Pregledni rad
UDK 613.81 /. 84 - 08:33

FARMAKOEKONOMIJA LEČENJA BOLESTI ZAVISNOSTI

Slavica M. Đukić Dejanović i Dragan R. Milovanović

Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu

Apstrakt: Postoji nekoliko efikasnih lekova za pojedine tipove zavisnosti. Međutim, oni se nedovoljno koriste, čak i u bogatim društvima, a jedan od najvažnijih razloga je i visoka cena lečenja. Farmakoekonomske analize nam mogu pomoći u pravilnijoj oceni odnosa koristi i troškova terapije, i efikasnijoj alokaciji ograničenih resursa fondova zdravstvenog osiguranja. Danas preovlađuje stav da farmakoterapija opioidne zavisnosti metadonom i u određenim slučajevima buprenorfinom, donosi višestruke koristi, uključujući i ekonomske. Savremeni terapijski programi lečenja duvanske zavisnosti sa preparatima nikotina i bupropionom imaju veoma povoljan odnos trošak-efikasnost. Uprkos relativno skromnoj terapijskoj efikasnosti postojećih lekova za lečenje alkoholizma, preliminarne farmakoekonomske studije sa akamprosatom su bile ohrabrujuće. Od istraživača u oblasti bolesti zavisnosti se očekuje znatno šira implementacija farmakoekonomskih analiza, s obzirom da je za mnoge postojeće lekove, poput naltreksona, disulfirama i nortriptilina, stvarni ekonomski profil još uvek nepoznat. Uz to, potrebno je hitno pronalaženje efikasnijih lekova, jer bez dokazane kliničke efikasnosti nema ni ekonomske koristi.

Ključne reči: *zavisnost, lečenje, trošak, efikasnost, farmakoekonomija.*

Uvod

Bolesti zavisnosti u savremenom svetu su epidemijskih razmera uprkos dobro poznatim saznanjima da sobom nose izuzetno veliki rizik po oboljevanje i umiranje. Trenutno, blizu četvtine pušača među odraslim stanovnicima Sjedinjenih američkih država su pušači, a procenjuje se da je duvan odgovoran za 400.000 smrtnih ishoda godišnje.[1] Na početku prošle dekade, broj registrovanih alkoholičara u ovoj zemlji je prešao 8 miliona i svake godine oko 100.000 osoba umire zbog posledica alkoholizma.[2] U Australiji je u 1997. godini zvanično registrovano oko 700.000 zavisnika od heroina gde je stopa smrtnosti od trovanja ovom supstancom iznosila 71.5/1.000.000 što je 55 puta više u odnosu na period pre 30 godina.[3] Najmanje 25 miliona Amerikanaca je barem jednom probalo kokain, a samo u 1998. godini je registrovano blizu milion novih probatora. Na žalost, čak polovina mladih veruje da uzimanje kokaina jednom mesečno ne šteti zdravlju.[4] Zato ne čudi da ni trudnoća često nije dovoljan motiv da se osoba odrekne omiljenog otrova iako su pojedini štetni, odnosno teratogeni efekti po plod za većinu od njih nesumnjivo dokazani. Pušenje cigareta se nastavlja kod četvrtine trudnica i po učestalosti znatno premašuje zavisnost od lekova odnosno supstanci.[5]

Zbog organizovanosti zdravstvene i drugih pratećih službi, najpouzdanije podatke o raširenosti zavisnosti, kao i o njihovim posledicama, nalazimo u anglosaksonskoj literaturi. Međutim, bilo bi sasvim pogrešno probleme ovakve vrste vezivati samo za kulture najrazvijenijih zemalja. Iako detaljniju epidemiološku evaluaciju ovog problema svakako treba potražiti na drugim mestima, skoro da nema sumnje da je epidemija bolesti zavisnosti globalni problem. Ona zaokuplja pažnju javnosti od polarnih krugova,[6] preko prašuma Amazona,[7] ostrva Pacifika,[8] i zemalja dalekog istoka,[9] do visina Himalaja.[10]

Uzimajući u obzir socio-demografske i geografske karakteristike naše sredine, nije teško pretpostaviti da su i kod nas bolesti zavisnosti značajan zdravstveni i društveni problem. Ilustracije radi, u Novom Sadu 3-15% mladih uzimaju marihuanu, incidenca se povećava idući ka studentskoj populaciji, a mnogi od njih su probali ili povremeno uzimaju koncentrovaniji oblik ove droge-hašiš.[11] Uzimanje marihuane često je udruženo sa pušenjem duvana, konzumiranjem alkohola i može biti uvod u zloupotrebu težih narkotika (90% heroinomana prvo je uzelo marihuanu). U tom svetlu, neki od po-

dataka iz bolničkih registara bi mogli da se tumače pre kao ″vrh ledenog brega″ nego kao verni pokazatelji aktuelnog stanja o raširenosti bolesti zavisnosti. Tako npr. u trogodišnjem periodu (1991-1993. godine), u čitavoj Vojvodini registrovano je tek 4783 alkoholičara koji su lečeni u bolnici zbog posledica uzimanja alkohola.[12] Slično tome, na Psihijatrijskoj klinici KBC "Kragujevac" u Kragujevcu sredinom 90-ih permanentno je lečeno i praćeno svega 60 opioidnih zavisnika,[13] broj koji verovatno ni izdaleka ne odslikava stvarnu učestalost ove zavisnosti na teritoriji sa oko 200.000 ljudi.

Zavisnost i ekonomske posledice

S obzirom da je zdravo stanovništvo osnovni preduslov materijalne blagodeti svakog društva lako se može pretpostaviti da bolesti zavisnosti direktno podrivaju ekonomski sistem zemlje. Tako npr. prema procenama državnih agencija u SAD ekonomski troškovi zavisnosti u 1992. godini su bili 246 milijardi dolara (956 dolara po glavi stanovnika) dok će već u 1995. oni biti uvećani za najmanje 30 milijardi.[14] Pri tome, najveći deo troškova vezan je za alkoholizam, od 152 do 185 milijardi dolara.[2,15] Podaci iz Velike Britanije govore da zbog prisustva zavisnosti u 1000 osoba godišnji troškovi dosegnu 12 miliona funti, a najveći deo su troškovi izazvani kriminalitetom.[16] Godišnji troškovi nelečene opioidne zavisnosti u oblasti grada Toronta (oko 2.5 miliona stanovnika) su procenjeni na 5 miliona kanadskih dolara, od čega je najveći deo indirektnih troškova: 44.6% su posledice kriminaliteta, 42.4% su sudski troškovi, 7% je gubitak produktivnosti, a tek 6.1% su direktni medicinski troškovi.[17] Zbog zavisnosti trpi, dakle, i radna produktivnost što dodatno uvećava indirektne ekonomske posledice. Oko 70% zavisnika od supstanci u SAD je u nekom vidu radnog odnosa a oko 7% zaposlenih u punom radnom vremenu su teški alkoholičari. Zbog toga, svake godine američki poslovni svet gubi 81 milijardu dolara, najvećim delom zbog alkoholizma, ali se na radnom mestu koriste i stimulansi: amfetamin i njegovi derivati, kokain i marihuana.[18]

Dodatni problem je i činjenica da su zavisne osobe sklone psihijatrijskim bolestima koje i same predstavljaju izuzetno ekonomsko opterećenje za pojedinca i društvo. U opštoj populaciji Engleske i Velsa 12% stanovništva boluje od neke psihijatrijske bolesti, u popu-

laciji pušača 22%, alkoholičara 30%, a zavisnika od psihoaktivnih supstanci čak 45%.[19] Ako se zna da samo shizofreni i depresivni poremećaji ekonomiju SAD opterete sa blizu 80 milijardi dolara godišnje,[20,21] dok su u Britaniji godišnji direktni i indirektni troškovi kao posledica oboljevanja od shizofrenije najmanje 2.6 milijardi funti,[22] jasno je kakve su krajnje ekonomske posledice zavisnosti. Udruženost zavisnosti i psihijatrijskih oboljenja izgleda ne zavisi mnogo od stepena obrazovanja, jer takva pojava nije retkost ni u akademskim radnim sredinama. Prema rezultatima istraživača iz Kalifornije skoro polovina zaposlenih uzima psihotropne lekove, svaki deseti je konzumirao neku psihoaktivnu supstancu, a preko 80% daje podatak o uzimanju alkohola: trećina više od tri puta dnevno, osmina u posebnim prilikama, a 5% zadovoljava sve kriterijume za dijagnozu alkoholizma.[23] Psihijatrijski komorbiditet kod zavisnih osoba je pre pravilo no izuzetak, a takva situacija sobom nosi ogromne ekonomske posledice.[24]

Farmakoekonomija kao nova strategija za evaluaciju koristi lečenja

Nema sumnje da u stručnim krugovima, a sve više i u široj javnosti, postoji saglasje da bolesti zavisnosti predstavljaju ne samo lični, porodični i socijalni, već i ekonomski problem. U uslovima ograničenih ekonomskih resursa fondova zdravstvenog osiguranja, posebno u zemljama niskog nacionalnog dohotka, određuju se prioriteti čiji su neposredni ekonomski rezultati lečenja povoljniji negoli kod bolesti zavisnosti. Danas posedujemo solidnu, u mnogim slučajevima efikasnu farmakoterapijsku paletu za duvansku i zavisnost od opioida ali se uprkost tome ona nedovoljno koristi, čak i u bogatim zemljama.[25] Slična situacija je i u drugim oblastima psihijatrije gde postoje ekonomski, a ne stučni razlozi za skromnu upotrebu najnovijih generacija antidepresiva i antipsihotika.[26,27]

Postoji, dakle, potreba za uvođenjem novih analitičkih strategija koje pouzdanije i sveobuhvatnije sagledavaju koristi od psihijatrijskog lečenja, a posebno ekonomske implikacije. Jedna od ovih strategija je i farmakoekonomija, relativno mlada naučna disciplina sa multidisciplinarnim pristupom, koja poslednjih godina nailazi na sve veću pažnju u svetskim psihijatrijskim stručnim krugovima.[28,29] Ovim

analizama se dolazi do dragocenih podataka koji pomažu u pravilnijoj alokaciji individualnih i kolektivnih resursa, u cilju postizanja što veće koristi ne samo za pojedinca već i za njegovu porodicu, zdravstvene ustanove i društvenu zajednicu u celini.

U našoj zemlji farmakoekonomija je još uvek u povoju, pretežno u sferi akademskih razmatranja, a bez krupnijih, originalnih rezultata. Prema našim saznanjima, ni u psihijatriji niti u drugim oblastima medicine nema publikovanih studija domaćih autora koje su specifično usmerene na farmakoekonomiju. Sporadični pokušaji u tom pravcu, ne slede do kraja postulate celovite farmakoekonomske metodologije zbog čega se moraju smatrati tek preliminarnim izveštajima. Uzimajući u obzir značaj farmakoekonomskih podataka u savremenom zdravstvenom menadžmentu, ovakva situacija zahteva odlučnu akciju i animiranje domaće stručne javnosti. Sa svoje strane, naša istraživačka grupa pristupa planiranju kliničke studije, randomiziranog dizajna, koja treba da ispita ekonomske aspekte novog hipnotika - zolpidema. Bolesti zavisnosti su skoro po pravilu udruženi i sa poremećajima spavanja,[30] tako da bi iskustva u planiranju ove studije mogla korisno poslužiti istraživačima koji su primarno usmereni na lečenje zavisnosti. Zato će njen dizajn biti izložen u najkraćim crtama.

Svaki novi terapijski pristup mora se porediti sa nekim od postojećih standarda, ovde je to benzodiazepin intermedijarnog dejstva, lorazepam. Trajanje studije i režim doziranja se usklađuju u zavisnosti od vrste oboljenja i terapijskog postupka, a u farmakoekonomskim istraživanjima moraju se predvideti i naknadni efekti, nastali po završetku aktivnog lečenja. Kako standardno lečenje hipnoticima ne bi trebalo da je duže od 14 dana, rezidualni efekti (npr. ″rebound″ nesanice ili anksioznost) se očekuju u trećoj nedelji studije. Klinički efekti lekova moraju se precizno meriti, korišćenjem odgovarajućih istraživačkih instrumenata - skala. Od većeg broja takvih upitnika odabrana je Atina insomnija skala,[31] jednostavan i proveren instrument, pogodan kako za istraživačke studije tako i za rutinski klinički rad. Terapijska efikasnost novog hipnotika u uslovima kliničkog ispitivanja (engl. "efficacy"), mora se prevesti u realnu terapijsku korist za bolesnika (npr. broj noći kvalitetnog sna), što je jedan od ključnih koraka u farmakoekonomskim studijama. Time se postavljaju osnove za analizu trošak - efikasnost (engl. "cost-effectiveness", v. kasnije) jer se tokom studije identifikuju svi zdravstveni (npr. lek, pregled lekara) i odgovarajući ne-zdravstveni troškovi (npr. troškovi prevoza i

eventualnog bolovanja). Obaveza istraživača je da prati sve neželjene dogadjaje u vezi sa lečenjem (npr. alergija na lek) jer oni mogu povećati troškove (naročito ako je potrebna hospitalizacija) i time presudno uticati na farmakoekonomski profil novog leka.

S obzirom da se na prve rezultate ove studije mora sačekati, želja nam je da preko ovog, kao i nedavno objavljenog preglednog rada[32] podstaknemo naše istraživače na razmišljanje i u njima probudimo želju za originalnim istraživanjima u ovoj oblasti. Verujemo da će izabrana tema, zbog društvene aktuelnosti i brojnih terapijskih kontroverzi koje prate bolesti zavisnosi, biti pogodna za demonstraciju značaja farmakoekonomskih analiza u savremenoj psihijatriji.

Osnovni farmakoekonomski modeli i preračuni

U farmakoekonomskim analizama mogu se koristiti različiti metodološki pristupi. Najjednostavnija je analiza minimalnih troškova (engl. "cost-consequences" ili "cost-minimization analysis") te se od dva leka odabira jevtiniji. Ovakav tip analize može se primenjivati samo kod lekova iz iste faramkoterapijske (pod)grupe, sa podjednakom (uporedivom) efikasnošću.

Najveći broj farmakoekonomskih studija koristi metod troškovi-efikasnost (engl. "cost-effectiveness"). U ovom slučaju se novčani troškovi lečenja stavljaju naspram prethodno definisane (jedne) varijable kliničke efikasnosti (npr. godine sačuvanog života, broj potpuno izlečenih bolesnika, broj dana bez simptoma i sl.), a zatim se dobijeni rezultat upoređuje sa istim odnosom kod standarnog (starog) lečenja. Ukoliko je novi metod efikasniji i jevtiniji onda je lako doći do odgovora koji je terapijski modalitet bolji. Najčešće se, međutim, bolja klinička efikasnost novog postupka mora platiti većim troškovima. U tom slučaju se mora izračunavati rastući odnos efikasnosti i troškova (engl. "incremental cost-effectiveness ratio-ICE"), prema formuli:

$$ICE=(C_A-C_B)/(B_A-B_B)$$

gde su C troškovi, a B terapijske koristi ("benefit") kod postupka A odnosno B. Na taj način se dva terapijska modaliteta upoređuju u smislu dodatnih koristi koje se dobiju za dodatno uložen trošak.

Metod troškovi-korist (korisnost) (engl. "cost-utility") uzima u obzir ne samo jedan, već mnogostruke i kompleksne ishode lečenja,

koji se po pravilu reflektuju na poboljšanje kvaliteta života. Najčešće korišćeni zajednički imenitelj ovih analiza je *kvalitetno vreme dodatnog življenja tj. godina života* (engl. "quality-adjusted life years gained-QALY"). Po definiciji potpuno zdravlje tokom ispitivanog perioda odgovara 1.0 jedinici QALY, dok 0 odgovara smrti. Ako se stanje zdravlja tokom perioda oceni npr. kao 40% ono odgovara 0.4 QALY. Ova brojka je skor korisnosti (eng. "utility score") koji kvantifikuje "želju" pojednica ili društva za datim stanjem zdravlja. Npr. kod lečenja A očekuje se preživljavanje od 7 godina i kvalitet života je ocenjen 0.6, a kod lečenja B 4 godine i kvalitet života 0.4. Korist od tretmana A je:

Dobitak QALY=$QALY_A$-$QALY_B$=(7 x 0.6) - (4 x 0.4)=4.2 - 1.6=2.6

Zatim se rezultat iskazuje kao trošak za vrednost dodatnih QALY (2.6), ili ako je potrebno izračunava se rastući odnos korisnosti i troškova (engl. "incremental cost per QALY gained"), po formuli kao kod prethodne analize. Za procenu kvaliteta života (skora korisnosti) koriste se različiti merni instrumenti (skale), od koji su neki opšti, a drugi specifični za pojedina oboljenja. Dimenzija preživljavanja je kudikamo važnija za oboljenja sa visokom smrtnošću (maligniteti) nego za mentalne poremećaje. Zato se u psihijatriji koriste složeni epidemiološki modeli (npr. Markovljev model) za preračunavanje očekivanog životnog veka date populacije (npr. osobe sa depresijom u odnosu na zdrave osobe) što se kasnije koristi za kvantifikaciju QALY parametra.

Pored opisanih postoje i druge farmakoekonomske analize. Ranije je korišćena analiza trošak-korist (engl. "cost-benefit") ali je danas skoro potpuno potisnuta jer trpi kritike na polju etičnosti. Kod ovog modela sve koristi se kvantifikuju kroz monetarne vrednosti umesto kliničkih (broj dana bez simptoma) varijabli (trošak-efikasnost) ili parametara kvaliteta života (QALY) kod analize trošak korist.

Mogući problemi u farmakoekonomiji zavisnosti

Psihoze izazvane drogama, apstinencijalni sindrom, paranoidna i/ili halucinatorna stanja, individualne idiosinkratske reakcije u vezi sa zavisnosti od alkohola (F10), opioida (F11), kanabinoida

(F12), sedativa, hipnotika i anksiolitika (F13), stimulansa centralnog nervnog sistema (F14, F15), halucinogena (F16), pa i nikotina (F17) i isparljivih rastvarača (F18), čine da je farmakoekonomija zavisnosti sveobuhvatna te je za pravilnu evaluaciju potrebno koristiti mnoštvo relevantnih parametara.

Prilikom interpretacije rezultata farmakoekonomskih studija kod bolesti zavisnosti moraju se uzeti u obzir sledeće specifičnosti:

- ne radi se o jednom kliničkom entitetu već o sindromima pojedinačnih osobenosti,
- izuzetno je važno sagledati indirektne posledice zavisnosti jer su troškovi u ogromnoj meri prouzrokovani posrednim konsekvencama (troškovi kriminaliteta i opadanja radne produktivnosti), što može presudno uticati na odnos trošak-korist,
- postojeću metodologiju lečenja zavisnosti uglavnom karakteriše nedostatak i/ili nedovoljna efikasnost (visok stepen recidiva) specifičnih lekova što treba da bude izvor fluktuacija u terapijskim protokolima ili modifikacija već postojećih, sa značajnim analizama ekonomskih parametara,
- specifičnosti date sredine su neophodni uslov za pravilno sagledavanje problema zavisnosti (ekonomske prilike kao i zdravstvena i socijalna politika u svakoj zemlji imaju sopstvene karakteristike).

Uzimajući u obzir navedeno jasno je zašto istraživači stoje na stanovištu da ne samo planiranje i izvođenje ekonomskih analiza u oblasti zavisnosti, već i tumačenje dobijenih rezultata zahtevaju kompleksan i integrativni pristup stručno-naučnih timova.[33]

Opšti ekonomski aspekti lečenja zavisnosti

Podaci zdravstvenog osiguranja mogu dati koristan uvid u neposredne zdravstvene troškove lečenja bolesti zavisnosti. Tako, na primer, u jednom od sistemu zdravstvenog osiguranja SAD prosečni troškovi programa lečenje zavisnosti su 1640$ za bolničko, a 859$ za ambulantno lečenje (po terapijskom protokolu). Za svaki uspešni tretman u okviru ovog sistema neophodno je investirati 5.464$.[34] Na uzorku od oko 3000 osiguranika jednog drugog osiguravajućeg sistema (engl. "Medicaid") došlo se do podatka da su godišnji troškovi zdravstvenog zbrinjavanja zavisnih osoba koje se leče svega 224$, što je skoro četiri puta manji iznos nego ako osoba ne pristane na speci-

fično lečenje (761$).[35] Privatne osiguravajuće kompanije u ovoj zemlji relativno skromno investiraju u lečenje bolesti zavisnosti (simbolični je deo od ukupnih zdravstvenih usluga). Od 617.133 takvih osiguranika svega 0.3% je koristilo programe za lečenje zavisnosti a znatno više (5.2%) druge psihijatrijske usluge, što je 6.51$ odnosno 50.08$ po osiguraniku. Ipak, troškovi lečenja po zavisniku su relativno visoki i godišnje iznose 2.188$ iznos koji je veći nego kod drugih psihijatrijskih usluga (979$).[36]

Na osnovu analize 13 projekata lečenja bolesti zavisnosti Centar za ekonomska istraživanja Severne Karoline došao je do zaključka da je prosečan mesečni trošak lečenja zavisnosti 2.773$ za hospitalno, a 636$ za ambulantno lečenje.[37] Do sličnih rezultata se došlo i analizom trošak-korist koja je sprovedena na teritoriji države Vašington. Ona je pokazala da je prosečni trošak devetomesečnog programa za lečenje zavisnosti 2.530$ po pacijentu, a da je neto ekonomski dobitak čak 17.833$.[38] Istovremeno, redukovani program istog trajanja je znatno jevtiniji (1.138$), ali je i ukupna ekonomska dobit skoro dva puta manja (11.730$).

Troškovi tronedeljnog hospitalnog lečenja u jednom medicinskom centru na Floridi iznose čak 9.524$. Ovako visoka cena lečenja verovatno je posledica značajnog učešća luksuznijih usluga jer isti centar nudi i redukovani, tzv. suportivni program. On obuhvata hospitalizaciju vikednom, a kućno lečenje radnih dana, za šta treba dva i po puta manje sredstava, 4.291$,[39] što se približava vrednostima dobijenim u većini drugih studija.

Od značaja je podatak da se srazmerno veći trošak lečenja zavisnosti ostvaruje korišćenjem kraćih terapijskih programa sa većim brojem osoblja. Dakle, konsolidacija takvih programa je ekonomski imperativ, pri čemu se do uspešanog lečenja dolazi u skoro 3/4 pacijenata (bez relapsa unutar 6 meseci) a za svaki pojedinačni uspešni protokol treba izdvojiti 5007$,[40] što je u korelaciji sa podacima iz sistema zdravstvenog osiguranja (v. ranije).

S obzirom da je hospitalno lečenje veći ekonomski teret, pored već pomenutih koriste se i drugi alternativni programi koji imaju povoljan odnost trošak-korist. Npr. 77% noćnih hospitalizacija u psihijatrijskim ustanovama nastaje zbog problema zavisnosti. Posle inicijalne stabilizacije zdravstvenog stanja najveći broj pacijenata (88%) se upućuje na ambulantno lečenje koje je jevtinije.[41]

Ekonomske analize kod pojedinih tipova zavisnosti

Klasifikacijom ICD-10, pored alkohola, u psihoaktivne supstance spadaju: opioidi, kanabinoidi, hipnotici i stimulansi (kofein, duvan, isparljivi rastvarači). Uzroci koje dovode do zloupotreba ovih supstanci su različiti. Neadekvatno "bekstvo" iz konfliktne situacije, potreba za identifikacijom i pripadanjem grupi, težnja da se ublaži bolest, radoznalost, kao i želja da se doživi novo, nepoznato, samo su deo najčešćih uzroka bolesti zavisnosti. Ne sme se zaboraviti da se specifična vulnerabilnost zavisnika može objasniti delovanjem nasleđa, rečju: karakteristike ličnosti, hemijske supstance, sredine, kompleksnom interakcijom dovode osobu u bolest zavisnosti. Zloupotreba droga ima progredijentni tok u dece i mladih, pre svega, a izaziva kod njih teška oštećenja telesnog i psihičkog zdravlja. Zavisnost može biti psihička i fizička, a nivo tolerancije na supstancu, vezan za izmene ćelijskog metabolizma i u različitim fazama bolesti je različit.

Osnovni cilj lečenja zavisnosti je taj da se osoba potpuno odrekne zavisne supstance. Dakle, kritička evaluacija terapijske efikasnosti lekova (kao i drugih terapijskih mera) mora biti usklađena sa ovim dugoročnim ciljem. S tim u vezi, pitanje efikasnosti terapija zavisnosti zaokuplja pažnju istraživača i jedne od najuglednijih institucija u oblasti medicine zasnovane na dokazima, Kohranove kolaboracije.[42,43] Uzimajući u obzir njihova iskustva kao i rezultate drugih sličnih studija, dalji tekst je posvećen samo onim vidovima farmakoterapije koji se, sa manje ili više uspeha, koriste u hroničnom lečenju zavisnosti, a u cilju odvikavanja (Tabela 1). Lekovi koji se koriste isključivo za kratkotrajne terapijske strategije (detoksikacija, lečenje trovanja i sl.) su samo pomenuti, gde je to bilo neophodno.

Tabela 1. Lekovi i bolesti zavisnosti.

Zavisnost	**Lek**	**Mehanizam**	**Efikasnost***	**Ekonomski odnos♣**
Opioidi	Metadon	μ agonista	potvrđena	najverovatnije povoljan
	Buprenorfin	μ parcijalni agonista, κ antagonista	vrlo verovatna	verovatno povoljan, pod određenim uslovima
	Naltrekson	μ antagonista	varira	-
Duvan	Nikotin	holinergik	potvrđena	verovatno povoljan
	Bupropion	noradrenergik i serotonergik	potvrđena	potencijalno povoljan
	Nortriptilin	triciklični antidepresiv	potvrđena	-
	Klonidin	α2 agonista	demonstrirana	-
Alkohol	Disulfiram	inhibicija aldehid-DH	skromna	-
	Naltrekson	μ antagonista	većinom prolazna	-
	Akamprosat	taurin, glutamat, gaba	većinom prolazna	nema dovoljno podataka

*- bolji od placeba u kliničkim studijama, ali ne i obavezno zadovoljavajuće terapijske efikasnosti u kliničkoj praksi; ♣: cost-benefit, cost-effectiveness, cost-utility

Opioidi

U poređenju sa drugim tipovima zavisnosti, najveća dostignuća farmakoterapije ostvarena su na polju lečenja zavisnosti od opioida (po starijoj nomenklaturi opijatni narkotici). Značajno mesto zauzimaju lekovi koji se koriste u kratkotrajnim detoksikacionim pro-

tokolima (npr. klonidin, lofeksidin, benzodiazepini, analgetici) ili akutnom trovanju (nalokson)[44] ali su specifični medikamenti (ligandi opioidnih receptora) stožer dugotrajne terapije: metadon, buprenorfin i naltrekson.[3]

Terapija metadonom je jedna od najintenzivnije izučavanih medicinskih procedura. Vlada skoro opšte saglasje da ovaj vid lečenja donosi brojne zdravstvene, socijalne, a po svoj prilici i ekonomske koristi. Jedan istraživački model je nedavno poslužio za predviđanje troškova lečenja metadonom kod zavisnika od heroina, starosti 25 godina. Prema ovom modelu, za svaku godinu lečenja treba investirati 5.915$, a čak i u najnepovoljnijim ekonomskim varijantama iznos nikada ne prelazi 10.000$.[45] S obzirom na značajne koristi od supstitucione terapije čini se da se ovakva investicija nije prevelika i da se vremenom valorizuje po različitim osnovama. U prilog tome govore i novije farmakoekonomske analize koje potvrđuju da ovaj vid lečenja ima povoljan odnos trošak-efikasnost,[46] dok određene modifikacije terapijskog režima mogu doneti i dodatnu korist.[47] Analiza ekonomske opravdanosti lečenja buprenorfinom pokazala je da odnos trošak-korist zavisi od cene leka ali i od drugih faktora, posebno prevalencije i.v. zavisnika, prevalencije HIV infekcije i broja osoba na supstituciji metadonom. U slučaju najniže cene leka (5$ dnevno) odnos trošak-korist je izuzetno povoljan. Ipak, kod srednje cene (15$) ovaj odnos je povoljan samo pod određenim uslovima, dok je pri najvišoj ceni (30$) lečenje verovatno ekonomski neisplativo.[48]

Uopšte uzev, lečenje opioidne zavisnosti donosi višestruke koristi kako za porodičnu tako i za širu društvenu zajednicu, mada na povoljan odnos mogu da utiču izbor datog terapijskog protokola i prisustvo drugih nepovoljnih faktora. Zdravstvene koristi se ogledaju u smanjenju smrtnosti (posebno od predoziranja) i oboljevanja (posebno infekcija HIV, virusni hepatitis B i C, inokulacija bakterija putem injekcija). Socijalni napredak se meri poboljšanjem interpersonalnih odnosa, edukacije, stambenih prilika i zaposlenosti, kao i smanjenjem kriminaliteta i upotrebe zavisne supstance (uključujući i potpunu apstinenciju), dok direktne ekonomske koristi nastaju npr. zbog preusmeravanja na legalne puteve zarade i smanjenja novčane zaduženosti.

Duvanska zavisnost

Preparati nikotina (transdermalni flaster, žvakaća guma, inhalacije) i antidepresiv specifičnog mehanizma dejstva, bupropion, su efikasna farmakološka sredstva za borbu protiv pušenja cigareta, dok se nortriptilin i klonidin koriste kao alternativni lekovi. Uviđajući mnogostruke potencijalne koristi odvikavanja od pušenja i nedovoljno korišćenje postojećih terapijskih metoda, još pre par godina su predloženi dalji koraci u promociji lečenja ovog vida zavisnosti.[49] Već tada se uvidelo da su u tom cilju neophodne i detaljnije farmakoekonomske studije. U jednoj takvoj, sprovedenoj na 5.544 pacijenata Mejo klinike, ispitan je odnos trošak-efikasnost terapijskog programa koji je uključivao psihološku podršku, supstituciju prepratima nikotina, grupnu terapiju i hospitalno lečenje, uz dopunski program prevencije recidiva (telefonsko savetovanje i propagandni materijal). Pokazalo se da posle godinu dana svaki peti polaznik ostane nepušač, što se kasnije reflektuje na poboljšanje zdravlja i posledično, očekivano produženje života. Pri tome, trošak za svaku dobijenu godinu života iznosi 6.828$.[50] U Velikoj Britaniji sa svaku "sačuvanu" godinu života dobijenu 12-o nedeljnim lečenjem duvanske zavisnosti transdermalnim preparatima nikotina treba, u zavisnosti od starosti pacijenta, izdvojiti od 398 do 725 funti.[51] Novije praktične smernice (zasnovane na podacima iz preko 6.000 studija i oko 50 meta-analiza),[52] i druge sistematske analize,[53,54] sugerišu da savremeni terapijski program duvanske zavisnosti ima veoma povoljan odnos trošak-efikasnost. Ipak, za donošenje definitivnih zaključaka verovatno su potrebna dodatna istraživanja,[55] a posebno za terapijske programe koji uključuju novije lekove.

Alkoholizam i drugi vidovi zavisnosti

U lečenju alkoholizma koriste se disulfiram, naltrekson i akamprosat,[56] ali je, uopšte uzev, njihova terapijska efikasnost relativno skromna. U kratkotrajnom lečenju naltrekson, akamprosat, a delom i disulfiram, mogu imati određene koristi ali se vremenom njihovo dejstvo smanjuje, što je praćeno visokom stopom recidiva.[57,58] Zato je za sada ovakav vid farmakoterapije samo pomoćni metod u složenijim terapijskim protokolima. Napori istraživača su trenutno

usmereni na prikupljanju čvršćih dokaza o efikasnosti lekova kod alkoholizma te su farmakoekonomske analize potisnute u drugi plan. Jedna od malobrojnih takvih studija potiče iz Nemačke a istraživala je odnos trošak-efikasnost kod alkoholičara lečenih akamrosatom. Troškovi jednogodišnjeg lečenja po pacijentu iznosili su 3.191DM a u grupi pacijenata lečenih drugim metodama (bez akamprosata) 4.046DM. Međutim, kako je lečenje akamprosatom bilo nešto efikasnije (33.6 % vs. 21.1 % apstinenata) ovaj odnos je, prema mišljenju autora, bio još povoljniji, 9.500 prema 19.148DM za svakog "izlečenog" pacijenta.[59]

Za lečenje ostalih tipova zavisnosti (kokain, kanabis, sedativi i dr.) za sada nema lekova zadovoljavajuće terapijske efikasnosti. Upotreba farmakoterapije je ograničena na simptomatsko lečenje posledica apstinencijalnih sindroma (detoksikacija) i štetnih farmakoloških dejstava kod akutne ili hronične intoksikacije zavisnom supstancijom (npr. aritmije kod kokaina). U ovakvim uslovima jasno je da se na kvalitetnije farmakoekonomske analize kod ovih tipova zavisnosti mora sačekati.

Farmakoekonomija zavisnosti u trudnoći

Kao što je pomenuto, zavisnost u trudnoći predstavlja veliki zdravstveni problem kako za majku tako i za plod odnosno novorođenče. Iz toga takođe proizilaze mnogi ekonomski problemi pa je grupa istraživača iz oblasti Masačusetsa posvetila pažnju i ovom aspektu zavisnosti. Kod 445 trudnica sa bolestima zavisnosti primenjivani su sledeći terapijski programi: hospitalizacija, ambulantno lečenje, kombinovani protokol (hospitalizacija-ambulantno), supstitucija metadonom i samo detoksikacija. Novorođenčad majki lečenih kombinovanim pristupom (inače najčešće primenjivan) su bila teža na rođenju za 190 g (u odnosu na grupu lečenih samo detoksikacijom) pri čemu su dodatni troškovi bili 1.7211$. Najpovoljniji odnos trošak-efikasnosti je imalo ambulantno lečenje kod koga su novorođenčad dobila na težini za 139 g, uz oko 10 puta manji dodatni trošak (1.788$).[60] Međutim ako se uračunaju indirektne uštede zbog smanjenja kriminaliteta, koje se kreću od 32.772$ do 3.072$ godišnje (u zavisnosti od načina lečenja), onda svaki ovakav terapijski program postane veoma isplativ.[61]

Perspektive i novi metodološki pristupi

Kako je farmakoepidemiologija relativno nova naučna disciplina neprestano se teži ka usavršavanju istraživačkih metoda. Jedan od takvih pristupa je i razvoj novih ili unapređenje postojećih instrumenata za ekonomsku procenu: TRS (engl. "Treatment Services Review" - Pregled terapijskih usluga),[62] DATCAP (engl. "Drug Abuse Treatment Cost Analysis Program" - Program analize troškova lečenja bolesti zavisnosti) i DATFin (engl. "Drug Abuse Treatment Financing Analysis Program" - Program finansijske analize lečenja bolesti zavisnosti).[63] Uvođenje novih administrativnih procedura bi, takođe, moglo doprineti boljem odnostu trošak-korist kao što je administrator,[64] ili uključivanje porodice u revalorizaciju troškova.[65] Upotreba modernih telekomunikacija,[66] ili potpuno novih metoda lečenja,[67] bi, takođe, mogli značajno poboljšati odnos trošak-korist kod terapijskih programa bolesti zavisnosti.

Zaključak

Uzimajući u obzir aktuelnost problema bolesti zavisnosti, razmere i posledice, uključujući i ekonomske, farmakoekonomija postaje potreba, kao nova strategija za evaluaciju koristi lečenja. Njena primena u institucijama i stručno-naučnim postupcima koji se bave svim aspektima bolesti zavisnosti, je već sada njihova neophodna komponenta, radi integrativnog pristupa i razrešavanja problema.

Reforma medicinskog obrazovanja u delu razvoja zdravstvenih kadrova za XXI vek prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije promoviše "doktora sa pet zvezdica". Obrazovni programi do- i, naročito, poslediplomskih studija trebalo bi da pružaju znanja o zaštiti zdravlja porodice, unapredjenju zdravlja, lekarima kao liderima zajednice, ljudima od poverenja i menadžerima. "Peta zvezdica" podrazumeva formiranje visokostručnih zdravstvenih kadrova sposobnih za implementaciju farmakoekonomskih analiza. U našoj sredini to bi uskoro mogli postati doktori koji se bave problemima bolesti zavisnosti.

PHARMACOECONOMICS OF SUBSTANCE ABUSE TREATMENTS

Slavica M. Djukic Dejanovic and Dragan R. Milovanovic

Abstract: There are several effective drugs for some types of drug abuse. However, they are insufficiently used, even in the rich societies, and one of the most important reasons is the high price of the medical treatment. The pharmacoeconomic analyses can be helpful in better understanding of the relationship between benefit and cost of medical treatment, and more effective allocation of limited resources of the health insurance funds. Prevailing opinion is that the treatment of opioid abuse with methadone, and in particular cases with buprenorphine, brings multifaceted benefits, including economic ones. Modern therapeutic programs of tobacco abuse using nicotine formulations and bupropion, have a very suitable cost-effectiveness ratio. In spite of limited therapeutic efficacy of existing drugs for the treatment of alcohol dependence, preliminary pharmacoeconomic studies with acamprosate were encouraging. Broader implementation of pharmacoeconomic analyses are expected from researches in the field of substance abuse, as economic profiles are unknown for numerous existing drugs, such as naltrexone, disulfiram and nortriptyline. In addition, the discovery of more effective drugs are urgently needed because there is no economic benefit without proven clinical effectiveness.

Key words: *substance abuse, treatment, cost-effectiveness, pharmacoeconomics.*

Dr Slavica ĐUKIĆ DEJANOVIĆ, dr sc. med., neuropsihijatar, redovni profesor Psihijatrije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Kragujevcu, Psihijatrijska klinika, KBC ″Kragujevac″, Kragujevac.

Slavica DJUKIC DEJANOVIC, M.D., Ph.D., neuropsychiatrist, professor of Psychiatry, School of Medicine, University of Kragujevac, Psychiatry Clinic, Clinical Hospital Center ″Kragujevac″, Kragujevac.

Literatura

1. Rigotti N. Treatment of tobacco use and dependence. N Engl J Med 2002; 346: 506-12.
2. Fuller RK, Gordis E. Naltrexone treatment for alcohol dependence. N Engl J Med 2001; 345: 1770-71.
3. Wofak A. Drug treatment for opioid dependence. Aust Prescr 2001; 24: 4-6.
4. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complication of cocaine use. N Engl J Med 2001; 345: 351-58.
5. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? J Pharmacol Exp Ther 1998; 285: 931-45.
6. Johnson ME, Brems C, Fisher DG. Unmet treatment needs of drug users in Alaska: correlates and societal costs. Int J Circumpolar Health 1998; 57: 467-73.
7. Seale JP, Seale JD, Alvarado M, Vogel RL, Terry NE. Prevalence of problem drinking in a Venezuelan Native American population. Alcohol Alcohol 2002; 37: 198-204.
8. Hishinuma ES, Nishimura ST, Miyamoto RH, Johnson RC. Alcohol use in Hawaii. Hawaii Med J 2000; 59: 329-35.
9. Liu Z, Zhou W, Lian Z, Mu Y, Cai Z, Cao J. The use of psychoactive substances among adolescent students in an area in the southwest of China. Addiction 2001; 96: 247-50.
10. Chatterjee A, Uprety L, Chapagain M, Kafle K. Drug abuse in Nepal: a rapid assessment study. Bull Narc 1996; 48:11-33.
11. Vučković N. Marihuana. Novi Sad: Izvršni odbor Skupštine grada Novog Sada; 2001.
12. Saponja N, Vuckovic N, Misic-Pavkov G, Zobenica M. Sociodemographic and epidemiologic characteristics of hospitalized alcoholics in Vojvodina. Med Pregl 1996; 49: 119-24.
13. Petrović D. Depresije mladih i droga. Kragujevac: Astra; 1997.
14. Holland P, Mushinski M. Costs of alcohol and drug abuse in the United States, 1992. Alcohol/Drugs COI Study Team. Stat Bull Metrop Insur Co 1999; 80: 2-9.
15. Coleman P. Overview of substance abuse. Prim Care 1993; 20:1-18.

16. Healey A, Knapp M, Astin J, Gossop M, Marsden J, Stewart D, Lehmann P, Godfrey C. Economic burden of drug dependency. Social costs incurred by drug users at intake to the National Treatment Outcome Research Study. Br J Psychiatry 1998; 173: 160-65.
17. Wall R, Rehm J, Fischer B, Brands B, Gliksman L, Stewart J, Medved W, Blake J. Social costs of untreated opioid dependence. J Urban Health 2000; 77: 688-722.
18. Roberts S, Fallon LF Jr. Administrative issues related to addiction in the workplace. Occup Med 2001; 16:509-15.
19. Farrell M, Howes S, Bebbington P, Brugha T, Jenkins R, Lewis G, Marsden J, Taylor C, Meltzer H. Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity. Results of a national household survey. Br J Psychiatry 2001; 179: 432-37.
20. Morris S, Hogan T. The cost-effectiveness of clozapine: a survey of the literature. Clin Drug Invest 1998; 15:137-52.
21. Hall RC, Wise MG. The clinical and financial burden of mood disorders. Cost and outcome. Psychosomatics 1995; 36: S11-S18.
22. Knapp M. Costs of schizophrenia. Br J Psychiatry 1997; 171: 509-18.
23. Matano RA, Wanat SF, Westrup D, Koopman C, Whitsell SD. Prevalence of alcohol and drug use in a highly educated workforce. J Behav Health Serv Res 2002; 29: 30-44.
24. Westermeyer J, Eames SL, Nugent S. Comorbid dysthymia and substance disorder: treatment history and cost. Am J Psychiatry 1998; 155: 1556-60.
25. Gottschalk PC, Jacobsen LK, Kosten TR. Current concepts in pharmacotherapy of substance abuse. Curr Psychiatry Rep 1999; 1: 172-78.
26. Samardžić R, Jašović Gašić M, Marić N, Divac D. Farmakoepidemiologija i farmakoekonomija u psihijatriji. XI Kongres psihijatara Jugoslavije. Vrnjačka Banja 27-30.06.2000. Zbornik rezimea: 218.
27. Janković SM, Đukić Dejanović SM. Drug utilization trends in clinical hospital center ″Kragujevac″ from 1997 to 1999. Indian J Pharmacol 2001; 33: 29-36.
28. French MT. Economic evaluation of drug abuse treatment programs: methodology and findings. Am J Drug Alcohol Abuse 1995; 21: 111-35.

29. Ignjatović M, Ignjatović D, Hosak L. Pharmacoeconomics of the treatment of agoraphobia with panic disorder. Psychiatry Today 2001; 33: 65-72.
30. Williams RL, Karacan I, Moore CA, Hirshkowitz M. Sleep disordes. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds): Comprehensive Textbook of Psychiatry, Vol. II.,6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 1373-1408.
31. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: Validation of an instrument based on ICD-10 criteria. J Psychosom Res 2000; 48:555-60.
32. Đukić Dejanović S, Milovanović DR. Farmakoekonomija antipsihotičke medikacije - nov istraživački izazov. U: Milovanović D, Đukić Dejanović S (ured.): Odabrana poglavlja iz psihijatrije., Beograd - Kragujevac: @EKS; 2000. str. 26-37.
33. Zywiak WH, Hoffmann NG, Stout RL, Hagberg S, Floyd AS, DeHart SS. Substance abuse treatment cost offsets vary with gender, age, and abstinence likelihood. J Health Care Finance 1999; 26: 33-39.
34. Weisner C, Mertens J, Parthasarathy S, Moore C, Hunkeler EM, Hu T, Selby JV. The outcome and cost of alcohol and drug treatment in an HMO: day hospital versus traditional outpatient regimens. Health Serv Res 2000; 35: 791-812.
35. Gerson LW, Boex J, Hua K, Liebelt RA, Zumbar WR, Bush D, Givens C. Medical care use by treated and untreated substance abusing medicaid patients. J Subst Abuse Treat 2001; 20:115-120.
36. Schoenbaum M, Zhang W, Sturm R. Costs and utilization of substance abuse care in a privately insured population under managed care. Psychiatr Serv 1998; 49:1573-78.
37. Anderson DW, Bowland BJ, Cartwright WS, Bassin G. Service-level costing of drug abuse treatment. J Subst Abuse Treat 1998; 15: 201-11.
38. French MT, Salome HJ, Krupski A, McKay JR, Donovan DM, McLellan AT, Durell J. Benefit-cost analysis of residential and outpatient addiction treatment in the State of Washington. Eval Rev 2000; 24: 609-34.
39. Schinka JA, Francis E, Hughes P, LaLone L, Flynn C. Comparative outcomes and costs of inpatient care and supportive housing

for substance-dependent veterans. Psychiatr Serv 1998; 49:946-50.
40. Barnett PG, Swindle RW. Cost-effectiveness of inpatient substance abuse treatment. Health Serv Res 1997; 32: 615-29.
41. Francis E, Marchand W, Hart M, Carter A, Schinka J, Feldman A, Ordorica P. Utilization and outcome in an overnight psychiatric observation program at a Veterans Affairs Medical Center. Psychiatr Serv 2000;51: 92-5.
42. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. (Accessed in May 2002 by http://www.update-software.com/abstracts/mainindex.htm).
43. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software (Accessed in May 2002 by http://www.update-software.com/ abstracts/mainindex.htm).
44. Djukić Dejanović S, Ravanić D. Titration of intravenous dose of naloxone in heroin overdose. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab 1994; 2: 529-30.
45. Barnett PG. The cost-effectiveness of methadone maintenance as a health care intervention. Addiction 1999; 94: 479-88.
46. Yoast R, Williams MA, Deitchman SD, Champion HC. Report of the Council on Scientific Affairs: methadone maintenance and needle-exchange programs to reduce the medical and public health consequences of drug abuse. J Addict Dis 2001; 20:15-40.
47. Avants SK, Margolin A, Sindelar JL, Rounsaville BJ, Schottenfeld R, Stine S, Cooney NL, Rosenheck RA, Li SH, Kosten TR. Day treatment versus enhanced standard methadone services for opioid-dependent patients: a comparison of clinical efficacy and cost. Am J Psychiatry 1999; 156: 27-33.
48. Barnett PG, Zaric GS, Brandeau ML. The cost-effectiveness of buprenorphine maintenance therapy for opiate addiction in the United States. Addiction 2001; 96: 1267-78.
49. Hughes JR. The future of smoking cessation therapy in the United States. Addiction 1996; 91: 1797-1802.
50. Croghan IT, Offord KP, Evans RW, Schmidt S, Gomez-Dahl LC, Schroeder DR, Patten CA, Hurt RD. Cost-effectiveness of treating

nicotine dependence: The Mayo Clinic experience. Mayo Clin Proc 1997; 72: 917-24.
51. Stapleton JA, Lowin A, Russell MA. Prescription of transdermal nicotine patches for smoking cessation in general practice: evaluation of cost-effectiveness. Lancet 1999; 354: 210-15
52. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. JAMA 2000; 283: 3244-54.
53. Harris JR, Schauffler HH, Milstein A, Powers P, Hopkins DP. Expanding health insurance coverage for smoking cessation treatments: experience of the Pacific Business Group on Health. Am J Health Promot 2001; 15: 350-56.
54. Friend K, Levy DT. Smoking treatment interventions and policies to promote their use: a critical review. Nicotine Tob Res 2001; 3: 299-310.
55. Levy DT, Friend K. A simulation model of policies directed at treating tobacco use and dependence. Med Decis Making 2002; 22: 6-17.
56. Wu JY, Jin H, Schloss JV, Faiman MD, Ningaraj NS, Foos T, Chen W. Neurotoxic effect of acamprosate, n-acetyl-homotaurine, in cultured neurons. J Biomed Sci 2001; 8: 96-103.
57. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. N Engl J Med 2001; 345:1734-39.
58. Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. JAMA 1999; 281: 1318-25.
59. Rychlik R, Paschen B, Kirchhoff D, Daniel D, Pfeil T, Kilburg A. Adjuvant drug treatment of alcoholism with acamprosate: between sectoral budgets and disease management. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 899-904.
60. Daley M, Argeriou M, McCarty D, Callahan JJ Jr, Shepard DS, Williams CN. The impact of substance abuse treatment modality on birth weight and health care expenditures. J Psychoactive Drugs 2001; 33: 57-66.
61. Daley M, Argeriou M, McCarty D, Callahan JJJr, Shepard DS, Williams CN. The costs of crime and the benefits of substance

abuse treatment for pregnant women. J Subst Abuse Treat 2000; 19: 445-58.
62. French MT, Roebuck MC, McLellan AT, Sindelar JL. Can the Treatment Services Review be used to estimate the costs of addiction and ancillary services? J Subst Abuse 2000; 12: 341-61.
63. Salome HJ, French MT. Using cost and financing instruments for economic evaluation of substance abuse treatment services. Recent Dev Alcohol 2001; 15: 253-69.
64. Sosin MR, D'Aunno T. The organization of substance abuse managed care. Recent Dev Alcohol 2001; 15:27-49.
65. Lennox RD, Scott-Lennox JA, Holder HD. Substance abuse and family illness: evidence from health care utilization and cost-offset research. J Ment Health Adm 1992; 19: 83-95.
66. Hall JA, Huber DL. Telephone management in substance abuse treatment. Telemed J E Health 2000; 6: 401-07.
67. Patterson MA, Patterson L, Patterson SI. Electrostimulation: addiction treatment for the coming millennium. J Altern Complement Med 1996; 2: 485-91.