

Badanie kosztów leczenia schizofrenii

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii

Lata osiemdziesiąte to okres rozwoju badań farmakoekonomicznych. Obecnie, gdy kryzys ekonomiczny wymusza ograniczenie wydatków na osłonę socjalną i leczenie, farmakoekonomia często jest niesłusznie rozumiana jako tendencja do ograniczenia użytkowania leków, a nie jako dążenie do optymalizacji terapii. W dążeniu tym, jak pisze T. Chruściel (1996): *Kryteria skuteczności powinny grać zasadniczą rolę. Jasne, czytelne i zrozumiałe kryteria skuteczności działania leków związane z kryteriami bezpieczeństwa ich działania powinny uzupełnić nasze normy prawne. Skuteczność leku w ściśle określonych wskazaniach i warunkach powinna być podstawową wytyczną i przedmiotem badań farmakoekonomicznych, które pączkują dopiero w naszym kraju. Wbrew popularnym poglądom, farmakoekonomia nie jest nauką o minimalizacji kosztów leczenia, lecz nauką o maksymalizacji korzyści dla pacjenta, a tym samym dla lekarza.*

W ostatnich latach w farmakoterapii psychoz zarysował się nowy problem. Wprowadzono wiele nowych leków, często znacznie droższych od dawno stosowanych. Większość z nich jest bardzo aktywnie reklamowana, chociaż wartość nowych leków nie jest równa. Upowszechnienie niektórych istotnie stanowi postęp w leczeniu, jeśli są – jak klozapina w schizofreniach lekoopornych – skuteczniejsze lub powodują mniej uciążliwych objawów niepożądanych (jak np. rysperydon).

Jeszcze znacznie zwiększyły się wydatki związane z terapią innych schorzeń (jak np. wynikające z wprowadzenia leków przeciwnowotworowych, centoksyny, interleukiny, leczenia operacyjnego serca itp.).

Sytuacja ta spowodowała konflikt pomiędzy etycznie słusznymi argumentami klinicystów za wyborem lepszych leków a uzasadnianymi ekonomicznie naciskami administracyjnymi do stosowania najtańszych metod leczenia.

Kompromisowym wyjściem z tej sytuacji stała się zmiana w sposobie obliczania kosztów leczenia, zaczęto bowiem uwzględniać, poza wydatkami na leki i opiekę medyczną, także korzyści terapii, nie tylko krótkotrwałej, ale i w okresie wielomiesięcznym i wieloletnim.

W wielu krajach (np. w USA, w Japonii, Kanadzie i Australii) wyniki analiz farmakoekonomicznych, obejmujących ocenę kosztu i efektywności leczenia i jego wpływu na jakość życia chorych, stanowią podstawę do zaliczenia leku do refundowanych. Badania farmakoekonomiczne powinny być prowadzone równoległe z badaniami klinicznymi. Zależność obu procesów badawczych i plan badań farmakoekonomicznych przedstawili Data i in. (1995).

Bardzo często dane będące podstawą oceny są niepełne (Mc Crone i Weich 1996). W badaniach klinicznych możliwe jest zazwyczaj uwzględnienie tylko kosztów związanych z leczeniem szpitalnym. Na całkowity koszt leczenia chorych na schizofrenię składają się koszty bezpośrednie, pośrednie, ukryte i niewymierne.

Koszty bezpośrednie dotyczą leczenia choroby: postępowania diagnostycznego, wydatków na leki psychotropowe i stosowane do leczenia objawów niepożądanych i powikłań kuracji. Do kosztów bezpośrednich, związanych z leczeniem instytucyjnym, zalicza się koszt leczenia ambulatoryjnego, szpitalnego w oddziałach całodobowych, dziennych, w oddziałach dla przewlekle chorych, koszty związane z terapią zajęciową, interwencjami psychologów i innych terapeutów.

Koszty pośrednie, związane z leczeniem w środowisku, obejmują koszty wizyt lekarskich, pielęgniarek środowiskowych, ośrodków zdrowia, ośrodków interwencji kryzysowych, ośrodków drop-in i pobytu dziennego.

Koszty pośrednie obejmują wydatki związane z opieką wynikającą z innych, niż objawy psychozy, przyczyn. Zalicza się tu koszty leczenia u innych lekarzy specjalistów, w innych oddziałach, leczenia dentystrycznego, fizjoterapii, wydatki na inne służby medyczne, a także koszt służb socjalnych, pogotowia, warsztatów zajęciowych, pracowni rehabilitacyjnych, grup spotkaniowych, agencji prawnych, rzeczników praw pacjenta, doradztwa, treningów, grup społecznych działających charytatywnie na rzecz chorych, zasiłków, rent, wydatków związanych ze skutkami choroby (przestępczością, przedwczesnymi zgonami).

Koszty ukryte to wydatki związane z utratą produktywności, utratą pracy potencjalnie możliwej lub uprzedniej, strat czasu pracy i czasu wolnego u znajomych i krewnych pacjenta.

Koszty niewymierne to ponoszone przez chorego cierpienie, ból, spadek jego poziomu życia, niezależności, a także obciążenia i spadek poziomu życia przypadające na bliskich chorego.

Koszt związany z leczeniem chorych na schizofrenię jest duży. Według danych brytyjskich w 1989 roku (Bosanquet i Zajdler 1993) koszt opieki psychiatrycznej wyniósł w Wielkiej Brytanii 1 760 mln funtów, w tym:

hospitalizacje kosztowały	1 250 mln
inne formy leczenia szpitalnego i środowiskowego	275 mln
opieka podstawowa (GP)	160 mln
leki	75 mln

Włączając straty związane z utratą pracy przez chorych i wynikające ze zmniejszenia czasu pracy ich bliskich, roczny koszt został obliczony na 2,7 bln funtów.

Duży koszt leczenia schizofrenii wiąże się z częstym występowaniem choroby, ale także, a może przede wszystkim, z jej specyfiką: przewlekłym często nawracającym przebiegiem, z powodowaniem często trwałej inwalidyzacji, z brakiem poprawy mimo leczenia i z częstą odmową współpracy i przyjmowania leków (Andreasen 1991, Kissling 1991b).

Większość wydatków wynika z długotrwałych hospitalizacji. Koszt ten jest oceniany przez Moscarelli i in. (1991) na 50%, a przez Andrews i wsp. (1985) aż na 90% bezpośrednich kosztów leczenia. Chorzy z rozpoznaniem schizofrenii stanowią około 20–30% osób leczonych w szpitalach psychiatrycznych (w USA – 25%, we Francji – 24%, w Polsce – 29%), przy czym wielu chorych przebywa w szpitalach bardzo długo, ponad rok, np. we Francji – 60% (Souetre 1993), w Polsce – 42% (Rocznik Statystyczny IPiN, 1994).

Koszt leków stosowanych w schizofrenii wynosi kilka procent nakładów finansowych ponoszonych w związku z chorobą (w Polsce wynosi 4,5% – Langiewicz 1995).

Koszt leczenia ambulatoryjnego chorych na schizofrenię, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi na leczenie stacjonarne, jest niski. Miesięczna hospitalizacja według obliczeń Wisteda (1992) wynosi tyle, co ambulatoryjne leczenie neuroleptykiem w formie depot przez 50–100 lat (w zależności od preparatu).

Według obliczeń Davies i Drummond (1990) koszt bezpośredni opieki przypadającej na jednego chorego wyniósł w ciągu roku 1 670 funtów, przy czym przewlekłe hospitalizacje pochłonęły 74% kosztów.

Bilans kosztów leczenia schizofrenii (Souetre 1993) powinien obejmować:

- ekonomiczne obciążenie społeczeństwa i systemu opieki zdrowotnej,
- strukturę kosztów, tzn. stosunek pomiędzy kosztami bezpośrednimi i pośrednimi poniesionymi przez samego chorego i jego otoczenie a wydatkami zakładów opieki zdrowotnej,
- zależność pomiędzy nasileniem choroby i jej przebiegiem a ponoszonymi kosztami leczenia,
- skuteczność i efektywność nowych sposobów leczenia.

Zbadanie tych zależności wymaga uwzględniania wielu danych, których uzyskanie jest tylko częściowo możliwe z ocen klinicznych. Oceny kliniczne pozwalające na określenie efektywności leczenia można przeprowadzić kilkoma metodami. Jedną z nich dotyczy badania zależności pomiędzy kosztem leku a korzyścią wynikającą z jego stosowania. Ocena efektywności wynika z porównania stopnia i jakości poprawy klinicznej uzyskanej podczas stosowania standardowego i ocenianego leku. Ocena jest przedstawiana jako różnica w nasileniu objawów i objawów niepożądanych towarzyszących leczeniu. Jeśli zastosowanie nowego leku przynosi większą poprawę objawową, a leczeniu towarzyszy mniej objawów niepożądanych niż przy stosowaniu nowego leku, można nowy lek ocenić jako bardziej wartościowy z punktu widzenia efektywności klinicznej.

Aby jednak uznać lek za bardziej wartościowy niezbędne jest przeprowadzenie, oprócz oceny klinicznej, także badania kosztów samego leku i wpływu tego leku na poprawę życia chorych. Prawidłowa ocena zmiany jakości życia jest bardzo trudna, gdyż wielka zmienność warunków istniejących przed leczeniem i ich wzajemne powiązania uniemożliwiają skonstruowanie dobrych

metod (Andreasen 1991, Everst i Ament 1995), aczkolwiek często stosuje się aż 10 różnych skal (Lehman 1996).

Skale te pozwalają na zapis danych dotyczących funkcjonowania społecznego i zawodowego, samopoczucia i dolegliwości fizycznych, lecz duża różnorodność tych danych i ich powiązania uniemożliwiają badanie oceny zależności pomiędzy tymi danymi a efektywnością konkretnych metod leczenia.

Teoretycznie prawidłowe badanie czynników ekonomicznych związanych z leczeniem powinno oceniać, oprócz wyników badania klinicznego i poprawy jakości życia, także analizę kosztów i efektywności, analizę korzyści i kosztów oraz kosztów użytkowania leków. Wykonanie takich analiz utrudnia brak danych pozwalających na oceny ekonomiczne. Dane potrzebne do pełnej analizy powinny zawierać:

- dane o śmiertelności występującej przy stosowaniu danego leczenia
- pomiar kosztu:
 - a) hospitalizacji
 - b) opieki środowiskowej
 - c) wizyt domowych
 - d) innych form opieki (np. oddziałów dziennych)
 - e) badań laboratoryjnych
 - f) samego leku (cena)
 - g) innych kosztów (np. transportu chorego, porad prawnych)
 - h) kosztu oceny
- pomiar wydajności pracy:
 - a) czasu pracy
 - b) czasu płatnej pracy i pracy chronionej
- ocenę zmiany jakości życia.

W większości prac poświęconych opłacalności leczenia, oceniany jest jedynie koszt hospitalizacji i innych form leczenia instytucjonalnego (Meltzer i in. 1993, Kamlet i in. 1992). Wynika to także ze specyfiki schizofrenii, choroby charakteryzującej się tendencją do przewlekłego przebiegu. Narzędzia oceny stosowane w medycynie ogólnej są nieodpowiednie do oceny u chorych na przewlekłe psychozy. Pomiar wydajności pracy na przykład nie pozwala na pełną ocenę możliwości pacjenta, jest zdeterminowany sytuacją (wielu chorych jest rencistami i nie ma możliwości podjęcia dobrze płatnej pracy). Oceny jakości życia opierają się na subiektywnych wypowiedziach na pytania ogólnej natury, co nie pozwala na ocenę szczegółową (Thompson 1986).

Wartość subiektywnej oceny stosowanego leku także jest kwestionowana. Ocenę opiera się na odpowiedzi pacjenta na pytanie, ile byłby gotów zapłacić za lek lub leczenie jego choroby lub czy brałby dany lek nawet wtedy, gdy jego przyjmowanie groziłoby poważnymi powikłaniami. Udzielane odpowiedzi mogą wiązać się nie tyle z rzeczywistą oceną leku, co ze zmienionym przez psychozę stosunkiem do życia i choroby lub z indywidualnym szacowaniem wartości pieniędzy. Często też chorzy zamożniejsi są leczeni droższymi lekami, nie są także spełnione podstawowe warunki doboru badanych do ocenianych

grup. Toteż zarówno metody stosowane do oceny jakości życia, jak i pracy u przewlekle chorych psychicznie często są krytykowane i uważane za niemiarodajne (Thompson 1986, Lehman 1996).

Ekonomiści często proponują ocenę wartości leku na podstawie ilości zużycia leku, metodzie tej sprzeciwia się ogół świata lekarskiego (Zarkin i in. 1995).

Ocena efektywności i kosztów leczenia jest zazwyczaj przedstawiana jako porównanie wydatków i wyników leczenia badanymi metodami lub poszczególnymi lekami. Wyniki zazwyczaj przedstawia się za pomocą obliczenia zwiększenia kosztu w stosunku do wydatków wyjściowych w przeliczeniu na dzień lub rok. Zdaniem wielu autorów wyniki te często nie odzwierciedlają rzeczywistych korzyści wynikających z poniesionych wydatków.

Analizy kosztów i użyteczności porównują wyniki leczenia, uwzględniając też zmianę jakości życia związaną z badaną metodą terapii (Drummond i in. 1987), bowiem oceniają wpływ leczenia na zmianę w ciągu długości życia. Uwzględnia się w nich poprawę funkcjonowania w ciągu lat życia po zastosowaniu nowego leku.

Zwykle porównuje się okres dobrego funkcjonowania (health-years-equivalent HYE) w porównaniu do okresu gorszego funkcjonowania lub z okresem modyfikacji przystosowania (QALY – qualify-adjustment-years).

Analiza kosztów i efektywności (CEA) obejmuje badanie kosztu schorzenia, analizę kosztów i korzyści oraz kosztu użyteczności. CEA wymaga obliczenia kosztu przypadającego na jednostkę poprawy. W zakres kosztu wchodzi wydatki na opiekę medyczną, ale i inne związane z badaniami i leczeniem.

Weinstein i Stason (1977) uznali, że globalny koszt leczenia C wynosi:

$$C = \Delta C_{rx} + \Delta C_{se} - \Delta C_{morb}$$

ΔC_{rx} = koszty bezpośrednio leczenia (wszystkich form) badań i leków

ΔC_{se} = koszt leczenia objawów niepożądanych

ΔC_{morb} = potencjalne oszczędności, np. wynikające z poprawy przebiegu choroby (np. z zapobieżeniu nawrotowi).

Wskaźnikami efektywności w analizie CEA może być wskaźnik poprawy objawowej, stopień remisji, długość poprawy, ocena jakości życia związana ze stanem zdrowia (HRQL) lub ocena jakości życia w odniesieniu do całego przebiegu życia (QALY). Mierzona jest ona stosunkiem długości zmiany funkcjonowania pod wpływem leku standardowego w latach do okresu poprawy funkcjonowania i jakości życia pod wpływem nowego leku w kolejnych latach życia. Ocenianym wskaźnikiem jest ogólne wrażenie, jakie wywiera choroba i stosowane leki.

Efektywność leczenia mierzona za pomocą QALY określa równanie:

$$E = \Delta Y + \Delta Y_{morb} - \Delta Y_{se}$$

w którym ΔY oznacza przewidywaną liczbę lat bez poprawy, ΔY_{morb} – lat życia zmienionych korzystnie (np. bez nawrotu choroby), a ΔY_{se} objawów ubocznych leczenia. Gdy okres oceny rozciąga się na czas dłuższy niż rok, wydatki oblicza się według aktualnych cen (obniżając wartość).

Rezultat oceny farmakoekonomicznej badanego leku przedstawia schemat 1.

Schemat 1

		poprawa zdrowia	
		+	-
Koszty medyczne	+	A:?	B:odrzucić
	-	C:przyjąć	D:??

Znak „+” wskazuje na to, że nowy lek wywiera większe działanie i po leczeniu nim uzyskano lepszy stan zdrowia. Znak „-” wskazuje na to, że nowy lek działał mniej skutecznie lub stan zdrowia po jego stosowaniu był gorszy niż po leku alternatywnym. Wynik B (lek słabiej działający, wyższe koszty) i C (tańsze leczenie, większy efekt terapeutyczny) rozstrzygają jasno o wartości leku. W sytuacji D decyzja o wprowadzeniu leku zależy od tego, jak istotne były gorsze wyniki dotyczące stanu zdrowia i jak ważne jest uzyskanie oszczędności w stosunku do aktualnie stosowanego leczenia. Analiza zgodności poszczególnych ocen może wykazać, jakie niedostatki w stanie zdrowia wiązałyby się z minimalizacją kosztu leczenia. Przy równych kosztach medycznych rozstrzyga stopień poprawy klinicznej lub HRQL. Najczęściej z analizy wynika, że koszt nowego leku jest większy, a stan zdrowia po leczeniu nim lepszy. W tych przypadkach dzieli się różnicę kosztu przez jednostkę poprawy zdrowia.

Wyniki analizy powinny być oceniane w kontekście specyfiki choroby (np. zmiany ciężkości objawów, stopnia i długości remisji) oraz wyników badania jakości życia (HRQL) lub jego poprawy (QALY) w ciągu lat życia. Przy porównywaniu dwóch leków stosunek kosztów i efektywności (CER) wynika z obliczenia

$COST_1 - COST_2$ różnica kosztów leczenia dwoma lekami przewidywana w okresie całego życia

$CER = \frac{COST_1 - COST_2}{QALY_1 - QALY_2}$ różnica w stopniu poprawy i jakości życia w ciągu życia związana ze stosowaniem obu leków

Chociaż nie ma reguł określających wartość tej samej analizy, ekonomiści sugerują, że wartość niższa niż 20 000 do 50 000 dolarów świadczy o przydatności ocenianego leku (Revicki i Luce 1995).

Jakość życia związana ze stanem zdrowia (HRQL)

HRQL (Revicki 1993) to zależność pomiędzy leczeniem lub postępem choroby a samopoczuciem i funkcjonowaniem chorego. Do jego oceny stosowano wiele pomiarów obejmujących funkcje fizyczne, psychologiczne, poznawcze i społeczne, stosunek do zdrowia i objawów choroby. Pomiar ten winien rozpatrzyć szeroki zakres zmian wpływu rodzaju leczenia na funkcjonowanie i samopoczucie pacjenta, obejmując też tradycyjnie rozumiane bezpieczeństwo i skuteczność leczenia.

Metodą preferowaną w badaniu efektywności leczenia są meta-analizy badań klinicznych. Skonstruowano wiele symulacji matematycznych, jak np. model tranzycyjny Markova. Jego struktura wynika z uwzględniania danych z literatury medycznej, badań klinicznych i oceny przez ekspertów leczenia w konkretnych sytuacjach.

Meta-analiza (Dickerson i Berkin 1992) to metoda przydatna przede wszystkim do oceny wyników leczenia wielu różnych badań klinicznych. Koszty medyczne mogą być wyprowadzane z danych dostępnych z zespołów opieki zdrowotnej lub na podstawie modelu ocen praktycznych. Zmierzają one do powiązania działań klinicznych i praktycznych (stosowania terapii i jej kosztu) z oceną wyników leczenia.

Do oceny użyteczności leków w schizofrenii i innych przewlekłych psychoz, które charakteryzuje tendencja do nawrotów i przewlekłego przebiegu, powinno się stosować model uwzględniający potrójny dynamiczny kontekst, uwzględniający potencjalne źródło oszczędności z powodu redukcji nasilenia i długości ostrych epizodów i zysków wynikających z zapobiegania zaostrzeniom.

Zdaniem Zarkina (Zarkin i in. 1995) trójramienny model obejmuje wyniki badań klinicznych, inne możliwości leczenia i wyniki leczenia. Można w tym modelu badać następstwa zmian zachodzących w leczeniu i rozwoju choroby i ich powiązania z krótkotrwałymi i długofalowymi badaniami klinicznymi oraz swoistym dla choroby przebiegiem niezależnym od leczenia.

Badań kosztów i korzyści wynikających ze stosowania leków w psychiatrii w okresie 1979–1990 było niewiele (tylko 9 w porównaniu z 200 studiami poświęconymi innym lekom). Wynika to z dużych trudności metodologicznych wykonania rzetelnych pomiarów.

Oceny kosztów leczenia schizofrenii zwykle nie uwzględniają czynnika lekooporności ani stabilizacji poprawy samopoczucia (Matheson i in. 1993). Nieliczne prace, w których porównywano koszt leczenia długotrwałego (Reid i in. 1994, Meltzer i Cola 1994, Revicki i in. 1990, Kerwin 1996) wykazały, że stosowanie najdroższego leczenia klozapiną (roczny koszt leku w Wielkiej Brytanii wynosi ok. 1800 funtów) w porównaniu do chlorpromazyny lub haloperydolu (250–300 funtów rocznie), przy uwzględnieniu kosztów leczenia nawrotów, jest bardziej opłacalne. Barnes i Curson (1995) wykazali, że uwzględnienie dłuższego okresu stosowania neuroleptyków w formie depot (roczny koszt najdroższego z nich klopentyksolu depot wynosi 353 funtów) pozwala

na istotne obniżenie kosztu leczenia. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów niechętnie przyjmujących neuroleptyki oraz psychoz lekoopornych (Barnes 1996).

Warunkiem obniżenia ryzyka nawrotu, wymagającego hospitalizacji, jest współpraca pacjenta. W wielu pracach dowiedziono istnienie związku między współpracą pacjenta w leczeniu podtrzymującym i profilaktycznym a zmniejszeniem się liczby i ciężkości nawrotów (Kissling 1991b, Davis i in. 1993, Johnson i in. 1984). Weiden i Olfson (1995) oceniali związek między ryzykiem nawrotu psychozy a brakiem współpracy i lekoopornością. Zdaniem tych autorów 60% kosztów hospitalizacji w schizofreniach wynika z jej lekooporności, pozostałe wynikają z braku współdziałania chorego. Ocena czynników związanych ze współpracą pacjenta (compliance) jest jednak trudna i dotychczas nie opracowano standaryzowanego narzędzia.

W długotrwałych ocenach korzyści i kosztów leczenia profilaktycznego za najbardziej przydatną metodę uznaje się badanie prowadzone metodą tzw. lustrzanego odbicia. Polega ono na porównywaniu oceny klinicznej i kosztu leczenia w tak samo długim odcinku czasu u tych samych chorych. Takie porównanie pozwala na pominięcie wielu zmiennych zwykle utrudniających ocenę. Co prawda początkowo metodzie tej zarzucano, że (w przypadku stosowania leków depot) nie uwzględnia ona wpływu na efekt terapeutyczny częstych kontaktów z lekarzem (Blackwell i in. 1968), ale w późniejszych pracach przeprowadzonych w warunkach podwójnie ślepych prób okazało się, że ten czynnik nie ma istotnego wpływu na wyniki (Hirsch 1980, Gardos i Cole 1976, Johnson 1984).

Oceny bilansujące koszt leczenia w schizofrenii wykazały, że długotrwałe stosowanie nawet najdroższych neuroleptyków (np. klozapiny) jest nie tylko korzystniejsze, ale i obniża koszt leczenia (Davies i Drummond 1993, Meltzer i in. 1995, Wistedt 1992, Kissling 1991a). Optymalizacja kosztów leczenia schizofrenii wynika nie tylko z właściwego doboru leków w ostrym okresie choroby, ale także z prawidłowo prowadzonej profilaktyki nawrotów, zmierzającej do zmniejszenia liczby hospitalizacji i ułatwiającej rehabilitację (Andrews i in. 1991, Goldberg 1991, Weiden i Olfson 1995).

Piśmiennictwo

1. Andreasen N.C.: Assessment issues and the cost of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1991, 17(3), 475–482.
2. Andrews G., Hall W., Goldstein G., Lapsley H., Bartels R., Silove D.: The economic of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1985, 42, 537–543.
3. Andrews G.: Cost of schizophrenia revisited. *Schizophr Bull.* 1991, 17(3), 389–394.
4. Barnes T. R. E., Curson D. A.: Long-acting depot antipsychotics: a risk-benefit assessment. *Drug Safety* 1995, 10, 464–479.
5. Barnes T. R. E.: Cometary response to professor Kerwin. *Psychiatr. Bull.*, 1996, 20, 26–29.
6. Blackwell B., & Shepherd M.: Prophylactic lithium: another therapeutic myth? Examination of evidence to date. *Lancet*, 1968, 968–971.

7. Bosanquet N., Zajdler A.: Psychopharmacology and the ethics of resource allocation. *Brit. J. Psychiatry*, 1993, 162, 29–32.
8. Capri S.: Methods for evaluation of the direct and indirect costs of longterm schizophrenia, *Acta Psychiatr. Scand.* 1994, (suppl. 382), 80–83.
9. Chruściel T. L.: Problemy farmakoterapii. *Gazeta Lek.* 1996, 1, 31.
10. Data J. L., Willke R. J., Barnes J. R., Di Roma P. J.: Re-engineering drug development: Integrating pharmacoeconomic research into the drug development process. *Pharmacol. Bull.*, 1995, 31, 67–73.
11. Davies L. M., Drummond M. P.: The economic burden of schizophrenia. *Psychiatric Bull.* 1990, 14, 522–525.
12. Davies L. M., Drummond M. F.: Assessment of costs and benefits of drug therapy for treatment-resistant schizophrenia in the United Kingdom. *Brit. J. Psychiatry* 1993, 162, 38–42.
13. Davis J. M., Kane J. M., Marder S. R., Brauzer B., Gierl B., Schooler N., Casey D. E., Hassan M.: Dose response of prophylactic antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 1993, 54 suppl, 24–30.
14. Dickerson K., Berkin J. A.: Meta-analysis: state – of – the – science. *Epidemiol. Rev.*, 1992, 14, 154–176.
15. Drummond G. W., Stoddart G. L., Torrance G. W.: Methods for the economic evaluation of health care programs. Oxford University Press, Oxford, 1987.
16. Evers S. M. A. A., Ament A. J. H. A.: Cost of schizophrenia in the Netherlands. *Schizophr. Bull.*, 1995, 21(1), 141–153.
17. Gardos G., Cole J. O.: Maintenance antipsychotic therapy; is the cure worse than the disease? *Am. J. Psychiatry*, 1976, 133, 32–36.
18. Goldberg D.: Cost-effectiveness studies in the treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr. Bull.*, 1991, 17(3), 453–460.
19. Herd de M., Thys E., Boydens J., Gilis P., Kesteloot K., Verhaegen L., Penskens J.: Treatment costs of schizophrenic patients. *Schiz. Res.* 1996, 18, 2–3, 241.
20. Hirsch S. R.: Current trends in the medical treatment of schizophrenia w: *Current Trends in Treatment in Psychiatry*, London, 1980.
21. Kamlet M., Paul N., Greenhouse J., Kupfer D., Frank E., Wade M.: Cost utility analysis of maintenance treatment for recurrent depression. *Mental Health Clinic Research Center*, 1992, 26.
22. Kerwin R. W.: An essay on the use of new antipsychotic. *Psychiatr. Bull.* 1996., 20, 23–26.
- 23a. Kissling W.: Duration of neuroleptic maintenance treatment w: Kissling W.(red.): Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. Springer, Berlin–Budapest, 1991, 94–112.
- 24b. Kissling W.: The current unsatisfactory state of relapse prevention in schizophrenic psychoses suggestions for improvement. *Clin. Neuropharmacol.*, 1991, (suppl. 14) 2, 33–44.
25. Langiewicz W.: Analiza kosztów hospitalizacji psychiatrycznych w Polsce w 1994 roku (w druku).
26. Lehman A. F.: Measures of quality of life among persons with severe and persistent mental disorders. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, 1996, 31, 78–88.
27. Matheson L. A., Cock H. M., Mc Kenna P. J. i in.: Purchasing care for patients with schizophrenia. *Health Policy Unit Review No 5.* England, Daniels Publishing, 1993.
28. Mc Crone P., Weich S.: Mental health care costs: paucity of measurement. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, 1996, 31, 70–77.
29. Meltzer H. Y., Cola P. A.: The pharmacoeconomics of clozapine: a review. *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55 (suppl. B) 161–165.
30. Meltzer H. Y., Cola P., Way L., Thompson P. A., Bastani B., Davies M. A., Snitz B.: Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic – resistant schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 1630–1638.
31. Moscarelli M., Capri S., Neri L.: Cost evaluation of chronic schizophrenic patients during the first 3 years after the first contact. *Schizophr. Bull.*, 1991, 17(3), 421–426.
32. Reid W. H., Moson M., Topral M.: Savings in hospital bed days related to treatment with clozapine. *Hosp. Comm. Psychiatry*, 1994, 45, 261–264.

33. Revicki D. A., Luce B. R.: Pharmacoeconomics research applied to psychopharmacology development and evaluation. *Psychopharmacol Bull.*, 1995, 31, 57–65.
34. Revicki D. A., Luce B. R., Wexler J. M. i in.: Cost-effectiveness of clozapine for treatment resistant schizophrenic patients. *Hosp. Comm. Psychiatr.*, 1990, 41, 850–854.
35. Rocznik Statystyczny 1994. Zakłady psychiatrycznej oraz neurologicznej opieki zdrowotnej, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 1995.
36. Souetre E. J.: Health economics: a new research area. w: Jones B. (red.): The cost of schizophrenia. Proceedings of the 9-th World Congress of Psychiatry, June, 1993 Rio de Janeiro 1–9.
37. Thompson M.: Willingness to pay and accept risks to cure chronic disease. *Am. J. Public Health*, 1986, 76, 392–396.
38. Weiden P. J., Olfson M.: Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 1995, 21(3), 419–429.
39. Weinstein M. C., Stason J. B.: Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N. Engl. J. Med.* 1977, 296, 716–721.
40. Wisted B.: A panel of experts w: Michels R.(red.): The cost of schizophrenic relapses. Proceedings of 18 CINP, Nice. Raven Press, New York, vol 15, 1, 166.
41. Zarkin G. A., Grabarski H. G., Mauskopf J., Bannerman H. A., Weiser R. H.: Economic evaluation of drug treatment for psychiatric disorders: the new clinical trial protocol. *Psychopharmacology*. w: Bloom F. E., Kupfer D. J. (red.): The fourth generation of progress. Raven Press, New York, 1995, 1897–1905.