ' ό τι αντιλαμβάνεται και ερμηνεύει ο ίδιος τη ψυχοσυναισθηματική και κοινωνική του ζωή.

Αυτή η υποκειμενική διάσταση στην εκτίμηση της ποιότητας ζωής θέτει ιδιαίτερα προβλήματα ως προς την ερμηνεία και αξιολόγηση των εμπειριών των ασθενών και οδηγεί συχνά σε μια αναντιστοιχία μεταξύ αντικειμενικών και υποκειμενικών κρίσεων. Έλλειψη αντιστοιχίας μεταξύ των υποκειμενικών και αντικειμενικών εκτιμήσεων των διαστάσεων της ποιότητας ζωής έχουν αναφερθεί σε πολλές μελέτες. Δεν είναι ακόμα ιδιαίτερα ευκρινές ποιές πλευρές της ποιότητας ζωής ασκούν ειδικό βάρος στην αξιολόγηση αυτών των εκτιμήσεων.

Υπάρχουν διάφορα εργαλεία με τα οποία μπορεί να γίνει εκτίμηση της Ποιότητας ζωής. Ανάλογα με τον πληθυσμό αναφοράς τους διακρίνονται: α. σε εργαλεία που αναφέρονται σε πληθυσμό που πάσχει από μια συγκεκριμένη νόσο, δηλαδή ειδικά προσανατολισμένα για τη μέτρηση του επιπέδου υγείας πχ. ψυχικά ασθενών (disease specific quality of life instruments) και β. σε εργαλεία που επιτρέπουν τη σύγκριση του επιπέδου υγείας ασθενών που πάσχουν από διαφορετικές νόσους και αναφέρονται σε πιο γενικές διαστάσεις του επιπέδου υγείας (general quality of life instruments) όπως το SF-36 και το Sickness Impact Profile¹⁰⁰. Βέβαια, τα αποτελέσματα των παραπάνω κλιμάκων μέτρησης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν απευθείας ως εκροές στις οικονομικές αναλύσεις αλλά παρουσιάζουν σημαντικό ενδιαφέρον για την παροχή πληροφοριών σχετικά τις διαστάσεις της ποιότητας ζωής που διαφέρουν οι συγκρινόμενες παρεμβάσεις. Μεταξύ αυτών πολύ γνωστές και συχνά χρησιμοποιούμενες είναι η παρακάτω¹⁰⁰:

- ✓ The Sickness Impact Profile
- ✓ The Quality of Well Being Scale
- ✓ The Mc Master Health Index Questionnaire
- ✓ The General Health Rating Index
- ✓ The EuroQoL Instrument

- ✓ 15D- Measure of Health Related Quality of Life
- ✓ Health Utilities Index (HUI)
- ✓ The Quality of Life and Health Questionnaire
- ✓ Years of Healthy Life Measure (YHL)
- ✓ Nottingham Health Profile

Η πολυπαραγοντική διάσταση της Ποιότητας ζωής σχετιζόμενη με την υγεία επιβάλλει τη μέτρηση της σωματικής, φυσικής, ψυχολογικής και κοινωνικής λειτουργικότητας και ευημερίας των ασθενών. Η ακριβής μέτρηση της εξαρτάται από την επιλογή του ερωτηματολογίου και του υπό αξιολόγηση πληθυσμού της μελέτης. Ο συνδυασμός γενικών και νοσολογικά προσδιορισμένων ερωτηματολογίων επιβάλλεται, ενώ απαιτείται η τεκμηρίωση των ψυχομετρικών ιδιοτήτων και της ευαισθησίας των μετρήσεων στην ανίχνευση αλλαγών ως αποτέλεσμα της θεραπείας. Επίσης, τα ερωτηματολόγια δε θα πρέπει να υπόκεινται μόνο σε απλή γλωσσική μετάφραση αλλά σε πολιτισμική προσαρμογή αφού η πλειονότητα τους αντιστοιχούν σε κοινωνικούς κανόνες, αξίες και τρόπο ζωής των Βορειοευρωπαϊκών χωρών ή των ΗΠΑ.

Συνολική αποτίμηση σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής

Η μέτρηση της ποιότητας ζωής με δείκτες προτίμησης/ωφελιμότητας (EuroQoL 5D, Health Utilities Index, QALYs) θα επιτρέψει τη σύγκριση ιατρικών παρεμβάσεων μεταξύ ομάδων ασθενών και όχι μόνο εντός μιας ομάδας ασθενών πριν και μετά τη θεραπεία.

Η έρευνα για τη Ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία στην Ελλάδα απαιτεί τη διεπιστημονική συνεργασία της ιατρικής κοινότητας, επιδημιολόγων, οικονομολόγων, ψυχολόγων, κοινωνικών επιστημόνων και στατιστικών με στόχο τη διαμόρφωση ενός γνωσιολογικού πλαισίου που θα εισάγει τα ερευνητικά ευρήματα

στη διαδικασία λήψης αποφάσεων της πολιτικής υγείας καθώς και στην καθημερινή κλινική πράξη. Τέλος, θα επισημαίναμε ότι η επιλογή μιας συγκεκριμένης μεθοδολογίας και των κλιμάκων τους για την εκτίμηση των διαστάσεων της «ποιότητας ζωής» εξαρτάται από τους εξής παράγοντες:

1. το σκοπό της έρευνας
2. τις υποτιθέμενες επιδράσεις μιας θεραπείας στην ποιότητα ζωής
3. τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού
4. τα ψυχομετρικά χαρακτηριστικά των μετρήσεων (εγκυρότητα, αξιοπιστία, ευαισθησία)
5. από τη μεθοδολογία της έρευνας και τέλος
6. από τη διαθεσιμότητα των πόρων.

2.7 Σύνοψη

Συνοψίζοντας, θα πρέπει να επισημανθούν τα εξής:

Πρώτον, επειδή δεν είναι δυνατόν να δοθούν απαντήσεις σε όλες τις ερωτήσεις που τυχόν αναφέρονται στις διάφορες μελέτες κοινωνικο-οικονομικής αξιολόγησης θα πρέπει ο ερευνητής να καθορίσει με λεπτομερή αναφορά τους αντικειμενικούς σκοπούς της μελέτης, τις εναλλακτικές λύσεις που τυχόν υπάρχουν καθώς και την προοπτική που θα ακολουθήσει, σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα.

Δεύτερον, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι κατά τη διάρκεια μιας έρευνας και κυρίως στο στάδιο της συλλογής των στοιχείων κόστους θα πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια που θα αποσκοπεί σε δύο κυρίως στόχους :

A) να αποφευχθούν οι γενικότερες μεθοδολογικές προκαταλήψεις έτσι, όπως περιγράφονται στη διεθνή βιβλιογραφία¹⁰⁰ και

B) να προσεγγίζεται όσο το δυνατόν πιο αντικειμενικά το θέμα του κόστους

Συγκεκριμένα, να δοθεί προσοχή:

- I. Στη μέθοδο, ώστε η συλλογή των δεδομένων να είναι λεπτομερέστατη.
Αυτό επιτάσσει η βιβλιογραφία ως απάντηση σ' έναν γενικότερο προβληματισμό , εάν δηλαδή, τα αριθμητικά νούμερα που προκύπτουν με την επιλεγθείσα οικονομική μέθοδο αντιπροσωπεύουν το κόστος ευκαιρίας της υπό ανάλυση υπηρεσίας ή όχι.
- II. Στην επιλογή και στην ομαδοποίηση των ασθενών ή υπηρεσιών της κάθε μελέτης ώστε να υπάρχει αυστηρά καθορισμένο επίπεδο υγείας και όχι μικτές περιπτώσεις ασθενών ή υπηρεσιών, γιατί η εκάστοτε παροχή ιατρικής φροντίδας και το αντίστοιχο κόστος της ποικίλλουν μεταξύ ασθενών ακόμα και εκείνων που πάσχουν από την ίδια ασθένεια.

III. Στην ορθολογική διάκριση του κόστους από τις χρεώσεις του Νοσοκομείου, ώστε να επιτευχθεί η απαραίτητη κατανόηση της δόμησης και της κατανομής του κόστους από την οπτική πλευρά του Προμηθευτή

IV. Στην μελέτη, των περισσότερων από τις εμπλεκόμενες κατηγορίες κόστους, που αναλογούν στην υπό ανάλυση υπηρεσία και όχι κάποιων από αυτές που μπορεί να επιλεγούν αυθαίρετα.

Έχοντας κατανοήσει τις βασικές έννοιες του «κόστους» και του «οφέλους» θα αποφασίσει ποιο θα αποτιμήσει και με ποιο τρόπο, βάσει της μεθόδου οικονομικής ανάλυσης και της προοπτικής που έχει επιλέξει.

Η μέθοδος της ανάλυσης κόστους και αποτελεσματικότητας περιγράφηκε εκτενώς, με σκοπό να αιτιολογηθεί η επιλογή της ως εργαλείο, στην παρούσα μελέτη που επιχειρεί να αναδείξει ποια εναλλακτική μέθοδος θεραπείας προσφέρει το μεγαλύτερο δυνατό όφελος για ένα δεδομένο κόστος.

Τρίτον, δεν θα πρέπει να παραλείπεται σε μια οικονομική αξιολόγηση η προεξόφληση του μελλοντικού κόστους και οφέλους καθώς και η ανάλυση ευαισθησίας. Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας.

Τέλος, για την υιοθέτηση μιας υγειονομικής παρέμβασης απαραίτητη είναι μια Κοινωνικο-οικονομική αξιολόγηση που θα περιλαμβάνει υπομελέτη ποιότητας ζωής που θα «φωτίζει» την επίδραση των υγειονομικών παρεμβάσεων στην ατομική και κοινωνική κατάσταση των ασθενών, και η οποία πραγματοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη.

Η άγνοια των παραπάνω αρχών καθώς και η μη συνεπής τήρησή τους καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης οδηγεί σε ανακριβείς οικονομικές αξιολογήσεις των δρώμενων στον τομέα παροχής υπηρεσιών υγείας αλλά και στη δυσχέρεια της

κριτικής του αυξανόμενου σώματος της βιβλιογραφίας που σχετίζεται με τον υγειονομικό τομέα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΤΩΝ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΩΝ ΔΟΜΩΝ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Στο παρόν κεφάλαιο επιχειρείται αφενός η αποτύπωση του τρόπου διαχείρισης της Στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) διεθνώς, αλλά και στην Ελλάδα, και αφετέρου η διακρατική σύγκριση της διαθέσιμης τεχνολογίας καθώς επίσης, και η εκτίμηση του κόστους και των αποτελεσμάτων της αντιμετώπισής της. Πολύτιμη πηγή πληροφοριών, μεταξύ άλλων, υπήρξε και η πολυκεντρική μελέτη του ΟΟΣΑ αναφορικά με τη διαχείριση και τις συνέπειες επιλεγμένων ασθενειών που σχετίζονται με το γήρας⁴⁷, στην οποία συμμετείχαν 16 χώρες (μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα).

3.1. Η προσφορά σε Ανθρώπινο Δυναμικό

Σύμφωνα με τα Διεθνή Δεδομένα⁴⁷ η Ελλάδα είναι η χώρα με τη μεγαλύτερη αναλογία καρδιολόγων 7.8/100.00 κατοίκους ανάμεσα στις χώρες μέλη του ΟΟΣΑ. Με εξίσου υψηλά ποσοστά φαίνεται ότι ακολουθούν η Ουγγαρία και οι Η.Π.Α με 6 και 5.8 καρδιολόγους ανά 100.000 κατοίκους, αντίστοιχα. Αυτό είναι αναμενόμενο για τις Η.Π.Α, καθώς είναι από τις πλέον τεχνολογικά προηγμένες χώρες, αλλά για την Ελλάδα και την Ουγγαρία τα στοιχεία αυτά οδηγούν σε έντονο σκεπτικισμό. Στον αντίποδα των προαναφερθέντων χωρών βρίσκεται η Γερμανία με 2.6 καρδιολόγους ανά 100.000 κατοίκους, μέγεθος παρόμοιο με αυτό του Καναδά, χώρα στην οποία έχουν αναφερθεί ελλείψεις σε ορισμένες ιατρικές ειδικότητες. Τέλος, η Νορβηγία και η Σουηδία έχουν συγκριτικά υψηλές αναλογίες αγγειοχειρουργών, γεγονός που σχετίζεται με την ευρεία εφαρμογή της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG) σε σύγκριση με την αγγειοπλαστική (PTCA).

3.2 Η Προσφορά σε Υποδομές και νέες Τεχνολογίες

Επικεντρώνοντας το ενδιαφέρον στη διαθεσιμότητα και στη χρήση των σύγχρονων τεχνολογιών υγείας, φαίνεται ότι είναι αρκετές οι χώρες που έχουν προσπαθήσει κατά καιρούς να περιορίσουν τη διάχυση νέων τεχνολογιών, ως μέσο περιστολής των δαπανών, θέτοντας συγκεκριμένες ρυθμίσεις οι οποίες αφορούν στις προϋποθέσεις που πρέπει να πληρούν τέτοιες υποδομές. Τυπικά, οι χώρες που ακολουθούν το μοντέλο Beveridge έχουν εφαρμόσει τις πιο αυστηρές ρυθμίσεις. Στον Καναδά η κυβέρνηση του Οντάριο έχει περιορίσει τη διαθεσιμότητα των κέντρων επαναγγείωσης, και επιπρόσθετα έχει σαφή ανώτατα όρια σχετικά με τον ετήσιο αριθμό των υπηρεσιών που προβλέπεται να παρασχεθούν στην περιοχή ευθύνης τους, μέσω αυστηρής σύναψης συμβολαίων με νοσοκομεία που παρέχουν αυτές τις υπηρεσίες. Παράλληλα με τους περιορισμούς στον αριθμό των κέντρων ή / και των παρεμβάσεων, μερικές χώρες, όπως η Ιταλία και η Σουηδία, χρησιμοποιούν την επιλεκτική χρηματοδότηση για να ελέγξουν τη χρήση υψηλών τεχνολογιών στη διαχείριση της ΣΝ. Υπό αυτήν την έννοια, οι σφαιρικοί προϋπολογισμοί μπορεί να χαρακτηριστούν ως ένα τέτοιο μέτρο. Από την άλλη, υπάρχουν χώρες που έχουν αυξήσει την προσφορά τέτοιων προηγμένων υπηρεσιών υγείας, σκόπιμα, για να αντιμετωπίσουν ανικανοποίητες ανάγκες όπως αυτές εκφράζονται μέσω των μακρών λιστών αναμονής.

➤ *Δείκτες προσφοράς υποδομών υγείας*

Παρατηρώντας τη διαθεσιμότητα των κέντρων καθετηριασμού ανά 100.000 κατοίκους, διαμορφώνουμε σαφή εικόνα σχετικά με την επίδραση αυτών των ρυθμίσεων σε μάκρο επίπεδο. Οι τέσσερις χώρες με τα περισσότερα κέντρα ανά 10.000 κατοίκους, δηλαδή η Ιαπωνία, η Γερμανία, η Σουηδία και η Αυστραλία, δεν έχουν επιβάλλει αριθμητικούς περιορισμούς. Οι επόμενες τέσσερις χώρες, η

Φιλανδία, η Δανία, η Νορβηγία και ο Καναδάς, έχουν θέσει ρητούς κανονισμούς, ενώ οι δύο χώρες με τη μικρότερη αναλογία εργαστηρίων καθετηριασμού, δηλαδή η Ελλάδα και η Ουγγαρία, δεν διαθέτουν κανονισμούς. Για την περίπτωση της Ουγγαρίας αυτό πιθανόν να δικαιολογείται από το γεγονός ότι η χώρα αυτή παρουσιάζει συγκριτικά το χαμηλότερο κατά κεφαλήν εισόδημα, καθώς επίσης, και το χαμηλότερο επίπεδο δαπανών υγείας⁴⁷. Σε ένα βαθμό το γεγονός αυτό ισχύει και για την Ελλάδα, σε συνδυασμό με τις μικρότερες ανάγκες του πληθυσμού για υποδομές αυτού του είδους, εξαιτίας της συγκριτικά χαμηλότερης επίπτωσης των καρδιαγγειακών παθήσεων στην περιοχή της Μεσογείου. Αυτό που πρέπει να επισημάνουμε είναι ότι η αναλογία των καρδιοεπεμβατικών υποδομών στην Ελλάδα δεν είναι πολύ πιο χαμηλή από τις αντίστοιχες αναλογίες που καταγράφονται στον Καναδά, στη Νορβηγία και στη Δανία, όπου τόσο το κατά κεφαλήν εισόδημα όσο και η επίπτωση των καρδιαγγειακών παθήσεων είναι σχετικά υψηλά.

Σε ότι αφορά τις καρδιοχειρουργικές μονάδες, τις υψηλότερες αναλογίες σημειώνουν η Ιαπωνία με 0.36 ανά 100.000 κατοίκους και η Αυστραλία με 0.28 ανά 100.000 κατοίκους. Η Ελλάδα συγκαταλέγεται μεταξύ των χωρών με τη μικρότερη αναλογία, μαζί με την Ουγγαρία και την Γερμανία.⁴⁸ Τέλος, η χρήση της επιλεκτικής χρηματοδότησης στη Σουηδία δεν απέτρεψε τη λειτουργία αρκετών καρδιοχειρουργικών μονάδων: το 1995 η Σουηδία είχε 23 κέντρα αυτού του είδους (0.26 ανά 100.000 κατοίκους), αριθμός που την έφερνε στην τρίτη θέση μεταξύ των χωρών με τις υψηλότερες αναλογίες καρδιοχειρουργικών κέντρων. Αξιοσημείωτο είναι, ότι αν και η Ελλάδα (καθώς και η Ουγγαρία) παρουσιάζει μικρό αριθμό κέντρων καθετηριασμού και καρδιοχειρουργικών μονάδων, ωστόσο αναφέρει τους υψηλότερους αριθμούς σε ειδικευμένους γιατρούς. Αυτό δείχνει ότι σε χώρες λιγότερο εύπορες όπως η χώρα μας, οι περιορισμοί αφορούν περισσότερο στο

επενδυτικό κεφάλαιο, παρά στο εξειδικευμένο ανθρώπινο δυναμικό, καθώς τα τεχνολογικά αγαθά εισάγονται από το εξωτερικό, ενώ οι γιατροί εκπαιδεύονται στο εσωτερικό.

➤ *Χρόνοι και λίστες αναμονής*

Η Ελλάδα συγκαταλέγεται μεταξύ των χωρών που χαρακτηρίζονται από μέτριους χρόνους αναμονής για την διενέργεια καρδιακών επεμβάσεων (Πίνακας 3.1). Συγκεκριμένα, ο χρόνος αναμονής για αορτοστεφανιαία παράκαμψη υπολογίζεται σε 45 ημέρες (ξεπερνώντας σε ορισμένα κέντρα και τους δυο μήνες), ενώ ο χρόνος αναμονής για τις επεμβατικές καρδιολογικές πράξεις (αγγειοπλαστική απλή και με stent) δεν ξεπερνά τις 12 ημέρες. Σημειώτεον, ότι τα νούμερα αυτά προκύπτουν από ένα υποσύνολο δημόσιων καρδιοχειρουργικών και καρδιολογικών κέντρων που απάντησε στις αντίστοιχες ερωτήσεις. Αξιοσημείωτο είναι, ότι στα ιδιωτικά κέντρα δεν υφίσταται λίστα αναμονής για καμία από τις παραπάνω επεμβάσεις.

Πίνακας 3.1: Μέσος Χρόνος Αναμονής για την διενέργεια καρδιολογικών επεμβάσεων σε ελληνικά δημόσια νοσοκομεία Χρόνος αναμονής σε ημέρες

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ	CABG	PTCA
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	60ημέρες	30 ημέρες
ΩΝΑΣΕΙΟ	30-300 ημέρες	45 ημέρες
ΓΕΝ. ΚΡΑΤΙΚΟ ΑΘ.	-	7-20 ημέρες
417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ.	25-30 ημέρες	18 ημέρες
ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ	-	-
ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ	-	6 ημέρες
ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ	-	-
ΓΕΝ. ΚΡΑΤΙΚΟ ΝΙΚ.	-	0
ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ	60 ημέρες	-
ΑΧΕΠΑ	7 ημέρες	7 ημέρες

ΕΡΥΘΡΟΣ	0	0
---------	---	---

Πηγή: Εργαστήριο Οργάνωσης και Αξιολόγησης Υπηρεσιών Υγείας, ΕΚΠ Αθήνας

Κύρια αιτία δημιουργίας των λιστών αναμονής αποτελούν οι περιορισμοί που υπάρχουν από την πλευρά της προσφοράς. Οι χώρες με τους μεγαλύτερους χρόνους αναμονής, όπως η Ιταλία και το Ην. Βασίλειο, εφαρμόζουν μακροοικονομικούς κανονισμούς που περιορίζουν την παροχή παρεμβάσεων υψηλής τεχνολογίας. Αντίθετα, χώρες με εξίσου υψηλό τεχνολογικό επίπεδο, στις οποίες όμως, οι χρόνοι αναμονής για καρδιακές επεμβάσεις δεν αποτελούν πρόβλημα, δεν έχουν θέσει αντίστοιχους περιορισμούς (π.χ. Βέλγιο, Γερμανία, Ελβετία και Η.Π.Α). Ένας άλλος παράγοντας που φαίνεται να σχετίζεται αιτιολογικά με την εμφάνιση λιστών αναμονής είναι και ο τρόπος χρηματοδότησης των υπηρεσιών υγείας. Χώρες με τους μεγαλύτερους χρόνους αναμονής για PTCA & CABG έχουν ως κύρια πηγή χρηματοδότησης των συστημάτων υγείας τους τη φορολογία, και τους σφαιρικούς προϋπολογισμούς⁴⁷. Αντίθετα, χώρες στις οποίες δεν υπάρχουν ουσιαστικά λίστες αναμονής, βασίζονται τη χρηματοδότηση των υπηρεσιών υγείας τους σε ανοιχτές χρηματοδοτικές ρυθμίσεις⁴⁷.

3.3 Διάχυση των επεμβατικών και μη παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της ΣΝ στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα η αορτοστεφανιαία παράκαμψη πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά το έτος 1973, η οποία ακολούθησε μια σχετικά βραδεία εξάπλωσή της, ως προς τον αριθμό των κέντρων που εφαρμόστηκε κατά την δεκαετία 1980, ενώ στο μετέπειτα διάστημα εξαπλώθηκε ταχύτερα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο αριθμός επεμβάσεων αορτοστεφανιαίας παράκαμψης μετά το 1993, καθώς σημειώνεται ραγδαία άνοδος (αύξηση κατά 46% κατά τα έτη 1993-94, μόνο) για να την

ακολουθήσει μια σχετικά σταθερή πορεία (μικρή άνοδος της τάξης του 5% κατά την τριετία 1997-1999).

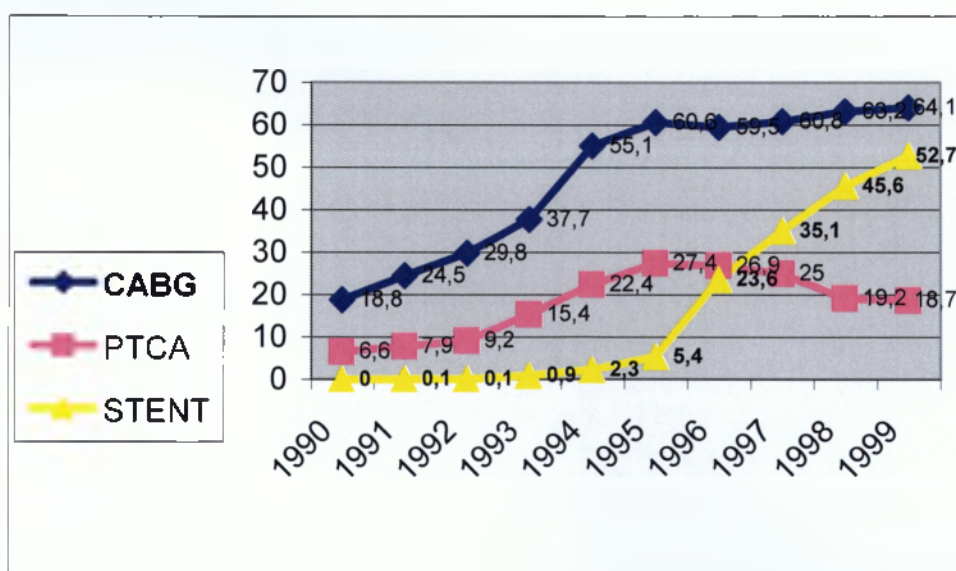
Η αγγειοπλαστική εφαρμόστηκε το 1985 για πρώτη φορά στην Ελλάδα και γνώρισε ταχύτατη εξάπλωση (μόνο το διάστημα 1992-94 ο αριθμός των αγγειοπλαστικών αυξήθηκε κατά 143%). Στη συνέχεια, ωστόσο, ο ρυθμός αύξησης των διενεργούμενων αγγειοπλαστικών μειώθηκε και από το 1997 οι αγγειοπλαστικές ακολουθούν πτωτική πορεία. Αντίθετα, οι ενδοστεφανιαίες προθέσεις, οι οποίες εισήχθησαν στην Ελλάδα το 1991 και αναπτύχθηκαν πλήρως το 1993, σε ορισμένα μόνο δημόσια κέντρα υψηλής τεχνολογίας, έχουν τύχει ευρείας αποδοχής και ραγδαίας εξάπλωσης, καθώς ο αριθμός τους βαίνει αυξανόμενος κάθε χρόνο. Στον Πίνακα 3.2 παρουσιάζεται ο αριθμός των καρδιακών επεμβάσεων ανά είδος διαχρονικά στην Ελλάδα και στην Εικόνα 15 απεικονίζονται οι τάσεις ανά 100.000 κατοίκους. Τα στοιχεία αυτά συλλέχτηκαν από 20 νοσοκομεία σε σύνολο 22 που πραγματοποιούνται καρδιακές επεμβάσεις. Αξιοσημείωτη είναι η παρατηρούμενη ραγδαία αύξηση στα ποσοστά των ενδοαυλικών προθέσεων και ιδιαίτερα μάλιστα μετά το 1993. Ανάλογη τάση παρατηρείται και στις αορτοστεφανιαίες παρακάμψεις με σταθεροποιητικές ωστόσο τάσεις τα τελευταία χρόνια. Η αύξηση αυτή αποδίδεται και στην ίδρυση και λειτουργία ιδιωτικών Καρδιοχειρουργικών Μονάδων τις αντίστοιχες χρονικές περιόδους. Επίσης, παρατίθενται και οι Πίνακες 3.3, και 3.4 για συγκριτικούς κυρίως λόγους, όπου παρουσιάζεται ο αριθμός των καρδιακών επεμβάσεων ανά 100.000 κατοίκους σε επιλεγμένες χώρες διαχρονικά.

Πίνακας 3.2: Συνολικός αριθμός καρδιακών επεμβάσεων στην Ελλάδα

Έτος	CABG	PTCA	Stents
1990	1907	674	0
1991	2509	805	9
1992	3072	954	11
1993	3916	1601	89
1994	5744	2332	239
1995	6337	2867	561
1996*	6268	2835	2492
1997	6395	2638	3701
1998	6637	2024	4796
1999	6711	1958	5519

*Για το 1996-1999 τα στοιχεία προέρχονται από 20 νοσοκομεία επί συνόλου 22 που διενεργούσαν καρδιακές επεμβάσεις

Πηγή: Εργαστήριο Οργάνωσης & Αξιολόγησης Υπηρεσιών Υγείας, ΕΚΠΑ, 2001



Εικόνα 15: Αριθμός καρδιακών επεμβάσεων ανά 100.000 κατοίκους, διαχρονικά στην Ελλάδα

Πηγή: Εργαστήριο Οργάνωσης και Αξιολόγησης Υπηρεσιών Υγείας ΕΚΠΑ

Πίνακας 3.3: Αριθμός CABG σε επιλεγμένες χώρες, διαχρονικά

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Australia	82,4	87,9	84,2	82,8	80,1	77,9	
Belgium			32,9	30,4	32,2	36,2	
Denmark			42	48	53	60	
Finland	81,4	77,6	86,4	87,3	85,7	80,6	83,1
Ireland		23	25,7	26,4	23,5		
Italy			37,7	39,4	44,9	46,4	
Portugal	16,4	17,8	19,2	19,4	20,5	18,8	
Sweden				210	190	196	191
United Kingdom	41,7	42,4	41,2	42,8			

Πηγή: OECD Health data 2002

Πίνακας 3.4: Αριθμός PTCA σε επιλεγμένες χώρες διαχρονικά

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Australia	64,6	76,2	83,6	103,1	99,9	107,3	
Belgium			172	162,2	181,1	200,2	
Denmark			37	53	62	83	
Finland	15,9	14,7	17,1	28,6	31,9	19,5	
Ireland		15,7	24,7	34,8	40,8		
Italy			47,6	56,4	78,8	91,5	
Portugal	14,1	20,2	26,8	34,5	38,3	44,6	
Sweden				82		114	161
United Kingdom	25	29,6	34,9				

Πηγή: OECD Health data 2002

3.4 Οι οικονομικές Επιπτώσεις της Στεφανιαίας Νόσου

3.4.1 Συνολική οικονομική επίπτωση της Σ.Ν. - Διεθνή Στοιχεία

Η ΣΝ αποτελεί βαρύ οικονομικό φορτίο για τα συστήματα υγείας, διεθνώς. Πολλές από τις παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της ΣΝ είναι αξιοσημείωτα δαπανηρές, καθώς προϋποθέτουν τη χρήση σύγχρονης και ακριβής τεχνολογίας. Επιπρόσθετα, στα καρδιαγγειακά νοσήματα αποδίδονται συνολικά περισσότεροι θάνατοι από οποιοδήποτε άλλο νόσημα, αντιπροσωπεύοντας ένα σημαντικό ποσοστό των δαπανών υγείας.

Στον πίνακα 3.5 παρουσιάζεται το άμεσο κόστος της ΣΝ ανά είδος δαπάνης (νοσοκομειακή, ιατρική, φαρμακευτική) για την Αυστραλία, τον Καναδά, τη Μ. Βρετανία, και τις ΗΠΑ⁴⁹. Σύμφωνα με αυτές τις μελέτες, η ΣΝ είναι υπεύθυνη για το 2.7-5.1% των δαπανών για την υγεία, ενώ οι καρδιαγγειακές παθήσεις συνολικά, (όπου η ΣΝ αντιπροσωπεύει περίπου το ένα τέταρτο με ένα τρίτο των δαπανών), απορροφούν το 7.1-11.3% των υγειονομικών δαπανών. Ενδεικτικά, μόνο το κόστος των θρομβολυτικών φαρμάκων στο Ηνωμένο Βασίλειο, ανέρχεται σε 13-20 εκατομμύρια λίρες Αγγλίας ετησίως⁵⁰.

Πίνακας 3.5: Άμεσο συνολικό κόστος σχετιζόμενο με την ΣΝ

Δαπάνες ως ποσοστό των συνολικών δαπανών υγείας		
	ΣΝ	Καρδιαγγειακή Νόσος
Αυστραλία	2.7	11.3
Καναδάς	2.9	10.2
Ηνωμένο Βασίλειο	3.1	7.1
ΗΠΑ	5.1	10.0

Δαπάνες ανά κατηγορία ως ποσοστό των συνολικών δαπανών της ΣΝ

	Νοσοκομειακή	Ιατρική	Φαρμακευτική
Αυστραλία	74.8	11.5	13.7
Καναδάς	75.8	12.7	11.5
Ηνωμένο Βασίλειο	61.0	3.9	35.1
ΗΠΑ	74.9	17.3	7.8

Όπως προκύπτει από τον Πίνακα 3.5 η συντριπτική πλειοψηφία των δαπανών για την ΣΝ αφορούν κυρίως την ενδονοσοκομειακή φροντίδα υγείας. Στην Αυστραλία, τον Καναδά και τις ΗΠΑ, οι νοσοκομειακές δαπάνες αποτελούν το 75% των συνολικών δαπανών που σχετίζονται με τη ΣΝ, ενώ στη Μ. Βρετανία αντιστοιχούν μόνο στο 61% των συνολικών δαπανών. Τα έξοδα για φάρμακα αποτελούν το 35% του συνολικού κόστους για την ΣΝ στη Μ. Βρετανία, διπλάσιο δηλαδή ποσοστό σε σχέση με την αμέσως επόμενη χώρα, την Αυστραλία με 13.7%. Τονίζεται ωστόσο, ότι οι διαφορές στα πρωτογενή στοιχεία που απαρτίζουν τις δαπάνες κάθε κατηγορίας περιορίζουν τη δυνατότητα διακρατικών συγκρίσεων.

➤ *Τάσεις στη διάρκεια νοσηλείας*

Για οξείες καταστάσεις που απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο, όπως το OEM, η διάρκεια νοσηλείας παρουσιάζει θετική συσχέτιση με το κόστος της παρεχόμενης φροντίδας, αποτελώντας έτσι χρήσιμο δείκτη της χρησιμοποίησης των πόρων για την παροχή οξείας φροντίδας. Σημειώνεται όμως, ότι η διάρκεια νοσηλείας, που συνήθως

εκφράζεται με τη μέση ή τη διάμεση τιμή, δεν παρέχει πληροφορίες για την ένταση της χρήσης των πόρων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

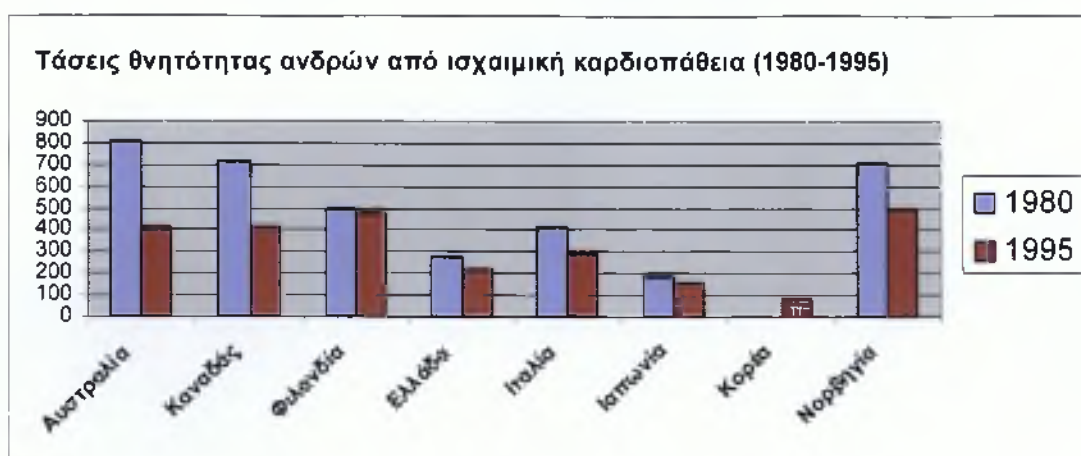
Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν μείωση στη διάρκεια νοσηλείας για ασθενείς με OEM για όλες τις χώρες από το 1990 και μετά. Οι σημαντικότερες μειώσεις παρουσιάζονται στη Σουηδία, ειδικά στα πρώτα χρόνια της δεκαετίας του '90, στη Γερμανία από το 1992 και μετά, και στη Φινλανδία όπου η διάρκεια νοσηλείας παρουσίασε πτώση της τάξεως του 50% στη διάρκεια της δεκαετίας του '90.

➤ *Τάσεις ανά φύλο και ηλικία*

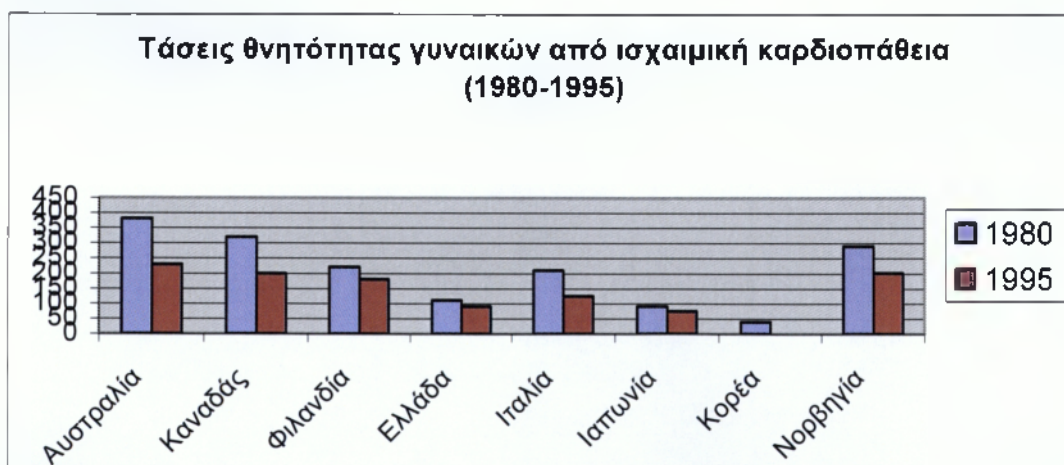
Η ηλικία αποτελεί σημαντικό προσδιοριστή της διάρκειας νοσηλείας. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς απαιτούν περισσότερη φροντίδα, (λόγω της βαρύτητας της κατάστασής τους), παρουσιάζουν βραδύτερους ρυθμούς ανάρρωσης, και συνεπώς χρήζουν μακροβιότερης νοσηλείας. Το φύλο των ασθενών δεν είναι ίσως, τόσο σημαντικός παράγοντας για τον προσδιορισμό της διάρκειας νοσηλείας όσο η ηλικία και η σοβαρότητα της νόσου. Η διάρκεια της νοσηλείας στην Αυστραλία και τη Σουηδία εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την ηλικία, αλλά η μεγαλύτερη συσχέτιση με την ηλικία παρουσιάζεται στη Φινλανδία, ειδικά για τις γυναίκες. Για παράδειγμα το 1996 η μέση διάρκεια νοσηλείας στη Φινλανδία για γυναίκες ηλικίας 40-64, 65-74 και 75 και άνω ήταν 10.1, 11.8% και 15.2% ημέρες, αντίστοιχα.. Στην Αυστραλία και τη Φινλανδία η μέση διάρκεια νοσηλείας επηρεάζεται επίσης, από το φύλο. Οι πιο εντυπωσιακές διαφορές ανάμεσα στα δυο φύλα παρατηρούνται στα άτομα άνω των 75. Ωστόσο, αυτό πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι κατά μέσο όρο οι γυναίκες ζουν περισσότερο, με αποτέλεσμα η μέση ηλικία των γυναικών σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα να είναι υψηλότερη απ' ότι αυτή των ανδρών. Συνεπώς, οι διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα στην μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα πιθανόν να αντανακλούν περισσότερο μία διαφορά στη μέση ηλικία και όχι στο φύλο.

3.4.2 Συσχέτιση Δαπανών και Αποτελέσματος

Προεξάρχον σκοπός της προσπάθειας συγκέντρωσης πληροφοριών σχετικά με την πολιτική υγείας, τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, τις θεραπευτικές επεμβάσεις, το κόστος, και τα αποτελέσματα αντιμετώπισης της ΣΝ, είναι η διακρατική σύγκριση του αποτελέσματος σε σχέση με τις διατιθέμενες υγειονομικές δαπάνες για την αντιμετώπιση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας.



Εικόνα 16: Η θνητότητα από ΣΝ στους άνδρες, διαχρονικά



Εικόνα 17: Η θνητότητα από ΣΝ στις γυναίκες διαχρονικά

Από τη δεκαετία του '70 οι προτυπόμενοι κατά ηλικία ρυθμοί θνητότητας παρουσίασαν μείωση για τις περισσότερες από τις χώρες μέλη του ΟΟΣΑ, αλλά σε διαφορετικό βαθμό (Εικόνες 16,17). Οι τρεις χώρες που πέτυχαν τη μεγαλύτερη

μείωση στη θνητότητα από ΣΝ, δηλαδή η Αυστραλία, ο Καναδάς και οι ΗΠΑ, διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά στη σύνθεση των υπηρεσιών υγείας που χρησιμοποιούν για την αντιμετώπιση της. Η υψηλότερη χρήση εντατικών μορφών φροντίδας συναντάτε στις ΗΠΑ, και ακολουθούν ο Καναδάς και η Αυστραλία, αν και η μείωση της θνητότητας από ΣΝ στις τρεις χώρες είναι σε αδρές γραμμές παρόμοια. Από την άλλη πλευρά, τόσο το Βέλγιο όσο και η Γερμανία, δύο χώρες που βρίσκονται σε παρόμοιο επίπεδο με τις ΗΠΑ και την Αυστραλία αναφορικά με τη χρήση εντατικών μορφών φροντίδας για τη ΣΝ, παρουσίασαν μικρότερη μείωση των αντίστοιχων ποσοστών θνητότητας. Η Μ. Βρετανία, στην οποία σημειώνεται η μικρότερη χρήση εντατικών μορφών φροντίδας υγείας για την ΣΝ, εμφάνισε επίσης, μείωση της θνητότητας. Καταδεικνύεται, λοιπόν, ότι πέραν των ιατρικών μεθόδων που εφαρμόζονται σε κάθε χώρα για την θεραπεία της ΣΝ, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην επιτυχή αντιμετώπισή της.

Στο συμπέρασμα αυτό καταλήγει η μελέτη MONICA⁵¹ η οποία αναφέρει ότι οι μειώσεις στη θνητότητα από ΣΝ, δεν οφείλονται αποκλειστικά σε βελτιώσεις στη φροντίδα υγείας, αλλά και στη μείωση των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου που σημειώθηκε τα τελευταία χρόνια. Το πιο συχνά ίσως, αναφερόμενο παράδειγμα είναι αυτό της αλλαγής των συνηθειών καπνίσματος κατά τη δεκαετία του '70. Για παράδειγμα, η Αυστραλία, ο Καναδάς και οι ΗΠΑ, δε σημείωσαν μόνο τη μεγαλύτερη μείωση θνητότητας κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου, αλλά και τη μεγαλύτερη μείωση στην κατανάλωση καπνού. Η Γερμανία, η Σουηδία και η Μ. Βρετανία, εμφάνισαν μικρότερη μείωση, όπως και χαμηλότερη πτώση στην κατανάλωση καπνού. Από την άλλη πλευρά, η κατανάλωση καπνού αυξήθηκε στη Δανία, τη Φινλανδία, την Ιταλία και τη Νορβηγία την ίδια στιγμή που η θνητότητα εμφάνιζε μείωση. Είναι επίσης, ενδιαφέρον να σημειώσει κανείς ότι οι τέσσερις αυτές

χώρες που ακολουθούν το μοντέλο του Εθνικού Συστήματος Υγείας, συγκαταλέγονται επίσης, στις χώρες με τα χαμηλότερα ποσοστά χρήσης εντατικών μορφών φροντίδας.

Συμπερασματικά, οι υψηλότεροι <<ρυθμοί δραστηριότητας>> (χρήση επεμβάσεων επαναγγείωσης) που παρατηρούνται σε ορισμένες χώρες δεν μεταφράζονται απαραίτητα σε αντίστοιχες βελτιώσεις των αποτελεσμάτων που να συμβαδίζουν με το ύψος των επενδύμενων πόρων, καθώς κάποιες χώρες με χαμηλότερες δαπάνες, επιτυγχάνουν παρόμοια ή και καλύτερα αποτελέσματα που να συμβαδίζουν με το ύψος των επενδύμενων πόρων, καθώς και κάποιες χώρες με χαμηλότερες δαπάνες, επιτυγχάνουν παρόμοια αποτελέσματα. Έχει παρατηρηθεί ότι οι υψηλότεροι ρυθμοί δραστηριότητας επηρεάζουν την πλευρά της χρηματοδότησης των υπηρεσιών με την άσκηση πίεσης. Ξεχωρίζοντας από τις περισσότερες άλλες χώρες, οι χρηματοδότες της φροντίδας υγείας στις Η.Π.Α. πληρώνουν περισσότερα ανά μονάδα αντιμετώπισης απ' ό,τι σε άλλες χώρες-μέλη του ΟΟΣΑ. Έτσι, φαίνεται η ανάγκη που υπάρχει για τη βέλτιστη εξισορρόπηση των κινήτρων από την πλευρά της προσφοράς, ώστε να προσδιοριστούν τα επίπεδα δραστηριότητας στο βαθμό που θα είναι δυνατή η διατήρηση της οικονομικής βιωσιμότητας των συστημάτων φροντίδας υγείας, χωρίς όμως να υπάρξουν υπερβολικοί περιορισμοί, ώστε να δίνονται στους προμηθευτές φροντίδας υγείας τα κατάλληλα κίνητρα για την παροχή της –κατά το δυνατόν- αποτελεσματικότερης φροντίδας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

4.1 Περιγραφή των Θρομβολυτικών Παραγόντων

Στον πίνακα 4.1 παρουσιάζονται συνοπτικά τα χαρακτηριστικά των τριών θρομβολυτικών παραγόντων που θα μας απασχολήσουν σε αυτή τη πτυχιακή εργασία.

Αλτεπλάση

Η αλτεπλάση είναι ουσιαστικά παρόμοιας σύνθεσης με τον ενεργοποιητή του πλασμιγόνου, που φυσιολογικά υπάρχει στον ανθρώπινο οργανισμό, και παράγεται από ανασυνδυασμένο DNA. Ως ανθρώπινο προϊόν δεν προκαλεί την παραγωγή αντισωμάτων και ως εκ τούτου οι πιθανότητες εκδήλωσης αλλεργικών αντιδράσεων είναι ελάχιστες. Παλαιότερα η αλτεπλάση χορηγούνταν στάγδην ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας άνω των τριών ωρών. Ωστόσο, το σύγχρονο πρωτόκολλο χορήγησης της αλτεπλάσης συστήνει μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ακολουθούμενη από στάγδην (ενδοφλέβια) έγχυση διάρκειας άνω των 90 λεπτών^{52,53}.

Ρετεπλάση

Πρόκειται για ένα πιο πρόσφατο φάρμακο (σε σύγκριση με την αλτεπλάση), προερχόμενο από συνδυασμένο ενεργοποιητή του πλασμιγόνου παρόμοιο με την αλτεπλάση, αλλά με ενεργοποιητή του πλασμιγόνου παρόμοιο με την αλτεπλάση, αλλά με μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Χορηγείται με δύο ενδοφλέβιες εφάπαξ δόσεις με χρονική απόσταση 30 λεπτών η πρώτη από τη δεύτερη.

Τενεκτεπλάση

Είναι το πλέον πρόσφατο φάρμακο αυτής της κατηγορίας με παρατεταμένο χρόνο ημιζωής (20 λεπτά), λόγω χαμηλότερης πλασματικής κάθαρσης, χάρη στον οποίο είναι εφικτή η χορήγηση με μία μόνο bolus έγχυση διάρκειας 6 sec^{54,55}. Ως εκ τούτου παρέχεται η δυνατότητα ταχύτερης θεραπείας, λόγω μείωσης του χρόνου λήψης όλου του φαρμάκου και ταυτόχρονα μειώνονται τα λάθη που πιθανόν να επισυμβούν κατά την χορήγηση κάποιου θρομβολυτικού. Επιπρόσθετο συγκριτικό πλεονέκτημα αποτελεί και η μειωμένη ποσότητα δόσης τενεκτεπλάσης (44.6mg τενεκτεπλάσης, έναντι 100mg αλτεπλάσης και 20 μονάδων ρετεπλάσης) που απαιτείται για την επίτευξη ισοδύναμου κλινικού αποτελέσματος⁵⁶. Πρόκειται για ένα ακόμη ανασυνδυασμένο ενεργοποιητή του πλασμιγόνου παρόμοιο με την αλτεπλάση αλλά με μεγαλύτερη ειδικότητα ως προς το θρόμβο⁵⁷. Η ιδιότητα αυτή σημαίνει ότι η τενεκτεπλάση διεγείρει τη μετατροπή του πλασμιγόνου σε πλασμίνη κυρίως πάνω στην επιφάνεια του θρόμβου και λιγότερο στην κυκλοφορία του αίματος. Η μετατροπή του πλασμιγόνου σε πλασμίνη, λαμβάνει χώρα με αποτελεσματικό τρόπο πάνω στην επιφάνεια του θρόμβου, διότι το ινώδες που βρίσκεται εκεί περιέχει ειδικές θέσεις σύνδεσης που επιτρέπουν την άριστη επαφή του ενεργοποιητή με το πλασμιγόνο. Το πλασμιγόνο της κυκλοφορίας δεν επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από αυτή τη διεργασία και συνεπώς ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος πρόκλησης συστηματικών αιμορραγικών επιπλοκών. Επίσης, χαρακτηριστικό γνώρισμα του νέου φαρμάκου αποτελεί και η αυξημένη αντίστασή του στους αναστολείς ενεργοποίησης του πλασμιγόνου PAI's⁵⁸. Ένας ενεργοποιητής του πλασμιγόνου που προβάλλει αντίσταση στους αναστολείς του (PAI's) αναμένεται να είναι πιο αποτελεσματικός στη λύση σταθερών θρόμβων. Τα αιμοπετάλια εκκρίνουν ικανές ποσότητες PAI-1 στη θέση του θρόμβου, βοηθώντας στη διατήρηση της σταθερότητας του θρόμβου. Εάν ένα ινωδολυτικό φάρμακο

μπορεί να ενεργοποιεί το πλασμιγόνο στο θρόμβο, παρά την παρουσία του PAI-1, τότε αυτό ενδέχεται να είναι περισσότερο αποτελεσματικό στη λύση του θρόμβου σε σύγκριση με ένα ινωδολυτικό που δεν έχει αντίσταση στον PAI-1. Η κλινική σημασία, λοιπόν, της αυξημένης αντίστασης στον PAI-1, είναι ότι ελαττώνοντας την αναστολή της ινωδόλυσης, έχουμε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Επιπλέον πλεονέκτημα της τενεκτεπλάσης αποτελεί και η προσαρμογή της δόσης στο σωματικό βάρος του ασθενούς ώστε ο κάθε ασθενής να λαμβάνει την απολύτως ενδεδειγμένη για αυτόν δόση, προκειμένου να μεγιστοποιούνται τα κλινικά αποτελέσματα και να ελαχιστοποιούνται οι ενδεχόμενες επιπλοκές^{59,60}.

Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά Θρομβολυτικών Φαρμάκων

	Ρετεπλάση	Αλτεπλάση	Τενεκτεπλάση
Χρόνος ημίσειας ζωής	18	5	20
Μία εφάπαξ δόση	όχι	όχι	ναι
Ειδικότητα ως προς το θρόμβο	+	++	+++
Διατήρηση του ινωδογόνου	+	++	+++
Δραστικότητα στους πλούσιους σε αιμοπετάλια θρόμβους	+	++	+++
Αντίσταση στους αναστολείς ενεργοποίησης του πλασμιγόνου	όχι	όχι	ναι
Χορήγηση	Δύο εφάπαξ ισόποσες δόσεις των 10 μονάδων, με χρονική απόσταση 30 λεπτών	Μία εφάπαξ δόση 15mg ακολουθούμενη από έγχυση 50mg για 30 λεπτά και 35mg για 60 λεπτά	Μία εφάπαξ δόση των 30-50mg
Χρόνος νοσηλευτικού προσωπικού	10 λεπτά	15 λεπτά	6 λεπτά
Προσαρμογή της δόσης στο σωματικό βάρος του ασθενούς	όχι	ναι	ναι

Πηγή: Optimisizing the Acute Coronary Syndrome Formulary, Special Report,

Pharmacy practice news, March 2001

4.2 Παρουσίαση των Κλινικών Μελετών

Προκειμένου να καταστεί εφικτή η αντικειμενική σύγκριση της κλινικής αποτελεσματικότητας των θρομβολυτικών παραγόντων, πραγματοποιήθηκε ενδελεχής βιβλιογραφική ανασκόπηση με τη χρήση έγκυρων ιατρικών βάσεων δεδομένων [π.χ Medline, Embase, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), Cochrane Trials Register, Health Technology Assessment (HTA) κλπ] μέσω του διαδικτύου, και στη συνέχεια επιχειρήθηκε μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Στον πίνακα 4.2 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των μελετών που αναλύθηκαν. Εντοπίστηκαν λοιπόν οι ακόλουθες τρεις ευρείες κλινικές δοκιμές με συνολικό μελετούμενο πληθυσμό 32.332 ασθενείς.

- Η **ASSENT-2**⁶¹ στην οποία επιχειρήθηκε σύγκριση μεταξύ αλτεπλάσης και τενεκτεπλάσης
- Και οι **GUSTO III**⁶² και **RAPID II**⁶³ οι οποίες συνέκριναν την αλτεπλάση με τη ρετεπλάση

Αξιοσημείωτη είναι η απουσία συγκριτικής μελέτης μεταξύ τενεκτεπλάσης και ρετεπλάσης. Εντούτοις, προκειμένου να εξαχθούν κάποια συγκριτικά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα των δύο αυτών φαρμάκων, χρησιμοποιήθηκε η αλτεπλάση ως ‘νοητή γέφυρα’ μεταξύ τενεκτεπλάσης και ρετεπλάσης, με όλες τις δυσκολίες και τις παραδοχές που μια τέτοια υπέρβαση συνεπάγεται.

Και οι τρεις μελέτες ήταν πολυκεντρικές με σημαντικά όμως διαφορετικό μέγεθος δείγματος το οποίο κυμαίνονταν μεταξύ 324 και 17.949 ασθενών με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά. Είναι σημαντικό να αναφερθεί η κοινή βάση σύγκρισης των τριών μελετών δεδομένου ότι χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιοι δείκτες για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων, ήτοι: τα ποσοστά θνητότητας εντός 30-35 ημερών,

ο βαθμός της αρτηριακής βατότητας μέσα σε 90 λεπτά από την αγωγή και η αριστερή κοιλιακή λειτουργία. Στις μελέτες αυτές δεν συμπεριλήφθησαν οι ασθενείς με αντενδείξεις για θρομβόλυση.

Πίνακας 4.2: Χαρακτηριστικά Κλινικών Μελετών

	ASSENT-2	GUSTO III	RAPID II
<i>Συγκρινόμενα φάρμακα</i>	Αλτεπλάση Τενεκτεπλάση	Αλτεπλάση Ρετεπλάση	Αλτεπλάση Ρετεπλάση
<i>Μελετούμενος πληθυσμός</i>	8448 8461	4921 10138	155 169
<i>Γεωγραφική εμβέλεια</i>	29 χώρες 1021 νοσοκομεία	20 χώρες 807 νοσοκομεία	20 νοσοκομεία στις ΗΠΑ 5 νοσοκομεία στη Γερμανία
<i>Συμμετέχοντες ασθενείς</i>	Ασθενείς με συμπτώματα OEM εντός των προηγούμενων 6 ωρών, ΗΚΓ αλλοιώσεις, Ηλικία>18 ετών	Θωρακικός πόνος>30 λεπτά, Συμπτώματα<6 ώρες	Θωρακικός πόνος>30 λεπτά μη υποχωρών με νιτρογλυκερίνη, ΗΚΓ αλλοιώσεις Ηλικία>18 ετών
<i>Ασθενείς που εξαιρέθηκαν</i>	Αντενδείξεις για θρομβόλυση -Βιοψία παρεγχυματικού οργάνου Παροδική ισχαιμική προσβολή	Αντενδείξεις θρομβόλυσης Συστολική Α.Π.>200 mm Hg Διαστολική Α.Π 110mmHg	Προγενέστερη PTCA Προγενέστερο Q κύμα στο ΗΚΓ και προγενέστερη απόφραξη στην ίδια ανατομική περιοχή Δυνητικά έγκυες

			γυναίκες Αντενδείξεις για θρομβόλυση
<i>Κόρια αποτελέσματα</i>	Θνητότητα εντός 30 ημερών	Θνητότητα εντός 30 ημερών	Αρτηριακή βατότητα εντός 90 λεπτών
<i>Άλλα αποτελέσματα</i>	Μη θανατηφόρα εγκεφαλικά επεισόδια Μείζονα μη θανατηφόρα καρδιακά συμβάματα	Αμυγή κλινικά οφέλη Θάνατοι ή εγκεφαλικά επεισόδια Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμός αρτηριακής βατότητας Αριστερή κοιλιακή λειτουργία Εγκεφαλικά επεισόδια Επανεμφραξη Αιμορραγία Θάνατοι
<i>Συμπληρωματική θεραπεία</i>	Ασπιρίνη Ηπαρίνη	Ασπιρίνη Ηπαρίνη	Ασπιρίνη Ηπαρίνη

Πηγή: National Institute of Clinical Excellence (NICE)

Η ποιοτική αξιολόγηση των μελετών συνοψίζεται στον πίνακα 4.3 βασισμένη στα κριτήρια που έχει θεσπίσει το Βρετανικό Κέντρο Ανασκοπήσεων και Διάχυσης της γνώσης του Εθνικού Συστήματος Υγείας⁶⁴ Όπως προκύπτει από τον πίνακα όλες οι μελέτες, και ειδικά η ASSENT-2, πληρούν το σύνολο σχεδόν των κριτηρίων, όπως της τυχαιοποίησης, της τυφλοποίησης και της κοινής βάσης συγκρισιμότητα

Πίνακας 4.3: Ποιοτική αξιολόγηση των μελετών

	ASSENT-2 Αλτεπλάση /Τενεκτεπλάση	GUSTO III Αλτεπλάση /Ρετεπλάση	RAPID II Αλτεπλάση /Ρετεπλάση
Γυχαιοποίηση	ναι	ναι	δεν αναφέρεται
Κοινή βάση συγκρισιμότητας	ναι	ναι	ναι
Προσδιορισμός κριτηρίων επιλεξιμότητας	ναι	ναι	ναι
Δήλωση συμπληρωματικών παρεμβάσεων	ναι	ναι	ναι
Γυφλοποίηση αξιολογητών	ναι	ναι	ναι
Γυφλοποίηση διοίκησης	ναι	μερικώς	μερικώς
Γυφλοποίηση συμμετασχόντων	ναι	μερικώς	μερικώς
Γυφλοποίηση αξιολογούμενης διαδικασίας	δεν αναφέρεται	δεν αναφέρεται	δεν αναφέρεται
Θέληση θεραπείας	ναι	ναι	ναι

Πηγή: Προσαρμογή από τη λίστα ποιοτικού ελέγχου των κλινικών δοκιμών του Βρετανικού Κέντρου Ανασκοπήσεων και Διάχυσης της Γνώσης

4.3 Παρουσίαση των βασικών αποτελεσμάτων

Στον πίνακα 4.4 παρουσιάζονται συνοπτικά τα κλινικά αποτελέσματα που προκύπτουν από τις τρεις μελέτες τόσο στο σύνολο του πληθυσμού μελέτης, όσο και σε επιλεγμένες πληθυσμιακές ομάδες. Ως μέτρο αξιολόγησης της κλινικής δραστηριότητας των εξεταζόμενων θρομβολυτικών χρησιμοποιήθηκε το ποσοστό θνητότητας εντός 35 ημερών και ταυτόχρονα συνεκτιμήθηκαν τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως των εγκεφαλικών και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων, καθώς και τα ποσοστά επανέμφραξης, μη ενδοκράνιας αιμορραγίας και αναφυλαξίας. Πριν επιχειρήσουμε την ερμηνεία των αποτελεσμάτων που προκύπτουν είναι σημαντικό να αποσαφηνίσουμε τις προϋποθέσεις υπό τις οποίες δύο φάρμακα θεωρούνται ισοδύναμα ως προς την κλινική τους δραστηριότητα. Σύμφωνα λοιπόν με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικάνικου Κολεγίου των Ιατρών για τις Θωρακικές Παθήσεις⁶⁵ οι μέσες τιμές -1 και $+1$ για διάστημα εμπιστοσύνης 95%⁶⁶.

Αλτεπλάση / Ρετεπλάση

Η αγγειογραφική μελέτη RAPID II κατέδειξε καλύτερη βατότητα των στεφανιαίων αγγείων με τη χορήγηση ρετεπλάσης και συγκεκριμένα επίτευξη αιματικής ροής κατά TIMI¹ 2/3 στο 82% των ασθενών, έναντι 66% των ασθενών που ακολούθησαν αγωγή με αλτεπλάση, στα 60 λεπτά. Εξίσου σημαντική βρέθηκε η διαφορά στην επίτευξη αιματικής ροής κατά TIMI 3 στα 90 λεπτά όπου τα αντίστοιχα ποσοστά για τα δύο φάρμακα ήταν 59.9% για την ρετεπλάση και 45.2% για την αλτεπλάση. Τα παραπάνω αποτελέσματα δημιούργησαν την προσδοκία της καλύτερης κλινικής αποτελεσματικότητας της ρετεπλάσης (έναντι της αλτεπλάσης) εκφραζόμενη με μείωση των ποσοστών θνητότητας λόγω της ταχύτερης επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου⁶⁶ (Bode, 1996). Η υπόθεση αυτή εξετάστηκε στην κλινική δοκιμή GUSTO III- η οποία σχεδιάστηκε ως μελέτη υπεροχής της ρετεπλάσης- όπου όμως απορρίφθηκε (πίνακας 5.5).

¹ Ροή TIMI: Μέθοδος μέτρησης της αρτηριακής βατότητας με χρήση βαθμολογημένης κλίμακας από 0-3

Πίνακας 4.4: Συνοπτική παρουσίαση των κυριότερων κλινικών αποτελεσμάτων των θρομβολυτικών παραγόντων

	Αλτεπλάση/ Τενεκτεπλάση	Αλτεπλάση/ Ρετεπλάση	Αλτεπλάση/ Ρετεπλάση
Θνητότητα 35 ημερών			
α) στο σύνολο του μελετούμενου πληθυσμού	6,15 / 6,18	7,24 / 7,47	8,4 / 4,1
β) σε ασθενείς >75 ετών	19,3 / 17,4	20,2 / 21,6	
γ) σε ασθενείς με ιστική νέκρωση στο ανώτερο τμήμα του καρδιακού μυός	8,2 / 8	9,4 / 10,1	
δ) σε ασθενείς με χρόνο έναρξης της θεραπείας >4 ώρες	9,2 / 7	7,9 / 9,7	
Εγκεφαλικά επεισόδια	1,66 / 1,78	1,79 / 1,64	2,6 / 1,8
Αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια			
α) στο σύνολο του μελετούμενου πληθυσμού	0,94 / 0,93	0,87 / 0,91	
β) σε ασθενείς >75 ετών	2,03 / 1,72		
Επανεμφραξη	3,8 / 4,1	4,2 / 4,2	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάματα			
α) στο σύνολο του μελετούμενου πληθυσμού	5,94 / 4,66	1,2 / 0,95	
β) σε ασθενείς >75 ετών, με Σ.Β.<67 Kg	15,15 / 8,33		
Αναφυλαξία	0,2 / 0,1	0,06 / 0,05	

Πηγή: Optimisizing the Acute Coronary Syndrome Formulary, Special Report, Pharmacy practice news, Μάρτιος 2001

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνηγορούσαν υπέρ της υπεροχής της αλτεπλάσης εφόσον, αυτή σημείωσε μικρότερα ποσοστά θνητότητας. Η απόλυτη διαφορά στα ποσοστά θνητότητας ήταν 0.23%, σε διάστημα εμπιστοσύνης 95% και με όρια αξιοπιστίας από -1,1% έως 0.66% που σημαίνει ότι η ρετεπλάση θα μπορούσε να είναι κατά 1.1% χειρότερη της αλτεπλάσης ή κατά 0.66% καλύτερη της αλτεπλάσης. Η αποτυχία ανάδειξης της ρετεπλάσης ως αποτελεσματικότερης της αλτεπλάσης, παρά την επίτευξη ταχύτερης επαναιμάτωσης με την πρώτη, υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του βαθμού αιματικής ροής κατά TIMI 2/3 και των κλινικών αποτελεσμάτων. Συνεπώς, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την

υιοθέτηση ενδιάμεσων αποτελεσμάτων όπως η αρτηριακή βατότητα αντί των αμιγώς κλινικών, όπως είναι τα ποσοστά θνητότητας εντός 30 ημερών^{67,68}.

Από τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά θνητότητας. Ωστόσο, αν λάβουμε υπόψη μας τα κριτήρια τεκμηρίωσης ισοδυναμίας μεταξύ δυο φαρμάκων της ACCP τότε δεν μπορεί να ειπωθεί ότι η ρετεπλάση είναι ισοδύναμη με την αλτεπλάση⁶⁹. Επιπρόσθετα, με την ίδια μελέτη (GUSTO III) καταδεικνύεται σαφώς η υπεροχή της αλτεπλάσης έναντι της ρετεπλάσης στην αντιμετώπιση ασθενών με αργοπορημένη έναρξη θρομβολυτικής αγωγής καθώς και η διαφορά των αντίστοιχων ποσοστών θνητότητας ανέρχεται στο 1.8% (7.9% για την αλτεπλάση έναντι 9.7% για τη ρετεπλάση).

Αλτεπλάση / Τενεκτεπλάση

Η μελέτη ASSENT-2 σχεδιάστηκε με σκοπό να καταδείξει την ισοδυναμία της τενεκτεπλάσης με την αλτεπλάση με βάση τα ποσοστά θνητότητας εντός 30 ημερών. Η ισοδυναμία αυτή πράγματι αποδείχθηκε (πίνακας 3.4) και μάλιστα ειδικά για τους ασθενείς με αργοπορημένη έναρξη θεραπείας (>4 ωρών) η τενεκτεπλάση παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας (7% η τενεκτεπλάση έναντι 9.2% η αλτεπλάση).

Επιπρόσθετα διαφάνηκε η υπεροχή της τενεκτεπλάσης στην αποφυγή εκδήλωσης μείζονων αιμορραγικών συμβαμάτων ιδιαίτερος όσον αφορά τις ηλικιωμένες γυναίκες χαμηλού σωματικού βάρους όπου η διαφορά στα ποσοστά θνητότητας μεταξύ των δύο φαρμάκων ανέρχεται 6.72% υπέρ της τενεκτεπλάσης. Περαιτέρω ανάλυση της μελέτης αυτής από τους Tifenbrunn και συν.⁷⁰ προσδιόρισε ότι η ειδικότητα της τενεκτεπλάσης στο θρόμβο είναι 14 φορές μεγαλύτερη από αυτή της αλτεπλάσης. Έτσι, ενώ η δραστηκότητά της έναντι του θρόμβου [διέγερση της

μετατροπής του πλασμιγόνου σε πλασμίνη και ακόλουθη αποδόμηση του ινώδους σε διαλυτά προϊόντα (FDPs)] είναι ισοδύναμη με της αλτεπλάσης, η δράση της στη συστηματική κυκλοφορία περιορίζεται μόνο στο 6% της αλτεπλάσης εξηγώντας έτσι τα χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγικών συμβαμάτων της τενεκτεπλάσης. Η ίδια επίσης, ερευνητική ομάδα κατέληξε στο συμπέρασμα (με βάση τα ευρήματα της ASSENT-2) ότι με μία μόνο δόση τενεκτεπλάσης επιτυγχάνεται λύση του θρόμβου κατά 50% μέσα σε 30 λεπτά από την έναρξη της θεραπείας, ενώ με την αλτεπλάση, για την επίτευξη του ίδιου αποτελέσματος απαιτούνται πέραν των δύο ωρών.

Αναφορικά με την αρτηριακή βατότητα η κλινική δοκιμή TIMI 10B² κατέγραψε ισοδύναμο αποτέλεσμα και για τα δύο φάρμακα. Συγκεκριμένα, επίτευξη αρτηριακής ροής κατά TIMI 3 στα 90 λεπτά σημειώθηκε σε ποσοστό 63% και στις δύο ομάδες ασθενών (τόσο αυτών που έλαβαν δόση εφόδου αλτεπλάσης, όσο και αυτών που τους χορηγήθηκε τενεκτεπλάση σε δόση 40mg).

Ρετεπλάση / Τενεκτεπλάση

Εξαιτίας της έλλειψης μελετών στις οποίες να επιχειρείται άμεση σύγκριση της ρετεπλάσης με την τενεκτεπλάση, οι προσπάθειές μας επικεντρώνονται στην επαγωγική εξαγωγή ασφαλών κατά το δυνατόν συμπερασμάτων με βάση τις μελέτες ASSENT-2 και GUSTO III. Στα πλαίσια της συγκεκριμένης μελέτης επιχειρήθηκε ο προσδιορισμός ενός συνδυασμένου (από τις δυο κλινικές δοκιμές) ποσοστού θνητότητας για την αλτεπλάση (κοινό φάρμακο και στις δύο μελέτες), και ακολούθως ο υπολογισμός των σταθμισμένων ποσοστών θνητότητας της ρετεπλάσης και της τενεκτεπλάσης (πίνακας 4.5).

² **TIMI 10B:** Πρόκειται για αγγειογραφική δοκιμή με πληθυσμό μελέτης 886 ασθενείς στους οποίους έγινε σύγκριση της αρτηριακής βατότητας, κατόπιν χορήγησης μιας δόσης εφόδου αλτεπλάσης έναντι μιας εφάπαξ δόσης τενεκτεπλάσης 30-40 mg.

Πίνακας 4.5: Σταθμισμένα ποσοστά θνητότητας των εξεταζόμενων θρομβολυτικών φαρμάκων.

	GUSTO III	ASSENT-2
Θρομβολυτικό	Αλτεπλάση	Αλτεπλάση
Αναφερόμενα στις μελέτες	7.24	6.15
ποσοστά θνητότητας		
Συνδυασμένο ποσοστό		6.54
θνητότητας (combined rate)		
Σταθμισμένοι Διορθωτικοί		
Παράγοντες (Adjustment factors)	x0.903	x1.06

Θρομβολυτικό	Ρετεπλάση	Τενεκτεπλάση
Αναφερόμενα στις μελέτες	7.47	6.18
ποσοστά θνητότητας		
Σταθμισμένα ποσοστά	6.75	6.55
θνητότητας		

Πηγή: Εργαστήριο Οργάνωσης και Αξιολόγησης Υπηρεσιών Υγείας, ΕΚΠΑ

Όπως προκύπτει από τον πίνακα 5.6 η τενεκτεπλάση υπερέρχει της ρετεπλάσης με βάση τα σταθμισμένα ποσοστά θνητότητας (6.55% και 6.75% αντίστοιχα). Επίσης, με την ίδια μεθοδολογία σταθμίστηκε και το ποσοστό εκδήλωσης Συμφορητικής Καρδιακής Ανεπάρκειας το οποίο για την αλτεπλάση και τη ρετεπλάση ανέρχεται στο 16% περίπου, ενώ για την τενεκτεπλάση υπολογίστηκε στο 14%. Τονίζεται ωστόσο, ότι τα συμπεράσματα αυτά θα πρέπει να επιβεβαιωθούν και από αντίστοιχες μελέτες

άμεσης κλινικής σύγκρισης των δύο φαρμάκων πριν υιοθετηθούν από την ιατρική κοινότητα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟ-ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Σύμφωνα με την επισταμένη αναζήτηση που επιχειρήθηκε στα πλαίσια της συγκεκριμένης εργασίας, διαπιστώθηκε ένδεια κλινικών μελετών στις οποίες να συγκρίνεται η κλινική αποτελεσματικότητα των θρομβολυτικών φαρμάκων σε προνοσοκομειακές δομές. Οι ολιγάριθμες μελέτες που εκπονήθηκαν αναφορικά με το συγκεκριμένο θέμα εστιάστηκαν κυρίως σε θέματα δραστικότητας και ασφάλειας για τη χορήγηση των συγκεκριμένων σκευασμάτων σε προνοσοκομειακές δομές^{71,72}. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες αφορούν στην αλτεπλάση και εκπονήθηκαν στην Ευρώπη και τον Καναδά. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία προκειμένου να τους χορηγηθεί το σκεύασμα εξωνοσοκομειακά ή εντός του νοσοκομείου και σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε το ίδιο σκεύασμα. Τα πρωτογενή αποτελέσματα που αξιολογήθηκαν ήταν ο εξοικονομηθέντας χρόνος και η θνητότητα καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Στη συνέχεια ο Morrison και οι συνεργάτες του⁷³ επιχείρησαν μία μετά- ανάλυση για έξι από αυτές τις μελέτες. Τα σκευάσματα που χορηγήθηκαν στις συγκεκριμένες μελέτες ήταν η ανιστρεπλάση (anistreplase), η ουρακινάση και η αλτεπλάση. Στην μετά ανάλυση αυτή επιχειρήθηκε η ομαδοποίηση των τριών αυτών σκευασμάτων λόγω των πολλών κλινικών ομοιοτήτων των φαρμάκων αυτών. Σύμφωνα με το σκεπτικό αυτό αγνοούνται οι διαφορές των συγκεκριμένων σκευασμάτων σε όρους κλινικής αποτελεσματικότητας καθώς επίσης και τα αποτελέσματα κλινικών μελετών⁷⁴ στις οποίες καταδείχθηκε ότι η ανιστρεπλάση (anistreplase) ήταν λιγότερο αποτελεσματική από την accelerated αλτεπλάση παρότι η ανιστρεπλάση ήταν το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο χορηγηθέν φάρμακο σε προνοσοκομειακές δομές, σύμφωνα με τις υπάρχουσες μελέτες.

Η μελέτη του Morrison⁷³ κατέδειξε ένα σημαντικό ποσοστό μείωσης της θνητότητας όταν γίνεται προ-νοσοκομειακή χρήση θρομβολυτικών σκευασμάτων σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των μεμονωμένων μελετών οι οποίες απέτυχαν να δείξουν στατιστικώς σημαντική διαφορά στη θνητότητα ανάλογα με το χρόνο χορήγησης (προ- ή ενδο- νοσοκομειακά). Σύμφωνα με το Morrison⁷³ η σχετική μείωση της θνητότητας για τους ασθενείς που έλαβαν θρομβολυτικά σκευάσματα προ- νοσοκομειακά ήταν 17% σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ενδο νοσοκομειακά (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 2%, 30%, p=0.03). Το στοιχείο αυτό μεταφράζεται σε απόλυτη μείωση της θνητότητας κατά 1.6%, δηλαδή 16 περισσότεροι ζώντες ασθενείς/ 1000 ασθενείς όταν έχει προηγηθεί προνοσοκομειακή θεραπεία σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θρομβολυτικό σκεύασμα ενδο νοσοκομειακά. Βέβαια, θα πρέπει να σημειωθεί ότι από τα σκευάσματα που αξιολογήθηκαν στην μετα- ανάλυση του Morrison τα δύο σχεδόν έχουν εκλείψει από την ιατρική πράξη (anistreplase & urokinase) ενώ η αλτεπλάση δεν θεωρείται κατάλληλη για χρήση από μεμονωμένες εξωνοσοκομειακές δομές. Επίσης, ορισμένες μελέτες βασισμένες σε κλειστούς πληθυσμούς (κοόρτη) ανέφεραν την ρετεπλάση ως ένα σκεύασμα που πιθανώς θα μπορούσε να χορηγηθήκε εξωνοσοκομειακά αλλά δεν παρείχαν τις ανάλογες τεκμηριωμένες επιστημονικά μαρτυρίες σε σύγκριση με άλλα σκευάσματα σε άρτια σχεδιασμένες κλινικές μελέτες. Οι Sutcliffe και οι συνεργάτες⁷⁵ επισημαίνουν επίσης, τα οφέλη έναρξης της θρομβολυτικής αγωγής σε προνοσοκομειακές δομές κατά την κρίσιμη πρώτη ώρα, και συστήνουν ως κατάλληλο φάρμακο την τενεκτεπλάση λόγω του συγκριτικού πλεονεκτήματος της εφάπαξ χορήγησής της, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα θρομβολυτικά⁷⁶.

Εν κατακλείδι, είναι γεγονός ότι υπάρχει ένδεια μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των θρομβολυτικών σκευασμάτων σε εξωνοσοκομειακές δομές. Για το λόγο αυτό τα συμπεράσματα αναφορικά με την επιλογή του κατάλληλου σκευάσματος θα πρέπει να εξαχθούν από μελέτες που αναφέρονται στην ενδονοσοκομειακή χορήγηση των θρομβολυτικών. Επιπρόσθετα, για την επιλογή είναι απαραίτητο να ληφθεί υπόψη και η ευκολία κατά τη χορήγηση και φυσικά η σχέση κόστους- αποτελέσματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Είναι γεγονός ότι ελάχιστες μόνο μελέτες πραγματεύονται το αντικείμενο της οικονομικής αποτίμησης των θεραπευτικών φαρμακευτικών σχημάτων για την αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Όλες σχεδόν, από όσες έχουν εκπονηθεί αφορούν στη σύγκριση του λόγου κόστους – αποτελέσματος μεταξύ της αλτεπλάσης και της στρεπτοκινάσης⁷⁷⁻⁸⁴, και οι περισσότερες από αυτές στηρίχθηκαν στις κλινικές δοκιμές GUSTO I⁸⁵ (όπου επιχειρήθηκε σύγκριση της αλτεπλάσης και της στρεπτοκινάσης) και GREAT⁸⁶ [στην οποία επιχειρήθηκε η σύγκριση της χορήγησης ανιστρεπλάσης (anistreplase) πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο με την χορήγηση θρομβόλυσης μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο].

Στις μελέτες αυτές το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μέτρο για την εκτίμηση του λόγου κόστους- αποτελεσματικότητας είναι το κόστος ανά επιπλέον έτος επιβίωσης, ενώ μέτρο για την εκτίμηση του αποτελέσματος και συγκεκριμένα της χρησιμότητας απετέλεσαν τα Ποιοτικώς Σταθμισμένα Έτη Ζωής. Η χρονική διάρκεια των αναλύσεων διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφόρων μελετών. Σε όσες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα για την εκτίμηση της επιβίωσης, ο χρονικός ορίζοντας ήταν αισθητά μεγαλύτερος από την πραγματική διάρκεια εκπόνησης της μελέτης. Επίσης, θα πρέπει να αναφερθεί ότι κάποιες μελέτες περιορίστηκαν στον υπολογισμό του κόστους μόνο κατά τον πρώτο χρόνο μετά την εκδήλωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ σε άλλες έγινε προσπάθεια εκτίμησης του κόστους των φροντίδων υγείας καθ' όλη τη διάρκεια της (προσδόκιμης) ζωής του ασθενούς. Στους πίνακες που ακολουθούν (πίνακες 6.1, 6.2, 6.3, 6.4) αναλύονται οι μελέτες οικονομικής αξιολόγησης που εντοπίστηκαν στη βιβλιογραφία, με βάση τις οποίες αναπτύχθηκε

το μοντέλο οικονομικής αξιολόγησης της τενεκτεπλάσης, όπως αυτό παρουσιάζεται στα παρακάτω κεφάλαια.

6.1 Είδη κόστους

Δύο είναι τα βασικά είδη κόστους που λήφθηκαν υπόψη στις εξεταζόμενες μελέτες: α) το ενδονοσοκομειακό κόστος και β) το κόστος της συνεχιζόμενης υγειονομικής φροντίδας μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει το κόστος των θρομβολυτικών παραγόντων και των θεραπευτικών παρεμβάσεων καθώς και το κόστος νοσηλείας, όπως και το κόστος του προσωπικού. Στη δεύτερη κατηγορία συμπεριλαμβάνονται το κόστος παρακολούθησης των ασθενών από τα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων καθώς και το κόστος θεραπείας των παρενεργειών της θρομβολυτικής αγωγής (πίνακας 6.2).

6.2 Αποτελέσματα μελετών

Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν δείκτες αξιολόγησης των αποτελεσμάτων των θρομβολυτικών παραγόντων, παρόμοιους με αυτούς που αναφέρονται στην κλινική δοκιμή GUSTO I⁸⁵. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονταν η θνητότητα εντός 30 ημερών, η θνητότητα σε ένα χρόνο, τα κερδισμένα έτη ζωής καθώς και τα Ποιοτικώς Σταθμισμένα Έτη Ζωής (QALYs), αλλά και οι παρενέργειες των θρομβολυτικών παραγόντων όπως ο κίνδυνος εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου, επανέμφραξης, μείζονος αιμορραγίας, αναφυλαξίας και Συμφορητικής Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΣΚΑ) (πίνακας 6.3).

6.3 Ανάλυση κόστους- αποτελεσματικότητας

Είναι αξιοσημείωτο ότι οι περισσότερες από τις εξεταζόμενες μελέτες διεξήχθησαν με την υποστήριξη φαρμακοβιομηχανιών. Σε πέντε μελέτες επιχειρήθηκε ανάλυση αποτελεσμάτων σε υποομάδες πληθυσμού σχετικά με την ηλικία, την ανατομική θέση της στένωσης και το χρόνο έναρξης της θεραπείας. Τα

αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης έδειξαν ότι ευνοϊκότεροι λόγοι κόστους – αποτελεσματικότητας επιτυγχάνονται, όταν υποβάλλονται σε θρομβολυτική αγωγή ηλικιωμένοι εμφραγματίες, ασθενείς με στένωση στο ανώτερο τμήμα του μυοκαρδίου και οι ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία εγκαίρως (πίνακας 6.4). Σε όλες τις μελέτες έγινε ανάλυση ευαισθησίας, είτε μονής είτε διπλής ή ακόμη και τριπλής κατεύθυνσης.

6.4 Αποτελέσματα αξιολόγησης κλινικών μελετών

Οι προ της κλινικής δοκιμής GUSTO I⁸⁵ μελέτες άμεσης σύγκρισης της αλτεπλάσης με τη στρεπτοκινάση κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η στρεπτοκινάση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως το θρομβολυτικό επιλογής με την καλύτερη σχέση κόστους αποτελέσματος, τουλάχιστον έως ότου αποδειχθεί η κλινική υπεροχή της αλτεπλάσης έναντι της στρεπτοκινάσης. Ωστόσο μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής GUSTO I,⁸⁵ όπου αποδείχθηκε η υπεροχή της αλτεπλάσης έναντι της στρεπτοκινάσης όσον αφορά τη θνητότητα, καθώς και αντιστοίχων οικονομικών μελετών, η αλτεπλάση φαίνεται να είναι με τη βέλτιστη σχέση κόστους- αποτελέσματος.

Πίνακας 6.1: Χαρακτηριστικά οικονομικών μελετών

Μελέτη	Τύπος Αξιολόγησης	Φάρμακα
Goel and Naylor, Καναδάς 1992 (103)	Ανάλυση αποτελεσματικότητας Κόστος ανά κερδισμένο έτος ζωής	Στρεπτοκινάση (ΣΤΡΠ)/ Αλτεπλάση (ΑΛΤ)
Kalish et al., 1995 (104)	Ανάλυση αποτελεσματικότητας και ανάλυση χρησιμότητας Κόστος ανά κερδισμένο έτος ζωής	κόστους/ ΣΤΡΠ/ΑΛΤ
Kellett, 1996 (105)	Ανάλυση αποτελεσματικότητας και ανάλυση χρησιμότητας Κόστος ανά κερδισμένο έτος ζωής	κόστους/ ΑΛΤ/ΣΤΡΠ

Πληθυσμός	Διάρκεια
Υποθετικός πληθυσμός μη ηλικιωμένων ασθενών με μη επιλεγμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η ανάλυση ευαισθησίας επέτρεψε την εξαγωγή συμπερασμάτων και για υποδομές ασθενών υψηλού κινδύνου	Δεδομένα μελέτης: 4 εβδ. Μετά το OEM. Αναγωγή δεδομένων: 5 χρόνια
Υποθετικός πληθυσμός ασθενών με θρομβολυτικής αγωγής οι οποίοι αναζήτησαν βοήθεια εντός 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ζωής	Δεδομένα μελέτης: 1 έτος Αναγωγή δεδομένων καθόλη τη διάρκεια ζωής
65χρονοι υποθετικοί ασθενείς με διεγνωσμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι οποίοι αναζήτησαν βοήθεια εντός 4 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων	Δεδομένα μελέτης: 30 μέρες μετά το OEM. Αναγωγή δεδομένων καθόλη τη διάρκεια ζωής

Lorenzoni et al., Γερμανία, Ιταλία, Αγγλία, Αμερική, 1998 (110)	Ανάλυση κόστους/ αποτελεσματικότητας Κόστος ανά κερδισμένο έτος ζωής	Ανασυστασμένη ΑΛΤ/ΣΤΡΠ	Υποθετικός πληθυσμός 1000 ασθενών με OEM με τα κλινικά χαρακτηριστικά που περιγράφονται στην κλινική δοκιμή GUSTO (18)	Δεδομένα μελέτης: 30 μέρες μετά το OEM.
Mark et al., 1995 (106)	Ανάλυση κόστους/ αποτελεσματικότητας και ανάλυση κόστους/ χρησιμότητας Κόστος ανά κερδισμένο έτος ζωής και κόστος ανά Ποιοτικώς Σταθμισμένο Έτος Ζωής (ΠΣΕΖ)	ΑΛΤ/ΣΤΡΠ	Οι ασθενείς που περιλαμβάνονται στην κλινική δοκιμή GUSTO (18)	Δεδομένα μελέτης: 1 έτος μετά το OEM. Αναγωγή δεδομένων καθόλη τη διάρκεια ζωής
Massel, Καναδάς, 1999 (107)	Ανάλυση κόστους/ αποτελεσματικότητας Κόστος για επιπρόσθετη βραχυχρόνια επιβίωση	ΣΤΡΠ+ασπιρίνη/ ΑΛΤ+ασπιρίνη	Υποθετικός πληθυσμός μη ηλικιωμένων ασθενών με μη επιλεγμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου που παρουσιάζουν αντίσταση στη ΣΤΡΠ	Δεδομένα μελέτης: 5-6 εβδ μετά το OEM

Naylor and Bronskill,	Ανάλυση κόστους/	
Καναδάς 1993 (108)	αποτελεσματικότητας	ΑΛΤ/ΣΤΡΠ
	Κόστος για επιπρόσθετη	
	βραχυχρόνια επιβίωση	
Pele et al.,	Γαλλία Ανάλυση κόστους/	
1997 (109)	αποτελεσματικότητας	ΑΛΤ/ΣΤΡΠ
	Κόστος ανά κερδισμένο	
	έτος ζωής	

Υποθετικός πληθυσμός μη ηλικιωμένων ασθενών με μη
επιπλεγμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η ανάλυση
ευαισθησίας επέτρεψε την εξαγωγή συμπερασμάτων και Δεδομένα μελέτης: 5-6 εβδ μετά το
για υποδομές ασθενών υψηλού κινδύνου OEM

602 ασθενείς που επέζησαν αρχικώς από OEM τον
Φεβρουάριο του 1993 και 102 ασθενείς που πέθαναν την
ίδια χρονική περίοδο Δεδομένα μελέτης: 1 έτος μετά το
OEM.

Πίνακας 6.2: Είδη κόστους και μέθοδοι υπολογισμού τους

Μελέτη	Είδη κόστους	Μέθοδοι υπολογισμού του κόστους
Goel and Naylor, Καναδάς 1992 (103)	Κόστος θρομβολυτικών φαρμάκων, κόστος θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση του OEM. Δεν λήφθηκε υπόψη το κόστος της μακροχρόνιας φροντίδας υγείας	Ο υπολογισμός του κόστους των παρεμβάσεων έγινε με βάση τη μελέτη κοστολόγησης που εκπονήθηκε από τέσσερα πανεπιστημιακά νοσοκομεία του Καναδά (1986-1988). Το κόστος του προσωπικού υπολογίστηκε από τον κατάλογο χρεώσεων του Ασφαλιστικού Οργανισμού Υγείας του Οντάριο. Το κόστος των φαρμάκων αντλήθηκε από τις Φαρμακοβιομηχανίες.
Kalish et al., ΗΠΑ 1995 (104)	Κόστος θρομβολυτικής αγωγής, κόστος θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της αναφυλαξίας και της αιμορραγίας. Κόστος μακροχρόνιας φροντίδας για την αντιμετώπιση τόσο της στεφανιαίας νόσου, όσο και της ανικανότητας συνεπεία εγκεφαλικού.	Το κόστος των θρομβολυτικών φαρμάκων, των νοσηλίων, και του προσωπικού αντλήθηκε από το νοσοκομείο Brigham and Woman. Για τα υπόλοιπα είδη κόστους λήφθηκαν υπόψη οι τιμές που αναφέρονται στον εθνικό τιμοκατάλογο.
Kellett, Ιρλανδία 1996 (105)	Κόστος θρομβολυτικής αγωγής, κόστος θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση του OEM, της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και των αναφυλακτικών, αιμορραγικών και εγκεφαλικών επεισοδίων. Μακροχρόνιο κόστος κατ' οίκον νοσηλείας των παραπάνω περιπτώσεων.	Το κόστος νοσηλείας προσδιορίστηκε από τις Ομοιογενείς Διαγνωστικά Κατηγορίες (DRGs). Το κόστος των φαρμάκων από τις λίστες. Το κόστος αντιμετώπισης των εγκεφαλικών επεισοδίων και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας υπολογίστηκε κατά προσέγγιση και κατόπιν προσωπικής επικοινωνίας με τους ασθενείς.

<p>Lorenzoni et al., Γερμανία, Ιταλία, Αγγλία, Αμερική, 1998 (110)</p>	<p>Μελετήθηκε η διαφορά κόστους μεταξύ διαθέσιμων θρομβολυτικών φαρμάκων</p>	<p>Το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής προσδιορίστηκε από τις λίστες τιμών φαρμάκων της κάθε χώρας.</p>
<p>Mark et al., ΗΠΑ, 1995 (106)</p>	<p>Κόστος θρομβολυτικής αγωγής, κόστος θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου, κόστος νοσηλείας, επανεισαγωγών και παρακολούθησης των ασθενών. Δεν υπολογίστηκαν οι διαφορές στο κόστος μετά από ένα χρόνο μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαφορετική φαρμακευτική αγωγή.</p>	<p>το κόστος της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας, της παρακολούθησης καθώς και οι αμοιβές των γιατρών προσδιορίστηκαν από τον τιμοκατάλογο υγειονομικών χρεώσεων του προγράμματος Medicare της Βόρειας Καρολίνας. Το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής υπολογίστηκε από τη λίστα τιμών φαρμάκων.</p>
<p>Massel, Καναδάς, 1999 (107)</p>	<p>Κόστος θρομβολυτικών φαρμάκων, κόστος θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση του OEM. Δεν λήφθηκε υπόψη το κόστος της μακροχρόνιας φροντίδας υγείας</p>	<p>Ο υπολογισμός του κόστους των παρεμβάσεων έγινε με βάση τη μελέτη κοστολόγησης που εκπονήθηκε από τέσσερα πανεπιστημιακά νοσοκομεία του Καναδά (1986-1988). Το κόστος του προσωπικού υπολογίστηκε από τον κατάλογο χρεώσεων του Ασφαλιστικού Οργανισμού Υγείας του Οντέριο. Το κόστος των φαρμάκων αντλήθηκε από τις Φαρμακοβιομηχανίες.</p>

Naylor and Bronskill, Καναδάς 1993 (108)	Κόστος θρομβολυτικών φαρμάκων και λοιπών θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση του OEM	Ο υπολογισμός του κόστους των παρεμβάσεων έγινε με βάση τη μελέτη κοστολόγησης που εκπονήθηκε από τέσσερα πανεπιστημιακά νοσοκομεία του Καναδά (1986-1988). Το κόστος του προσωπικού υπολογίστηκε από τον κατάλογο χρεώσεων του Ασφαλιστικού Οργανισμού Υγείας του Οντέριο. Το κόστος των φαρμάκων αντλήθηκε από τις Φαρμακοβιομηχανίες.
Pele et al., Γαλλία 1997 (109)	Κόστος θρομβολυτικών φαρμάκων και λοιπών θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση του OEM, κόστος νοσηλείας και επανεισαγωγών. Ο υπολογισμός του κόστους έγινε μέχρι ένα χρόνο μετά τη θεραπεία.	Το κόστος θεραπείας υπολογίστηκε από το αρχείο "Θεραπευτικής Τακτικής για την αντιμετώπιση του Εμφράγματος του Μυοκαρδίου" το οποίο περιελάμβανε δεδομένα από 327 γενικά νοσοκομεία και 1828 ασθενείς, καθώς και πληροφορίες για το κόστος παρακολούθησης 700 από τους παραπάνω ασθενείς.

Πίνακας 6.3: Παρουσίαση των λόγων κόστους- αποτελεσματικότητας

Μελέτη	Λόγος κόστους αποτελεσματικότητας (K/A)	Αποτελέσματα ανάλυσης υποομάδων	Ανάλυση ευαισθησίας	Συμπεράσματα
Goel and Naylor, Καναδάς 1992 (103)	Εφόσον η αλτεπλάση υπερέχει της στρεπτοκινάσης, τότε το κόστος ανά κερδισμένο έτος ζωής ανέρχεται σε \$58.600; Αν απλώς πλεονεκτεί στη διατήρηση της αριστερής κοιλίας σε καλή κατάσταση τότε το κόστος ανά κερδισμένο έτος ζωής είναι \$37.400	Δεν αναφέρθηκαν	Τα αποτελέσματα ήταν σχεδόν ανεπηρέαστα από τις αλλαγές σε οποιαδήποτε παράμετρο εκτός από τα βραχυπρόθεσμα ποσοστά θνητότητας με την αλτεπλάση, το κόστος της αλτεπλάσης και τη συχνότητα εφαρμογής της συγκεκριμένης αγωγής.	Η στρεπτοκινάση είναι οικονομικά πιο αποδοτική χωρίς όμως να υπερτερεί όσον αφορά τη βραχυχρόνια θνητότητα
Kalish et al., ΗΠΑ 1995 (104)	\$30.300 για κάθε επιπλέον κερδισμένο Ποιτικά Σταθμισμένο Έτος Ζωής με τη χορήγηση αλτεπλάσης αντί στρεπτοκινάσης (με βάση τη θνητότητα 30 ημερών από τη μελέτη GUSTO) \$27.400 για κάθε επιπλέον QALY με βάση τη θνητότητα σε ένα χρόνο	Οι λόγοι K-A ήταν πιο ευνοϊκοί όταν υπολογίστηκαν για ηλικιωμένους ασθενείς (<\$50.000/QALY για προσδόκιμο επιβίωσης άνω των 5 ετών), για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία εντός των πρώτων 6 ωρών (\$34.000/QALY) και για ασθενείς με στένωση στο πρόσθιο τμήμα του μυοκαρδίου (\$16.300/QALY)	Τα αποτελέσματα επηρεάζονται από: <ul style="list-style-type: none"> -τη διαφορά στα ποσοστά θνητότητας μεταξύ στρεπτοκινάσης και αλτεπλάσης (ωστόσο ακόμη και αν η αλτεπλάση πλεονεκτεί έναντι της στρεπτοκινάσης και μόνο κατά το ήμισυ από αυτό που παρουσιάζεται στη μελέτη GUSTO, κόστος ανά QALY παραμένει <\$60.000), -το κόστος της θρομβολυτικής αγωγής -το προσδόκιμο επιβίωσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου 	Παρά το υψηλότερο κόστος της αλτεπλάσης σε σύγκριση με τη στρεπτοκινάση, η αλτεπλάση είναι πιο συμφέρουσα για την αντιμετώπιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η διαπίστωση αυτή γίνεται με πολλές παραδοχές σχετικά με τα κλινικά αποτελέσματα και το κόστος.
Kellett, Ιρλανδία 1996 (105)	Ο λόγος κόστους - αποτελεσματικότητας της αλτεπλάσης έναντι της στρεπτοκινάσης βρέθηκε £6290,29 ανά έτος ή £6176,72 ανά QALY	Οι λόγοι K-A ήταν πιο ευνοϊκοί όταν υπολογίστηκαν για ηλικιωμένους ασθενείς και για ασθενείς με στένωση στο πρόσθιο τμήμα του μυοκαρδίου. Όσο αυξάνεται ο κίνδυνος εκδήλωσης εγκεφαλικού μετά από θεραπεία, τόσο χειροτερεύει τη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας, ενώ όσο αυξάνει ο κίνδυνος θανάτου (λόγω μη θεραπείας), ο λόγος K-A βελτιώνεται	Τα αποτελέσματα επηρεάζονται από: <ul style="list-style-type: none"> -το αυξημένο κόστος της αλτεπλάσης έναντι της στρεπτοκινάσης -τα μειωμένα ποσοστά επιβίωσης το χρόνο έναρξης της θεραπείας μετά την έναρξη των συμπτωμάτων -την ηλικία του ασθενούς -την πιθανότητα θανάτου από έμφραγμα του μυοκαρδίου -την πιθανότητα εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από τη θεραπεία 	Η έγκυρη χορήγηση της αλτεπλάσης σε συγκεκριμένους ασθενείς συνεπάγεται αποδοτική χρήση των πεπερασμένων πόρων του τομέα της υγείας

Μελέτη	Λόγος κόστους αποτελεσματικότητας (K/A)	Αποτελέσματα ανάλυσης υποομάδων	Ανάλυση ευαισθησίας	Συμπεράσματα
Lorenzoni et al., Γερμανία, Ιταλία, Αγγλία, Αμερική, 1998 (110)	Το πρόσθετο κόστος ανά επιπλέον κερδισμένο (σε ECU) έτος: 132.199 (Γερμανία), 146.652 (Ιταλία), 100.757 (Ηνωμένο Βασίλειο), 198.254 (ΗΠΑ)	Οι λόγοι K-A ήταν πιο ευνοϊκοί όταν υπολογίστηκαν για ηλικιωμένους ασθενείς και για ασθενείς με στένωση στο πρόσθιο τμήμα του μυοκαρδίου. Οι βέλτιστοι λόγοι K-A βρέθηκαν στην Αγγλία	Τα ποσοστά μείωσης του κινδύνου (θανάτου) που παρουσιάζονται στη μελέτη GUSTO βρίσκονται εντός διαστήματος εμπιστοσύνης 95%. Στο κατώτερο άκρο αυτού του διαστήματος η αλτεπλάση μπορεί να καταλήξει να είναι περισσότερο ακριβή και λιγότερο αποτελεσματική	Ο λόγος K-A της αλτεπλάσης έναντι της στρεπτοκινάσης διαφέρει σημαντικά από χώρα σε χώρα εξαιτίας των παρατηρούμενων διαφορών στις τιμές των φαρμάκων. Η επιλεκτική χορήγηση θρομβολυτικών για ορισμένες θέσεις εκδήλωσης του εμφράγματος, είναι περισσότερο αποδοτική από ότι η καθολική χρήση της αλτεπλάσης
Mark et al., ΗΠΑ, 1995 (106)	Ο οριακός λόγος K-A από τη χρήση της αλτεπλάσης αντί της στρεπτοκινάσης για κάθε κερδισμένο έτος ζωής ήταν \$32.678, ενώ για κάθε QALY υπολογίστηκε σε \$36.402 Undiscounted κόστος ανά κερδισμένο έτος \$20.468	Οι λόγοι K-A ήταν πιο ευνοϊκοί όταν υπολογίστηκαν για ηλικιωμένους ασθενείς και για ασθενείς που υπέστησαν ανώτερο έμφραγμα ο λόγος K-A βρέθηκε >\$50.000/QALY για ασθενείς ηλικίας κάτω των 40 ετών, ενώ για τους εμφραγματίες που υπέστησαν κατώτερο έμφραγμα ο λόγος K-A βρέθηκε >\$50.000/QALY για ασθενείς άνω των 60 ετών	Τα αποτελέσματα επηρεάζονται από: -τη μείωση της μακροχρόνιας επιβίωσης κατόπιν χορήγησης αλτεπλάσης -την αύξηση των προβλεπόμενων ιατρικών δαπανών για τη θεραπεία με αλτεπλάση, μετά από ένα χρόνο	Ο λόγος K-A της αλτεπλάσης (παρά της στρεπτοκινάσης) μπορεί να θεωρηθεί συγκρίσιμος με τους λόγους K-A άλλων γνωστών φαρμακευτικών αγωγών

Μελέτη	Λόγος κόστους αποτελεσματικότητας (K/A)	Αποτελέσματα ανάλυσης υποομάδων	Ανάλυση ευαισθησίας	Συμπεράσματα
Massel, Καναδάς, 1999 (107)	Η χορήγηση αλτεπλάσης αντί στρεπτοκινάσης αποτελεί μια εναλλακτική συμφέρουσα λύση, όταν η αντίσταση στη στρεπτοκινάση είναι μεγάλη (\$54.158 για βραχυπρόθεσμη επιβίωση με 50% αντοχή) υπολογίζοντας 1% απόλυτη μείωση της θνητότητας. Καθώς η αντίσταση μειώνεται, η αλτεπλάση καθίσταται λιγότερο συμφέρουσα επιλογή.	Δεν αναφέρθηκαν	Σε αυτή τη μελέτη K-A εξετάστηκαν το ποσοστό των ασθενών με αντίσταση στη στρεπτοκινάση καθώς και το επιπλέον ποσοστό μείωσης της θνητότητας από τη χρήση της αλτεπλάσης αντί της στρεπτοκινάσης. Η αλτεπλάση βρέθηκε να είναι οικονομικά αποδοτική, όταν τα ποσοστά αντίστασης στη στρεπτοκινάση ήταν υψηλά, ακόμη και αν η απόλυτη μείωση της θνητότητας (με τη χορήγηση αλτεπλάσης) ήταν μέτρια.	Η χορήγηση αλτεπλάσης σε ασθενείς που προηγουμένως υποβλήθηκαν σε θεραπεία με στρεπτοκινάση είναι οικονομικά αποδοτική σε σχέση με το αποτέλεσμα αλλά καθίσταται λιγότερο αποδοτική καθώς μειώνεται η αντίσταση στη στρεπτοκινάση.
Naylor and Bronskill, Καναδάς 1993 (108)	Εφόσον η αλτεπλάση υπερέχει κλινικά της στρεπτοκινάσης τότε αποτελεί οικονομικά αποδοτικό υποκατάστατο της στρεπτοκινάσης. Για μείωση της θνητότητας κατά 1%, το κόστος της επιπλέον βραχυχρόνιας επιβίωσης είναι \$277.860	Δεν αναφέρθηκαν	Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι η μεταβολή στη μείωση του ποσοστού θνητότητας από 4% σε 0,5% συνεπάγεται μεταβολή στο επιπλέον κόστος της βραχυπρόθεσμης επιβίωσης από \$69.465 σε \$555.721	Η τελική κρίση για την αποτελεσματικότητα της αλτεπλάσης σε σχέση με το κόστος θα πρέπει να εξαχθεί λαμβάνοντας υπόψη τα εμπειρικά αποτελέσματα από την κλινική δοκιμή GUSTO
Pele et al., Γαλλία 1997 (109)	Το πρόσθετο κόστος της αλτεπλάσης έναντι της στρεπτοκινάσης ήταν F 70.128 ανά κερδισμένο έτος ζωής	Ο λόγος K-A είναι λιγότερο ευνοϊκός για τους νεότερους ασθενείς και για όσους υπέστησαν κατώτερο έμφραγμα του μυοκαρδίου.	Τα είδη κόστους αντικαταστάθηκαν με το πραγματικό κόστος των διαφόρων παραγόντων -unit costs- (λήφθηκαν υπόψη οι υψηλότερες τιμές) τα οποία προέκυψαν από δεδομένα ενός εξειδικευμένου καρδιολογικού κέντρου (F107.450/κερδισμένο έτος ζωής)	Τα κλινικά και οικονομικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η αλτεπλάση είναι το φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου στα γενικά νοσοκομεία της Γαλλίας.

Πίνακας 6.4: Τα αποτελέσματα της θρομβολυτικής αγωγής που μετρήθηκαν και οι πηγές άντλησής τους.

Μελέτη	Αποτελέσματα	Πηγή άντλησης αποτελεσμάτων	Χρησιμοποιούμενο μοντέλο	Παραδοχές και υποθέσεις
Goel and Naylor, Καναδάς 1992 (103)	Θνητότητα, κερδισμένα χρόνια ζωής	Πέντε κλινικές δοκιμές άμεσης σύγκρισης ΣΤΡΠ/ΑΛΤ (1985-1990)	Η ανάλυση ευαισθησίας χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει τις διαφορές στα αποτελέσματα. Ο υπολογισμός της βραχυχρόνιας θνητότητας στηρίχθηκε στις 5 κλινικές δοκιμές. Η μακροχρόνια επιβίωση προσδιορίστηκε με βάση τα δεδομένα από την κλινική δοκιμή ISAM (48 μηνών)	Τα ποσοστά θνητότητας της ΣΤΡΠ προσδιορίστηκαν σε 8% και 4% βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αντίστοιχα. Το ποσοστό επανέμφραξης (βραχυπρόθεσμα) εκτιμήθηκε σε 6%. Τα μη θανατηφόρα συμβάντα μακροπρόθεσμα εκδηλούμενα, δεν λήφθησαν υπόψη.
Kalish et al., ΗΠΑ 1995 (104)	Θάνατοι εντός 30 ημερών, θάνατοι μέσα σε ένα χρόνο, επιζήσαντες με εγκεφαλικό, επανέμφραξη, επιζήσαντες με επανέμφραξη, επιζήσαντες με εγκεφαλικό και επανέμφραξη.	Η μελέτη GUSTO (18) (1993)	Το προσδόκιμο επιβίωσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και μετά από εγκεφαλικό υπολογίστηκε με βάση τη μέθοδο της φθίνουσας εκθετικής προσέγγισης του προσδόκιμου ζωής (declining exponential approximation of life expectancy)	-Ποσοστά θνητότητας: 9% για την ΑΛΤ και 10,1% για τη ΣΤΡΠ -Κόστος: \$2216 για την ΑΛΤ, \$313 για την ΣΤΡΠ -Ποσοστό επιβίωσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου: 14,6 χρόνια -Ποσοστά εκδήλωσης εγκεφαλικού: 0,9% με την ΑΛΤ και 0,8% με την ΣΤΡΠ -Ποσοστά επανέμφραξης: 4% με την ΑΛΤ και 3,7% με τη ΣΤΡΠ
Kellett, Ιρλανδία 1996 (105)	Θάνατοι από ΟΕΜ, κερδισμένα χρόνια ζωής, ποιοτικά σταθμισμένα (κερδισμένα) χρόνια ζωής, ποσοστά εγκεφαλικών, αιμορραγικών, αναφυλακτικών επεισοδίων και ΣΚΑ	Η μελέτη GUSTO (18). Ο κίνδυνος εκδήλωσης εγκεφαλικού εκτιμήθηκε με βάση τα αποτελέσματα της ανασκόπησης 13 ευρέων κλινικών δοκιμών (1993)	Το προσδόκιμο επιβίωσης υπολογίστηκε με βάση τη μέθοδο Markov. Ο κίνδυνος θανάτου από ΟΕΜ καθώς και η μείωση της θνητότητας κατόπιν θρομβόλυσης, εκτιμήθηκε από τα δεδομένα της βιβλιογραφίας.	-Μείωση πιθανότητας θανάτου από έμφραγμα του μυοκαρδίου με τη χορήγηση ΑΛΤ σε λιγότερο από 4 ώρες 20% -Πιθανότητα εκδήλωσης εγκεφαλικού κατόπιν χορήγησης ΑΛΤ 0,3%-0,4% -Μείωση της πιθανότητας εκδήλωσης ΣΚΑ με τη χορήγηση ΑΛΤ 10%
Lorenzoni et al., Γερμανία, Ιταλία, Αγγλία, Αμερική, 1998 (110)	Επιζήσαντες από έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός 30 ημερών	Η μελέτη GUSTO (18) (1993)	Πηγή άντλησης των δεδομένων υπήρξε η μελέτη GUSTO (18)	Πηγή άντλησης των δεδομένων υπήρξε η μελέτη GUSTO (18)

Μελέτη	Αποτελέσματα	Πηγή άντλησης αποτελεσμάτων	Χρησιμοποιούμενο μοντέλο	Παραδοχές και υποθέσεις
Mark et al., ΗΠΑ, 1995 (106)	Ποσοστά θνητότητας εντός 30 ημερών και εντός ενός έτους, κερδισμένα χρόνια, ποιότητα ζωής, ανικανότητα συνέπεια εγκεφαλικού	Η μελέτη GUSTO (18) (1993)	Το μοντέλο για την επιβίωση, αναπτύχθηκε με βάση την εμπειρία 4379 ασθενών που συμπεριλήφθησαν στη βάση δεδομένων των καρδιαγγειακών νόσων του Duke	1)Ο κίνδυνος θανάτου μετά από ένα χρόνο δεν εξαρτάται από τον χρησιμοποιούμενο θρομβολυτικό παράγοντα 2)Οι μακροχρόνια επιζήσαντες ασθενείς ήταν αυτοί που διέτρεχαν τη χρόνια στάσιμη φάση της ΣΚΑ. Ποσοστά επιβίωσης εντός 30 ημερών: ΣΤΡΠ -92,7% για την ΑΛΤ Ποσοστά επιβίωσης σε ένα χρόνο: για τη ΣΤΡΠ -89,9% για την ΑΛΤ -91%
Massel, Καναδάς, 1999 (107)	Ποσοστά βραχυπρόθεσμης επιβίωσης (πέντε/έξι εβδομάδων)	Πέντε κλινικές δοκιμές άμεσης σύγκρισης ΣΤΡΠ/ΑΛΤ και η μελέτη GUSTO (18) (1985-1993)	Τα δυνητικά οφέλη της θεραπείας εκτιμήθηκαν για βραχυχρόνια μόνο επιβίωση	Μη διαθέσιμες
Naylor and Bronskill, Καναδάς 1993 (108)	Ποσοστά βραχυπρόθεσμης επιβίωσης (πέντε/έξι εβδομάδων)	Πέντε κλινικές δοκιμές άμεσης σύγκρισης ΣΤΡΠ/ΑΛΤ καθώς και πρόδρομα αποτελέσματα από τη μελέτη GUSTO (18) (1985-1993)	Τα αποτελέσματα σε περίπτωση μακροχρόνιας επιβίωσης δεν λήφθησαν υπόψη στη μελέτη	Μη διαθέσιμες
Pele et al., Γαλλία 1997 (109)	Ποσοστά θνητότητας εντός ενός έτους, κερδισμένα χρόνια	Η μελέτη GUSTO (18) (1993)	Πηγή άντλησης των δεδομένων υπήρξε η μελέτη GUSTO (18)	Πηγή άντλησης των δεδομένων υπήρξε η μελέτη GUSTO (18)

6.5 Σύνοψη

Η τελική απόφαση για την επιλογή του καταλληλότερου φαρμάκου, βέβαια, θα πρέπει να βασίζεται σε κλινικές παραμέτρους (σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα), οικονομικές παραμέτρους (διαφορικοί λόγοι κόστους – αποτελεσματικότητας) και σε πρακτικές παραμέτρους (π.χ. εάν τα χορηγούμενα με έγχυση φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν εκτός νοσοκομείου και εάν η εξοικονόμηση χρόνου και η ευκολία από τη χρήση των bolus φαρμάκων είναι σημαντικά στην πράξη).

Σκοπός της εκτεταμένης βιβλιογραφικής μας ανασκόπησης ήταν ο προσδιορισμός της βέλτιστης θρομβολυτικής αγωγής σε κάθε ένα από τα δύο επίπεδα περίθαλψης: νοσοκομειακό και προ- νοσοκομειακό. Ανάμεσα στα σημαντικότερα ευρήματα της ανασκόπησης είναι ότι η στρεπτοκινάση αποτελεί ένα φθινό και σχετικά αποτελεσματικό φάρμακο το οποίο μπορεί να χορηγηθεί σε ενδονοσοκομειακές δομές και για το οποίο υπάρχει εκτεταμένη εμπειρία.

Τα βασικά συμπεράσματα που προέκυψαν είναι τα εξής:

- Οι διαφορές σε QALYs μεταξύ των φαρμάκων είναι μικρές
- Ο σημαντικότερος παράγοντας καθορισμού του διαφορικού λόγου κόστους – αποτελεσματικότητας ήταν το κόστος απόκτησης (αγοράς) του φαρμάκου.
- Το κόστος ανά QALY των νεότερων φαρμάκων σε σχέση με τη στρεπτοκινάση κυμαινόταν μεταξύ 11.000 και 17.000 λιρών.
- Τα οφέλη της έγκαιρης θρομβόλυσης δεν ποσοτικοποιήθηκαν. Η μικρή εξοικονόμηση χρόνου των bolus σε σχέση με τα χορηγούμενα με έγχυση φάρμακα δεν φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά τους διαφορικούς λόγους κόστους –αποτελεσματικότητας.

Παρόλα αυτά, οι επιλογές που έγιναν στα πλαίσια της συγκεκριμένης οικονομικής αξιολόγησης είναι συζητήσιμες. Οι επιλογές για την συμβατότητα μεταξύ των φαρμάκων που ετέθησαν στο κλινικό μέρος μπορούσαν να ελεγχθούν σε περιορισμένο μόνο βαθμό, καθώς κανένα φάρμακο δεν ήταν ισοδύναμο με κάποιο από τα άλλα από όλες τις απόψεις, π.χ. θνητότητα, επίπτωση εγκεφαλικών, επίπτωση αιμορραγιών κλπ. Επομένως, ήταν απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν σημειακές εκτιμήσεις που μπορούν να προκύψουν ξεκάθαρα και να αιτιολογηθούν.

Υπάρχουν αρκετά σημεία στο διάστημα του χρόνου από την εκδήλωση της ζήτησης για υπηρεσίες υγείας μέχρι τη θεραπεία όπου μπορούν να εφαρμοστούν αλλαγές για να μειωθεί ο χρόνος αυτός. Η απόφαση σχετικά με το κατάλληλο μοντέλο φροντίδας, που πρέπει να υιοθετηθεί θα εξαρτηθεί από τα πρότυπα οργάνωσης της φροντίδας, από παράγοντες χρόνου/ απόστασης για τη μεταφορά των ασθενών και από τη δυνατότητα μείωσης του χρόνου από την άφιξη του ασθενούς μέχρι την έναρξη της θεραπείας σε επίπεδο νοσοκομείου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κλινική αποτελεσματικότητα των θρομβολυτικών παραγόντων

Τα δεδομένα των διαθέσιμων κλινικών δοκιμών δεν παρέχουν απευθείας συγκρίσεις μεταξύ όλων των θρομβολυτικών παραγόντων. Όπως έχει ήδη ειπωθεί, οι ενδείξεις για διαφορές στην κλινική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων δεν είναι ασφαλείς και βασίζονται σε a priori οι αποφάσεις σχετικά με την ισοδυναμία τους από απόψεως δραστηριότητας.

Τα διαθέσιμα στοιχεία έχουν προκύψει από μελέτες που διεξήχθησαν σε νοσοκομειακές δομές, ενώ δεν εντοπίστηκαν μελέτες σύγκρισης της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων σε προ- νοσοκομειακό επίπεδο. Ωστόσο, δεν υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι η αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου μπορεί να μεταβληθεί αν χορηγηθεί σε προ- νοσοκομειακό επίπεδο.

Η προ- νοσοκομειακή θρομβόλυση απαιτεί επένδυση σε εξοπλισμό, οργάνωση και εκπαίδευση και το κόστος των θρομβολυτικών μπορεί να μεταβληθεί, καθώς η επιλογή των ασθενών, του φαρμάκου και του κόστους πιθανόν να διαφέρουν μεταξύ νοσοκομειακής και προ- νοσοκομειακής θρομβόλυσης. Τα επιπλέον είδη κόστους που σχετίζονται με την ανάπτυξη της προ- νοσοκομειακής θρομβόλυσης, είναι μικρά σε χώρες όπου ήδη υπάρχουν κατάλληλες οργανωτικές δομές.

Ο παράγοντας που φαίνεται να διαφέρει περισσότερο μεταξύ των δύο φαρμάκων που είναι κατάλληλα για προ- νοσοκομειακή χρήση είναι το κόστος πώλησης των φαρμάκων αυτών. Το ακριβές κόστος του κάθε φαρμάκου βέβαια εξαρτάται από την διαπραγματευτική ικανότητα των τοπικών αντιπροσώπων στο να επιχειρούν χαμηλότερες τιμές καθώς και από τη μέθοδο προ- νοσοκομειακής θρομβόλυσης ου θα χρησιμοποιηθεί.

Στην ανάλυση ευαισθησίας της μελέτης GUSTO συμπεριλήφθησαν εκτιμήσεις των πραγματικών τιμών των θρομβολυτικών, γεγονός που βελτίωσε σημαντικά το κόστος προς την αποτελεσματικότητα της θρομβολυτικής αγωγής.

Η επέκταση της χρήσης της θρομβολυτικής αγωγής μπορεί να οδηγήσει σε 1% αύξηση του συνολικού πληθυσμού, σε 20% αύξηση του αριθμού των ανθρώπων με καρδιακή ισχαιμία και σε 20% αύξηση των ετήσιων δεικτών OEM. Οι συνολικές δαπάνες για τα φάρμακα θα αυξηθούν επίσης κατά περίπου 3% εξαιτίας της αύξησης του αριθμού των ηλικιωμένων.

Η ανάλυση που έγινε υποδεικνύει τους παράγοντες που προσδιορίζουν τον τρόπο με τον οποίο το ΕΣΥ μπορεί να έχει τα μεγαλύτερα δυνατά οφέλη από τη χρήση των περιορισμένων πόρων υγείας που διατίθενται για θρομβόλυση. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης δεν είναι στατικά και μια ποικιλία παραγόντων –τόσο από την άποψη του κόστους, όσο και της αποτελεσματικότητας- μπορεί να επηρεάσει ουσιαστικά το κόστος προς την αποτελεσματικότητα στην πάροδο του χρόνου. Οι τιμές των θρομβολυτικών μπορεί να μειωθούν, τα πρότυπα της κλινικής πρακτικής μπορεί να αλλάξουν, ενώ πιθανότατα να υπάρξει περαιτέρω πρόοδος στις φαρμακευτικές αγωγές.

Σύμφωνα με τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των διαφόρων θρομβολυτικών παραγόντων (θνητότητα 30-35 ημερών) προκύπτουν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Η στρεπτοκινάση είναι εξίσου αποτελεσματική με την βραδέως χορηγούμενη αλτεπλάση
- Η τενεκτεπλάση είναι εξίσου αποτελεσματική με την ταχέως χορηγούμενη αλτεπλάση

➤ Η ρετεπλάση είναι αποτελεσματική όσο και η στρεπτοκινάση

Ορισμένα συμπεράσματα απαιτούν περαιτέρω ερμηνεία των δεδομένων, όπως π.χ. αν η ρετεπλάση είναι εξίσου αποτελεσματική με την ταχέως χορηγούμενη αλτεπλάση ή όχι.

Το βέβαιο είναι πάντως ότι η απόφαση για την επιλογή του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί θα πρέπει να στηρίζεται σε προσεκτική στάθμιση των αναμενόμενων ωφελειών και των ενδεχόμενων κινδύνων, δεδομένου ότι με βάση στατιστικές συγκρίσεις δεν μπορεί να εξαχθεί κάποιο σαφές συμπέρασμα.

Οικονομική αξιολόγηση

Οι έως σήμερα διαθέσιμες οικονομικές αξιολογήσεις δεν παρέχουν σημαντικά στοιχεία για τον προσδιορισμό του σχετικού λόγου κόστους-αποτελεσματικότητας των φαρμάκων. Επομένως, για την αξιολόγηση του κόστους σε σχέση με την αποτελεσματικότητα των διαφορετικών φαρμάκων απαιτούνται επιπλέον οικονομικά μοντέλα στηριζόμενα στις υπάρχουσες κλινικές μελέτες.

Θα πρέπει επίσης να ληφθεί σοβαρά υπόψη η βελτίωση των προτύπων νοσοκομειακής θρομβόλυσης ώστε να μεγιστοποιείται το αναμενόμενο αποτέλεσμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις η προ- νοσοκομειακή θρομβόλυση καθορίζεται από το κόστος απόκτησης και την ευκολία χορήγησης. Οι κλινικοί επιστήμονες φαίνεται να συνηγορούν υπέρ της bolus χορήγησης (τενεκτεπλάση ή ρετεπλάση) από ότι της χορήγησης με έγχυση (π.χ. αλτεπλάση ή στρεπτοκινάση).

Όπως λοιπόν, προκύπτει από τα προαναφερθέντα η κατάταξη των θρομβολυτικών σκευασμάτων ανάλογα με την αποτελεσματικότητά τους (θνησιμότητα, νοσηρότητα) είναι ιδιαίτερος δύσκολο εγχείρημα. Αναφορικά δε με τη σύγκριση της τενεκτεπλάσης

με τη ρετεπλάση, δεν έχουν εντοπιστεί κλινικές μελέτες στις οποίες να επιχειρείται απευθείας σύγκριση των δύο σκευασμάτων. Οι μοναδικές συγκρίσεις προκύπτουν έμμεσα από κλινικές δοκιμές στις οποίες το κάθε ένα από τα δύο προαναφερόμενα φάρμακα συγκρίνεται με την αλτεπλάση και τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τέτοιου είδους αναλύσεις πιθανώς να μη συνδέονται με ιδιαίτερη αξιοπιστία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος των στεφανιαίων αγγείων παραμένει η κυρίαρχη αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας στις ανεπτυγμένες βιομηχανικά χώρες, παρά τη μείωση της επίπτωσής της τα τελευταία χρόνια. Το ποσοστό θνητότητας από Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ανέρχεται στο 50%. Όπως λοιπόν προκύπτει, η κατάταξη των θρομβολυτικών σκευασμάτων ανάλογα με την αποτελεσματικότητά τους (θνησιμότητα, νοσηρότητα) είναι ιδιαίτερος σημαντικό εγχείρημα. Η απόφαση για την επιλογή του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί, θα πρέπει να στηρίζεται σε προσεκτική στάθμιση των αναμενόμενων ωφελειών και των ενδεχόμενων κινδύνων.

Η πτυχιακή αυτή εργασία έχει ως αντικείμενο αφενός τη συλλογή οικονομικών και κλινικών στοιχείων σχετικά με την αξιολόγηση της χορήγησης θρομβολυτικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας στην Ελλάδα. Η εργασία αυτή βασίζεται σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των υπάρχουσών μελετών, σχετικά με την ύπαρξη ή όχι σημαντικού οικονομικού πλεονεκτήματος για ένα από τα τέσσερα θρομβολυτικά φάρμακα (αλτεπλάση, ρετεπλάση, τενεκτεπλάση, στρεπτοκινάση). Επίσης, εξετάζεται στην παρούσα εργασία η σχέση κόστους- αποτελεσματικότητας των χορηγούμενων θρομβολυτικών φαρμάκων σε νοσοκομειακές και προ-νοσοκομειακές δομές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chacholiades M. Μικροοικονομική Ι, εκδόσεις Κριτική, 1990:306-310
2. Λιαρόπουλος Λ, Μπιλά Α. Οικονομία της Υγείας. Διδακτικές Σημειώσεις, ΕΚΠ Αθηνών, Τμήμα Νοσηλευτικής, Αθήνα, 1996
3. Θεοδώρου Μ. Συστήματα Υγείας και Ελληνική Πραγματικότητα, 1996:148-149
4. Staat P. Severe morbidity after coronary artery surgery: development and validation of a simple predictive clinical score. *Eur Heart J* 1999; 20:960-966
5. Krueger H. Coronary artery bypass grafting: How much does it cost? *Can Med Assoc J* 1992; 146:163-168
6. Ascione R. Economic outcome of off-pump coronary artery bypass surgery: A prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:2237-2242
7. Angelini GD. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1&2): A pooled analysis of two randomized controlled trials. *Lancet* 2002; 359:1194-1199
8. Lotto AA. Evaluation of myocardial metabolism and function during beating heart coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:112-116
9. Vural KM. Comparison of early results of coronary artery bypass grafting with and without extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 43:320-325
10. Mehran R. 2001. The POEM study. TCT Presentation and TCTMD Web site ([http://www.tctmd.com/clinical trials/tct2002/one.html? Mic_id=1630](http://www.tctmd.com/clinical%20trials/tct2002/one.html?Mic_id=1630))
11. Τούτουζας Π. Καρδιολογία, Επιστημονικές εκδόσεις Κ.Παρισιάνος 1987, p.273
12. Sokolow M, McLiroy M, Cheitlin M. Κλινική Καρδιολογία, Ιατρικές εκδόσεις Π.Πασχαλίδη, 5η έκδοση, 1993, pp.190-196
13. Peeters A, Mamun A. A cardiovascular life history. *EHI* 2002; 23: 458-466
14. Lahey SJ. Preoperative risk factors that predict hospital length of stay in coronary artery bypass patients >60 years old. *Circulation* 1992; 86(Suppl) II: 181-185
15. Weintraub WS. Influence of age on results of coronary artery surgery. *Circulation* 1991; 184:435-457
16. Λυμπέρη ΣΙ. Εγχειρήσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης στον Ελλαδικό χώρο. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 1996; 37:A183-A185
17. Anderson K. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356-362
18. Kannel W. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325358 men screened for the MRFIT. *Am Heart J* 1986; 112:825-836
19. Vakili BA, Kaplan RC, Brown DL. Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 3034
20. Chandra NC et al. Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: a report from the National registry of MI-I. *Arch Intern Med* 1998; 158:981-988

21. Hobbs FD. What should cardiologists be telling general practitioners/family physicians? *EHJ* September 2002; 4(Suppl): F56
22. Farmer J, Gotto A. Risk Factors for Coronary Artery Disease. *A TextBook of Cardiovascular Medicine*. 4th Edition, 1992, p.1131
23. Lakka HM, Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *EHJ* 2002; 23: 706-713
24. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series, 894. Geneva 2000
25. UK National Audit Office. Tackling Obesity in England. Report by the Comptroller and Auditor General. HC 220, Parliamentary Session 2000-2001
26. Ανθόπουλος Α. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 1986
27. Neal B. Managing the global burden of cardiovascular disease. *EHJ* 2002; 4(Suppl): F2-F6
28. Department of Health. *Saving Lives: Our Healthier Nation* 1999. Stationery Office.
29. Department of Health. *National Service Framework for Coronary Heart Disease* 2000
30. *Heart and Stroke Statistical Update* 1998, American Heart Association
31. Critchley JA. Why model coronary heart disease? *EHJ* 2002; 23:111-116
32. Burggraf GW, Parker JO. Prognosis in coronary artery disease. *Circulation* 1975; 51:46
33. Stevenson R, et al. Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. *BMJ* 1993; 307:349-353
34. Mark D, Hlatky M. Medical Economics and the Assessment of Value in Cardiovascular Medicine: Part II. *Circulation* 2002; 106:626-630
35. Mc Murray JJV, et al. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *EHJ* 1998; 19(Suppl): 12
36. Goldhaber S.Z., Buring J.E. et al. Pooled analysis of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep venous thrombosis. *Am J Med*, 1984;76:393.
37. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 1997;336(12):847-60.
38. Newby K. Clinical outcomes according to time to treatment. *Clinical Cardiology* 1997;20(11 Suppl 3):III11-5
39. Boersma E, Mass A, Deckers J, Simonns M. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-75
40. European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *New England Journal of Medicine* 1993;329(6):383-9.
41. Department of Health. *National Service Framework for Coronary Health Disease*. London. Department of Health; 2000 <http://www.doh.gov.uk/nsf/coronary.htm>.

42. Ohman E, Harrington R, Cannon CP, Agnelli G, Cairns J, Kennedy JW. Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. *Chest* 2001;119(Supp):253S-277S.
43. Weston C, Penny W, Julian D. Guidelines for the early management of patients with myocardial infarction. *British Medical Journal* 1994;308:767-771.
44. American Heart Association. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction, 1999.
45. Θεοχαρίδης Θ. Κ. *Φαρμακολογία. Αθήνα 1997*
46. Παπαδημητρίου Μ. *Εσωτερική Παθολογία. Πρώτη Έκδοση. Θεσσαλονίκη 1998.*
47. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival:overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344:563-570
48. Perleth M, Mannebach H, Busse R. Cardiac catheterization in Germany. Diffusion and Utilization from 1984-1996, *International J Technology Access Health Csre* 15(4):756-66, 1999.
49. British Heart Foundation statistics database 2002.
50. Woodman C, Penny W, Julian D. Guidelines for the early management of patients with myocardial infarction. *British Medical Joynral* 1994;308:767-771.
51. Pruitt KM, et al. Blood damage in the heart lung machine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 137:714
52. Carney R, Murphy G, Brandt T, for the RAAMI study investigators. Randomized angiographic trial of recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase 0 in myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;20:17-23.
53. Neuhaus KL, von Essen R, Tebbe U, Vogt A, Roth M, Riess M, et al. Improved thrombolysis in acute myocardial infarction with front- loaded administration of alteplase: results of the rt-PA-APSAC patency study (TAPS). *Journal of the American College of Cardiology* 1992;19(5):885-91.
54. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Circulation. 1998;25:2805-2814*
55. Goodman SG, LangerA, Ross AM, et al. Global utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO). The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1615-1622
56. Yeboah ED, Petrie A, Pead JL. Acute renal failure and open-heart surgery. *Br Med J* 1982; 1:415.
57. Aberg T, Kihlgren M. Cerebral protection during open-heart surgery. *Thorax* 1987; 32:525.
58. Rittenhouse EA, ItoI CS, Mohri H, et al. Morphological alterations in vital organs after prolonged cardiac arrest at low body temperature. *Ann Thorac Surg* 1972; 13:564.
59. Reves JG, Karp RB, Buttner EE, et al. Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man. *Circulation* 1982; 66:49.
60. Mora CT. *Cardiopulmonary bypass: principles and techniques of extracorporeal circulation.* New York Springer-Verlag 1995; 114:46.

61. American Heart Association. 2000 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association; 1999:10-12.
62. GUSTO. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *New England Journal of Medicine* 1993; 329(10):673-82.
63. Pfister AJ. Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:1085-1092
64. Kellet J. Cost-effectiveness of accelerated tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *British Journal of Medicine Economics* 1996:341-359.
65. Stevens J. Port-access coronary artery bypass grafting a proposed surgical method. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 567-573
66. Fann J. Port-Access cardiac operations with cardioplegic arrest. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:S35-S39
67. Ribakove G, Miller J. Minimally invasive port-access coronary artery bypass grafting with early angiographic follow-up: initial clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:1101-1110
68. Gulielmos V. Minimally invasive bilateral internal mammary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1774-1776
69. Arom K. Mini Sternotomy for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1271-1272
70. Liekweg W. Minimally invasive direct coronary artery bypass-percutaneous transluminal coronary angioplasty and stent placement for left main stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:411-412
71. Loulmet D. First endoscopic coronary artery bypass grafting using computer-assisted instruments. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:4-11
72. Michael JM. Cardiac surgery: The future is minimal! *J Card Surg* 2000; 15:6-8
73. Kolessov VI. Mammary artery coronary artery anastomosis as a method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 54:535-544
74. Diegeler A, Martin M, Falk V, et al. Indication and patient selection in minimally invasive and off pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiovasc Surg* 1999; 16 (Suppl) 1:79-82
75. Pfister AJ. As originally published in 1992: coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass. Updated in 1999. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1525
76. Svennevig JL. Off pump vs On pump Surgery. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34:7-11
77. Baumgartner FJ. Technical aspects of total revascularization in off pump coronary bypass via sternotomy approach. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1653-1658
78. Sloan F. *Valuing Health Care*. New York, Cambridge University Press, 1995
79. Stewart RD. *Cost estimating*. John Wiley & Sons, New York, 1991.
80. Λιαρόπουλος Λ, Μπιλά Α. Οικονομική Αξιολόγηση Υπηρεσιών Υγείας. Διδακτικές Σημειώσεις, ΕΚΠ Αθηνών, Τμήμα Νοσηλευτικής, Αθήνα, 1996
81. Drummond M, Teeling SM, Wells N. *Economic evaluation in the Development of Medicine*. Office of Health Economics, London, 1988:33

82. Chubon SJ. Too many medications, too little money: how do patient cope?
Public Health Nurs 1994 Dec; 11: 412-415
83. Drummond M. Allocating resources. Int J Tech Assess Health Care 1990; 6:77-92
84. O' Brien BA. Outcome assessment in cardiovascular cost benefit studies
Am Heart J 1990; 119:740-748
85. Hirth RA. Willingness to pay for a Quality adjusted Life Year.
Med Decis Making 2000; 20:332-342
86. Guyatt G. Guidelines for the clinical and economic evaluation of health care technologies.
Soc Sci Med 1986; 22: 393-408
87. Χατζηανδρέου Ε, Καρόκης Α. Λεξικό όρων Οικονομικής Αξιολόγησης, ASTRA Hellas
Α.Ε., Αθήνα
88. Πλατής Χ. Η κυβερνητική πολιτική για τα φάρμακα και η Ελληνική πραγματικότητα.
Επιθεώρηση Υγείας 1999;10:17-19
89. Fuchs VR. The Health Economy. Harvard University Press, Cambridge, 1986
90. Swan SJ. A time-tradeoff method for cost-effectiveness models applied to radiology.
Med Decis Making 2000; 20:79-80
91. Suver DJ. Management Accounting for Healthcare Organisations, Healthcare Financial
Management Association and Pluribus Press, Chicago, 1992
92. Finkler SA. The distinction between costs and charges. Ann Intern Med 1982; 96:102-9
93. Baker JJ. Activity based costing and Activity based management for health care.
Aspen Publication 1997 p.1-6, 15-27
94. Chan YC. Improving hospital cost accounting with Activity based costing.
Health Care Manage Rev, 1993; 18: 71-77
95. Johannesson M. Outcome measurement in economic evaluation. Centre for Health
Economics, Stockholm School of Economics, Sweden, 1996
96. Russell LB. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine.
JAMA 1996; 276:1172-1177
97. Torrence GW. Utility approach to measuring health-related quality of life.
J Chron Dis 1987; 40:593-600
98. Fox – Rushby JA, Hanson K. Calculating and presenting disability adjusted life years
(DALYs) in cost effectiveness analysis Health Policy Plan 2001; 16: 326
99. Lee TH. What constitutes a useful economic study? The health system perspective.
Am Heart J 1999; 137:S67-S70
100. Gold M. Cost effectiveness in Health and Medicine, Oxford University Press, 1996
101. Gruninger U. Economic evaluation in health. 1st Brazilian Seminar for cardiovascular
Epidemiology and prevention, Brazil, 1997
102. Hume D. A treatise of human nature (Reprint) Oxford University Press, London, 1739
103. Copley-Merriman C, Lair TJ. Valuation of medical resource units collected in health
economic studies. Clinical Therapeutics 1994;16:553-567
104. Katz DA. Discounting in cost effectiveness analysis of healthcare programmes.
Pharmacoeconomics 1993; 3(4): 276-285

105. Forbes JM. Blood transfusion costs: A multicenter study. *Transfusion* 1991; 31:318-323
106. Eisenberg JM. Clinical Economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. *JAMA* 1989;262:2879-2886
107. Weinstein MC. Cost-effectiveness of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982; 66(Suppl) III: 56-65
108. Birkmeyer JD, Birkmeyer NO. Decision analysis in surgery. *Surgery* 1996; 120:7-15
109. Finlayson SR. Cost-effectiveness analysis in surgery. *Surgery* 1998; 123:151-156
110. Μπουλούκου Ε. Η επιστημονική δραστηριότητα στην αξιολόγηση της τεχνολογίας υγείας στην Ελλάδα. Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία. ΕΚΠ Αθηνών, Τμήμα Νοσηλευτικής, 1996
111. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of Cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977; 296:716-721
112. Drummond M., Cost-Effectiveness league tables: More harm than good? *Soc Sci in Medicine* 37(1): 33-40
113. Dean M., Hospital mortality league tables *Lancet* 1994; 344: 1561
114. Stewart A. A survey of standards and guidelines for cost-effectiveness analysis in health care. *Am Heart J* 1999; 137:S53-S61
115. Department of clinical epidemiology and Biostatistics, McMaster University Health Sciences Center. To understand an economic evaluation. In: How to read clinical journals. *Can Med Assoc J* 1984; 130:1428-1434
116. Palmer S. Types of economic evaluation. *BMJ* 1999; 318:1349
117. Health Economics Research Unit University of Aberdeen. Conjoint Analysis: A new tool for eliciting patient's preferences. NHS, 1999
118. Hedblom E. Disease management. In: ASTRA, Health Economics & Quality of Life, March 1998
119. Καρόκης Α. Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής ως δείκτης αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής περίθαλψης. *Νέα Υγεία* 2002; 36:8
120. Andrews F., Whitney S.B. Social indicators of well-being: Americans' perceptions of life quality. Plenum press, New York, 1974
121. Campell The quality of American life: perceptions, evaluations and satisfactions. Russell Sage Foundation, New York, 1976
122. Rokeach The nature of human values. Free press, Macmillan, New York, 1973
123. Najman K., Levine M., Evaluating the impact of medical care and technologies on the quality of life : a review and critique. *Soc Sci Med* 15F: 107-115
124. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, et al. Primary myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88:673-684
125. Del Rizzo DF, Fremes SE, Christakis GT, et al. The current status of myocardial revascularization: changing trends and risk factors analysis. *J Card Surg* 1996; 11:18-29
126. Smith LR, Milano CA, Molter BS, et al. Preoperative determinants of postoperative costs associated with coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1994; 90(part2): 124-128

127. Subramanian V, Less invasive CABG on a beating heart. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:S68-S71
128. Rivetti LA. Initial experience using an intraluminal shunt during revascularization of the beating heart. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:1742-1747
129. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, et al, On pump versus off pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 493-498
130. Rice DP The economic costs of illness: a replication and update *Health Care Financ Rev* 1985; 7:61-80
131. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment – CCOHTA. A Guidance Document for the Costing Process, Version 1.0. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, Ottawa, 1996
132. Raftery J. Costing in economic evaluation. *BMJ* 2000; 320:1597
133. Kahn SE, Augustine G, and Bermes EW: Assessment of the Stratus TroponinI assay for identification of patients suffering from myocardial infarction and other cardiac disorders. American Association for Clinical Chemistry. *Abstr. Clin Chem* 1995; 41:56
134. Green J. How accurate are Hospital Discharge Data for Evaluating Effectiveness of Care? *Medical Care* 1993; 31:719-731
135. Μπένος Θ. Αρχές Οικονομικής Επιστήμης. Εκδόσεις Παπαζήση, 1986
136. AHA American Hospital Association, Estimated Useful Lives of Depreciable Hospital Assets, Rev. 1993
137. OECD. Financing and delivering health care: a comparative analysis of OECD countries. Paris, 1987
138. Ehreth JL. The Development and Evaluation of Hospital Performance Measures for Policy Analysis. *Medical Care* 1994;32:568-587
139. Heshmat S. Commentary: Managed Care and the Relevant costs for Pricing. *Health Care Manag Rev* 1997; 22:82-85
140. Redelmeier DA. Hospital expenditures in the United States and Canada. *N Engl J Med* 1993;328:772-778