

## АНАЛИЗА ОДНОСА ТРОШКОВА И КЛИНИЧКЕ ЕФИКАСНОСТИ ПРИМЕНЕ ХОРМОНСКЕ СУПСТИТУЦИОНЕ ТЕРАПИЈЕ КОД ЖЕНА У МЕНОПАУЗИ НА ТЕРИТОРИЈИ РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ

Милена Јуришевић

Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу

## COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY FOR MENOPAUSAL WOMEN IN SERBIA

Milena Jurišević

Medical Faculty, University of Kragujevac

Примљен/Received: 11.10.2011.

Прихваћен/Accepted: 1.2.2012.

### СКРАЋЕНИЦЕ:

ICER- Incremental cost-effectiveness ratio

РСД- динар Републике Србије

РФЗО- Републички фонд за здравствено осигурање Србије

QALY- Quality-adjusted life year

### САЖЕТАК

**Увод/циљ:** Жене у развијеним крајевима света данас живе више од једне трећине сопственог живота у периоду менопаузе. Природна менопауза, која се јавља најчешће после 51. године живота, код 75% жена праћена је појавом непријатних симптома услед недостатка естрогена. Одлука о надокнади хормона је сложена и подразумева процену односа користи и ризика примењене терапије. Циљ овог рада је упоређивање односа трошкова и клиничке ефикасности хормонске надокнаде наспрам непримењивања супституције код жена у менопаузи у условима који владају у Србији.

**Метод:** Анализа је урађена помоћу Марковљевог модела у TreeAge софтверу (TreeAge Software Inc, USA), користећи податке из литературе о ефикасности и израчунавајући трошкове лечења у Републици Србији, на основу ценовника услуга Републичког фонда

за здравствено осигурање Србије. Пацијенткиње са интактним утерусом биле су на комбинованој хормонској терапији (естроген и прогестаген) а пацијенткиње код којих је урађена хистеректомија су на супституцији естрогеном. Трајање једног циклуса износило је годину дана, док је временски хоризонт подешен на 40 циклуса тј. 40 година. Урађена је Монте Карло симулација са 1000 виртуелних пацијената, као и анализа сензитивности, представљена торнадо дијаграмом, у којој су вредности параметара вариране за  $\pm 50\%$ .

**Резултати:** Резултати указују да је у Србији примена хормонске супституционе терапије код жена у менопаузи после хистеректомије вероватно исплатива у погледу трошкова и ефикасности, иако су трошкови супституционе терапије естрогеном скоро 5 пута већи. Примена комбиноване хормонске терапије код жена са интактним утерусом није исплатива, показала је мању ефикасност а веће трошкове.

**Закључак:** Наша студија је показала да у Србији хормонска супституциона терапија у менопаузи после хистеректомије може бити оправдана са фармакоекономског становишта, за разлику од њене примене код жена са интактним утерусом где је однос трошкова и клиничког ефекта неповољан.

**Контакт:** Милена Јуришевић

Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, Светозара Марковића 69  
e-mail: milenjm@yahoo.com

**Кључне речи:** менопауза, хормонска супституциона терапија, Марковљев модел, трошкови, клиничка ефикасност

## ABSTRACT

**Background/aim:** Nowadays, in the developed countries women may expect to spend at least one-third of their lives beyond menopause. Natural menopause usually occurs at the age of 51 years, and it is characterized with unpleasant symptoms due to estrogen deficit in about 75% of cases. The aim of this study was to determine cost/effectiveness ratio of the hormone replacement therapy and to compare it with the same ratio for no-treatment alternative in Republic of Serbia.

**Methods:** A Markov decision model was designed using TreeAge software (TreeAge Software Inc, USA) based on the literature data about the effectiveness and on local Serbia cost calculation, with prices taken from RFHI Tariff Book (Republic Fund for Health Insurance). Women after hysterectomy were assigned to estrogen substitution, whereas those with intact uterus were on combined (estrogen + progestin) therapy. The duration of one cycle was set at one year and the study time horizon covered 40 cycles i.e. a 40 years period. Monte Carlo simulation with 1000 hypothetical patients and additional sensitivity analysis with Tornado diagram (varying the variables by  $\pm 50\%$ ) were performed.

**Results:** The results indicate that it is probably cost-effective to treat women after hysterectomy with hormone replacement therapy in Serbia, despite almost five times higher costs of the estrogen therapy per one quality adjusted life year gained. Hormone replacement therapy for menopausal women with intact uterus is not cost-effective; it is more expensive and less effective.

**Conclusion:** This study shows that in Serbia hormone replacement therapy seems to be cost-effective treatment option for symptomatic postmenopausal women after hysterectomy as opposed to it is use in postmenopausal women with intact uterus.

**Key words:** cost-effectiveness analysis, hormone replacement therapy, menopausal women, Markov model

## УВОД

У развијеним деловима света више од једне трећине свог живота жене проведу у периоду менопаузе. Природна (физиолошка)

менопауза, која се јавља најчешће после 51. године живота, код 75% жена праћена је појавом симптома. Смањена функција оваријума у току менопаузе доводи до опадања концентрације естрогена у плазми, при чему његов главни извор постаје периферна конверзија андростенедиона у естрон, која се одвија под дејством ензимског комплекса ароматаза у масном ткиву, мишићима, кожи и јетри<sup>1</sup>. Код већине жена тиме се не обезбеђује довољно естрогена да би се спречили симптоми дефицита естрогена, па се испољавају бројне и сложене промене у организму. Менопауза, било да је настала природном регресијом функције оваријума, односно хируршком интервенцијом или зрачењем ткива јајника, узрокује акутне и хроничне промене. Акутне промене испољавају се вазомоторним (црвенило, таласи топлоте, несаница) и психичким (раздражљивост, поремећај упамћивања, слаба концентрација, губитак самопоуздања, промена понашања, склоност ка депресији) симптомима. Хроничне промене су прогресивне и видне, мења се квалитет живота, когниција, честе су депресија и деменција<sup>2</sup>.

У Европи приближно 20-30 % жена prima терапију естрогенима. Надокнада естрогених хормона у раној менопаузи доприноси секундарној превенцији многих нежељених појава. Доношење одлуке о надокнади хормона подразумева одговарајућу процену односа користи и ризика примењене терапије. Значајни параметри које треба узети у обзир при доношењу одлуке о избору, величини дозе, и дужини примене хормонске надокнаде, су демографске карактеристике пацијента, степен образовања, припадност одређеном друштвеном слоју, генетски фактори, постојање придружених обољења, као и однос пацијента са лекаром<sup>3</sup>. Мотивисаност жена које су у менопаузи за прихватање хормонске надокнаде веома се разликује од случаја до случаја. Неке од њих желе да умање или уклоне менопаузне тегобе, друге да побољшају квалитет живота, да спрече остеопорозу, болести срца и крвних судова, или да "остану младе"<sup>4</sup>. Бројне студије указују на корист примене естрогена у менопаузи истичући допринос у превенцији одређених хроничних болести, мада још увек нема усаглашеног става о њиховој примени. Надокнада естрогена у менопаузи може да обезбеди бољи квалитет живота, да спречи, одложи и успори настанак болести кардиоваскуларног система, омогући добру когницију, и спречи настанак остеопорозе<sup>5</sup>. Са друге стра-

не, утицај хормонске надокнаде на квалитет живота жена које примају естрогене хормоне није лако измерити<sup>6</sup>. С обзиром да таква терапија може да узрокује сметње као што су мучнина, напетост и бол у дојкама, вагинално крварење, главобоље, или губитак косе, али и озбиљна нежељена дејства попут тромбоемболијских компликација, односно развоја карцинома дојке или утеруса код дуже употребе<sup>7</sup>.

Основни циљ овог рада је упоређивање односа трошкова и клиничке ефикасности хормонске надокнаде и непримењивања такве терапије код жена у менопаузи на територији републике Србије. Секундарни циљ је да се предвиде сви могући трошкови, везани за потенцијална стања пацијената после примене хормонске терапије, како би се добили валидни резултати.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

У овом раду извршена је анализа односа трошкова и клиничке ефикасности примене

хормонске супституционе терапије код жена у менопаузи Марковљевим моделом у Tree-Age Pro софтверу<sup>8</sup>. Упоредљиви су трошкови и клиничка ефикасност између примене и изостанка хормонске терапије. Модел је направљен по узору на модел из студије Zethraeus-a и сарадника<sup>7</sup>, при чему су извршене мање измене. Да би се на одговарајући начин објединили сви релевантни ризици хормонске терапије, следећа здравствена стања су уврштена у модел: коронарна болест срца, моздани удар, венска тромбоемболија, карцином дојке, карцином колоне, фрактура кука и вертебрална фрактура. Вероватноће догађаја и клиничка ефикасност узете су из истог модела. У раду су коришћена два идентична Марковљева модела, код којих се вероватноће и трошкови разликују у зависности од врсте хормонске надокнаде. Пацијенткиње са интактним утерусом биле су на комбинованој хормонској терапији (естроген и прогестаген) а пацијенткиње са извршеном хистеректомијом на супституцији естрогеном.

Табела 1. Вероватноће одговарајућих стања

Параметар	Вредност									Реф
	Естроген			Естроген и прогестин			Без терапије			
	50 год.	65 год.	80 год.	50 год.	65 год.	80 год.	50 год.	65 год.	80 год.	
Фрактура кука	0,00041	0,0016	0,011	0,00038	0,0017	0,012	0,00063	0,00264	0,018	9,10
Вертебрална фрактура	0,00106	0,00239	0,007	0,00100	0,0025	0,0075	0,00162	0,00385	0,011	9,11
Карцином дојке	0,00394	0,003	0,0025	0,00241	0,005	0,0042	0,00313	0,00397	0,00345	9,12
Карцином колоне	0,00013	0,001	0,002	0,00023	0,0006	0,0012	0,00022	0,00099	0,00193	9,13
Моздани удар	0,00136	0,0056	0,025	0,00134	0,0056	0,025	0,00097	0,00397	0,0175	9,14
Коронарне срчане болести	0,00287	0,0079	0,019	0,0025	0,01	0,0277	0,00223	0,0086	0,0215	9,15
Венска тромбоемболија	0,00151	0,0022	0,0062	0,0009	0,0035	0,0098	0,00072	0,00166	0,00467	9,16
Смрт	0,0022 3	0,0026 4	0,0472	0,0022 3	0,0026	0,0472	0,0022 3	0,0026 4	0,0472	9,17

Табела 2. Квалитет живота одговарајућег стања

	50 година	70 година	Референца
Добро стање	0,91	0,70	9,18
Фрактура кука	0,82	0,63	9,18
Вертебрална фрактура	0,85	0,65	9,18
Тумор дојке	0,81	0,60	9,19
Колоректални тумор	0,81	0,60	9,14
Моздани удар	0,81	0,60	9,18
Коронарна болест срца	0,81	0,60	9,18
Венска тромбоемболија	0,81	0,60	9,20

Овим је омогућен увид у трошкове и ефикасност хормонске терапије код педесетогодишњих жена (хипотетичких пацијената). Трајање једног циклуса у Марковљевом моделу било је годину дана, док је временски

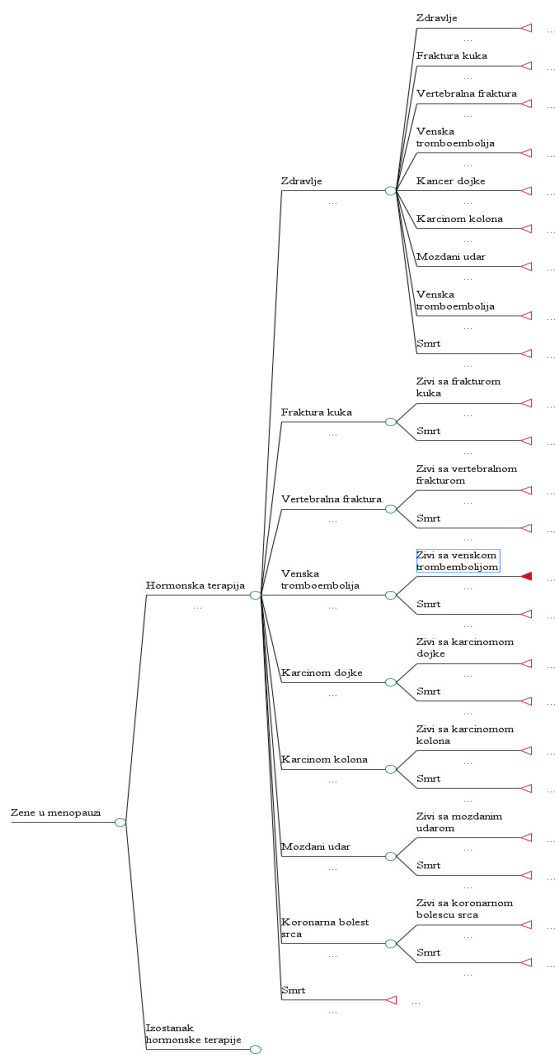
хоризонт износио 40 година. За овако дизајниран модел неопходни подаци о клиничким ефектима, ризицима, стопама морталитета, квалитету живота и трошковима, преузети су од стране Републичког фонда за здравствено

осигурање Србије (РФЗО). У моделу пацијенти могу бити изложени некој болести, и даље да остану у истом стадијуму болести или да смртно заврше у сваком циклусу. Пацијенти стартују у моделу у добром стању (стање без здравствених догађаја) и пролазе кроз модел у годишњим циклусима, а после сваког циклуса од годину дана пацијент се може наћи у различитим здравственим ста-

њима. Циклуси се понављају до смрти или док пацијент не напуни 90 година (хипотеза). Главни исходи, добијени овим моделом, који одражавају ефикасност терапијских алтернатива, су трошкови по години живота коригованој за квалитет (QALY- quality adjusted life years). Вредности вероватноћа су приказане у табелама 1, 2 и 3. Структура модела је дата на слици 1.

Табела 3. Морталитет одређених стања у моделу

Морталитет (на 1000)	Вредности	Референца
Нормалан	2,11–298,64	21
Фрактура кука	13,16–480,95	21
Вертебрална фрактура	14,57–413,67	21
Тумор дојке	89,42–438,44	21
Колоректални тумор	93,98–756,10	21
Мождани удар	123,82–833,4	21
Акутни инфаркт миокарда	102–1000	21
Ангина	8,52–489,86	21
Коронарна инсуфицијенција	11,4–527,7	21
Венска тромбоемболија	136,1–840,7	21



Слика 1. Структура модела (грађање је исто као у чвору изнад)

Рачунати су само директни трошкови лечења, без трошкова компликација. Трошкови интервенције су подељени на годишње и иницијалне трошкове. Годишњи трошкови могу бити директни и индиректни. Директни трошкови интервенције обухватају цену лека, посету лекару, примарну здравствену негу и трошкове пута. Иницијални трошкови обухватају директне и индиректне трошкове, а могу обухватати на пример и трошкове неопходне за потпуни скрининг пацијента. Информације о тачном и рационалном принципу збрињавања пацијената са одређеним нежељеним догађајем добијене су из националних водича добре праксе у Републици Србији.

Према ценовнику Републичког фонда за здравствено осигурање израчунати су сви трошкови изражени у динарима Републике Србије (РСД), при чему треба напоменути да је узимана најповољнија понуђена цена лековитих препарата. Клиничка ефикасност одређених стања је узета из литературе и изражена је у QALYs, годинама живота коригованим за квалитет. Као резултат истраживања добијен је однос трошкова и клиничке ефикасности хормонске терапије изражен у РСД/QALY. У циљу провере тачности и стабилности добијених резултата урађена је Монте Карло симулација са 1000 виртуалних пацијената, као и анализа осетљивости са варијацијом вредности параметара за  $\pm 50\%$  и приказом њиховог утицаја на исход у Торнадо

дијаграму. Воља за плаћањем је постављена на 1.500.000,00 динара годишње.

## РЕЗУЛТАТИ

У нашој анализи односа трошкова и клиничких ефеката, код жена код којих је утерус интактан као исплативија метода се показала она у којој се не примењује хормонска терапија естрогеном и прогестагеном (18656,86 РСД/17,23 година живота коригованих за квалитет), у односу на примену хормонске терапије (107.101,98 РСД/17,13 година живота коригованих за квалитет). Међутим, када је реч о супституцији естрогеном, његова примена се показала као фармакоекономски оправдана алтернатива са 102.706,05 РСД/17,38 година живота коригованих за квалитет наспрам 18.609,74 РСД/17,23 година живота коригова-

них за квалитет код жена са хистеректомијом које нису примале хормонску терапију. То значи да је примена хормонске терапије скоро пет пута скупља у односу на изостанак терапије за једну годину живота кориговану за квалитет (5.909.439,00 РСД/1 QALY за хормонску супституциону терапију само естрогеном код жена са извршеном хистеректомијом, наспрам 1.081,33 РСД/1 QALY за изостанак хормонске терапије код жена са извршеном хистеректомијом; односно 6.250,54 РСД/1 QALY за хормонску супституциону терапију естрогеном и прогестиним код жена са очуваним утерусом, наспрам 1.082,07 РСД/1 QALY за изостанак хормонске терапије код жена са очуваним утерусом). Резултати Монте Карло симулације су дати у табелама 4 и 5.

Табела 4. Резултати Монте Карло симулације за хормонску суплементациону терапију само естрогеном

	Хормонска терапија (естроген)				Изостанак хормонске терапије			
	Аритметичка средина± СД	Мин.	Медијана	Макс.	Аритметичка средина± СД	Мин.	Медијана	Макс.
Трошкови (РСД)	102418,70 ±4079,17	683732,99	102171,11	120719,06	18609,74 ±3910,8	8782,14	18015,96	33,036.52
Клиничка ефикасност (QALY)	17,38	16,17	17,4	18,43	17,23 ±0,39	16,03	17,23	18,24
ICER	565671,07				/			

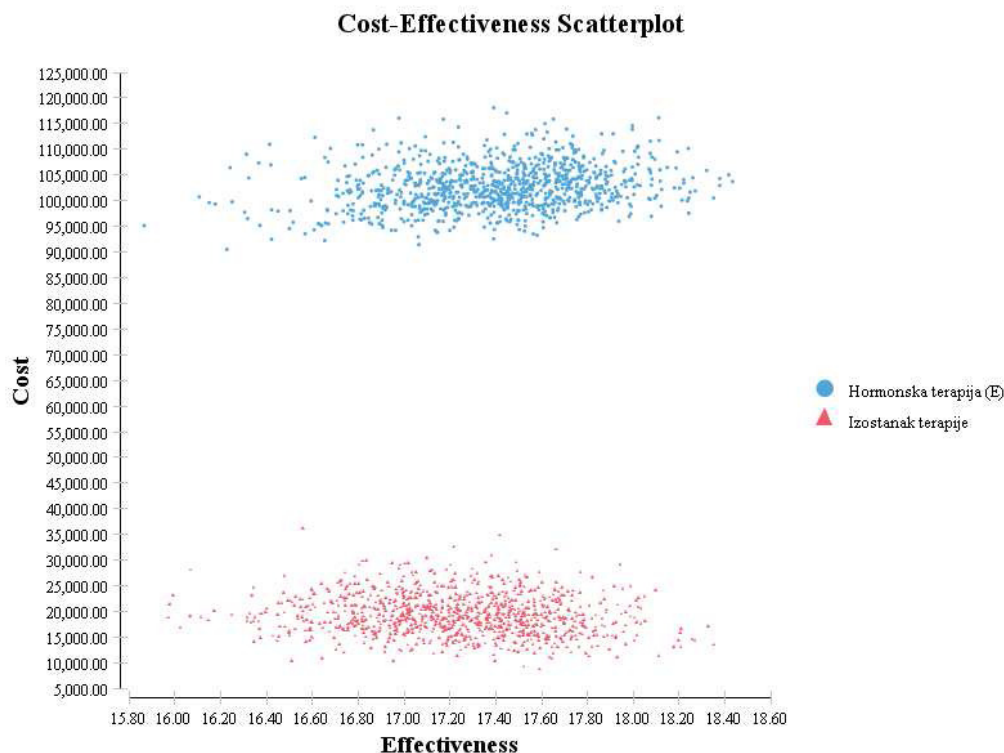
Табела 5. Резултати Монте Карло симулације за хормонску суплементациону терапију комбинацијом прогестаген + естроген

	Хормонска терапија (естроген и прогестин)				Изостанак хормонске терапије			
	Аритметичка средина± СД	Мин.	Медијана	Макс.	Аритметичка средина± СД	Мин.	Медијана	Макс.
Трошкови (РСД)	107101,98 ±4457,79	95,084,40	106778.17	126005.62	18656,86 ±3778.85	9751,59	18456,81	31,247,49
Клиничка ефикасност (QALY)	17,13 ±0,41	15,38	17.13	18.25	17,23 ±0,39	16,03	17,23	18,24
ICER	- 899691,148				/			

Иако су у овом раду за трошкове рачунате најповољније понуде лековитих препарата, разлика између примењивања терапије и изостанка терапије је велика, што се да правдати високом ценом самог лека. Треба узети у обзир и да трошкови компликација нису урачунати, а то би у многоме могло да промени резултате студије. Примена естрогена у менопаузи после хистеректомије је клинички ефикаснија са просечно добијених 17,4 година живота коригованих за квалитет, док је ефикасност изостанка хормонске терапије само за 0,19 година живота коригованих за квалитет мања (17,21QALYs). Изостанак

примене хормонске терапије (естрогена и прогестина) код жена са очуваним утерусом је клинички ефикаснија алтернатива са просечно добијених 17,23 година живота коригованих за квалитет, док је ефикасност за примену естрогена и прогестина код жена са интактним утерусом само за 0,1 година живота кориговану за квалитет мања (17,13QALYs). Дистрибуције односа трошкова и клиничке ефикасности који пореде две терапијске могућности су дате на сликама 2 и 3.





Слика 2. Дистрибуција односа трошкова и ефикасности хормонске терапије естрогеном и изостанка хормонске терапије

ICER (incremental cost-effectiveness ratio) за хормонску терапију естрогеном и изостанак хормонске терапије су дати на сликама 4 и 5. График на слици 4 показује да изостанак терапије естрогеном припада трећем квадранту, са мањим трошковима, али и мањом клиничком ефикасношћу. График на слици 5 показује да хормонска терапија естрогеном припада првом квадранту, са већом клиничком ефикасношћу али и великим трошковима.

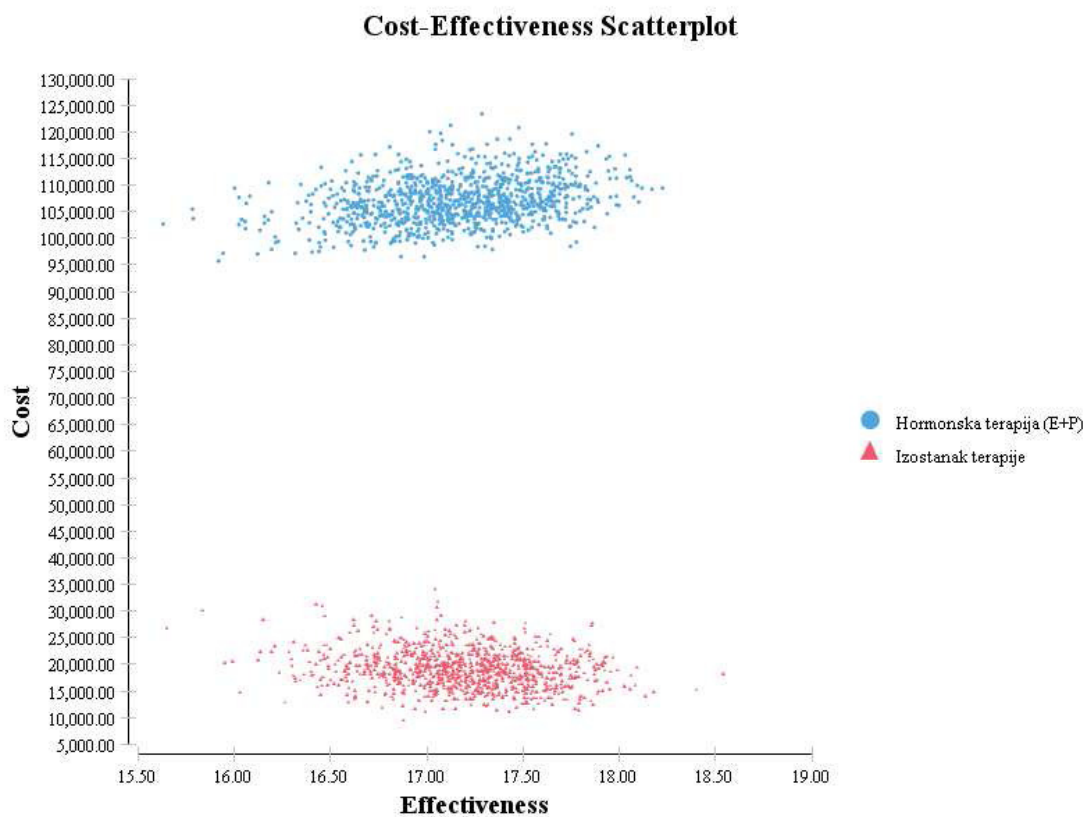
ICER графици хормонске терапије естрогеном + прогестиним и изостанка хормонске терапије су дати на сликама 6 и 7. Графици показују да хормонска терапија естрогеном и прогестиним припада другом квадранту, са мањом клиничком ефикасношћу, већим трошковима и ICER-ом мањим од нуле. Ове чињенице сврставају хормонску терапију естрогеном и прогестиним у најгори могући сценарио који је неефикасан и скуп. Са друге стране, изостанак терапије естрогеном и прогестиним је у четвртном квадранту, са великом ефикасношћу, мањим трошковима и ICER-ом већим од нуле, што га сврстава у најбољи сценарио са повољним односом трошкова и клиничке ефикасности.

У анализи сензитивности су вариране вредности трошкова- иницијалних, инкременталних и финалних трошкова стања у обе терапијске алтернативе, као и њихова клиничка

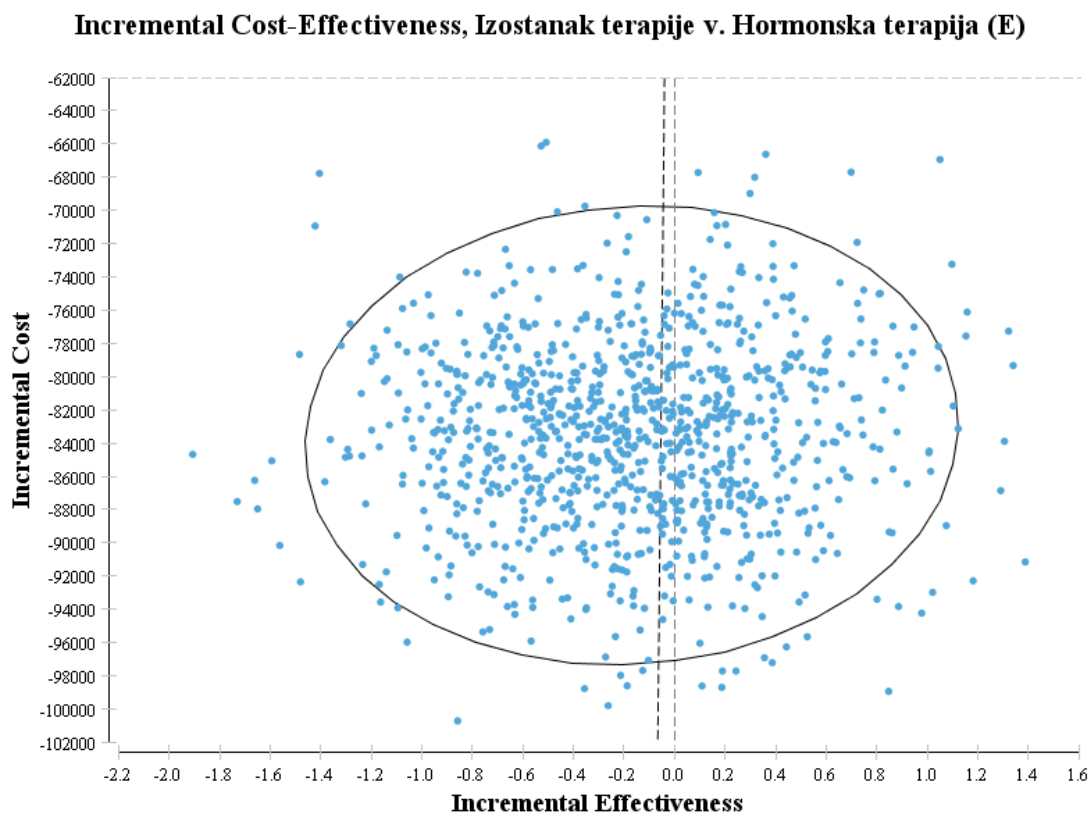
ефикасност. Добијени торнадо дијаграми су приказани на сликама 8 и 9.

Највећу варијабилност (слика 8) су показали трошкови стања после примене хормонске терапије естрогеном код потпуно здравих особа и код особа са коронарном болести срца. Ова чињеница потврђује највећи утицај трошкова самог препарата естрогена и прогестина на однос трошкова и клиничке ефикасности. Позитивна вредност нето монетарне добити указује да је хормонска терапија естрогеном исплатива метода чије потенцијалне користи превазилазе високе цене саме терапије.

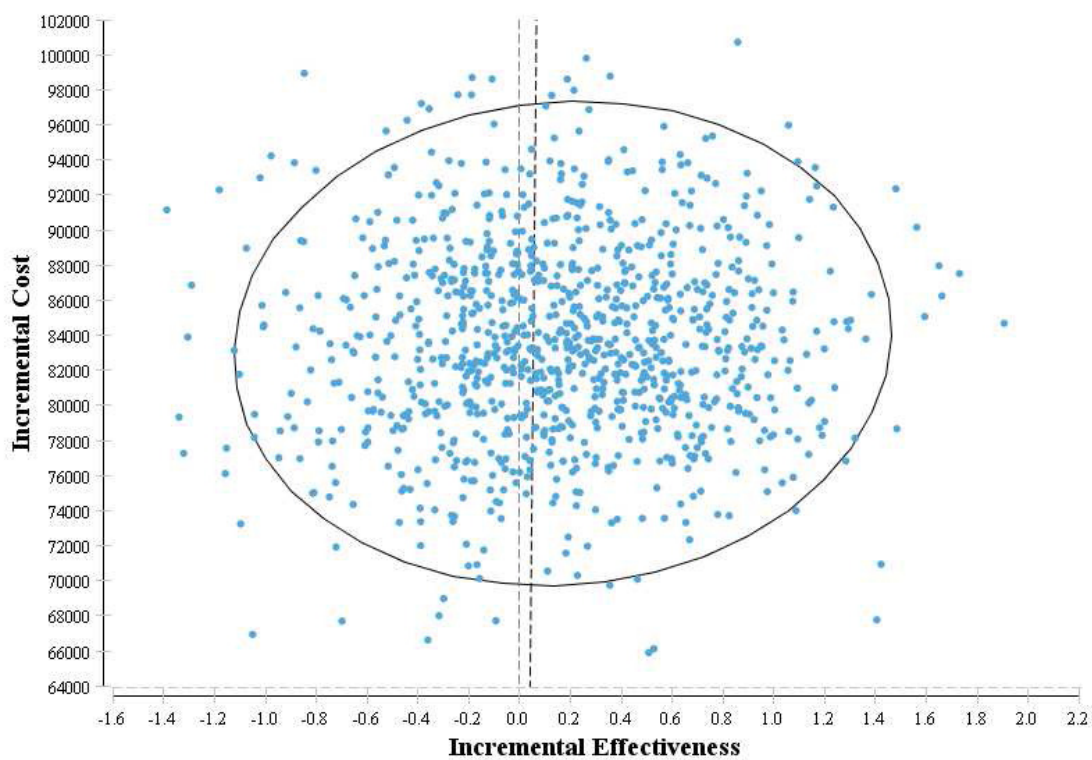
Слично претходном, и код употребе комбиноване хормонске супституције највећу варијабилност (слика 9) су показали трошкови стања после примене терапије естрогеном и прогестиним код потпуно здравих особа и код особа са коронарном болести срца. Ова чињеница потврђује највећи утицај трошкова самог препарата естрогена и прогестина на однос трошкова и клиничке ефикасности. Негативна вредност нето добити указује да је хормонска терапија естрогеном и прогестиним неисплатива метода чији трошкови превазилазе потенцијалне користи. Чак и варирањем трошкова за  $\pm 50\%$ , она не постаје исплатива, тј. нема позитивну вредност нето добити.



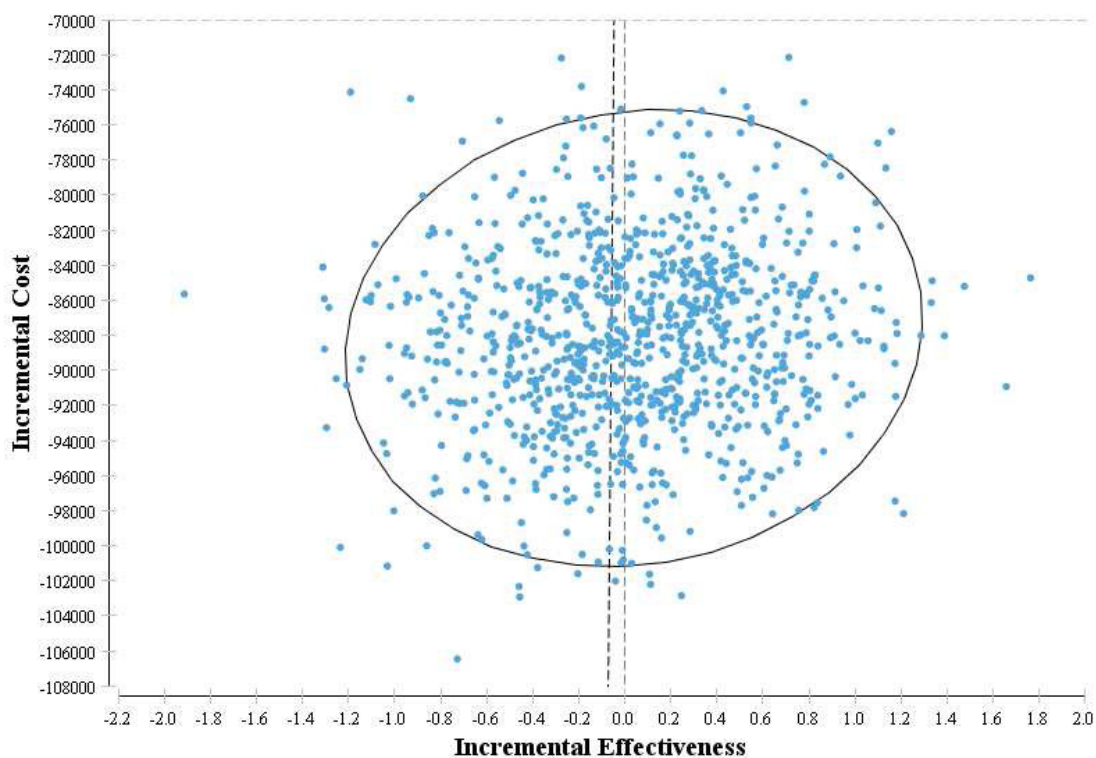
Слика 3. Дистрибуција односа трошкова и ефикасности хормонске терапије естрогеном и прогестином



Слика 4. ICER график за изостанак терапије наспрам хормонске терапије естрогеном

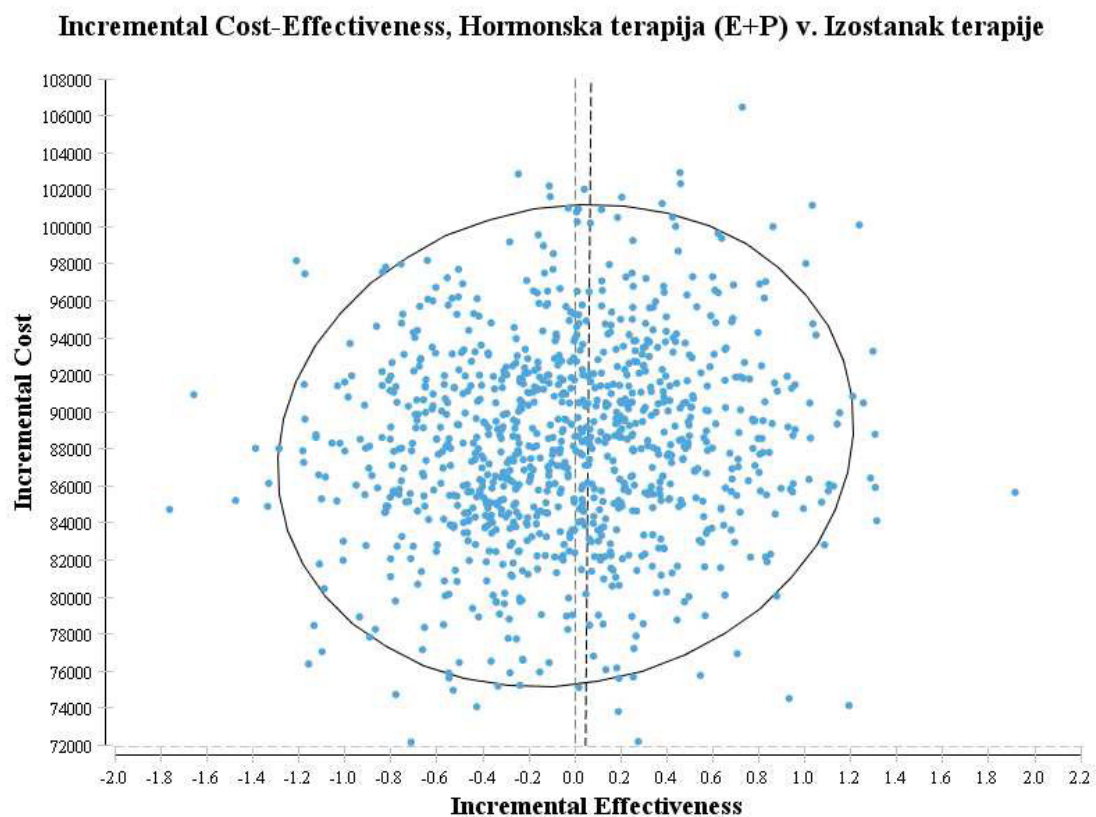
**Incremental Cost-Effectiveness, Hormonska terapija (E) v. Izostanak terapije**

Слика 5. ICER график за хормонску терапија естрогеном наспрам изостанка терапије

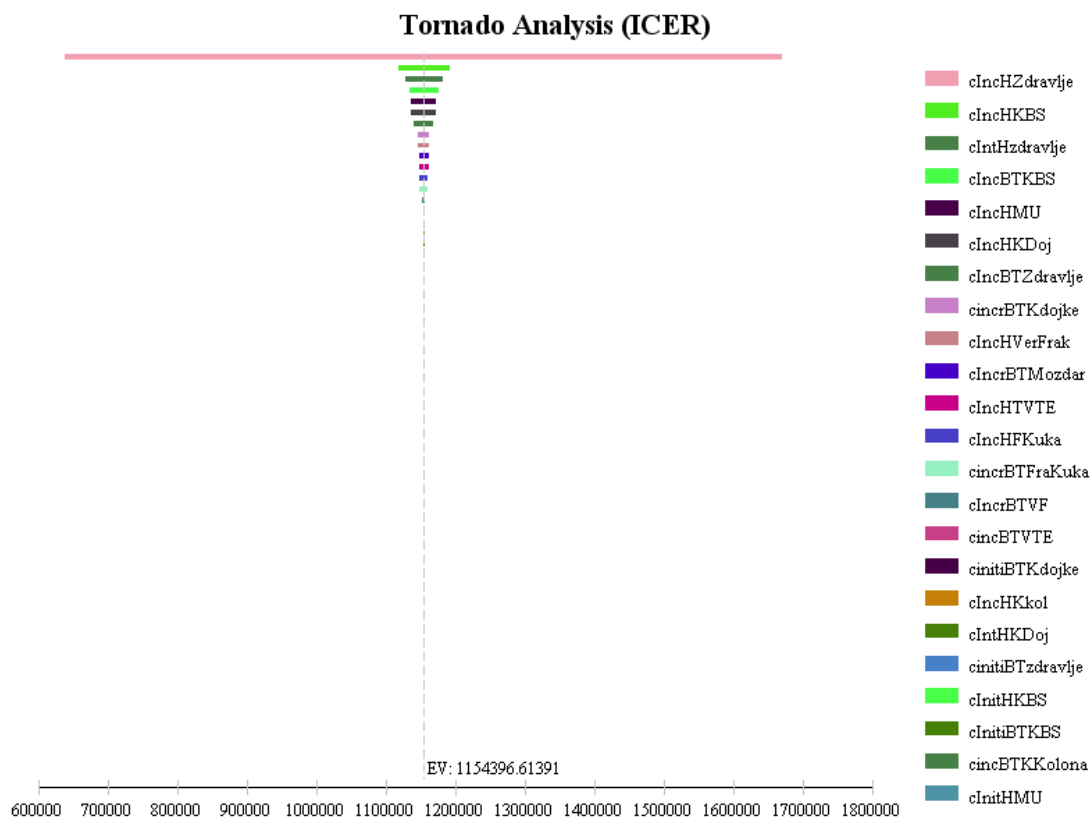
**Incremental Cost-Effectiveness, Izostanak terapije v. Hormonska terapija (E+P)**

Слика 6. ICER график за изостанак терапије наспрам терапије естрогеном и прогестином

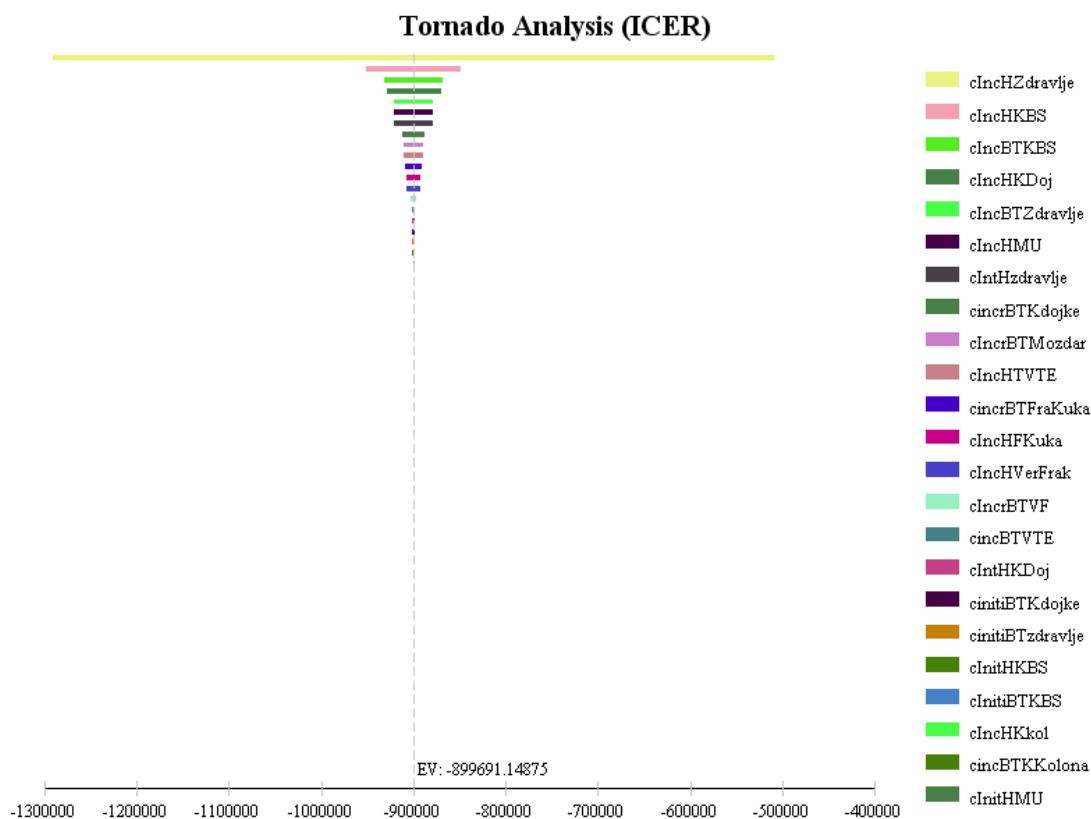




Слика 7. ICER график за хормонску терапију естрогеном и прогестином наспрам изостанка терапије



Слика 8. Анализа сензитивности представљена Торнадо дијаграмом (терапија естрогеном)



Слика 9. Анализа сензитивности представљена Торнадо дијаграмом (естроген и прогестин терапија)

## ДИСКУСИЈА

Фармакоекономска испитивања рађена у развијеним земљама, не могу се директно применити на подручје Републике Србије, већ се она морају модификовати. Резултати нашег рада показују да постоји разлика у односу трошкова и клиничке ефикасности која је условљена избором хормонске терапије, тј. почетним стањем пацијенткиња. У студији Zethraeus и сарадника<sup>7</sup> испитиван је однос трошкова и користи хормонске терапије код жена у менопаузи у Шведској. Резултати су показали да вредности позитивних ефеката хормонске терапије на менопаузалне симптоме превазилазе негативне ефекте хормонске терапије, што терапију чини исплативом<sup>9,10</sup>. Међутим, аутор јасно наглашава да већина студија разматра само краткорочне ефекте и користи хормонске терапије<sup>7</sup>. У студији која је испитивала однос трошкова и клиничке ефикасности хормонске терапије код жена у менопаузи на територији Енглеске резултати говоре у корист хормонске терапије<sup>1</sup>. У студији која је спроведена у Америци, такође се говори у корист хормонске терапије без обзира на узок менопаузе<sup>11</sup>. Ylikangas и сарадници<sup>12</sup>

испитивали су ефекат односа трошкова и клиничке ефикасности менопаузалне супституционе хормонске терапије код жена у Финској које су третиране хормонима у периоду дужем од девет година. Трошкови по години живота коригованој за квалитет у овој студији износе мање од 5000 евра у току девет календарских година, што је испод воље за плаћањем од стране њихове државе<sup>12</sup>. Циљ студије Col-a и сарадника<sup>13</sup> био је да испита однос између користи од отклањања симптома менопаузе и ризика од настанка других болести, не би ли се одредило за које групе пацијенткиња у менопаузи је хормонска терапија најповољнија. Секундарни циљ студије је био израчунавање ефекта хормонске терапије на добијене године живота и добијене године живота кориговане за квалитет код педесетогодишњих жена које две године узимају комбиновану хормонску терапију. Резултати су показали да је примена хормонске терапије праћена мањим преживљавањем од очекиваног, али и добитком година коригованих за квалитет. Хормонска комбинована терапија доводи до добитка година коригованих за квалитет од 0,04 (QALYs) код педесетогодишњих жена у менопаузи са ниским ризи-

ком од настанка коронарне болести срца и možданог удара<sup>13</sup>. Резултати нађени у свим поменутиим студијама одговарају и резултатима наше студије

Код пацијенткиња које су подвргнуте хистеректомији забележен је бољи однос трошкова и клиничке ефикасности, тј. вид естрогенске хормонске надокнаде код жена у менопаузи је исплатив. Иако се оваква врста терапије одликује високим трошковима, то је поткрепљено добром клиничком ефикасношћу. Код пацијенткиња са интактним утерусом примењује се комбинована хормонска терапија (естроген и прогестаген) у периоду од 5 година, после чега следи пет година обуслуге терапије. Резултати до којих се дошло у нашем раду указују да примена естрогена и прогестагена није исплатива и да поседује лошији однос трошкова и клиничке ефикасности у односу на изостанак терапије. Показано је да су трошкови комбиноване терапије изузетно велики у односу на изостанак терапије али да је ефикасност готово иста, тј. нема неких значајнијих побољшања у клиничкој ефикасности. Како трошкови компликација нису укључени у овом раду то представља значајни недостатак и вероватно је да би исход резултата био другачији. Резултати нашег рада су показали да примена комбиноване хормонске терапије код жена у менопаузи на територији Републике Србије има јако неповољан однос трошкова и клиничког ефекта. Услед веће цене и мање ефикасности у односу на изостанак комбиноване хормонске терапије примену комбиноване хормонске терапије би требало одбацити у избору између такве две алтернативе. Међутим, хормонска терапија код жена у менопаузи са извршеном хистеректомијом показала је бољи однос трошкова и клиничке користи у односу на изостанак хормонске терапије код жена у овом стању. Иако су трошкови естрогенске хормонске терапије жена у менопаузи већи, ова терапија је показала бољи клинички ефекат. Непходна су даља испитивања у Србији у циљу издвајања пацијената код којих би хормонска супституциона терапија била исплатива. Неопходно је улазне параметре ових студија прилагодити реалним условима и структури здравственог система земље у

транзицији, не би ли се добили валидни резултати.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lekander I, Borgstrom F, Strom O. Cost-effectiveness of hormone replacement therapy for menopausal symptoms in the UK. *Menopause International* 2009; 15: 19–2.
2. "Менопауза и перименопаузална транзиција". У: Плећаш Д, Станимировић Б, Станковић А, Васиљевић М, "Гинекологија и акушерство", Београд 2005: 268-276.
3. North American Menopause Society. Estrogen and progestagen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242-55.
4. "Лекови који утичу на главне системе органа-Репродуктивни систем". У: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK "Фармакологија", Београд 2005: 429-445.
5. Anderson DJ, Yates P, McCarthy A, Lang CP, Hargraves M, McCarthy N, Porter-Steele J. Younger and older women's concerns about menopause after breast cancer. *Eur J Cancer Care* 2011; 10: 1365-2354.
6. Utian WH. Quality of life (QOL) in menopause. *Maturitas* 2007; 57: 100-2
7. Zethraeus N, Borgstrom F, Jonsson B, Kanis J. Reassessment of the cost-effectiveness of hormone replacement therapy in Sweden: results based on the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Int J Technol Assess Health Care* 2005; 21: 433–41.
8. TreeAge Pro, Healthcare software 2006; 1988-2006 TreeAge Software Inc.
9. Zethraeus N, Ben Sedrine W, Caulin F, et al. Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 841-57.
10. Lekander I, Borgstrom F, Strom O, Zethraeus N, Kanis J. Cost effectiveness of hormone therapy in women at high risks of fracture in Sweden, the US and the UK - Results based on the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Bone* 2008; 42: 294-306.
11. Lekander I, Borgström F, Ström O et al. Cost-effectiveness of hormone therapy in the United States. *J Womens Health* 2009; 18: 1669-77.
12. Ylikangas S, Bäckström T, Heikkinen J. Cost-effectiveness of continuous combined hormone replacement therapy in long-term use: economic evaluation based on a 9-year study in Finland. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 57-64.
13. Col NF, Weber G, Stiggelbout A, Chuo J, D'Agostino R, Corso P. Short-term menopausal hormone therapy for symptom relief: an updated decision model. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1634-40.